

 GRADA

NEONKOLOGICKÁ HEMATOLOGIE

2., DOPLNĚNÉ A ZCELA PŘEPRACOVANÉ VYDÁNÍ

Miroslav Penka
Alena Buliková
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

NEONKOLOGICKÁ HEMATOLOGIE

2., doplněné a zcela přepracované vydání

Vedoucí autorského kolektivu:

Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

MUDr. Alena Buliková, Ph.D.

Autorský kolektiv:

Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc. – *Oddělení klinické hematologie FN Brno a Interní hematoonkologická klinika LF MU*

MUDr. Alena Buliková, Ph.D. – *Oddělení klinické hematologie FN Brno a Interní hematoonkologická klinika LF MU*

MUDr. Miloslava Matýšková, CSc. – *Oddělení klinické hematologie FN Brno*

MUDr. Jan Novotný, CSc. – *Oddělení klinické hematologie FN Brno*

MUDr. Zdeněk Kořístek – *Interní hematoonkologická klinika FN Brno*

RNDr. Ludmila Bourková – *Oddělení klinické hematologie FN Brno*

RNDr. Jiřina Zavřelová – *Oddělení klinické hematologie FN Brno*

Mgr. Zbyněk Čech – *Oddělení klinické hematologie FN Brno*

MUDr. Svatava Snopková, Ph.D. – *Klinika infekčních chorob FN Brno*

Recenzent:

Prof. MUDr. Ladislav Chrobák, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2009

Fotografie dodali autoři.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2009

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou xxxx. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil

Sazba a zlom Jan Šístek

Počet stran 240 + 8 stran barevné přílohy

2. vydání, Praha 2009

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Autoři děkují recenzentovi a všem sponzorům knihy.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-2299-3 (tištěná verze)
ISBN 978-80-247-7015-4 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam použitých zkratek	9
Předmluva	15
Úvod	17
1 Hematologie – úvod (<i>Jan Novotný, Miroslav Penka</i>)	19
1.1 Klinická hematologie	19
2 Patofyziologie hemopoézy (<i>Jan Novotný, Ludmila Bourková, Zbyněk Čech</i>)	21
2.1 Základní hematologická laboratorní vyšetření	22
2.2 Principy měření hematologických analyzátorů	22
2.3 Molekulárně biologické metody v hematologii	25
2.4 Metabolismus železa	25
2.4.1 Regulace buněčné homeostázy železa	27
2.4.2 Regulace vstřebávání železa	28
2.4.3 Celotělová homeostáza železa	28
2.4.4 Poruchy metabolismu železa	29
2.4.5 Závěr	29
Literatura	29
3 Přetížení organismu železem (<i>Jan Novotný</i>)	31
3.1 Hereditární hemochromatóza	32
3.1.1 Rozdělení hereditární hemochromatózy	34
3.1.2 Diagnóza a diferenciální diagnóza hereditární hemochromatózy	36
3.1.3 Terapie hereditární hemochromatózy	37
3.1.4 Perspektivy diagnostiky a léčby přetížení železem	37
Literatura	38
4 Anemie (<i>Alena Buliková</i>)	39
4.1 Dělení anemií	39
4.1.1 Morfologické dělení anemií	39
4.1.2 Etiopatogenetické dělení anemií	40
4.2 Anemie z poruchy tvorby erytrocytů	40
4.2.1 Anemie z poruchy syntézy hemu	40
4.2.2 Anemie chronických onemocnění	44
4.2.3 Anemie z poruchy syntézy globinu – talasemie	45
4.3 Anemie z poruchy syntézy DNA – megaloblastové	48
4.3.1 Perniciózní anemie (Addisonova-Biermerova choroba)	50
4.3.2 Megaloblastové anemie z nedostatku kyseliny listové	52
4.4 Aplastické anemie	53
4.4.1 Vrozené aplastické anemie	53
4.4.2 Získané aplastické anemie	56

