

Nemoci krve a krvetočných orgánů



- Anatomie a fyziologie krvetvorby
- Poruchy pluripotentní kmenové buňky
- Poruchy červené krevní řady
- Poruchy bílé krevní řady
- Poruchy koagulace
- Vyšetřovací metody a další praktické aspekty

Krev

= suspenze **krevních buněk** v **krevní plazmě**

- **Funkce:**

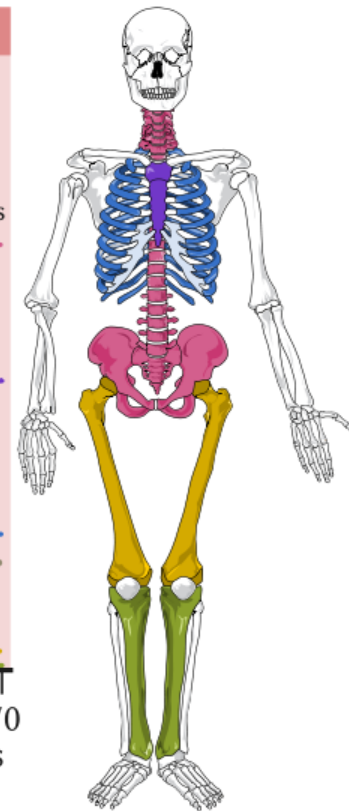
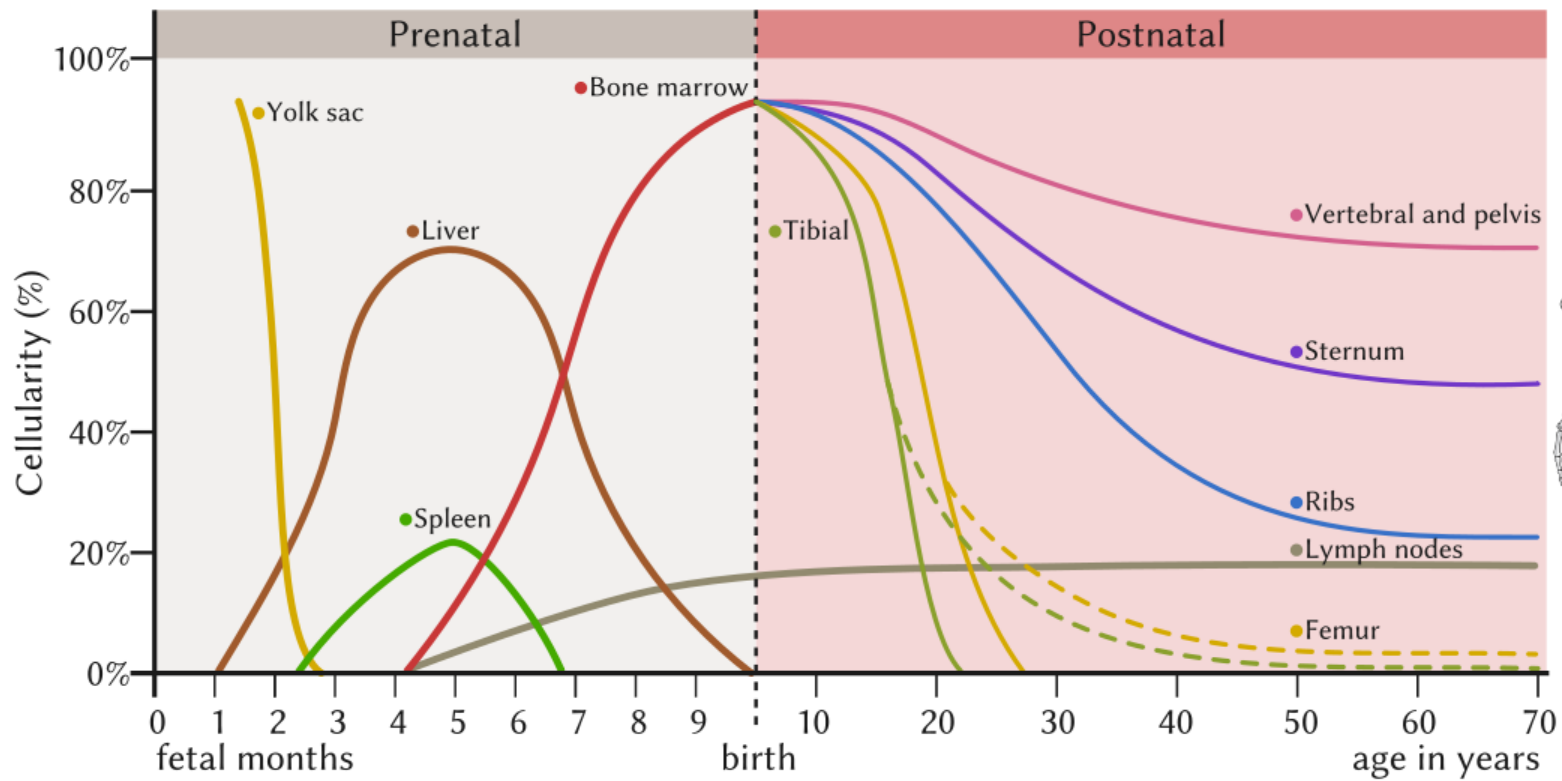
- Transport (dýchacích plynů, živin, hormonů, vitaminů, zplodin metabolismu),
- Termoregulace,
- Udržování stálého vnitřního objemu a onkotického tlaku,
- Udržování acidobazické rovnováhy (stálost pH),
- Imunitní funkce
- Zástava krvácení (hemostáza) a srážení krve (hemokoagulace).

Krvetvorba (hematopoeza)

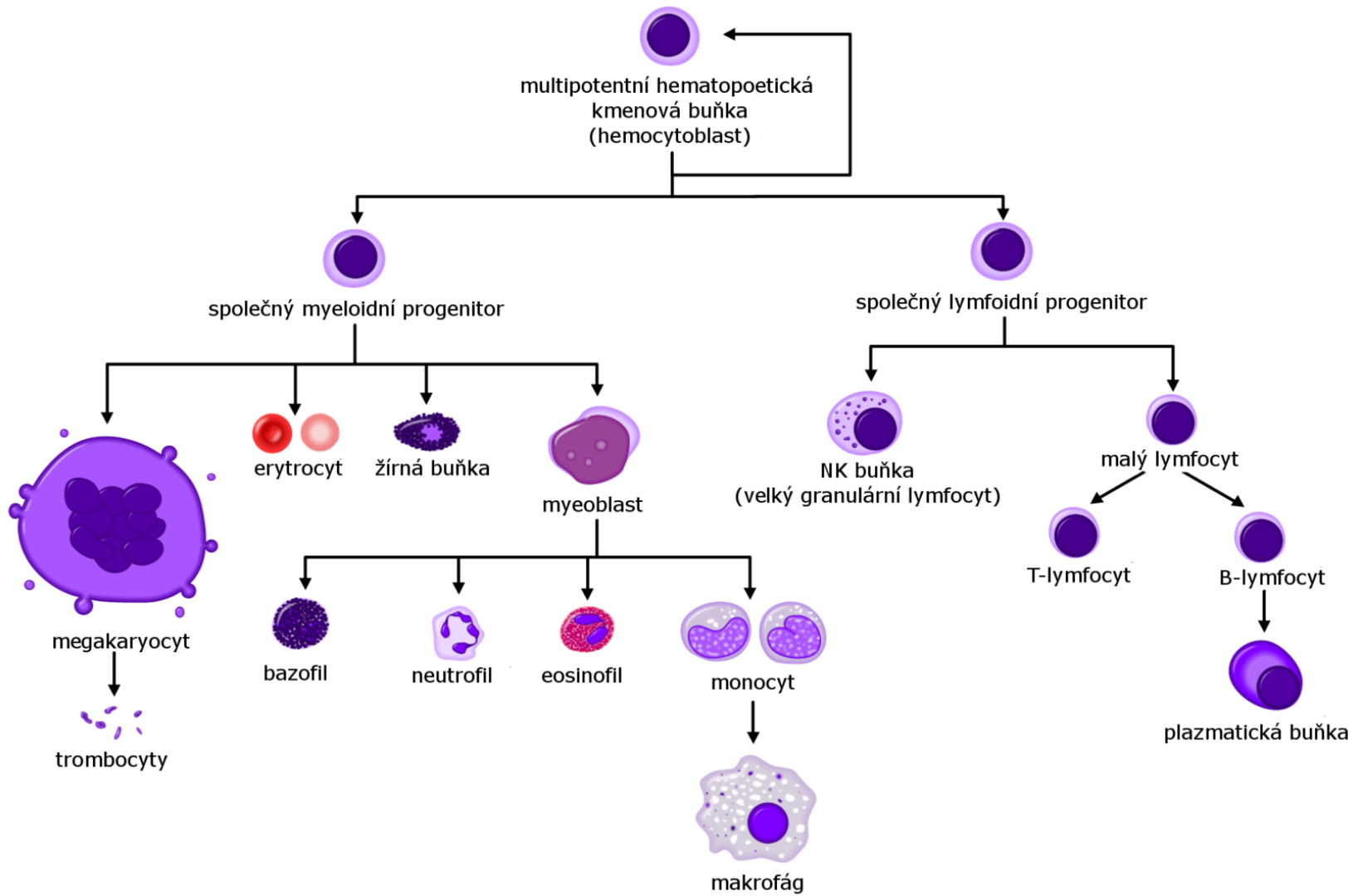
= tvorba krevních **buněčných** komponent

