

Základy interních oborů

Hematologie

Beneš Jiří 2021



- Hematologie se zabývá krví a krvetvornými orgány
 - periferní krev
 - červená kostní dřeň
 - mízní uzliny
 - játra, slezina

- Nedostatek krevních elementů
- Nadbytek krevních elementů
- Hematologické malignity
- Krvácivé stavy
- Trombotické stavy



Ontogeneza krvetvorby

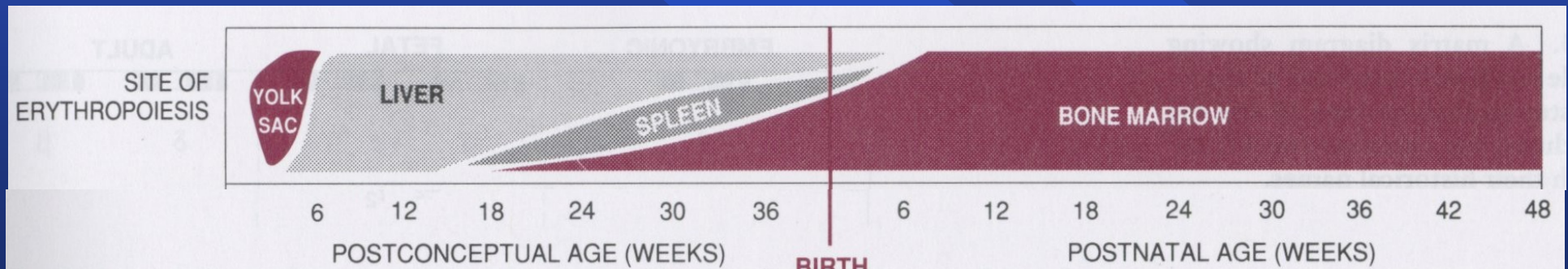
Extraembryonální mezenchym

Játra: 6. týden - porod

Slezina, tymus, uzliny: 8.- 16. týden

Červená kostní dřeň: 12. týden –

Extramedulární hematopoéza



Nedostatek krevních elementů

- Anémie
- Leukopenie
- Trombocytopenie

Krvácivé stavy

- Koagulopatie
- Krvácivé stavy z cévních příčin
- Trombocytopatie, trombocytopenie
- Krvácivé stavy z jiných příčin (DIK)

Nadbytek krevních elementů

- Polycythaemia vera x polyglobulia
- Myelofibróza
- Primární trombocytémie
- Leukocytóza
- Leukemoidní reakce



Anémie

- Základní rysem anémie je snížení množství **hemoglobinu** a zpravidla také hematokritu a počtu erytrocytů v jednotkovém objemu krve.
- Na množství hemoglobinu závisí transportní kapacita krve pro kyslík.
- Pozor na rozdíly mezi pohlavími
- Nadmořská výška

Klasifikace anémií

- Patofyziologická
- morfologická

Projevy anémií

- Závisí na etiologii, hloubce a rychlosti vzniku
- Únava, dušnost, palpitace, bolesti hlavy závratě a otoky
- Objektivně bledost kůže a sliznic, tachykardie, systolický šelest, splenomegalie, ikterus



Fyziologické hodnoty erytrocytů

	Muži	ženy
Hemoglobin	135-175 g/l	120-168 g/l
Hematokrit	0,38-0,49	0,35-0,46
Erytrocyty	4,2-5,8 $10^{12}/l$	3,8-5,2 $10^{12}/l$
Objem (MCV)	80-95 fl	80-95 fl
MCH	27-32 pg	27-32 pg
MCHC	0,32-0,37	0,32-0,37



Etiologie anémií

- snížená krvinek tvorba
 - sideropenické
 - megaloblastové anémie
 - z útlumu krvinek tvorby
 - anémie chronických chorob
 - thalasémie
- zvýšené ztráty
 - chronická posthemorhagická
 - hemolytické
 - » korpuskulární
 - » extrakorpuskulární
- Akutní posthemorhagická



Železo v organismu

- Železo v ionizované formě je velmi reaktivní a proto je v těle vázáno na anionty organických kyselin a proteiny
- Funkční feroproteiny a skladové proteiny (feritin a hemosiderin)
 - 35-45 mg na kg tělesné váhy
 - 60-70% v erytrocytech
 - 10% myoglobin
 - 20-30% zásobní železo

Bilance železa v organismu

- 10-20 mg obsah železa v denní stravě
- 0,5-1 mg denní ztráty u mužů 1-2 mg u žen
- Vstřebává se 5-10%



Vstřebávání v organismu

- Vstřebání probíhá v duodenu a proximálním jejunu
- Vstřebávání hemového a nehemového železa se liší
- Absorpce hemového železa je efektivnější

Transport v organismu

- Transferin váže trojmocné železo
- Skladování železa – hepatocyty, RES
- Feritin
- hemosiderin

Nedostatek Fe

- Snížený příjem :nedostatek v potravě, maldigesce, malabsorpce
- Zvýšené ztráty
- Zvýšená potřeba

Přetížení Fe

- Parenterální přívod
- transfuze
- Zvýšený rozpad erytrocytů
- Hereditární hemochromatózy – porucha regulace vstřebávání



Vitamín B₁₂

- Cyanocobalamin, hydroxycobalamin, deoxyadenosylcobalamin, methylcobalamin
- V potravě vázán na proteiny
- Maximální resorpční kapacita odpovídá potřebám, velké zásoby v játrech
- Tvorba erytrocytů, perniciózní anemie