4.5	Dysplastické (dyserythropoetické) anemie	59
4.5.1	Kongenitální dyserythropoetické anemie	59
4.6	Anemie ze zvýšené ztráty erytrocytů	60
4.6.1	Rozpad erytrocytů	60
4.6.2	Korpuskulární hemolytické anemie	62
4.6.3	Extrakorpuskulární hemolytické anemie	78
4.7	Akutní posthemoragická anemie	91
	Literatura	93
5	Poruchy leukocytárního systému (Miroslav Penka)	95
5.1	Kvantitativní poruchy leukocytárního systému	95
5.1.1	Změny počtu jednotlivých typů bílých krvinek	95
5.2	Kvalitativní poruchy leukocytárního systému	103
5.2.1	Morfologické změny leukocytů – vrozené morfologické anomálie	103
5.2.2	Morfologické změny leukocytů – získané morfologické anomálie	103
5.2.3	Funkční změny leukocytů	104
	Literatura	105
6	Poruchy krevních destiček (Miroslav Penka)	107
6.1	Poruchy primární hemostázy – poruchy krevního srážení z destičkových příčin	107
6.1.1	Kvantitativní poruchy primární hemostázy	107
6.2	Kvalitativní poruchy primární hemostázy – trombocytopatie	117
6.2.1	Vrozené trombocytopatie	117
6.2.2	Získané trombocytopatie	119
6.2.3	Substituční léčba krevními destičkami	122
6.2.4	Medikamentózní hemostyptická léčba	122
6.3	Trombofilie z trombocytárních příčin (Miloslava Matýšková, Miroslav Penka)	124
	Literatura	124
7	Patofyziologie hemostázy (Jan Novotný)	127
7.1	Enzymatické kaskády	127
7.2	Třífázový model hemostázy	130
7.3	Cévní stěna	131
7.4	Buněčné populace	132
7.5	Inhibitory koagulace	133
7.6	Patofyziologie fibrinolytického systému	134
7.7	Klinický význam poruch fibrinolýzy	138
7.8	Možnosti detekce hypofibrinolýzy	139
	Literatura	143
8	Vrozené krvácivé stavy (Miloslava Matýšková)	145
8.1	Hemofilie	145
8.2	Ostatní vrozené krvácivé stavy	149
8.3	Von Willebrandova choroba	149
	Literatura	153
9	Trombotické stavy (Miloslava Matýšková)	157
9.1	Trombofilie	157
9.1.1	Patogeneze trombofilie	157
9.1.2	Vyšetření u trombofilie	159
	Literatura	162

10	Trombotické mikroangiopatie (<i>Zdeněk Kořístek</i>)	165
	10.1 Trombotická trombocytopenická purpura	165
	10.2 Hemolyticko-uremický syndrom	168
	10.3 Deficit faktoru H	170
	Literatura	171
11	Získané poruchy krevního srážení (<i>Miloslava Matýšková</i>)	173
	11.1 Nedostatek vitamínu K	173
	11.2 Jaterní postižení	174
	11.3 Uremie	174
	11.4 Nádorová onemocnění	175
	11.5 Paraproteinemie	176
	11.6 Trauma	176
	11.7 Sepsa	177
	11.8 Syndrom diseminované intravaskulární koagulace	178
	11.9 Hadí jedy	181
	Literatura	182
12	Autoimunitní poruchy krevního srážení (<i>Alena Buliková</i>)	185
	12.1 Autoprotilátky namířené proti jednotlivým faktorům krevního srážení	186
	12.1.1 Protilátky proti prokoagulačním faktorům krevního srážení	186
	12.1.2 Protilátky proti přirozeným inhibitorům krevního srážení	189
	12.2 Nespecificky působící antikoagulancia	190
	12.2.1 Antifosfolipidové protilátky	190
	12.2.2 Ostatní nespecifická cirkulující antikoagulancia	195
	Literatura	195
13	Hemokoagulační laboratorní vyšetření (<i>Miloslava Matýšková, Jiřina Zavřelová, Zbyněk Čech</i>)	199
	13.1 Koagulační testy	199
	13.2 Primární hemostáza	201
	13.3 Systém plazmatických koagulačních faktorů	203
	13.4 Přirozené inhibitory	207
	13.5 Testy fibrinolytického systému	209
	13.6 Identifikace získaného inhibitoru	211
	13.7 Molekulární markery	212
	13.8 Diagnostika von Willebrandovy choroby	213
	13.9 Diagnostika heparinem indukované trombocytopenie	214
	13.10 Sledování léčby	214
	13.11 Základy molekulárně biologické diagnostiky v detekci trombofilních dispozic (<i>Zbyněk Čech</i>)	215
	Literatura	217
14	Antitrombotická léčba (<i>Miroslav Penka</i>)	219
	14.1 Antikoagulační léčba	219
	14.2 Antitrombotická léčba heparinem	220
	14.3 Antikoagulační léčba perorálními preparáty	221
	14.4 Antiagregační léčba	222
	14.5 Trombolytická léčba	223
	14.6 Substituční léčba	223
	Literatura	224