- Probíhá jako **neustálá** obnova krevních elementů po celý život = množení (**proliferace**) a mnohostupňové vyžívání (**maturace a diferenciace**)
- Je regulovaná **cytokiny** – např. růstovými faktory (GM-CSF, G-CSF, TPO, EPO), interleukiny (IL1-IL?)...
- v průběhu vývoje jedince **se mění její intenzita** v jednotlivých krvetvorných orgánech

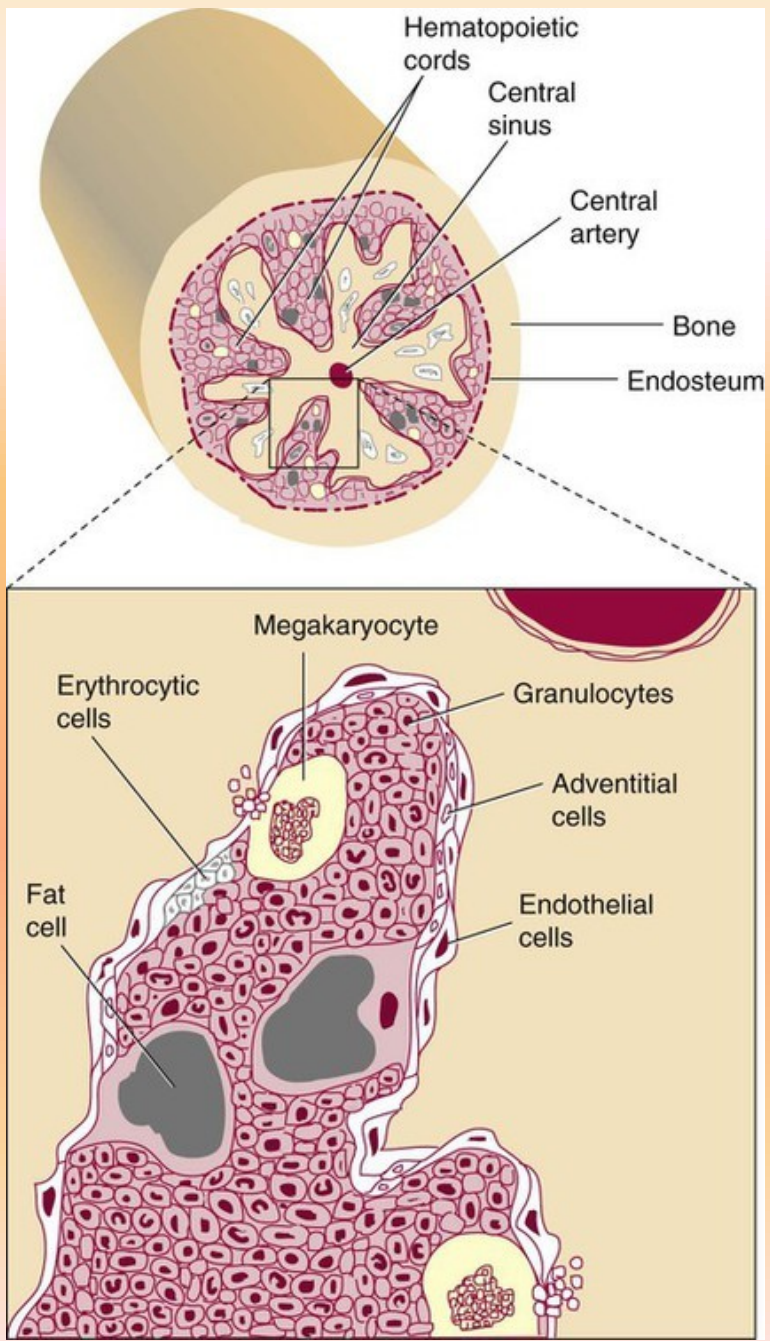
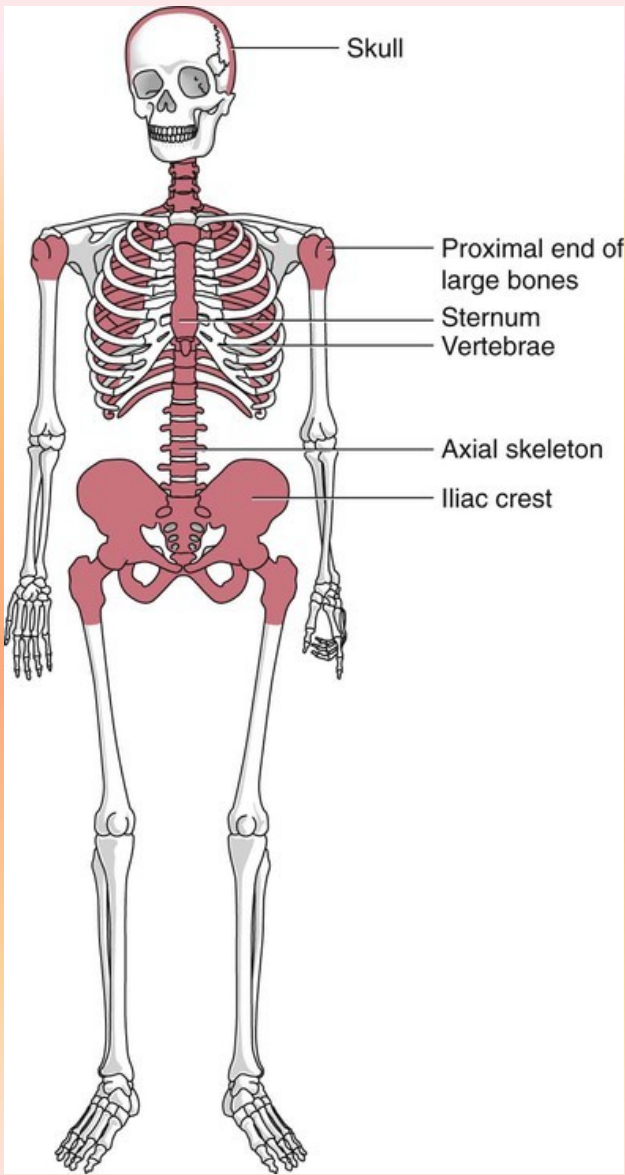
HEMATOPOIESIS



1 kmenová buňka – 2 vývojové řady



Kostní dřeň



Jako součást imunitního systému souvisí krevní soustava i se **systémem lymfatickým** (mízním)

= jednosměrný drenážní systém vedoucí z mezibuněčných prostor do krve

- **lymfatické orgány**

- **primární (centrální)**

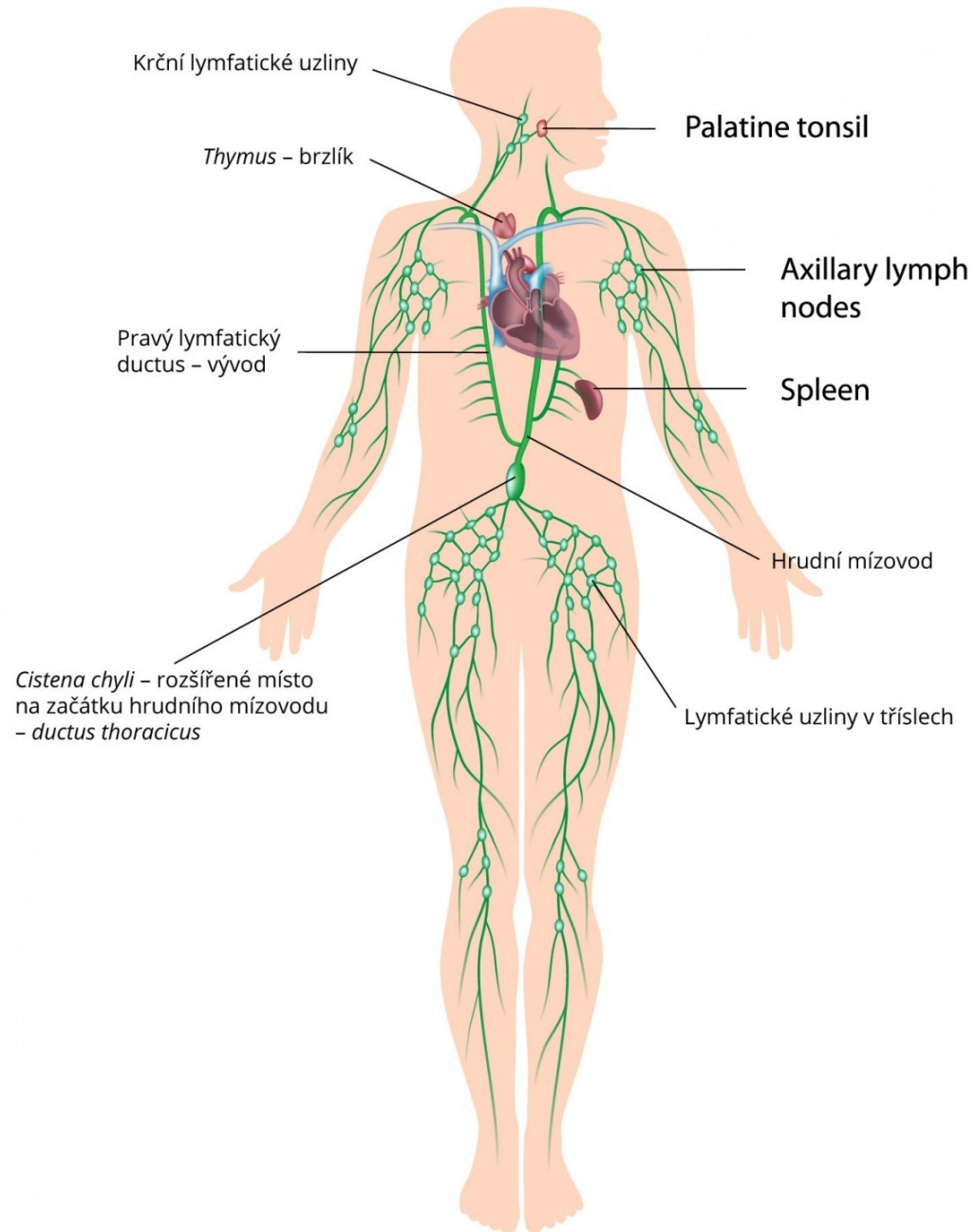
- Brzlík (thymus)
- Kostní dřeň

- **sekundární (periferní)**

- Slezina (lien)
- mízní uzliny
- MALT (mucosa associated lymphoid tissue)