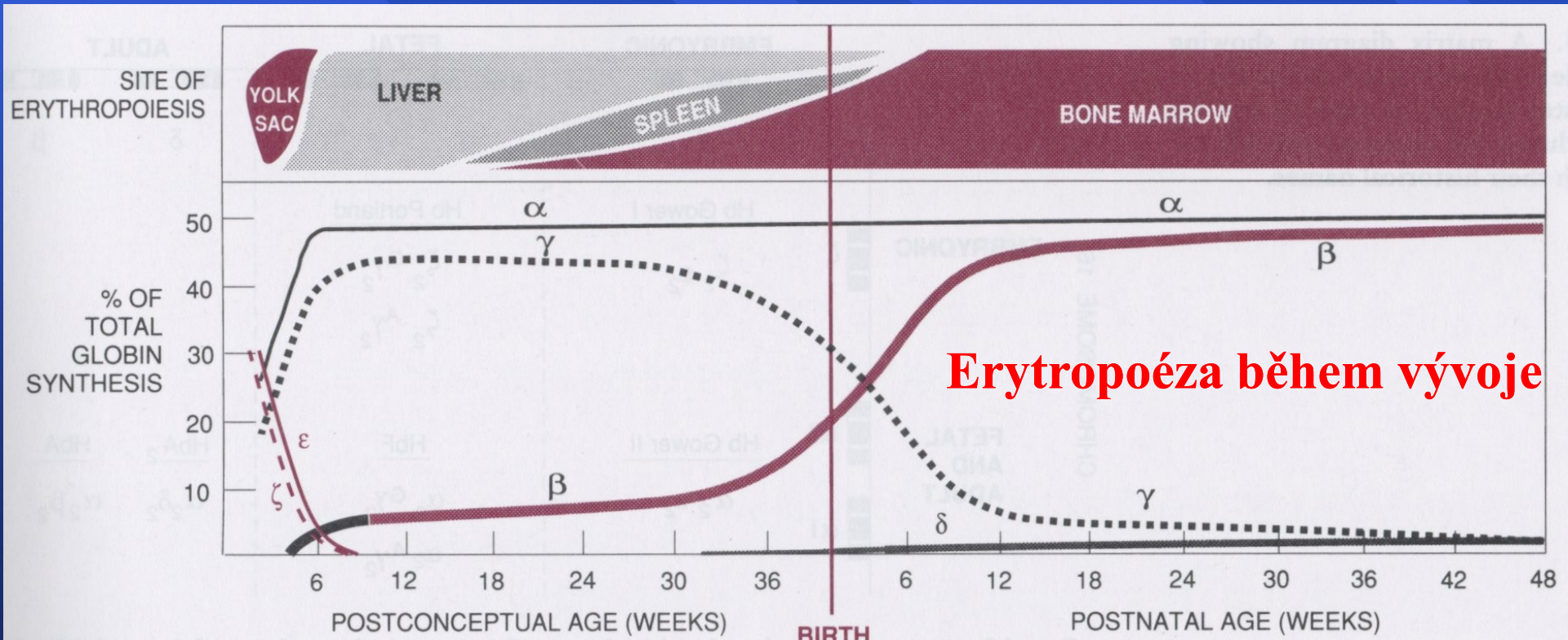
Vstřebávání vit. B₁₂

- Cobalaminy jsou uvolňovány z vazby na proteiny v žaludku.
- Vážou se na R-proteiny (glykoproteiny) produkované slinnými žlázami a žaludečními žlázami
- Komplexy s R-proteiny jsou degradovány pankreatickými proteázami
- Vazba na vnitřní faktor pocházející ze žaludku



Hemoglobin

- Heterotetramer
- HbA₁ $\alpha_2\beta_2$ 96-98%
- HbA₂ $\alpha_2\delta_2$ 2%
- HbF $\alpha_2\gamma_2$ během 1. roku mizí z oběhu



Srpkovitá anémie

- Mutace v kodonu kódujícím 6. aminokyselinu β globinového řetězce.
- Glu—val hemoglobin S
- Glu—lys hemoglobin C
- α thalasémie
 - Způsobeny převážně delecemi genů pro alfa řetězec hemoglobinu
 - Hemoglobin H (HbH) homotetramer beta řetězců
- β thalasémie
 - Narušená syntéza beta řetězce
 - Projevy závisí na míře produkce beta řetězců
 - Způsobeno větším počtem možných mutací v genu pro beta řetězec
 - Dědičnost autosomálně recesivní



Polycytemia vera x polyglobulie

- Primární polycytémie: zvětšení počtu všech krevních elementů a objemu krve
- Polyglobulie: zvýšená hladina erythropoetinu, buďto pokles parciálního tlaku kyslíku, nebo paraneoplazie při nádorech ledvin, CNS, feochromocytomu.