15	Virová onemocnění (<i>Miloslava Matýšková, Svatava Snopková</i>)	225
	Literatura	229
	Rejstřík	231

Seznam použitých zkratek

AA	– aplastická anemie (aplastic anemia)
AAA	– získaná aplastická anemie (acquired aplastic anemia)
ACD	– anemie chronických onemocnění (anemia of chronic diseases)
ACLA	– protilátky proti kardiolipinům (anticardiolipin antibodies)
ACS	– acute chest syndrome
AD	– autozomálně dominantní
ADAMTS	– a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains
ADCC	– antibody dependent cellular cytotoxicity
ADP	– adenosindifosfát
AIDS	– získaný imunodeficitní syndrom (acquired immunodeficiency syndrome)
AIHA	– autoimunitní hemolytická anemie
ALP	– alkalická fosfatáza
ALT	– alaninaminotransferáza (alanin-aminotransferase)
AMT	– amegakaryocytární trombocytopenie
AP	– antiplazmin
APA	– antifosfolipidové protilátky (antiphospholipid antibodies)
APACHE	– Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APC	– aktivovaný protein C (activated protein C)
APCE	– antiplazmin cleaving enzyme
APC-R	– rezistence na aktivovaný protein C
aPTT	– aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time)
AR	– autozomálně recesivní
ARDS	– akutní syndrom dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
AS	– ateroskleróza
ASA	– kyselina acetylsalicylová (acetylsalicylic acid)
AST	– aspartátaminotransferáza (aspartate aminotransferase)
AT	– antitrombin
aT	– tepenná trombóza
ATG	– antitymocytní globulin
B.U.	– Bethesda jednotka (Bethesda unit)
baso	– bazofily
BFU	– burst forming unit
C4BP	– C4 vázající protein (C4 binding protein)
C8BP	– C8 vázající protein (C8 binding protein)
cAMP	– cyklický adenosinmonofosfát
CBS	– cystation- β -syntetáza
CDA	– kongenitální dyserythropoetická anemie (congenital dyserythropoetic anemia)

CEP	– cyklické endoperoxidy
CFS	– colony-stimulating factors
CFU	– colony forming unit
CK	– kreatinkináza
CLT	– clot lysis time
CMC	– chemical mismatch cleavage
CMV	– cytomegalovirus
cN-III	– pyrimidin 5-nukleotidáza
CNS	– centrální nervový systém
COX	– cyklooxygenáza
CP	– nádorové prokoagulans (cancer procoagulant)
CSGE	– conformation sensitive gel electrophoresis
CT	– počítačová tomografie (computer tomography)
ČZP	– čerstvá zmražená plazma
DAF	– decay accelerating factor
dAPTT	– ředěný aPTT (dilute aPTT)
DDAVP	– 1-deamino-8-D-argininvazopresin
DD	– D-dimery
DGGE	– denaturant gradient gel electrophoresis
dHPLC	– denaturační vysoce účinná kapalinová chromatografie (denature high pressure liquid chromatography)
DHTR	– pozdní potransfuzní hemolytická reakce (delayed hemolytic transfusion reaction)
DIC	– diseminovaná intravaskulární koagulace (disseminated intravascular coagulation)
DK	– doba krvácení
DMT	– divalent metal transporter
DNA	– kyselina deoxyribonukleová (deoxyribonucleotid acid)
dPT	– ředěný protrombinový test (dilute prothrombin time)
dRVVT	– dilute Russel viper venom test
EAC	– kyselina ϵ -aminokapronová
ECM	– extracelulární matrix
EDRF	– „endothelium-dependent relaxing factor“
EDTA	– kyselina etylendiamintetraoctová (ethylenediaminetetraacetic acid)
EF	– euglobulinová lýza
EIA	– enzymoimunoanalýza
EID	– elektroimunodifuze podle Laurella
ELAT	– enzyme-lined antiglobulin test
ELISA	– enzyme-linked immunosorbent assay
eos	– eozinofily
EP	– plicní embolie (embolia pulmonalis)
EPCR	– endotelový protein C-receptor
F	– faktor
F1+2	– fragment protrombinu 1+2
FA	– Fanconiho anemie
FBG	– fibrinogen
FDA	– Americký úřad pro kontrolu léčiv a potravinových výrobků (Food and Drug Administration)
FDP	– fibrin/fibrinogen degradační produkty
FELP	– familiární erytrofagická lymfohistiocytóza
FISH	– fluorescent <i>in situ</i> hybridisation
FIX:C	– koagulační aktivita faktoru IX
FL	– fosfolipidy
FM	– fibrinový monomer

FPA	– fibrinopeptid A
FPB	– fibrinopeptid B
FVIII:Ag	– antigen faktoru VIII
FVIII:C	– koagulační aktivita faktoru VIII
FVL	– Leidenská mutace faktoru V
G-6-PDH	– glukózo-6-fosfátdehydrogenáza
GAG	– glykozaminoglykan
GIT	– gastrointestinální trakt
GP	– glykoprotein
GPI	– glykozylofosfatidylozitol
GVHD	– nemoc z reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease)
HAART	– Highly Active Antiretroviral Therapy
HAK	– hormonální antikoncepce
Hb	– hemoglobin
HBV	– virus hepatitidy B
Hc	– homocystein
HCII	– heparin-kofaktor II
HCP	– hem carrier protein
HCT (HKT)	– hematokrit
HCV	– virus hepatitidy C
HE	– hereditární eliptocytóza
HELLP	– hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count
HEMPAS	– hereditary erythroblastic multinuclearity with positive acidified serum lysis test
HH	– hereditární hemochromatóza
HHc	– hyperhomocysteinemie
HII	– hepatic iron index
HIM	– hematopoetické indukční mikroprostředí
HIPA	– heparinem indukovaná aktivace destiček (heparin-induced platelet activation)
HIT	– heparinem indukovaná trombocytopenie (heparin induced thrombocytopenia)
HITT	– heparinem indukovaná trombocytopenie s trombózou
HIV	– virus lidské imunodeficience
HLA	– lidský leukocytární antigen (human leukocyte antigens)
HMWK	– vysokomolekulární kininogen (high molecular weight kininogen)
HNP	– hexagonal phospholipid neutralisation
HNSCC	– dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma)
HON	– hemolytické onemocnění novorozence
HPP	– hereditární pyropoikilocytóza
HRGP	– glykoproteiny bohaté na histidin
HRT	– hormonální substituční léčba (hormonal replacement therapy)
HS	– hereditární sférocytóza
HUS	– hemolyticko-uremický syndrom
ICAM	– nitrobuněčné adhezivní molekuly (intracellular adhesion molecule)
IHA	– indukovaná hemolytická anémie (induced hemolytic anemia)
IL	– interleukin
IM	– infarkt myokardu
INF	– interferon
INR	– mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio)
IRE	– iron regulatory element
IRP	– iron regulatory protein
ISI	– mezinárodní index senzitivity (international sensitivity index)
ISTH	– Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu (International Society for thrombosis and hemostasis)

