

# A N E M I E

Kissová Jarmila

Oddělení klinické hematologie FN Brno

# Definice anemie

- Anemie (chudokrevnost) - chorobný stav, charakterizovaný snížením hemoglobinu pod fyziologickou mez pro daný věk a pohlaví

Většinou doprovodný syndrom jiných onemocnění

- Anemický syndrom- příčinou anemie nemusí být porucha krvetvorby, ale celá řada nejrůznějších chor. stavů

## Normální hodnoty KO

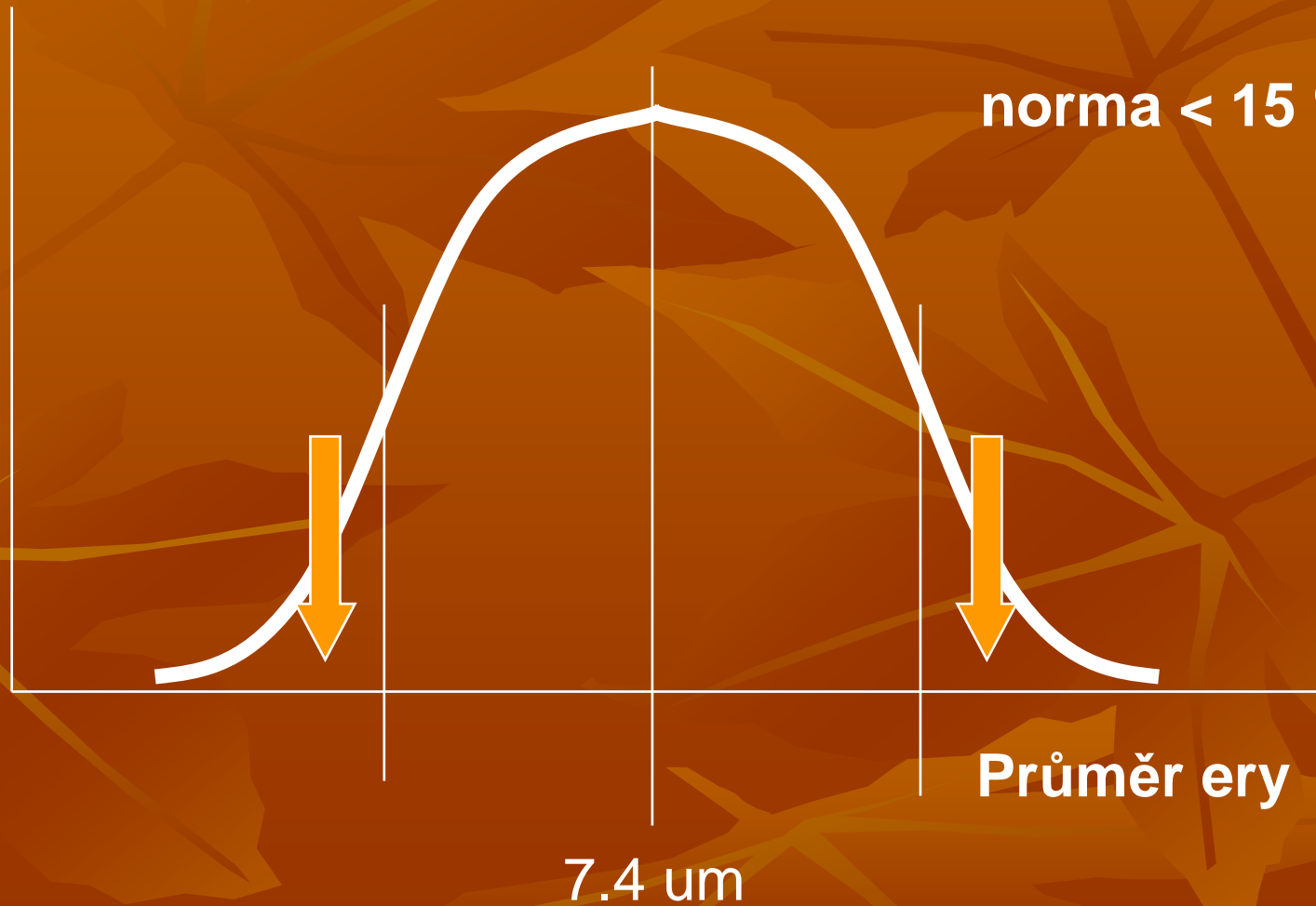
HGB	M 130-176g/l	Ž 120-160g/l
Ery (RBC)	M $4,0-5,9 \times 10^{12}/l$	Ž $3,8-5,4 \times 10^{12}/l$
Hematokr. (HCT)	M 0,39-0,51	Ž 0,35-0,46
Střední objem ery (MCV)		84-96 fl
Hemoglobin v ery (MCH)		28-34 pg
Koncentrace HGB v ery (MCHC)		320-370 g/l
Distribuční šíře ery (RDW)		10,0-15,2%
Trombocyty (PLT)		$150-350 \times 10^9/l$
Střední objem trombocytů (MPV)		7,8-11,0 fl
Leukocyty (WBC)		$4,0-10,0 \times 10^9/l$