- **lymfatické cévy s protékající lymfou**

Lymfatický systém



- **kostní dřeň**

- novotvořené buňky přestupují z oddílu krvetvorného do cévního a jsou vyplavovány do periferie

- **slezina**

- fazolovitý orgán velikosti 12x6x6cm uložený v levém podžebří, imunitní reakce, dohled nad krevními elementy

- **thymus**

- významný hlavně v dětství, v dospělosti regreduje, dodává lymfocytům předurčení T – pro buněčnou imunitu

- **MALT** (mucosa-associated lymphoid tissue = lymfatická tkáň vázaná na sliznice, např. trávicí trubice nebo dýchacích cest)

- dává lymfocytům předurčení B – pro protilátkovou imunitu

- **lymfatické uzliny**

- vloženy do průběhu lymfatických cév, fazolovitého tvaru, lymfa přináší částice, ty jsou zachyceny a uzlina spouští imunitní odpověď

Poruchy krvetvorby

- „-penie“ = snížení počtu pod normu
 - „bi-, tri- cytopenie“ = snížení počtu ve 2, 3 krevních řadách
 - „pancytopenie“ = týkající se všech krevních řad
- „-émie, -fílie, -óza“ = zvýšení počtu nad normu
 - „polycytémie, polyglobulie“ = zvýšení počtu červených krvinek
- „-patie“ = strukturální nebo funkční porucha bez ohledu na počet
 - „koagulopatie“ = chorobný stav zvýšené krvácivosti způsobené nedostatkem nebo poruchou koagulačních faktorů, popř. přítomností jejich inhibitorů

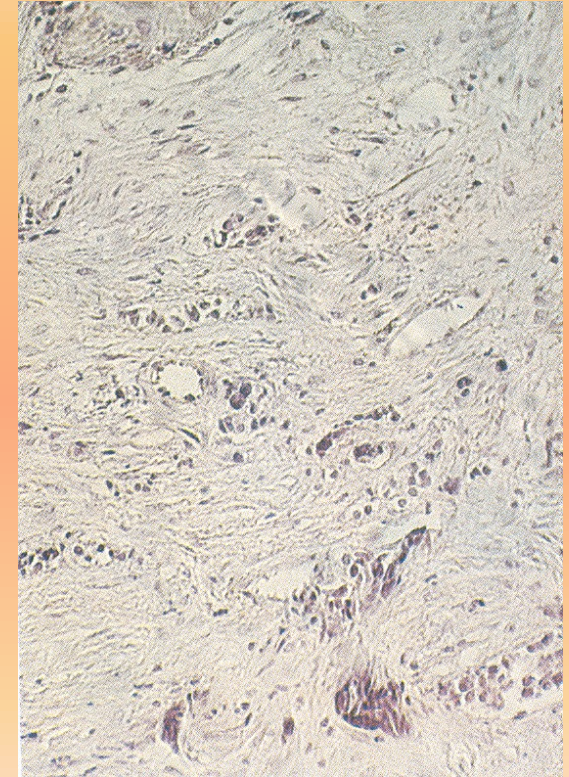
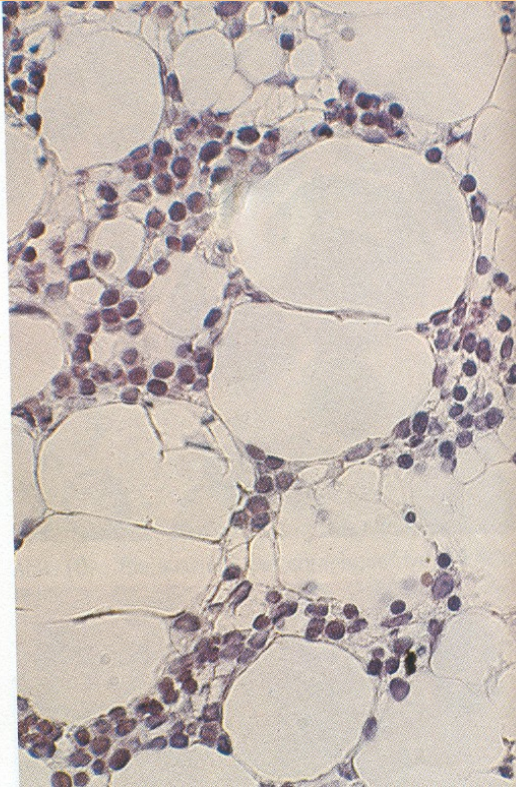
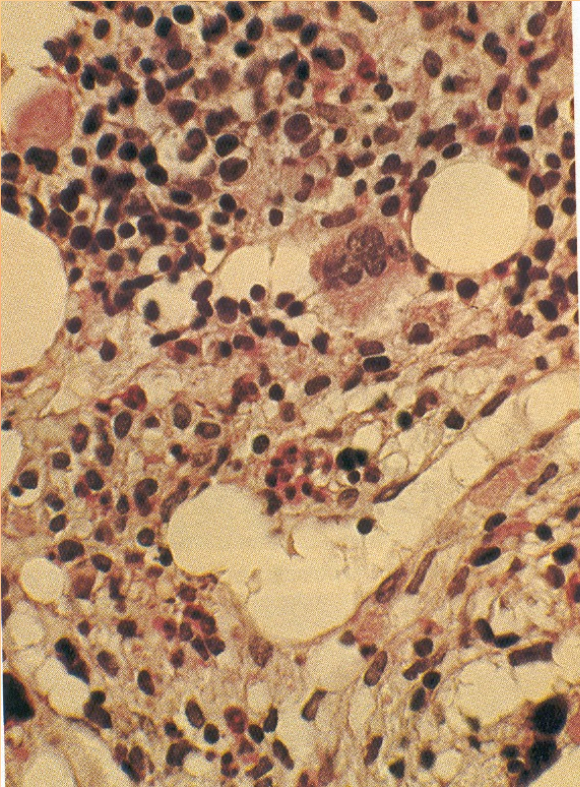
Poruchy kmenové buňky

- snížení krvetvorby

- **aplastická anémie (nebo aplastická pancytopenie)**
 - dochází k nahrazování funkční kostní dřeně tukovou tkání;
 - krvácivé a infekční komplikace, riziko přetížení železem z opakovaných transfuzí, možnost přechodu v leukémii;
 - léčba – odstranění noxy, imunosuprese, cytostatika, splenektomie podle délky přežívání krevních elementů, růstové faktory, allogenní transplantace kostní dřeně, podpůrná terapie (antibiotika, antimykotika, virostatika, převody krevních derivátů)
- **primární myelofibróza** - postupná náhrada krvetvorby ve dřeni fibrózní tkání, obnovení extramedulární krvetvorby
- **útlum kostní dřeně dále způsobují některé léky** (antibiotika, antiepileptika, cytostatika...)