ITP	– idiopatická trombocytopenická purpura
JBS	– Jacobsenův syndrom
JIP	– jednotka intenzivní péče
KDA	– kongenitální dyserythropoetická anemie
KO	– krevní obraz
LA	– lupus antikoagulans
LAD	– defekt adheze leukocytů (leukocyt adhesion defect)
LCG	– Langerhansova granulomatóza (Langerhans cell granulomatosis)
LD	– laktátdehydrogenáza
LGL	– large granular lymphocytosis
LIA	– „liquid immuno assay“
LIC	– liver iron concentration
LMAN1	– lektin-manózu-vázající protein (lecitin manose binding protein)
LMWH	– nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
Lp	– lipoprotein
lymfo	– lymfocyty
MAHA	– mikroangiopatická hemolytická anemie
MCFD2	– „multiple coagulation factor deficiency 2 gene“
MCH	– průměrné množství hemoglobinu v erytrocytu (mean cell hemoglobin)
MCHC	– průměrná koncentrace hemoglobinu v erytrocytu (mean cell hemoglobin concentration)
MCP	– monocyte chemoattractant protein
MCV	– střední objem erytrocytů (mean cell volume)
MDS	– myelodysplastický syndrom (myelodysplastic syndrome)
MEP	– megakaryocyte/erythroid progenitor
m-FISH	– multicolor fish a sky-spectral karyotyping
MG	– makroglobulin
mgk	– megakaryocyty
MGP	– matrix Gla proteiny
MHC	– hlavní histokompatibilitní komplex (major histocompatibility complex)
MIRL	– membrane inhibitor of reactive lysis
MMP	– matrix metaloproteináza
MMS	– monocyto/makrofágový systém
mono	– monocyty
MP	– mikropartikule
MPV	– střední objem trombocytů (mean platelet volume)
MR	– magnetická rezonance (magnetic resonance)
MTHFR	– metylentetrahydrofolátreduktáza
NADPH	– nikotinamidadeninukleotidfosfát (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form)
neu	– neutrofilly
NIHF	– neimunitní hydrops fetalis
NK	– natural killers
NR	– normalizovaný poměr
NRBC	– jaderné červené krevní buňky (nucleated red blood cells)
PAF	– destičky aktivující faktor (platelet activating factor)
PAI	– inhibitor aktivátoru plazminogenu (plasminogen activator inhibitor)
PAP	– komplex plazmin-antiplazmin
PAR	– protease activated receptors
PC	– protein C
PCG	– ProC® Global
PCI	– potato carboxypeptidase inhibitor
PCR	– polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)

