

94. Anémie chronických chorob

Obecná charakteristika anemií

Anémie je označení pro pokles koncentrace Hb **pod 135g/l u mužů** nebo **pod 120g/l u žen**

- anémie představuje nejčastější hematologické onemocnění (a nejčastější onemocnění vůbec), u nás je častější u **žen**

- dělení:
1. Anémie ze zvýšeného zániku (ztrát) ery
 2. Anémie z nedostatečné/porušené tvorby ery

Obecný klinický obraz anemií = anemický sy

1. Bledá kůže, sliznice, spojivky
2. Chladná kůže
3. ↑ únava a ↓ fyzické výkonnosti
4. Námahová dušnost
5. Námahová až klidová tachykardie (dle závažnosti), **palpitace**

- při anémii je **normální PaO₂**? a **sat. Hb**, ale protože je kyslíku málo je snížený **obsah O₂ v krvi**. Následkem toho více klesá parciální tlak O₂ po průchodu tkáněmi → ve venózní krvi je nejen **snížený obsah O₂**, ale i **snížený PvO₂**

- v systémovém oběhu je při hypoxii **vazodilatace** → na snížení systémové vaskulární rezistence reaguje srdce **↑SV** (hyperkinetická cirkulace)

Důležité laboratorní parametry

1. **Feritin** = zásobní bílkovina (hl. v játrech, slezině, KD, střevní sliznici) obsahující Fe (další zásobní bílk. je **hemosiderin**)

- hladina feritinu v séru odráží **tkáňové zásoby železa**
- feritin patří mezi **pozitivní reaktant akutní fáze** (= zánět → vzestup)
- hodnota klesá dříve, než roste hladina transferinu

2. **Transferin** = transportní bílkovina pro transport Fe z plazmy do tkání

- **koncentrace** transferinu v séru **stoupá** při **nedostatku Fe** (ale při hypoproteinémii, hladina transferinu nevzroste!)
- **saturace** transferinu železem v séru **klesá** při **nedostatku Fe**
- feritin patří mezi **negativní reaktanty akutní fáze** (= zánět → mírný pokles)
- je tvořen apotransferinem a 2 atomy Fe → apotransferin je vylučován do žluči → ve střevě naváže Fe → vznikne transferin → ten se vstřebává do enterocytu

3. **hepcidin** = degraduje feroportin na bazolaterální memb. enterocytů

- hladina hepcidinu **stoupá při zánětech** (Fe je důležité pro růst bakterií i nádorových bb.)
- hladina hepcidinu klesá při zvýšení erytropoézy (aby se dostávalo víc Fe do krve), klesá při anemiích (a tedy asi i při nedostatku Fe)

Anémie chronických chorob

Definice

Jedná se o anémii doprovázející **chronické záněty, chronické infekce, systémová onemocnění a nádory**.

- provází až ¼ všech chronických onemocnění

Etiologie

A) Chronické záněty: RA, SLE, revmatická horečka, imunitní vaskulitidy, IBD

B) Chronické infekce: plicní infekce, chronické infekce ledvin a močových cest, osteomyelitida, HIV, chronické systémové mykózy, subakutní bakteriální endokarditida

C) Nádory: karcinomy, lymfomy, leukemie, mnohočetný myelom

D) Jiné: alkoholická hepatopatie

Patofyziologie

IS je chronicky stimulován a s tím je spjata chronicky zvýšená hladina prozánětlivých cytokinů (TNF-α, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-γ) → to zvyšuje hladinu pozitivních reaktantů akutní fáze **feritin** a **hepcidin** → **hepcidin** (více degraduje feroportin) **omezuje vstřebávání Fe** a **feritin více ukládá železo** v retikulo-endotelovém systému (játra, slezina, lymfatická tkáň) → výsledkem je **POKLES HLADINY Fe v SÉRU** (s jeho retencí v játrech, slezině, lymfatické tkáni)

Proč se to děje? Např. protože **bakterie i nádorové bb.** potřebují pro svůj růst Fe. Dále kvůli optimálním cytotoxickým reakcím.

- méně se uplatňuje též snížení produkce EPO, zkrácené přežívání ery
- u některých onemocnění je anémie komplexní (př. chron. infekce ledvin → ↓EPO; hepatopatie → krvácení z varixů; nádory → krvácení a infiltrace KD)

Klinický obraz

- většinou se rozvíjí **pomalu** (za 1-2 měsíce)
- kombinuje se **anemický sy** a **příznaky choroby** (které často anemický sy zastiňují)

Diagnostika

Krevní obraz: **normocytární normochromní** = normální MCV a normální MCH → při delším trvání vzniká nedostatek Fe pro erythropoézu → rozvine se **mikrocytární hypochromní** = ↓MCV a ↓MCH

Laboratoř:

1. volného **↓Fe v séru**
2. hladina **feritinu** je **N** nebo **↑**
3. klesá syntéza transferinu → proto **sat. transferinu** je **N** (i když je méně Fe)
4. hladina cirkulujícího **transferinových R (TRF receptor)** je **N**
- (5. u chron. renální insuficience je navíc ↓EPO)

Punkce KD: Při barvení sternálního punktátu na železo je nápadný rozdíl mezi **více siderofágy** oproti **méně sideroblastů a siderocytů**.

Vysvětlení: siderofágy jsou buňky monocyto-makrofágového systému, které retenují Fe při zánětu
sideroblasty jsou erytroidní prekurzory, které hromadí Fe v mitochondriích – jsou to bb. barvitelné na Fe

Dif. Dg.

Anémii chronických chorob je nutno odlišit od pravé sideropenie (nedostatek Fe), ale je nutné si uvědomit, že u řady chron. chorob mohou být současné ztráty krve, což ztěžuje dg.

Tab. 16.7 – Diferenciální diagnóza nedostatku železa

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA NEDOSTATKU Fe					
	Fe	TIBC	satTRF	feritin	TRF receptor
Nedostatek železa	↓	↑	↓	↓	↑
Anémie při chronickém onemocnění	↓	↓	N	N	N
Talasemie	N či ↑	N či ↓	N či ↑	N či	↑

TIBC – total iron binding capacity (celková vazebná kapacita železa)

saturace transferinu se vypočítá takto => Fe/TIBC

(TIBC tedy asi odráží hladinu solubilních transferinových R???)

Terapie

- spočívá v **terapii základního onemocnění**

CAVE! Dodávky Fe nemají smysl (např. protože v enterocytech je kvůli ↑hepcidinu málo feroportinu) ← naopak u IBD to může zánět zhoršit + substituce železa není vždy dobře tolerována.

- u těžší anémie podáváme **transfuzi erytrocytární masy**
- u anémie při chronické renální insuficienci podáváme **EPO**

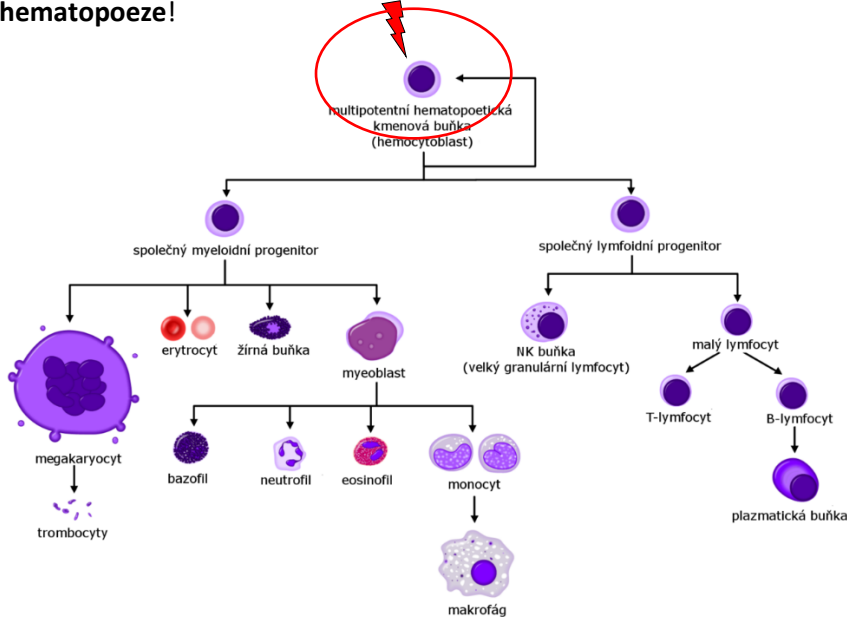
3C Myelodysplastický syndrom

Definice

- *myelos* = dřev; *dys* = porucha; *plasis* = vývoj *syndrom* = soubor příznaků

MDS je **heterogenní skupina onemocnění** se změnou proliferace, a poruchou diferenciace a apoptózy **pluripotentní kmenové b. v KD** (kvůli její získané mutaci) → což vede k její **klonální proliferaci** → důsledkem je tedy **NAHRAZENÍ** (není to útlak, tedy je porucha už v té pluripotentní b.) **zdravé krvetvorby** klonem **dysplastických bb.**

- je charakterizováno (3): **dysplastickou KD** a současně **periferní cytopenií** v 1 či více řadách kvůli **inefektivní hematopoeze!**



- krvinky, které se tvoří jsou **morfologicky i funkčně** defektní → proto se to projeví **pancytopenií** – dle přednášky

- MDS představuje **preleukemický stav**, který může do **akutní myeloidní leukémie (AML)** progredovat (v tomto případě by se jednalo o **sekundární AML**) (nastává to u **cca 20 – 30 %!**) – AML je charakterizována alespoň 20 % blastů v KD (takže P s 19 % blastů můžeme ještě klasifikovat jako P s MDS)

Dělení

dělení je obdobné jako u AML

Primární (de novo; 90 %) = etiologie je neznámá vs. **Sekundární** (10 %) = příčinou je předchozí ChT nebo RT

- existuje **FAB klasifikace** (morfologická)

- komplexnější **WHO klasifikace**, která kombinuje **morfologické změny** a **procento blastů** v KD (př. MDS s dysplázií v 1 řadě, MDS s dysplázií ve více řadách, MDS s prstenčitými sideroblasty, MDS s izolovanou delecí 5q...)

Epidemiologie

- incidence 4,5/100 000

- postihuje hlavně starší 60 let (stejně jako AML, CML, CLL, MM)

Klinický obraz (zkus si to odvodit z toho co víš)

- často (20 %) pouze **náhodný nález v KO**, MDS má obvykle pomalu progredující charakter

nejčastěji: „obdoba B-sy“ (↓hm., ↑TT, noční poty, únava, anorexie aj.), **anemický sy (70 %)**, infekce a zhoršené hojení ran

méně často: krvácivé projevy

← záleží na tom, které krevní řady jsou postiženy

zřídka: AI projevy (arthritidy, myozitidy, neuropatie)

Diagnostika

1. Anamnéza

2. Fyzikální vyš. – nic charakteristického – **anemický sy**, známky infekce, krvácivé projevy (petechie, sufuze, hematomy, epistaxe, metrorrhagie)

3. Krevní obraz + diff. + retikulocyty: **DOMINUJE anémie (makro-/normocytární)!**, dále **leukopenie** s **neutropenií**

(různého stupně), **trombocytopenie** (různého stupně) (ale u specifických typů 5q- je i trombocytóza! – nutno brát do úvahy tento subtyp MDS v dif. dg. ET)

pokročilé stádium: blasty v periferní krvi

4. Punkce a trepanobiopsie KD (NEZBYTNÉ pro dg.): **dysplastické změny u alespoň 10 % bb.** dané krevní řady barvení na železo – může odhalit prstenčité sideroblasty
cytogenetické vyš. – pro dg. i prognózu
molekulárně-genetické vyš. – v rámci dif. dg. jiných anémií

5. Další laboratorní vyš. (viz dif. dg.)

Diff. dg.

- obecně je-li pancytopenie může být příčina:

- a) v KD:** útlum (léky, tox. l., parainfekčně)
útlak (AML, ALL, meta)
porucha vyzrávání = inefektivní hematopoese (deficit vit. B₁₂)
- b) mimo KD:** hypersplenismus (splenomegalie)
ztráty
chronicity = sarkoidóza, tu, chron. infekce, hepatopatie
AIO = tyreopatie aj.
- c) kombinovaná příčina:** alkoholismus – deficit B12 + toxicita pro KD + hepatosplenomegalie

→ to jsou důvody, proč je nutné P s obrazem MDS nutno **vyšetřit komplexně**

→ pro odlišení jiných příčin anémie vyšetřím:

perniciózní anémii = B₁₂, kys. list., autoAb proti parietálním bb. a IF, gastrokopie

hemolýzu = bilirubin, LD, haptoglobin, retikulocyty, Coombsův test

anémii chron. chorob = klinický obraz + Fe, feritin, transferin, sat. transferinového R

thyreopatii = TSH a fT₄

hepatopatii = JT

AIO = OA, vyš. autoAb

infekce a polékové příčiny = NO, OA, FA

aplastickou anémii = nález v KD – **mnohdy těžko odlišitelné od hypoplastické formy MDS**

paroxysmální noční hemoglobinurii = **Hamův test** = inkubujeme ery v kyselém pH a s komplementem

APL, HCL – krevní obraz (**pancytopenie**) → **vyš. KD** → PCR průkaz fúzního genu **PML-RARα / vláskové buňky**

+ specifický imunofenotyp

Stanovení prognózy a volby terapie

- dle skórovacího systému, dle počtu cytopenií (1, 2 až 3), dle počtu blastů a molekulárně-gen. vyšetření

Terapie

- **jediná kurativní terapie je alogenní transplantace KD**

- obecně u MDS se spíše čeká na nějaký průlomový lék

a) P s nižším rizikem: observace, hemosubstituce + chelatační léčba, EPO, růstové f. (př. G-CSF), ATB profylaxe

b) P s vyšším rizikem: intenzivní ChT + alogenní transplantace KD (u netransplantabilních **Azacitidin = epigen. léčba**)

Na co se můžou zeptat?

Dif. dg. PANCYTOPENIE – co s P udělám?

↓ **tvorba** – nedostatek mikronutrientů (deficit vit. B₁₂), polékový útlum KD, infekční příčiny (HBV, HCV, EBV, TBC, těžká sepse s cytokinovým útlumem), akutní leukémie (typicky u **APL, akutní vlasatobuněčná**), meta do KD, sy selhání KD (Fanconiho anémie), **MDS**, aplastická anémie,

↑ **zánik** – hypersplenismus, AIO, hepatopatie, hyperthyreóza

95. Anémie z nedostatku železa

Obecná charakteristika

Anémie je označení pro pokles koncentrace Hb **pod 135g/l u mužů** nebo **pod 120g/l u žen**

- jedná se o **celosvětově nejčastější anémii** (2. nejčastější je anémie chronických chorob)

- u nás jsou touto anémií až **4x častěji** postiženy **ženy** (žena za menstruaci ztratí cca 40 – 60 ml krve = 16 – 25mg Fe)

Etiologie

A) Nadměrné ztráty Fe (NEJČASTĚJŠÍ!):

Děloha: menoragie, metroragie, nádory

GIT: hiátová hernie s refluxní ezofagitidou, jícnové varixy
hemoragická gastritida, VCHGD, léky (NSA, antikoagulancia)
IBD, polypy, nádory, parazité, divertikly, hemeroidy,
koagulopatie

Urogenitál: hematurie (IgA nefropatie, GN, litiáza či infekce)

Ostatní: dialýza, dárce krve

B) Nedostatečný přívod:

nedostatek v potravě

malabsorpce Fe – celiakální sprue, IBD, atrofická gastritida, resekce žaludku,
parazité, deuodenojejunitida,

C) Zvýšená potřeba:

těhotenství, růst

3 Stádia sideropenie

1. **prelatentní** = jsou vyčerpány zásoby Fe, ale jeho dodávka do erytroblastů (= jaderné ery) ještě stačí

2. **latentní** = dodávka do erytroblastů už nestačí, ale zatím to nelimituje proliferaci buněk

3. **manifestní** = je utlumena proliferace, KD není schopna kompenzovat přirozený (či mírně zvýšený) zánik ery

Klinický obraz

- rozvíjí se **pomalou** → P se postupně adaptuje

- u části P se jedná o **náhodný nález** (obecně co mi říkala doktorka: mám-li P se ↓Fe, dám mu železo a sleduju, zda zareagoval nebo ne, pokud nezareagoval na substituci – musím pomýšlet na anémii chronických chorob a jiné příčiny (malabsorpce) a pátrat po příčině, ale i pokud zareagoval je nutné mít na paměti, že to mělo nějakou příčinu, která se může znovu projevit, ale (protože to je tak časté), tak se po tom asi (alespoň u mírných anémií) nepátrá úplně vždy. Ale Češka píše, že by se mělo pátrat – proto se provede vyšetření stolice na OK, vyšetření moči na sediment (a biochemii?), gynekologické vyš. a event. i endoskopie horního/dolního GIT)

1. anemický sy:

1. Bledá kůže, sliznice, spojivky
2. Chladná kůže
3. ↑únava a ↓fyzické výkonnosti
4. Námahová dušnost
5. Námahová až klidová tachykardie (dle závažnosti), **palpitace**

- v systémovém oběhu je při hypoxii **vazodilatace** → na snížení systémové vaskulární rezistence reaguje srdce **↑SV** (hyperkinetická cirkulace)

2. **CNS příznaky:** hučení v uších, cefalea, podrážděnost a nekoncentrovanost (Fe hraje roli v oxidativních procesech CNS)

3. **defekty sliznic:** pálení jazyka, angulární stomatitida („koutky“)

4. **poruchy adnex:** lomivé nehty, šedivění vlasů

5. **zvýšená náchylnost k infekcím** (při nedostatku Fe je snížená aktivita neutrofilů i odpověď lymfocytů)

Diagnostika

krevní obraz manifestní sideropenie: **mikrocytární hypochromní anémie** = ↓Hb, ↓MCV a ↓MCH

laboratoř – projevy již v latentním období:

1. ↓Fe v séru
2. ↓ferritinu v séru
3. ↑celková vazebná kapacita **transferinu** (TIBC), **↑TRF R** a **↓sat. TRF**
„KD volá: „Hej přineste nám železo!“, vytvoří se více solubilní R pro transferin a játra zvýší produkci transferinu, čili transferinu je více, železa méně a tedy jeho saturace je menší“

→ kombinace **↓ferritin** a **↓sat. TRF** odhalí až 95% sideropenických anémií v latentním období = **ZÁSADNÍ!!!**

v KD bychom našli (ale předpokládám, že standardně neodebíráme KD): **↓množství sideroblastů**

pátrání po příčině: stolice na OK, moč na sediment, gynekologické vyšetření, event. endoskopie GIT

Terapie

1. Odstranění příčiny

2. **Substituce Fe** (při optimální léčbě by mělo docházet k $\uparrow$ konc Hb o 2g/l za 1 den) – cca aspoň 200mg/den p.o. (na lačno/před jídlem, rozložit v průběhu dne)

3. u malabsorpce Fe z GIT (př. IBD – u Crohnovy ch. by mohl příjem Fe zhoršit zánět + Fe není vždy dobře tolerováno) $\rightarrow$ **Fe i.v.**

$\rightarrow$ nejprve kontrolujeme normalizaci Hb $\rightarrow$ po normalizaci konc. Hb zkontrolujeme hladinu feritinu

Tab. 16.7 – Diferenciální diagnóza nedostatku železa

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA NEDOSTATKU Fe					
	Fe	TIBC	satTRF	feritin	TRF receptor
Nedostatek železa	$\downarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	$\uparrow$
Anémie při chronickém onemocnění	$\downarrow$	$\downarrow$	N	N	N
Talasemie	N či $\uparrow$	N či $\downarrow$	N či $\uparrow$	N či	$\uparrow$

TIBC – total iron binding capacity (celková vazebná kapacita železa)

CO BUDOU CHTÍT SLYŠET?

Že musím **PÁTRAT PO PŘÍČINĚ!** To, že mu dávám Fe je hezké, ale pokud neřeším příčinu, tak mu spíš škodím (u starších hl. tumory GIT – první udělám test na OK a až pak substituuji Fe, dále kolonoskopie! u mladších žen – hl. gynekologické ztráty)

6B Anémie z nedostatku vit. B12 a kyseliny listové

Fyziologie

Vit. B₁₂ je kofaktor enzymů nezbytných pro syntézu thyminové báze z kys. listové ← zajišťuje přenos methylové skupiny z homocysteinu na methionin (a kys. listová je donorem té methylové skupiny) → nezbytné pro syntézu DNA

- jejich deficit vede k **makrocytární anémii** s charakteristickou morfologií normoblastů (= prekursor ery), které nazýváme **megaloblasty**

- **perniciózní anémie** = nejčastější forma megaloblastové anémie, která je zapříčiněna **chronickou gastritidou typu A** (s tvorbou autoAb proti parietálním bb. (produkující vnitřní faktor) + autoAb proti IF) IF je nezbytný pro vstřebávání vit. B₁₂

Etiologie

- nejčastější příčinou je **perniciózní anémie!**

1. Nedostatečný přívod v potravě (vegani)

2. Porucha vstřebávání:

a) perniciózní anémie = **nedostatek IF, autoAb proti IF**

b) **celiakální sprue, Crohnova choroba, resekce terminálního ilea, resekce žaludku, píštěle, divertikly, striktury, parazité**

c) selektivní malabsorpce B₁₂ s proteinurií

3. Polékově:

a) **metotrexát** (falešný substrát dihydrofolátreduktázy → blokuje syntézu kys. listové)

b) **azathioprin** (vzniklý metabolit 6-MP je falešný substrát pro syntézu purinů)

c) **neomycin** (inhibuje resorpci)

4. Porucha transportu a resorpce při nedostatku transkobalaminu I a II (př. AR dědičný deficit)

5. Zvýšená spotřeba:

a) **těhotenství**

b) **růst**

c) anémie s hyperplazií erytropoézy

6. Zvýšené ztráty:

a) **dialýza**

b) **jaterní choroby**

Proč vznikají megaloblasty

Narušení syntézy DNA vede k prodloužení buněčného cyklu → to je spojeno s časově **delším dozráváním jádra**, zatímco **cytoplazma dozrává obvyklým tempem** = tzv. jádro-plazmová maturační asynchronie → výsledkem je **b. s velkým objemem cytoplazmy, s větším množstvím Hb (ale normální koncentrací Hb v buňce) a nezralým jádrem = megaloblast**

Patofyziologické důsledky deficitu vit. B12 a kys. listové

- megaloblasty mají **kratší dobu přežití** + část se **rozpadá již v KD**

tedy jsou 2 patofyziologické mechanismy vzniku anémie:

1. **porucha proliferace**

2. **inefektivní erytropoéza** → ↓ **počtu retikulocytů**

- současně nastává i **porucha tvorby leukocytů i trombocytů** → výsledkem může být až **pancytopenie**

→ zpomalené vyhrávací jádra granulocytů vede k **hypersegmentaci jejich jader**

- Vit. B₁₂ se uplatňuje i jako kofaktor pro tvorbu **sukcynyl-CoA** → při jeho nedostatku se hromadí prekursor sukcynyl-CoA (methylmalonyl-CoA) → ten je **toxický pro myelin** → **NEUROLOGICKÉ DŮSLEDKY**

Klinický obraz

Anemický sy

projevy gastritidy: většinou asymptomatický průběh, nebo jen mírné bolesti, nauzea, vomitus + ↑ riziko VHGD a adenoca

CNS projevy: u dětí – neprospívání, zpomalený PMV, centrální hypotonický sy, někdy třes nebo chorea

Diagnostika

krevní obraz: a) **makrocytární hyperchromní** anémie → ↓Hb, ↑MCV, ↑MCH, ale není zvýšený MCHC pokud to chápu
b) ↓ **počet retikulocytů** (KD se sice snaží tvořit retikulocyty, je to inefektivní)
c) **leukopenie + posun doleva**
d) **trombocytopenie**

krevní nátěr: a) makroovalocyty až megalocyty
b) neutrofily s hypersegmentovaným jádrem

nález v KD: a) **megaloblasty** (erytropoéza je posunuta směrem k nezralým formám), megamyocyty, megakaryocyty

laboratoř - biochemie: 1. ↓vit. B₁₂ nebo ↓kys. listové v séru
2. **hladina Fe a feritinu** v séru **normální (či zvýšené)**
3. u těžších forem - ↑**nekonjug. bilirubinu** (kvůli hemolýze již hemoglobinizovaných ery)

Ověření deficitu vit. B₁₂

podá se vit. B₁₂ označený radioizotopem → detekuje se jeho množství v moči

Potvrzení perniciózní anémie

laboratoř – sérologie na Ab: autoAb proti parietálním bb. a proti IF
gastroskopie: atrofická gastritida + histaminrezistentní achlorhydrie

Dif. dg.