primární hemostáza

↘ vazokonstrikce

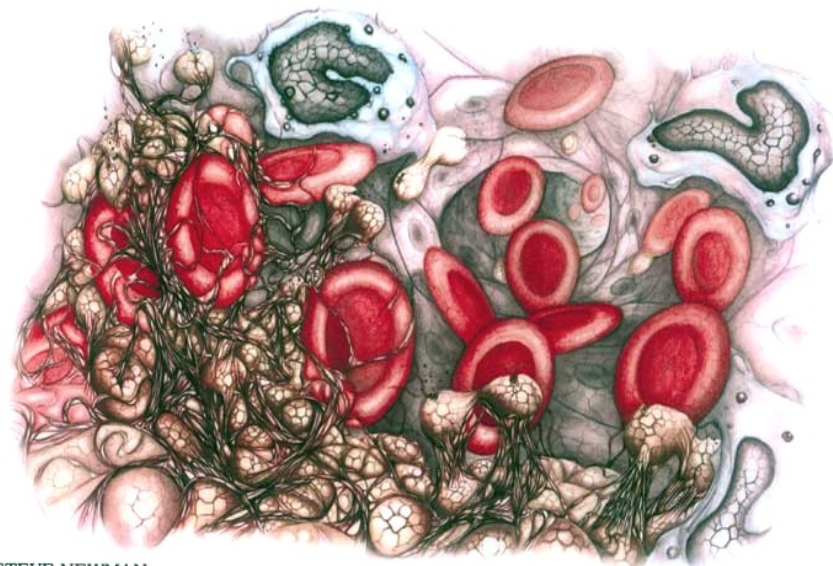
↘ adheze, aktivace,
agregace destiček
tvorba „primární zátky“

sekundární hemostáza

↘ tvorba fibrinové sítě
„definitivní zátky“

↘ rozpuštění koagula

- VYTVOŘENÍ *DESTIČKOVÉHO AGREGÁTU*
- VYTVOŘENÍ *PEVNÝCH FIBRINOVÝCH VLÁKEN*
- *SOUČASNÁ AKTIVACE FIBRINOLÝZY*



STEVE NEWMAN

BLOOD COAGULATION: ILLUSTRATION COMPLETED IN GORACHTE.

DIC

- porucha primární i sekundární
hemostázy



DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULACE / KOAGULOPATIE

- nejrozšířenější syndrom (*Naun, 1873*)
- součást systémové zánětlivé odpovědi organismu **/SIRS/**
- rozvoj syndromu multiorganové dysfunkce **/MODS/**
- život ohrožující syndrom, obtížně definovatelný ⇒ „*death is coming*„
- není samostatná jednotka ⇒ doprovází druhotně jiný závažný klinický stav

**defibrinační sy, defibrinogenační sy, konzumpční koagulopatie,
konzumční trombohemorhagický sy, diseminovaná intravaskulární formace fibrinu“**

- 1/ 3147 novorozenců
- 1/ 867 ostatních případů
- 1/ 1000 přijatých do nemocnice