PCT	– trombocytární hematokrit (plateletcrit)
PCV	– packed cell volume
PDW	– distribuční šíře velikosti trombocytů (platelet distribution width)
PF3	– destičkový faktor 3 (platelet factor 3)
PF4	– destičkový faktor 4 (platelet factor 4)
PGI2	– prostacyklin
PIG	– fosfatidylinozitolglykan
PK	– pyruvátkináza
PKK	– prekalikrein-kalikrein systém
PLA	– fosfolipáza A
PLG	– plazminogen
PLT	– krevní destičky, trombocyty (platelets)
PNH	– paroxyzmální noční hemoglobinurie
PNP	– destičkový neutralizační test (platelet neutralization procedure)
PPP	– plazma chudá na trombocyty (platelet poor plasma)
PPSB	– faktory protrombinového komplexu
PRCA	– izolovaná aplazie erytropoézy (pure red cell aplasia)
PRP	– plazma bohatá na trombocyty (platelet rich plasma)
PS	– protein S
PT	– protrombinový test (prothrombine time)
PT20210A	– mutace protrombinu 20210A
PUBS	– odběry krve z umbilikální žíly (percutaneous umbilical blood sampling)
PV	– pravá polycytemie (polycythemia vera)
rAPC	– rekombinantní aktivovaný protein C
RBC	– červené krvinky, erytrocyty (red blood cells)
RDW	– distribuční šíře velikosti erytrocytů (red cell distribution width)
RIA	– radioimunoassay
RIPA	– ristocetinem indukovaná agregace krevních destiček (ristocetin induced platelets aggregation)
RNA	– kyselina ribonukleová (ribonucleic acid)
RVV	– jed zmije Russelovy (Russel viper venom)
RVVT	– jed zmije Russelovy (Russel viper venom time)
SAA	– těžká aplastická anemie (severe aplastic anemia)
SAO	– jihovýchodní asijská ovalocytóza (Southeast Asian ovalocytosis)
SF	– solubilní fibrin
SFM	– solubilní komplexy fibrinových monomerů
SIRS	– syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)
SLE	– systémový lupus erythematoses
SMCs	– hladké svalové buňky (smooth muscle cells)
SPD	– porucha skladovacích granulí (storage pool disease)
SPS	– syndrom lepivých destiček (sticky platelet syndrome)
SQUID	– superconducting quantum interference device
SSC ISTH	– standardizační komise ISTH (Standardization Subcommittee ISTH)
SSCP	– single strand conformation polymorfism
TAFI	– trombinem zprostředkovaná inhibice fibrinolýzy (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)
TAR	– trombocytopenie s chyběním radiia (thrombocytopenia with aplasia radius)
TAT	– komplex trombin-antitrombin
TCPT	– Parisova-Trousseauova trombocytopenie
TEG	– trombelastografie
TEN	– tromboembolická nemoc
TF	– tkáňový faktor

TFPI	– inhibitor cesty tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor)
TfR	– transferinový receptor
TG	– tromboglobulin
TGT	– trombin-generační test
TIBC	– saturace transferinu železem (total iron binding capacity)
TIMPs	– tissue inhibitors of matrix metalloproteinases
TM	– trombomodulin
TMA	– trombotická mikroangiopatie
TMG	– transmembránové Gla proteiny
TNF	– tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor)
TP	– trombocytopenie
tPA	– tkáňový aktivátor plazminogenu (tissue plasminogen activator)
TPE	– terapeutická výměnná plazmaferéza (therapeutic plasma exchange)
TPH	– transplacentární hemoragie
TT	– trombinový čas (thrombin time)
TTP	– trombotická trombocytopenická purpura (thrombotic thrombocytopenic purpura)
TXA	– tromboxan A
UFH	– nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin)
uPA	– urokináza (urokinase-type plazminogen activator)
uPAR	– receptory pro urokinázu
UTR	– untranslated region
VCAM	– vazoadhezivní molekula (vascular cell adhesion molecule)
VHH	– virus hemoragické horečky
VK	– vitamin K
VSAA	– velmi těžká aplastická anemie (very severe aplastic anemia)
VT	– venózní trombóza (venous thrombembolism)
VTE	– venózní tromboembolie
vWch	– von Willebrandova choroba
vWF	– von Willebrandův faktor
vWF:Ag	– antigen von Willebrandova faktoru
vWF:CBA	– schopnost vWF vázat se na kolagen (collagen binding activity)
vWF:RCo	– aktivita ristocetinového kofaktoru (ristocetin cofactor activity)
WBC	– bílé krvinky, leukocyty (white blood cells)
WHO	– Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Předmluva

Předkládané 2. přepracované vydání je záměrem, který se měl uskutečnit již dříve, ale při závratné rychlosti dění současných událostí k jeho sepsání došlo až se zpožděním. Nějakou dobu jsme vůbec zvažovali, zda je vůbec ještě potřebné a žádoucí pokračovat v této formě publikací. Je neoddiskutovatelným handicapem knižních textů, že rychlost jejich obnovy zaostává za elektronickým zpracováváním a je atakována pružností internetových informací.

Přesto se domníváme, že knihám ještě neodzvoni, a i když o něco později, přesto jsme se rozhodli k přepracování a inovaci původního textu. Základním motivem pro to byl fakt, že jsme přepracování přislíbili a že jsme již na počátku plánovali doplnění textů.

Předkládáme nyní text, který se v základní kostře neliší od předchozího, ale je doplněn o úvodní a více

teoretické kapitoly, některé oddíly jsou významně přepracovány, jiné doplněny. Rozrostl se i autorský kolektiv a věříme, že uvedené změny dílu prospěly.

Před přečtením díla je ještě vhodné říci, že do budoucna je těžké usuzovat, jak se bude osud odborné literatury v tomto pojetí odvíjet – vždyť se mění systém vzdělávání, charakter výuky se stává stále více virtuální a rychle proměnný; zatím ale pevně věříme, že to stále neznamená, že by z tohoto důvodu měly odborné knižní publikace zcela vyklidit pole. Alespoň zatím ne. Ani druhá stránka věci, která se nehodí do dnešního světa – tedy námaha, která má ocenění spíše v úrovni symbolické, pakliže nevyžaduje sama do napsaného díla kapitál ze strany autora přímo vložit, asi stále ještě nebude limitem, který by v dané chvíli odborné knižní dílo likvidoval.