- makrocytární anémie nastává i u **chorob jater**, při **alkoholismu** a i **hypofunkce ŠŽ** ← nastává z důvodu poruchy metabolismu lipidů a proteinů erytrocytární membrány (v KD nenajdeme megaloblasty)

- **MDS**

Terapie

1. substituce vit. B₁₂ i.m.! → odpověď na léčbu = 5. – 7. den vzestup retikulocytů + hlídat železo/feritin (kdyžtak substituovat)

Retikulocyt je (asi vlastně poslední) vývojové stadium erytrocyta, postupně mění tvar na bikonkávní + zbavuje se jádra, čímž se z něj stává ery. Většina retikulocytů je v KD, v periferní krvi fyziologicky 0,5 % - 1,5 % všech ery tvoří retikulocyty. ↑počet retikulocytů se **většinou objevuje u VYSTUPŇOVANÉ ERYTROPOEZI** – např. u zvýšených ztrát ery

V případě nedostatku vit. B₁₂ asi ta vystupňovaná erytropoéza je, ale jednoduše ty prekurzorové formy zvýšeně zanikají, takže ani nedojdou do stadia retikulocytu a tím pádem jich bude v periferní krvi méně.

NA CO SE MŮŽOU ZEPTAT?

Jak budeme P vyš. s deficitem vit. B₁₂ → autoAb proti parietálním bb. žaludku, proti IF + gastroskopie
celiakie: anti-TTG, anti-ednomyziu, anti-gliadinu + gastroduodenoskopie
Crohn: ASCA, ANCA + kolonoskopie s biopsií

8D Vyšetřovací metody v hematologii

1. Anamnéza

2. Fyzikální vyš.

3. Vyšetření krevního obrazu, diferenciálu, krevního nátěru

4. Vyšetření krevní srážlivosti

5. Další laboratorní vyšetření

6. Zobrazovací vyšetření

7. Vyšetření KD

1. Anamnéza

- NO: **Anemický sy:** únavnost, ↓ fyzická výkonnost, bledá kůže, spojivky, sliznice, chladná kůže, námahová dušnost, tachykardie, palpitace
ikterus = známka intravaskulárních hemolytických anémií
- B-symptomy (u lymfomů):** teplota nad 38°C, ↓ hm. o min. 10 % za posledních 6 měsíců, noční pocení
- Krvácivé projevy:** **trombocytopenie** – petechie, purpura, epistaxe, ekchymózy aj.
koagulopatie – hemartrózy, rozsáhlé hematomy, menoragie, enteroragie aj.
- Trombofilie:** atypické lokalizace trombóz (př. Budd-Chiariho sy), opakované trombózy, +RA
- Pancytopenie (u akutních leukemií):** anemický sy + opakované/oportunní/atypicky probíhající infekce + krvácivé projevy
- Svědění kůže:** projev Hodgkinova lymfomu, PV (vázáno na koupel a utření se ručníkem)
- Bolesti skeletu:** MM, lymfomy, akutní leukemie
- ↑LU:** nebolestivé a kamenné – meta, lymfomy bolestivé, elastické - zánětlivé
- OA: Zda dostal P transfuze? Proč? Měl reakci? OP žaludku? Jiné OP? Malignity?
- RA: výskyt anémií v rodině (např. hereditární sférocytóza, anémie při nedostatku pyruvátkinázy, srpkovitá an.)
výskyt krvácivých projevů v rodině (u mužů – hemofilie)
- FA: hormonální antikoncepce v kombinaci s Leidenskou mutací až 100x zvyšuje riziko TEN
krvácení může být projevem užívání NSA, antikoagulancií, antiagregancií, Ibrutinibu
- PA: expozice toxickým l. či radiaci

2. Fyzikální vyš.

anemický sy, ikterus, zarudlé palmy a planty (PV), krvácivé projevy, herpes zoster (imunodeficit), Hunterova glositida = červený atrofický jazyk (deficit vit. B12), ↑LU, splenomegalie, per rectum

↑LU = 1,5 cm a víc

3. Vyšetření krevního obrazu, diferenciálu, krevního nátěru

obrazu

Parametr	Muži	Ženy
Hemoglobin (Hb) g/l	136–176	120–168
Hematokrit (HTK)	0,38–0,49	0,35–0,46
Počet erytrocytů (RBC) $\times 10^{12}/l$	4,2–5,8	3,8–5,2
Objem erytrocytu (MCV) fl	80–95	
Hmotnost Hb v erytrocytu (MCH) pg	26–32	
Koncentrace Hb v erytrocytu (MCHC)	0,32–0,37	
Počet retikulocytů (RTC) (%)	0,5–2,0	
Počet leukocytů $\times 10^9/l$	4,1–10,7	4,0–10,2
Neutrofilní granulocyty – segmenty (%)	50,0–75,0	
Lymfocyty (%)	25,0–40,0	
Monocyty (%)	3,0–8,0	
Eozinofilní granulocyty (%)	1,0–3,0	
Bazofilní granulocyty (%)	0,0–1,0	
Trombocyty ($\times 10/l$)	131–346	142–327

Parametr	Muži	Ženy
Protrombinový čas – Quickův test – (INR)	0,8–1,25	
Aktivovaný parciální tromboplastinový čas – aPTT (s)	25,9–40	
Trombinový čas – TT (s)	12–18	
Fibrinogen (g/l)	2–4	
D-dimery ($\mu g/l$)	< 190	
Etanolvý test	negativní	
Antitrombin III (%)	70–140	

zbytek viz propedeutika a Česka str. 747

97. Anémie hemolytické (dědičné a získané hemolytické anémie)

Obecná charakteristika

Společným znakem těchto anémií je **zkrácená doba přežití ery v perif. krvi**.

KD je schopna zvýšit krvetvorbu až 10x, proto se anémie projeví až se překročí kapacita vystupňované erytropoezy.

Klasifikace

Podle lokalizace patologické příčiny hemolýzy

A, (Intra)Korpuskulární hemolytická anémie – porucha ve stavbě ery vedoucí k jeho předčasné destrukci

B, Extrakorpuskulární hemolytické anémie – způsobeny zevní příčinou působící na ery vedoucí k jeho předčasné destrukci

→ základním testem, který odlišuje korpuskulární od extrakorpuskulární (AI hemol. an.) je **COOMBSŮV TEST** (viz dole)

Podle toho, kde dochází k vlastní hemolýze

A, Intravaskulární – může nastat **hemoglobinurie** a **hemosiderinurie** po překročení vazebné kapacity **haptoglobinu** (ten váže Hb z ery a vzniklý komplex je vychytáván makrofágy) → ztráta Hb a **hemosiderinu** močí → **deplece Fe**
- část Hb se resorbuje tubulárními bb. → v nich se přeměňuje na hemosiderin → za 3-4 dny je hemosiderinurie
- komplex Hb-haptoglobin má krátký poločas a současně játra pomalu syntetizují haptoglobin → u hemolytické anémie je **snížená konc. haptoglobinu** → podle konc. haptoglobinu můžeme usoudit na **proběhlou intravaskulární hemolytickou anémii**

- v plazmě se zvyšuje konc. LD

B, Extravaskulární (ve slezině, játrech, KD) → Fe a globin se **reutilizují**, hem je konvertován na **bilirubin** → **nedochází k deficitu Fe, nedochází k hemoglobinurii ani hemosiderinurii**, může dojít k **ikteru** (↑ nekonjug. bilirubinu = prehepatální) a event. k tvorbě **pigmentových žlučových konkrementů** (z nadměrného přísunu bilirubinu do žluči)
- častým nálezem je **splenomegalie**

+ retikulocytóza, ↑ MCV

A, Korpuskulární hemolytické anémie

Charakteristika

= skupina **dědičných** anémií, kdy příčinou hemolýzy je: a) **porucha složení erytrocytární membrány** Parox. noč. hemoglobinur. je získaná
b) **porucha enzymatického vybavení ery = enzymopatie**
c) **porucha tvorby Hb = hemoglobinopatie**

- obecně jsou ty klinické obrazy značně variabilní v závislosti na míře exprese daného genu/na přesném typu mutace

Poruchy složení membrány = membranopatie

1. Hereditární sférocytóza - extravaskulární

AD mutace genů kódujících **strukturální proteiny mebrány ery** – **spektrinu, ankyrinu**, proteinu 3 → **zmenšení ery** (kulatá krvinka bez centrálního projasnění = sférocyt), zvýšená propustnost CM pro Na^+ → tím jsou zvýšené nároky na Na^+/K^+ pumpu, což vede ke → **snížené plasticitě ery** → průchod sinusoidami sleziny je ztížený → ery buď **zaniká**, nebo se dále poškozuje CM za vzniku **mikrosférocytu**

=> **EXTRAVASKULÁRNÍ hemolýza**

- při deficitu proteinu 4.1 vzniká hereditární eliptocytóza

Klinický obraz

- velmi variabilní: od těžké hemolýzy s těžkým novorozeneckým ikterem až po klinicky němé formy
- při typickém průběhu: **mírná až střední anémie, splenomegalie, ikterus**

Komplikace

1. **cholelitiáza** (častá a časná)

2. **hemolytické krize** – nejčastěji parainfekčně → projeví se to zvýrazněním předchozích + bolestí břicha

3. **aplastická krize** (vážná komplikace) – nejčastěji po virových infektech → dochází k vystupňování hemolýzy + parainfekční zástava erytropoezy ← je to přechodné, po pár dnech se to upraví

Diagnostika

krevní obraz:	a) normocytární normochromní anémie b) ↑ počet retikulocytů
krevní nátěr:	sférocyty
laboratoř-biochemie:	↑ konjug. i nekonjug. bilirubinu (nwm proč i konjug?), mírně ↑ feritin a Fe

testy erytrocytů (např. hemolytický PINK test či EMA test – podrobnosti viz Česka str. 758)

ELFO membránových bílk. ery

Terapie

splenektomie (pokud možno až po 15. roce) + očkování proti pneumokokům, meningokokům, Haemophilu, záškrtu a tetanu

2. Paroxysmální noční hemoglobinurie?

= vzácné **ZÍSKANÉ** onemocnění s **mutací genu PIG-A v kmenové bb. v KD** → PIG-A zajišťuje vytvoření kotvy, která ukoťvuje některé proteiny k CM → chybění těchto proteinů → ↓ odolnost vůči komplementu → **projev:** záchvatovitá intravaskulární hemolýza hl. v noci (protože v noci se mírně okyseluje vnitřní prostředí, což aktivuje komplement) → ranní hemoglobinurie, hemosiderinurie, ↓ Fe → hemolýza vede k aktivaci koagulačního systému = **riziko HŽT a TEN!**

Dg.: obraz normocytární normochromní anémie, **Hamův test** = inkubujeme ery v kyselém pH a s komplementem → má-li P PNH → ery budou hemolyzovat

Poruchy enzymatického vybavení ery = enzymopatie

1. Anémie při nedostatku pyruvát-kinázy – nejčastější enzymatický defekt

AR mutace pro pyruvát-kinázu → nedostatek ATP → porucha plasticity => **EXTRAVASKULÁRNÍ hemolýza**

Klinický obraz

u homozygotů: těžká anémie

u heterozygotů: chronická anémie, ikterus, hepatosplenomegalie

Diagnostika

krevní obraz:	a) normocytární až makrocytární normochromní anémie b) retikulocytóza
laboratoř – biochemie:	↑ bilirubinu

průkaz deficitu pyruvát-kinázy: a) úprava hemolýzy po podání ATP (ale nikoliv po podání samotné Glc)
b) molekulárně-genetické vyšetření

Terapie

Splenektomie (přináší jen částečnou úlevu) + **transfuze** (+ chelatace nadbytečného Fe)

- v poslední době se též podávají l. stimulující produkci pyruvát-kinázy

2. Anémie při nedostatku G6PD = favismus

X-vázaný nedostatek G6PD → porucha pentózového cyklu → ↓ tvorba NADPH → mnohé důsledky – jedním z nich je ↓ **fce gluthathionu**, který funguje jako antioxidant → ↓ ochrana proti oxidačnímu stresu → **záchvatovitá hemolýza** (při oxidačním stresu)

Klinický obraz

- velmi **variabilní**

u nás nejčastěji jako: **chronická hemolytická anémie**, která se zhoršuje **u infekcí** (zvyšuje oxidační stres) → obraz **akutní INTRAVASKULÁRNÍ hemolýzy** s hemoglobinurií, ikterem, bolestmi břicha, horečkou

- typické je pro ni to, že se výrazně zhoršuje po podání l. s oxidačním účinkem, např. **Vicia faba (Bob koňský) = fazole**

Diagnóza

krevní obraz:	stupeň anémie i počet retikulocytů kolísá dle klinických projevů
krevní nátěr:	Heinzova tělíska v době hemolýzy
laboratoř – biochemie:	hyperbilirubinémie rovněž kolísá

průkaz deficitu G6PD:

- a) zvýšený počet **Heinzových tělísek** po podání **oxidačního činidla**
- b) **molekulárně-genetické vyšetření**

Terapie

1. Prevence styku s oxidačními činidly
2. Prevence infekcí
3. Při akutní hemolýze – ery masa, forsírovaná diuréza, hydratace
4. Transplantace KD

Hemoglobinopatie

= skupina dědičných chorob, které vznikají **záměnou AMK** na funkčně důležitém místě v α či β globinovém řetězci

1. Beta-talasemie

AR porucha tvorby **β -globinového řetězce** → nadměrná tvorba **non- β řetězců** → **inefektivní erytropoéza + hemolýza v periferní krvi** → KD se na to snaží reagovat výraznou kompenzatorní hyperplazií erytropoézy → vede to k **usuraci kortikalis** → **deformity + patologické fraktury** kostí + někdy i extramedulární hematopoéza
- časně též vzniká přetížení Fe (transfuzemi i z rozpadlých ery v monocyto-makrofágovém systému)

Klinický obraz

- opět velmi variabilní

u nás hl. klinicky **asymptomatictí** (tzv. *thalasemia minima*) či s **lehkou anémií** a **splenomegalií** (*thalasemia minor* = heterozygoti)

homozygoti = *thalasemia major*: těžká anémie, těžké kostní deformity, již v dětství přetížení Fe

Diagnostika

krvní obraz (liší se dle minor/major) – u obou:

krvní nátěr:

laboratoř – biochemie

ELFO Hb:

mikrocytární hypochromní anémie + retikulocytóza

leptocyty a **terčovité ery**

↑ bilirubin, ↑ Fe a ferritin v séru

↑ HbA₂ a ↑ HbF

přesná diagnóza:

molekulárně-genetickým vyš. (lze i prenatálně z aminocentézy či z choriových klků)

Terapie

dle závažnosti až **transfuze ery + chelatační léčba + transplantace KD**

2. Alfa-talasemie

- v organismu je α -globinový řetězec kódován **2 páry genů** → 4 stupně závažnosti, dle počtu inaktivovaných chromozomů → delece 1 či 2 genů (heterozygoti) – mírná anémie; delece 3 genů – těžká hemolytická anémie; delece 4 genů – neslučitelné se životem

AR onemocnění s mutací pro α -globinový řetězec Hb → nadbytek β -řetězců vede ke vzniku **tetramerů** (polymerů) → vzniká **HbH** (tzv. **HbH disease**) → je **nestabilní** → dochází k hemolýze

Klinický obraz

u heterozygotů (1 či 2 geny postiženy): **mírná mikrocytární hypochromní anémie** s hemolýzou

u homozygotů (3 (4) geny postiženy): **těžká mikrocytární hypochromní anémie + hemolýza + inefektivní hematopoéza + hepatosplenomegalie**

Diagnostika

krvní obraz:

krvní nátěr:

ELFO Hb:

přesná diagnóza:

mikrocytární hypochromní anémie + retikulocytóza (počet závisí na tíži)

terčovité ery

přítomnost HbH

molekulárně-genetickým vyš. (lze i prenatálně z aminocentézy či z choriových klků)

Terapie

dle závažnosti až **transfuze ery + chelatační léčba + transplantace KD**

3. Srpkovitá anémie – nejčastější hemoglobinopatie

AD (dle Česky) (na wikiskriptech AR) mutace se záměnou 1 AMK v β -globinovém řetězci (kys. Glu $\rightarrow$ Val, 6. pozice) $\rightarrow$ vzniká patologický **HbS** $\rightarrow$ HbS má odlišné vlastnosti oproti normálnímu Hb $\rightarrow$ **$\downarrow$ plasticita ery + změna jeho tvaru na srpkovitý** (patologický tvar se po určité době fixuje, zprvu se po nasycení O₂ v plicích se vracel na bikonkávní tvar) $\rightarrow$ částečně **extravaskulární**, ale více **INTRAVASKULÁRNÍ hemolýza**

- postihuje to zejména **černošskou populaci Afriky** (a méně Ameriky)

Klinický obraz

homozygot: **hemolytická anémie + hemolytické krize** (při infekci, prochlazení) s hemoglobinurií + vzácněji **aplastické krize + vazookluzivní krize** $\rightarrow$ infarkty plic, sleziny, dlouhých kostí, kožní ulcerace

heterozygoti: jen mírná hemolytická anémie, hemolytické krize jsou vzácné

Diagnostika

krvní obraz: anémie (u homozygotů těžší = 60 – 70 g/l) + **retikulocytóza**

krvní nátěr: **srpkovité ery**

ELFO Hb: **průkaz HbS!** – významné pro dg.

přesná diagnóza: **molekulárně-genetickým vyš.**

Terapie

1. **Prevence infekce, prochlazení, dehydratace** = stavů se $\uparrow$ nároky na O₂

2. **Při hemolytické krizi** $\rightarrow$ erythrocytoferéza + transfuze ery (tím se zajistí výměna ery) + hydratace + forsírovaná diuréza + antikoagulancia + analgetická terapie

3. **transplantace KD**

A, Extrakorpuskulární hemolytické anémie

1. Autoimunitní hemolytická anémie

Podstatou je vazba **autoAb** na ery $\rightarrow$ a) aktivace komplementu (toto dělají hl. pentamerní IgM) $\rightarrow$ intravaskulární hemolýza
b) vychytávání komplexu ery-Ab v monocyto-makrofágovém systému (toto dělají hlavně monomerní IgG) $\rightarrow$ extravaskulární hemolýza

- incidence je 1/100 000 obyvatel

Etiologie

tvorba autoAb je spjata s těmito chorobnými stavy:

1. **AIO:** **SLE, RA, systémová sklerodermie, antifosfolipidový syndrom, AI thyreoiditida, UC**
2. **Infekce:** **po akutní virové infekci, infekce *Mycoplasma pn.* (tvorba chladových Ab), HIV, EBV, HCV,**
3. **Hematologické nádory:** **lymfomy**, chronická lymfadenóza
4. **Jiné nádory:** **karcinomy**, thymom, Kaposiho sarkom, teratomy
5. **Imunodeficitní stavy:** hypogamaglobulinémie a dysgamaglobulinémie (vrozené i získané)
6. **Polékové (vzácně):** **penicilin, ampicilin**

Klinický obraz

a) náhlá anémie, ikterus, bolest břicha, zvracení, hemoglobinurie

b) u starších spíše pozvolná anemizace a hepatosplenomegalie

Diagnostika

krvní obraz: **makrocytární anémie** (středně těžká až těžká s Hb pod 50g/l) + **retikulocytóza + leukocytóza**
u **Evansova sy** je i trombocytopenie – kombinace AI hemolytické anémie a trombocytopenie

krvní nátěr: **sférocyty + penízkové ery**

Coombsův test! **a) přímý:** Vezmu **ery od P** $\rightarrow$ přidám **anti-IgG Ab** $\rightarrow$ má-li P na svých ery navázané Ab $\rightarrow$ aglutinacervinek = **PRŮKAZ PROTILÁTEK NA POVRCHU ERY**

b) nepřímý: Vezmu **sérum od P** $\rightarrow$ přidám **ery** $\rightarrow$ přidám **anti-IgG** $\rightarrow$ má-li P v séru volné autoAb $\rightarrow$ aglutinacervinek = **PRŮKAZ VOLNÝCH AUTOPROTILÁTEK**

laboratoř – biochemie: **$\uparrow$ bilirubin, $\uparrow$ LD, urobilinogen v moči, hemoglobinurie** (při intravaskulární hemolýze)

fční test: ery označíme radioizotopem $\rightarrow$ jejich délka přežití je u AI hemolýzy zkrácena

$\rightarrow$ dg. příčiny!