Trepanobiopsie kostní dřeně

- 1) normální nález
- 2) aplastická anémie
- 3) myelofibróza



- **zvýšení krvetvorby**

- **primární polycytémie (polyglobulie)**

- zmnožení všech řad, nejvíce červené, je potřeba odlišit od sekundární polycytémie (např. při snížené saturaci krve kyslíkem)
- únavnost, červená barva v obličeji, překrvení spojivek, pálení kůže, svědění, splenomegalie; hrozí tendencí k TEN, přechodem do myelofibrózy, leukémie, hemoragická diatéza

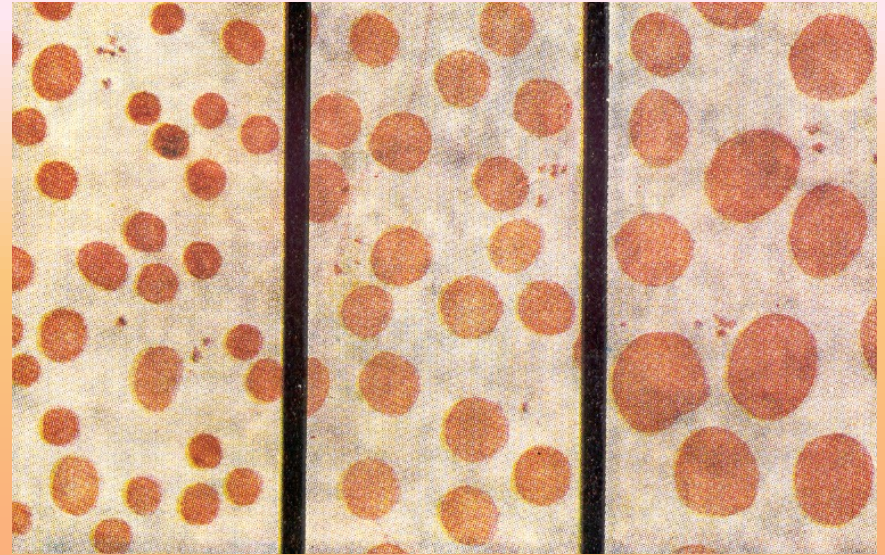
- **chronická myeloidní leukémie (CML) – viz dále**

- **primární trombocytémie – viz dále**

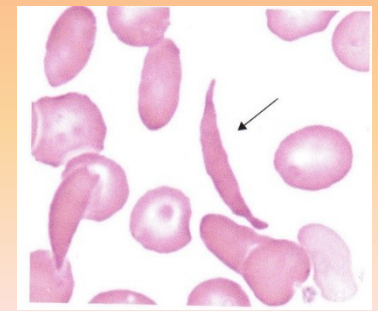
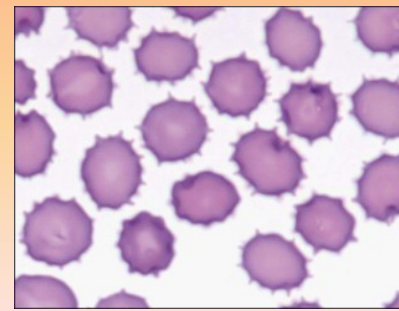
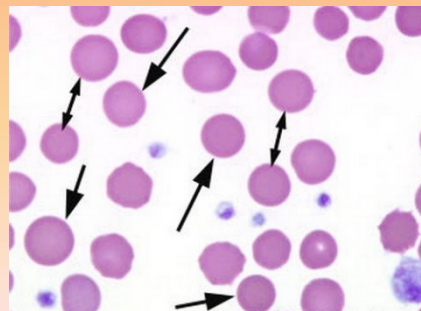
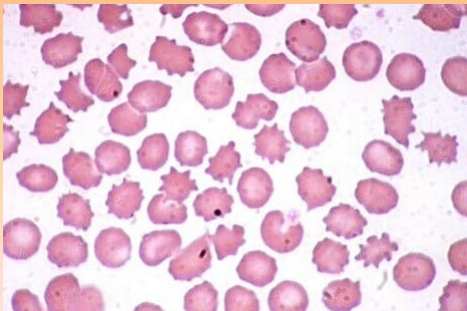
- **poruchy vyžívání a diferenciace krevních elementů**
 - **myelodysplastický syndrom (MDS)**
 - porucha vyžívání všech řad vedoucí k vývoji funkčně nekvalitních buněk, (pan)cytopenii, změny postupně narůstají až po obraz leukémie
 - slabost, bledost, náchylnost k infektům, krvácivé komplikace, dravě probíhající infekce pro nekvalitní granulocyty
 - léčba – není optimální; malé dávky cytostatik růstové faktory, podpora diferenciace, alogenní transplantace KD
- **porucha membrány krevních elementů**
 - **paroxysmální noční hemoglobinurie**
 - získanou genetickou mutací hematopoetické buňky dochází k změnám v buněčné membráně erytrocytů a tím k jejich zvýšenému odbourávání (systémem komplementu)
 - subikterus, občasné (zvláště noční) ataky křečí v bříše, celkově nepříznivého stavu a hemoglobinurie – chronická hemolytická anemie, krvácivé projevy z trombopenie, riziko obstrukce ledvinných tubulů hemoglobinem, krvácivé komplikace, trombóza jaterních žil, mozkových splavů, lienální žíly
 - léčba – není známá, steroidy ke stabilizaci membrán, v těžkých případech alogenní transplantace KD

Červené krvinky - erytrocyty

- přenašeč krevních plynů
- tvorba je stimulovaná hormonem **erythropoetinem**, výrazný vliv na ni má hladina **železa**, **vitaminu B12** a **kyseliny listové**
- dle velikosti **normocyt** (cca 7,5 um), **mikrocyt** a **makrocyt** →



- normálně **bikonkávní tvar** (na příčném řezu „dlouhý piškot“) – patologické odchylky tvaru: **poikilocyty** (nepravidelné), **sférocyty** (kulovité), **echinocyty** (trnité výběžky), **drepanocyty** (srpkovité)



- délka života **120 dní**
- normální počet u mužů $4,3\text{--}5,7 \times 10^{12}/l$, u žen $3,8\text{--}4,9 \times 10^{12}/l$
- **zvýšení počtu = polycytémie / polyglobulie**
 - **hyperviskózní syndrom** - se stoupajícím hematokritem klesá průtok krve menšími cévami, zhoršuje se přenos kyslíku do tkání, plus zvýšené riziko cévních trombóz
- **anémie = snížení koncentrace hemoglobinu** pod 135g/l u mužů a pod 120g/l u žen (obvykle spojena i s erythrocytopenií)
 - slabost, únavnost, tachykardie, dušnost, závratě, pády, manifestace ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, cévních mozkových příhod a TIA, jiné neurologické příznaky, plus příznaky z ev. deficitů
 - diagnostika – KO, retikulocyty (t.j. nezralé erythrocyty – zvýšeně se vyplavují při ztrátách nebo rozpadu erythrocytů), Hb, MCV, hladina Fe, vazebná kapacita, saturace, hladina B12, kyseliny listové, křivka železa, sternální punkce, trepanobiopsie
 - léčba – odstranění příčin, dodání chybějících stavebních kamenů

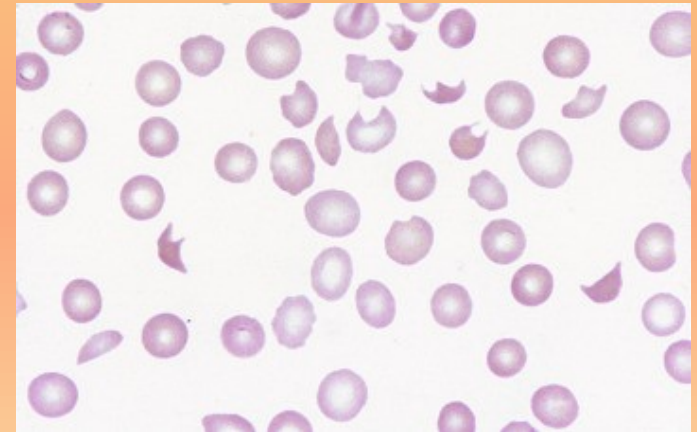
Anémie ze snížené tvorby

- Útlum nebo útlak normální krvetvorby
- Sideropenická anémie
 - z nedostatku železa – tvoří se mikrocyty
 - zvýšené ztráty krve či spotřeba krvinek, snížená dodávka železa potravou, poruchy střevní resorpce železa, přítomnost nádorového onem.
 - postihuje 10% fertálních žen ve vyspělých zemích, 50% v rozvojových
 - léčba – řešení příčin ztrát, dodávka Fe se zajištěním kyselého pH žaludku (kombinace s kyselinou askorbovou), při poruchách resorpce podání železa i.v. nebo i.m.

- **Megaloblastové anémie**
 - z deficitu vit. B12 nebo kyseliny listové
 - přítomny megaloblastová přestavba kostní dřeně a makrocyty v periferní krvi
- **perniciózní anémie** – z poruchy vstřebávání vit. B12 pro poruchu žaludeční sliznice (nedostatek intrinsic faktoru, chronická atrofická gastritida, možná produkce autoprotilátek proti žaludeční sliznici nebo proti vnitřnímu faktoru)
 - pro deficit vit. B12 spojena i s glossitidou, polykacími obtížemi, syndromem zadních provazců míšních
 - léčba – dodávka vitamínu B12 parenterálně: 1000ug denně, po 5-7 dnech nastává retikulární krize (t.j. několikanásobný vzestup retikulocytů), udržovací dávka 300ug měsíčně (i preventivně po resekcích žaludku a střev)
 - u nemocných s atrofickou gastritidou 1x ročně GFS – prekanceróza!
- **další příčiny:** střevní sliznice (celiakální sprue, poresekční – do 3 let), nutriční (snížení obsahu kyseliny listové ve stravě), polékové (cytostatika, biseptol), alkohol, těhotenská megaloblastová anémie

Anémie ze zvýšené destrukce

- anémie způsobené zkráceným přežíváním erytrocytů – hemolýza
 - subikterus až ikterus (ze zvýšené hladiny uvolněného bilirubinu), při zhoršení (hemolytická krize) bolesti břicha, bederní krajiny, může napodobit NPB, hemoglobinurie
 - při rozpadu erytrocytů se sice objem cirkulující krve neztrácí, ale je tu riziko selhání ledvin z ucpání ledvinných tubulů uvolněným hemoglobinem, dále hrozí i rozvoj DIC
 - **vrozené** – tvarové odchylky erytrocytu, odlišné složení hemoglobinu, odlišný metabolismus – anémie korpuskulární
 - **získané** – autoimunitní s tepelnými nebo chladovými PL, léková, symptomatická (malignity), mikroangiopatická (schistocyty – helmiovité / skořápkovité útržky erytrocytů), paroxysmální chladová nebo noční hemoglobinurie
- léčba : u získaných kortikoidy, imunosuprese, plazmaferéza, vysoké dávky Ig, u vrozených režimová a dietní opatření, vyvarovat se léků



