

Dětská hematologie

MUDr. Pavel Mazánek

Krev

Krev je typ **pojivové tkáně**, derivované z mesodermu

Hematologie je obor, který se zabývá studiem krve:

z řeckého - **haema** = krev, **logos** – rozum/smysl

Složení krve



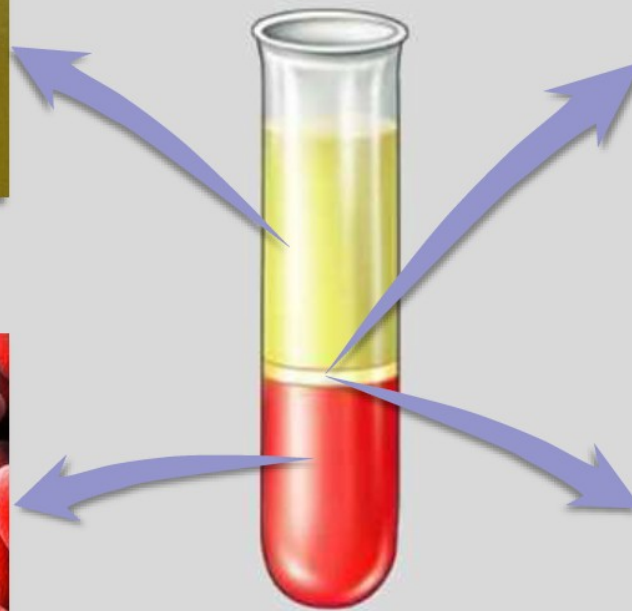
Plasma



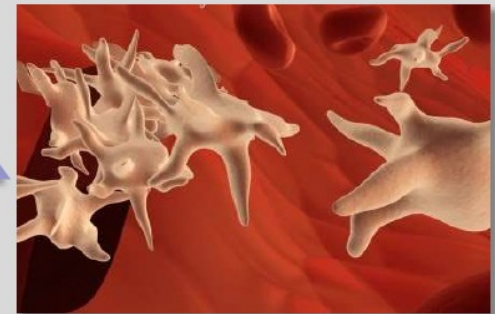
Bílé krvinky



Červené krvinky



Centrifuged blood



Krevní destičky

Blood

```
graph TD; Blood[Blood] --> Plasma[Plasma (55%)]; Blood --> Cellular[Cellular elements (45%)]; Cellular --> RBCs["RBCs (erythrocytes)"]; Cellular --> WBCs["WBCs (leucocytes)"]; Cellular --> Platelets["Platelets (thrombocytes)"];
```

Plasma
(55%)

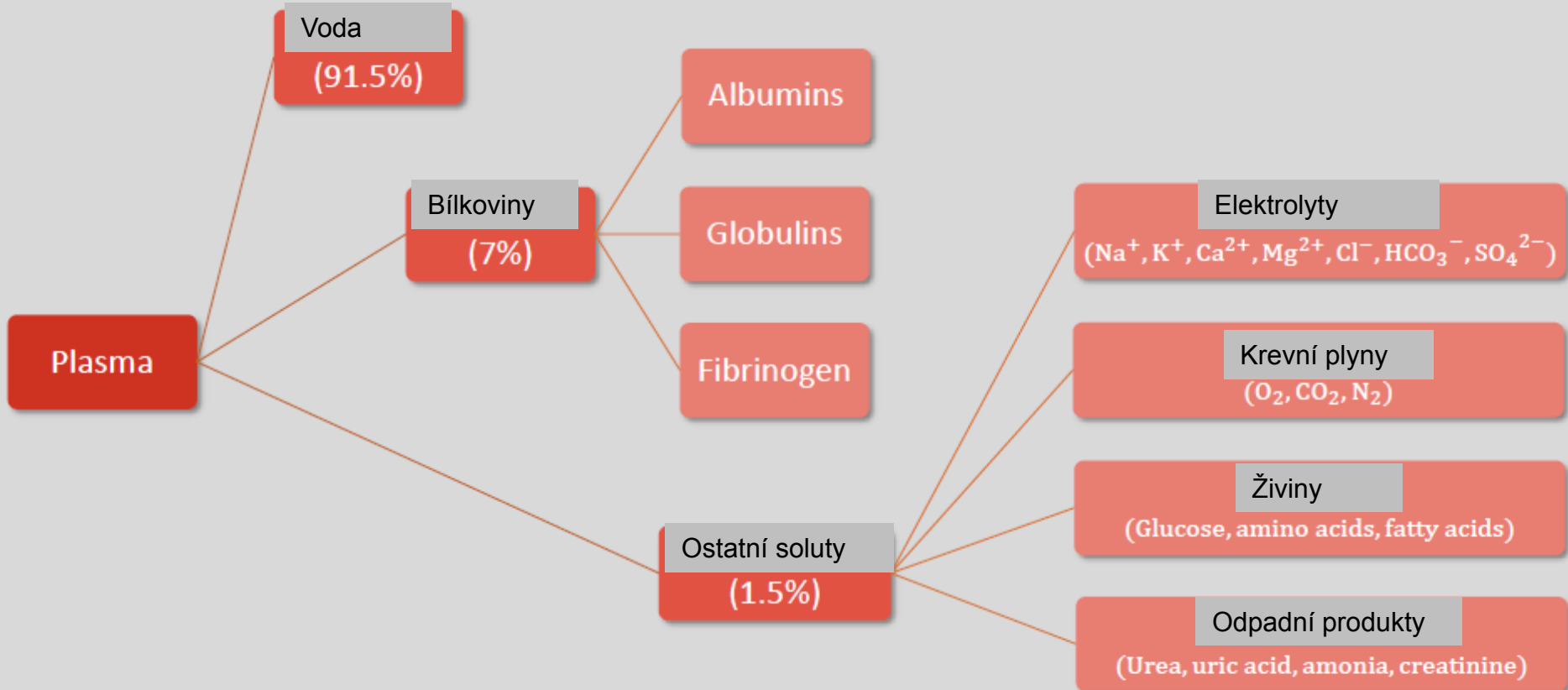
Cellular elements
(45%)

RBCs
(erythrocytes)

WBCs
(leucocytes)

Platelets
(thrombocytes)

Složení plasmy



Funkce plasmy

Constituent	Function
Water	Absorbs, transports and releases heat
Albumins	Osmotic balance
Globulins	Defense mechanism
Fibrinogen	Blood clotting
Electrolytic ions	pH buffering

Blood

```
graph TD; Blood[Blood] --> Plasma[Plasma (55%)]; Blood --> Cellular[Cellular elements (45%)]; Cellular --> RBCs["RBCs (erythrocytes)"]; Cellular --> WBCs["WBCs (leucocytes)"]; Cellular --> Platelets["Platelets (thrombocytes)"];
```

Plasma
(55%)

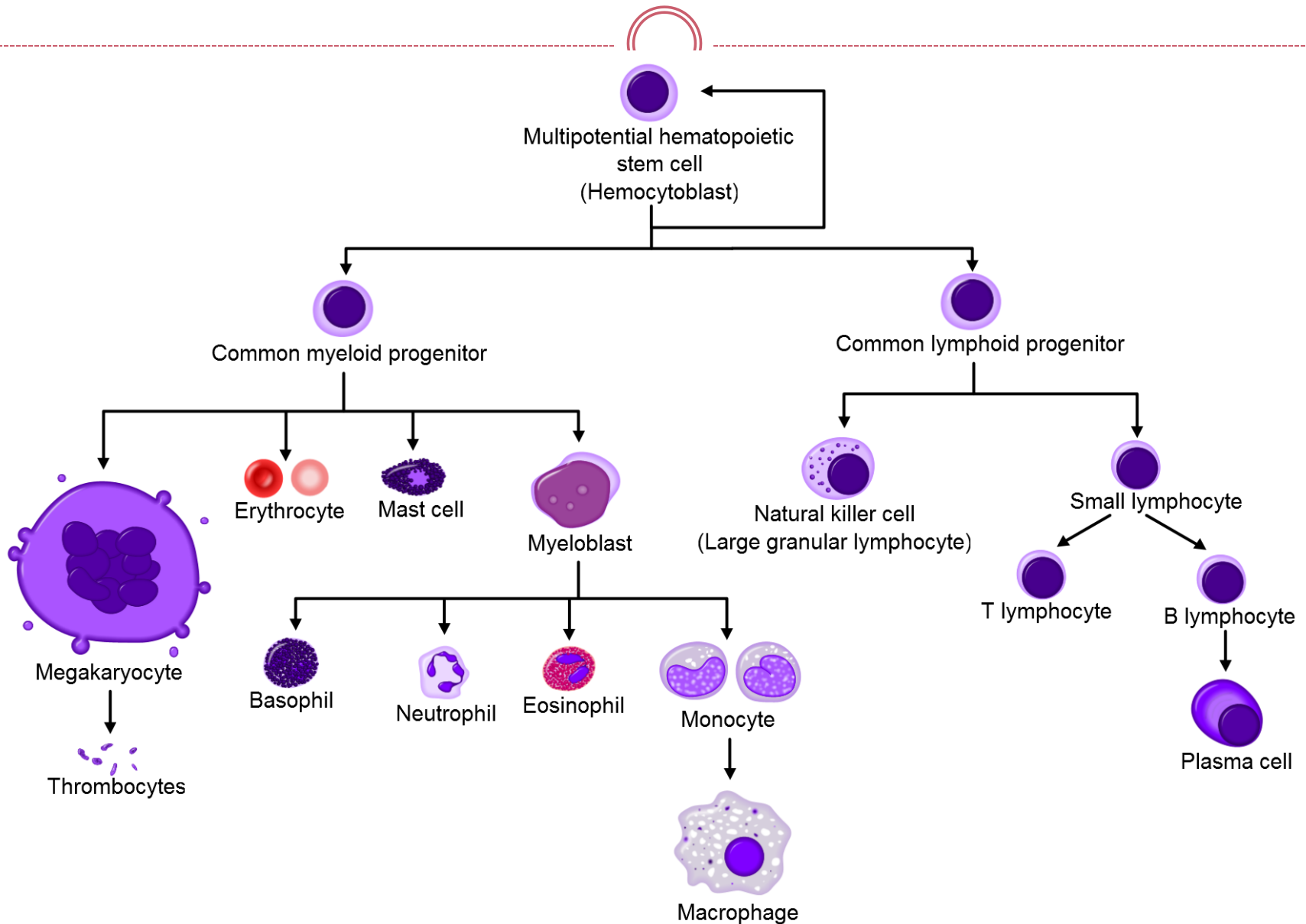
Cellular elements
(45%)

RBCs
(erythrocytes)

WBCs
(leucocytes)

Platelets
(thrombocytes)

Normal hematopoiesis



Hematopoesa = krvetvorba



- Krvetvorba představuje proces tvorby krvinek v krvetvorných orgánech
- **Prenatální** (předporodní)
- - *zárodečná* – **embryonální** (jsou položeny základy tkání a orgánů)
- - ***fetální***- plodová (pokračuje vývoj orgánů až do porodu)
- **Postnatální** (poporodní)
- (liší se odlišnou krvetvorbou a místy tvorby krvinek)

Hematopoesa = krvetvorba

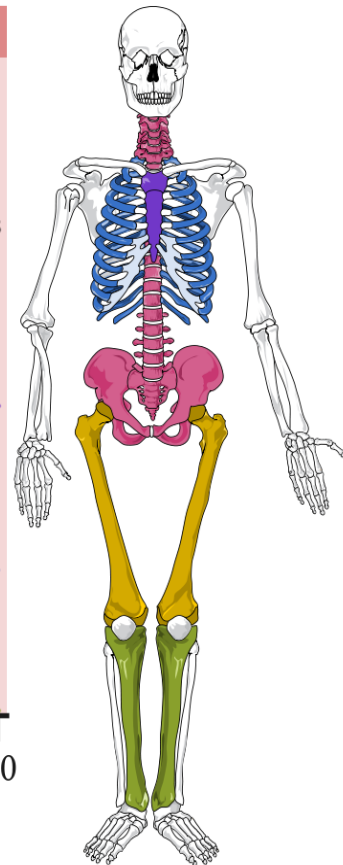
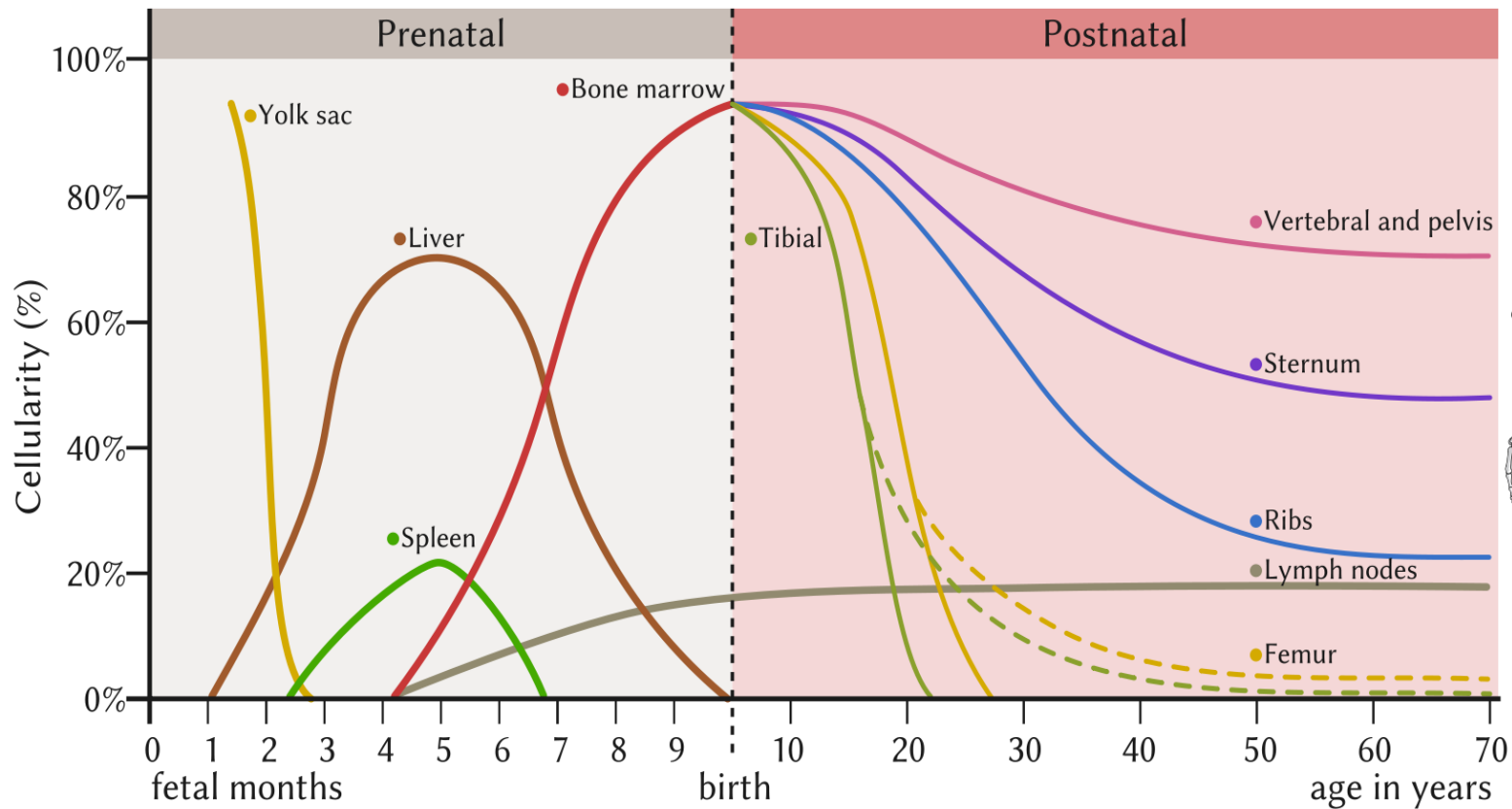


- Dospělý člověk produkuje
 $4 - 5 \times 10^{11}$ hematopoetických buněk denně
- Vysoce regulovaný, vysoce responzivní systém

Hematopoiesis



HEMATOPOIESIS



Prenatální krvetvorba



- Krvetvorba začíná již v raném období těhotenství - kolem 16. dne gestace v žloutkovém vaku
- Dělí se na 3 období:
 - mezoblastové- tvorba krevních elementů ve žloutkovém vaku
 - hepatolienální
 - medulární (dřeňové

Mezoblastové období krvetvorby



- začátek mezi 14.-19. dnem nitroděložního života
- v krevních ostrůvcích žloutkového vaku
- síť primitivních buněk lemovaných endoteliálními buňkami (area vasculosa)
- první krevní buňky
- cévní systém i v embryu
- ve 4. týdnu se oba cévní systémy propojují

Hemopoeza ve žloutkovém vaku



- je prakticky jen *erytroidní povahy*
- pluripotentní kmenové buňky
- první - mateřské buňky červených krvinek (primitivní velké erytroblasty)
- - po vytvoření primitivního cévního systému v embryu přestupují do krevního oběhu
- - buněčné jádro zůstává v těchto buňkách až do jejich zániku
- primitivní normoblasty – větší, podobné megaloblastům, obs. Hb Gower I, Gower II a Portland I vedle HbF a HbA