# Distribuční šíře erytrocytů

RDW, *red cell distribution width*

Počet ery

norma < 15 %



# Interpretace hodnot KO

- Dehydratace (hemokoncentrace) falešně zlepšuje hodnoty KO
- Hypervolémie (gravidita, rozsáhlá infuzní terapie) zhoršuje hodnoty KO
- Akutní krevní ztráta může mít v úvodních hodinách normální hodnoty KO
- Nesprávný odběr z kanyly- zhoršuje hodnoty KO
- Indexy erytrocytů jsou průměrnými hodnotami všech ery
  - mikrocytóza nemusí být patrná při současném deficitu folátu (je však vysoká hodnota RDW)

# Klinické příznaky anemie

- souvisí s poruchou prokrvení tkání a jejich nedostatečným zásobováním kyslíkem
- intenzita příznaků závisí na rychlosti vzniku
- vzniká-li anemie pomalu, uplatňují se kompenzační mechanismy

# Kompenzační mechanismy anemie

- lepší využívání kyslíku- posun disociační křivky doprava ( $\uparrow$  2,3 difosfoglycerátu v ery)
- přesun krve z tkání méně citl. na nedostatek  $O_2$  (ledviny, kůže)
- $\uparrow$  min. výdej, umož.  $\downarrow$  viskozitou krve
- $\uparrow$  erytropoezy (zvýšením produkce erytropoetinu)

# Diagnostický přístup

- Anamnéza: RA: anemie, ikterus, splenektomie  
OA: krevní ztráty, operace GIT, alkohol, NSA, menses, aborty, gravidity, toxické látky
- Fyzikální vyš: lymfadenopatie, organomegalie, hemoragická diatéza
- Laboratorní vyšetření



# Laboratorní vyšetření při dif.dg.anemií

- KO , diferenciální rozpočet , retikulocyty
- morfologie erytrocytů v periferní krvi
- Fe v séru, sat. transferinu, feritin, transferin
- kys. listová, vit. B<sub>12</sub>, bili, LD, EPO, ev. vstřeb.  
křivka Fe, SOK .....
- SP, trepanobiopsie (barvení Fe)

# Morfologie erytrocytů

- změny velikosti
  - mikrocyty
  - makrocyty
  - anizocytoza- přítomnost nestejně velkých erytrocytů
- změny barvitelnosti ery
  - hypochromie
  - anulocyty
  - polychromázie- přít. mladých ery se zbytkovým obsahem RNA, modrofialové zbarvení



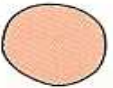
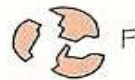

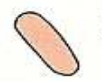

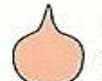

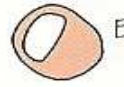


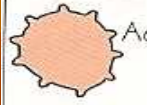


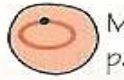

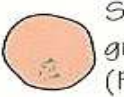
# Morfologie erytrocytů

- změny tvaru ery

- terčovité erytrocyty
- sférocyty
- stomatocyty
- ovalocyty
- poikilocyty
- schistocyty
- echinocyty- neostré, krátké, až 20 výběžků
- akantocyty- ostré, delší, do 10 výběžků
- drepanocyty (srpkovité)
- slzičkovité erytrocyty