Anémie ze zvýšených ztrát

- **akutní posthemoragická anémie**

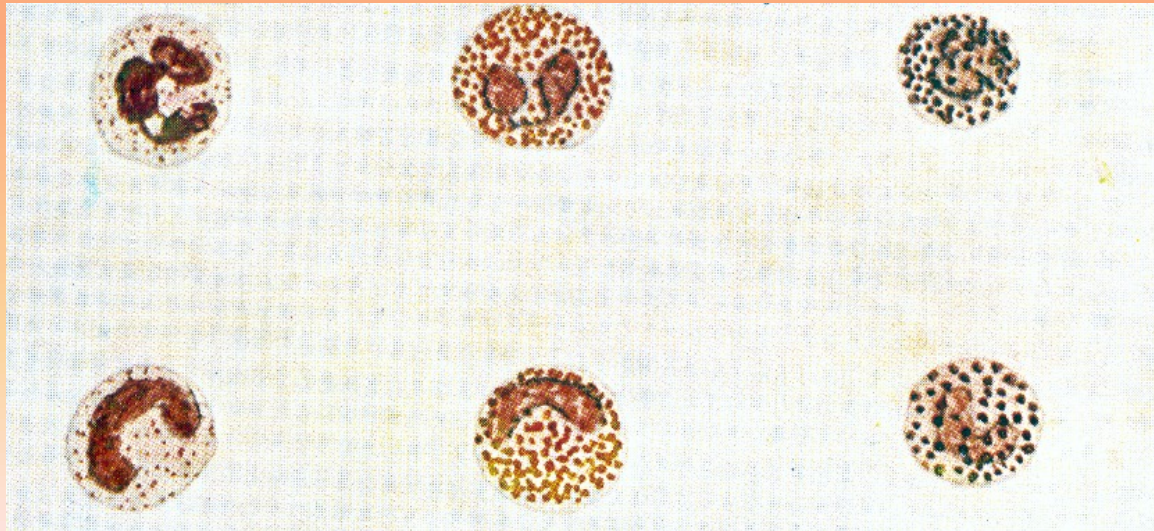
- náhle vzniklá masivnější krevní ztráta - úrazy, krvácení do GIT, dýchacího traktu, extrauterinní gravidita, velké operační výkony
- kromě tkáňové hypoxie ze ztráty „transportérů kyslíku“ přítomna i ztráta intravaskulárního objemu spojená (dle tíže ztráty) s hypotenzí, tkáňovou hypoperfuzí až šokovým stavem – zvýšené riziko multiorgánového selhání
- léčba – řešení příčiny krvácení, doplnění intravaskulárního objemu – krystaloidy (glukóza, FR), koloidy (plazmaexpandéry), krevní plazma, erytrocytární masa

- **chronická posthemoragická anémie**

- z dlouhodobých menších krevních ztrát - drobné krvácení do GIT, urogenitálního traktu, opakované silnější menstruace
- postupně dochází k vyčerpání zásob Fe a vzniká sideropenická anémie

Bílé krvinky - leukocyty

- **granulocyty** – kulovitý tvar, velikost 20um, délka života 5 dní
 - **eosinofilní** - roli při alergických reakcích (fagocytují komplex alergen-protilátka) a při ochraně proti parazitárním onemocněním
 - **basofilní** - se uplatňují při vzniku alergické reakce a dále se podílejí na likvidaci parazitárních onemocnění
 - **neutrofilní** (polymorfonukleáry) - čím starší, tím dělenější jádro (mladý granulocyt – tyčka, starší – segment), úkolem je obrana proti extracelulárním bakteriím (fagocytózou)



- **agranulocyty**

- **lymfocyt** – imunokompetentní buňka, velikost 5-7um
 - lymfocyt T – buněčná imunity,
 - lymfocyt B – protilátková imunita, vyvíjí se v plazmatické buňky (plasmocyty) produkující protilátky (imunoglobuliny) a v paměťové B-lymfocyty
 - NK buňky - schopny rychle zabít některé nádorové buňky a buňky infikované virem, nemají antigenně specifické receptory
- **monocyt** – jednojaderná buňka, velikost 6-8um, schopnost pohlcovat částice



Poruchy bílé krevní složky

- kvantitativní, výjimečně kvalitativní odchylky bílých krvinek
- normální **diferenciální bílý obraz krevní** („DBOK“, „diferenciál“):
 - neutrofily 50-75%, tyčky 4%
 - eosinofily 1-5%
 - basofily do 1%
 - lymfocyty 20-45%
 - monocyty 2-10%
- **snížení počtu** - cytostatika, ozáření, splenomegalie, toxické působení (např. některá ATB), útlak krvetvorby
- **zvýšení počtu** – záněty, nádory, alergie, parazitózy, léčba steroidy, hypoxie, stres
 - **leukemoidní reakce** = vzestup počtu leukocytů na hodnoty obvyklé při nádorových onemocněních krvetvorby, ale bez průkazu malignity, např. při těžkých infekcích, krvácení, intoxikaci, hemolýze

Maligní transformace (klonální maligní zvrát) hematopoetické buňky

- vede k **poruše vyžívání a diferenciace**, ale se zachovalým, případně **zvýšeným proliferačním potenciálem**
- příčinou je **chromozomální aberace nebo mutace genu**
 - ionizujícím zářením
 - chemickými látkami – benzen a další aromatické uhlovodíky, cytostatika, alkylační činidla a další karcinogeny,
 - některými genetickými chorobami / syndromy – např. Downův, Klinefelterův, Wiskottův-Aldrichův, Fanconiho anémie
 - zděděnou genetickou predispozicí k onkologickým onemocněním
 - viry – HTLV-1 působí vznik leukemie z T-buněk u dospělých, možná souvislost s EBV
 - z neznámé příčiny

Leukémie (hemoblastózy)

- **heterogenní skupina zhoubných** nádorových chorob krve tvorby
- vedle **populace vycházející z normálních kmenových buněk** pak existuje i **leukemická populace** vycházející z kmenových buněk maligně transformovaných
- **vytlačování normální krve tvorby** v kostní dřeni **funkčně méněcennou** leukemickou populací – symptomy z deficitu jednotlivých funkčních krevních elementů (projevy anémie, trombocytopenie, granulopenie, lymfopenie)
- možný autoimunitní podklad anémie a trombocytopenie při tvorbě **autoprotilátek** proti vlastním erytrocytům nebo trombocytům maligními (B-)lymfocyty
- tyto nezralé buňky (**blasty**) jsou vyplavovány do periferní krve a nacházejí se jako **difusní nebo nodulární infiltráty** zejména v játrech, slezině, uzlinách, ale i v jiných orgánech (CNS, kůže, ledviny...), pak se přidávají i **příznaky z poruchy jejich funkce**

- **možné příznaky a komplikace:**

- (sub)febrilie neinfekčního původu, noční (i denní) pocení, úbytek hmotnosti (alespoň 10% za 6 měsíců), nechutenství
- příznaky anémie - únava, nevykonnost, dušnost, v krajním případě hypoxie až ischemické příhody
- hromadění imunologicky nekompetentních leukocytů v některých řadách vede k imunodeficitu, opakovaným infekcím s možností fulminantního až septického průběhu, uplatňují se oportunní patogeny (Candida, plísně - Aspergillus, Pneumocystis, mykobakteria, Herpes simplex, Cytomegalovirus...), špatně se hojí rány
- vysoký počet leukocytů zvyšuje viskozitu krve, která může způsobit zmenšení průtoku až zástavu krve (leukostáza)
- krvácivé projevy v důsledku trombocytopenie - petechie, epistaxe, i vážnější krvácení
- bolesti v krku, bolesti kloubů a kostí (osteolýza při MM, kostní metastázy)
- lymfadenopatie v nejrůznějších lokalizacích, hepatomegalie nebo splenomegalie (tlak / bolest v podžebřích, dyspepsie, poruchy pasáže GIT), zvětšené uzliny mohou působit i lokální příznaky (kašel, syndrom HDŽ)

- **leukémie podle klinického průběhu**
 - akutní - neléčené končí smrtí během několika měsíců
 - chronické - nemocní mohou přežívat i několik let
- **leukémie podle výchozí krevní řady**
 - **myeloidní**
 - **akutní myeloidní leukémie (AML)** – typy 1-4., ve 4. skupině se rozlišují M0-M7
 - **akutní promyelocytární leukémie (M3)** - bouřlivý průběh s rychlým nástupem **DIC** a konsumpční koagulopatií (krvácení kvůli spotřebování srážlivých faktorů), smrtelnou komplikací bývá krvácení do mozku,
 - **lymfoidní (lymfoblastické)**
 - **akutní lymfoblastická leukémie (ALL)** – nejčastější leukémie dětského věku
 - **chronická lymfoidní leukémie (CLL)** – nejčastější leukémie dospělého věku, možný přechod v lymfom
 - **maligní transformace pluripotentní kmenové buňky**
 - **chronická myeloidní leukémie (CML)** – přítomnost Philadelphského chromozomu, možný blastický zvrát do obrazu akutní leukémie
 - **není znám jejich nenádorový ekvivalent**
 - **leukemie z vlasatých buněk** – chronicky probíhající, řadí se mezi non-Hodgkinské lymfomy s nízkou malignitou