nejčastější – infekce

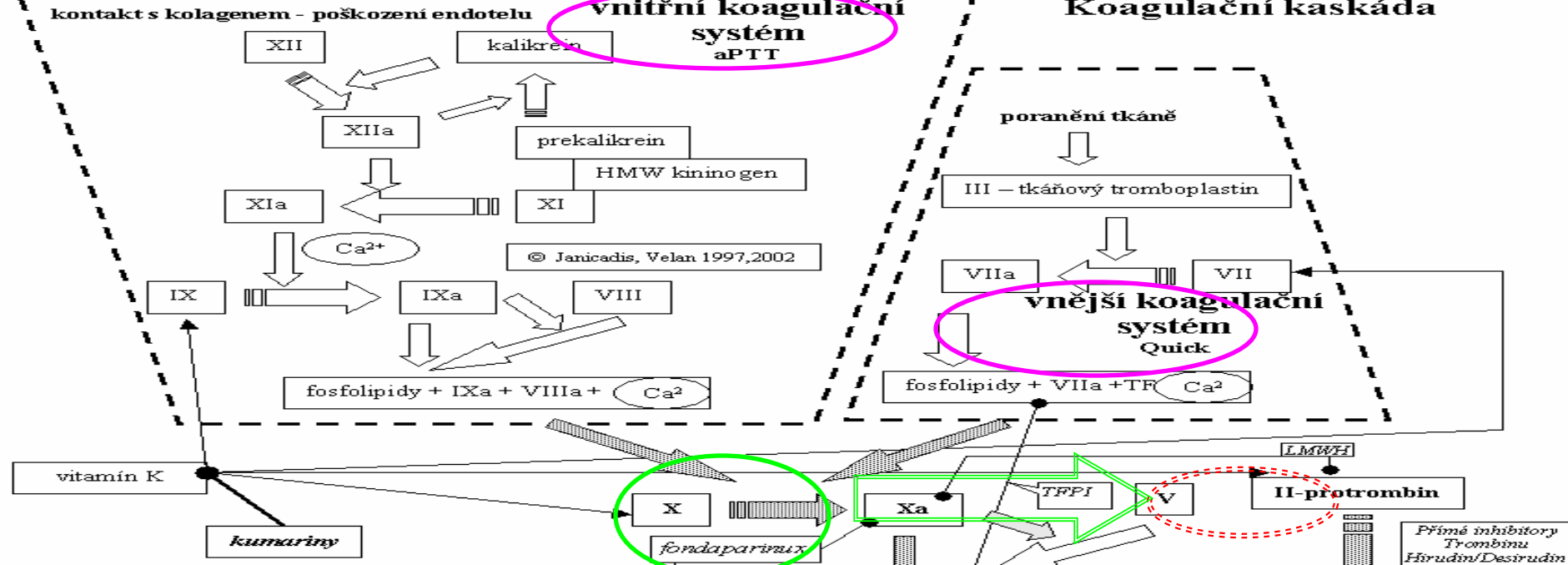
- porodnické komplikace



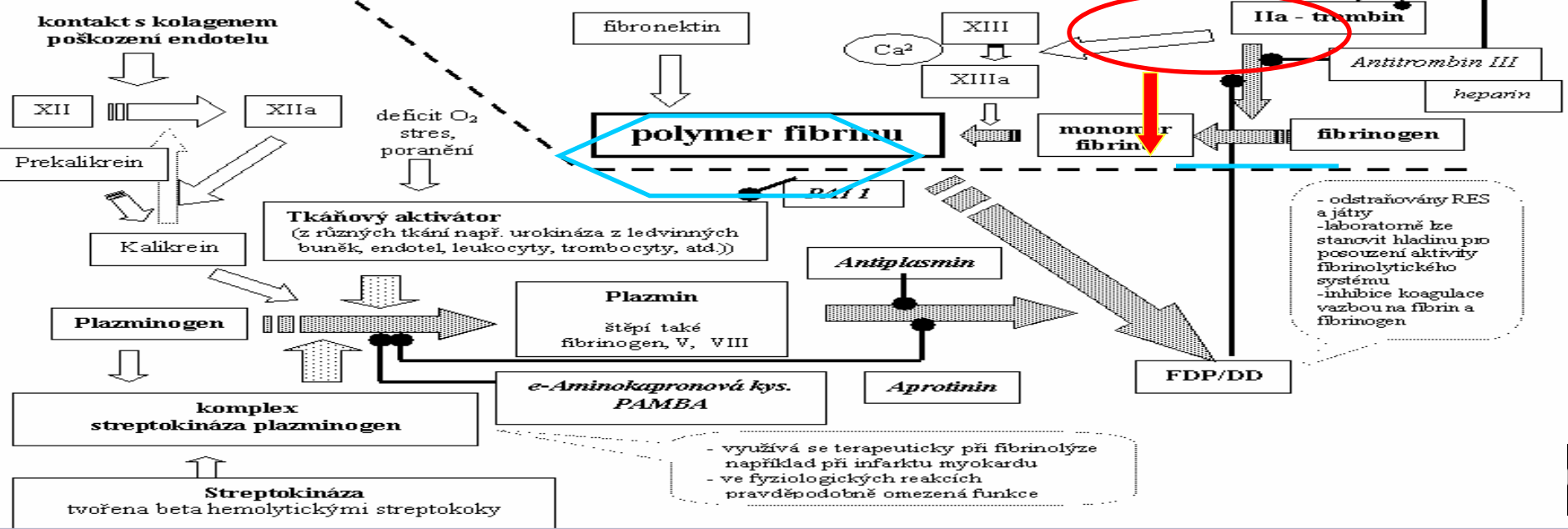
Koagulační kaskáda

vnitřní koagulační systém aPTT

vnější koagulační systém Quick



Fibrinolýza



Definice ???

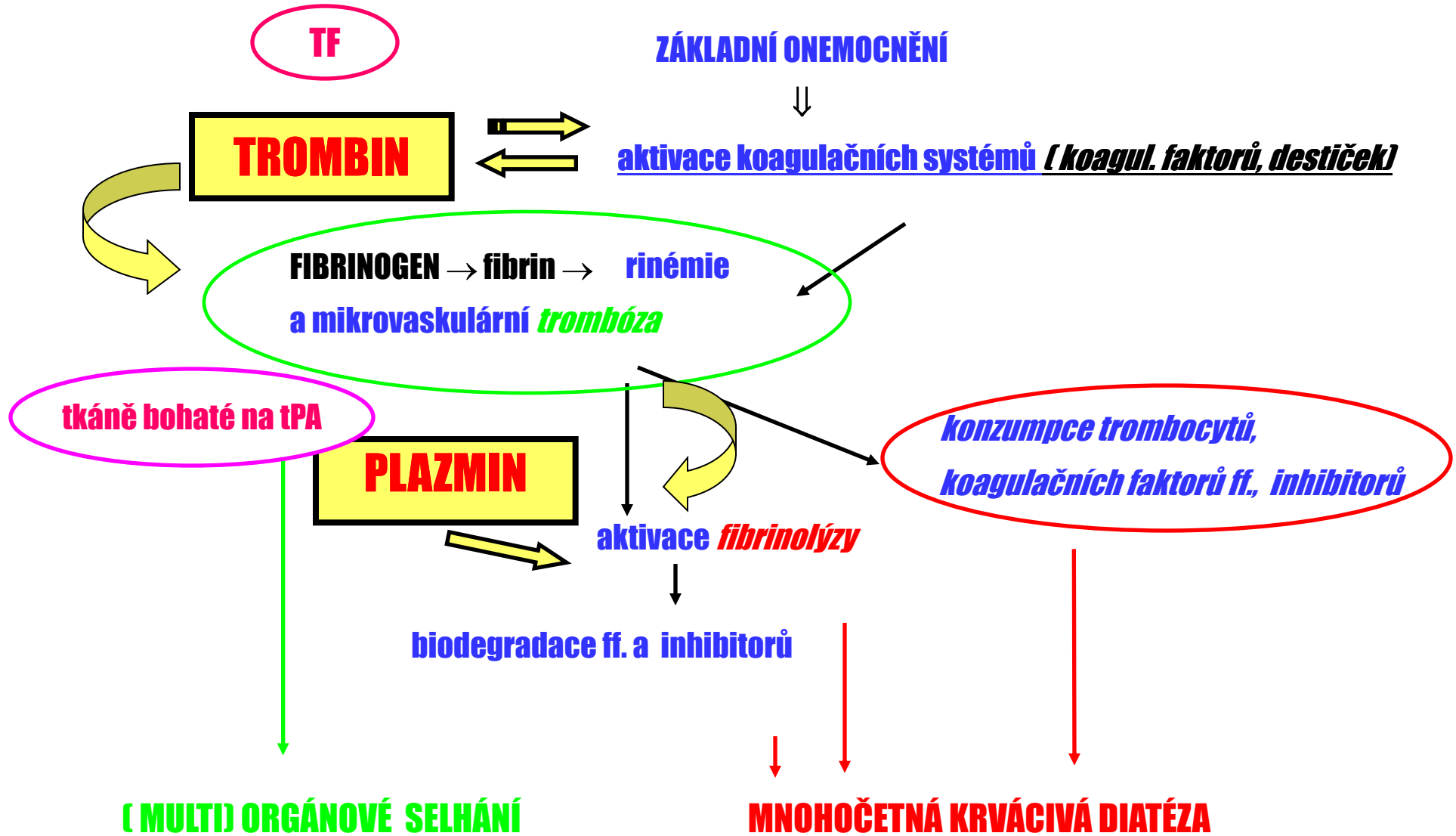
„ získaný rozvrat systému hemokoagulace,
dysregulace plazminové aktivity
s rozvratem plazmatického koagulačního systému,
hemorhagické nebo trombotické příznaky,
vedoucí k multiorgánové dysfunkci (MODS) „