Terapie

LV1: **KS** (tlumí tvorbu Ab)

LV2: **KS + rituximab (anti-CD20)** ← je to LV1 u chladových Ab

LV3: **KS + imunosupresiva (cyklofosfamid)**

LV4: **KS + imunosupresivum + IgG i.v.** (kompetují o Fc R na povrchu makrofágů) nebo **plazmaferéza** nebo splenektomie

2. Hemolytická choroba novorozenců

Nastává u Rh⁻ matky s Rh⁺ plodem až při 2. graviditě → klinický obraz závisí na míře hemolýzy → od anémie přes icterus neonatorum až po úmrtí plodu (hydrops fetalis)

Dg.: vzestup bilirubinu u novorozence, průkaz anti-Rh(D) Ab u matky

Prevence: po ukončení 1. gravidity se Rh⁻ matce podávají **anti-Rh(D) Ab**, které **vyvážou cirkulující ery plodu**

3. Mikroangiopatická hemolytická anémie

Etiopatogeneze

Ateroskleróza, trombóza, vaskulitidy, rejekce štěpu, A-V malformace, Shigatoxin, náhrady chlopně, tu, léky → vede k deformaci průsvitu arteriol a kapilár → při průchodu se z ery odštěpují části CM + aktivuje se endotel → vznikají **schistocyty** → ty jsou **zvýšeně vychytávány ve slezině (EXTRAVASKULÁRNÍ hemolýza)**, ale je-li podnět narušení ery dostatečně intenzivní vzniká **INTRAVASKULÁRNÍ hemolýza** s obrazem **HUS** nebo i **DIC** (po aktivaci koagulačního systému)

Klinický obraz

HUS: hemolytická anémie + renální selhání

TTP: hemolytická anémie + těžká trombocytopenie + trombózy v CNS, ledvinách aj.

v těhotenství: obraz preeklampsie či HELLP

DIC

Dg. a T viz příslušné otázky

14C Akutní leukémie

Obecná charakteristika

= heterogenní skupina získaných onemocnění vzniklých na podkladě **genetických změn hematopoetické b.** vedoucí k **porušené maturaci**, ale **zachovalé proliferaci** → výsledkem je nekontrolovatelná proliferace → zmnožení nádorových blastů v KD → **útlak zdravé krvetvorby** → až do obrazu **anémie, neutropenie a trombocytopenie**

Akutní se označují proto, protože se obvykle rozvinou „z plného zdraví“ a bez léčby mohou P **během týdnů zabít**
Leukemie je pojem označující **bělokrvnost** (vystupňované leukocytóza v periferní krvi se zmnoženými blasty skutečně může vést až k bělavému zbarvení krve)

Obecný klinický obraz

1. **anémie** = **anemický sy** = únava, ↓ fyzická výkonnost, dušnost, tachykardie, palpitace, bledá kůže/spojivky/sliznice
2. **neutropenie** = těžké recidivující infekce (po vysazení ATB), atypicky probíhající infekce, oportunní infekce
zpravidla: tonzilitidy, pneumonie, infekce urogenitálu, tlustého střeva a kůže
3. **thrombocytopenie** = krvácivé projevy (nejvíce u APL!) – petechie, epistaxe, snadná tvorba modřin, krvácení z dásní
4. **Leukocytóza nad $50 \times 10^9/l$** → syndrom leukostázy → dušnost, cefalea, poruchy vizu, vertigo, zmatenost

u 10 – 15 % P jsou i **extramedulární projevy**: postižení **kůže, CNS** (př. paréza n. VII, nitrolební hypertenze) (CNS častěji u ALL)

Základní klasifikace

80 % akutních leukémií u dospělých tvoří AML (leukemické blasty pocházejí z myeloidní krevní řady)

80 % akutních leukémií u dětí tvoří ALL (leukemické blasty pocházejí z lymfoidní krevní řady)

vzácný urgentní stav v hematologii představuje APL (je to jedna z forem AML) (dalšími urgentními stavy jsou TTP a HUS)

Typický nálezn v krevním obraze u akutních leukémií

1. **Leukocytóza** (desítkové až stovkové hodnoty $\times 10^9/l$), vzácněji je **normální počet** a pro **PML** je typicky **snížený!**
- tzn. pro **PML** je typická **pancytopenie!!!**
2. **Hiatus leucaemicus** v diferenciálním rozpočtu = v bílé krevní řadě nacházíme **nezralé blasty** a **zbytkovou populaci zralých granulocytů**, ale střední vývojové řady (promyelocyty, myelocyty, metamyelocyty) **chybí**
3. **anémie**
4. **thrombocytopenie**

Obecný diagnostický postup

1. **Anamnéza**
2. **Fyzikální vyšetření** (↑ LU může být u ALL, ale nebývá u AML; nálezn velké splenomegalie budí podezření na blastický zvrat z CML do AML)
3. **Krevní obraz + manuální diff. + imunofenotypizace** (určí ze které řady jsou blasty)
4. **Vyšetření KD:**
 1. cytologické vyš. (nálezn hypercelulární dřeně)
 2. cytochemické (odliší myeloidní blasty od lymfoidních blastů)
 3. **imunofenotypizace** (řekne o jaké bb. přesně jde + sledování minimální reziduální nemoci)
 4. **cytogenetické vyš.** (odhalí gen. změny (př. hypodiploidie, Ph ch.) → prognóza a způsob léčby)
 5. **molekulárně-genetické vyš.** (odhalí nejčastější fúzní geny a mutace → prognóza, sledování minimální reziduální nemoci)
5. **Lumbální punkce** (hl. u P s ALL): vyloučení infiltrace mening nádorovými blasty

1. AML (Akutní myeloidní leukémie)

- nemoc starších (medián 65 let) = stejně jako u MM, CML, CLL, MDS, nejčastější akutní leukémie dospělých
- je charakterizováno min. 20 % blastů v KD (P s 19 % blastů v KD může být klasifikován jako P s MDS (či i s *akcelеровanou* formou (respektive téměř s formou *blastického zvratu*) u CML? ← viz dále otázky na MDS a CML))
- RF: věk, Downův sy, cigarety, RT, ChT, předchozí MDS nebo myeloproliferativní choroby

Klasifikace

- je velmi složitá

základní rozdělení je na: **AML vzniklé *de novo*** vs. **AML vzniklé sekundárně (po ChT, RT, z MDS či CML)**
- horší prognóza

FAB klasifikace (Francouzsko-Americko-Britská) – dělí AML dle **morfologie**

WHO klasifikace (komplexní) – dělí AML dle **morfologie, genetických i etiopatogenetických** charakteristik

- nejčastější je „**AML s opakujícími se genetickými abnormalitami**“

Klinický obraz, Diagnostika – viz výše

Prognostické faktory

- před zahájením terapie je vždy nutné stanovit prognostické faktory daného P a až podle toho volit léčebnou strategii (kurativní/paliativní)

a) faktory na straně P – věk, komorbidity, celkový stav → určují **riziko toxicity/úmrť na léčbu**

b) faktory na straně nemoci – iniciální počet leu, jejich molekulární a genetická výbava, de novo/sekundární AML → určují **riziko rezistence na terapii**

po zahájení léčby: **c) míra odpovědi na léčbu** → určuje **riziko relapsu**

20 % P má příznivou prognózu = NEVYŽADUJÍ TRANSPLANTACI KD (pozn. přesnější termín je „transplantace hematopoetické tkáně“)

40 % P má střední a 40 % špatnou prognózu = VYŽADUJÍ TRANSPLANTACI KD

Terapie

A) Kurativní léčba – má 2 fáze:

1. Indukční terapie = ChT – zlatým standardem je kombinace **antracyklin (daunorubicin) + cytarabin** (režim 3 + 7)

- má závažné NÚ („taktika spálené země“, velké riziko cytopenií a infekce), u pacientů kteří by agresivní léčbu nezvládli se dá použít mírnější, ale pravděpodobnost kompletní remise je pak malá

→ cílem je navodit kompletní remisi (CR) = počet blastů v KD je pod 5 %, hodnotíme z aspirátu a biopsie kostní dřeně buď jen morfologicky nebo i minimální reziduální chorobu (flow cytometrií, PCR...)

→ povede se to u 70 % P – u těch u kterých se to nepovede, je většinou onemocnění neovlivnitelné

2. Konsolidační terapie = u P s CR se dále rozhoduje podle typu AML, rizika spojeného s genetikou, stavu a přání pacienta mezi **alogenní transplantací kmenových buněk** (u střední a špatné prognózy) a mezi další **ChT**, cílenou léčbou

→ cílem je zabránit relapsu, bez léčby je vysoce pravděpodobný

b) Paliativní léčba = nízké dávky **cytarabinu**

c) Léčba relapsu = ChT + transplantace KD

2. APL (Akutní promyelocytární leukémie)

- jedná se o jednu z forem AML, ale má **odlišný klinický obraz** a **hlavně se jedná o URGENTNÍ STAV** – dobrá prognóza při včasné diagnostice a léčbě, ale při zpoždění to může končit fatálně
- medián je **40 let!**

Klinický obraz

pancytopenie, krvácivé projevy!!! – dominuje: krvácení do sliznic, kůže, GITu, plic!, sítnice, !CNS!, DIC

- v krevním obraze je tak málo leukocytů, že ani není možné udělat diferenciální rozpočet

→ P je nutno ihned odeslat na HOK (hlavní je to riziko krvácení do plic a CNS)!!!

Diagnostika

krevní obraz → KD → PCR průkaz fúzního genu **PML-RARα**

Terapie

kombinace: **retinoidů ATRA** (all-trans-retinoic-acid)+ **oxid arsenitý (ATO)** → přežívá 90 % P, ale musí být zahájena včas

3. ALL (Akutní lymfoblastická leukémie)

- představuje **80 % akutních leukémií u dětí** (vrchol mezi 2. a 5. rokem), **20 % akutních leukémií u dospělých**
- podobná **klinika i léčebná strategie** jako u AML
- **děti** mají obecně **lepší prognózu** než dospělí (u dospělých je častější Philadelfský chromozom (typický pro CML))
- ALL se od akutního lymfoblastového lymfomu liší pouze tím, že u ALL počet lymfoblastů v KD více jak 20 %, u lymfomu KD postižena není nebo skoro není

RF: RT

Klasifikace

80 % B-ALL

20 % T-ALL

Klinický obraz

anémie, neutropenie, trombocytopenie

někdy obdoba **B-sy** (projevy z uvolnění cytokinů nádorovými bb.) – **horečky, noční poty, váhový úbytek, únava**

někdy **artralgie** a **myalgie** a **bolesti kostí** (např. bolesti holení)

někdy **CNS příznaky** (**paréza n. VII, sy intrakraniální hypertenze** – cefalea, nauzea, vomitus, edém papil, letargie)

Diagnostika

Krevní obraz → KD → LP!

→ následně se dělá stratifikace dle rizika na základě molekulárně-genetických faktorů, imunofenotypu, věku, cytopénii a odpovědi na léčbu (např. průkaz **Ph ch. (bcr/abl)** nebo **genu MLL** – prognosticky špatné)

Komplikace: tumor lysis syndrom (hyperkalemie, hyperfosfatemie, hyperurikemie, ↑LDH → AKI → hemodialýza, alopurinol), cytopenie, infekce, trombózy, krvácení

Terapie

CNS management: intratekální chemo (alternativně navíc systémové antiCNS ChT, nebo RT – dle rizika)

Indukční terapie: se kombinují - **KS, vinkristin, asparagináza** (někdy antracyklin nebo cílené léky)

Hodnocení odpovědi: z aspirátu a biopsie kostní dřeně jestli se dosáhlo **CR**, hodnocení **morfologické** a **minimální reziduální choroby** (cytometrie, PCR...)

Konsolidační terapie: u pacientů s CR se volí dle rizika a (ne)přítomnosti MRD – **ChT**, nebo **alogenní transplantace hematopoetických bb.** (jen někdy), nebo **imunoterapie**

Udržovací léčba: **vinkristin, merkaptopurin, KT, intratekální MTX**

u Ph+ ALL: **inhibitory TK (imatinib)**

- uplatňují se i nové léky z řad monoklonálních Ab

CAR-T = P se odeberou lymfocyty, namnoží se, upraví se, P dostane léčbu, CAR-T cells se mu vrátí a ony se váží k nádorovým bb. a ničí je

17C Chronická myeloidní leukémie

Definice

CML je **maligní klonální myeloproliferativní** onemocnění, které vzniká po **nádorové transformaci hematopoetické pluripotentní kmenové b.**, přičemž u naprosté většiny P nacházíme **pozitivní Ph chromozom** a/nebo alespoň **pozitivní fúzní gen BCR-ABL**. (ten je přítomen vždy, i když translokace (a tedy Ph. ch.) přítomen není).

- Ph ch. vzniká reciprokou translokací mezi chromozomy 9 a 22, jehož výsledkem je vznik fúzního genu BCR-ABL

RF: jediný prokázaný RF je **radiace**

Epidemiologie

- CML představuje 25 % všech leukémií u dospělých

- incidence 1:100 000/rok

- častěji postihuje muže (1,4:1), častěji starší - medián je 65 let (stejně jako AML, CLL a MM)

Patofyziologie

ABL je **protoonkogen**, který za fyziologických okolností stimuluje buňku k proliferaci

BCR gen obsahuje **silný promotor**.

→ výsledkem fúze je vznik **aktivního onkogenu** → markantně se zvýší transkripce tohoto genu do proteinu bcr-abl

→ bcr-abl je protein **tyrozin-kináza**, která je v tomto případě **konstitutivně (neustále) aktivní** → fosforyluje tyrosinové zbytky jak šílená a tím aktivuje řadu signálních drah → **nadměrná proliferace kmenové hematopoetické b.**

→ **CAVE! bb. na rozdíl od AML bb. DOZRÁVAJÍ!!!** (v KO s diff. bude posun doleva k metamyelocytům, myelocytům = **není hiatus laeemicus**)

Klinický obraz

30 % P je bez potíží a CML je diagnostikována náhodně z krevního obrazu

Nejčastěji pouze (obdoba B-symptomů): **únava, ↓hm, pocení, splenomegalie** (tlak pod levým obloukem), anorexie, subfebrilie, dále: dušnost, bolesti kostí, ↑krvácivost, anemický sy

Zřídka: **dnavý záchvat, priapismus, trombóza** (bývá trombocytóza často nad $1000 \times 10^9/l$)

CML má 3 fáze:

1. **Chronická** (cca 95 % diagnostikovaných P)

2. **Akcelerovaná** (cca 5 % P) – je zde více blastů či bazofilů; odpoví-li P na léčbu → OK; neodpoví-li → transplant. KD

3. fáze **Blastického zvratu** (cca 1 % P) – více než 20 % blastů; vyžaduje transplantaci KD; má horší prognózu než AML (vzniká *de novo*)

blastický zvrát = zvrát do akutní leukemie (většinou do myeloidního typu, méně do lymfoidního typu)

→ příznaky jako u akutní leukemie (anémie, neutropenie, trombocytopenie)

Diagnostika

1. Anamnéza

2. Fyzikální vyšetření – **splenomegalie**, anemický sy, (unilat. otok z trombózy, dnavý záchvat, priapismus)

3. **Krevní obraz + diff.:** - **leukocytóza** (průměrně $150 \times 10^9/l$) s **posunem doleva** (metamyelocyty, myelocyty), **trombocytóza** (často nad $1000 \times 10^9/l$), někdy **anémie**

- ↑absolutní počet **bazofilů** a **eozinofilů**, ↓relativní počet **lymfocytů**

4. **Vyšetření KD:** hypercelularita se zvýšeným podílem bílé krevní řady na úkor červené

průkaz Ph. ch. a BCR-ABL: cytogeneticky a molekulárně-geneticky (PCR průkaz BCR-ABL)

5. Zobrazovací vyš. a laboratoř-biochemie

Terapie

- má-li P **výraznější leukocytózu** (třeba $250 \times 10^9/l$) → podáme **hydroxyureu** (cytostatikum) (to samé uděláme i u akutních leukemií) → po týdně má P normální hodnoty leu + asi i **resburikázu?**, abychom zabránili tu-lýsis-sy?

- má-li P ještě výraznější leukocytózu (třeba nad 500) → **leukaferéza**

LV: **imatinib p.o.** (inhibitor bcr-abl tyrosinkinázy a dalších receptorových TKI) → selže-li léčba → **alogenní**

transplantace KD (asi se to provádí standardně i u dětí) (těch používaných ITK je mnoho)

→ někdy po delší době léčby již není gen BCR-ABL detekován a P může vysadit léčbu, jinak asi doživotní?

LV u těhotných: IFN α (imatinib je embryotoxický)

Co si zapamatovat?

CML je asociována s Ph. ch. (BCR-ABL). Musím na ni pomyslet vždy při **1. leukocytóze**, event. **trombocytóze**, **2. hepatosplenomegalie**, **3. neurčité nevýrazné potíže** (slabost, únava) → takovému P udělám diff. → bude tam mít posun doleva (k nevyzralým formám granulocytů) → takovému P vyšetřím KD a to hl. na ten cytogenetický průkaz Ph ch. a PCR průkaz BCR-ABL → P budu obvykle léčit ITK

debilní mnemotechnická pomůcka pro zapamatování si, že Ph. ch. je nejčastěji asociován právě s CML:

CuMLat – Pak Chodit → CML – Ph Ch

typický nález v krváku:

obrovská leukocytóza, ale nejsou tam blasty?

18C Hodgkinův lymfom

Definice

HL je **maligní klonální lymfoproliferativní onemocnění**, jehož morfologický podklad (nádorové bb.) tvoří unikátní **Reed-Sternbergovy bb. (R-S bb.)** vycházející z **postgerminálních B-buněk** (R-S bb. sice nenesou B-lymfocytární znaky, ale je prokázán jejich původ z B-bb.)
- nemoc propuká v LU, odkud se šíří do okolních LU i do systémové cirkulace

Epidemiologie

- incidence 3-4/100 000 za rok
- má typický **2 vrcholový výskyt**: jednak **mezi 20. – 30. rokem** a jednak **po 50. roku**
- **muži** cca 2x častěji

Etiopatogeneze

- diskutuje se souvislost mezi HL a **infekcí EBV** (cca u 40 % P s HL prokážeme infekci EBV)
patogeneze (ve zkratce): B-ly (postgerminální (dle e-hematologie) nebo B-ly germinálního centra (dle Česky)) získá **somatickou mutaci** (třeba právě kvůli onkogennímu EBV) → to vede ke změně signálních drah a **konstitutivní aktivitě transkripčních faktorů (významný je NFkB)** → výsledkem je **ztráta B-buněčného fenotypu** (a tedy vznik R-S bb.) a **klonální proliferace R-S bb.** → tyto R-S bb. se navíc obklopí velkým množstvím zdravých bb. – čili nádor jako takový není tvořen jen obrovskou masou nádorových bb., nýbrž i fyziologických bb. (které jsou však pod vlivem nádorových R-S bb.)

Klinický obraz

- 1. Nebolestivé zvětšení LU na krku nebo supraklavikulárně = 1. příznak u více než ½ P!**
 - samozřejmě mohou být postiženy LU i v **jiné lokalizaci** a dokonce mohou být postiženy i **extranodální orgány** (to je ale vzácné)
- 2. dle lokalizace ↑ LU další potíže:** **dušnost, kašel, tlak na hrudi, (sy HDŽ – vzácně) = známky ↑ mediastinálních LU**
- 3. B-sy:** únava, ↓ hm. (o alespoň 10 % za 0,5 roku), noční pocení, febrilie nad 38°C – někdy s **kolísavým charakterem** (= tzv. Pel-Ebsteinova horečka)
 - B-sy jsou projevy z uvolnění cytokinů nádorovými bb.
- 4. u části P: svědění kůže, anemický sy** (anémie chronických chorob)

Diagnostika

1. Anamnéza
2. Fyzikální vyšetření – nález ↑, nebolestivé LU až paketů LU typicky na krku a supraklavikulárně, méně v axilách a třísech. Méně hepatosplenomegalie. Známky anemického sy. Vzácně otok krku a HK = známky sy HDŽ.
- 3. Krevní obraz + FW:** **↑FW**, u pokročilých forem (negativní prognostický znak): **leukocytóza s lymfopenií, normocytární normochromní anémie, trombocytémie**, někdy eozinofilie
- 4. Laboratoř – biochemie:** **↑LD**, při postižení skeletu či jater **↑ALP**; **↑CRP**, **↑feritin**, **↑β-2-mikroglobulin**
- 5. RTG/CT hrudníku, USG břicha, PET/CT (pro zjištění rozsahu** → je schopno detekovat postižení KD, a proto často není nutná trepanobiopsie KD)

6. Extirpace LU s histologickým, imunohistochemickým a genetickým vyš.:

nález R-S bb.! (↑cytoplazmy + 2 jádra = sovi oči) a/nebo **Hodgkinovy bb.**, lakunární bb., popcorn cell (LP b.)
+ ty nádorové bb. jsou obklopeny zánětlivým pozadím s **lymfocyty, plazmatickými bb., eozinofily, fibroblasty**

7. Trepanobiopsie KD

Klasifikace HL

- na základě morfologie, genotypových a klinických znaků rozdělujeme HL na **2 základní typy**:

- 1. Klasický HL (95%)** (dále se dělí viz níže) – difuzní typ infiltrace, **přítomnost R-S bb.** a zánětlivého pozadí
- 2. Nodulární HL s predominancí lymfocytů (NLPHL) (5 %)** – nodulární typ infiltrace, **dominantně LP bb. = popcorn cells a naopak vzácně R-S bb.** Zánětlivé pozadí je málo vyjádřeno.

Dělení klasického HL – toto asi nebudou chtít!

a) nodulárně-sklerotický (70 %)

b) smíšeně-buněčný (20 – 25 %)

c) klasický HL s predominancí lymfocytů (5 %)

d) klasický HL s deplecí lymfocytů (1 %) – NEJHORŠÍ PROGNÓZA (ale nejvzácnější typ)

Imunofenotypový rozdíl mezi klasickým HL a NLPHL

Nodulární HL s predominancí lymfocytů: CD30- a CD15- a CD20 +

HL: CD30+ a CD15+ a CD20 -

- neplatí to vždy, ale ve většině případů ano

Terapie

HL je **vyléčitelné** onemocnění **pro většinu P!** (zejména od zavedení kombinované ChT v 90. letech)

- základem je **kombinovaná ChT** a často (hl. u lokalizovaných HL) též navíc **RT**

- rozhodovat se, jak budu léčit podle Ann-Arbor klasifikace:

1. V KOLIKA LOKALITÁCH JSOU ZVĚTŠENÉ LU

2. PŘÍTOMNOST x NEPŘÍTOMNOST B-SY

3. JESTLI JSOU NA JEDNÉ NEBO OBOU STRANÁCH BRÁNICE!

a) základní režim pro lokalizovaná stádia bez RF: 2 cykly: **ABVD** (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dekarbazin) + **RT**

b) režim pro lokalizovaná stádia s RF: **BEAOCCP** (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison)

20C Ph-negativní chronické myeloproliferativní onemocnění

= chron. choroby s nadměrnou proliferací v myeloidní krevní řadě = v **megakaryocytární, granulocytární** či **erytrocytární** řadě a to bez přítomnosti Filadelfského ch., resp. fúzního genu BCR-ABL ← čímž se odlišují od CML

- tato onemocnění jsou více či méně často spjata s **mutací V617F v genu JAK2** (nejčastěji u PV)

(1. multipotentní kmenová b. – 2. společný myeloidní progenitor = myeloidní kmenová b. – 3. myeloblast – 4. promyelocyt – 5. myelocyt – 6. metamyelocyt – 7. neutrophilní tyč – 8. neutrophilní segment)
ale z myeloblastu se může vyvinout i eozinofil nebo třeba bazofil

- 1. Primární myelofibróza (PMF)** → ↑ prolif. v megakaryocytární a granulocytární řadě + fibroblastů
- 2. Esenciální trombocytémie (ET)** → ↑ nadměrná prolif. v megakaryocytární řadě
- 3. Polycythemia vera (PV)** → ↑ ery ale často i jiných krevních elementů

1. Primární myelofibróza (PMF)

Definice

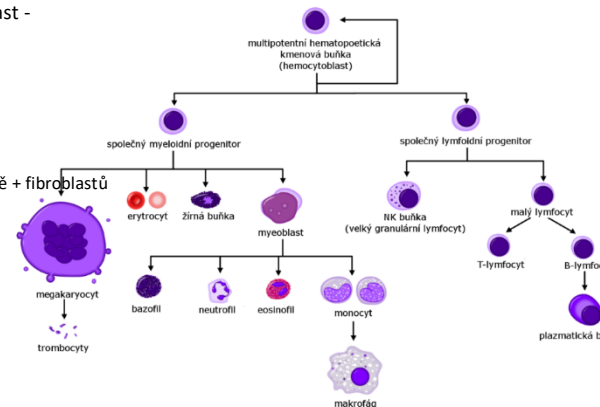
PMF je Ph-negativní chronické myeloproliferativní onemocnění (s abnormalitou v mateřské krvetvorné b.) vedoucí k nadměrné proliferaci **megakaryocytární** a **granulocytární** řady, se sekundární nadměrnou proliferací **fibroblastů** a tím **fibrotizací KD** a s **extramedulární hematopoézou**.