# Morfologie erytrocytů

- buněčné inkluze v erytrocytech
  - bazofilní tečkování- nahromadění ribozomů
  - Howell-Jollyho tělíška- fragmenty DNA
  - Cabotovy prstence- zbytek jaderné membrány erytrocytů
  - Heinzova tělíška- agregáty hemoglobinu, které se dotýkají vnitřní membrány erytrocytu

Red cell abnormalities	Causes	Red cell abnormalities	Causes
 Normal		 Spherocyte	Hereditary spherocytosis autoimmune haemolytic anaemia, septicaemia
 Macrocyte	Liver disease, alcoholism. Oval in megaloblastic anaemia	 Fragments	DIC, microangiopathy, HUS, TTP, burns, cardiac valves
 Target cell	Iron deficiency, liver disease, haemoglobinopathies, post-splenectomy	 Elliptocyte	Hereditary elliptocytosis
 Stomatocyte	Liver disease, alcoholism	 Tear drop poikilocyte	Myelofibrosis, extramedullary haemopoiesis
 Pencil cell	Iron deficiency	 Basket cell	Oxidant damage—e.g. G6PD deficiency, unstable haemoglobin
 Echinocyte	Liver disease, post-splenectomy	 Howell-Jolly body	Hyposplenism, post- splenectomy
 Acanthocyte	Liver disease, abetalipoprotein- aemia, renal failure	 Basophilic stippling	Haemoglobinopathy, lead poisoning, myelodysplasia, haemolytic anaemia
 Sickle cell	Sickle cell anaemia	 Malarial parasite	Malaria. Other intra-erythrocytic parasites include <i>Bartonella bacilliformis</i> , babesiosis
 Microcyte	Iron deficiency, haemoglobinopathy	 Siderotic granules (Pappenheimer bodies)	Disordered iron metabolism e.g. sideroblastic anaemia, post-splenectomy

# Klasifikace anémií obecně

Morfologická

Patofyziologická

Pracovní +  
předběžná diff. dg

Vyšetření

Nezbytná pro  
zahájení cílené  
terapie

# Morfologická klasifikace

## MCV:

↓ 84 fl - mikrocytární

84-95 fl - normocytární

↑ 96 fl - makrocytární

## RDW :

> 15,2 - s anizocytózou

< 15,2 - homogenní

## MCH:

28 - 34 pg

normochromní

< 28 pg hypochromní

# Mikrocytární hypochromní anemie

- sideropenické
- fragmentační HA
- $\beta$ -talasémie homozygot

RDW > 15,2

- 
- ACD
  - $\beta$ -talasémie heterozygot
  - sideroblastické

RDW < 15,2



# Normocytární normochromní anemie

- incipientní sideropenické
- sy myelofibrózy

RDW > 15,2

- 
- hereditární sférocytoza
  - aplastická anemie
  - ACD v počínajících stádiích
  - akutní poztrátová
  - sideroblastické

RDW < 15,2

# Makrocytární normochromní anemie

- perniciozní anemie
  - těhotenské megaloblastové a.
  - sideroblastické a.
  - AIHA
- 