Mezoblastové období krvetvorby



- trvá od 3. do 10. týdne nitroděložního života
- v 6. týdnu se tvoří základ brzlíku (thymu), který se rovněž osidluje kmenovými buňkami krvetvorby ...mateřské buňky lymfocytů

Hepatolienální (jaterní) období



- po 6. týdnu se začínají tvořit krvetvorné buňky
- v mezenchymu mezi jaterními buňkami (mezenchym= pojivová tkáň)
- kromě *normoblastů*, které již vyzrávají v erytrocyty, se tvoří i mateřské buňky *bílých krvinek* a *krvních destiček*
- od 12. týdne- základy sleziny
- krvetvorná tkáň může představovat až 50% jaterního či slezinného parenchymu

Hepatolienální období krvetvorby



- játra jsou hlavním místem krvetvorby až do poloviny zárodečného života
- trvá až do porodu

Medulární (dřeňové) období krvetvorby



- od 20. týdne nitroděložního období
- *všechny druhy krvinek včetně granulocytů*
- *erythropoéza*-charakter normoblastů, erytrocyty-až 90% HbF
- *lymfocyty*- již v 11. týdnu v kostní dřeni- odtud mateřské buňky lymfocytů do lymfatických uzlin, jater, sleziny, lymfatických tkání trávicího ústrojí, mandlí aj.
- *megakaryocyty* jsou přítomny všude tam, kde se nachází krvetvorná tkáň

Medulární období krvetvorby



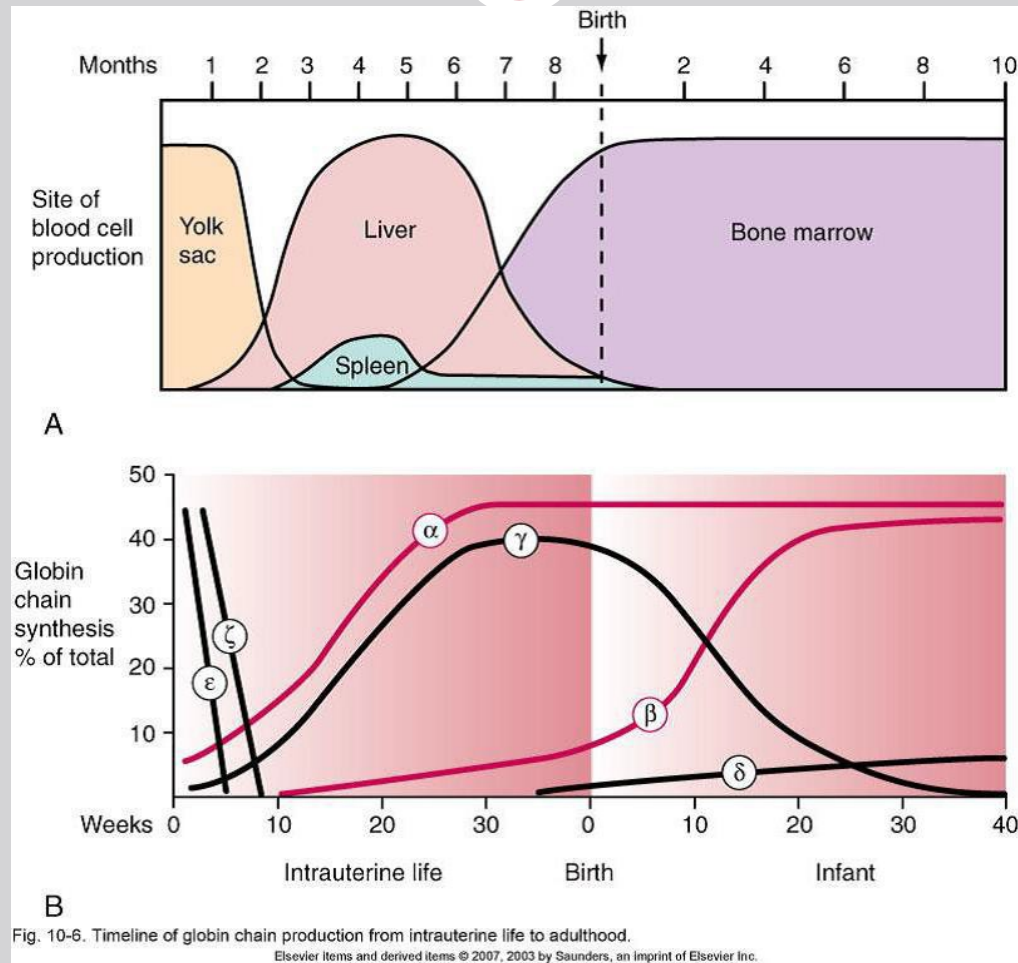
- se vzestupem dřevňové krvetvorby postupně zaniká mimodřevňová (extramedulární) krvetvorba
- extramedulární krvetvorba se přestane projevovat ve 2.-3. týdnu po narození

Postnatální krvetvorba



- za norm. okolností probíhá jen v kostní dřeni
- kostní dřeň je zdrojem všech druhů krvinek v cirkulující krvi (normálně produkuje přibližně 200 bilionů ery, 100 bilionů trombocytů a 60 bilionů neutrofilů každý den)
- část lymfocytů se tvoří i po narození nadále v lymfatické tkáni, monocyty a makrofágy i v jiných tkáních organismu

Krvetvorba v různých obdobích vývoje



Místa krvetvorby- souhrn



- Fetus- 0 - 2. měsíc- žloutkový vak
- 2.- 7. měsíc – játra, slezina
- 5.- 9. měsíc – kostní dřeň
- Dítě – kostní dřeň (prakticky všechny kosti)
- Dospělý – obratle, žebra, hrudní kost, kost křížová, pánev, konce kosti stehenní

Místa tvorby krevních buněk v dospělosti



- Lymfocyty - lymfatické uzliny
- - jiné orgány s lymfatickou tkání
- (slezina, brzlík)
- - kostní dřeň
- Monocyty - kostní dřeň
- - lymfoidní tkáň
- Trombocyty - kostní dřeň
- - plíce (malá část)
- Granulocyty - kostní dřeň

Extramedulární krvetvorba



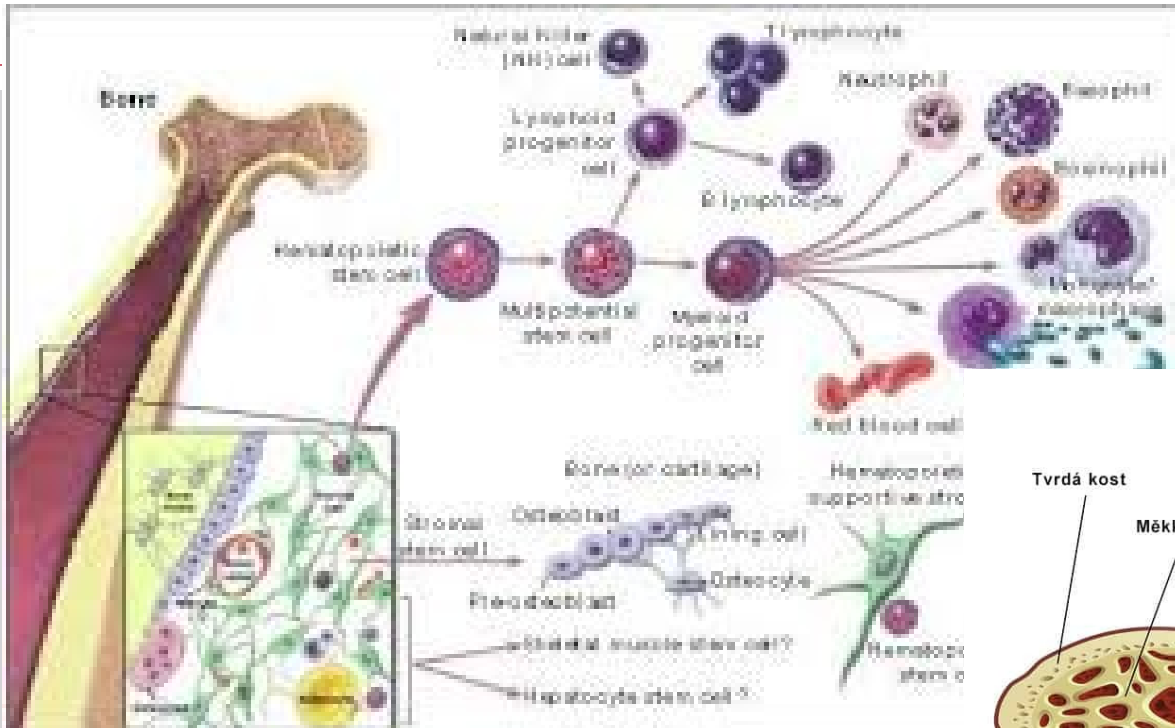
- krvetvorba v jiných orgánech než v kostní dřeni (slezina, játra)
- při zvýšených nárocích na kostní dřeň (krvácení, nadměrný rozpad krvinek a nemoci krvetvorby)

Kostní dřeň

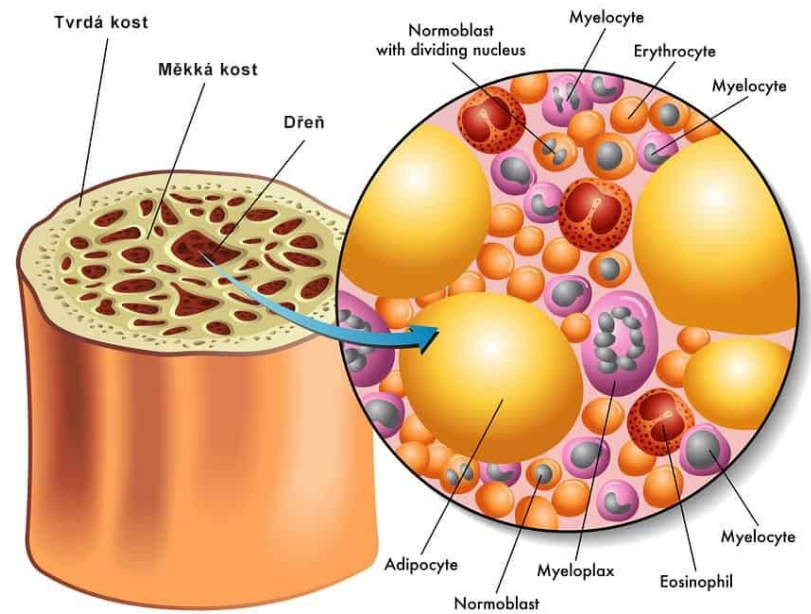


- jeden z největších orgánů v lidském těle
- tvoří 3,4-5,6% tělesné hmotnosti člověka (u dospělého jedince se jedná o 1600 -3700 g)
- po narození- *aktivní červená kostní dřeň* ve všech kostech
- po 4. roce se část krvetvorné tkáně nahrazuje tukovou tkání- *inaktivní tuková kostní dřeň*

Kostní dřeň



Buňky kostní dřeně



Erytrocyty – červené krvinky



- kulovitý, na průřezu piškotovitý tvar (zvětšení plochy pro výměnu plynů)
- Žádné buněčné jádro ani organely
- **Funkce** přenos dýchacích plynů, které jsou uvnitř buňky vázány na hemoglobin
- transport kyslíku z plic k tkáním, oxidu uhličitého z tkání do plic a pryč z těla

Trombocyty



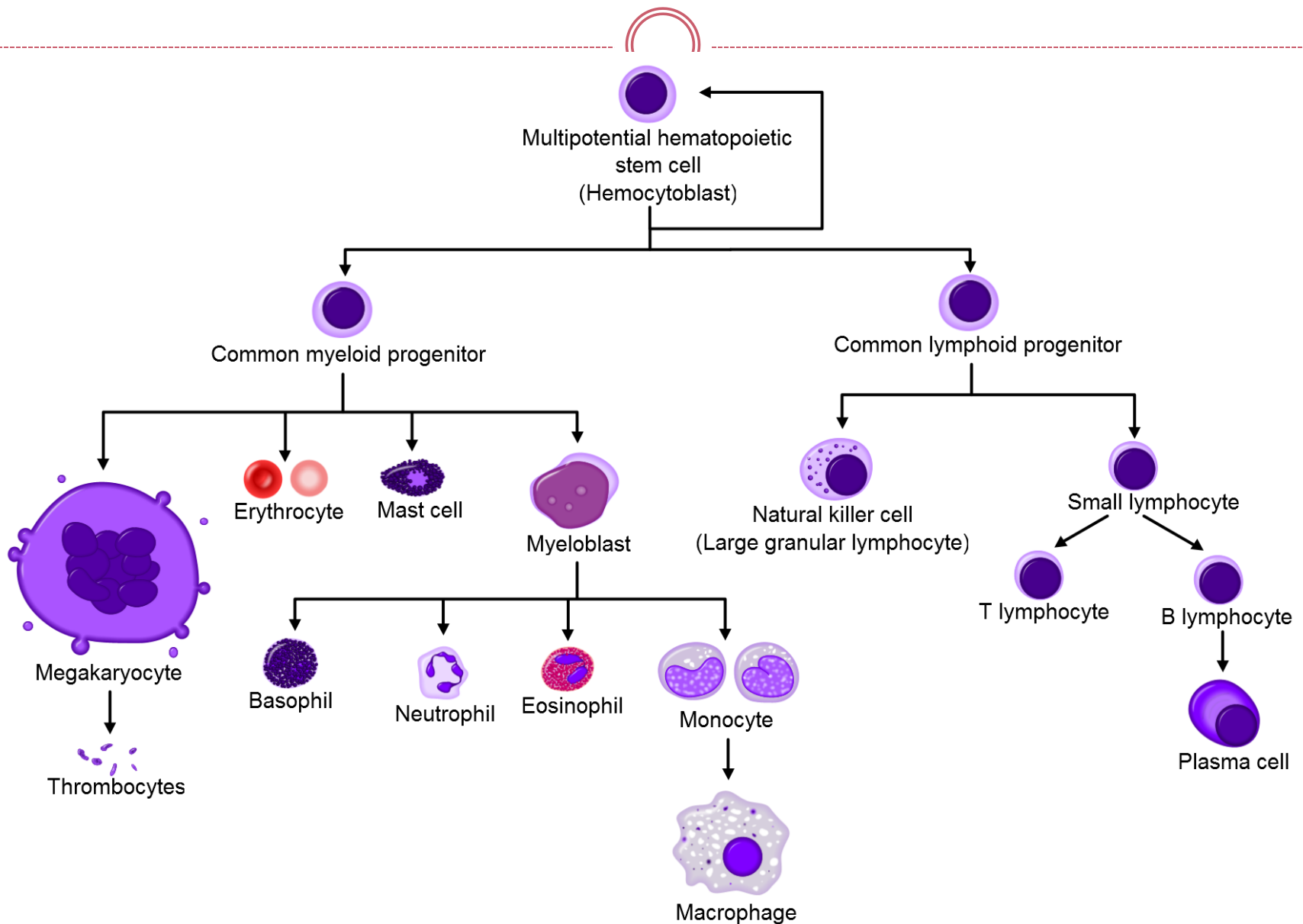
- drobné buňky oválného tvaru s výběžky a panožkami, neobsahují jádro, 4 dny přežívají
- vznikají fragmentací cytoplasmy obrovských buněk megakaryocytů
 - **Funkce**
 - trombocyty mají schopnost přilnavosti a shlukování se
 - podílí se na procesu srážení krve (**koagulace**), při každém poranění krevní cévy
 - umožňují tvorbu uzávěru (trombu), který brání větším ztrátám krve