Úvod

Předkládaná publikace má klasické členění, které se zabývá v první části morfologickou problematikou. V první kapitole jsou shrnuty fyziologické poznámky, na něž pak navazuje kapitola o hemochromatóze navazující na předchozí poznámky o metabolismu železa. Další kapitolou je pilíř hematologické morfologie – text o anemiích. Z této kapitoly byla vyňata z původního vydání subkapitola o trombotických mikroangiopatiích, která je zpracována samostatně. Pokračováním morfologické problematiky je kapitola o leukocytárních poruchách. Předěl mezi morfologickou problematikou a poruchami krevního srážení tvoří kapitola o poruchách primární hemostázy, resp. krevních destiček. Kapitoly zabývající se krevním srážením jsou rozděleny mezi vrozené

krvácivé stavy, trombotické poruchy, získané poruchy krevního srážení, z kteréžto kapitoly byla vyňata a zpracována jako samostatná kapitola problematika autoimunitních koagulopatií. Významná pozornost byla věnována diagnostice krevního srážení, kam je zahrnuta i molekulárně biologická diagnostika trombofilních dispozic. Samostatná pozornost je zaměřena také na sledování antitrombotické či antikoagulační léčby, kterou se zabývá jako v předchozím vydání předposlední kapitola. Poslední kapitola je věnována vybraným problémům virových infekcí z hlediska hematologa a tato kapitola je novým příspěvkem. Jako dříve zůstává rejstřík, seznam zkratk. Novým zpracováním prošla obrazová příloha, která je samostatným oddílem publikace.

1 Hematologie – úvod

Jan Novotný, Miroslav Penka

Význam krve znali již starověcí lékaři, mnohými byla nazývána životadárnou tekutinou. Hemoragický šok byl v té době častých válek dosti běžnou příčinou úmrtí. Řecký filozof Empedokles v pátém století před Kristem ztotožňoval krev s životní silou. Členové některých vládnoucích rodů ve starověkém Egyptě se koupali v krvi ve snaze regenerovat organismus, římští patricijové pili „posilující“ nápoj v podobě krve mladých gladiátorů. Ovidius v *Metamorfózách* vylíčil snahy Médey o omlazení jejího muže Iasona výměnou transfuzí. Není vyloučeno, že již starým Egyptanům, Asyřanům i Židům byla transfuze krve známa. První dokumentovaný pokus o převod krve spadá do roku 1492, kdy židovský lékař provedl transfuzi krve tří patnáctiletých chlapců papeži Inocentu VIII. ve snaze o omlazení jeho organismu. Vše skončilo fatálně smrtí všech tří dárců i papeže. Pokusy o léčbu transfuzemi končily pochopitelně často tragicky až do 20. století, kdy Landsteiner publikoval (1901) objev tří krevních skupin, po něm pak v roce 1902 Decastello a Sturli popsali variantní krevní skupiny. Nezávisle na nich Jan Janský publikoval v roce 1907 objev čtyř základních krevních skupin a potvrdil tak jejich výsledky. Objevy dovršil v roce 1940 opět Landsteiner, který spolu s Wienerem publikoval práci o Rh faktoru. Transfuze krve se tak ve dvacátém století stala běžnou a poměrně bezpečnou léčebnou metodou v traumatologii, chirurgii, gynekologii i interní medicíně.

Hematologie je věda o krvi (řecky *haima* = krev), která se zabývá jak jejími buněčnými, tak i tekutými součástmi. V oblasti buněčné jde o erythrocyty, leukocyty a krevní destičky (i když trombocyty nejsou vlastně buňkami v pravém smyslu slova, jde o útržky cytoplazmy megakaryocytů), v oblasti tekuté jde hlavně o proteiny angažované v hemostáze a proteiny metabolismu železa.