RDW > 15,2

- AA
- MDS
- ci jater, hypotyreóza

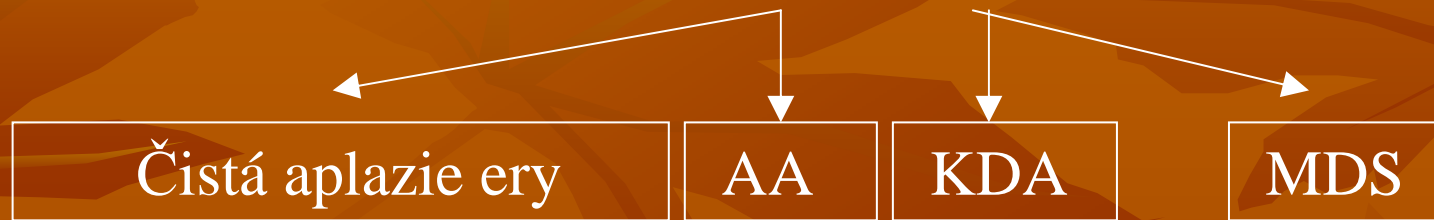
RDW < 15,2

# Patofyziologická klasifikace

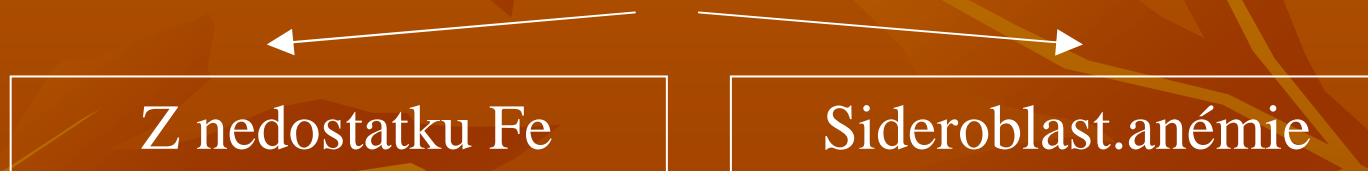
1. Anemie z poruchy tvorby erytrocytů
2. Anemie ze zvýšené ztráty erytrocytů
3. Akutní posthemorhagická anemie

# Anemie z poruchy tvorby erytrocytů

## 1. Porucha proliferace a diferenciace



## 2. Porucha syntézy hemu



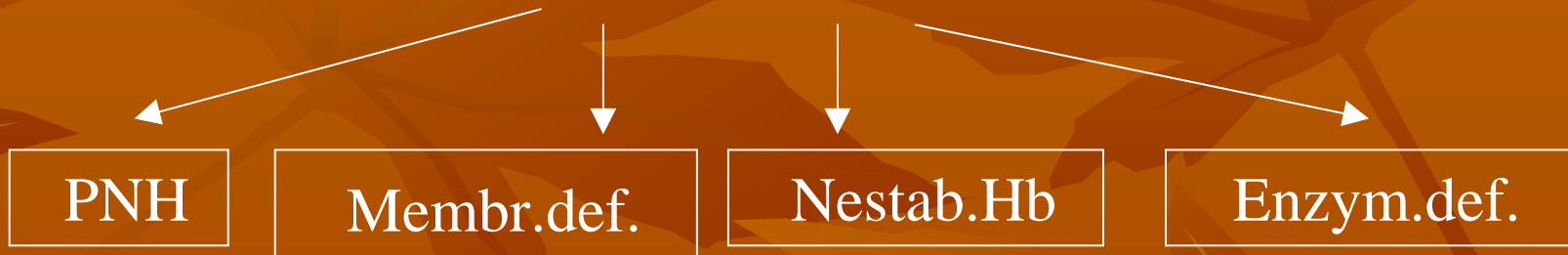
## 3. Porucha syntézy DNA: megaloblastové

## 4. Porucha syntézy globinu



# Anemie ze zvýšené ztráty ery

## Korpuskulární HA



## Extrakorpuskulární HA



# Prevalence různých typů anemie u dospělých

Sideropenická anemie 25 %

Anemie chronických chorob 25 %

Akutní posthemoragická a. 25 %

Megaloblastické anemie 10 %

Hemolytické anemie < 10%

Selhání kostní dřeně < 10%

The background of the slide is a solid dark brown color with a pattern of lighter brown, stylized autumn leaves scattered across it. The leaves have prominent veins and are oriented in various directions, creating a textured, organic feel.