R.L: Bick, 1999



Patofyziologie DIC: aktivace všech systémů hemostázy

- kolísání hemokoagulační rovnováhy k extrémům : hypo- hyperkoagulace (tromby / krvácení)



- protrombínový čas, QUICK- aktivace cesty tkáňového faktoru
- fa VII, V, X, II, fibrinogen
- deficit vitamínu K
- úvodní – protrombotická f. DIC- normální, zkrácení
- fáze degradace a konzumpce fibrinogénu a plazmatických fa.-prodloužení
- INR (pacient/normál) 0.9-1.15

- APTT- aktivovaný parciální tromboplastínový čas
 - aktivace PKS vnitřní cestou
 - zkrácení – prokoagulační aktivita
 - prodloužení – regulace trombínové aktivity

- Trombínový čas TT- proměna fibrinogenu na fibrin
 - prodloužení při nízké koncentraci fibrinogenu



- trombocyty-
 - spolu s hladinou FBG, hlavní orientační kritérium
 - trombocytopenie – konzumpce , mediátory zánětu, toxíny
- fibrinogén - !!!! méně než 1 g/l
 - degradace plazmínem
 - konzumpce
 - hemodiluce
- antitrombin III – fyziologický inhibitor trombinu a fa Xa
aktivita
- FDP - nespecifické

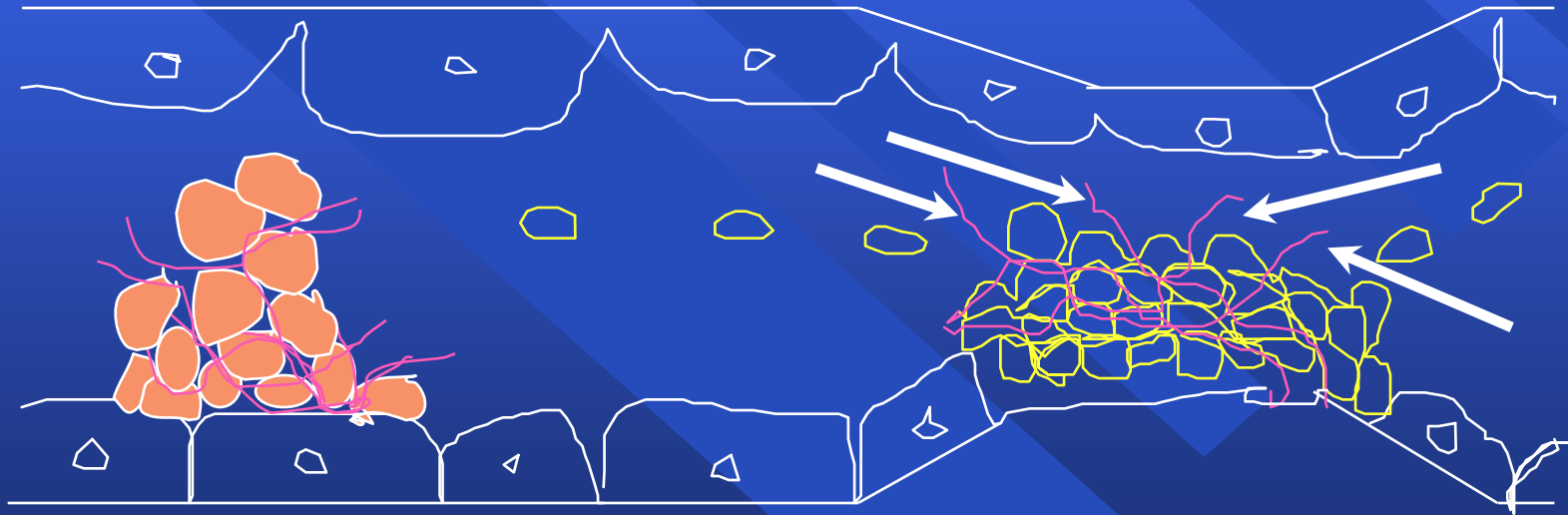


akutní DIC

- explozivní, často život ohrožující
- protrombotické stádium –krátké, uniká pozornosti
zvýšená koagulační rychlost v operačním poli nebo při laboratorních odběrech
- stádium selhání primární hemostázy – klinická diagnóza
 - zvýšená až neztížitelná krvácivost i z drobných traumat...
 - může progredovat k *poškození mikrovaskulárního endotelu*.....difuzní krvácení ze sliznic, do podkoží i mimo trauma...
 - *syndrom multiorgánové dysfunkce*, nejč. respirační insuficience (ALI, ARDS)
 - též mikrotrombotické nebo tromboembolické komplikace
- mnohočetné krvácení, ekchymózy, viscerální krvácení, ischemie tkání



Fyziologie hemostázy



Rizikové faktory trombózy

Specifické rizikové ff.