1.1 Klinická hematologie

Moderní klinická hematologie je velmi komplexním a integrujícím klinicko-laboratorním medicínským oborem. Klinický hematolog by měl proto při stanovování diagnózy vždy vycházet z podrobné anamnézy a pečlivého celkového fyzikálního vyšetření. Pozitivní rodinná anamnéza může upozornit například na vrozenou poruchu hemostázy jak ve smyslu krvácivé, tak i trombofilní poruchy, vrozenou metabolickou chorobu (např. Gaucherovu nemoc), korpuskulární hemolytickou anemii (hereditární sférocytózu, hemoglobinopatie a enzymopatie) aj. V osobní anamnéze pátráme po toxických vlivech (chemikálie, léky, gamažáření), lécích ovlivňujících hemostázu (aspirin a jiná nesteroidní antirevmatika), krvácivých a/nebo trombotických epizodách, předchází léčbě pro hematologická onemocnění, infektech, dietních návycích (např. přísní vegetariáni = vegani), počtu a průběhu gravidit, síle menstruace a po jiných krevních ztrátách (meléna, hematemeze, epistaxe, enteroragie). Subjektivní příznaky hematologických onemocnění jsou povětšinou nespecifické – únavnost, malátnost, dušnost při námaze, subfebrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti, nechutenství, mezi specifičtější příznaky patří symptomy hemoragické diatézy a vzácně bolesti v oblasti sleziny nebo uzlin. Pro poruchu hemostázy svědčí snadná tvorba modřin, spontánní sufuze a petechie, menoragie a jiná slizniční krvácení, krvácivé projevy po extrakcích zubů a jiných chirurgických výkonech, vzácná jsou spontánní krvácení do svalů a kloubů – ta budí silné podezření na vrozenou nebo získanou hemofilii. Hemoblastomy a hemoblastózy se nejčastěji manifestují nespecifickými příznaky, u akutních hematologických nádorových onemocnění (vysoce maligní lymfomy, akutní lymfoblastické a myeloblastické leukemie) často zaznamenáme

subfebrilie, úbytek hmotnosti, noční pocení, krvácivé příznaky a refrakterní slizniční infekty se sklonem k tvorbě ulcerací.

Při objektivním podrobném vyšetření se vedle celkového interního statusu zaměřujeme na bledost kůže a zvláště sliznic a nehtových lůžek, manifestní projevy hemoragické diatézy, palpační bolestivost a tumory kostí (osový skelet), periferní uzliny, játra a slezinu. Slezinu nutno vyšetřit při polohování na pravém boku ve výdechu a nádechu, jinak mohou méně vyjádřené splenomegalie snadno fyzikálnímu vyšetření uniknout. U vrozených hemoglobinopatií (zvl. u talasemie) a vzácně i u těžké kojenecké sideropenie se mohou rozvinout typické deformity skeletu

v důsledku vystupňované (inefektivní) erytropoézy. Dostí typickým rentgenologickým nálezem je zde vedle jiných abnormalit tzv. „kartáčová lebka“. Těžké talasemie a jiné hemoglobinopatie však jsou v našich oblastech vzácné, vzhledem k stoupající imigraci je však třeba s nimi počítat. Podrobná rodinná a osobní anamnéza spolu s pečlivým objektivním vyšetřením, doplněná základním laboratorním vyšetřením vede často k nasměrování k správné diagnóze, která je pak podle potřeby potvrzována některými speciálními vyšetřeními. Je nutno zdůraznit, že specializovaná hematologická a jiná vyšetření by se měla indikovat cíleně a uváženě, což vede k snížení zátěže pacienta i výdajů na zdravotní péči.

2 Patofyziologie hemopoézy

Jan Novotný, Ludmila Bourková, Zbyněk Čech

Hlavním **hemopoetickým orgánem je kostní dřeň**. Je zde přítomen pool hemopoetických kmenových buněk – pluripotentní kmenová buňka pro všechny řady nelymfoidní i lymfoidní, multipotentní kmenová buňka pro všechny nelymfoidní řady CFU-GEMM (Colony Forming Unit – Granulocytes, Erythrocytes, Monocytes/Macrophages, Megakaryocytes), zralejší kmenové buňky v podobě prekurzorů pro erytroidní a megakaryocytární linii a pro granulocytární/monocytární linii. Každá řada pak vychází z ještě zralejších kmenových buněk pro jednotlivé linie. Eozinofilní a bazofilní řada a navíc i vývoj tkáňových bazofilů vychází ze specifických CFU (CFU-Eo, CFU-Ba a CFU-mast). Lymfoidní řada pak vychází ze společné kmenové buňky pro B a T-řadu, přirození zabíječi – NK-cells (natural killers) – mají specifický NK-prekurzor.

Hemopoéza je pod kontrolou řady interleukinů (IL), CFS (colony-stimulating factors) a navíc zde hrají roli interakce kmenových buněk se stromatem hemopoetických orgánů – jde o tzv. **hemopoetické induktivní mikroprostředí (HIM)**. Teprve souhrou všech těchto faktorů je umožněna normální hemopoéza a na druhé straně poruchy na úrovni kmenových buněk a/nebo HIM mohou vyústit v nejrůznější patologické stavy (dřeňové útlumy, myelofibrózy, myelodysplazie, akutní hemoblastózy apod.).

Hemopoéza je v období **embryonálního vývoje** lokalizována nejprve do oblasti žloutkového vaku, posléze tento úkol přejímají játra a slezina, a konečně pak kostní dřeň. Za patologických stavů (hemolýzy, myeloproliferativní onemocnění apod.) může dojít k opětovné aktivaci hemopoézy v játrech a slezině, a dokonce i v mízních uzlinách byla popsána nelymfoidní hemopoetická aktivita (zvl. u myeloproliferací).