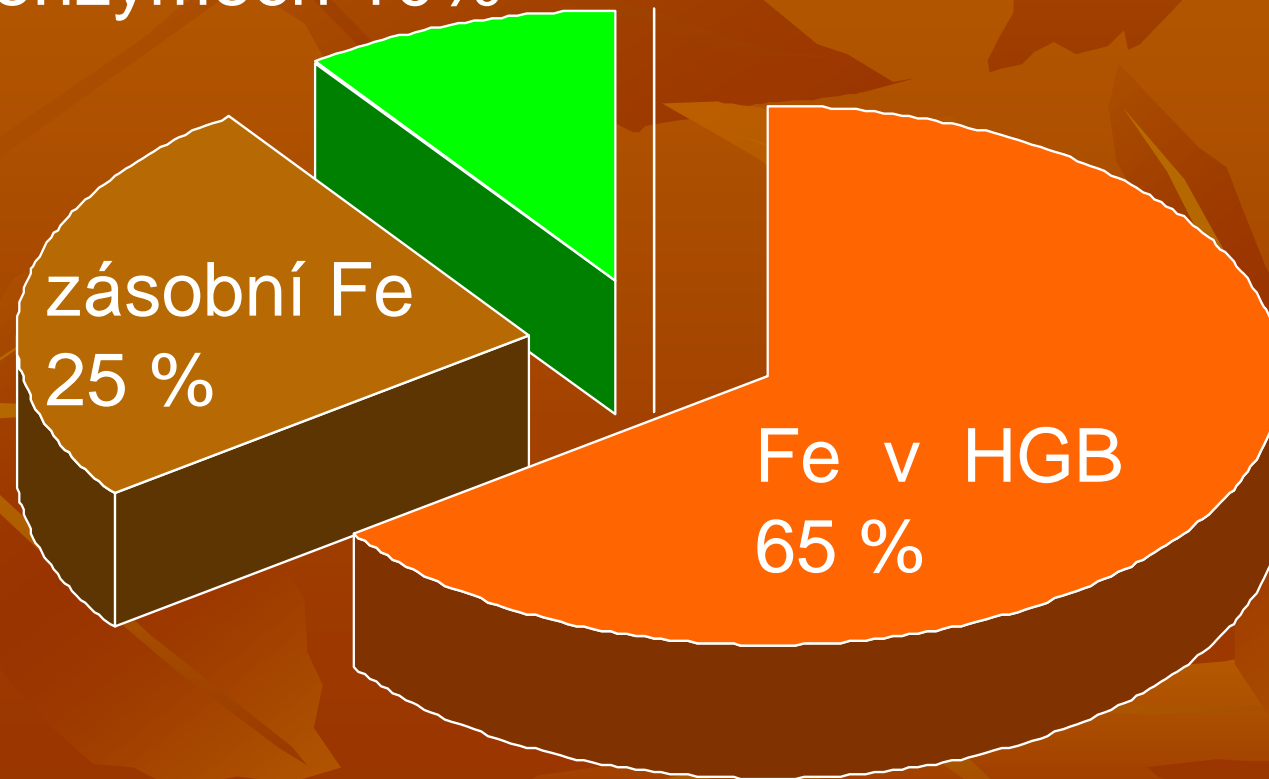
# **Sideropenická anemie**

# Rozložení Fe v lidském organismu

celkový obsah 4 g

Fe v enzymech 10%

transportní Fe 0,1 %



zásobní Fe  
25 %

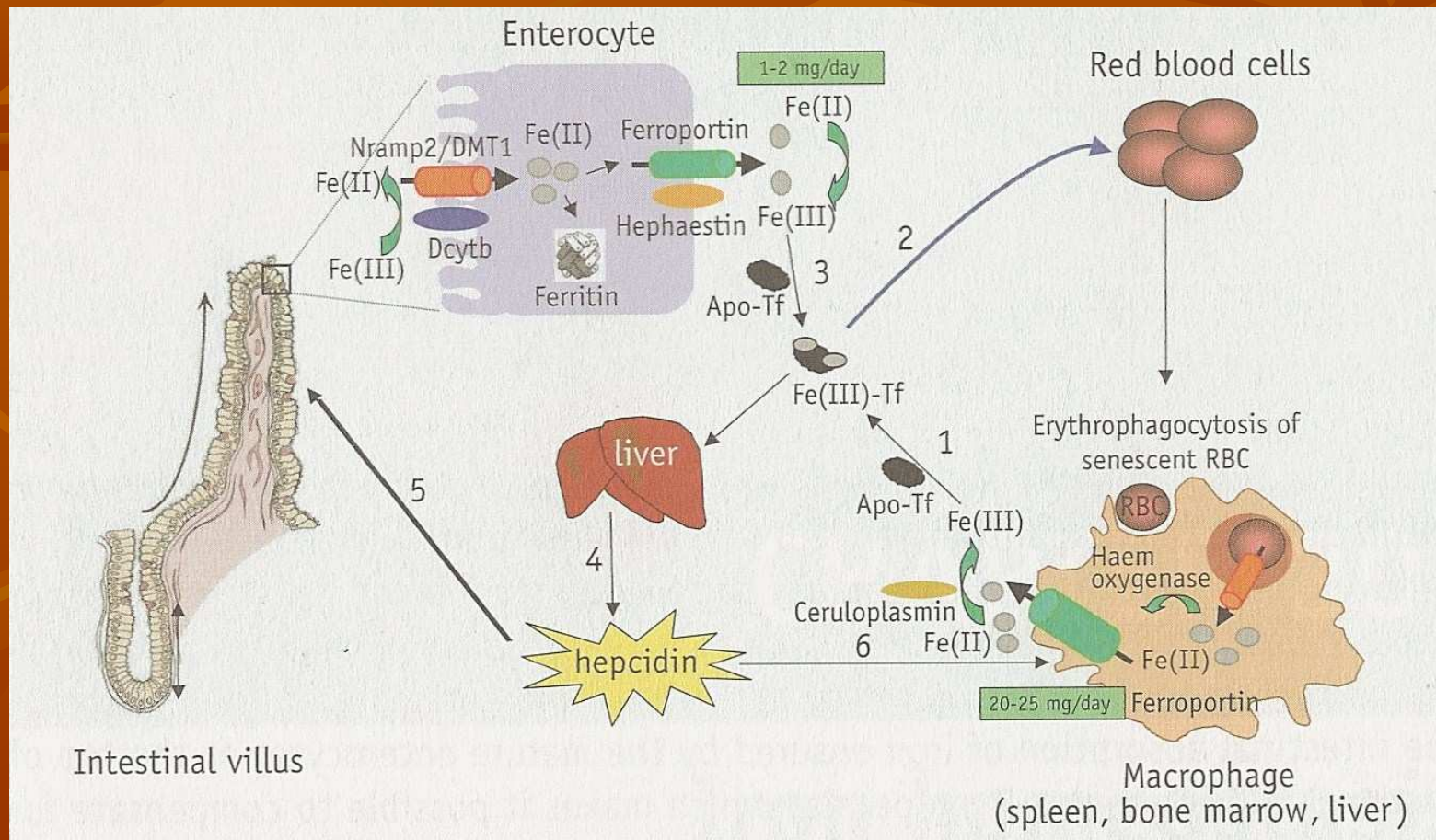
Fe v HGB  
65 %



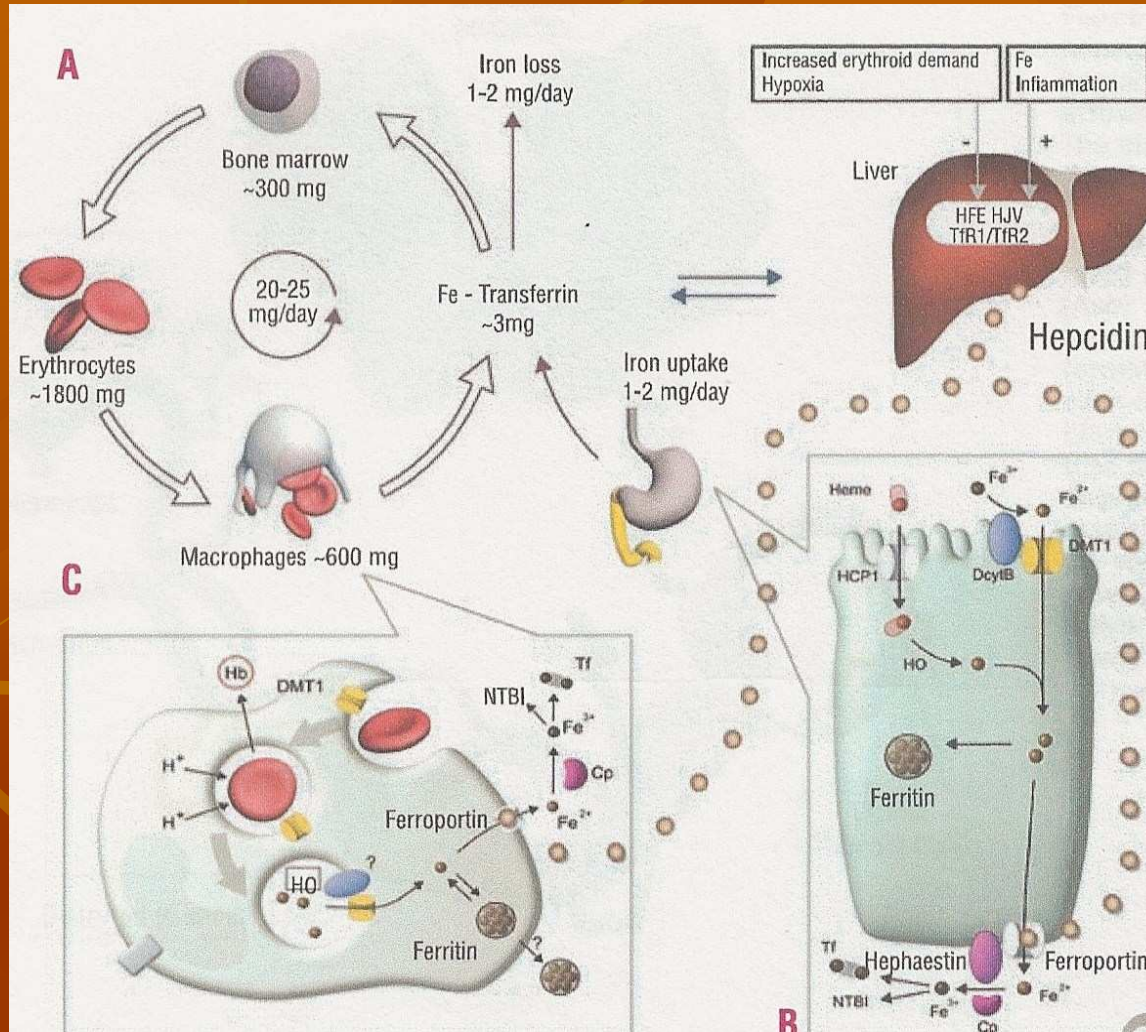
# Příjem Fe ve stravě

- Denní příjem Fe ve stravě 10-20 mg
- Resorbované množství 10 %
- Faktory podporující vstřebávání anorg. Fe
  - vitamin C
  - bílkoviny masa
- Faktory inhibující vstřebávání Fe
  - fytáty : cereálie, oříšky, luštěniny
  - polyfenoly : čaj, zelenina, luštěniny
  - rostlinné bílkoviny : sója, oříšky
  - vápník : mléko, sýry, kalcium