- narůstající stáří
- dlouhodobá imobilizace
- předchozí TEN
- nadváha
- varikozita
- srdeční insuf., IM
- mozková příhoda
- fraktury pánve a DK
- infekce tlustého střeva
- nefrotický syndrom
- estrogeny

Trombofilní dispozice

- defekt antitrombinu
- defekt proteinu S
- hyperhomocysteinemie
- dysfibrinogenemie
- defekt plazminogenu
- hyperviskozita



Klinické podmínky vzniku trombózy

tepenné:

- ateroskleróza
- kouření cigaret
- hypertenze
- diabetes mellitus
- zvýšení LDL chol.
- hypertriglyceridémie
- pozitivní rodinná anam.
- vada levého srdce
- orál. kontraceptiva
- estrogeny
- lipoprotein (a)
- polyglobulie, hypervisk. sy

žilní:

- všeobecná chirurgie
- ortopedické zákroky, arthroscopie
- trauma, malignity, sepse
- immobilizace
- kongestivní srdeční vady
- nefrotický sy
- obezita
- varikozita
- postflebitický sy
- orální kontraceptiva, estrogeny



Varovné signály dispozice k trombóze

- **trombóza neobvyklé lokalizace**
- **trombóza bez předcházející příčiny**
- **trombóza v mladistvém věku**
- **trombóza v rodinné anamnéze**
- **recidivující trombóza**
- **trombóza při zavedené antikoagulační léčbě s nastavením terapeutického rozmezí**



Rozdělení antitrombotické léčby

- antikoagulační (anti-IIa) – *heparin, kum, hir*
- antitrombotická (anti-Xa) – *LD AK, LMWH, heparany,*
- antiagregační (antitrombocytární) – *ASA*
- trombolytická – *streptokináza, altepláza*
- substituční – *AT, PC ; plazma*
- kombinovaná – viz výše



Indikace antiagregancií (ASA)

- tepenná trombóza
 - koronární choroby
 - cévní onemocnění mozku
 - ischemická choroba dolních končetin
 - (mikroangiopatie)
- Crohnova choroba
- kolorektální karcinom
- Alzheimerova choroba, presenilní demence



Dávkování antiagregancií

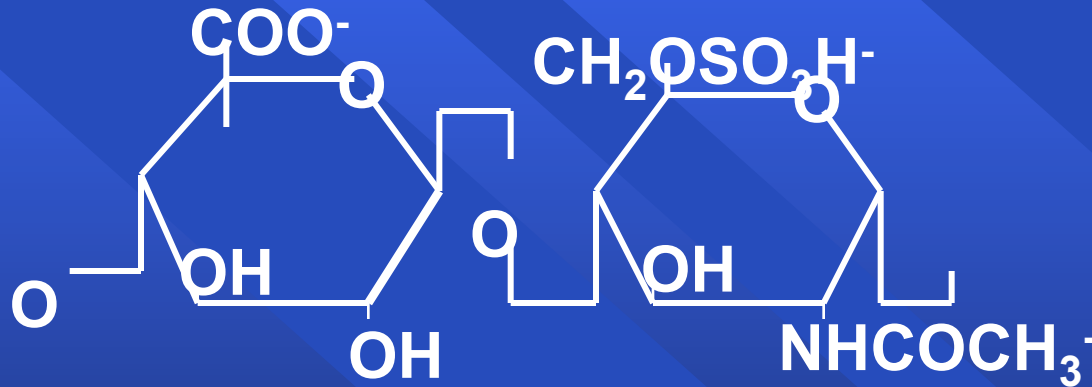
- ASA 60 - 1250 mg/den (2 dny)
- indobufen 1 - 2 x 200 mg/den
- clopidogrel 1 x 75 mg/den
- ticlopidin 1 - 2 x 250 - 500 mg/den
- abciximab 0.25 mg/kg → 10 ug/min.
i.v.

po 12 hod./den



GLYKOZAMINOGLYKAN

HEPARIN



GLUKURONOVÁ KYS.
IDURONOVÁ KYS.