Erytropoéza a megakaryopoéza vychází ze **společné bipotentní kmenové buňky MEP** (megakaryocyte/erythroid progenitor).

Erytropoéza se pak diferencuje od BFU-E (Burst Forming Unit-Erythrocytes) přes CFU-E k již morfoloicky identifikovatelným proerytroblastům. Další maturace pak probíhá přes bazofilní, polychromatofilní a oxifilní erytroblasty k bezjaderným retikulocytům, které jsou vyplavovány z kostní dřeně do periferní krve. Jaderné erytroblasty se v periferní krvi objevují pouze za patologických stavů (vystupňovaná hemolýza, velké ztráty krve, akutní i chronické hemoblastózy, metastázy do kostní dřeně apod.). Pro normální erytropoézu jsou nezbytnou nutností aminokyseliny, železo, vitaminy B₁₂, B₆ a kyselina listová a některé další stopové prvky. Při těžké podvýživě (hladovění, mentální anorexie, kachexie) tak rezultuje anemie z kombinovaného deficitu uvedených látek.

Megakaryocytární linie se vyvíjí z kmenové buňky CFU-Meg, která se pak diferencuje v megakaryoblasty, promegakaryocyty a nezralé a zralé megakaryocyty. Trombocyty vznikají odštěpováním cytoplazmy zralých megakaryocytů, které se již dále nedělí, pouze dochází k mnohonásobnému zmnožení genomu (2N-4N-8N...) v jádře, tzv. endomitóza.

Granulopoéza a monocytopoéza vychází ze **společné kmenové buňky CFU-GM**, ze které se pak diferencují kmenové buňky pro granulopoézu (CFU-G) a monocyto/makrofágovou linii (CFU-M). Pomocí morfoloických, cytochemických, ultrastrukturálních a imunologických metod můžeme pak odlišit myeloblasty od monoblastů. Myeloblasty se dále diferencují v promyelocyty, nezralé a zralé myelocyty, metamyelocyty, tyčky a segmentované neutrofilny. Monoblasty se diferencují v promonocyty a zralé monocyt/makrofágy.

Hemopoéza má u zdravého člověka velkou rezervu, podle potřeby může mnohonásobně (až 10krát) zvýšit produkci jednotlivých krevních elementů. Za patologických stavů (útlumy kostní dřeně, inefektivní hemopoéza, hemoblastózy, metastázy do dřeně aj.) je tato rezerva snížena až vyčerpána.

2.1 Základní hematologická laboratorní vyšetření

K základním hematologickým vyšetřením patří krevní obraz, diferenciální krevní rozpočet a počet krevních destiček a základní koagulační vyšetření. K doplnění těchto testů často indikujeme bazální biochemická stanovení (urea, kreatinin, jaterní soubor) a parametry metabolismu železa – železo v séru, transferin a/nebo saturace transferinu železem a feritin (total iron binding capacity – TIBC) (tab. 2.1–2.3)

Kompletní krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů dnes ve většině větších laboratoří stanovujeme pomocí plně automatických analyzátorů krevních elementů.

2.2 Principy měření hematologických analyzátorů

V dnešní době se na trhu setkáváme již s velkým výběrem nejrůznějších typů hematologických analyzátorů. Každý má svá jedinečná specifika, ale používají se v zásadě dva základní principy měření: optický a impedanční. Z příslušných měření získáváme informace jednak o počtu a jednak o velikosti, tvaru a složení buňky. Principy měření mohou být na jednotlivých analyzátorech také různě kombinovány a umožňují potom velmi přesnou kvantitativní i kvalitativní analýzu všech prošliých buněčných elementů.

Tab. 2.1 Parametry krevního obrazu

parametr	zkratka	vysvětlení zkratky a výpočty
červené krvinky (erythrocyty)	RBC	Red Blood Cells
hemoglobin	Hb	
hematokrit	HTK, HCT	(RBC · MCV)/10
	PCV	Packed Cell Volume
střední objem erytrocytů	MCV	Mean Cell (nebo Corpuscular) Volume
průměrné množství hemoglobinu v erytrocytu	MCH	Mean Cell (nebo Corpuscular) Hemoglobin (Hb/RBC). 10
průměrná koncentrace hemoglobinu v erytrocytu	MCHC	Mean Cell (nebo Corpuscular) Hemoglobin Concentration (Hb/HCT). 100
distribuční šíře velikosti erytrocytů	RDW	Red Cell Distribution Width
bílé krvinky (leukocyty)	WBC	White Blood Cells
neutrofilly	neu	
lymfocyty	lymfo	
monocyty	mono	
eozinofily	eos	
bazofily	baso	
krevní destičky (trombocyty)	PLT	Platelets
trombocytární hematokrit	PCT	Plateletcrit (PLT · MPV)/10 000
střední objem trombocytů	MPV	Mean Platelet Volume
distribuční šíře velikosti trombocytů	PDW	Platelet Distribution Width