Lymfomy

= maligní nádory z lymfatické tkáně (lymfatických uzlin + mimouzlinové lymfatické tkáně)

- **Hodgkinův lymfom** - blastická transformace lymfocytů, méně často monocytů; lokální nebolestivé zvětšení lymfatických uzlin
- **Nonhodgkinské lymfomy (NHL)** - skupina maligních lymfoproliferačních chorob z T nebo B lymfocytů, zvláštní chorobou je mnohočetný myelom; oproti HL navíc postihují i extralymfatické orgány a jsou agresivnější - horší prognóza, častěji recidivují; můžou primárně vznikat i v kůži (např. Mycosis fungoides), CNS...
 - B-lymfomy (80 %, většinou příznivější průběh)
 - T-lymfomy
 - NK-lymfomy
- **Primární extranodální lymfomy (MALTomy)** – vychází ze slizniční lymfatické tkáně, 90% jsou nízce maligní lymfomy žaludku při infekci H. pylori

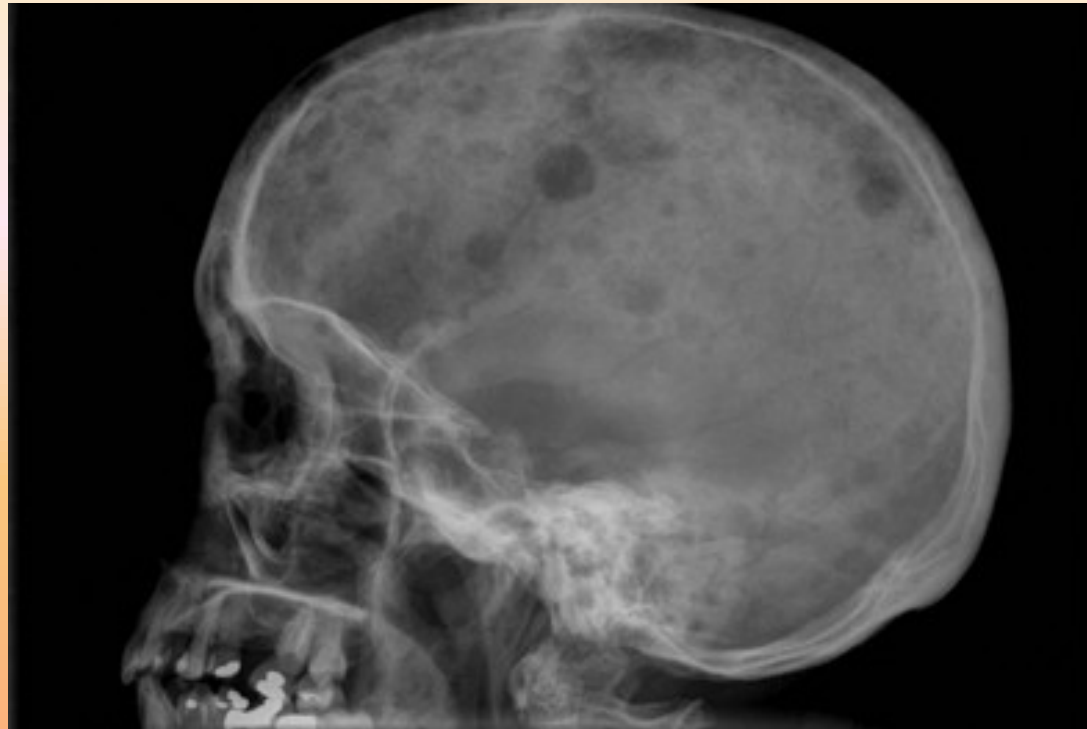
- **Mnohočetný myelom**

= klonální transformace B-lymfocytů v plazmocyty produkující monoklonální protilátky (IgG, IgA, IgD) nebo lehké řetězce imunoglobulinů (tzv. paraprotein)

- vytváří ložiska osteolýzy (kostní bolesti, patologické fraktury)

- **komplikace:**

myelomová ledvina, hyperkoagulační stavy, hyperkalcémie, hyperviskozita, fulminantní infekce, amyloidóza (t.j. ukládání nadbytečně se tvořících lehkých řetězců do tkání, např. játra, ledviny, střevo, myokard, způsobující poruchu jejich funkce)



Léčba leukemií a lymfomů

- léčba

- kurativní nebo paliativní
- indukční, po navození remise konsolidační, udržovací
- komplexní podpůrná péče - likviduje nebo zmírňuje následky podané agresivní léčby (anémie, krvácení, infekce), profylaxe infekcí, léčba mukozitidy, další komplikace
- hyperleukocytární formy - série **leukodeplečních výkonů** s cílem snížit počet leukocytů na méně než $50\ 000 \times 10^9/l$, což sníží riziko rozvoje ***syndromu nádorového rozpadu***
- hyperviskozita – **plazmaferéza**
- hyperkalcémie (při osteolýze) – hemodialýza, bisfosfonáty, kalcitonin, diuretika
- infekce – podpora Ig
- **transplantace** kostní dřeně (allogenní, autologní)
- imunoterapie **monoklonálními protilátkami** (tzv. biologická léčba)
- infiltrace orgánů (zejm.lymfoblastické typy) – **radioterapie, fotosenzibilizace**

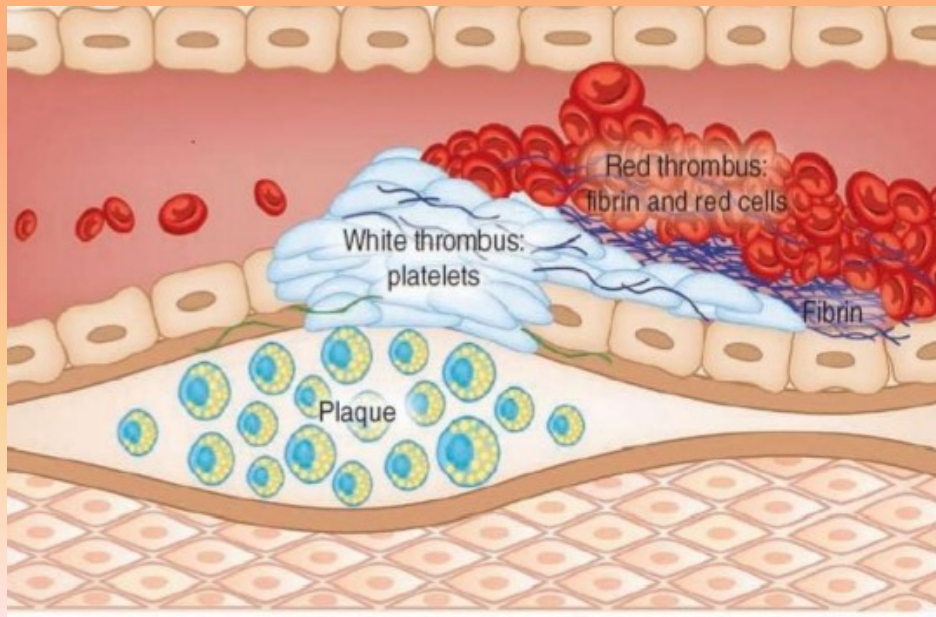
Krevní destičky - trombocyty

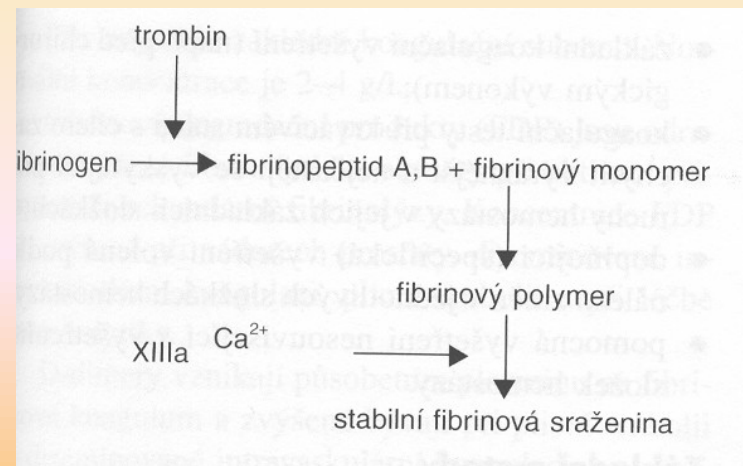
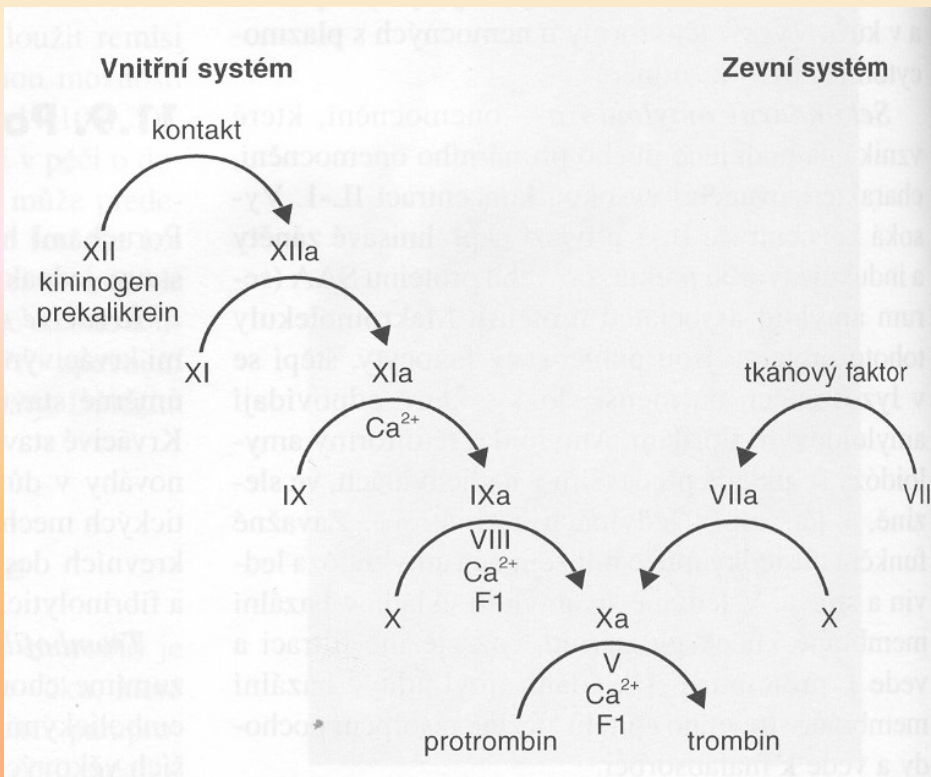
= fragmenty cytoplazmy megakaryocytů, velikost 3-4um