Leukocyty



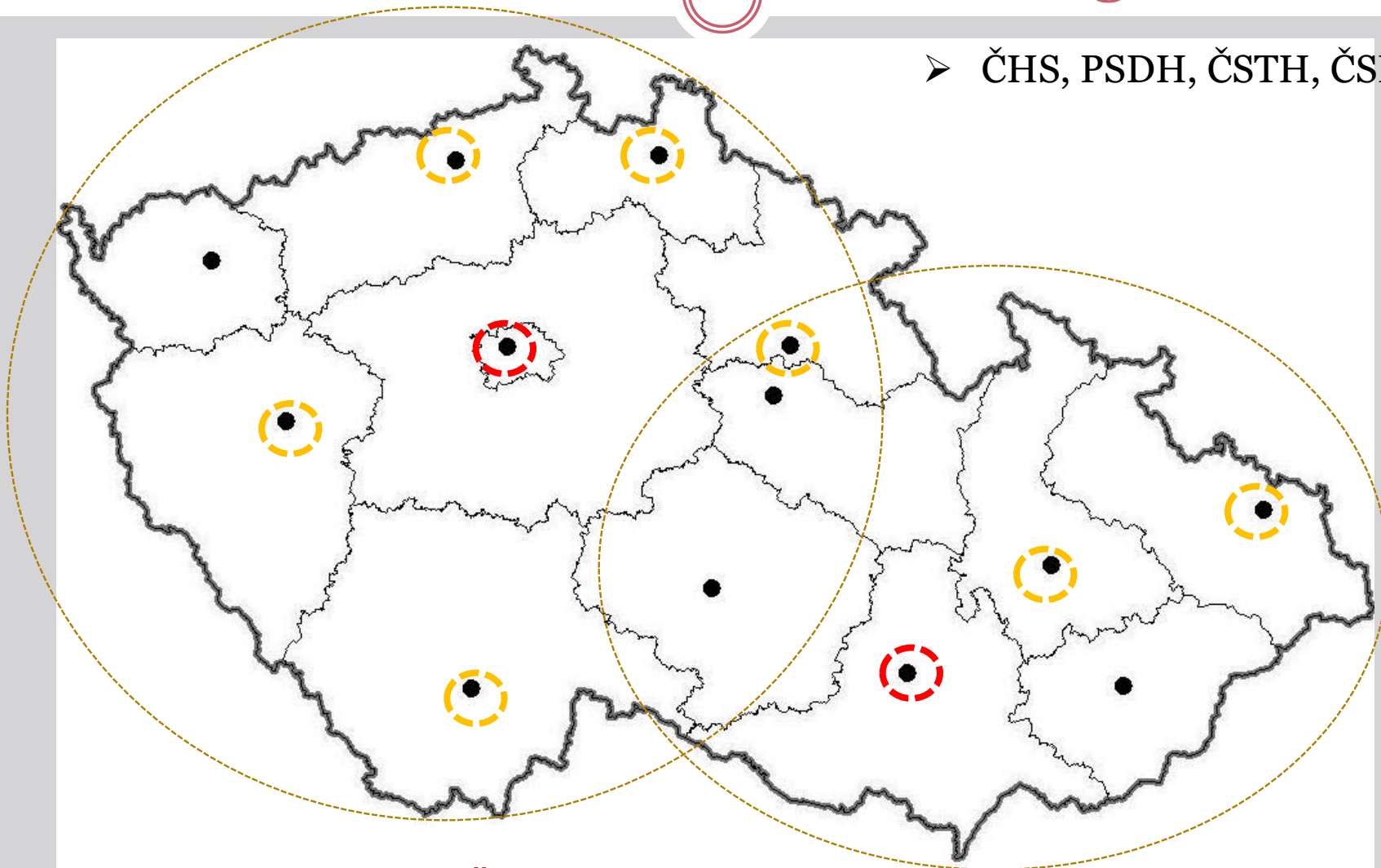
- souhrnný termín označující krevní buňky, které mají ve srovnání s červenými krvinkami **světlejší barvu** a obsahují **jádro**
- Rozdělení podle velikosti, tvaru jádra a funkce
- Buňky se schopností adheze, diapedézy a fagocytózy
- jsou součástí imunitního systému, podílejí se na obraných reakcích organismu,
- zmnožují se při infekcích a zánětech

Normální hematopoeza



Pracoviště dětské onkologické v ČR

➤ ČHS, PSDH, ČSTH, ČSH



na 10 000 000 obyvatel ČR

Název vyšetření	Výsledek	Jednotky	Referenční interval	Hodnocení

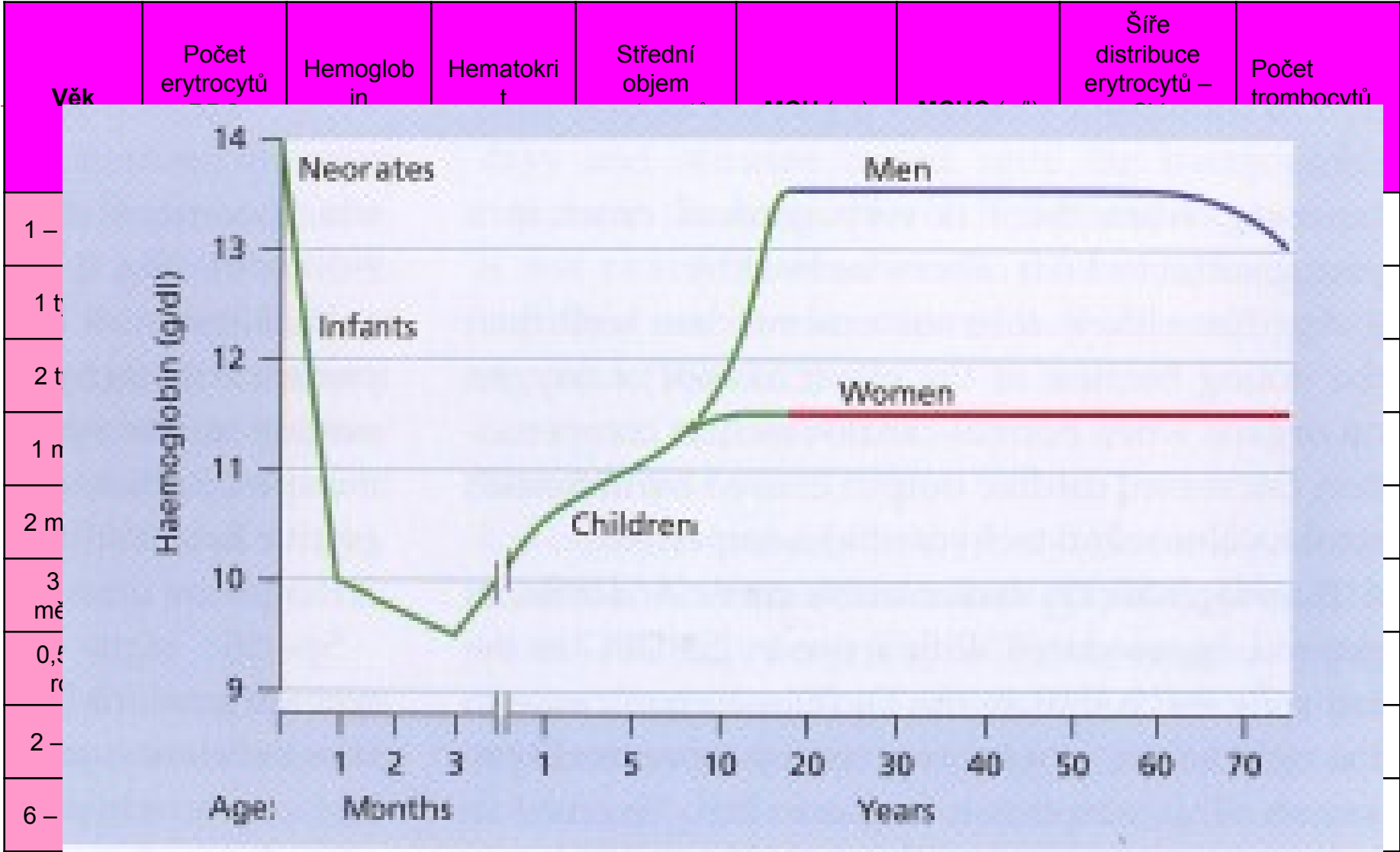
1111 Retikul. Sysmex				
528 Retikulocyty	0.55 %		(0.50... 1.50	(x..)
527 Retikulocyty	27.50 x10 ⁹ /l	9/1	(25.00... 75.00	(x..)
1002 IRF	2.30 %		(2.10... 13.80	(x..)
1003 LFR	97.70 %		(87.80... 98.60	(..x)
1004 MFR	1.90 %		(2.40... 12.50	VL x<.(...)
1005 HFR	0.40 %		(0.00... 2.00	(x..)
1114 KO+DIF Sysmex				
501 WBC	5.25 x10 ⁹ /l	9/1	(4.00... 10.00	(.x.)
502 RBC	5.00 x10 ¹² /l	12/1	(4.30... 5.50	(.x.)
503 HGB	155.00 g/l		(130.00... 165.00	(.x.)
504 HCT	0.43 l/l		(0.36... 0.47	(.x.)
505 MCV	85.00 fl		(79.00... 91.00	(.x.)
506 PLT	212.00 x10 ⁹ /l	9/1	(130.00... 440.00	(.x.)
507 MCH	31.00 pg		(26.00... 32.00	(..x)
508 MCHC	365.00 g/l		(320.00... 370.00	(..x)
509 RDW	12.90 %		(10.00... 15.20	(.x.)
510 MPV	10.70 fl		(7.80... 11.00	(..x)
511 PCT	2.30 ml/l		(1.21... 3.50	(.x.)
1001 PDW	11.8 fl		(9.0... 17.0	(.x.)
525 Dif. analyzator				
518 NEU	45.70 %		(50.00... 70.00	VL x<.(...)
519 LYM	40.80 %		(20.00... 40.00	VH (...).>x
520 MONO	9.50 %		(2.00... 12.00	(.x.)
521 EOS	3.40 %		(0.00... 5.00	(.x.)
522 BASO	0.60 %		(0.00... 1.00	(.x.)
513 NEU	2.40 x10 ⁹ /l	9/1	(2.00... 7.00	(x..)

Normy krevní obraz: věk 15 - 100 let

Parametry KO - analyzátor	Jednotky	Ženy	Muži
Leukocyty - počet (WBC)	10 ⁹ /l	4,0 - 10,0	
Erytrocyty - počet (RBC)	10 ¹² /l	3,80 - 5,20	4,00 - 5,80
Hemoglobin - koncentrace (HGB)	g/l	120 - 160	135-175
Hematokrit (HCT)	l/l	0,350 - 0,470	0,400 - 0,500
Střední objem erytrocytů (MCV)	fl	82,0 - 98,0	
Střední množství hemoglobinu v erytrocytu (MCH)	pg	28 - 34	
Trombocyty - počet (PLT)	10 ⁹ /l	150 - 400	
Retikulocyty - relativní počet (RET)	%	0,5 - 2,5	
Parametry DIF - analyzátor	Jednotky	Ženy	Muži
Neutrofilly	%	45,0 - 70,0	
Lymfocyty	%	20,0 - 45,0	
Monocyty	%	2,0 - 12,0	
Eozinofily	%	0,0 - 5,0	
Bazofily	%	0,0 - 2,0	
Neutrofilly	10 ⁹ /l	2,00 - 7,00	
Lymfocyty	10 ⁹ /l	0,80 - 4,00	
Monocyty	10 ⁹ /l	0,08 - 1,20	
Eozinofily	10 ⁹ /l	0,00 - 0,50	
Bazofily	10 ⁹ /l	0,00 - 0,20	
Parametry DIF - mikroskop	Jednotky	Ženy	Muži
Neutrofilní segmenty	%	47 - 70	
Neutrofilní tyče	%	0 - 4	
Lymfocyty	%	20 - 45	
Monocyty	%	2 - 10	
Eozinofily	%	0 - 5	
Bazofily	%	0 - 1	

ČERVENÝ KREVŇÍ OBRAZ + TROMBOCYTY

Referenční rozmezí u zdravé populace s ohledem na věk (Nathan & Oskis Hematology of Infancy & Childhood, 5th Edition, 1998)



Věk	Počet erytrocytů	Hemoglobin	Hematokrit	Střední objem	MCV (%)	MCHC (%)	Šíře distribuce erytrocytů - RDW (%)	Počet trombocytů
12 – 15 let	4,1 – 5,1	120 – 160	0,36 – 0,46	78 – 102	25 – 35	310 – 370	11,5 – 14,5	150 – 450
	4,5 – 5,3	130 – 160	0,37 – 0,49	78 – 98	25 – 35	310 – 370		

Anémie - definice

- **snížení hemoglobinu** (může být i snížení hematokritu a počtu erytrocytů) **pod normu pro daný věk a pohlaví**

Anemický syndrom

- zejména při rychlém vzniku anemie
- bledost pokožky a sliznic
- zvýšená únavnost, spavost X excitace
- klidová tachykardie, systolický šelest, dušnost
- nevykonnost, bolesti hlavy
- neprospívání
- nechutenství, trávicí potíže, bolesti břicha, zácpa
- **Další specifické příznaky:**
- angulární stomatitida, atrofie jazyka, neurologické příznaky (B12)
- ikterus, cholelitiáza, splenomegalie (hemolytické anémie)

Anémie u dítěte (snížený Hb pod věkovou normu ± klinické potíže)

pozitivní rodinná anamnéza, kompatibilní klinický obraz

Ano: zaměřit vyšetření cíleně k vyloučení stejného typu anémie

Ne: kontrola KO včetně stanovení MCV, MCH, retikulocytů

Mikrocytární anémie

metabolismus železa,
efo hb

nízké železo, vysoký
ferritin: anémie
chronických
onemocnění

zvýšený hb A2, hbF,
terčovité erythrocyty:
beta thalasemie
otrava olovem

nízké železo i ferritin:
sideropenická anemie

zvýšené ztráty
GIT krvácení
hematurie
hypermenorhagie

snížený
přísun
snížené
vstřebávání
celiakie, jiné
MAS

zvýšená potřeba
prematuration
dospívání
gravida
léčba EPO

útlumové stavy:
aplastická anemie
tranzitorní
erythroblastopenie
dětí
anemie chronických
onemocnění
choroby štítné žlázy
renální choroby

Normocytární anémie

retikulocyty

nízké, normální vysoké

testy na hemolýzu –
bili, LDH, haptoglobin,
PAT, morfologie ery
negativní pozitivní

akutní
posthemoragická
anemie
restituce po
přechodném
útlumu (virózy)

pozitivní PAT, sférocyty,
NRBC: AIHA
negativní PAT, sférocyty
sníž. EMA,
splenomegalie:
hereditární sferyctoza

negativní PAT, ovalocyty:
hereditární ovalocytóza

schistocyty: MAHA –
HUS, TTP, DIC, ...
srpkovité erythrocyty:
srpkovitá anemie

léky, infekce, transfuze:
sekundární hemolytická
anemie

hemoglobinurie, snížení
CD55.59: PNH

Makrocytární anémie

megaloblastové nemegaloblastové

snížené
foláty/vitB12:
nutriční deficit,
porucha
vstřebávání

normální
foláty/vitB12:
MDS-RC
aplastická anemie
Fanconiho
anemie
další

hemolýza
(retikulocytóza)
jaterní choroby
alkohol
hypotyreóza
krevní ztráty
léky

anemie Diamond
Blackfan
kongenitální
dyserythropoetická
anemie I, III

Sideropenická anémie

- absolutně nejčastější anémie, nejen u dětí
- nedostatečný přísun, zvýšená spotřeba, zvýšené ztráty
- mikrocytární hypochromní anémie, bez retikulocytózy, s anizocytózou, trombocytózou, snížením železa i jeho zásob, zvýšení solubilního transferinového receptoru
- kojenci (strava, časté infekty)
- předškolní děti (četné infekty, překryv s ACHCH)
- dospívající, zejména dívky (dietní zvyklosti, růstový spurt, menstruační ztráty)



Sideropenická anémie

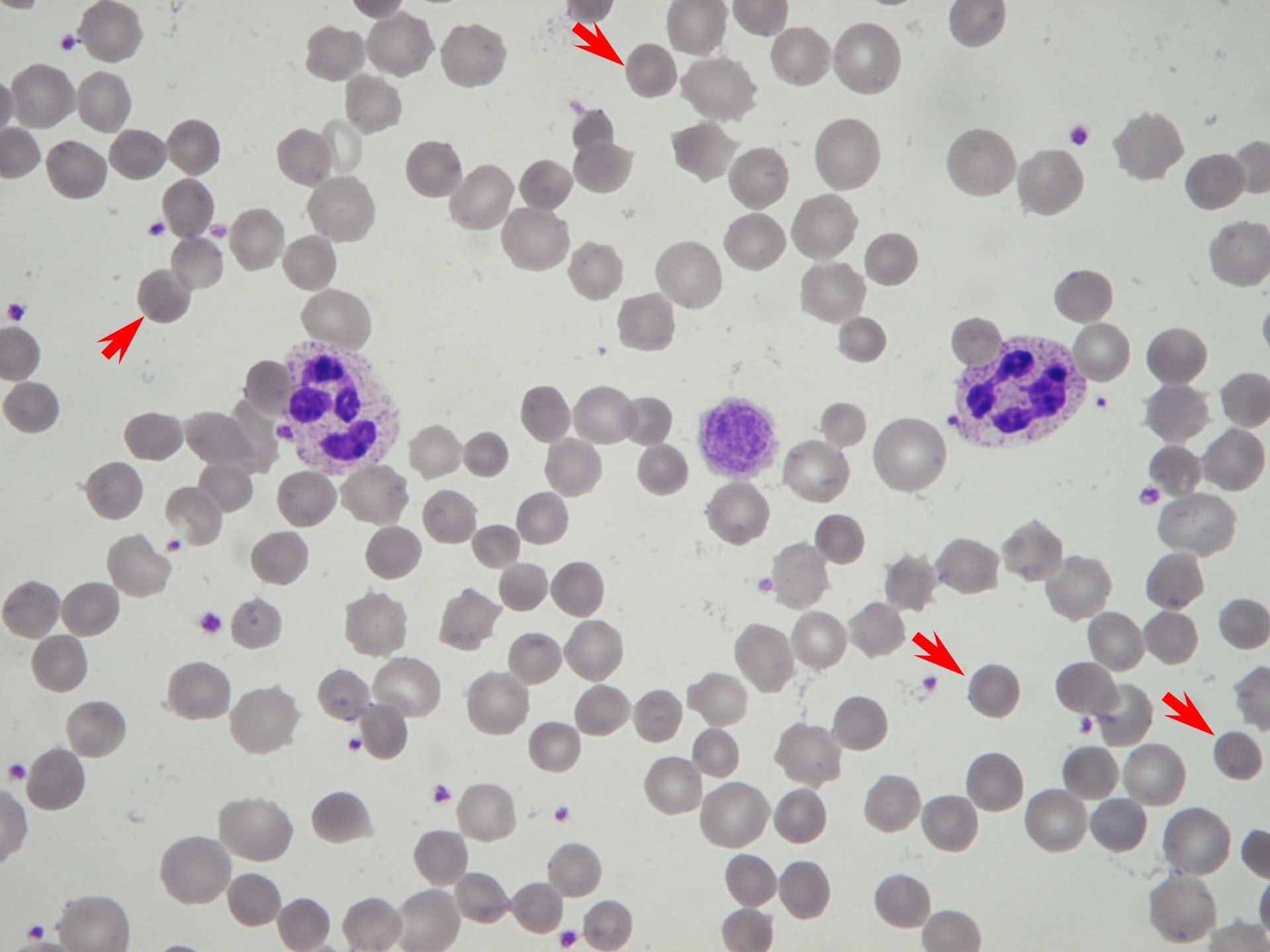
- určení příčiny negativní bilance železa, její odstranění
- substituce vhodného přípravku železa, vitamínů (B6, C)
- **léčebná dávka 5-6 mg Fe/kg/den 1-3 m**
- doplnění zásob železa **2-3 mg Fe/kg/d** ještě alespoň 3 měsíce