GLYKOZAMIN
N-ACETYL-6-O-SULFÁT



ÚČINEK HEPARINU

Antikoagulační

Antitrombotický

Fibrinolýzu stimulující

TFPI uvolnění stimulující

vWF neutralizující

Pro- i antiagregační

Zvyšující permeabilitu cévní stěny

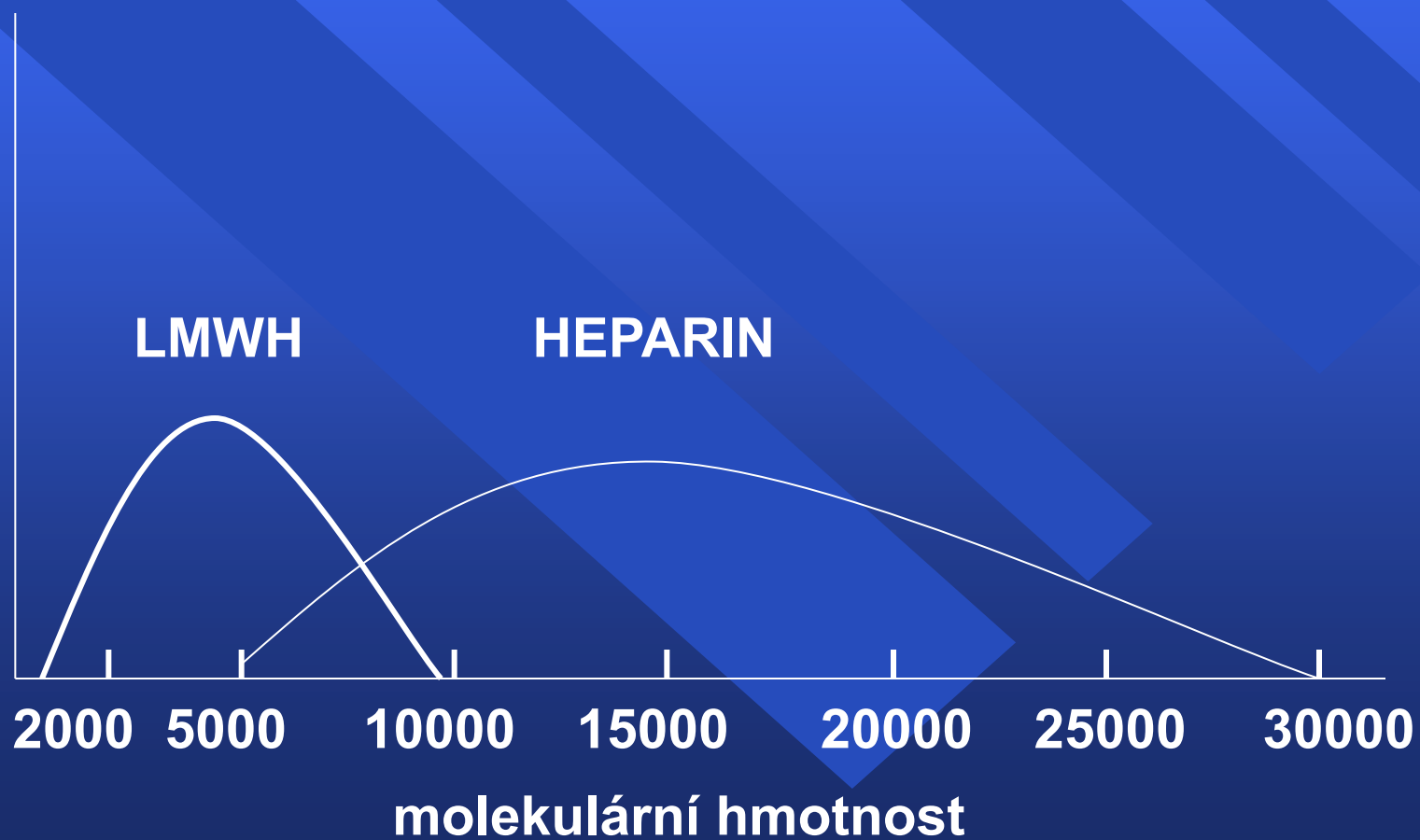
Inhibující proliferaci hladkého svalstva