- „primární“ tzn. etiologie nejasná

→ zpočátku je tedy **leukocytóza, trombocytémie** a extramedulární hematopoese (ve slezině)

→ v rozvinutém stádiu je **dřeňová fibróza s anémií** a/nebo **trombocytopenií**

- z těch 3 je prognosticky asi nejhorší (do obrazu PMF můžou vyústit ET i PV)



Epidemiologie

- incidence 1/100 000 za rok
- medián 65 let (jako AML, CML, CLL, MM, MDS)
- muži : ženy = 1 : 1

Klinický obraz – jako u CML

- u 30 % P náhodný nález v KO (stejně jako např. u MDS, CML, CLL)
- „**obdoba B-sy**“: únava, slabost, dušnost, subfebrilie, ↓ hm., váhový úbytek; někdy anemický sy a krvácivé projevy
- tlak pod levým podžebřím – **splenomegalie** (kvůli té **extramedulární hematopoeze**) ← **MARKANTNÍ!**
- u pokročilých stádií portální hypertenze → ↑ **jater** a ascites
- někdy **dnavá artritida**

→ **klinický obraz je NESPECIFICKÝ** a v dif. dg. je nutno vyloučit: **1. CML**: v KD molekulárně-gen. průkaz BCR-ABL

2. jiné Ph-negativní myeloproliferace

3. MDS: kvůli fibróze v KD ve sternální punkci u PMF nic nenasaju = **suchá punkce** (u MDS nález dysplastických bb.)

komplikace: zvrát do **akutní leukémie** (u 20 % P) (obdobně nastává zvrát i u MDS (do AML))

Diagnostika

KO + diff.: **typicky: leukocytóza** (mírná; zatímco u CML bývá průměrně $150 \times 10^9/l$), **trombocytóza**, **normocytární anémie** (mírná) a **erytro-leukemoidní KO (ZMÍNIT!)** (= v diff. najdu: erytroblasty + posun doleva i v bílé řadě (tyče – metamyelocyty – myelocyty – promyelocyty – až blasty))

později (u pokročilé fibrózy) – **pancytopenie**

krevní nátěr: **poikilocyty** = abnormální ery nepravidelného tvaru

Aspirace KD je NEÚSPĚŠNÁ! = tzv. suchá punkce! → proto je nutné provést **trepanobiopsii**

Trepanobiopsie:

- nález od **hypercellularity** (v prefibrotickém stádiu) přes **fibrózu** až po úplnou **osteosklerózu**
- u 50 % P prokážeme **mutaci JAK2 genu** (v oblasti V617F)

Terapie

- jediný kurativní výkon: **alogenní transplantace KD** (tak jako v případě MDS) ← ale podívej se na text úplně dole

- nověji též léčba **inhibitorem JAK2 (ruxolitinib)**
- v počátečních fázích cytoredukční léčba (**hydroxyureou**), naopak v pokročilých fázích s pancytopenií **ery masa** a **destičkové koncentráty, splenektomie, EPO**

2. Esenciální trombocytémie (ET)

Definice

ET je chronické myeloproliferativní onemocnění charakterizované **nadměrnou** (klonální) **proliferací megakaryocytů**, což vede k trvalé **trombocytóze ($\geq 450 \times 10^9/l - 3$ a více měsíců)** (off topic: u CLL je chronická lymfocytóza $\geq 5 \times 10^9/l - 3$ a více měsíců)
 → je zde ↑ riziko jak **trombotických** tak **krvácivých** (kvůli trombocytopatii) komplikací

Epidemiologie

- taky cca 1-2/100 000 za rok; taky muži : ženy = 1 : 1, taky obvykle až po 50. roce

Klinický obraz

- více než **50 % P** nemá potíže a jedná se o **náhodný nález v KO**

příznaky: **a) krvácení** nejčastěji ze sliznic GIT, hematurie, metrorhagie + snazší tvorba hematomů při úrazu
 b) trombózy žilní nebo arteriální (jak na končetinách, tak i v CNS, srdci, GITu) → typický je **Budd-Chiariho sy** = trombóza jaterních žil

komplikace: zvrát do **PMF**

Diagnostika

krvní obraz: **trombocytóza $\geq 450 \times 10^9/l$** (ale typicky nad $700 \times 10^9/l$) 3 a více měsíců
 → u P s nízkou trombocytémií → průkaz **mutace JAK2 (v oblasti V617F)**, což najdeme u **50 % P s ET**
 → u těch u kterých se mutace neprokáže nezbyvá než vyloučit jiné příčiny trombocytózy a stanovit dg. per exclusionem

aspirace a trepanobiopsie KD: zmnožení **megakaryocytů** různého vývojového stádia

Dif. dg.

- jak již bylo zmíněno je nutno vyloučit jiné stavy provázené trombocytózou: **záněty, nádory, AIO, stp. splenektomií, stp. OP, ztráty krve nebo Fe**, jiné myeloproliferativní onemocnění (**CML, PV, PMF**,) a jediný MDS s trombocytózou, což je **syndrom 5q-** = „MDS s izolovanou delecí 5q“

Terapie

prevenice trombóz: **ASA + anagrelid** (blokuje vyžrávání megakaryocytů) či **IFN- α**
 - u výrazné trombocytózy (nad 1500) nutno přeléčit **hydroxyureou** či **trombocytoferézou**
prevence krvácení (při hodnotách nad $1000 \times 10^9/l$ již nepodáváme ASA)

3. Polycythemia vera (PV)

Definice

PV je chronické myeloproliferativní onemocnění s abnormalitou v mateřské hematopoetické buňce, která vede k **nadměrné produkci erytrocytů, ale často i jiných elementů!** (↑ trombocytů → taky krvácivé, trombotické projevy)
 - **TÉMĚŘ VŽDY nacházíme mutaci JAK2 genu (v oblasti V617F)** – je to příčina PV, protože vede ke kontinuální stimulaci erytropoezy

Epidemiologie

- incidence taky cca 1-2/100 000 za rok, muži o něco častěji postižení, medián 60 let

Klinický obraz

- často asymptomatický nebo nespecifický
 - má 3 fáze: 1. pre-polycytemický (mírná erytrocytóza)
 2. polycytemická (signifikantní erytrocytóza)
 3. post-polycytemická (pancytopenie kvůli myelofibróze)

nespecifické: cefalea, vertigo, slabost, ↓ hm, noční pocení, **svědění kůže po koupeli**

časté: - trombózy (často **Budd-Chiariho sy!**, **ICHS, iCMP, trombóza mozkových splavů**), okluze periferních



tepen → **ischemie prstů a erytromelalgie** (záchvatovitá bolest s otokem a zarudnutím nejčastěji nohou))

- **krvácení** (často z **GIT, na kůži**)

- **zarudnutí v obličeji, červené dlaně a chemóza spojivek** (zduření/otok spojivek)

- **hepatomegalie a splenomegalie**

- **AH**

- **dermatitidy**



komplikace: myelofibróza, zvrát do leukemie

Diagnostika

1. Anamnéza

2. Fyzikální vyš. – nález trombóz, krvácivých projevů na kůži a dermatitidy, **zarudnutí v obličeji a chemóza spojivek**, hepatosplenomegalie

3. Krevní obraz: ↑**hematokrit** (nad 50 % u mužů, nad 48 % u žen), ↑**Hb** (nad 185g/l u mužů a 165g/l u žen), **erytrocytóza** → **toto pro nás znamená vyšetřit JAK2**, mírná **trombocytóza** a **leukocytóza** **průkaz mutace JAK2 genu!!!**

4. Laboratoř: ↓**EPO**

5. Vyšetření KD: nebývá charakteristický nález, později nález fibrotizaci

6. izotopové vyšetření cirkulujících erytrocytů – ve sporných případech

Primární (pravá) polycytémie vs. sekundární polycytémie vs. falešná polycytémie

Sekundární = taková, která vzniká jako fyziologická odpověď na hypoxii nebo je podmíněna jiným patologickým procesem

př. hypoxemie (kvůli A-V zkratům, plicní A-V zkraty, srdeční zkraty, stenóze a. renalis → ↑ EPO), autonomní produkce EPO nádory (př. Grawitzův tu, Wilmsův tu), sy polycystických ledvin, doping EPO nebo androgeny, sy spánkové apnoe, Pickwickův sy, kouření

Falešná = zahuštění krve (chybí plazma) = pocení, diuretika, průjemy

Terapie

LV1: opakované venepunkce (tuto léčebnou metodu děláme např. i u **hemochromatózy** či **porfýria cutanea tarda**)

→ cílem je předejít trombotickým komplikacím

LV2: erythrocytoferéza či **hydroxyurea** či **IFN-α**

- perfektně funguje **busulfan**, **ALE** je to alkylační cytostatikum → způsobuje sekundární malignity (za cca 7 – 15 let), proto je možné to podat pouze starším

prevence trombóz a krvácení viz ET

- **ruxolitinib** = **inhibitor JAK2** u **symptomatické splenomegalie**

OBECNĚ JAK POSTUPUJU?

1. vyšetřím JAK2 → 2. aspirace a trepanobiopsie KD →

- obecně ty choroby mají svá dg. kritéria, která se ale neuč :D

KTERÁ JE PROGNOSTICKY NEJMÍŇ PŘÍZNIVÁ?

PMF

JSOU TYTO CHOROBY VYLÉČITELNÉ?

Teoreticky ano, ale v **praxi se transplantace KD nedělá**, protože jsou to obvykle starší P a i u mladých bývají po transplantaci KD výsledky špatné!!!

21C Chronická lymfocytární leukémie a vlasatobuněčná leukémie

1. Chronická lymfocytární (lymfatická) leukémie (CLL)

Definice

CLL je indolentní (= neagresivní) maligní klonální lymfoproliferativní onemocnění vznikající **nádorovou transformací** (nadměrná proliferace a porucha apoptózy) **ZRALÉHO PERIFERNÍHO B-lymfocyty** s typickým imunofenotypem (CD5+, CD19+, CD23+) → tyto bb. se hromadí v perif. krvi, v KD, slezině a játrech.

- forma CLL bez průkazu klonálních nádorových lymfocytů v perif. krvi a KD = tzn. pouze v LU či jiném orgánu = se nazývá **SLL (Lymfom z malých lymfocytů)** ← dle WHO se jedná o totéž onemocnění, takže i léčba CLL i SLL je shodná.

Epidemiologie

CLL je nejčastější leukémie dospělých! (nejčastější akutní leukémií dospělých je AML)

- incidence je cca 5/100 000 za rok, častěji postižení **muži** (1,5x – 2x), medián 65 let (stejně jako AML, CML a MM)

Klinický obraz

1. stejně jako u CML je i CLL **ČASTO náhodný nález v KO** (leukocytóza s **lymfocytózou** (ta může být i při virové infekci (př. u infekční mononukleózy), ale u CLL přetrvává min. 3 měsíce)

2. **známky imunodeficitu:** **recidivující infekce** bakteriální i virové + často **sekundární malignity**

3. pokročilé formy: a) obdoba B-sy: **chronická únava**, ↓ hm o min 10 % za 0,5 roku, febrilie nad 38°C neinfekčního původu + anorexie, noční poty aj.
b) projevy **postižení lymfatické tkáně:** **nebolestivé (generalizované) ↑LU, splenomegalie a masy LU v břiše** → tlak v břiše

Laboratorní kritéria CLL

2 podmínky: 1. **absolutní lymfocytóza $\geq 5 \times 10^9/l$ po dobu alespoň 3 měsíců**
2. **imunofenotypizace krve:** **CD5+, CD19+, CD23+** všechno jsou to prvočísla :DDD (typicky bývá ještě CD20+)

Diagnostika

Anamnéza **chronická únava** = nejčastější příznak

Fyzikální vyš. **nebolestivé postupně progredující ↑LU** (krk, axily, třísla) až pakety, palpační rezistence v dutině břišní (masy LU a splenomegalie), někdy anemický sy a krvácivé projevy

krevní obraz: - **lymfocytóza $\geq 5 \times 10^9/l$ po dobu alespoň 3 měsíců**, bývá tu **vysoká leukocytóza** (i ve stovkových hodnotách, ale tím, že jsou ty leu malé, tak na rozdíl od CML nebývá hyperviskózní sy)
- v pozdějších stádiích i **anémie** a **trombocytopenie**; je-li **retikulocytóza** – známka hemolýzy
Evansův syndrom = kombinace **AI hemolytické anémie** a **trombocytopenie**

krevní nátěr: typický nález „**Gumprechtových stínů**“ (rozetřelá jádra fragilních lymfocytů), u agresivních forem jsou **prolymfocyty** (je-li jich nad 55% → znamená to dg. B-prolymfocytární leukémie)

imunofenotypizace krve (průtokovou cytometrií) (STĚŽEJNÍ pro dg.): **typicky CD5+, CD19+, CD20+, CD23+**

vyšetření KD se standardně NEPROVÁDÍ!

Dif. dg.

- není složitá, spočívá v odlišení **nenádorové** (reaktivní) lymfocytózy od **nádorové** (klonální) lymfocytózy
lymfocytóza je typicky u: infekční mononukleózy, infekce CMV ← typicky zmnoženy T-ly

Stážování nemoci a prognostické markery

Provádí se **stadium nemoci dle Binera:**

A. do 3 ↑LU

dlouhý medián přežití

B. 3 a více ↑LU

střední medián přežití

C. Hb<100g/l nebo trombocytopenie < 100

krátký medián přežití

pozn. ↑LU je taková, která je větší než 1cm

prediktivní faktory (predikujeme odpověď na léčbu): pomocí **molekulárně-genetického vyš.** (nejdůležitější je **mutace p53**)

Terapie

CAVE! Po stanovení dg. CLL se P okamžitě **NELÉČÍ**, nýbrž se co 3 měsíce sledují a až pokud nalezneme různé známky progresu onemocnění (zvětšující se slezina, rychle progredující lymfadenomegalie (LU nad 6cm?), setrvale klesající Hb (pod 100 g/l) či počet trombocytů, časté infekce, rychlý nárůst leukocytózy atd...), teprve potom zahájíme léčbu:

a) základní terapeutický režim FCR: 2 cytostatika (**fludarabin + cyklofosamid**) + 1 monoklonální Ab (**Rituximab** = anti-CD20)

- tento režim použiju u **mladších**, ale ne u **starších** a ne u **CLL s mutací p53**
- po několika (6) cyklech dokáže navodit **dlouhodobou remisi**
- hlavním NÚ je **neutropenie** = **riziko bakteriálních infekcí** (pneumonie, sepse)

b) režim určený hl. pro starší, pro CLL s mutací p53 a pro opakované recidivy: **Ibrutinib p.o.** (inh. Brutonovy TK)

- nevýhodou je, že je terapie **doživotní**, je to **drahé**, má interakce např. s **ciprofloxacinem** a dalšími léčivy

NÚ: **1. krvácení** (začne-li P krvácet, nutné vysadit Ibrutinib)

2. FiS (KI u kardiaků?)

c) další léky: **Zydelig** (nasazujeme po relapsu, má NÚ AI pneumonitidu a AI kolitidu)

Venclyxto (nejnovější, nejúčinnější, dokáže (tak jako FCR režim) navodit trvalou remisi i po vysazení)

2. Vlasatobunečná leukémie (HCL = Hairy Cell Leukemia)

- vzácná

- více postiženi **muži**

- takto se to „liší“ od CLL 1. má to **TYPICKOU MORFOLOGII** (vláskové buňky)

2. má to **TYPICKÝ IMUNOFENOTYP** buněk

3. má to **BOUŘLIVÝ KLINICKÝ OBRAZ** – **pancytopenie**, splenomegalie, ID, ↓hm., únava

4. v diagnostice se **UPLATŇUJE VYŠETŘENÍ KD** (na rozdíl od CLL, u které jsou nádorové bb. hodně v perif. krvi a vyšetření KD není nutné) – často suchá punkce → proto pokračujeme trepanobiopsií

5. má to **SPECIFICKOU TERAPII** s **DOBROU PROGNÓZOU**

6. P bývají typicky **PANCYTOPENIČTÍ**

7. Má to **dobrou prognózu** → akorát to onem. má tendenci se vracet (např. po 10 letech)

poznámka termín „**B-symptomy**“ je termín používaný u **lymfomů** a zahrnuje **tuto trias**: noční poty, horečky nad 38°C neinfekčního původu a nevysvětlitelný ↓hm. o min 10 % za 0,5r. Jsou vyvolány produkcí cytokinů nádorovými bb.

Akutní leukémie vs. Chronické leukémie – opáčko, stejnosti a rozdíly – neplatí to úplně dokonale, podrobnosti viz příslušné otázky

Akutní leukémie	v KD nekontrolovatelně proliferuje nádorově transformovaná bb., která nedozrává → útlak krvetvorby → anémie, neutropenie, trombocytopenie + leukocytóza a hiatus laecemicus
CML:	v KD kvůli bcr-abl nekontrolovatelně proliferuje hematopoetická b., ale dozrává → leukocytóza s posunem doleva k nezralým formám (nikoliv s hiatus laecemicus), bazofilie, eozinofilie, trombocytóza
CLL:	v LU? zmutoval zralý B-ly a nekontrolovatelně se množí → lymfocytóza $5 \times 10^9/l$ a víc min. 3 měs. + imunofenotypizace krve s nálezem CD5+, CD19+, CD23+ (CD20+)

Klinický obraz

akutní leukemie:	anemický sy, imunodeficit, krvácivé projevy
chronické leukemie:	často náhodně v KO, často nespecifické příznaky charakteru B-sy, u obou bývá splenomegalie

Diagnostika

u všech:	- leukocytóza! – u akutní hiatus laeucemicus, u CML posun doleva, u CLL lymfocytóza - (anémie) - trombocytopenie – mimo CML zde bývá trombocytóza klidně $1000 \times 10^9/l$ - vyš. KD – mimo CLL – logicky proč bych dělal vyš. KD, když to vzniká ze zmutovaného B-ly z LU
----------	---

Typické

akutní leukemie:	anémie, neutropenie, trombocytopenie → udělám KO + diff. – leukocytóza s hiatus laecemicus → udělám komplet vyš. KD → určím prognózu a způsob terapie
CML	leukocytóza s posunem doleva + Ph. ch. (BCR-ABL) zjištěný při vyš. KD, léčba imatinibem
CLL	lymfocytóza $\geq 5 \times 10^9/l$ min. 3més, CD5+,CD19+,CD23+,CD20+, Gumprechtovy stíny v nátěru

Terapie

akutní leukemie:	indukční ChT → konsolidační ChT
CML:	imatinib p.o.
CLL:	neléčí se hned! až když se zhorší tak režim FCR (obsahující Rituximab = anti-CD20) nebo u rizikových (s mutací p53)/starých Ibrutinib

u PML a HCL je pancytopenie; u PML výrazné krvácivé projevy; u obou je dobrá prognóza při včasné terapii

24B Trombofilní stavy (vrozené a získané)

- zde jsou uvedeny hlavně příčiny (ale - KO, diagnostika, terapie viz ot. 13A a 27A)

Definice

Trombofilie je označení pro stav se **zvýšenou tendencí (pohotovostí) k tvorbě trombů** (krevních sraženin).

A) Vrozené (dědičné) trombofilie

- v současné době **prokazujeme** dědičně podmíněnou trombofilii u **více než 70 % P s diagnostikovanou žilní trombózou!** A u **40 % P** s prodělanou žilní trombózou nacházíme **Leidenskou mutaci**.

1. Rezistence f. V k aktivovanému proteinu C = APC rezistence

= **nejčastější vrozený hyperkoagulační stav**

- Aktivovaný protein C proteolyticky štěpí aktivovaný f. V a f. VIII

- **příčina:** **Leidenská mutace** = mutace genu pro f. V způsobující záměnu AMK Arg za Glu

- má ji asi 3% lidí

- heterozygoti mají 7x vyšší riziko trombozy, homozygoti mají 20x vyšší riziko trombozy

- mnohonásobně vyšší riziko je při současném užívání perorální antikoncepce (až 100x vyšší)

2. Mutace prothrombinu

= **AD** podmíněná mutace vede ke **↑ tvorbě f. II**

3. Vrozeně zvýšená hladina f. II, VIII, IX, XI

- tyto f. jsou nejčastěji zvýšeny v populaci a jsou spjaté s různě zvýšeným rizikem vzniku žilní trombózy oproti zdravé populaci (cca 2 – 6 x)

4. Nedostatek nebo dysfunkce proteinu C a S

- lepší je řešit terapii **heparinem**, než-li **warfarinem**, který by mohl ještě více snížit množství těchto proteinů

5. Nedostatek antitrombinu III

- antitrombin III inaktivuje trombin → účinek se mnohonásobně **↑** za přítomnosti heparinu, s nímž vytváří komplexy

- zde je naopak lepší řešit terapii **warfarinem** (alespoň u homozygotů) (antitrombin chybí, takže heparin by byl naprd)

6. Dysfibrinogémie = dysfunkce fibrinogenu

- některé způsobují poruchy tvorbu fibrinu (krvácivý stav) jiné zase usnadňují tvorbu fibrinu (trombofilie)

Metabolické poruchy spjaté s trombofilii → tyto stavy jsou spjaté se ↑ tvorbou nejen žilních, ale také

ARTERIÁLNÍCH trombóz

6. Hyperhomocysteinémie

- jedná se o vrozený enzymatický deficit s poruchou metabolismu methioninu a homocysteinu

- jejich riziko narůstá zejména v období těhotenství a šestinedělí

7. ↑ hladina lipoproteinu (a)

8. Deficit proteinu S

- **NEJVÝZNAMNĚJŠÍ 2 VROZENÉ JSOU Leidenská mutace A MUTACE PROTHROMBINU**

- obecně měl-li P min. 2 nevysvětlené trombózy (nevyšel vrozený ani získaný trombofilní stav) → tak takového P indikujeme k **doživotní antikoagulační terapii**

B) Získané trombofilie

Rizikové faktory: věk, obezita, imobilizace, kouření, těhotenství a období po porodu, p.o. antikoncepce

Nejvýznamější získané trombofilie

1. ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

= **hyperkoagulační** porucha způsobená tvorbou **autoAb** proti **fosfolipidům** (některé koagulační f. obsahují fosfolipidy)

Definice: APS je definován jako kombinace klinického projevu (TEN či potrat/předčasný porod) + perzistující pozitivita antifosfolipidových Ab. Samostatná pozitivita protilátek nerovná se antifosfolipidový syndrom!!!

- jedná se o jednu z **nejčastějších získaných trombofilií**

Dělení dle příčiny:

- a) **primární** = neznámá příčina
- b) **sekundární** = důsledek jiného onemocnění – **nejčastěji SLE!!!** a jiné kolagenózy, ale i paraneoplastický

KO:

- 1. TEN (60 %)
- 2. iCMP (30 %)
- 3. arteriální trombóza (10 %)
- 4. POTRATY nebo PŘEDČASNÉ PORODY
- 5. vzácně **katastrofický antifosfolipidový sy** = mnohočetné tromby s MODS = asi de facto příčina DIS

Dg.: Např. u ženy s opakovanými potraty nebo s dg. SLE vyšetříme: **1. LA „Lupus Antikoagulans“ protilátky**
2. antikardiolipinové protilátky
3. (protilátky proti β 2-glykoproteinu)
→ takovou těhotnou ženu od počátku těhotenství profylakticky zajišťujeme **LMWH s.c. + 100 mg ASA p.o.**

2. TĚHOTENSTVÍ

ve 2. a 3. trimestru je fyziologicky zvýšená hladina **koagulačních f.** a **inhibitorů fibrinolýzy** (PAI-1 a PAI-2 = enzymy inhibující tPA)

- důležité je hlídat především těhotné s **patologickým těhotenstvím** a **se současnou některou z vrozených trombofilií** (př. Leidenská mutace) či **získaných trombofilií** (např. antifosfolipidový sy) ← obvykle profylakticky zajišťujeme **LMWH** až do konce šestinedělí

3. ZÁNĚT, INFEKCE, TRAUMA, stp. OP

tyto stavy jsou spjaty se ↑ prozánětlivé cytokiny (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ) → způsobují:

- a) aktivaci endotelu do **protrmbogenního stavu** = endotel exprimuje na povrch **tkáňový faktor** a **adhezivní molekuly**
- b) stimulaci tvorby proteinů akutní fáze v játrech, mezi něž patří i **fibrinogen, f. VII, f. VIII a PAI-1**

4. MALIGNITY

- jsou spjaty se ↑ hladinou TNF- α a jiných prozánětlivých cytokinů
- trombofilie tedy představuje paraneoplastický projev (typickým příkladem je **Trombophlebitis migrans** při karcinomu např. žaludku – též jako *Trosseauovo znamení*)

5. DEHYDRATACE

Další získané trombofilní stavy

Patologické stavy:

A) Poškození endotelové výstelky

- 1. Ateroskleróza
- 2. Endokarditida
- 3. Phlebitida
- 4. Vaskulitidy

B) Zpomalení toku krve

5. Srdeční selhání

6. Hyperviskózní syndrom – př. Ztráty plazmy, Gaisböckův sy, Polycythemia vera rubra, vrozená nadprodukce EPO, nadprodukce EPO ve vysokých výškách, nádorem, při otravě CO, při dopingu EPO, syndrom leukostázy

7. Překážky v toku krve

8. Imobilizace

9. Dehydratace

C) Turbulentní proudění

10. Arytmie – FIS!

11. Vrozené srdeční vady

12. Aneurysma

D) Trombocytémie

13. Esenciální trombocytémie = chronické Ph. negativní myeloproliferativní onemocnění

14. Po splenektomii

E) Příčiny DIC (Tedy příčiny patologické přítomnosti tkáňového faktoru v oběhu)

15. nádor, sepe, porod, endotoxiny, OP, poranění

F) Antikoncepce

16. antikoncepce s estrogenem snižuje hladinu antitrombinu III

G) Onemocnění jater

- cirhóza vede k portální hypertenzi
- je nedostatečná degradace koagulačních faktorů
- je nedostatečná produkce antitrombinu a proteinu C a S

E) Nefortický syndrom

- ztráta antikoagulačních faktorů močí (při proteinurii)

E) Paroxysmální noční hemoglobinurie

F) DM, HYPERLIPIDEMIE

Profylaxe TEN

- 1. Profylaxe stázy krve = brzká mobilizace hospitalizovaných P, bandáže DKK**
- 2. Perioperačně LMWH, u ortopedických P i rivaroxaban**

27C Mnohočetný myelom a monoklonální gamapatie nejasného významu

1. Mnohočetný myelom (MM) (plazmocytom)

Definice

MM je nádorové onemocnění vycházející z plazmatických bb. (plazmocyty). Je charakterizováno **proliferací plazmocyty v KD a produkcí monoklonálního Ig** nebo **pouze lehkých řetězců** „kappa“ či „lambda“, které prokazujeme **v séru a/nebo v moči**.