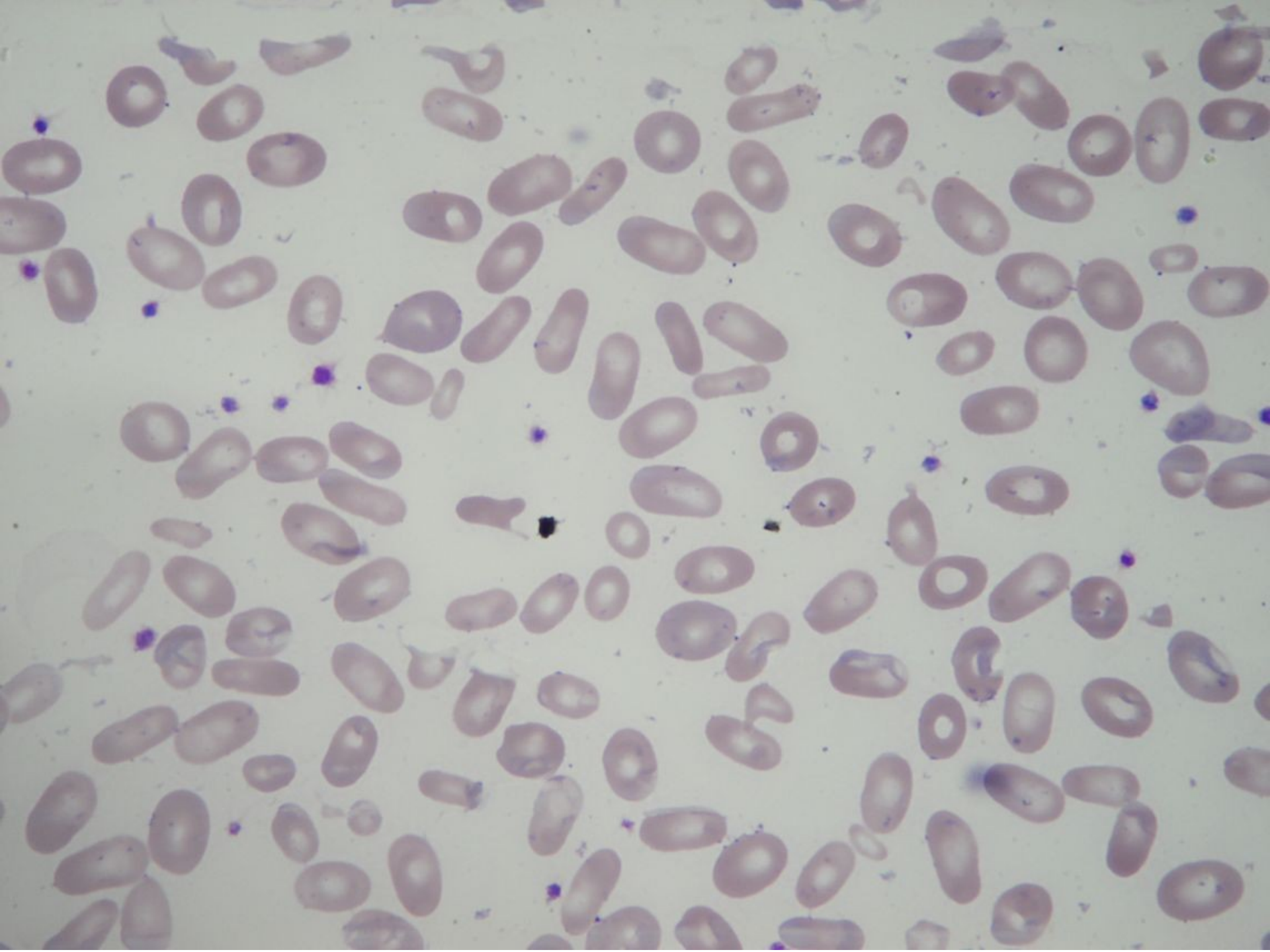
Anémie chronických chorob (ACD)

- u chronických zánětlivých stavů a malignit, často i hemolytická složka
- anémie mikrocytární, hypochromní, bez retikulocytózy, nízké sérové železo, normální nebo zvýšený ferritin, zvýšený hepcidin, nezvýšený erytropoetin
- zaměnitelná se sideropenickou anemií, s kterou má i častý překryv, substituce železem nevede k úpravě KO
- nutno léčit základní onemocnění

Hereditární sférocytóza (HS)

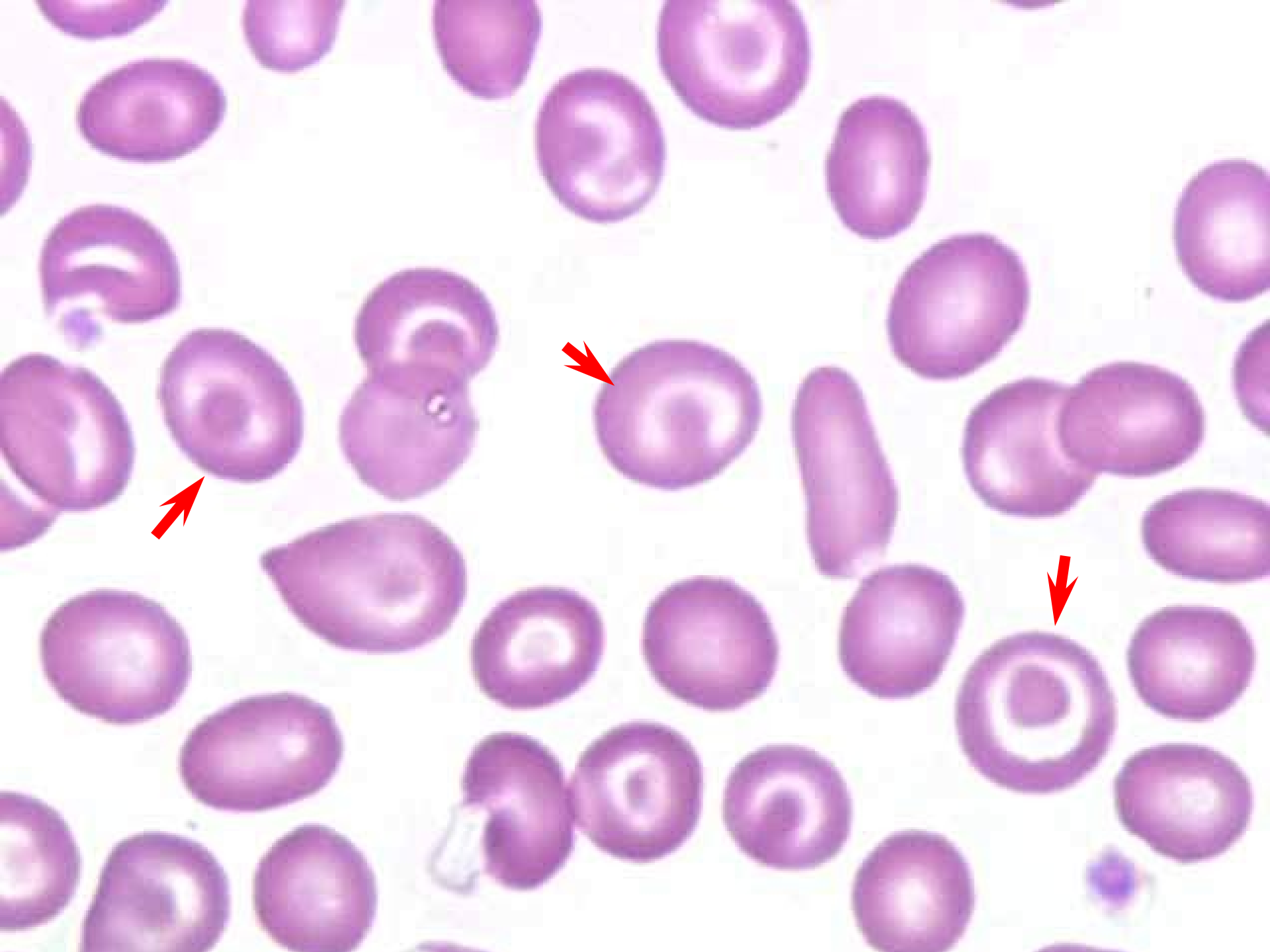
- nejčastější vrozená hemolytická anémie v ČR
- AD defekt membránových bílkovin erytrocytu
- hyperbilirubinemie, retikulocytoza, normocytární normochromní anemie, sférocyty, polychromázie, zvýšená kryohemolýza, snížená vazba EMA na erytrocyty (FCM)
- zvýšená destrukce ve slezině, splenomegalie a cholelitiáza
- hemolytické, aplastické krize





Beta thalasemie

- porucha syntézy beta řetězců hemoglobinu
- u nás heterozygotní formy s mírným průběhem (minor)
- výrazně mikrocytární hypochromní anémie, retikulocytóza, terčovité erytrocyty, bez sideropenie, zvýšený hb F a hb A₂, mírná splenomegalie
- chronická kompenzovaná hemolýza, bez nutnosti opakovaných transfuzí

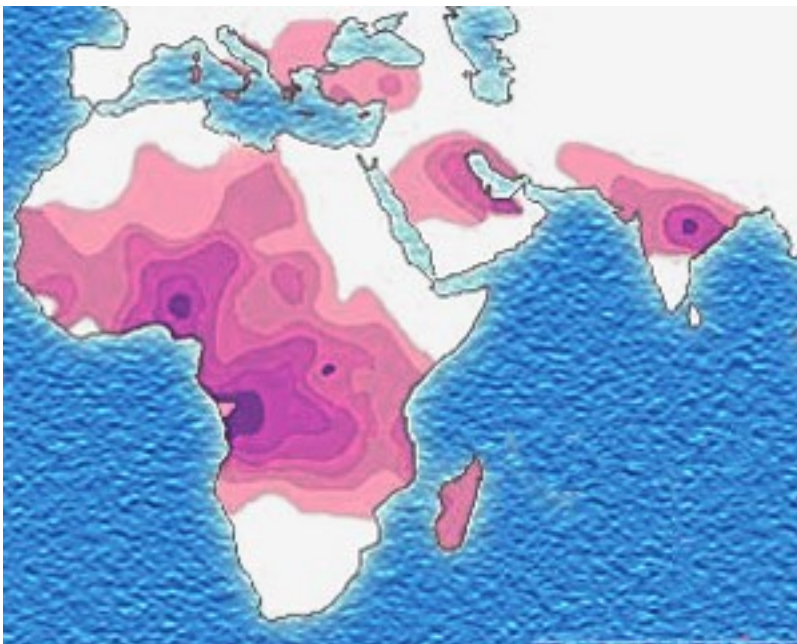


Srpkovitá anemie

Autozomálně recesivní dědičné onemocnění ze skupiny hemoglobinopatií. Projevuje se především změnou tvaru červených krvinek (erytrocytů) z promáčknutých piškotů na protažené srpky, která je způsobena mutací genu pro hemoglobin.

Toto onemocnění poprvé **roku 1910 objevil a popsal James B. Herrick**, který při pozorování krve černošského dítěte viděl, že jeho červené krvinky mají zvláštní srpkovitý tvar

V případě, že je člověk nositelem jednoho zdravého genu a jednoho genu HbS (heterozygot), **jedná se o přenašeče**, který obvykle nemá žádné zdravotní potíže a předává mutaci dalším generacím



Další anémie

● vrozené

- kongenitální dyserythropoetické anémie (CDA)
- Diamond-Blackfan anémie
- Fanconiho anémie
- hemoglobinopatie
 - ✦ thalasémie, srpkovitá anemie
- enzymopatie
 - ✦ deficit PK a G6PD

● získané

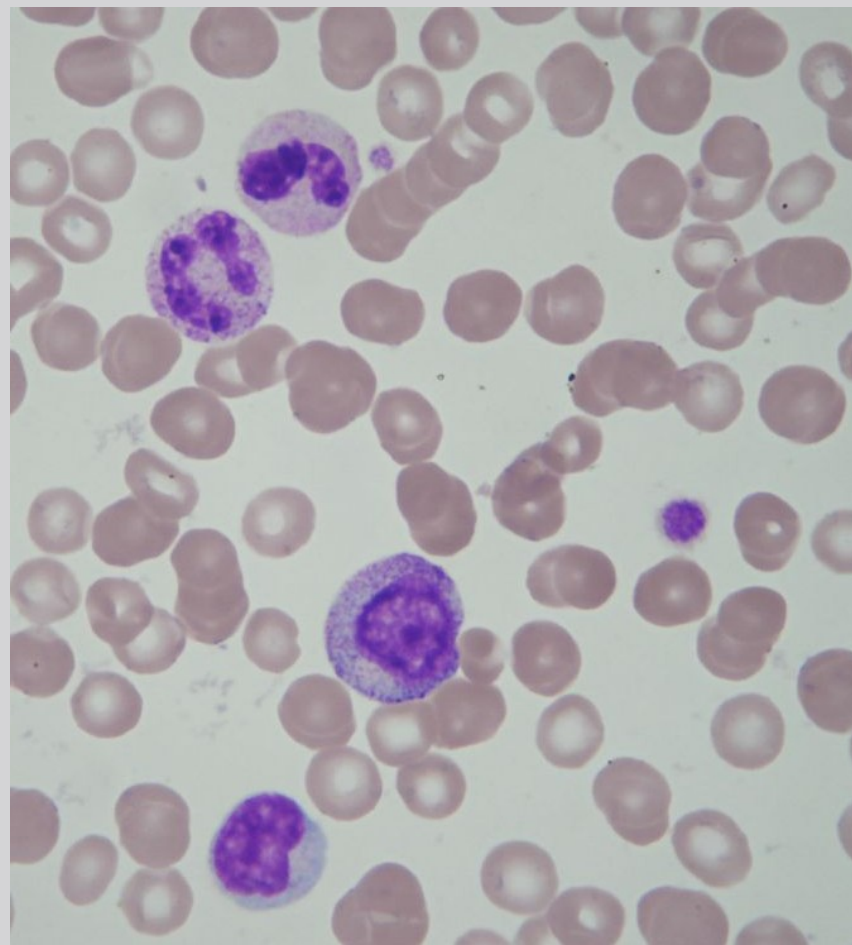
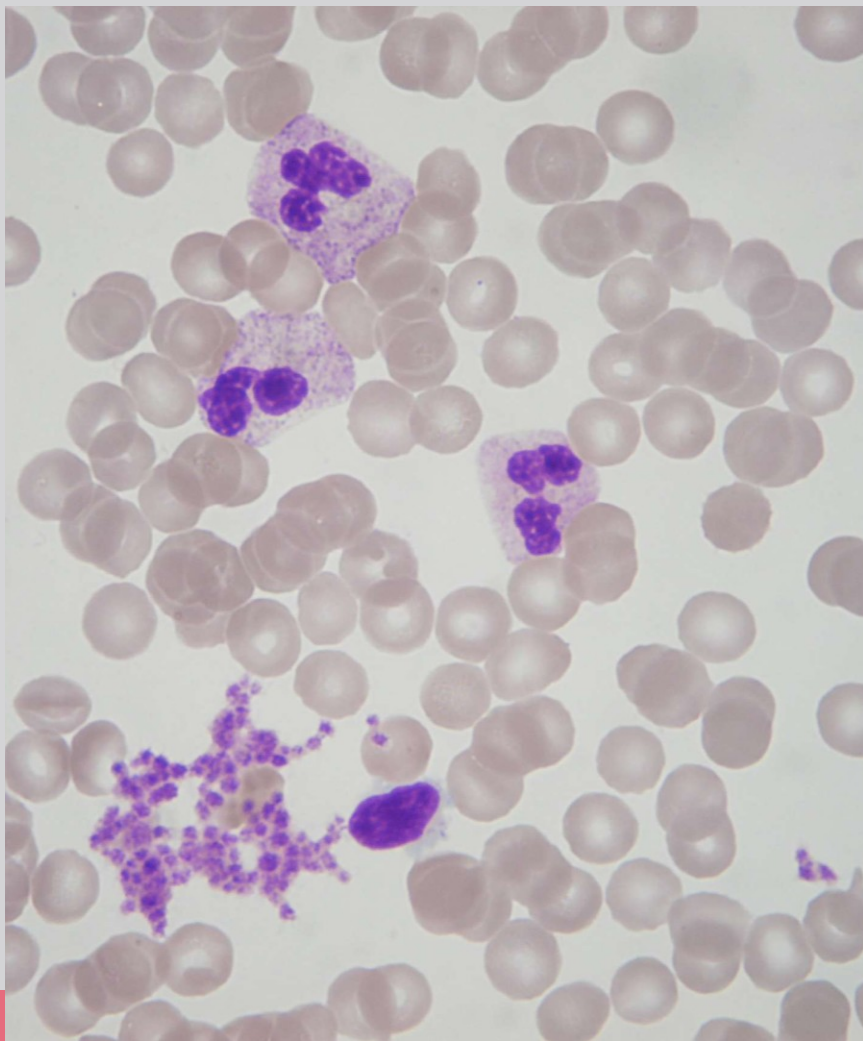
- MAHA
- AIHA
- MDS RA, SAA, PNH