- životnost 9-12 dnů
- role v **hemostáze** (stavění krvácení)
 - účast na **tvorbě bílého trombu** plus látky z destičkových granul se uplatňují při **vazokonstrikci** v místě poranění, **hemokoagulaci** a následné **reparaci** poraněné cévy
- normální počet **150–300 · 10⁹** v 1 litru krve
 - **trombocytémie**
 - **primární trombocytémie** = monoklonální proliferace megakaryocytární řady; vede ke zvýšení počtu trombocytů nad 600x10⁹/l, méněcennosti destiček, a z toho komplikacím trombotickým i krvácivým
 - **trombocytopenie** – viz dále
 - **trombocytopatie** – viz dále

(Hemo)koagulace

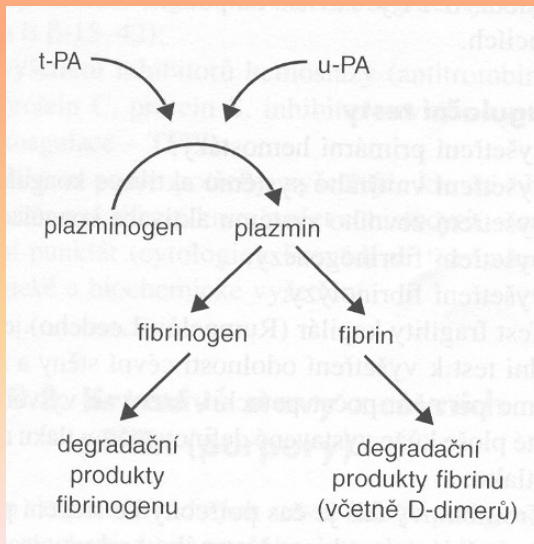
- **jeden z dějů vedoucích k zástavě krvácení (hemostáze)**
- základním principem je vytvoření **fibrinové sítě**, která zachytává erythrocyty, leukocyty a trombocyty z krevního řečiště a tvoří **definitivní trombus**, nahrazující primární (bílý) trombus
- cévní stěna je vystlaná **endoteliálními buňkami** a neporušená se vyznačuje **elasticitou** a **nesmáčivostí**. Při jejím narušení (poranění) se z poškozených endotelových buněk **uvolní určité koagulační faktory** a odhalí se smáčivý povrch pod endotelem, čímž se **aktivuje koagulační kaskáda**.





Fáze krevní koagulace:

- **primární hemostáza** = vasokonstrikce cévy, adheze a agregace trombocytů, degranulace trombocytů - vzniká primární (bílý) trombus
- **sekundární hemostáza** = hemokoagulace = aktivace protrombinu (vnitřní a zevní systém) na trombin, tvorba fibrinu – vzniká definitivní (červený) trombus
- **rozpuštění fibrinu** = fibrinolýza = aktivace plasminogenu na plazmin, degradace fibrinu - rozpouštění trombu



Inhibitory srážení krve:

- **antitrombin III (AT III)** – inhibitor trombinu a vytváří ireverzibilní komplex i s faktory XI,X,IX (čím je inaktivuje); jeho katalyzujícím kofaktorem je heparin
- **protein C, protein S** – štěpí faktory V,VIII
- **trombomodulin** – na membráně neaktivovaného endotelu; vyvazuje trombin, který pak následně aktivuje protein C a S
- **kumariny** – antagonisté vitamínu K (warfarin)
 - ***vitamin K dependentní faktory:*** II,VII,IX,X (vit.K je zásadní pro jejich vazbu Ca^{2+} jako kofaktoru v koagulační kaskádě), protein C a S (role v jejich syntéze)
- **hirudin** – přímý inhibitor trombinu; produkován pijavicemi

Aktivátory fibrinolytického systému (fibrinolytika)

- **urokináza, streptokináza** – aktivují plazminogen na plazmin
- **tPA** – tkáňový aktivátor plazminogenu (altepláza)

Vyšetření při koagulačních poruchách

- anamnéza, fyzikální vyšetření
- KO (krevní obraz) – počet destiček
- zevní systém – INR, hladiny faktorů
- vnitřní systém – aPTT, hladiny faktorů
- trombinový čas, hladina fibrinogenu
- D-dimery, EGT, FDP (degradační produkty fibrinu)
- euglobulinová fibrinolýza
- test kapilární krvácivosti
- test fragility kapilár – Rumpel-Leede
- hladiny inhibitorů – PC, PS, ATIII

Hemokoagulace a fibrinolýza probíhají neustále současně, jde jen o to, na kterou stranu je právě nachýlená (ne)rovnováha ! Krajními polohami jsou potom **krvácivé stavy (hemorhagické diatézy)** na jedné straně a **trombofilní stavy (trombembolická nemoc)** na druhé straně.

Krvácivé stavy – hemoragická diatéza

- z poruch cévní stěny = vaskulopatie
- z poruch počtu nebo kvality destiček = trombocytopenie a trombocytopatie
- z poruch nebo nedostatku koagulačních faktorů = koagulopatie
 - vrozené – hemofilie, afibrinogénémie
 - získané – hypovitaminosa K, jaterní insuficience
 - diseminovaná intravaskulární koagulace

• Krvácení z poruch cévní stěny

– vrozená nebo získaná porucha způsobující větší křehkost cévní stěny

- etiologie – nedostatek vit.C, vrozené poruchy pojivové tkáně, stařecká purpura, léčba steroidy, Cushingův sy, vaskulitidy, Henoch-Schoenleinova purpura (závažnější postinfekční autoimunitní porucha)
- příznaky – petechie až sufuze na kůži, při Henoch Schoenleinově purpuře i na vnitřních orgánech (projevující se jako bolesti břicha, kloubů, meléna, hematurie, neurologické příznaky)
- diagnostika – Rumpel-Leede pozitivní, CIK
- léčba – symptomatická, steroidy



• Krvácení ze sníženého počtu trombocytů

Etiologie trombocytopenie:

- snížená tvorba – útlum
- zvýšené odbourávání – tvorba PL – ITP
- zvýšená spotřeba - TTP, HUS
- poheparinová trombocytopenie
- sekundární trombocytopenie
- hypersplenismus – zvýšené vychytávání zvětšenou slezinou
- mimotělní oběh, umělé srdeční chlopně – destičky se rozbíjí

Příznaky:

petechie na kůži a sliznicích, dobře pozorovatelné na měkkém patře

Diagnostika:

počet thr, PL proti thr, sternální punkce, CIK, pátrat po DIC, pátrat po systémových chorobách pojiva

Léčba:

základní choroba, dodávka trombocytárních koncentrátů, u ITP steroidy, vyšší dávky Ig, event. splenektomie

POZOR! Neaplikovat injekce i.m. !