Charakteristická je též velmi vysoká FW (až 100/hod.)

Epidemiologie

- jedná se o **2. nejčastější hematologickou malignitu!** (po non-Hodgkinských lymfomech)
- o něco častěji **muži** (1,2:1), medián 63 let (stejně jako AML, CML, CLL nikoliv ALL to je nejčastější typ leukemie u dětí!)

Klinický obraz „CRAB“

- symptomatologie má mnemotechnickou pomůcku „CRAB“

C = **hyperCa²⁺** (Ca²⁺ > 2,8mmol/l) → **polyurie** (hyperCa vede k poruše koncentrační fce ledvin) → **dehydratace, žízeň, somnolence, dezorientace, nauzea a vomitus**

R = **Renální insuficience** (kreatinin > 177 μmol/l) → **oligoanurie, anorexie, nevýkonnost**

A = **Anémie až pancytopenie** (Hb < 100 g/l) → **anemický sy**

B = „**Bone disease/lesions**“ = **myelomová kostní nemoc (NEJČASTĚJŠÍ subj. příznak!)** (osteolytické léze na RTG, CT, MR, scinti skeletu, FDG-PET/CT) → **dlouhotrvající bolest kostí – hl. osového skeletu (lebka, páteř, pánev) a dále dlouhých kostí = bolesti zad, žeber + často patologické fraktury**

→ osteolytické léze vedou k **hyperCa²⁺**, ale pozor **nebývá zvýšená ALP** (na rozdíl např. od meta ca prostaty)!

+ často **infekční komplikace (DC, urotrakt)** + méně často **krvácivé komplikace a AL-amyloidóza** (neuropatie atd...)

Komplikace MM

MIG → amyloidóza, hyperviskózní sy, neuropatie, renální poškození (to dále zhoršuje anémii a hemostázu)

Infiltrace KD → pancytopenie (anémie, časté infekce, krvácení)

Osteolýza → patologické fraktury, hyperCa²⁺ (zhoršuje renální poškození)

Diagnostika

Kdy na MM pomýšlet? P bolí kosti → vyšetřím FW a KO – stovkové hodnoty, anémie event. pancytopenie, vyšetřím celkovou bílk. (zvýšená v 80 %) → **ELFO séra + ELFO moči + zobrazovací vyš. skeletu.** → **vyš. KD**

Anamnéza – (pozitivní RA = vyšší riziko)

Fyzikální vyš. – anemický sy, omezená hybnost, někdy krvácivé projevy na kůži, někdy zduření kosti (calvy), **nebývá hepatosplenomegalie ani lymfadenomegalie**

krvní obraz + FW: **↑FW na stovkové hodnoty!** (hl. u těch secernujících Ig, méně u těch secernujících lehké ř.) – typické, leč nespecifické!
anémie, někdy pancytopenie

laboratoř – biochemie: **↑celk. bílkovina** (třeba 130 g/l → hyperviskózní sy → točí se mu hlava, špatně vidí, neadekvátně odpovídá), **↑urea a kreatinin, hyperurikémie, hyperCa²⁺**, **nebývá ↑ALP** (to spíš pomýšlím na kostní meta)
v pokročilém stádiu: pokles hladin albuminu a vzestup β2-mikroglobulinu ← **pro stážování!**

moč na sediment: **proteinurie**

RTG, CT, MRI, scinti, FDG-PET/CT: **nález osteolytických lézí** (typicky na lebce, pánvi, humeru, femuru)

ELFO séra: průkaz **monoklonálního imunoglobulinu (MIG, M-protein)** – nejčastěji jen IgG (méně jen IgA či pouze lehké řetězce (Bence-Jonesova forma MM), vzácněji existuje i nesekretorický MM). Naopak normální (polyklonální) Ig jsou sníženy.

- **Freelite test (velmi citlivý** (i na nesekretorickou formu MM)): test na stanovení hladiny volných lehkých řetězců v séru (a stanovení poměru κ:λ)

ELFO moči: **přítomnost Bence-Jonesovy bílk.** (= volné lehké řetězce = typ paraproteinu)

vyšetření KD: **zmnožení atypických plazmocyty**

Specifické formy MM

1. **Doutnající MM** = v KD je poměrně velká infiltrace plazmatickými bb., ale ještě není rozvinuta CRAB sympt.
2. **Nesekreční MM** = v KD jsou nádorové plazmocyty, ale neprodukují MIG ani lehké řetězce
3. **PCL = Plazmo celulární leukémie** = asi přítomnost nádorových plazmocytů i v perif. krvi?
4. **Solitární kostní plazmocyto** = odstraní/ozáří se ta léze v kosti, ale hrozí zvrát do MM
5. **Extramedulární plazmocyto** = př. v DÚ, dutině nosní
6. **POEMS sy (umět u Ščudly)**:
 - P – Polyneuropatie (parestezie)
 - O – Organomegalie (hepatosplenomegalie)
 - E – Endokrinopatie (třeba ↑ prolaktin)
 - M – Monoklonální komponenta
 - S – Sklerotické léze (na rozdíl od MM, kde jsou osteolytické léze)

Terapie

- stále považováno za inkurabilní onemocnění, sice skoro 100 % pravděpodobnost dosažení remise, ale téměř vždy opakované relapsy, které jsou postupně méně citlivé k léčbě
je to složité a je tam mrtě léků, proto zjednodušeně:

metodou volby: **indukční terapie: ChT (bortezomib + thalidomid) + dexametazon**, poté se posbírají bb. **P a provede se autologní transplantace (NEDĚLÁ SE ALOGENNÍ!)**

- používá se řada biologických léčiv – např. **daratumumab** (anti CD-138)
- je-li moc MIG: **plazmaferéza, High cut off membrane dialýza** (odstranění lehkých řetězců přes memb)
- symptomatologická terapie: **bisfosfonáty, OP fraktur, RT kostí = analgetický účinek, opiáty** (ne NSA kvůli renální insuf.!), **EPO, transfuze ery**

2. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance)

- = stav, kdy
- v krvi nacházíme MIG (paraprotein) do 30 g/l
 - v KD není více než 10 % plazmatických bb.
 - u nemocného není žádný příznak CRAB
 - nejsou přítomny žádné známky lymfoproliferativního či jiného onemocnění s produkcí MIG

→ takové P pouze **sledujeme** (jestli hodnota toho paraproteinu narůstá), protože mají **riziko rozvoje MM** či **lymfoproliferativního onemocnění**

28C Krvácivé stavy z destičkových příčin, mikroangiopatické syndromy

1. Trombocytopenie

2. Trombocytopatie

3. Vaskulopatie

mikroangiopatické sy: TTP, HUS, HELLP, (vaskulopatie (vaskulitidy), akutní GN, AV malformace, umělé chl.)

Klinické projevy trombocytopenií a trombocytopatií

typicky krvácení do kůže: petechie, purpura, ekchymózy, sufuze až hematomy, krvácení ze vpichu

- vzniká buďto spontánně nebo nadměrně s ohledem na vyvolávající inzult

krvácení ze sliznic: epistaxe, krvácení z dásní, menoragie a metroragie, hematurie, enteroragie

nejzávažnější: krvácení do sítnice a CNS

- ty mají vždy vážné následky

1. Trombocytopenie

= pokles trombocytů **pod $150 \times 10^9/l$**

- ke **spontánním krvácivým projevům** dochází až při poklesu **pod 30** (někde 20) $\times 10^9/l$, nežádka se však setkáváme, že i výrazný pokles trombocytů je asymptomatický

- při nálezu **spontánního krvácení** a současně počtu destiček **nad $50 \times 10^9/l$** – v nás budí podezření na současnou **trombocytopatii**

Etiologie

trombocytopenie dělíme (jako anemie):

A) trombocytopenie ze SNÍŽENÉ TVORBY

B) trombocytopenie ze ZVÝŠENÉHO ZÁNIKU ($\uparrow$ spotřeba, sekvestrace, AI)

dle dědičnosti na: **1. Vrozené** – vzácné, často součástí řady syndromů (Wiskot-Aldrichův sy, Bernard-Soulierův, Chediak-Higashiho, Heřmanského-Pudlákův sy)

2. Získané

A) trombocytopenie ze SNÍŽENÉ TVORBY

1. Amegakaryocytární trombocytopenie

- **vrozená** je vzácná, častější je **získaná** (po léčbě myelotoxickými léky, po RT, při virových infekcích, při infiltraci KD meta karcinomu nebo leukemickými bb., myelofibróza u myeloproliferativních onemocnění – př. PMF)

- častější je útlum celé **myeloidní** řady, než-li izolované chybění **megakaryocytů**

klinický obraz: jak krvácivé projevy, tak projevy z útlumu krve tvorby ostatních bb. (infekce, anemický sy)

diagnostika: biopsie KD

terapie: terapie příčiny, někdy allogení transplantace KD, **Exacyl**, substituce trombocytů

2. Megakaryocytární trombocytopenie

- zde sice nacházíme megakaryocyty v KD, ale vykazují různé tvarové odchylky

patří zde trombocytopenie u: **megaloblastové anémie, paroxysmální noční hemoglobinurie, MDS, Bernard-Soulierův sy**

B) trombocytopenie ze ZVÝŠENÉHO ZÁNIKU

1. ITP = Imunitní trombocytopenická purpura – VÝZNAMNÁ UMĚT!!!

výskyt: ITP se vyskytuje jak u **dětí** (hl. mladších; je nejčastější příčina trombocytopenie), tak i u **dospělých** (hl. mezi 20. – 40. rokem), u dospělých je častěji u **žen**

- ITP nebývá spjata s vyšší mortalitou, ale často **recidivuje**

etiologie: **primární (80 %)** – neznámá příčina

sekundární (20 %) (častěji u dětí) – **postinfekční**, **polékově** (ATB, NSA, paracetamol)

paraneoplastická, u systémových onemocnění (SLE aj.)

- postinfekčně dochází zpravidla ke **spontánní remisi**

patofyziologie: uplatňuje se tvorba **autoAb**, které se váží na **trombocyty** a ty jsou pak **zvýšeně vychytávány** bb. **monocyto-makrofágového systému**

klinický obraz: 1. **AKUTNÍ ITP** (častěji u dětí) – mívá prudký nástup a **spontánní úpravu**
- obvykle postinfekčně
- **generalizovaná purpura** (hl. extenzorové plochy předloktí, holení a oblast pasu) většinou během pár hodin vzniklá, někdy až **hematomy** a **krvácení ze sliznic**
2. **CHRONICKÁ ITP** – mívá plíživý nástup a chronický progredující charakter, **spontánní remise vzácná!**
- častěji jsou závažná orgánová krvácení (včetně CNS)

diagnostika: Anamnéza – infekce? polékové? OA systémových onemocnění? malignity? ← sekundární příčina
KO: trombocytopenie, je-li i anémie + leukocytóza s neutropenií – nutno myslet na akutní leukémii!
CAVE! průkaz **antitrombocytárních protilátek** je **nespecifický**, rutinně se u ITP **NEPROVÁDÍ** + normální nález v KD → proto **diagnóza per exclusionem!!!**

terapie: u méně závažné – **Wait and See**
u závažnější **LV1: KS** (odpověď až za 1 – 2 týdny) → selže-li → **LV2: imunosupresiva** (cyklofosfamid aj.) či **Rituximab** či **splenektomie**
- léky stimulující produkci trombocytů (**eltrombopag**)
- jen v krajních případech **substituce trombocytů** a **IVIG**

2. TTP = Trombotická trombocytopenická purpura – URGENTNÍ STAV, UMĚT!

= **vzácné** onemocnění se **závažnou prognózou** (spolu s HUS či PML se jedná o urgentní stav v hematologii!)

typická PENTÁDA PŘÍZNAKŮ: 1. **mikroangiopatická hemolytická anémie (Coombs negativní)**

2. (konzupční) **trombocytopenie** s krvácivými projevy

3. **poruchy renálních fcí** – mírná proteinurie, hematurie

4. **teploty**

5. **neurologické příznaky** – od cefalee až po hluboké kóma

→ závažný (až smrtelný) průběh kvůli **ischemii (tromby) CNS** a ledvin či **krvácení** do CNS (s rizikem selhání dechu)

→ existují **akutní formy** s relapsy i **chronické formy**

Etiopatogeneze: 1. **Vrozená (familiární) forma TTP = vrozený deficit metaloproteinázy ADAMTS13**
2. **Získaná forma TTP = získaná tvorba autoAb proti ADAMTS13 vedoucí k jejímu deficitu**
→ ADAMTS13 je metaloproteináza, která štěpí multimery vWf na menší multimery → při nedostatku ADAMTS13 vede nadbytek multimerů vWf ke **spontánní agregaci trombocytů** → vznik **trombů**

Diagnostika: 1. **mikroangiopatická hemolytická anémie** (↓Hb, retikulocytóza, **nález schistocytů**, ↑LD a bilirubin, negativní přímý Coombsův test, ↓haptoglobin)
2. **trombocytopenie**
3. **průkaz deficitu ADAMTS13** (event. autoAb proti ADAMTS13)
4. ↑urea a kreatinin, proteinurie, hematurie

Terapie: Základ = **výměnné plazmaferézy** (obměna 1 plazmatického volumu za den)
U získaných forem = **KS** → nestačí-li → **Rituximab** či **cyklofosfamid**

3. HUS = Hemolyticko-uremický syndrom

- získané onemocnění, častěji postihující **děti** (často jako **epidemický výskyt**) s příznivou prognózou

typické příznaky: 1. **mikroangiopatická hemolytická anémie (Coombs negativní)**
2. **trombocytopenie**
3. **renální insuficience** (jedna z nejčastějších příčin akutního selhání ledvin u dětí)
neurologické postižení
teploty

- Etiopatogeneze:** Nejčastěji způsobena **EHEC (E. coli) s produkcí shiga-like toxinu** (verotoxinu) → který je toxický pro kapiláry a to zejména pro kapiláry glomerulů
- Klinický obraz:** Onemocnění začíná **krvavými průjmy, zvracením** → poté **anemický sy, petechie**, projevy selhávání ledvinných fcí (oligurie, otoky, AH)
- Diagnostika:**
1. mikroangiopatická hemolytická anémie (↓ Hb, retikulocytóza, **nález schistocytů**, ↑ LD a bilirubin, **negativní přímý Coombsův test**, ↓ haptoglobin)
 2. trombocytopenie
 3. ↑ urea a kreatinin, proteinurie
- Terapie:** úprava vnitřního prostředí (bilance tekutin, elektrolyty, ABR) + antihypertenziva + transfuze ery u 50 % P nutná dialýza

- existuje i sporadická forma bez gastroenteritidy, tam se uplatňuje terapie jako u TTP

4. Preeklampsie, eklampsie, HELLP sy

= !!!**vysoce rizikové stavy** pro **matku i dítě** vyskytující se ve **2. a 3. trimestru!**

HELLP sy = Hemolysis (těžká) - Elevated Liver enzymes - Low Platelets ← může to až imitovat obraz DIC!!!

CAVE! HELLP sy je velmi vážná komplikace těhotenství s vysokou mortalitou

- HELLP sy může být součástí **preeklampsie** nebo se jedná o **samostatné onemocnění**

Etiopatogeneze není přesně známa → uplatňují se imunopatologické mechanismy reagující na inkompatibilní otcovské Ag
- u preeklampsie se uplatňuje generalizovaný vazospasmus

Klinický obraz preeklampsie (TRIAS):

1. otoky
2. proteinurie
3. hypertenze

může být i bolest v epigastriu/pravém hypochondriu

Klinický obraz HELLP sy:

1. bolest v epigastriu/P hypochondriu + nauzea a vomitus + flu-like
2. hematurie, krvácení do GITu + ikterus
3. komplikací je DIC!

pokročilé projevy trombocytopenie a hemolýzy:

Dg.: u **preeklampsie** jsou jen lehce ↑ JT
ale u **HELLP sy** jsou (podle názvu): ↑↑ JT + koagulopatie + trombocytopenie + hyperbilirubinémie + schistocyty v krevním nátěru + obraz DIC

T: jediná kauzální terapie je **ukončení těhotenství** + razantní terapie **koagulopatie**

5. Polékové (př. sulfonamidy), potransfuzní, u alkoholismu, hypersplenismu, u DIC aj.

6. Heparinem indukovaná trombocytopenie

2. Trombocytopenie (více viz Česka str. 812)

= poruchy fce destiček

1. **vrozené** = vzácné = **Bernard-Soulierův sy, Glanzmanova trombastenie** (oba defekty glykoproteinových komplexů → vede k poruše adheze či agregace), **Heřmanského-Pudlákův sy**

2. **získané** = urémie při CHSL, myeloproliferativní onemocnění, monoklonální gamapatie, MDS, polékové (ASA, KS, NSA, TCA...)

3. **Von Willebrandova choroba typ 2** (typ 1 = kvantitativní deficit vWf, **typ 2 = kvalitativní defekt vWf**, typ 3 = úplný deficit vWf)

3. Vaskulopatie

= poruchy cévní stěny, která bývají provázena obvykle **nezávažným krvácením** → nejčastěji jako **kožní purpura**

1. Vaskulitidy

př. Henoch-Schönleinova purpura – hl. u dětí, většinou jen petechie (purpura) na kůži nad extenzory DKK a na sliznicích, ale někdy bolesti kloubů a poškození ledvin → většinou dobrá prognóza

- příčinou poškození cévy jsou **imunokomplexy** (vznikají často po respiračním infektu)

2. Hereditární hemoragická teleangiektázie = morbus Rendu-Osler-Weber

- vzácná **AD** podmíněná vrozeně **zeslabená cévní stěna** → vede k jejímu **rozšíření** → to je patrné hlavně na **kůži obličeje a sliznic DÚ a dutiny nosní** → při ruptuře teleangiektatické cévy vzniká krvácení → dg. se opírá o typický klinický nález teleangiektázií (protože laboratorní nález je většinou normální) → neexistuje specifická terapie

3. Skorbut, Ehlers-Danlosův sy, Marfanův sy, Purpura senilis

4. AV malformace

29D Antikoagulační terapie – základní principy, postup před operačním výkonem

- učit se z vypracek z farmy, ze sešitu s poznámkama k antikoagulancím, z vypracek do interny a z <https://www.prolekare.cz/tema/lecba-a-prevence-tromboembolismu/detail/antikoagulacni-lecba-u-pacientu-pred-operacnimi-vykony-5918>

Obecný úvod

Antikoagulancia jsou léčiva, která na 1 či více místech blokují koagulační kaskádu, čímž snižují srážlivost krve.

Společný NÚ: ↑krvácivost – ze vpichů, z kůže po poranění + zejména při předávkování též do vnitřních orgánů (nejzávažnější je do CNS)

Společné interakce: jiná antitrombotika = **antiagregancia, antikoagulancia, fibrinolytika** + NSAID, KS - vřed
warfarin je lék s vůbec nejvíce interakcemi

Společné KI: **stavy s vysokým rizikem krvácení** = koagulopatie, stp. hCMP, ulcus pepticus, CHSL
trombocytopenie, **alergie**

Obecné indikace

Antikoagulancia jsou používána zejména:

1. **Profylaxe TEN a PE (včetně profylaxe po ortopedických OP)**
2. **Terapie TEN a PE**
3. **Profylaxe systémové embolizace u FiS a umělých chl. ← warfarin**
4. **Terapie arteriálních trombóz (iCMP)**
- (5. Heparin – PTA a PTCA)
- (6. Heparin a LMWH – Prevence srážení krve u dialýzy)
- (7. Heparin – m. Kawasaki)

CAVE! U P s FiS indikujeme antikoagulancia na základě **CHA2DS2-VASc** a **HAS-BLED!**

Postup před operačním výkonem

Krvácivé komplikace hrozí při invazivních výkonech a OP u jakýchkoliv antikoagulancií.

Warfarin ex 5 dní (klidně 10 dní před) před výkonem a zahájit terapii možno nejdříve 24 hod. po něm

+ současně u P s **nízkým** rizikem TEN **netřeba** překlenovací terapie LMWH / u P se **středním** rizikem TEN **individuálně** / u P s **vysokým** rizikem **vždy** překlenovací terapie LMWH

- překlenovací terapii **LMWH UKONČUJEME 24 HOD. před OP**
- překlenovací terapii **LMWH ZAHAJUJEME** při poklesu INR pod terapeutickou hranici (pod 2,0 – 3,5 INR) – třeba cca za 48 hod.
- překlenovací terapii heparinem **UKONČUJEME 6 HOD. před OP**

Gatraný a Xabany ex 24 hod. před výkonem s NÍZKÝM RIZIKEM KRVÁCENÍ / 48 hod. před výkonem s VYSOKÝM RIZIKEM KRVÁCENÍ – ale záleží, jaké má renální fce (když je má normální, tak stačí těch 24 h, ale u ↓ renálních fci déle)

Pradaxa (dabigatran) – antidotum: **Praxbind** (idarucizumab)

33D Metody očišťování krve (extrakorporální hemodialýza, peritoneální dialýza, kontinuální metody, hemoperfuze a plazmaferéza)

Definice

Metody očišťování krve spolu s **transplantací ledvin** představují mechanismy umožňující **podporu** nebo **náhradu** (byť nedokonalou) funkce ledvin – **odstraňování toxinů, metabolitů, udržování vodní, iontové a acidobazické rovnováhy** ← z toho si taky odvodíš většinu indikací – obecně indikací je hromadění dané sloučeniny, které nelze zvládnout konzervativně.

Obecná charakteristika

Tyto metody jsou používány jak v **akutních** (AKI, otrava, akutní hyperhydratace (nezvladatelná diuretiky), akutní iontové dysbalance) tak i v **chronických** (CHSL) situacích.

Klasifikace

1. (Extrakorporální) hemodialýza („Umělá ledvina“) = mimotělní očišťování krve pomocí **difúze** a **ultrafiltrace** přes **semipermeabilní membránu**

2. Peritoneální dialýza = dialýza přes **pobřišnici** jako membránu, přes kterou dochází k výměně tekutin a l.

← TYTO 2 metody se využívají pro náhradu fce ledvin při **CHSL**

3. Kontinuální metody = dialýza s kontinuální pomalou **ultrafiltrací** využívaná u P na JIP. Užívaná tam, kde nelze provést intermitentní metody

← Metoda používaná u P s **AKI**

4. Hemoperfuze = vychytávání toxických l. či léků přes **absorpční materiál** (př. aktivní uhlí, pryskyřice) uložený v hemoperfuzní kapsli.