REFERENČNÍ ROZMEZÍ (MANUAL DIFFERENTIAL): PEDIATRIE

(Procentuální hodnoty)

Věk	Leukocyty – počet WBC (10 ⁹ /l)	Neutrofilní segmenty NEUT (%)	Neutrofilní tyče BAND (%)	Lymfocyty LYMP (%)	Monocyty MONO (%)	Eosinofily EOS (%)	Basofily BASO (%)
Při narození	9.0 - 30.0	51 - 71	0 - 4	21 - 41	2 - 10	0 - 4	0 - 2
12 hodin	13.0 - 38	58 - 78	0 - 4	16 - 32	1 - 9	0 - 4	0 - 2
24 hodin	9.4 - 34.0	51 - 71	0 - 4	21 - 41	2 - 10	0 - 4	0 - 2
2-7 dní	5.0 - 21.0	35 - 55	0 - 4	31 - 51	3 - 15	0 - 8	0 - 2
8-14 dní	5.0 - 20.0	30 - 50	0 - 4	38 - 58	3 - 15	0 - 7	0 - 2
15-30 dní	5.0 - 19.5	25 - 45	0 - 4	46 - 66	1 - 13	0 - 7	0 - 2
1-6 měsíců	5.0 - 19.5	22 - 45	0 - 4	46 - 71	1 - 13	0 - 7	0 - 2
0.5-1 rok	6.0 - 17.5	21 - 42	0 - 4	51 - 71	1 - 9	0 - 7	0 - 2
1-2 roky	6.0 - 17.5	21 - 43	0 - 4	49 - 71	1 - 9	0 - 7	0 - 2
2-4 roky	5.5 - 17.0	23 - 52	0 - 4	40 - 69	1 - 9	0 - 7	0 - 2
4-6 let	5.0 - 15.5	32 - 61	0 - 4	32 - 60	1 - 9	0 - 7	0 - 2
6-8 let	4.5 - 14.5	41 - 63	0 - 4	29 - 52	0 - 9	0 - 7	0 - 2
8-10 let	4.5 - 13.5	43 - 64	0 - 4	28 - 49	0 - 8	0 - 4	0 - 2
10-15 let	4.5 - 13.5	44 - 67	0 - 4	25 - 48	0 - 9	0 - 7	0 - 2

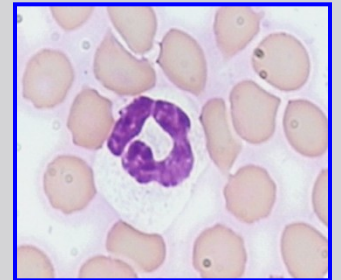
Neutrofilní granulocyty



Leukocytoza + neutrofilie

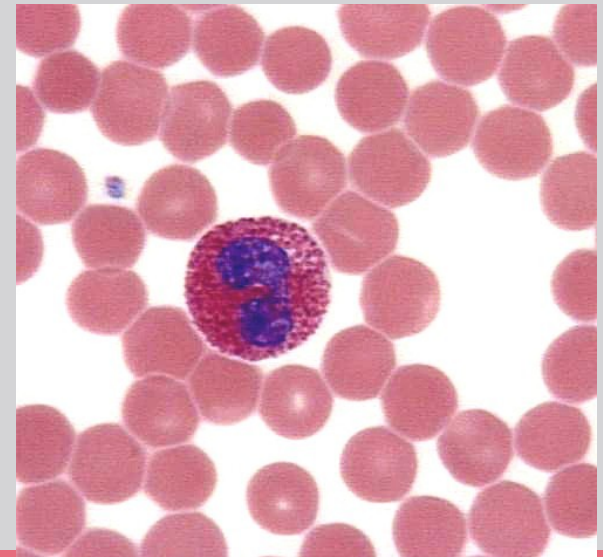
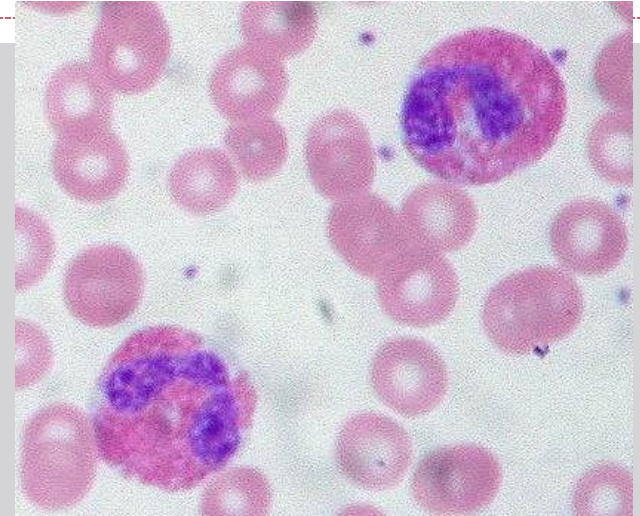


- **infekce**
 - bakteriální infekce, parazitární, mykotické
 - virová infekce s bakteriální superinfekcí
- **záněty**
 - autoimunitní onemocnění, kortikoidy
- **myeloproliferace**
- **paraneoplasticky**
- **trauma, operace, popálení, emoce**
- **chronická idiopatická leukocytoza**



Leukocytoza + eosinofilie

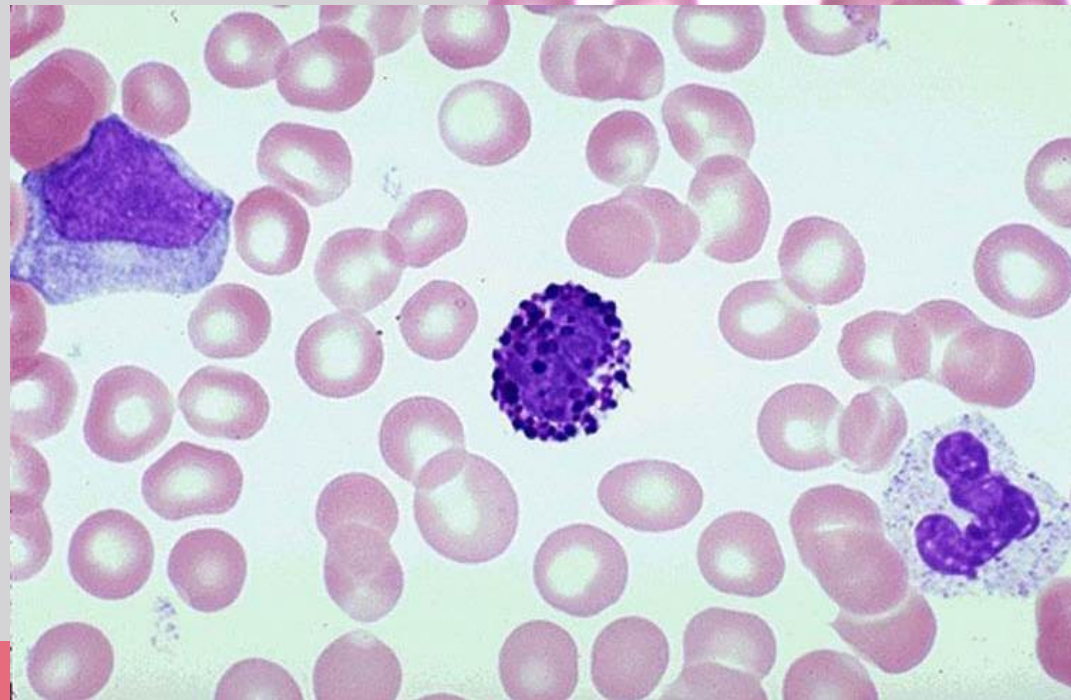
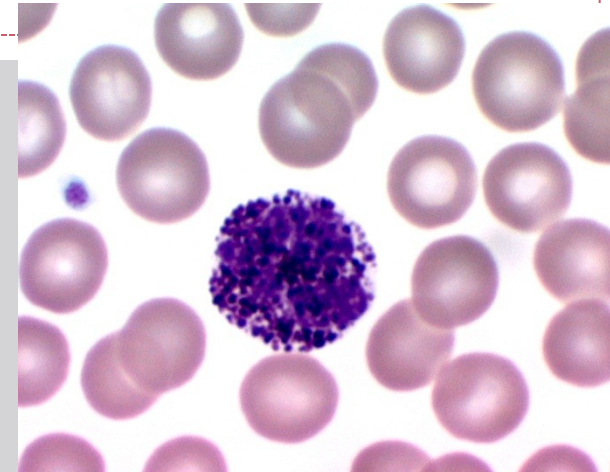
- AEC > 0,45 (> 1,5) (> 5)
- alergie
- dermatitidy
 - atopické, psoriáza, ichtióza...
- paraziti
 - červi, skabies, toxoplazmoza...
- malignity
 - M. Hodgkin, NHL
 - myeloproliferace CEL
 - HES
- IBD
- familiární



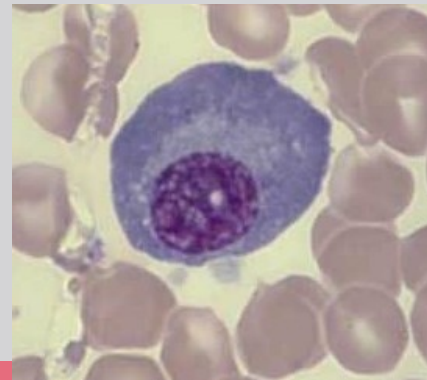
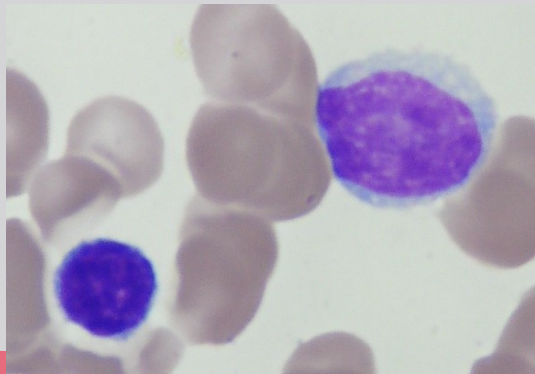
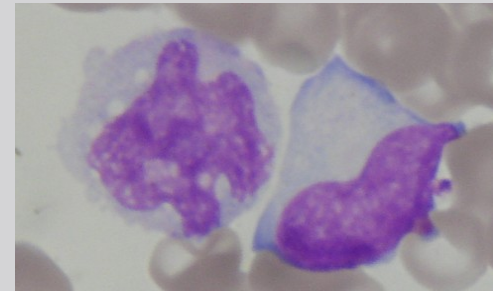
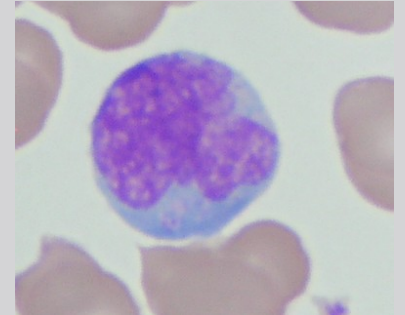
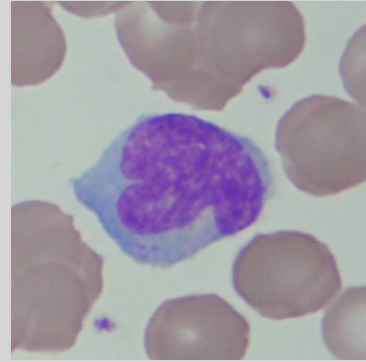
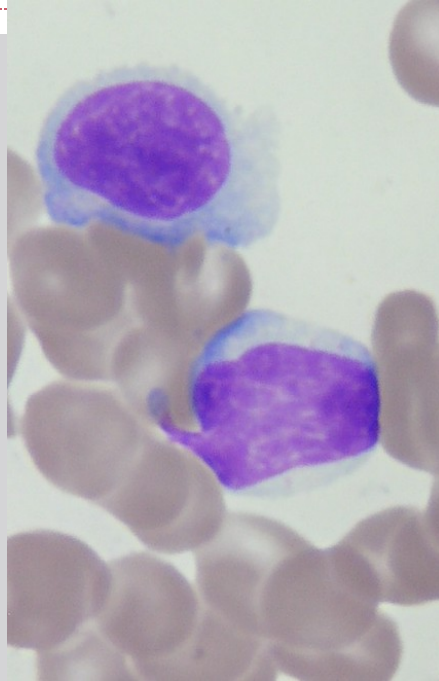
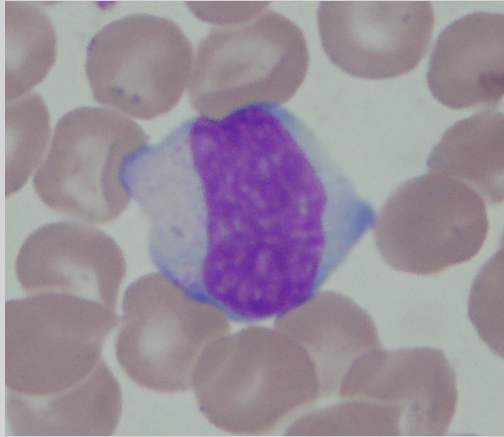
Leukocytoza + bazofilie



- ABC > 0,1
- alergie – urtika, potravinové
- infekce
 - TBC, neštovice
- myeloproliferace



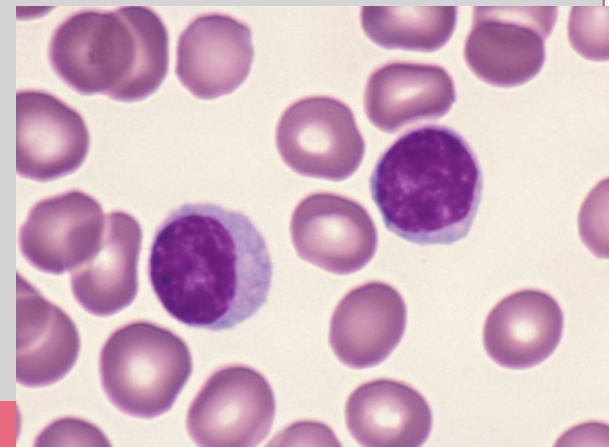
Lymfocyty a monocyty



Leukocytoza + lymfocytoza



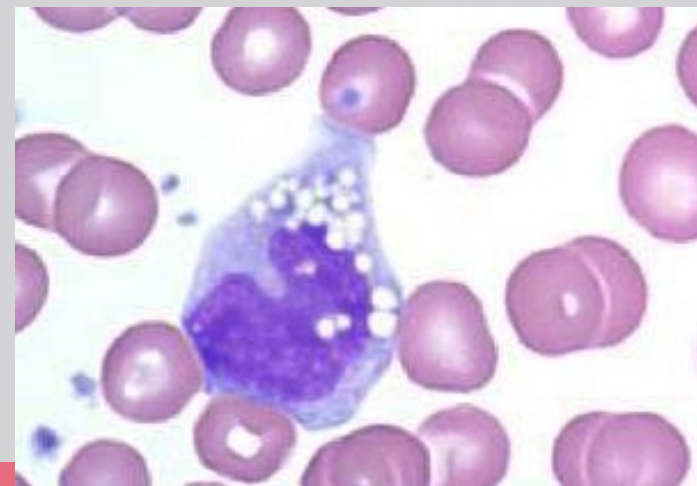
- absolutní, relativní
- infekce
 - virové
 - bakteriální
- malignity
 - lymfoproliferace
 - jiné
- autoimunity (ITP, AIN...