• Krvácení při trombocytopatii

= vrožený nebo získaný defekt membrány nebo enzymatického vybavení destičky

Etiologie

- vrožená porucha
 - nepřilnavost (při poruše povrchových glykoproteinových komplexů)
 - Glanzmanova choroba, Bernardův-Soulierův syndrom
 - von Willebrandova nemoc – narušuje funkci destiček sekundárně, viz další snímek
- získaná porucha
 - při farmakoterapii - ASA a další antiagregancia, penicilin
 - urémie

Příznaky:

spontánní krvácení obtížně stavitelné při poraněních, operacích, porodu

Diagnostika:

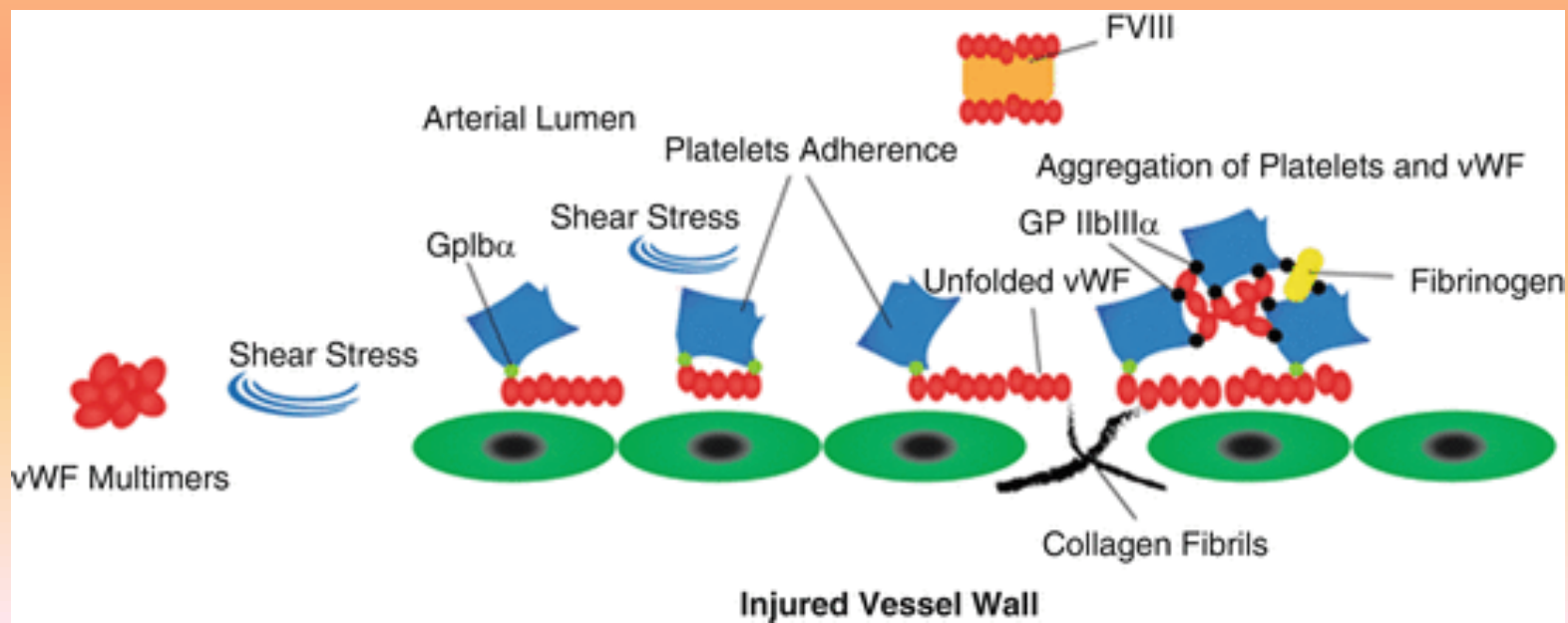
prodloužená doba krvácení

Léčba:

kauzální, stavění krvácení, vysazení léků

Von Willebrandova choroba

- nedostatek nebo špatná funkce von Willebrandova faktoru vedoucí k
 - 1) porušení adheze a vzájemné agregace destiček
 - 2) a také k neschopnosti vázat plazmatický faktor VIII (čímž ho nestabilizuje a neochrání před degradací)
- AD dědičná mutace genu pro vWF, jedno z nejčastějších vrozených onemocnění srážlivosti krve
- 3 typy – různá tíže projevů (zvýšená krvácivost při operaci, porodu, úraze, časté epistaxe, zvýšená tvorba modřin, silnější menstruační krvácení, může být krev v moči a ve stolici, u těžkých forem krvácení do kloubů)
- léčba není nutná, ev. před výkony substituce



Krvácivé stavy z vrozených poruch koagulačních faktorů

Hemofilie – vrozená porucha syntézy faktoru VIII (A), IX (B), XI (C)

- neadekvátní krvácení při malých poraněních – do kloubů (následně může vést k trvalým deformitám – hemofilická artropatie), do GIT, do CNS, nadměrné krvácení z pupečníku při porodu, při obřízce
- A,B – XR dědičnost (muž onemocní, žena pouze přenašečka); C – autosomálně intermediárně dědičná (postihuje i ženy), mírnější průběh
- léčba substituční - koncentráty faktorů preventivně k udržení hladiny, doplnění faktorů před jakýmkoli invazivním výkonem, léčebně při počínajícím krvácení (riziko postupného vytvoření se protilátek), podpůrná léčba (RHB);
- ! POZOR - Neaplikovat injekce i.m. !



- **Krvácivé stavy ze získaných poruch koagulačních faktorů**

Diseminovaná intravaskulární koagulace - DIC

= aktivace intravaskulární tvorby trombů (hyperkoagulační stav, dochází k mikroischemizacím), tím se spotřebovávají koagulační faktory plus se aktivuje fibrinolýza (to vede zase k tendenci ke krvácení)

- zpočátku bez příznaků, později zvýšené krvácení (rozkrvácí se i několik dní staré vpichy), orgánové dysfunkce z mikrotrombů, až možnost multiorgánového selhání
- etiologie – intravaskulární přítomnost látek schopných aktivovat koagulační kaskádu
 - endotoxiny – při sepsi, malárii, virózách
 - embolie plodové vody, retence plodu, placenty
 - významné odkrytí smáčivé plochy – disekce, PE, popáleniny, crush syndrom
 - reakce antigen – protilátka, anafylaktický šok, inkompatibilní transfuze
 - další příčiny – akutní renální selhání, hadí jed, akutní leukémie, mimotělní oběh

- diagnostika a léčba DIC:

AT III	-	↓	↓↓
aPTT	↓	↑	↑↑
INR	↓	↑	↑↑
trombocyty	norma, mírné snížení	↓↓	↓↓
fibrinogen	norma, mírné snížení	↓↓	↓↓
fibrinové monomery	+	+	+
degradační produkty	-	+ -	+++
fibrinolýza	norma	norma	zkrácení

- při hyperkoagulaci: nízkomolekulární hepariny, heparin 10 000j. kontinuálně denně
- při manifestním DIC: ATIII, event. čerstvá plazma
- při hyperfibrinolýze: antifibrinolytika – Pamba, Cyklokapron, EAC

Trombofilní stavy

= vyšší sklon k vzniku intravaskulární trombózy – recidivující trombózy od mladého věku (3. dekády)

- **vrozené** - defektní hemokoagulační nebo fibrinolytické faktory
 - Leidenská mutace (mutace faktoru V),
 - mutace faktoru II,
 - deficit antitrombinu III, proteinů C a S, hyperhomocysteinemie
- **získané** – vychází z ***Virchowovy trias***:
 - ***stáza*** (pooperační období, období po porodu, těhotenství),
 - ***poškození cévních stěn*** (úrazy, popáleniny, varikozity, sepse, posttrombotické syndromy),
 - ***abnormality krve*** (těhotenství, orální kontraceptiva, malignity, nefrotický syndrom, traumata, popáleniny, infekce),

- hlavními rizikovými faktory jsou **věk** (nad 40 let) a **pohlaví** (ženy – estrogeny, kontraceptiva), dále **kouření** a **obezita**

Vyšetřovací metody v hematologii

- **anamnéza, fyzikální vyšetření**
- **laboratorní vyšetření** – KO (hladina Hb může poklesnout i s několikahodinovým zpožděním!), diff. bílý obraz krevní, FW (sedimentace), hladiny Fe, B12, folátu, Ca, KM, LD, B2M, CRP, jaterní soubor, urea, kreatinin, koagulační parametry – aPTT, INR, DDimer, EGT, FDP, fibrinogen
 - ***hiatus leucaemicus*** – vedle nezralých buněk (myeloblastů) jsou přítomny zralé granulocyty, ale chybí mezistupně granulopoezy (promyelocyty, myelocyty, metamyelocyty) – typický pro AML, chybí u CML
 - **speciální metodiky** – barvení krevních nátěrů PAS – lymfoidní elementy, POX, Sudan – myeloidní, ALP v leu (u zánětu zvýšená), flowcytometrie s imunofenotypizací (podle CD antigenů na buněčném povrchu), délka přežívání krevních elementů, cytogenetické vyšetření – Philadelfský chromozom a jiné

- **sternální punkce** (aspirát kostní dřeně na cytologické vyš.), **trepanobiopsie** (váleček kostní dřeně na histologické vyš.), **biopsie** lymfatických uzlin, sleziny, jater
- lumbální punkce
- stanovení histopatologického, ev. imunohistochemického typu z bioptického vzorku
- **RTG hrudníku, USG břicha** (posouzení adenopatie, hepatosplenomegalie)
- **CT hrudníku, břicha a malé pánve** v rámci stagingu onkologického onemocnění



Zvětšení lymfatických uzlin (lymfadenopatie) – dif.dg.

- nádorové
- nenádorové
 - infekční etiologie
 - virové – CMV, EB, HIV, hepatitidy, zarděnky, spalničky
 - bakteriální – TBC, brucelóza, tularémie, listerióza, chlamydie, syfilis
 - parazitární – toxoplazma, exotické
 - plísňové
 - neinfekční etiologie
 - autoimunitní, sarkoidóza, kožní onemocnění, štípnutí hmyzem, lékové reakce



Transplantace krvetvorné tkáně

- autologní, allogenní
- odběr kostní dřeně / sběr periferních kmenových buněk (vyplaveny do oběhu po stimulaci kostní dřeně)
- příprava nemocného před transplantací
- podání štěpu
- období do uchycení štěpu
- další průběh

Děkujeme za pozornost !