← Metoda používaná u P s akutní **otravou**

5. Plazmaferéza = extrakorporální metoda, kdy je krev odebrána z těla → **odseparuje se plazma a krevní bb.** → krevní bb. se vrátí z5 do těla → plazma se buď:

a) **očistí** imunoabsorpčí či filtrací (např. očistí od **autoAb**) = selektivní plazmaferéza

b) **nahradí** dárcovskou plazmou či **roztokem albuminu** = neselektivní plazmaferéza

← Metoda používaná u **dárců plazmy, u AIO, u hematologických, metabolických či nádorových** onemocnění

Cévní přístupy k dialýze

a) Dočasný = dvojcestný katetr zavedený do **v. jugularis**, méně **v. subclavia, v. femoralis**.

- je jen pro **omezený počet výkonů!**

Indikace: **AKI, před založením trvalého přístupu**

b) Trvalý = **MV1**: uměle vytvořený **AV shunt** mezi **a. radialis** a **v. cephalica** (popř. **a. ulnaris** a **v. basilica**, radio bazilická, femoro-saphenická) – k **arterializaci žíly** (= **žíla dilatuje a stěna zmohtne**) dochází za **4 – 6 týdnů** od vytvoření A-V shuntu → nelze-li → **MV2**: **žilní štěp** či **umělá protéza** v paži či na předloktí

Komplikace: hematom, trombóza, aneuryzma, infekce, ruptura, stenóza, SS kvůli hyperkinetické cirkulaci

- důležité je, aby P s CKD byl odeslán k nefrologovi včas (tj. nejpozději kreatinin > 200 μmol/l = přechod z G3b do G4), a tedy, aby se **včas** indikovalo zajištění **trvalého cévního přístupu!** Asi 1/3 P je stále posílána ve fázi CHSL, kdy mají uremické příznaky a musíme použít dočasný p.

Extrakorporální hemodialýza

Definice

= mimotělní očišťování krve pomocí **difúze** a **ultrafiltrace** přes **semipermeabilní membránu**

Obecná charakteristika

- krev přichází do styku s cizorodým materiálem → srážení → krev v obvodu musí být **antikoagulována heparinem**

- u P s krvácivými projevy používáme **bezheparinovou dialýzu**, kdy se dialyzátor co 15-30 min proplachuje FR

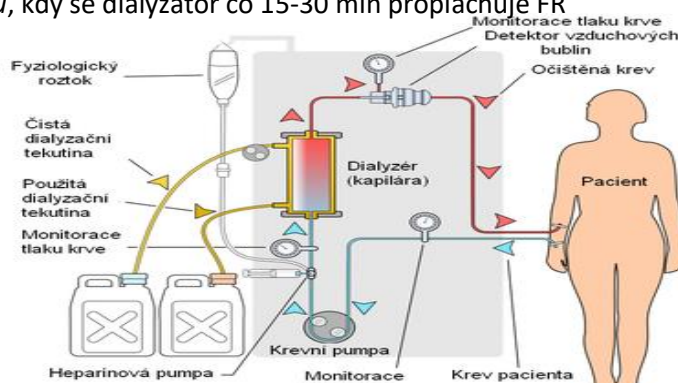
- P dochází na hemodialýzu cca **3x – 4x týdně** na 4 – 6 hod.

Princip

3 části: **1. Mimotělní oběh krve** (oběh pro krev)

2. Dialyzátor = kapilára (hl. fční jednotka)

3. Dialyzátový obvod (oběh pro dialyzát)

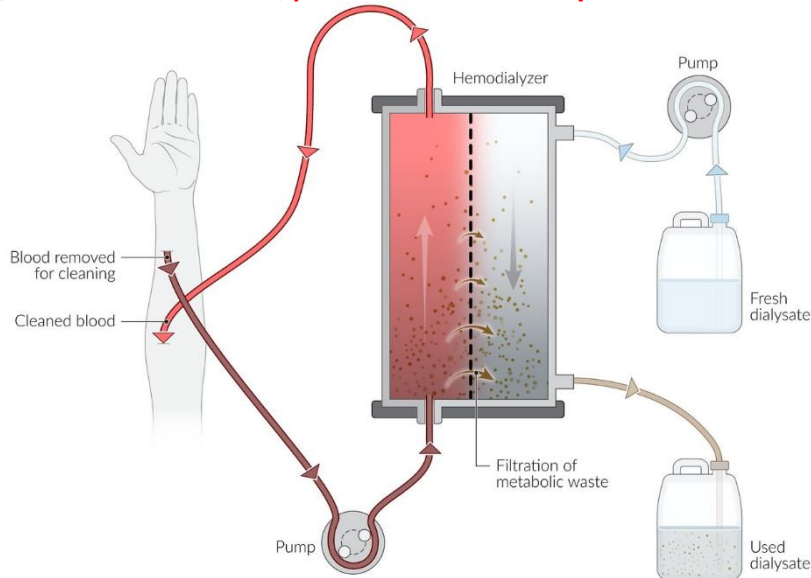
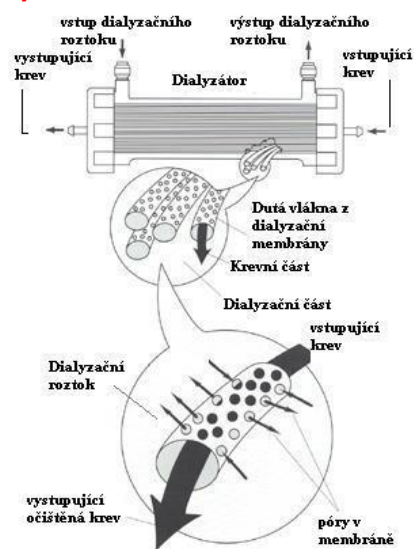


Stroj (okruh) přečerpává žilní krev P pomocí rotačních pump → v mimotělním okruhu se udržují víceméně stejné podmínky jako v těle → do hadičky je přiváděn heparin → krev vteče do **dialyzátoru** – po jedné (vnitřní) straně membrány **protéká krev LAMINÁRNÍM prouděním** (tzn. ery se hromadí v ose toku a membrána je tak více omývána plazmou) + po druhé (vnější) straně membrány **protéká dialyzační roztok V PROTISMĚRU TURBULENTNÍM prouděním** → očištěná krev se vrací do pacienta

průtok krve: 200 – 300 ml/min

průtok dialyzátu: 500 ml/min → spotřeba dialyzačního roztoku po 4 – 6 hodinové dialýze je cca **150 l**

rychlost difuze závisí na: konc. gradientu, molekulové hm. látek, permeabilitě membrány



- dialyzační roztok je připravován smíšením firemně nebo lékárně připraveného roztoku HCO_3^- s upravenou H_2O
- dialyzační roztok obsahuje **ionty** a **pH** přibližně ve stejné konc. jaká se fyziologicky nachází v plazmě + můžeme tam přidat K^+ či Ca^{2+} a korigovat tak **iontové dysbalance** + u P s DM1 hrozí hypoglykémie, takže přidáváme **Glc**

Peritoneální dialýza

výhody: P nemusí docházet na dialýzu, absence krevních ztrát, tím, že je kontinuální tak, je hladina metabolitů a iontů vyrovnaná (kdežto u P, který dochází na dialýzu, tak před tou dialýzou má třeba hyperK+), absence komplikací AV shutnů

nevýhody: omezená možnost koupání, trvalá přítomnost katetru a dialyzačního roztoku v břiše, riziko peritonitis
- je srovnatelná s předchozí metodou

Indikována u: dětí, oběhově nestabilních P, problémy s cévním přístupem, mladých (pracovně) aktivních lidí

Princip

Pacientovi vede do a z peritoneální dutiny katetr → tím se napouští a vypouští dialyzační roztok

a) kontinuální dialýza = v dutině peritoneální je dialyzační roztok **nepřetržitě**

a1) ambulantní = P si sám, co 6 hod. vyměňuje roztok (tzn. 4x za den)

a2) automatizovaná = P si přes den nic nevyměňuje a na noc se napojí na přístroj, který mu to 3 – 5 x vymění

b) intermitentní (dnes vzácně) = dialyzační roztok je ponechán v dutině břišní jen určitou dobu několik dní v týdnu

Indikace k dialýze

Chronická (pravidelná) hemodialýza

Kreatinin: nad 600 $\mu\text{mol/l}$ **Urea:** nad 30 mmol/l **eGF** < 25 ml/s/1,73m² = stádium G5

- před zahájením je zapotřebí **včas založit trvalý cévní přístup + očkovat proti HBV**

- nejčastějším důvodem je CHSL u diabetické nefropatie

Akutní hemodialýza

1. HyperK⁺ (od 6,5 mmol/l)

nezvladatelná konzervativně

2. Hyperhydratace (hl. při plicním edému) = **výrazná pozitivní bilance tekutin**

nezvladatelná konzervativně

3. MAc (pH pod 7,2)

nezvladatelná konzervativně

4. Intoxikace toxinem, který je možno dialyzovat

5. Hyperamonemie, hyperazotémie (kreatinin > 600 $\mu\text{mol/l}$, urea > 30 mmol/l) **hyperCa²⁺ > 4,5 mmol/l, hyperNa⁺ >**

180 mmol/l

6. Závažná hypotermie

Komplikace dialýzy

- NEJČASTĚJI:**
- 1. HYPOTENZE** (příliš rychlá ultrafiltrace vody → pokles cirkulujícího volumu → ↓TK) ← **infuze FR**
 - 2. KŘEČE DKK méně HKK** (příliš rychlá ultrafiltrace vody nebo nevhodné složení iontů v roztoku →
 - 3. iontová dysbalance** (hypoNa⁺, hypoK⁺, hypoCa²⁺) ← **infuze FR / aplikace Ca²⁺ / změna roztoku**
 - 4. Arytmie** (kvůli iontovým dysbalancím – **hypoK⁺**) ← **KCl**
 - 5. Krvácení** (kvůli heparinizaci) ← u P s ↑rizikem **bezheparinová hemodialýza**
 - 6. Dysekvilibrační sy** (u P s vysokou predialyzační konc. **urey** → rychlý pokles urey v krvi po dialýze je prováděn **pomalým poklesem urey v likvoru** → zvýšená osmolalita likvoru → nasávání vody po osmotickém gradientu → **edém mozku a sy nitrolební hypertenze**
 - 7. Horečka** (nejčastěji při infekci cévního vstupu)

8. PERITONITIDA (nejčastější komplikace u peritoneální dialýzy)

Dále P se vlastně díky dialýze dožijí těch komplikací CHSL, kterých by se bez dialýzy ani nedožili:

KV komplikace (zodpovědné za 50 % úmrtí dialyzovaných P):

ICHS, CMP, hypertrofie LK

Renální osteodystrofie, anémie

Speciální dialyzační komplikací je:

amyloidóza dialyzovaných synovií, kostí, šlach
= sy karpálního tunelu
intoxikace hliníkem

Kontinuální metody

- používá se na JIP (až 30 % P na JIP rozvine AKI), tam kde nestačí intermitentní dialýza (př. hyperhydratovaní P se SS, sepse)
- trvá dny až týdny
- vyžaduje zavedení dočasného dialyzačního dvojcestného katetru (veno-venózní?)
- hl. riziko: **krvácení** kvůli heparinizaci
- buď v podobě **hemoperfuze = hemofiltrace** nebo v podobě **hemodialýzy** nebo v podobě **hemodiafiltrace** = kombo

Hemoperfuze = hemofiltrace

= krev protéká přes adsorpční materiál (aktivní uhlí, pryskyřice), který na sebe naváže l., které chceme z krve očistit.

- do přístroje protéká **substituční tekutina** (bez toxinu a s příslušnou koncentrací iontů) a z přístroje odtéká **dialyzát** odvádějící **toxiny z filtru**

Indikace

Otrava léky, houbami, herbicidy, rozpouštědly, tyreotoxická krize

Plazmaferéza

Indikace

DÁRCOVSTVÍ PLAZMY!!!!!!

AIO: **Goodpastureův sy, antifosfolipidový sy, Myasthenia Gravis, Sy Guillain-Barré, kryoglobuliny, IK, aloimunizace P aj.**

Hematologické: **TTP, Waldenströмова makroglobulinémie**

Metabolické: **fulminantní Wilsonova ch.**

u **hemodialýzy** se nemusí substituovat tekutina

- u starších, málo perspektivních - stačí

u **hemodiafiltrace** se musí substituovat ta ztracená tekutina – je účinnější, tím, že se obmění ten objem v organismu, takže se více odplaví těch metabolitů v dialyzátu → tzn. používáme to u P (mladých, perspektivních), kde dbáme na to mít lepší hodnoty těch metabolitů v organismu

35C Febrilní neutropenie, sepse a septický šok u hemato-onkologických pacientů – doplnit z přednášky z HOK na moodlu

Definice

= urgentní stav v hematatoonkologii (onkologii) kdy u P s počtem neutrofilů **pod $0,5 \times 10^9/l$** (nebo při předpokládaném poklesu pod $0,5 \times 10^9/l$ během následujících 48 hod.) naměříme **jednorázově TT nad $38,5^\circ C$** nebo **dvakrát v průběhu 12 hodin TT nad $38^\circ C$** . Dle jiných definic _____ **jednorázově TT $\geq 38,3^\circ C$** nebo **TT $\geq 38^\circ C$ po dobu 1h** (Už u P s neutrofily pod 1 – lehká neutropenie a teplotou – vždy hospitalizace)

Etiologie neutropenie

- nejčastěji stav vzniká jako komplikace myelotoxické ChT

1. myelotoxická léčba – cytostatika, imunosupresiva, RT, transplantace KD (GvHD?)

2. onemocnění – MDS, Akutní leukémie (při diagnóze, při iniciální ChT, při rezistenci na ChT), těžké ID

RF: ↑věk, DM, CŽK, PMK

Etiologie horeček

- při neutropenii je významně porušena **antibakteriální** a **antimykotická** imunita, ale původci mohou být i viroví

60 – 70 % G⁺: *St.Au (MRSA)* a *epidermidis*, *Str. pneumoniae* a *pyogenes*, *Enterococcus faecalis* a *faecium*, *Clostridium diff.*

15 – 30 % G⁻: Klebsiella, Pseudomonas, Haemophilus, Legionella, Enterobacter, Stenotrophomonas, Acinetobacter

zbytek: Candidy (systémová candidóza má velmi špatnou prognózu), **Aspergillus**, **CMV**, **Toxoplasma...**

Klinický obraz

horečky + známky infekce (pneumonie, v DÚ, v nosohltanu, na perieueu, v místě ČŽK a jiných katetrů, místa vpichu)

- problémem je, že při neutropenii je omezená odpověď IS → proto mohou mít P mírné příznaky (a TT i pod 38 °C), přestože mají závažnou infekci. Proto také vyšší subfebrilii je možno chápat jako „horečku“

Diagnostika

1. Anamnéza

2. Fyzikální vyš. – cíleně pátráme po **ložisku infekce**, známky infekce často s **atypickým průběhem** (např. místo kožního abscesu vznikne flegmóna, pneumonie má poslechový nález a vysoké CRP, ale nemá RTG nález)

3. Hemokultura – při vzestupu teplot; odebíráme na **bakteriální kultivaci** i **mykologickou kultivaci**, odebíráme jak z **periferní žíly** tak i z **CŽK**

4. Vzorok na kultivaci – cíleně podle známek infekce: **moč, stěr z kožního defektu, stěr z krku či DÚ, sputum, stolice nebo stěr?** (při průjmu), někdy i **BAL**

5. RTG hrudníku VŽDY! → nález na plicích = horší prognóza = intenzivnější ATB terapie

+ hospitalizace a kompletně monitorujeme P → TK, TF, D, SpO2, diuréza → za pár hodin může přejít do šoku → proto, zhoršuje-li se, neváhám se zajištěním **CŽK (nebo aspoň 2 žilní vstupy)** protože zajišťovat P v šoku, už je blbě

Pro posouzení toho v jak velké je riziko komplikací a smrti můžeme P zařadit dle **MASCC skóre** (věk, symptomy, hypotenze, anamnéza CHOPN aj.) na **high risk** (vždy hospitalizace a i.v. ATB) a **low risk** (možno zvážit ambulantní terapii a ATB p.o.)

Terapie

- cílem je co nejdřív **do 1 hod.!** podat ATB, podáváme pouze baktericidní ATB, podáváme je až po odběru hemokultury!, volíme dle klinického obrazu i aktuální epidemiologické situace na oddělení, spolupracujeme s ATB centrem, po 3-4 dnech (respektive s každým novým nálezem) posuzujeme účinnost případně upravujeme dle kultivace a ATBgramu

- terapie může probíhat ambulantně nebo za hospitalizace
neexistují na to guidelines, řídíme se dle popisu výše, níže uvádím jednu z možností:

LV1: **piperacilin/tazobactam event. (cefepim)** (cef. IV. gen)

při sepsi (šoku): **piperacilin/tazobactam + gentamicin**

u P s ČŽK: **vankomycin** + **karbapenemy** + výměna katetru?

antimykotika: **LV1: kaspofungin** (echinokandiny)!!! amfotericin B, (vorikonazol, itrakonazol)

+ podáme mu **G-CSF (pegfilgrastim)**

Prevence febrilní neutropenie

- u řady P (s vysokým rizikem febrilní neutropeni) profylakticky podáváme **G-CSF (pegfilgrastim)**

- rutinně nepodáváme ATB a antimykotickou profylaxi

- snížení rizika infekce

- hygienická a epi. opatření, izolace nemocných, manipulace s inf. materiálem, profylaktická ATB terapie, vakcinace
- HEPA filtrace vzduchu, ošetření vodních zdrojů (legionela)
- po transplantaci pozor na prach, rekonstrukce, stavby a malování, práci s kompostem
- mytí rukou!

42B Primární a sekundární imunodeficiency

Obecná charakteristika

ID jsou stavy spjaté se **sníženou reaktivitou IS na antigenní podněty**, které by za normálních okolností vyvolali nespecifickou a/nebo specifickou imunitní odpověď.

ID jsou stavy charakterizované především **zvýšenou náchylností organismu k infekcím**, ale mohou se u nich vyskytovat ve zvýšené míře též **nádorová, AI a alergická onemocnění**.

Základní fce leukocytů

a) GRANULOCYTY

Neutrofily: fagocytóza, **ničení ECT bakterií**, odumřelé vytváří hnis

Eozinofily: likvidace parazitů, účast na alergické reakci

Bazofily: uvolňují histamin – účast na alergické reakci

b) AGRANULOCYTY

Lymfocyty: specifická odpověď proti konkrétnímu Ag, tvorba Ab → důležité v boji proti **virovým patogenům** a pro **opsonizaci opouzdřených patogenů**

Monocyty: = prekursor makrofágů → fagocytóza bakterií a odumřelých bb.

ROZDĚLENÍ

- a) dle příčiny:
- 1. Vrozené (primární)** – způsobené vrozenými defekty genů nezbytných pro správnou fci IS
 - vzácnější, ale obecně závažnější až život ohrožující
 - pomáhají pochopit fungování imunity; často projevy v dětství ale někdy (př. u CVID) až v dospělosti
 - 2. Získané (sekundární)** – získané v průběhu života; jsou sekundárním důsledkem působení vnitřních a vnějších faktorů a patologických stavů (onemocnění s dopadem na IS)
 - mnohem častější

- b) podle postižené složky IS:
- 1. poruchy specifické imunity**
 - a) protilátkové** = poruchy B-ly
 - Brutonova agamaglobulinémie, Selektivní IgA deficit, CVID** (běžná variabilní ID)
 - b) poruchy T-ly a kombinované ID**
 - SCID, Wiskott-Aldrichův sy, Ommenův sy, Syndrom nahých ly**
 - 2. poruchy nespecifické imunity**
 - Chronická granulomatóza, Chédiakův-Higashiho sy, LAD sy (Leukocyte Adhesion Def.)**
 - a) poruchy fagocytózy**
 - b) poruchy komplementu**
 - c) poruchy NK.bb**
 - 3. ID sdružené s jinými vrozenými syndromy**
 - Di-Georgův sy, Wiskott-Aldrichův sy, Ataxia teleangiectasia**

ZNÁMKY PRIMÁRNÍHO ID

1. ≥ 2 mediotid v průběhu 1 roku
2. ≥ 2 sinusitid v průběhu 1 roku
3. ≥ 1 pneumonie ročně v průběhu několika let
4. Chronický průjem nebo váhový úbytek
5. Rekurentní virové infekce (herpes, bradavice, kondylomata)
6. Rekurentní nutnost podání i.v. ATB
7. Rekurentní hluboké abscesy kůže nebo vnitřních orgánů
8. Perzistující mykotické infekce kůže nebo sliznic
9. Atypické mykobakteriázy (non-TBC) a jiné oportunní infekce.
10. Rodinná anamnéza primárního ID

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

- diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit, zda-li jsou **opakované infekce** zapříčiněny skutečně poruchou IS anebo jinými patologickými procesy v těle (př. defekty kůže (u P co se třeba sebepoškozuje), CF aj.)
- dále je v rámci dg. nutno odlišit **primární deficit** od **sekundárního**, neboť základem terapie u sekundárního ID je terapie dané choroby způsobující ID (např. PAD či INZ u P s DM, antiretrovirotika u P s HIV...)

A) Vrozené ID

1. PROTILÁTKOVÉ ID

= poruchy B-ly a tím tvorby Ab → ↑ výskyt infekcí **opouzdřenými patogeny!** (Str. pneumoniae, Pseudomonas, H. influenzae, enteroviry, Giardia lamblia) → otitidy, sinusitidy, infekce dých. cest...