Inhibující osteoblasty a aktivující osteoklasty

Antineoplastický



LMWH a UFH

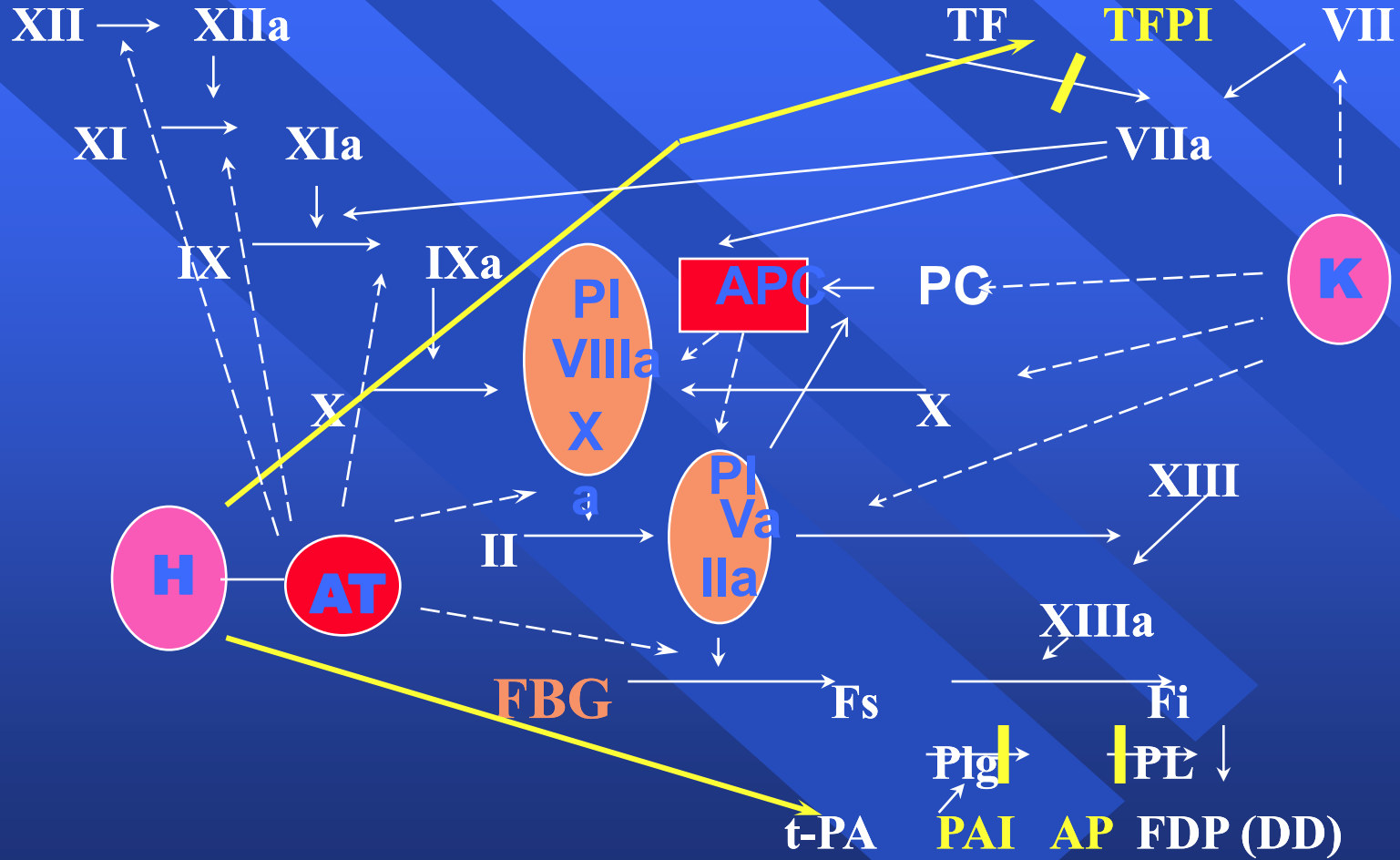


Nízkomolekulární hepariny

Název Výrobce	Preparát	Výroba	
Enoxaparin	Clexane	benzyl.,hydr	San-Av
Nadroparin	Fraxiparine	fr. + k.dus.	GSK
Dalteparin Pfizer	Fragmin	k.dus.+chr	
Reviparin	Clivarin	k.dus.+chr.	Knoll
Tinzaparin	Innohep	heparináza	Novo
Certoparin	Sandoparin	izoamylnit.	Sandoz



Schéma plazmatické koagulace a fibrinolýzy



Indikace antikoagulační léčby (injekční - hepariny a perorální - kumariny)

- žilní trombóza a embólie
- fibrilace síní
- chlopňové srdeční náhrady
- umělé povrchy
- *DIC, APS, MAHA*



Dlouhodobá léčba pacientů s VTE: LMWH vs warfarin

Výsledek	Warfarin	LMWH*
3 měsíců	n=71 (%)	n=67 (%)
Větší krvácení	12 (16.9)	5 (7.5)
VTE	3 (4.2)	2 (3.0)
Total	15 (21.1)	7 (10.5) [†]

*Enoxaparin 1.5 mg/kg; †P=0.09

Meyer G et al. *Arch Intern Med.* 2002;162:1729–35.



Algoritmus AT opatření

nekomplikovaný nemocný (*solitární proces, bez známek aktivity a progresu choroby, bez komplikací a patologického koagulogramu*)

- profylaktická dávka H* s event. pokračováním warfarinem v paušální dávce nebo INR do 1.8

komplikovaný nemocný (*diseminovaný proces, progresivní průběh, s přídatnými komplikacemi*)

- terapeutická dávka LMWH** nebo war-INR 2.0–2.5

KI: destičky pod 50 (40) $\times 10^9/l \sim$ modifikace AT

* 2 – 3 \times 5000 j.s.c.

** 100 IU/kg a 24 hod.



Kumariny - antivitaminy K

- Zasahují do metabolismu K-vitamin dependentních působků ovlivněním redukčních pochodů blokádou epoxid reductázy a reductázy.
- Brání karboxylaci gama glutamátových zbytků - faktorů II, VII, IX a X a inhibitorů - proteinu C a S



Indikace PAK kumariny

(Guidelines on oral anticoagulation, BJH, 1998, 101, 374 – 387, BCSH)

- 1) VTE u netěhotných (INR 2.5)
- 2) Vrozená trombofilie (INR 2.5)
- 3) Antifosfolipidový syndrom (INR 2.5 – 3.5)
- 4) Fibrilace síní (INR 2.5)
- 5) Mitrální stenóza (INR 2.5)
- 6) Kardiomyopatie (INR 2.5)
- 7) Valvulární protéza (INR 2.5, mechanická – 3.5)
- 8) Ischemická cévní mozková příhoda (INR 2.5, sekund. profyl. ASA)
- 9) Trombóza v. centralis retinae (INR 2.5)
- 10) Periferní arteriální tromboza a rekonstrukce (INR 2.5, sek. pr. ASA)
- 11) Koronární trombóza (INR 2.5, sekund. profylaxe ASA)
- 12) Koronární angioplastika (ASA - prim. léčba – PAK zpochybněno)



Jaké hodnoty INR lze připustit ?

Klinická situace
INR

cílové

Mírné krvácení + vysoké riziko VTE

2.0 – 2.1

Závažné krvácení + střední riziko VTE

1.5

Život ohrožující krvácení a nízké riziko VTE
1.0

Schulman S., NEJM, 2003



Možnosti korekce INR

- Snížení či vynechání dávky warfarinu
- Aplikace ff. protrombinového komplexu (FFP, PCC, APCC)
- Aplikace K – vitamínu



Doporučená opatření při předávkování kumarinů

- **INR 3.0 - 6.0** redukce či vynechání do INR < 5.0
- **INR 6.0 - 8.0** vynechání dávky do INR < 5.0
- **INR > 8.0** vynechání dávky a p.o. vitamin K
v dávce 0.5 - 2.5 mg
- **velké krvácení** protrombinový komplex
vitamin K 5 mg p.o. či i.v.



Hematologické malignity

- Leukémie akutní a chronické
- Lymfomy