# Homeostáza Fe



# Homeostáza Fe



(Kemna E.H.J.M. et al. Hepcidin: from discovery to diferencial diagnosis. 2008)



# Nedostatek železa

3 stupně nedostatku Fe:

- **Prelatentní sideropenie**- postupné snižování zásob Fe, není ovlivněna dodávka Fe do erytroblastů KD
- **Latentní sideropenie**- zásoby Fe jsou vyčerpány, snížena dodávka pro erytropoezu, není anemie
- **Manifestní sideropenie**- rozvoj anemie z nedostatku Fe

# Rozlišení stádií deficitu Fe

## Prelatentní    Latentní    Manifestní

Fe	<i>umol / l</i>	norm.	< 12	< 10
CVK-Fe		norm.	> 70	> 74
Sat <sub>CVK-Fe</sub>	%	norm.	< 15	< 10
Ferritin		< 20	< 15	< 10
<i>norma 20-200 ug / l</i>				
Zásobní Fe		lehce ↓	středně ↓	výrazně ↓
Fe v ery		norm.	lehce ↓	výrazně ↓

# Indexy erytrocytů podle stupně deficitu Fe

	Prelatentní	Latentní	Manifestní
MCV	norm.	78 - 83	< 78
MCHC	norm.	norm.	< 320
MCH	norm.	25 - 28	< 25

# Ferritin a diagnóza deficitu Fe

- Koncentrace ferritinu v séru je nejvýznamnější hodnotou pro diagnózu deficitu Fe
- Ferritin je však také protein akutní fáze!
  - nemusí být snížený u chronického zánětu
  - ferritin > 100 ug/l činí deficit Fe nepravděpodobným
- Diagnóza deficitu Fe při zánětu nebo nádoru
  - snížená saturace transferinu
  - vyšetření kostní dřeně
  - terapeutický test: léčba Fe po dobu 3 týdnů