- při narození je novorozenec ještě chráněn **mateřskými IgG Ab**, a tak se defekty často projeví **kolem 3. – 6. měsíce**, protože v tomto období dochází k fyziologické hypogamaglobulinémii

1. Selektivní IgA deficit (NEJČASTĚJŠÍ primární ID)

- existují i selektivní deficity jiných typů Ig

E: není přesně známa

KO: často zcela **asymptomatický**

jindy: ↑ **slizničních infekcí (respiračních)** (př. *pneumokoková* či *Haemophillová* pneumonie), (GIT (př. chronický průjem u Giardiózy)),

↑ **AIO** (typicky asociováno s **CELIAKIÍ!**, IBD, ITP),

↑ **Atopie** (= geneticky podmíněná zvýšená náchylnost k tvorbě abnormálního množství alergen specifických IgE protilátek manifestující se jako **alergická rhinitida, atopický ekzém, AB**)
anafylaktická reakce

Dg.: ↓ **IgA**, normální **IgM** a **IgG**, falešně pozitivní těhotenský test (kvůli heterofilním protilátkám interferujícím s β-hCG)

T: **Terapie infekcí, ATB profylaxe**

Poznámky: 1. **P mohou mít v krvi anti-IgA Ab**, proto jim v terapii nepodáváme infuze s **IgA** a hlavně pokud u těchto P podáváme **transfuze** – **musí být očištěny od dárcovských IgA** ← jinak může dojít k **anafylaktické reakci!**

2. **U P s celiakií se provádí stanovení konc. IgA**, protože oni mají častěji selektivní IgA deficit, což by mohlo vést k falešně negativnímu vyšetření na autoAb IgA proti TTG a EMA

2. Brutonova agamaglobulinémie = X-vázaná agamaglobulinémie

E: **mutace BTK** = Brutonovy Tyrosin Kinázy (účastní se přenosu signálu z receptorů B-ly) → výsledkem je porucha vyzrávání B-ly → výrazné **snížení až absence B-ly + absence všech izotypů Ab**

KO: kolem 3. – 6. měsíce **rekurentní závažné pyogenní infekce** zejména s účastí **OPOUZDŘENÝCH patogenů** (*pneumokok – MOPS infekce, Haemophilus, N. meningitidis* – meningitidy, epiglottitida) + hypoplázie LU

Dg.: **imunofenotypizace krve průtokovou cytometrií** – nález absence B-ly znaků (CD19, CD20, CD21)

T: **IVIG, profylakticky ATB**



Bruton agammaglobulinemia: **Brutal defects in a B cell make little Boys feel unwell.**

3. CVID

E: není přesně známa – B-ly jsou sice přítomny, ale nejsou schopny tvořit **všechny izotypy Ab**

KO: - typicky se projevuje **mezi 20. – 40. rokem**

- (jako u Brutonovy agamaglobulinémie, ale ne tak závažné): **infekce opouzdřenými patogeny (M)OPS**

- ↑ **lymfomů, ca žaludku, AIO** (RA, ITP, AI hemol. anémie), **bronchiektázií**

Dg.: ↓ **IgA, IgG, IgM** + ↓ **plazmatických bb.** + přítomnost B-ly i T-ly

T: **IVIG, profylakticky ATB, T infekcí**

2. BUNĚČNÉ A KOMBINOVANÉ ID

1. SCID

= skupina **nejzávažnějších primárních ID** s různými mutacemi, většinou s úplnou **absencí T-ly + defektní fci B-ly**

KO: **opakované infekce, oportunní infekce, neprospívání** → smrt do 1 roku

T: **transplantace hematopoetické tkáně**

Ommenův sy = SCID s eozinofilií

2. Wiskott-Aldrichův sy (XR)

E: - defektní tvorba proteinu zajišťujícího **spojení povrchového R s cytoskeletem b.**

KO: postižení T-ly a trombocytů → **TRIAS** od narození: **trombocytopenie s malými trombocyty → purpura**
↑ náchylnost k infekcím (opouzdřenými patogeny)
ekzémy

+ ↑riziko AIO, lymfomů a leukémií

→ smrt často kvůli **vykrvácení** a **chronickým infekcím**

Dg.: **trombocytopenie s malými trombocyty**, N či ↓IgG a IgM, ↑IgE a IgA, **genetické vyš.**

T: **IVIG, profylakticky ATB, transfuze trombocytů, KURATIVNÍ je transplantace KD**

3. Poruchy nespecifické imunity

FAGOCYTÁRNÍ ID: **Hnisavé infekce, mykotické infekce, oportunní patogeny**

př. Chronická granulomatóza, Chédiakův-Higashiho sy, LAD sy

DEFEKTY KOMPLEMENTU: **hl. Neisseriové infekce**

př. **hereditární angioedém** příčina: deficit C1 inhibitoru → ten inhibuje přeměnu prekalikreinu na kalikrein → výsledkem je ↑bradykininu → **vazodilatace + zvýšená permeabilita → edémy podkoží a sliznic**

4. ID JAKO SOUČÁST JINÝCH SY

1. DiGeorgův sy

E: porucha vývoje 3. a 4. žaberní výchlípků → **hypoplazie až aplázie thymu a příštítných tělísek** → ↓tvorba T-ly
= ↑riziko **virových** a **mykotických infekcí**; ↓ tvorba PTH → **hypokalcémie + VSV** (Fallotova tetralogie) + **VVV**

Dg.: ↓T-ly, ↓PTH a Ca^{2+} , genetické vyš.

T: **ATB profylaxe, transplantace KD a thymu** (jen na pár místech na světě se to provádí)

2. Ataxia teleangiectasia

E: mutace **DNA-dependentní proteinkinasy** zodpovědné za **reparační mechanismy DNA**

KO: **mozečková ataxie, teleangiektázie malých cév, ↓↓↓ IgA a IgE + hypoplazie thymu a mízních uzlin**

B) Sekundární ID

OBECNÁ CHARAKTERISTIKA

- jsou (na rozdíl od primárních ID) **velmi časté**

- příčiny: 1. poškození přirozených bariér tělních = popáleniny, polytraumata
2. postižení jednotlivých složek IS

- ve světě je nejčastější příčinou **podvýživa** a **AIDS**

ROZDĚLENÍ + PŘÍČINY (u nás nejčastější)

A) PORUCHY VÝŽIVY

1. Vitaminové karence – hl. u alkoholiků

2. Nedostatečná výživa

B) FARMAKOLOGICKY a TERAPEUTICKY NAVOZENÉ ID

1. Imunosupresiva

2. Cytostatika

3. Kortikosteroidy

4. Ionizační záření

C) METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ

1. DM

2. Urémie

D) NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

1. Plazmocytom

2. Hhodgkinův lymfom

3. Leukémie

E) INFEKČNÍ ONEMOCNĚNÍ

1. HIV resp. AIDS
2. virové – Chřipka, Spalničky
3. Infekční mononukleóza
4. TBC

F) ZTRÁTY IMUNOGLOBULINŮ

1. Popáleniny
2. Nefrotický syndrom
3. Enteropatie se ztrátami bílkovin

G) PO INVAZIVNÍCH VÝKONECH

1. Splenektomie
2. Tonsilektomie

H) ALKOHOLISMUS

ROZDĚLENÍ PODLE POSTIŽENÉ SLOŽKY IS

- u řady sekundárních ID jsou postiženy různé složky IS

1. PROTILÁTKOVÉ

- a) ztráty Ig – nefrotický sy, popáleniny, dlouhotrvající průjmy, ztráty krve
- b) poruchy tvorby Ig – plasmocytom, lymfatická leukemie, imunosupresivní a cytostatická léčba
- c) splenektomie – slezině B-ly jsou zodpovědné za tvorbu Ab proti polysacharidovým Ag → ↑ riziko infekce, a proto doporučené očkování proti **Str. pneumoniae**, **H. influenzae**, **Neisseria meningitidis**

2. BUNĚČNÉ

- a) po virových infekcích je přechodně ↓ fce buněčné imunity – po spalničkách, EBV...
- b) AIDS
- c) dřeňová dysfunkce – léky, chemikálie, záření, viry, nádory → neutropenie až agranulocytóza

3. KOMBINOVANÉ ID

- a) metabolické choroby – DM, urémie
- b) chronické renální selhání kvůli ↓ EPO, ↓ D₃...
- c) poruchy výživy – hl. u alkoholiků, kachektických P (např. onkologických P), P se závažnými chorobami GITu, P s mentální anorexií,

KLINICKÉ PROJEVY

- Poruchy neutrofilů: nekrotizující záněty, stafylokokové pyodermie, flegmóny, infekce opouzdřenými mikroby
- Poruchy T-ly: hlavně infekce **ICT patogeny = viry, bakterie + parazitární infekce**
- Poruchy B-ly: hlavně infekce **ECT patogeny**

AIDS

- onemocnění způsobené nejčastěji **HIV-1**, méně často **HIV-2** (hlavně v západní Africe)
- je to RNA virus, který po vstupu do b. aktivuje reverzní transkriptázu, čímž umožní zabudování své gen. info do genomu b.
- virus se replikuje zejména v **aktivovaných T-ly**, proto každá antigenní stimulace může vést k **progresi choroby**
- přenos: krví, sexuálním stykem, vertikálně z matky na plod
- pro infekci b. se HIV potřebuje navázat na **CD4+ R** (ten mají Th-ly, dendritické bb., tkáňové makrofágy), ale také na ko-R pro chemokiny **CXCR4** nebo **CCR5 R** (lidé s genetickou mutací pro CCR5 ko-receptor jsou imunní)
- průnik: HIV prvně infikuje dendritickou b. → ta putuje do mízních uzlin → zde pak infikuje hlavně CD4+ T-ly

projevy:

1. Akutní fáze

- flu-like syndrom nebo asymptomatické
- přechodný pokles CD4+ a mnoho virionů, po několika týdnech návrat CD4+ na normální hladinu a pokles virionů
- během **několika týdnů** vznikají **anti-HIV Ab** a specifické klony T-ly

→ nastává **asymptomatické období trvající několik let** charakteristické postupným **ubýváním hladiny CD4+ T-ly** (jsou poškozeny virem nebo Tc-ly) a **vyčerpáváním kapacity KD, ubýváním makrofágů a dalších APC** a naopak **přibýváním virionů**

2. Symptomatická fáze

- častější infekce

3. AIDS

- oportunní infekce = **candidózy, aspergilózy, pneumocystové pneumonie, atypické mykobakteriízy, mykotické infekce, toxoplazmóza**

- nádory = **Kaposiho sarkom, Burkittův lymfom, ca děložního hrdla**

- demence u AIDS

- virové encefalitidy, meningitidy, abscesy mozku

- váhový úbytek, únava, celková schvácenost...

44C Nehodgkinské lymfomy

Definice

Lymfomy jsou **maligní klonální lymfoproliferativní** onemocnění.

Lymfomy **vycházejí**
jsou **lokalizovány**
svou **povahou** mohou být

budto z **B-ly** či **T-ly** či **NK-bb** (NK bb. jsou řazeny do stejné skupiny jako T-ly)
budto **nodálně** či **extranodálně** či některé **leukemizují** = nádorové bb. v perif. krvi
jak **nízce maligní** = **Low-grade** = pomalu rostoucí, klinicky neagresivní = „indolentní“
tak **vysoce maligní** = **High-grade** = rychle rostoucí, klinicky agresivní

Klasifikace lymfomů

Lymfomy dělíme na: **Hodgkinské lymfomy** ← morfologický podklad lymfomu zde tvoří charakteristické **R-S bb.**, které, ač nenesou B-lymfocytární znaky, mají původ z postgerminálních **B-ly**.
Nehodgkinské lymfomy ← nemají typické R-S bb.

Klasifikace Nehodgkinských lymfomů

A) B-buněčné NHLs (85 %):

Low-grade

- 1. Folikulární lymfom** – **2. NEJČASTĚJŠÍ lymfom dospělých, NEJČASTĚJŠÍ low-grade u dospělých**
- 2. Lymfom z marginální zóny** (splenický či nodální či extranodální)
 - př 1: Splenický B-ly marginální zóny
 - př 2: Nodální B-ly marginální zóny
 - př 3: MALT-lymfom žaludku (lymfom ŠŽ a jiné extranodální)
- 3. Lymfoplazmocytní lymfom** – charakteristický tvorbou monoklonálního Ig (paraproteinu) → produkuje-li MIG (paraprotein) třídy IgM → označujeme jej jako **Waldenströmovu makroglobulinémii**
- 4. Lymfom z malých lymfocytů (SCL)** – WHO považuje CLL a SCL za jedno a totéž onemocnění, u **SCL ale nejsou** nádorové bb. v perif. krvi a KD

High-grade

- 1. Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)** – **NEJČASTĚJŠÍ lymfom dospělých, NEJČASTĚJŠÍ high-grade dospělých**
- 2. Lymfom plášťové zóny (Mantle-Cell lymphoma)**
- 3. Sporadický Burkittův lymfom** – **typický u dětí.**
- 4. Prekurzorový B-Lymfoblastický lymfom**



Think of an **aggressive man** to remember that the occurrence of **mantle cell lymphoma** is greater in **men** and that the disease has an **aggressive course**.

B) T-buněčné NHLs (15 %) – jsou raritní, ale často agresivní

- 1. Kožní T-lymfomy: např. Mycosis fungoides** – **NEJČASTĚJŠÍ low-grade T-lymfom**
- 2. Sezaryho syndrom** = leukemická forma kožního T-lymfomu
- 3. Blíže nespecifikovaný periferní T-lymfom**
- 4. Prekurzorový T-lymfoblastický lymfom**

pozn. i některé low-grade lymfomy mohou přecházet v agresivní formu s rychle rostoucí nádorovou masou (např. folikulární lymfom)

- někdy je **obtížné stanovit hranici mezi lymfomem a leukémií** → WHO pak některé choroby považuje za **1 jednotku** pouze s různou klinickou manifestací ← tzn. u leukémií je dominantně postižena KD a manifestuje se to „leukemizací“ (= přítomností nádorových bb. v periferní krvi), zatímco u lymfomů je dominantně postižena LU či extranodální tkáň a leukemizace se může a nemusí objevit. (A naopak leukémie může infiltrovat některý orgán (LU, slezinu, játra), čímž se „lokalizuje“.

př. 1: **Lymfom z malých lymfocytů (SCL) a CLL**

př. 2: **B-Lymfoblastový lymfom a ALL**

Obecný klinický obraz

- A) Uzlinový syndrom** => nebolestivé ↑LU s případnými projevy útlaku okolí:
 - a) ↑mediastinální LU:** kašel, dušnost, **sy HDŽ** (oteklý krk, oteklý obličej, oteklá víčka, bolesti hlavy, otoky HKK, ↑náplň krčních žil, cyanóza)
 - b) ↑inguinální LU:** unilat. otok DK
 - c) ↑LU v břiše:** dyspeptické potíže, anorexie a váhový úbytek, průjmy/zácpy
 - d) ↑LU poblíž ureteru:** hydronefróza
- a) Low-grade:** pomalu zvětšující se LU (měsíce až roky) + **někdy B-sy**
- b) High-grade:** rychle zvětšující se LU až masa LU + **často B-sy**

B) Extranodální postižení => zvětšení postiženého orgánu s charakteristickým projevem zvětšení tohoto orgánu – **slezina** (tlak v L podžebří), **játra** (tlak v P podžebří), **žaludek** (bolest v epigastriu, krvácení do GITu), **CNS** (fokální neurologický deficit, poruchy vědomí), **KD** (= Ann-Arbor 4 → pancytopenie či leukemizace), **ŠŽ** (uzel v ŠŽ) + **často B-sy**

2. **Někdy anemický sy**, krvácivé projevy, ↑ náchylnost k infekcím (může být leukocytóza i leukopenie)
3. **Někdy urgentní onkologické/paraneoplastické sy** (tu-lysis-sy, hyperCa²⁺, útlak míchy, meningitis, sy HDŽ)

Obecná diagnostika

1. **Anamnéza + Fyzikální nález** (↑ LU či rezistence v břiše)

2. **Laboratoř** (v KO někdy anémie, někdy trombocytopenie, někdy leukocytóza jindy leukopenie), ↑ LD, hyperCa²⁺

3. **Zobrazovací metody** USG, RTG, CT, **PET-CT** (provádí se **PŘED léčbou**, **PŘI léčbě** i **PO léčbě**)

4. **BIOPSIE postižené tkáně!** → ta umožňuje **histologické**, **imunofenotypizační** a **molekulárně-genetické** vyšetření → tato vyš. umožňují **přesnou klasifikaci NHL** → to je nezbytné pro určení **nejefektivnější T**

- **B-ly = CD20+** (← na to se někdy může zaměřit terapie **Rituximabem** = anti-CD20)

- **T-ly = CD3+**

- došlo-li k leukemizaci lymfomu → uplatňuje se vyšetření KO+diff., krevního nátěru a hlavně **imunofenotypizace periferní krve** pomocí průtokové cytometrie

Terapie

- základem terapie je **ChT** a **RT** (při postižení CNS lze uplatnit i podávání MTX intrathekálně), někdy též **rituximab**

- u agresivních lymfomů někdy též **autologní transplantace**

- terapie je buď **kurativní** nebo **paliativní**

1. DLBCL = Difuzní velkobuněčný B-lymfom

Definice

DLBCL není 1 uniformní klinicko-patologická jednotka, nýbrž skupina lymfomů vzniklých **nádorovou transformací B-ly v různém stupni vývoje**. Proto mají **pestrý morfolologický i klinický obraz** a kvůli různým chromozomálním a genetickým změnám též **různou vnímavost k léčbě a přežití**.

Klinický obraz

postižení LU / orgánu + B-symptomy:

- nejčastější 1. příznak: **rychle rostoucí nebolestivá LU** až paket uzlin (hlavy, krku, nadklíčků, podpaží, třísel)

- není-li postižená LU uložena periferně bývá 1. příznak nenápadný a nespecifický:

Hrudní LU → Kašel, dušnost, paréza *n. laryngeus recurrens*, sy HDŽ?

Břišní LU → tlak v břiše, hmatná rezistence

- jsou-li postiženy extranodální tkáně:

Slezina → tlak v levém podžebří, splenomegalie

Játra → tlak v pravém podžebří, hepatomegalie

Žaludek → projevy jako u VCHGD = bolest epigastria

CNS → fokální neurologický deficit (př. paréza hlavového nervu), neuropsychiatrický sy

+ **B-sy: Profuzní noční pocení, jinak nevysvětlitelná horečka > 38°C, ↓ hm. o min. 10 % za 0,5 r** + únava, anorexie, dyspepsie

+ někdy paraneoplastické příznaky

Diagnostika

- opírá se o **nález ↑ LU či orgánu** + lymfopenie a často normocytární normochromní anémie v KO + USG břicha/RTG hrudníku + **CT/PET-CT + biopsie**

v biopsii nález: **velké atypické B-ly**, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+

2. Folikulární lymfom

Definice

Folikulární lymfom vzniká nádorovou transformací **lymfocytu folikulárního centra**. Má variabilní klinický průběh od indolentních (nezávažných neagresivních) forem po agresivní formy.

Klinický obraz

- v podstatě to samé – typicky se to projevuje jen **uzlinovým syndromem** (= ↑periferní či vnitřní LU a případné projevy z útlaku okolí), B-sy mohou být přítomny, ale častěji je ve stanovení dg. tento lymfom zcela asymptomatický.

3. Burkitův lymfom

sporadický Burkitův lymfom: nejčastěji postihuje **dutinu břišní** (bolesti břicha, porucha pasáže, nauzea a vomitus, někdy až ileus a až zevně se vyklenující masa)

endemický Burkitův lymfom: vyskytuje se hl. v **rovníkové Africe**, asociován s **infekcí EBV**, typicky postihuje **čelist**

- mikroskopický nález **OBRAZ HVĚZDNÉHO NEBE**

3. Mycosis fungoides

- charakterizováno tvorbou **svědivých tmavě červených/hnědých olupujících se ploch** → později i s tvorbou **vředů** → v nejzazším stádiu to připomíná **klobouky hub**, to už jsou postiženy i **vnitřní orgány**

Sézaryho sy = leukemická forma *Mycosis fungoides* charakterizovaná **erythrodermií** s **úporným svěděním**, **generalizovanou lymfadenopatií** a **hepatosplenomegalii**



- S ČÍM PŘIJDE P, když má nehodgkinský lymfom?

a) Kašel, dušnost, **sy HDŽ – ZAPOMÍNÁ SE NA TO!** (oteklý krk, oteklý obličej, oteklá víčka, bolesti hlavy, otoky HKK, ↑náplň krčních žil, cyanóza) → kvůli ↑mediastinální LU

b) unilat. otok DK → kvůli ↑inguinální LU

c) dyspeptické potíže, váhový úbytek kvůli anorexii, průjmy/zácpy (tlačí-li na ureter → hydronefróza, hyperazotémie) (tlačí-li na žlučovod – obstrukční ikterus) → ↑LU v břiše

d) lymfom CNS – fokální neurologický deficit, poruchy vědomí, silná cefalea

e) lymfom postihující KD = Ann-Arbor 4 → pancytopenie nebo vyplaví hodně leu do perif krve a vznikne leukemizace krve

- čili ten klinický obraz může být velmi bohatý, ale naopak zase může přijít P, kterému kromě ↑LU prakticky nic není

CO SE POUŽÍVÁ PRO STÁŽOVÁNÍ?

PET/CT (před léčbou, při léčbě i po léčbě)

109. Krvácivé stavy z nedostatku plazmatických faktorů (vrozené a získané koagulopatie)

Definice

Koagulopatie je označení pro krvácivý stav zapříčiněný buď snížením hladiny plazmatických koagulačních f. nebo poruchou jejich fce. Koagulační kaskáda viz obr. úplně dole.

Obecná symptomatologie koagulopatie

epistaxe, krvácení do GITu, menorigie, hematurie, sufuze, zhoršené hojení ran

Hematomy – v kůži, ve sliznicích, ve svalech, v kloubech, v retroperitoneu, případně i v mozku

Krvácení do kloubu = **hemartróza** – bolest a otok kloubu – nejčastější stesk hemofiliků

1. Vrozené koagulopatie

A) Hemofilie

= gonozomálně recesivně dědičné choroby s deficitem koagulačních f.

1. Hemofilie A (deficit f. VIII) (80 – 85 %) a B (deficit f. IX) (15 – 20 %)

- XR onemocnění → manifestují se u mužů a ženy jsou přenašečky ← důležitá je RA!

- cca u 30 % vzniká **de novo** mutací (bez pozitivní RA)

Klinický obraz: závisí na hladině faktorů:

a) **lehká forma** = nad 5 % normální hladiny

- projevy jen při větších úrazech/OP

b) **středně těžká forma** = 1 – 5 % normální hladiny

- ojediněle spontánní krvácení, spíše taky až při úrazu/OP

c) **těžká forma** = pod 1 % normální hladiny

- časté spontánní krvácení + velké i při minimálním úrazu/chir.výkonu

krvácivé projevy: **DĚTI:** u těžkých hemofiliků již v novorozeneckém období – **krvácení z pupečníku, do CNS** u lehčích forem až kolem 6. měsíce – při **prořezávání zubů** a po 1. roce – dítě začíná **chodit a tím i padat**

- **90 % = hemartrózy** či **krvácení do svalu** → důsledkem je **synoviální hypertrofie** (synovialitida), která dále zvyšuje riziko krvácení → vzniká bludný kruh → ireverzibilní destrukce synovie, chrupavek i kosti

- často je postižen **talokrurální kloub**

- bolest, otok, fixace kloubu ve flexi

- krvácení do větších svalů se obvykle vstřebá bez komplikací

- **krvácení do m. iliopsoas** může imitovat **NPB!**

- krvácení do uzavřených interfasciálních prostor → kompartment sy = komprese cév a nervů → ischemie → vznik neuroptie, svalové kontraktury, až gangréna

- **hematurie** ← **CAVE!** nedáváme antifibrinolytika, protože je riziko obstrukce ureteru koagulem

- **10 – 15 % = GIT krvácení**

- **2 – 13 % = krvácení do CNS** → nezřídka smrtelné nebo s vážným neurologickým deficitem

- nebezpečné je krvácení do **oblasti krku** – riziko dušení

Dg.: **prodloužení aPTT** → poté provedeme **stanovení hladiny koagulačních f. a genetické vyš.** (pro přenašečství i prenatalní diagnostiku)

- provádí se korekce aPTT při inkubaci patientské a normální plazmy, vyšetření **vWF** – v normě, **PT** – v normě

Terapie: **LV1: i. v. substituce koagulačních f.** – profylakticky tak, aby hladina nepoklesla pod 2 %, lze i doma **antifibrinolytika (Exacyl)** – při krvácení (zejména z DÚ; je však KI při krvácení do urotraktu a kloubu) **desmopresin** – stimuluje vyplavení f. VIII a vWf ze zásob – lze použít u lehké a středně těžké formy
- neúčinný u hemofilie B

synovialitida se řeší buďto synoviortézou (radionuklidy či rifampicinem) nebo synovektomií (ASK či otevřeně)

2. Von Willebrandova nemoc (vWD)

- patří k **nejčastějším dědičným krvácivým stavům** (prevalence 10/100 000 obyvatel)
- většinou **AD** dědičná (postihuje muže i ženy)

fyzilogie: vWf je faktor **stabilizující f. VIII** (vWf jej chrání před degradací) + faktor **zajišťující adhezi a agregaci trombocytů**

typy von Willebrandovy nemoci:

- Typ 1 = parciální deficit** (hladina vWf je nízká, a proto i aktivita f. VIII je nízká)
- Typ 2 = kvalitativní defekt** (má více subtypů)
- Typ 3 = kompletní deficit** (vzácná nejtěžší forma)

krvácivé projevy u typu 1 a 2: od žádných přes mírné až po středně těžké – typicky **epistaxe, krvácení po extrakci zubů** nebo krvácení **po ASA, krvácení do GIT**, ale hemartróza obvykle NE

krvácivé projevy u typu 3: obdobné s hemofilii

diagnostika: **prodloužení aPTT** (většinou jen mírně (na rozdíl od hemofilie)), **↓ hladiny vWF a f. VIII**, **↓ aktivity vWf a porucha agregace trombocytů**

- další speciální vyšetření mohou stanovit subtypy u typu 2
- diagnostika mírných forem je **těžká**, protože laboratorní nález je kolísavý a řada stavů zvyšuje vWf

Terapie (3 strategie):

- existují 3 (4) postupy v závislosti na typu (subtypu) vW choroby a závažnosti krvácení:
 - 1. indukce vyplavení zásob koagulačních f. = desmopressin (i.v., s.c., intranazálně)** vede k vyplavení f. VIII a vWf
 - u typu 2 je to **KI** (je to neefektivní + zvyšuje to riziko trombocytopenie)
 - opakované podání vede k poklesu efektu terapie (logicky – zásoby se tenčí)
 - 2. substituce koagulačních f. = plazma** bohatá na **f. VIII a vWf/rekombinantní f. VII** (hl. u formy s Ab proti vWf)
 - metoda volby u typu 2
 - metoda volby po selhání desmopressinu
 - 3. Antifibrinolytika (př. Exacyl)** (viz výše – hl. pro menší krvácení z DÚ, ale KI při krvácení do urotraktu)
- (4.) i **estrogeny** stimulují vWf, ale jejich efekt je značně nepředvídatelný, proto se moc nepoužívají (ale po nasazení p.o. antikoncepce se může u typu 1 snížit menoragie)

3. Dysfibrinogenémie

- mohou být vrozené i získané (u jaterních chorob)
- jsou to poruchy fibrinogenu ovlivňující tvorbu fibrinu
- u některých P se rozvine krvácení, u některých naopak trombotické komplikace, u některých asymptomatické
- je prodloužen aPTT i PT, nejcitlivějším testem je prodloužení TT (trombinového času)
- u krvácivých projevů se v terapii používá **substituce fibrinogenu a Exacyl**

4. Deficit dalších faktorů: fibrinogenu, II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII a kombinované deficity – vzácné a různě závažné

- deficit f. XII **není spjat s vyšším rizikem krvácení**

2. Získané koagulopatie

1. Získaný inhibitor (protilátka) proti f. VIII nebo f. IX (typicky u hemofiliků)

- teoreticky může vzniknout protilátka proti kterémukoliv faktoru, ale zdaleka nejčastěji je to proti f. VIII (ojediněle proti f. IX a raritně proti jinému f.)

etiologie: k tvorbě Ab proti f. VIII (f. IX) dochází:

- 1. po substituci f. VIII (f. IX)**
- 2. po porodu**
- 3. AIO**
- 4. paraneoplasticky**
- 5. idiopaticky**

klinický obraz: dochází ke snížení (zkrácení) účinnosti substituce, ještě většímu prodloužení aPTT, zhoršení krvácivých projevů

terapie: buď navýšíme substituci, podáme **desmopresin**, aplikujeme **rekombinantní f. VIIa** (čímž to jakoby obejdeme), existuje i monoklonální Ab (proti TFPI) a někdy se uplatňují KS

2. Deficit vit. K (warfarin, dysmikrobie?, malabsorpční stavy?), antikoagulační terapie, jaterní selhání, maligní onemocnění, sepse, paraproteinémie, renální insuficience

- **obkecat** (antidota: protamin (heparin), andexanet α (LMWH) vit. K, mražená plazma (warfarin), andexanet α (apixaban, rivaroxaban), idarucizumab (dabigatran)

3. DIC = Diseminovaná intravaskulární koagulopatie

Definice

DIC je **získaný syndrom** (chorobný stav) charakterizovaný **vznikem mnohočetných mikrotrombů v mikrocirkulaci** s možnou **ischemií tkání** a současnou **spotřebou hemostatických činitelů**. Sekundárně vzniklá fibrinolýza sice rozpouští mikrotromby, ale současně může **prohloubit krvácivý stav**.