Leukocytoza + monocytóza



- infekce
 - virové
 - bakteriální
- regenerace kostní dřeně
 - po útlumu
 - po CHT
- JMML, CMMoL
- autoimunity



Snížený počet leukocytů



- **Neutropenie**
 - nezralost kostní dřeně
 - virové infekce
 - cyklická neutropenie
 - autoimunitní onemocnění
 - nežádoucí účinek některých léčiv
- **Lymfopenie**
 - autoimunitní onemocnění
 - vrozené nebo získané imunodeficientní stavy
- **Monocytopenie**
 - mutace GATA2 transkr. faktoru+ imunodeficit, MDS/AML

Neutropenie



- snížení počtu neutrofilů pod věkovou normu
- %, absolutní počet

ANC (absolute neutrophil count)

lehká < $1,5 \times 10^9/l$ 1500/ μl

střední < $1,0 \times 10^9/l$ 1000/ μl

těžká < $0,5 \times 10^9/l$ 500/ μl

agranulocytóza

< $0,2 \times 10^9/l$ (0,1) 200/ μl (100)

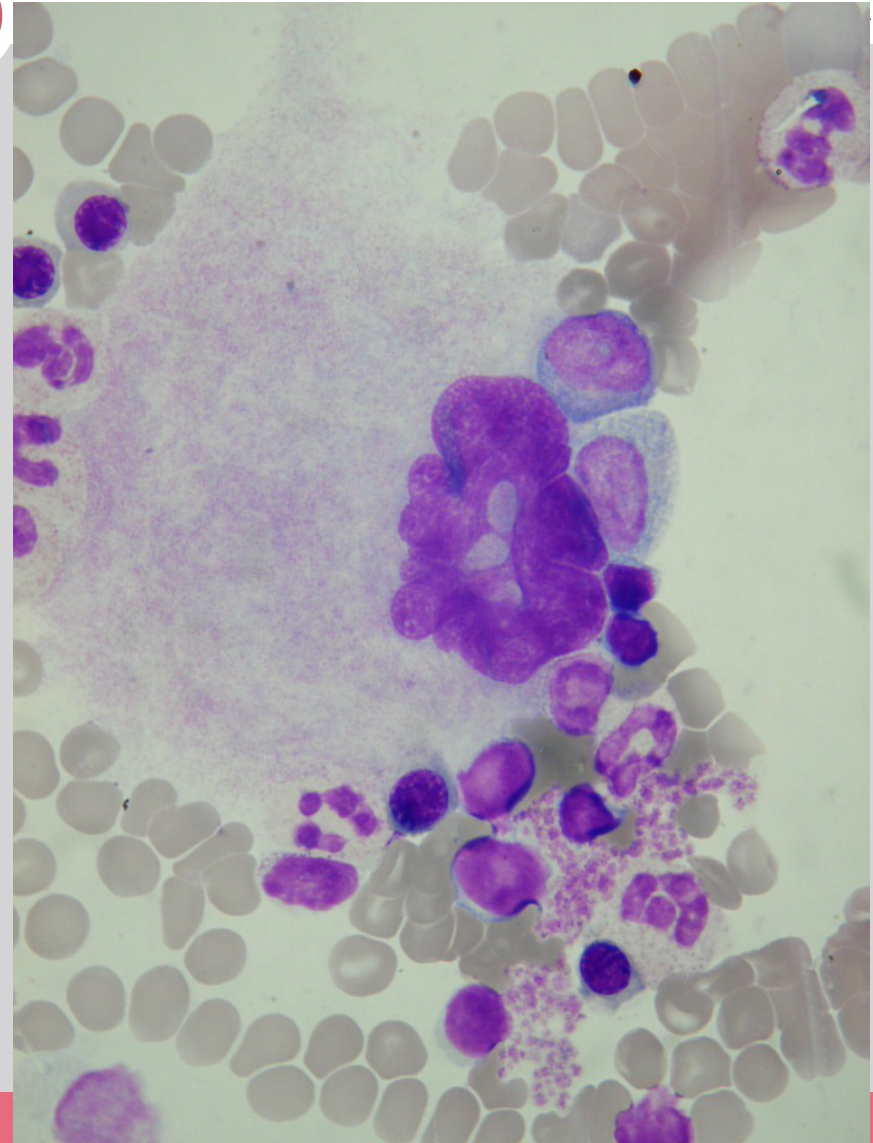
Trombocyty



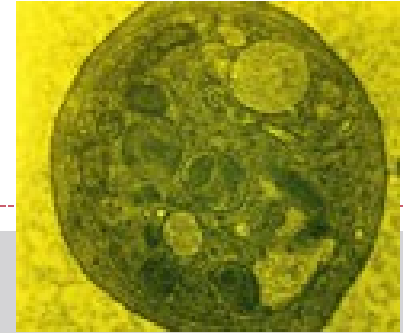
Vznikají v KD fragmentací
nebo odštěpováním
periferní cytoplasmy
megakaryocytů

Funkce:

- primární hemostáza
- aktivace plazmatických koagulačních faktorů
- trombogeneze
- hojení ran, zánět,
- další



Trombocytopenie



Snížená produkce trombocytů

- hypoplazie nebo suprese megakaryocytopoezy
 1. Léky (etanol, estrogeny, tolbutamid, chlorothiazid, antiepileptika)
 2. Vrozené trombocytopenie
 - vrozená amegakaryocytární trombocytopenie
 - TAR syndrom (trombocytopenie absence radií)
 - ATRUS syndrom (amegakaryocytární trombocytopenie s radioulnární synostozou)
 - Trombocytopenie ageneze korpus kalozum syndrom
 - Paris-Trousseau syndrom
 - Trisomie 13,18
 3. Vrozené trombocytopenie s trombocytopenií
 - Bernard Soulier syndrom
 - May Hegglin anomálie a jiné poruchy genu MYH-9 (Epstein, Flechtner, Alport, Sebastian syndromy)
 - Wiskott-Aldrich syndrom
 - Pure sex-linked trombocytopenie
 - středomořská trombocytopenie
 4. Inefektivní trombopoéza
 - megaloblastové anemie
 - těžká sideropenická anemie (spíše však trombocytoza)
 - PNH
 - MDS
 5. Poruchy kontrolních mechanismů
 - deficit trombopoetinu
 - cyklická trombocytopenie (tidal platelet dysgenesis)
 6. Metabolické choroby
 7. Získané aplazie (AA, poléková, poradiační, povirová)
- infiltrace kostní dřene
 1. benigní (osteopetroza, střídaté choroby)
 2. maligní (leukemie, myelofibroza, LCH, NHL, neuroblastom, sarkomy (aRMS, Ewing))

Vrozené trombocytopenie



- **ATRUS**



trombocyty 10-20

TAR



po narození 15-20, nyní 60-90

Trombocytopenie

Zvýšená destrukce trombocytů (normální nebo zvýšený počet megakaryocytů v kostní dřeni)

- imunitní

1. imunitní (idiopatická) trombocytopenická purpura

2. sekundární

- indukované infekcí (HIV, CMV, EBV, varicela, rubeola, pertuze, hepatitidy, PVB19, TBC, tyfus)
- indukované léky
- potransfuzní purpura
- spojené s AIHA (Ewansův syndrom)

3. neonatální imunní trombocytopenie (allo, autoimunní)

- neimunitní

1. zvýšená konzumpce

- při MAHA (HUS, TTP, mikroangiopatie asociovaná s HSCT)
- DIC
- hemofagocytární syndrom asociovaný s viroinfektem
- syndrom Kasabach-Merritt při velkém hemangiomu
- cystická srdeční vada

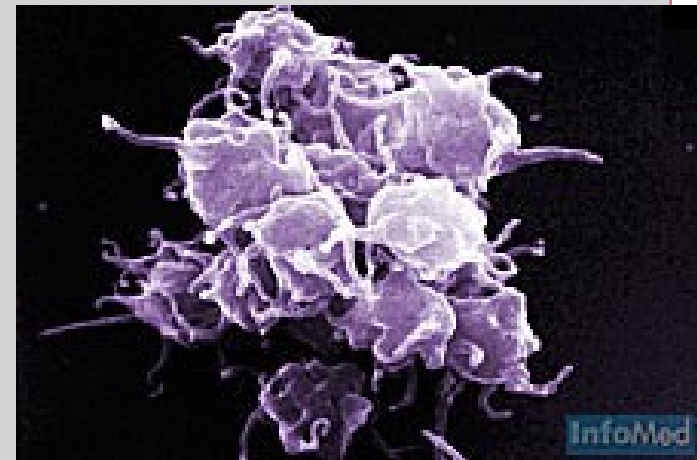
2. destrukce trombocytů

- léky (bleomycin, protamin sulfát, ristocetin), Infekce
- kardiologické (náhrady chlopní)
- maligní hypertenze
- PNH

Poruchy distribuce trombocytů

- hypersplenizmus

- hypotermie



Trombocytopenie klinika

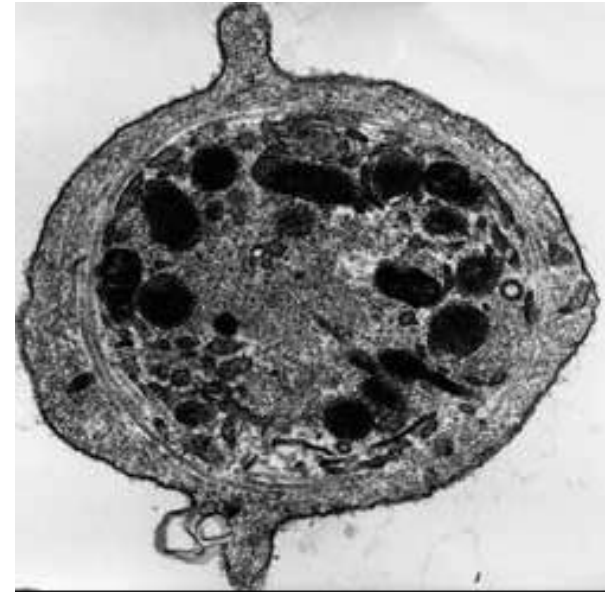


Trombocytopenie klinika

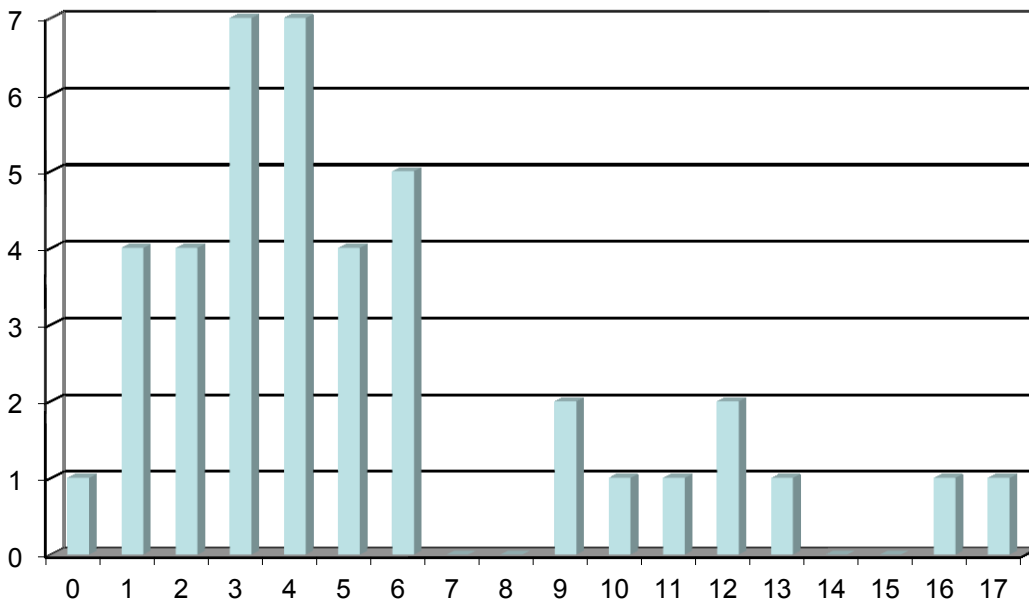


ITP

- předškolní věk, po respiračním infektu
- kožní a slizniční krvácivé projevy
- izolovaná těžká trombocytopenie v KO
- akutní, perzistující, chronická
- sledování
- léčba:
 - IvIg, kortikoidy,
 - antiRhD, antiCD20
 - analoga TPO receptorů (eltrombopag, romiplostin)
 - splenektomie
 - (trombonáplav)



ITP

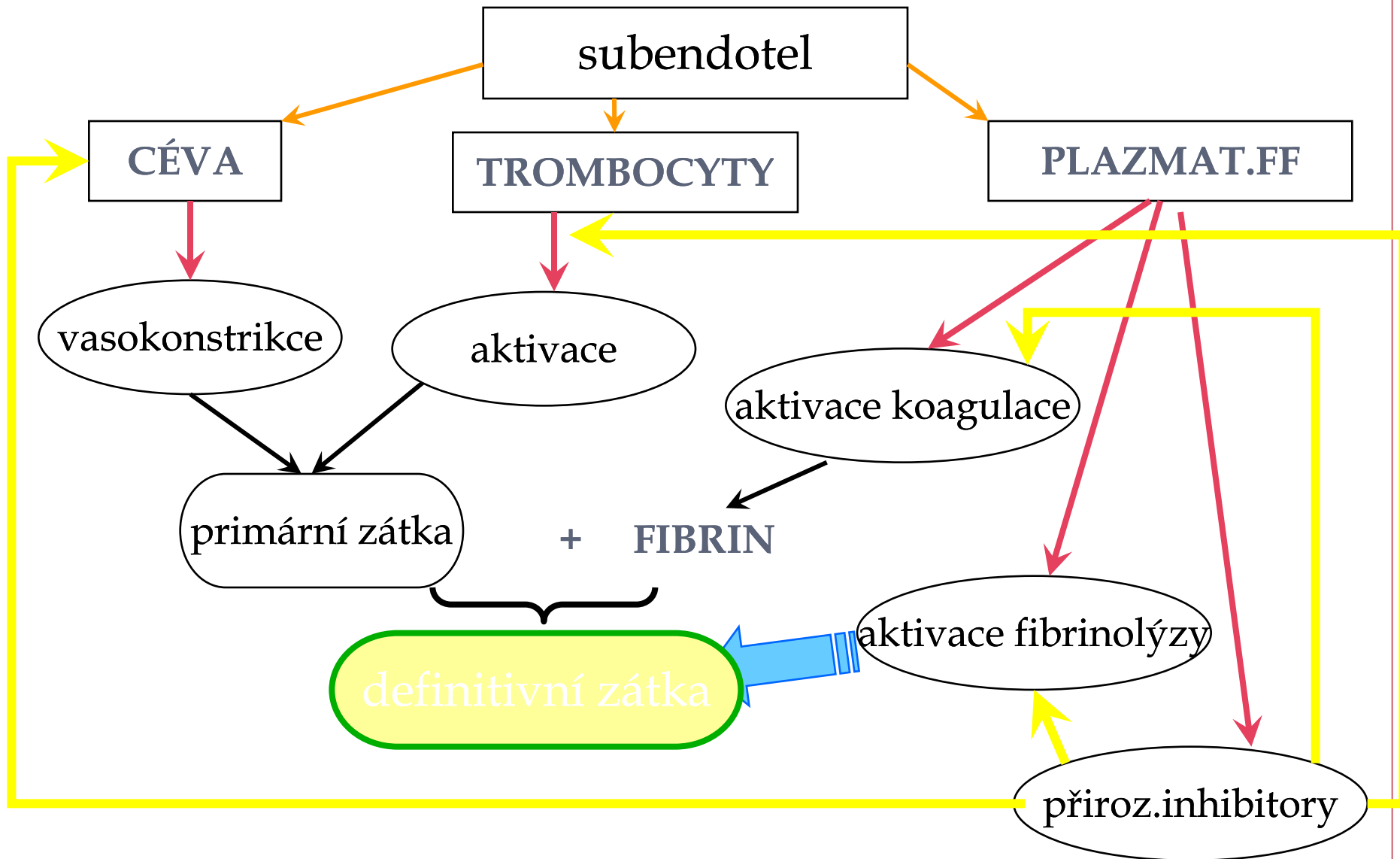


■ bez léčby ■ 1 epizoda ■ 2 epizody ■ perzistující/chronická

Trombocytopenie léčba

- normálně trombocyty 150-350 (-450) x10⁹/l
- punkce, CVK, LP >30
- menší zákroky >50
- pro větší zákroky >80-100
- substituce trombonáplavem
- pomocná hemostyptika
- léčba vyvolávající příčiny
 - kortikoidy, IvIg, TPO mimetika, antiCD20, jiná imunosuprese, FFP, plazmaferéza, splenektomie, ...