Etiologie

DIC představuje patologický syndrom **vzniklý na podkladě jiného patologického stavu (onemocnění):**

Nejčastější příčiny: **polytraumata, komplikace těhotenství** (embolizace plodovou vodou, eklampsie, septický potrat aj.), **G⁻ sepse s endotoxémií, pokročilé malignity, ARDS, SIRS, MODS**

Další příčiny: **PML, popáleniny, vaskulitidy, anafylaktické reakce, potransfuzní reakce, virové infekce, oběhový šok aj.**

- vždy je nutno hledat a nalézt příčinu

Patofyziologie

fyzilogie: **tkáňový faktor** je glykoprotein exprimovaný **na povrch většiny bb.**, ale v plazmě normálně **NENÍ** → tkáňový f. aktivuje f. VII a zahajuje **vnější koagulační kaskádu**

Na počátku je **uvolnění tkáňového f.** do oběhu (např. z bb. plodu, z bb. z jiných tkání při OP, z nádorových bb.) nebo **jeho exprese pod vlivem generalizovaného zánětu/endotoxinů + při zánětu se stává endotel protrombogenním** → současně se **aktivuje fibrinolýza** → vznikají mikrotromby a ischemie + současně se spotřebovávají koagulační f. a trombocyty, což vede ke krvácení → sekundárně vzniklá fibrinolýza může dále prohloubit krvácivý stav
- organismus má značné regulační (kompenzační) mechanismy, a proto je klinický obraz DIC velmi pestrý

Klinický obraz

- je velmi **pestrý, měnlivý**

1. Latentní DIC: pouze laboratorní nález

2. Manifestní DIC: klinické projevy

a) akutní DIC – často převládá v klinickém obraze krvácení

b) chronická DIC – často převládá v klinickém obraze ischemie

obraz lehké DIC: petechie, krvácení z vpichu

obraz těžké DIC: neztišitelné krvácení ze sliznic, operační rány, dělohy + až příznaky orgánového selhávání (akutní selhání jater, ledvin (oligurie), nadledvin (Waterhouse-Friderichsenův sy), **ARDS**) + postižení CNS (poruchy vědomí)

Diagnostika

Anamnéza

Fyzikální vyš. – nápadné jsou hlavně krvácivé projevy

Laboratoř (vyvíjí se): **1. zpočátku** - **↑D-dimery + přítomnost solubilních komplexů v krvi (fibrinové monomery?)** (etanolový gelifikační a protaminový precipitační test) = TATO KOMBINACE JE STĚŽEJNÍ pro dg. DIC

2. později – prodloužení aPTT, PT, ↓fibrinogenu, ↓trombocytů, nález schistocytů

3. známky orgánového poškození – např. ↑JT, ↑urea a kreatinin

Terapie

1. ZÁKLADEM je identifikace a terapie základního onemocnění

2. monitoring ZŽF, korekce hypovolémie a anémie

3. dle aktuálního stavu:

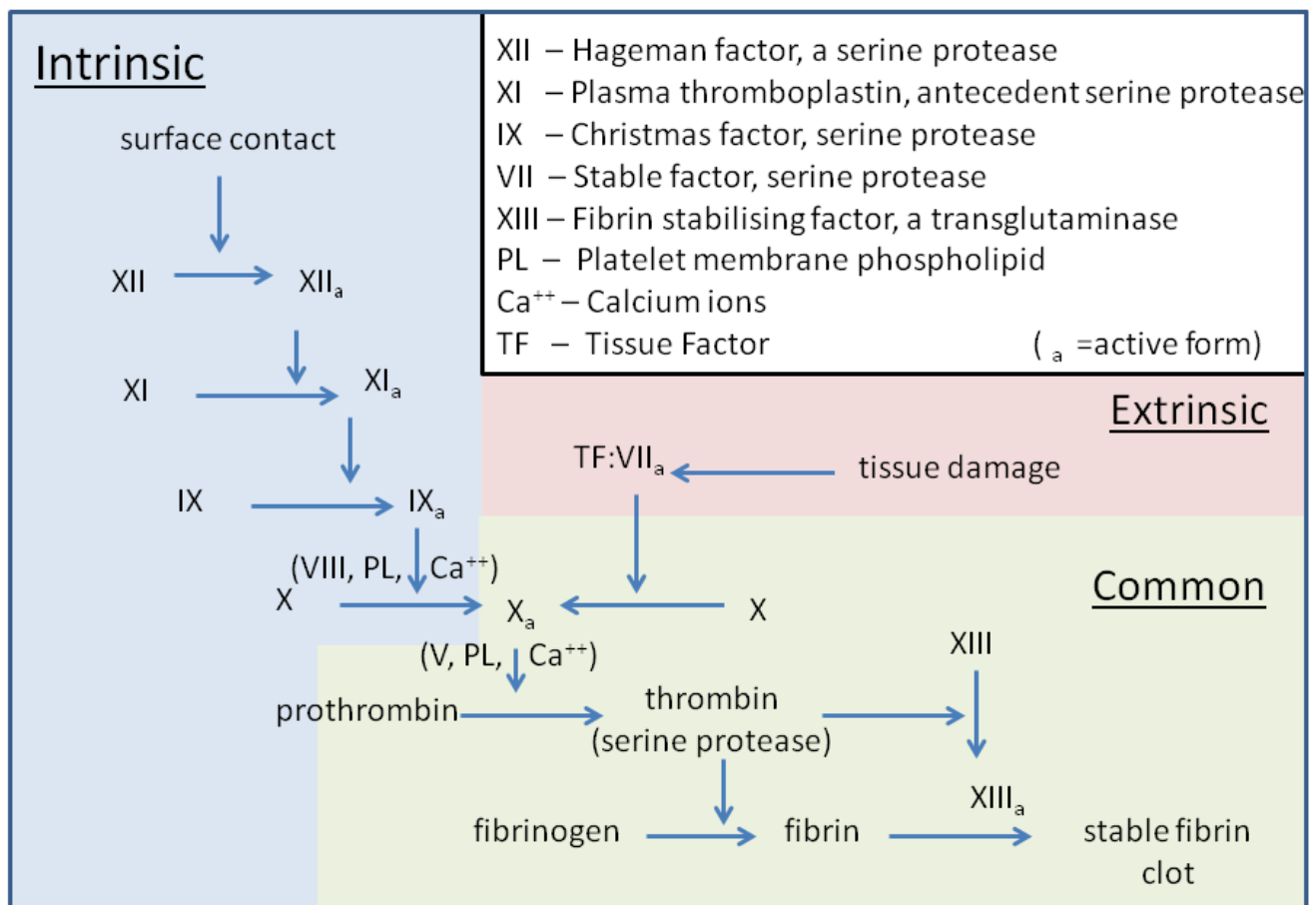
substituční léčba koagulačních f. (základem je **krevní plazma**) NEBO antiokagulancia **heparin a substituce antitrombinu** (což zajistíme **plazmou** nebo **koncentráty antitrombinu**)

- plazmu indikujeme při **1,5 násobku aPTT** či **PT**

-ve specifických případech substituujem též: koncentrát s f. II, koncentrát s fibrinogenem, trombocyty

4. při bezprostředním ohrožení života vykrvácením a při neúspěchu předchozí terapie: **rekombinantní f. VIIa**

The three pathways that makeup the classical blood coagulation pathway



46B Krvácivé stavy z nedostatku plazmatických faktorů (vrozené a získané koagulopatie)

Definice

Koagulopatie je označení pro krvácivý stav zapříčiněný buď snížením hladiny plazmatických koagulačních f. nebo poruchou jejich fce. Koagulační kaskáda viz obr. úplně dole.

Obecná symptomatologie koagulopatie

epistaxe, krvácení do GITu, menorigie, hematurie, sufuze, zhoršené hojení ran

Hematomy – v kůži, ve sliznicích, ve svalech, v kloubech, v retroperitoneu, případně i v mozku

Krvácení do kloubu = **hemartróza** – bolest a otok kloubu – nejčastější stesk hemofiliků

1. Vrozené koagulopatie

A) Hemofilie

= gonozomálně recesivně dědičné choroby s deficitem koagulačních f.

1. Hemofilie A (deficit f. VIII) (80 – 85 %) a B (deficit f. IX) (15 – 20 %)

- XR onemocnění → manifestují se u mužů a ženy jsou přenašečky ← důležitá je RA!

- cca u 30 % vzniká **de novo** mutací (bez pozitivní RA)

Klinický obraz: závisí na hladině faktorů:

a) **lehká forma** = nad 5 % normální hladiny

- projevy jen při větších úrazech/OP

b) **středně těžká forma** = 1 – 5 % normální hladiny

- ojediněle spontánní krvácení, spíše taky až při úrazu/OP

c) **těžká forma** = pod 1 % normální hladiny

- časté spontánní krvácení + velké i při minimálním úrazu/chir.výkonu

krvácivé projevy:

DĚTI: u těžkých hemofiliků již v novorozeneckém období – **krvácení z pupečníku, do CNS**
u lehčích forem až kolem 6. měsíce – při **prořezávání zubů** a po 1. roce – dítě začíná chodit a tím i padat

- **90 % = hemartrózy** či **krvácení do svalu** → důsledkem je **synoviální hypertrofie** (synovialitida), která dále zvyšuje riziko krvácení → vzniká bludný kruh → ireverzibilní destrukce synovie, chrupavek i kosti

- často je postižen **talokrurální kloub**

- bolest, otok, fixace kloubu ve flexi

- krvácení do větších svalů se obvykle vstřebá bez komplikací

- **krvácení do m. iliopsoas** může imitovat **NPB!**

- krvácení do uzavřených interfasciálních prostor → kompartment sy = komprese cév a nervů → ischemie → vznik neuroptie, svalové kontraktury, až gangréna

- **hematurie** ← CAVE! nedáváme antifibrinolytika, protože je riziko obstrukce ureteru koagulem

- **10 – 15 % = GIT krvácení**

- **2 – 13 % = krvácení do CNS** → nezřídka smrtelné nebo s vážným neurologickým deficitem

- nebezpečné je krvácení do **oblasti krku** – riziko dušení

Dg.: prodloužení **aPTT** → poté provedeme **stanovení hladiny koagulačních f.** a **genetické vyš.** (pro přenašečství i prenatalní diagnostiku)

- provádí se korekce aPTT při inkubaci patientské a normální plazmy, vyšetření **vWF** – v normě, **PT** – v normě

Terapie:

LV1: i. v. substituce koagulačních f. – profylakticky tak, aby hladina nepoklesla pod 2 %, lze i doma **antifibrinolytika** (Exacyl) – při krvácení (zejména z DÚ; je však KI při krvácení do urotraktu a kloubu)

desmopresin – stimuluje vyplavení f. VIII a vWf ze zásob – lze použít u lehké a středně těžké formy

- neúčinný u hemofilie B

synovialitida se řeší buďto synoviortézou (radionuklidy či rifampicinem) nebo synovektomií (ASK či otevřeně)

2. Von Willebrandova nemoc (vWD)

- patří k **nejčastějším dědičným krvácivým stavům** (prevalence 10/100 000 obyvatel)
- většinou **AD** dědičná (postihuje muže i ženy)

fyzilogie: vWf je faktor **stabilizující f. VIII** (vWf jej chrání před degradací) + faktor **zajišťující adhezi a agregaci trombocytů**

typy von Willebrandovy nemoci:

- Typ 1 = parciální deficit** (hladina vWf je nízká, a proto i aktivita f. VIII je nízká)
- Typ 2 = kvalitativní defekt** (má více subtypů)
 - 2a = snížená vazba na trombocyty
 - 2b = zvýšená vazba na trombocyty → konzumpční trombocytopenie
- Typ 3 = kompletní deficit** (vzácná nejtěžší forma)

krvácivé projevy u typu 1 a 2: od žádných přes mírné až po středně těžké – typicky **epistaxe, krvácení po extrakci zubů** nebo krvácení **po ASA, krvácení do GIT**, ale hemartróza obvykle NE

krvácivé projevy u typu 3: obdobné s hemofilii

diagnostika: **prodloužení aPTT** (většinou jen mírně (na rozdíl od hemofilie)), **↓ hladiny vWF a f. VIII**, **↓ aktivity vWf a porucha agregace trombocytů**

- další speciální vyšetření mohou stanovit subtypy u typu 2
- diagnostika mírných forem je **těžká**, protože laboratorní nález je kolísavý a řada stavů zvyšuje vWf

Terapie (3 strategie):

- existují 3 (4) postupy v závislosti na typu (subtypu) vW choroby a závažnosti krvácení:
 - 1. indukce vyplavení zásob koagulačních f. = desmopressin (i.v., s.c., intranazálně)** vede k vyplavení f. VIII a vWf
 - u typu 2 je to **KI** (je to neefektivní + zvyšuje to riziko trombocytopenie)
 - opakované podání vede k poklesu efektu terapie (logicky – zásoby se tenčí)
 - 2. substituce koagulačních f. = koncentráty (krevní derivát)/rekombinantní f. VIII a vWf**
 - u formy 2B dáváme **trombocyty**
 - v případě nezastavitelného krvácení rekombinantní **f. VII** (hl. u formy s Ab proti vWf)
 - metoda volby u typu 2
 - metoda volby po selhání desmopressinu a u pacientů s větším krvácením
 - 3. Antifibrinolytika (př. Exacyl)** (viz výše – hl. pro menší krvácení z DÚ, ale KI při krvácení do urotraktu)
- (4.) i **estrogeny** stimulují vWf, ale jejich efekt je značně nepředvídatelný, proto se moc nepoužívají (ale po nasazení p.o. antikoncepce se může u typu 1 snížit menorigie)

3. Dysfibrinogenémie

- mohou být vrozené i získané (u jaterních chorob)
- jsou to poruchy fibrinogenu ovlivňující tvorbu fibrinu
- u některých P se rozvine krvácení, u některých naopak trombotické komplikace, u některých asymptomatické
- je prodloužen aPTT i PT, nejcitlivějším testem je prodloužení TT (trombinového času)
- u krvácivých projevů se v terapii používá **substituce fibrinogenu** a **Exacyl**

4. Deficit dalších faktorů: **fibrinogenu, II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII a kombinované deficity – vzácné a různě závažné**

- deficit f. XII **není spjat s vyšším rizikem krvácení**

2. Získané koagulopatie

1. Získaný inhibitor (protilátka) proti f. VIII nebo f. IX (typicky u hemofiliků)

- teoreticky může vzniknout protilátka proti kterémukoliv faktoru, ale zdaleka nejčastěji je to proti f. VIII (ojediněle proti f. IX a raritně proti jinému f.)

etiologie: k tvorbě Ab proti f. VIII (f. IX) dochází:

- 1. po substituci f. VIII (f. IX)**
- 2. po porodu**
- 3. AIO**
- 4. paraneoplasticky**
- 5. idiopaticky**

klinický obraz: dochází ke snížení (zkrácení) účinnosti substituce, ještě většímu prodloužení aPTT, zhoršení krvácivých projevů

terapie: buď **navýšíme substituci**, podáme **desmopresin**, aplikujeme **rekombinantní f. VIIa** (čímž to jakoby obejdeme), existuje i monoklonální Ab (proti TFPI) a někdy se uplatňují KS

2. Deficit vit. K (warfarin, dysmikrobie?, malabsorpční stavy?), antikoagulační terapie, jaterní selhání, maligní onemocnění, sepse, paraproteinémie, renální insuficience

- **obkecat** (antidota: protamin (heparin), andexanet α (LMWH) vit. K, mražená plazma (warfarin), andexanet α (apixaban, rivaroxaban), idarucizumab (dabigatran)

3. DIC = Diseminovaná intravaskulární koagulopatie

Definice

DIC je **získaný syndrom** (chorobný stav) charakterizovaný **vznikem mnohočetných mikrotrombů v mikrocirkulaci** s možnou **ischemií tkání** a současnou **spotřebou hemostatických činitelů**. Sekundárně vzniklá fibrinolýza sice rozpouští mikrotromby, ale současně může **prohloubit krvácivý stav**.

Etiologie

DIC představuje patologický syndrom **vzniklý na podkladě jiného patologického stavu (onemocnění):**

Nejčastější příčiny: **polytraumata, komplikace těhotenství** (embolizace plodovou vodou, eklampsie, septický potrat aj.), **G⁻ sepse s endotoxémií, pokročilé malignity, ARDS, SIRS, MODS**

Další příčiny: PML, popáleniny, vaskulitidy, anafylaktické reakce, potransfuzní reakce, virové infekce, oběhový šok, podchlazení organismu (např. při kardiochir. OP – př. u OP disekce aorty) aj.

- vždy je nutno hledat a nalézt příčinu

Patofyziologie

fyziolgie: **tkáňový faktor** je glykoprotein exprimovaný **na povrch většiny bb.**, ale v plazmě normálně **NENÍ** → tkáňový f. aktivuje f. VII a zahajuje **vnější koagulační kaskádu**

Na počátku je **uvolnění tkáňového f.** do oběhu (např. z bb. plodu, z bb. z jiných tkání při OP, z nádorových bb.) nebo **jeho exprese pod vlivem generalizovaného zánětu/endotoxinů + při zánětu se stává endotel protrombogenním** → současně se **aktivuje fibrinolýza** → vznikají mikrotromby a ischemie + současně se spotřebovávají koagulační f. a trombocyty, což vede ke krvácení → sekundárně vzniklá fibrinolýza může dále prohloubit krvácivý stav
- organismus má značné regulační (kompenzační) mechanismy, a proto je klinický obraz DIC velmi pestrý

Klinický obraz

- je velmi **pestrý, měnlivý**

1. Latentní DIC: pouze laboratorní nález

2. Manifestní DIC: klinické projevy

a) akutní DIC – často převládá v klinickém obraze krvácení (sepse, APL, ABO inkompatibilita)

- konzumpční koagulopatie a trombocytopenie, $\uparrow$ PT a aPTT, $\downarrow$ fibrinogen, $\uparrow$ D-dimery, mikroangiopatická hemolýza (schistocyty)

b) chronická DIC – často převládá v klinickém obraze ischemie (malignity – hlavně pankreas, žaludek, mozek)

- žilní a arteriální tromboembolismus, mírná až žádná trombocytopenie, normální/mírně prodloužené PT a aPTT, normální/mírně zvýšený fibrinogen, $\uparrow$ D-dimery

obraz lehké DIC: petechie, krvácení z vpichu

obraz těžké DIC: neztížitelné krvácení ze sliznic, operační rány, dělohy + až příznaky orgánového selhávání (akutní selhání jater, ledvin (oligurie), nadledvin (Waterhouse-Friderichsenův sy), **ARDS**) + postižení CNS (poruchy vědomí)

Diagnostika

Anamnéza

Fyzikální vyš. – nápadné jsou hlavně krvácivé projevy

Laboratoř (vyvíjí se): **1. zpočátku - $\uparrow$ D-dimery + přítomnost solubilních komplexů v krvi (fibrinové monomery?)**

(etanolový gelifikační a protaminový precipitační test) = TATO KOMBINACE JE STĚŽEJNÍ pro dg. DIC

2. **později** – prodloužení aPTT, PT, ↓fibrinogenu, ↓trombocytů, nález schistocytů

3. **známky orgánového poškození** – např. ↑JT, ↑urea a kreatinin

Terapie

1. **ZÁKLADEM** je identifikace a terapie základního onemocnění

2. monitoring ZŽF, korekce hypovolémie a anémie (erymasa při závažném krvácení, agresivní hydratace u AHTR, hemodynamická a ventilační podpora)

3. dle aktuálního stavu: **systémovou terapii pro-hemostatickou nebo antikoagulační nedáváme profylakticky, ale pacienta monitorujeme a komplikace časně léčíme!!!**

- **substituce trombocytů** jen při poklesu **pod $10-20 \times 10^9$** nebo při závažném krvácení/nutnosti invazivního výkonu

- **substituční léčba koagulačních f.** (základem je **krevní plazma nebo kryoprecipitáty** s fibrinogenem)

 - plazmu indikujeme při **1,5 násobku aPTT** či **PT**

 - antitrombin se dle UpToDate nedoporučuje (žádný rozdíl v mortalitě pacientů oproti placebo)

- **antikoagulace se běžně nedává**, jen jako **profylaxe v případech kdy bychom ji dali normálně** (perioperačně, léčba a profylaxe TEN, arteriální trombózy)

- u pacientů s **purpura fulminans** dáváme koncentrát proteinu C

- **antifibrinolytika a koncentráty protrombinu jsou kontraindikovány!!!**

4. při bezprostředním ohrožení života vykrvácením a při neúspěchu předchozí terapie: **rekombinantní f. VIIa**

The three pathways that makeup the classical blood coagulation pathway