Hemostáza – krevní srážlivost



Primární hemostáza

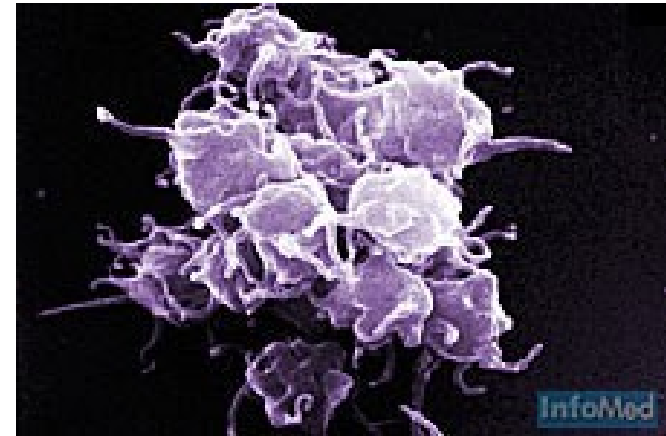
- závislá na **trombocytech**

- v místě poškození cévní stěny

 - adheze, aktivace, agregace trombocytů

- vznik primárního **destičkového trombu**

- aktivní povrch pro plazmatické koagulační FF



Plazmatický koagulační potenciál

- systém koagulačních faktorů, proenzymů, jejich kofaktorů, regulačních proteinů
- vznik nerozpustné fibrinové sítě
- zpevnění primárního destičkového trombu na definitivní
- historicky **vnitřní a vnější systém**
- nyní model **iniciace, amplifikace a propagace**

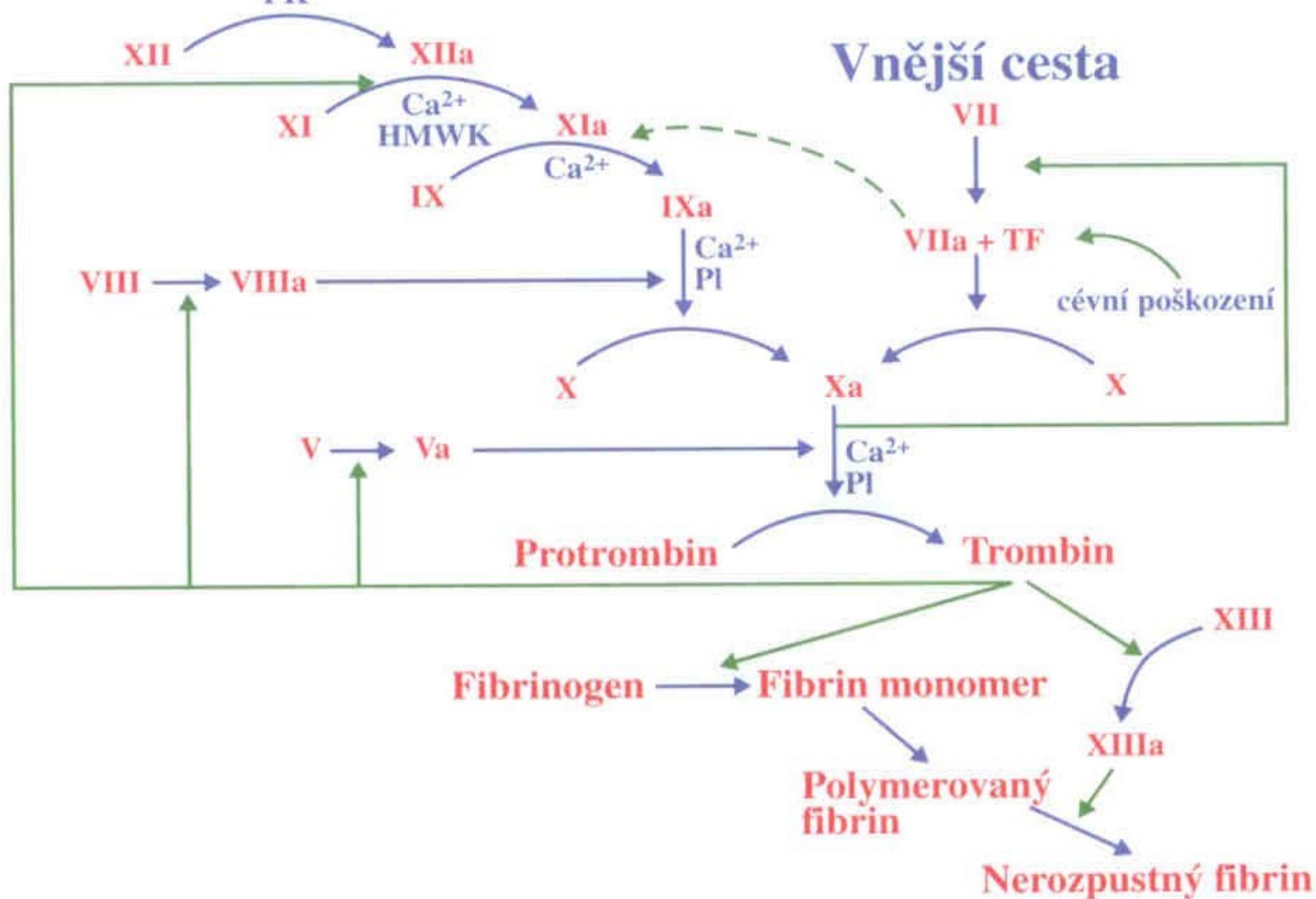
Vnitřní cesta

negativně nabitý povrch

HMWK

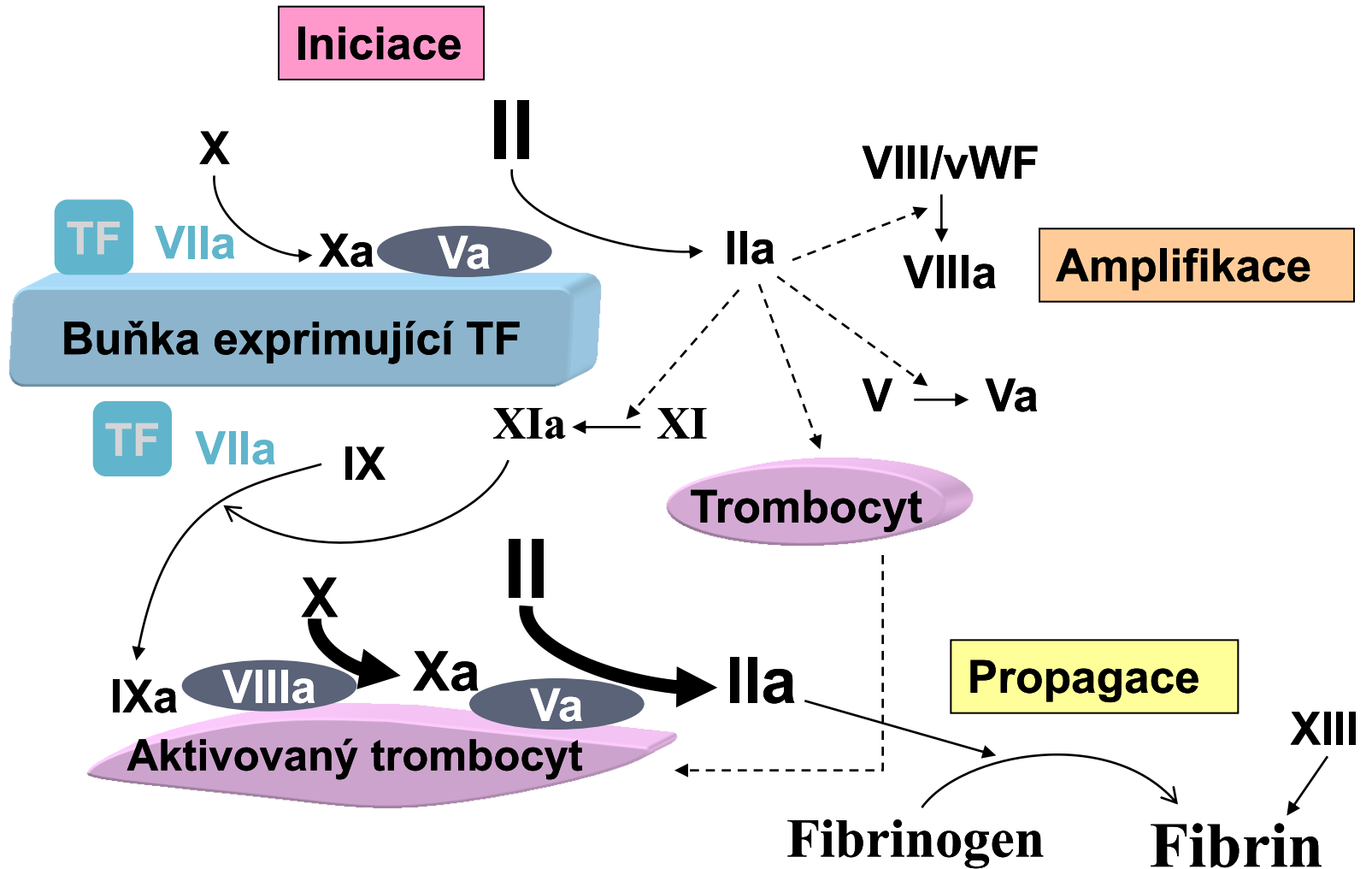
PK

Vnější cesta



Model normální hemostázy

dle Kjalke M, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9(suppl 1):S61-S65.



System přirozených inhibitorů koagulace

- proteolytické enzymy degradující aktivované koagulační faktory ve všech formách
- zabraňují šíření koagulace mimo místo poranění
 - **TFPI** tissue factor pathway inhibitor
 - **PC + PS** protein C protein S
 - **AT** antitrombin

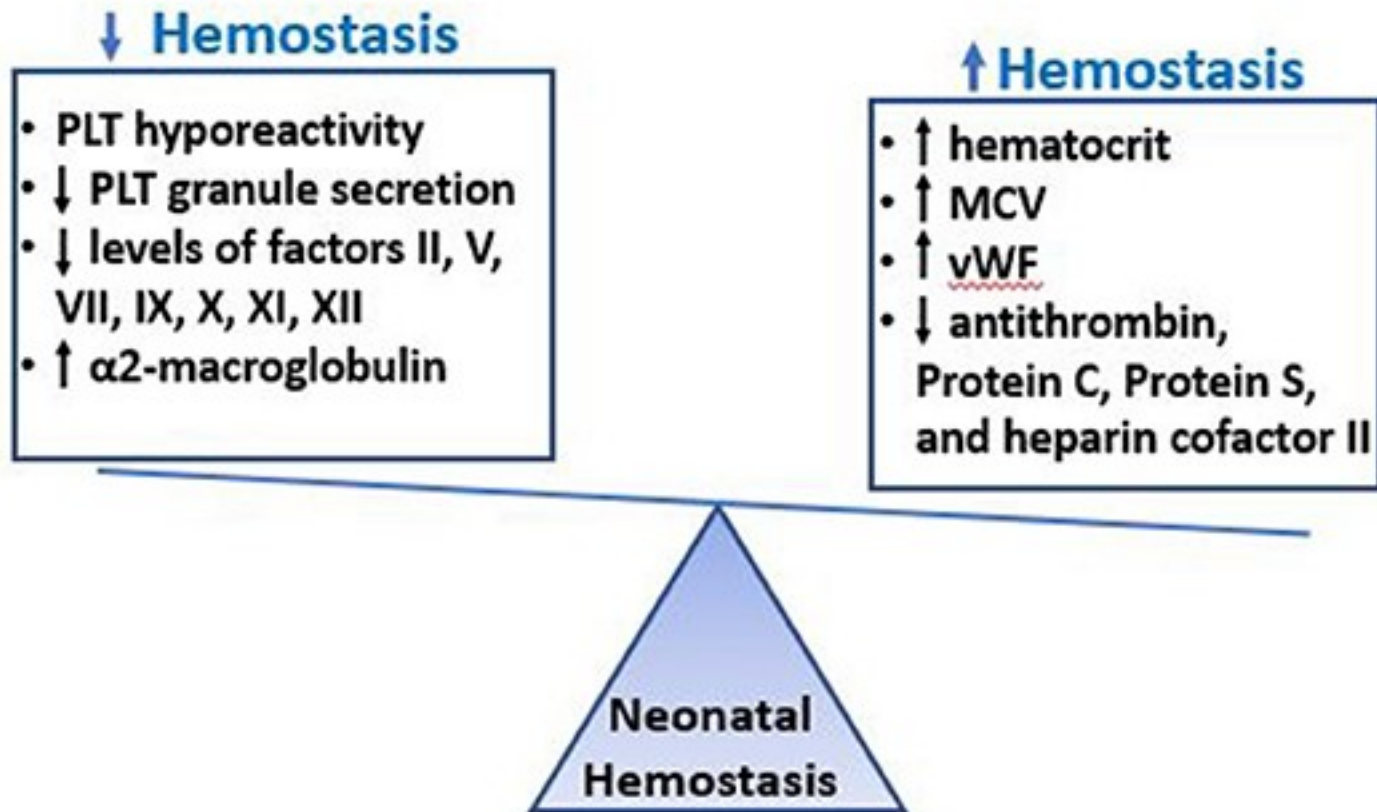
Fibrinolýza

- formace trombu je zároveň stimulem aktivace fibrinolýzy (štěpení trombu)
- **pomalejší** než srážení, postupné zprůchodnění cévy po zhojení
- **plazminogen, tPA**, urokináza, streptokináza
- jejich inhibitory alfa1-antiplasmin, PAI, TAFI
- degradační produkty fibrinu: FDP, FM, F1,2, DDimery

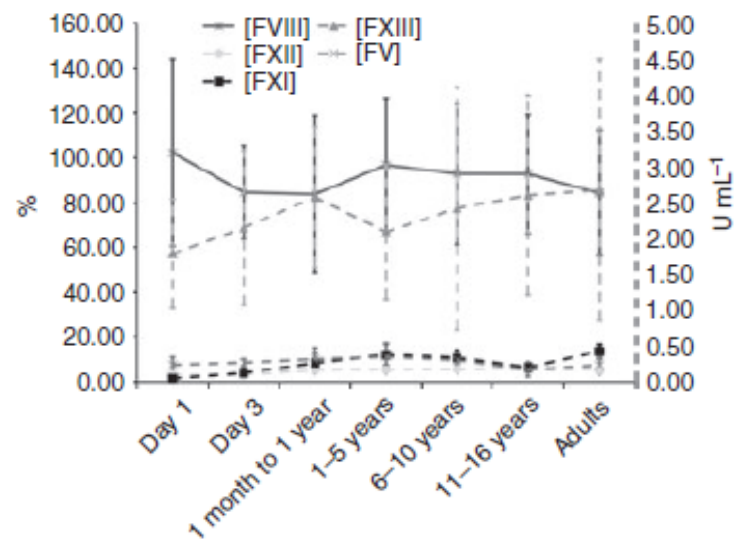
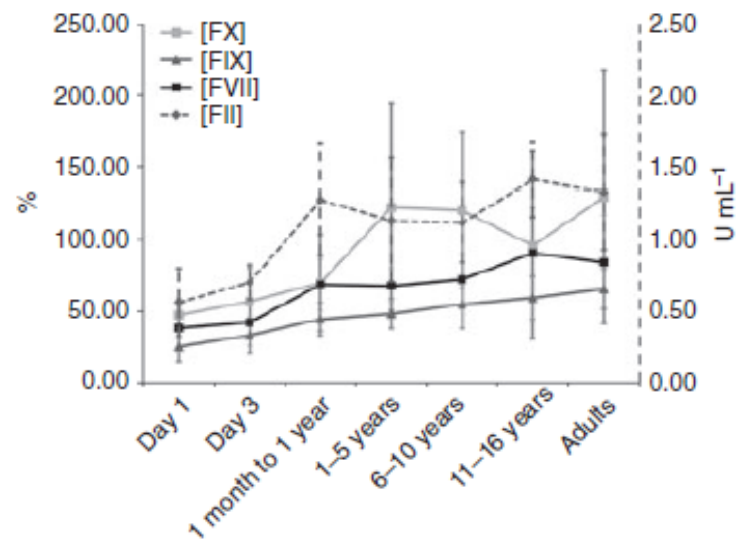
Koagulační systém v dětském věku

- vyšší antitrombotický potenciál zatím nedegenerované **cévní stěny**
- snížená a opožděná schopnost **plazmy** dětí generovat trombin
- zvýšená inhibice trombinu α -2 makroglobulinem

Koagulační systém v novorozeneckém věku



Hladiny koagulačních faktorů v dětství a dospělosti



Poruchy fluidokoagulační rovnováhy

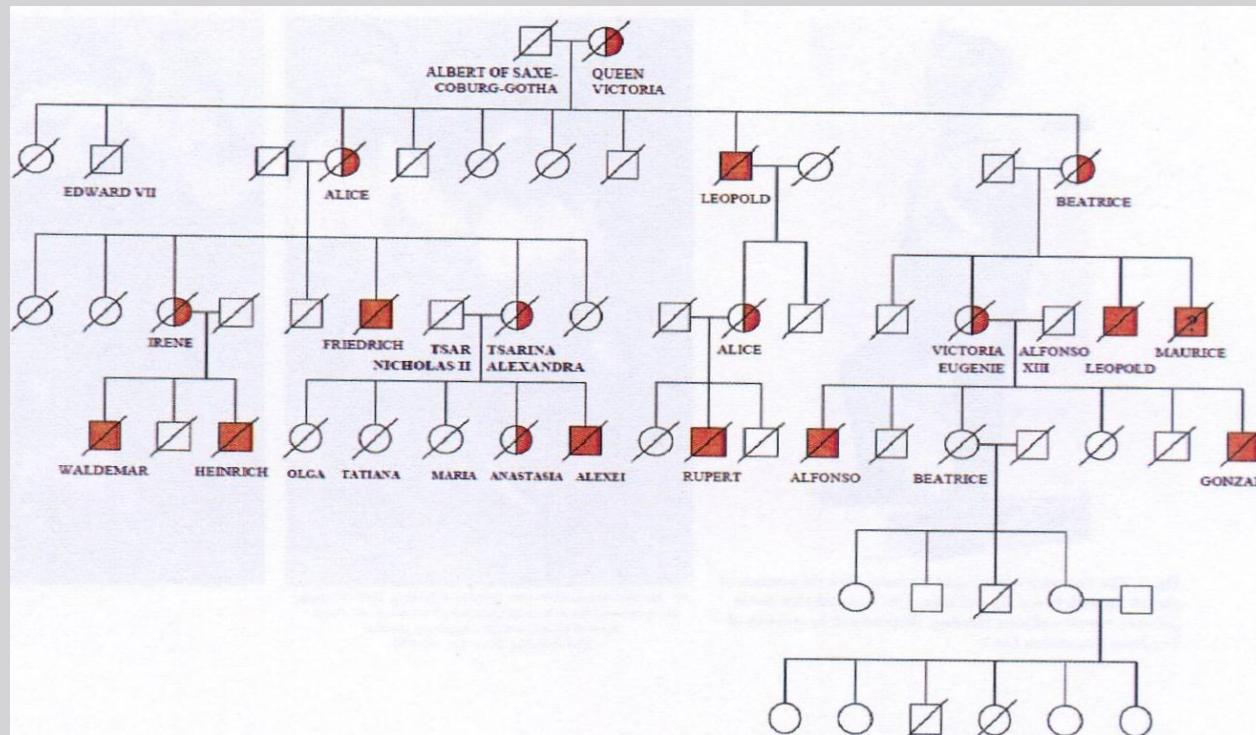
- vrozené, získané
- podle jednotlivých systémů krevního srážení:
primární hemostáza, plazmatický systém,
přirozené inhibitory, fibrinolýza
- podle funkčního dopadu:
 - hyper-, hypo-, kombinace
- podle mechanismu vzniku:
 - imunopatologické, konzumpční, hypoprodukční
apod.

Vrozené poruchy plasmatického koagulačního systému



Hemofilie

- vrožený X vázaný deficit koagulačního faktoru VIII (hemofilie A, >80%) nebo FIX (hemofilie B)



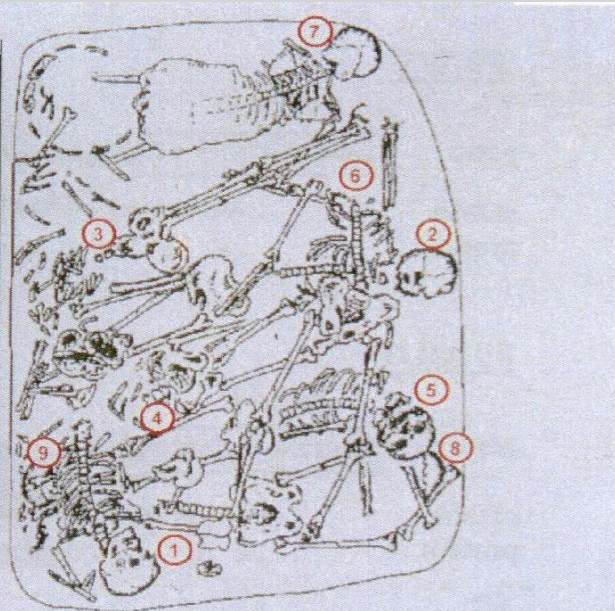
Hemofilie

Tsar Nikolai II and his family

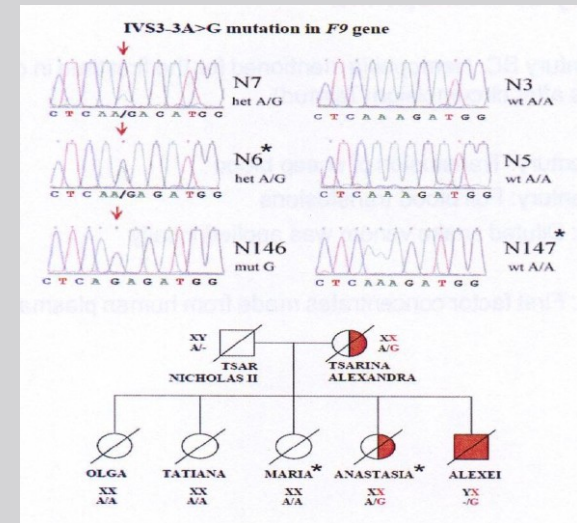


- ① Zar Nikolai II
- ② Zarin Alexandra
- missing: Alexej
- ③ Maria

- ④ Tatjana
- ⑤ Olga
- missing: Anastasia
- ⑥ - ⑧ Personal



Grave found near Ekaterinenburg



- formy těžká <1%, střední 1-5% a lehká nad 5% aktivity faktoru FVIII/IX
- krvácení kloubní, nitrosvalové, jiné



Hemofilie léčba

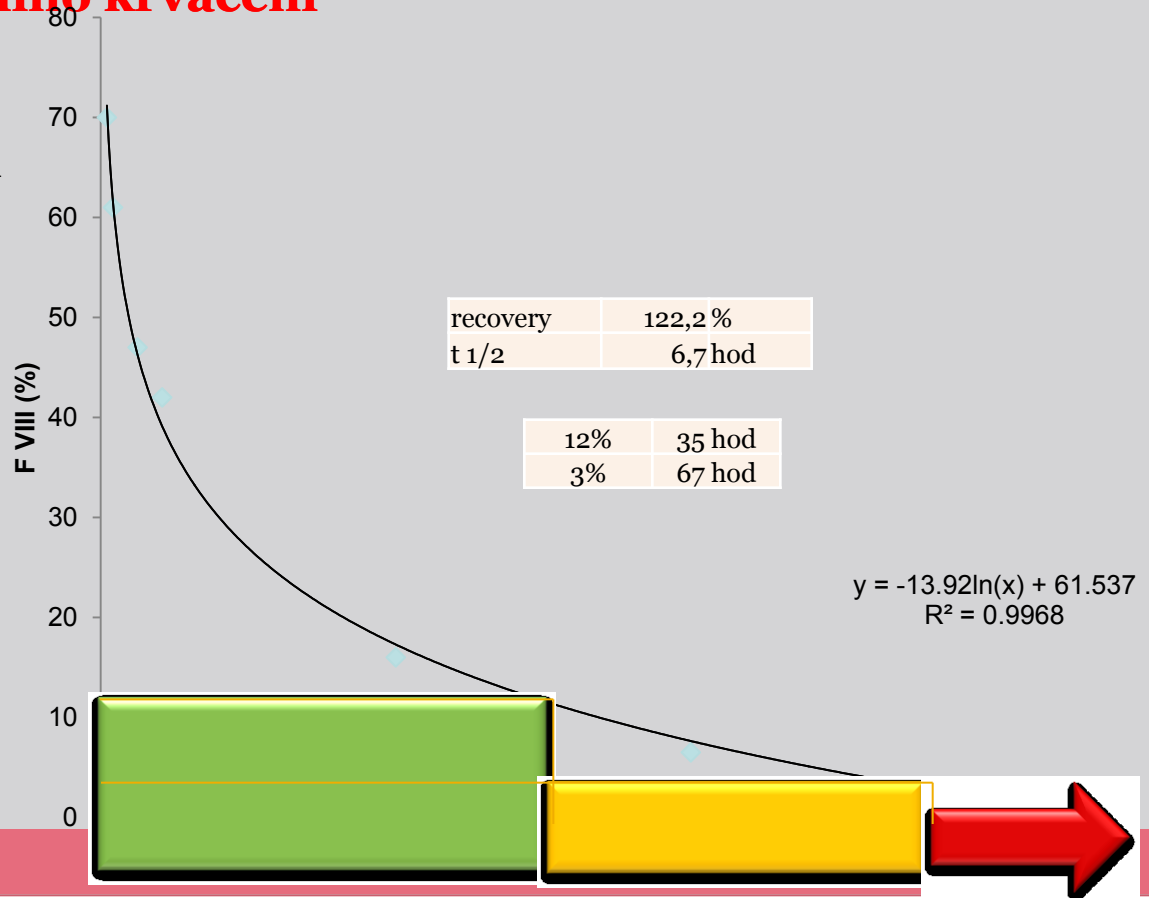
- kauzální: genová terapie
- symptomatická: substituce
 - on demand, **profylaxe**
- koncentráty F VIII a IX
 - plazmatické, rekombinantní
 - menší výkon (extrakce) 30-50 IU/kg, před výkonem
 - velký výkon 50-100 IU/kg opak. (poločas FVIII 8 hod, FIX 12hod)
- antifibrinolytika, etamsylát, důsledná lokální hemostáza, sutura, fibrinová lepidla
- komplexní péče: RHB, ortop, stoma, psychol...

Farmakokinetika



- nad 12 % běžný režim
- mezi 12 a 3 % zvýšená opatrnost u rizikových aktivit
- pod 3 % riziko spontánního krvácení

- Marek 18 let, těžká hemofilie A
- 2500 IU/89 kg



čas (hod)	F VIII (%)	Recovery
0	1,2	
0,5	70	1,243
1	61	1,083
3	47	0,835
5	42	0,746
24	16	0,284
48	6,5	0,115
72	2,5	0,044

Hemofilická artropatie

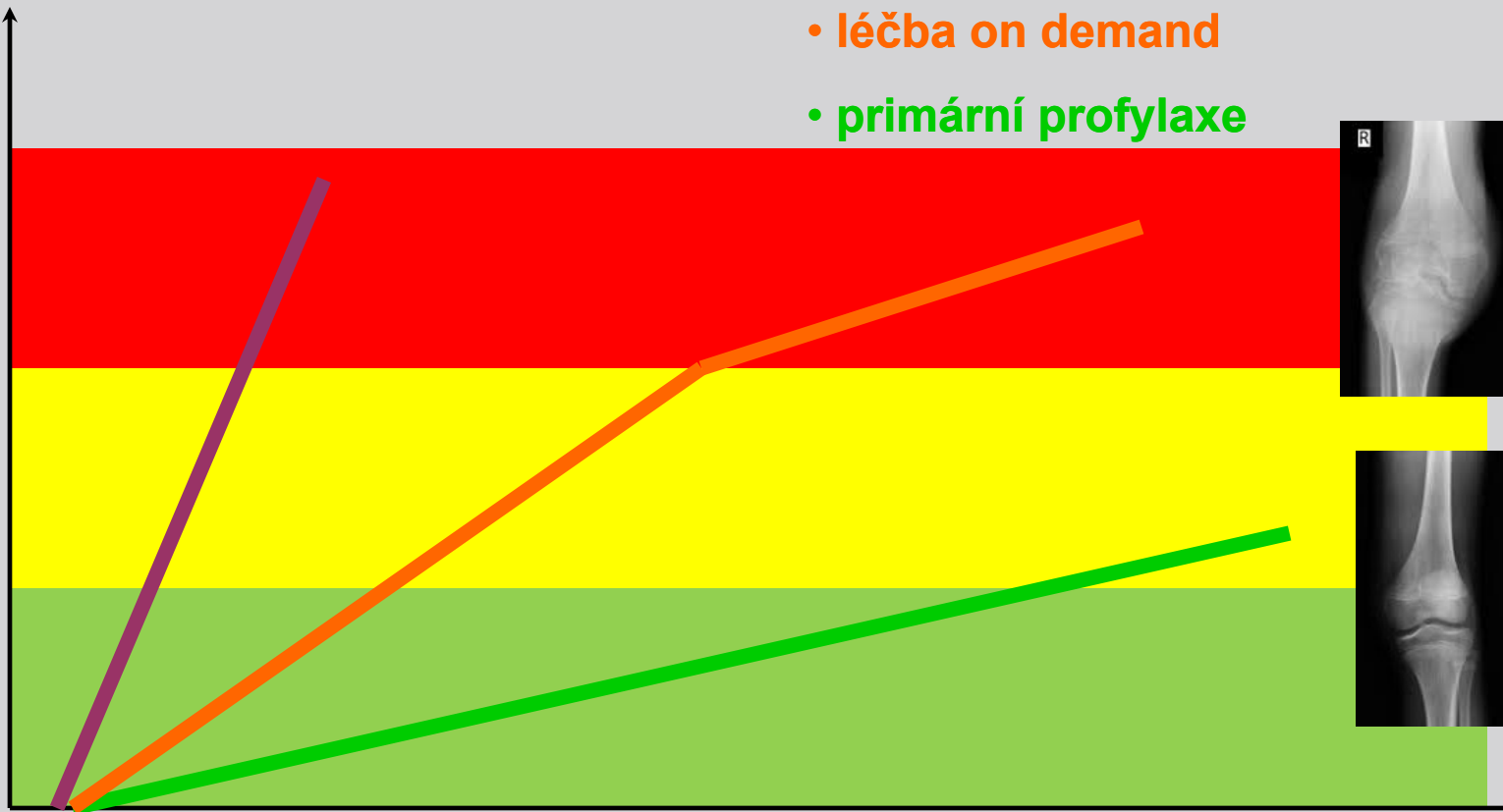


- neléčený hemofilik
- léčba on demand
- primární profylaxe

Postižení pohybového aparátu

Věk

0 10 20 30 40 50 60 70 let

















von Willebrandova choroba

- dědičná krvácivá choroba způsobená poruchou vWF (adheze trombocytů, stabilizace FVIII v oběhu)
- o něco častější než hemofilie (cca 2x), avšak mnohem menší podíl těžkých klinických manifestací
- porucha primární hemostázy, těžké formy i „hemofilický“ typ krvácení
- prevence a léčba krvácení : DDAVP, koncentráty vWF + antifibrinolytika, etamsylát
- důsledná lokální hemostáza

Vrozené deficiency ostatních koagulačních FF

- vzácné
- deficit F II, V, VII, X, XI, XII, XIII
- sdružené deficiency (FMFD I-VI)
- léčba: substituce
 - koncentrátem, pokud existuje
 - ČZP/FFP
 - bypass rFVIIa

Získané plazmatické poruchy

- jaterní choroby (cirhóza, hepatitida...)
(protrombin. komplex, Fbg, AT, PC, PS)
- deplece K vit. (FII, FVII, FIX, FX, PC, PS)
- DIC
- APS (LA, ACLA)
- získané inhibitory (x FVIII, FIX apod.)
- paraproteinemie (MM, makroglobulinemie)

Trombóza u dětí

- tepenná: - velmi vzácná
 - ✦ katetrizace tepny (vč. umbilikální),
 - ✦ úrazu tepny
 - ✦ celkové choroby
- žilní: - relativně častější
 - ✦ získané rizikové FF
 - ✦ vrozené rizikové FF
 - ✦ často v kombinaci

Trombofilní stavy

- zavedení CVK
- pozitivní anamnéza TEN g
- gravidita, puerp., HAK, HRT
- primární varixy, zánětlivé onem. střeva, obezita, kouření
- systémová onemocnění, LA, APS, HIT
- MPS, hyperviskozní syndrom

Vrozené trombofilní stavy

- Věk, pohlaví
- deficity přirozených inhibitorů (AT, PC, PS..): vzácné, závažné
- mutace koagulačních FF (FV Leiden, protrombinová mutace, dysfibrinogenemie): častější
- hyperhomocysteinemie, hyperlipoproteinemie (a), dyslipidemie

Trombofilní stavy

- Prevence
- **U DĚTÍ AŽ OD 14 LET!**
- při větším výkonu dochází k aktivaci koagulace, riziko TEN
- nutná prevence
- pacienti většinou již na zavedené antikoagulační nebo antiagregační léčbě, převedení na bezpečnou formu (vzhledem ke krvácení) - LMWH
- pokud ne pak profylaktické podání LMWH po výkonu
- dostatečná hydratace, kompresivní punčochy

Hormonální antikoncepce jako získaný rizikový faktor TEN

● mechanismus :

- změny aktivity mnoha koagulačních FF a jejich inhibitorů
- HAK (zejm. 3. generace) zvyšuje rezistenci k aktivovanému proteinu C, na úrovni FV Leiden heterozygot
- zvýšení protrombinu, FX, FVII, Fbg, snížení PS

Hormonální antikoncepce jako získaný rizikový faktor TEN

- riziko TEN
 - nejvyšší v prvním roce podávání, při prvním podání, mizí až 3 měsíce po vysazení
 - roste při dalším vrozeném či získaném riziku
 - závisí na estrogenech i progestagenech (možný antitrombotický efekt (levonorgestrel))
- je celkově vyšší 3-6x u kombinovaných přípravků
- u pacientek s FV Leiden je vyšší 35-100x, s prothrombinovou mutací 150x
- není statisticky významně vyšší u gestagenních přípravků
- absolutní riziko TEN je relativně nízké (28-50 TEN na 10 000 žen-roků)

Závěr

mezioborová spolupráce je základnem pro zvládnutí komplikovaného pacienta, ať už se jedná o plánovaný výkon nebo o akutní potíže