# Hodnocení nehemového Fe v kostní dřeni

siderocyty

erythrocyty se zelenomodrými  
granuly v cytoplazmě

sideroblasty

erythroblasty (polychromní)  
1-3 granula (norma 20-60%)

prstenčité  
sideroblasty

četná zrnka vytvářejí kolem  
jádra prstenec

siderofágy

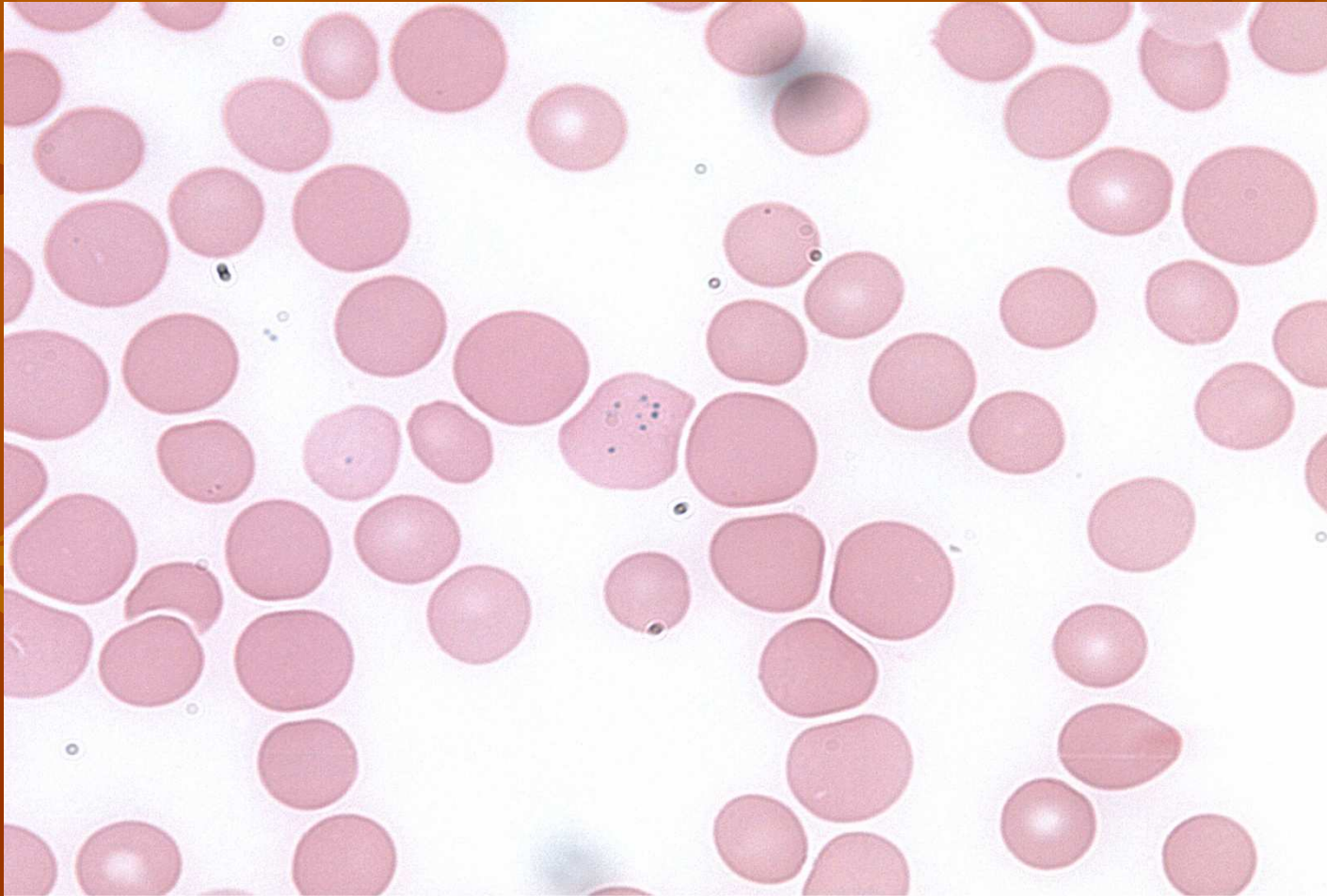
makrofágy

extracel. Fe

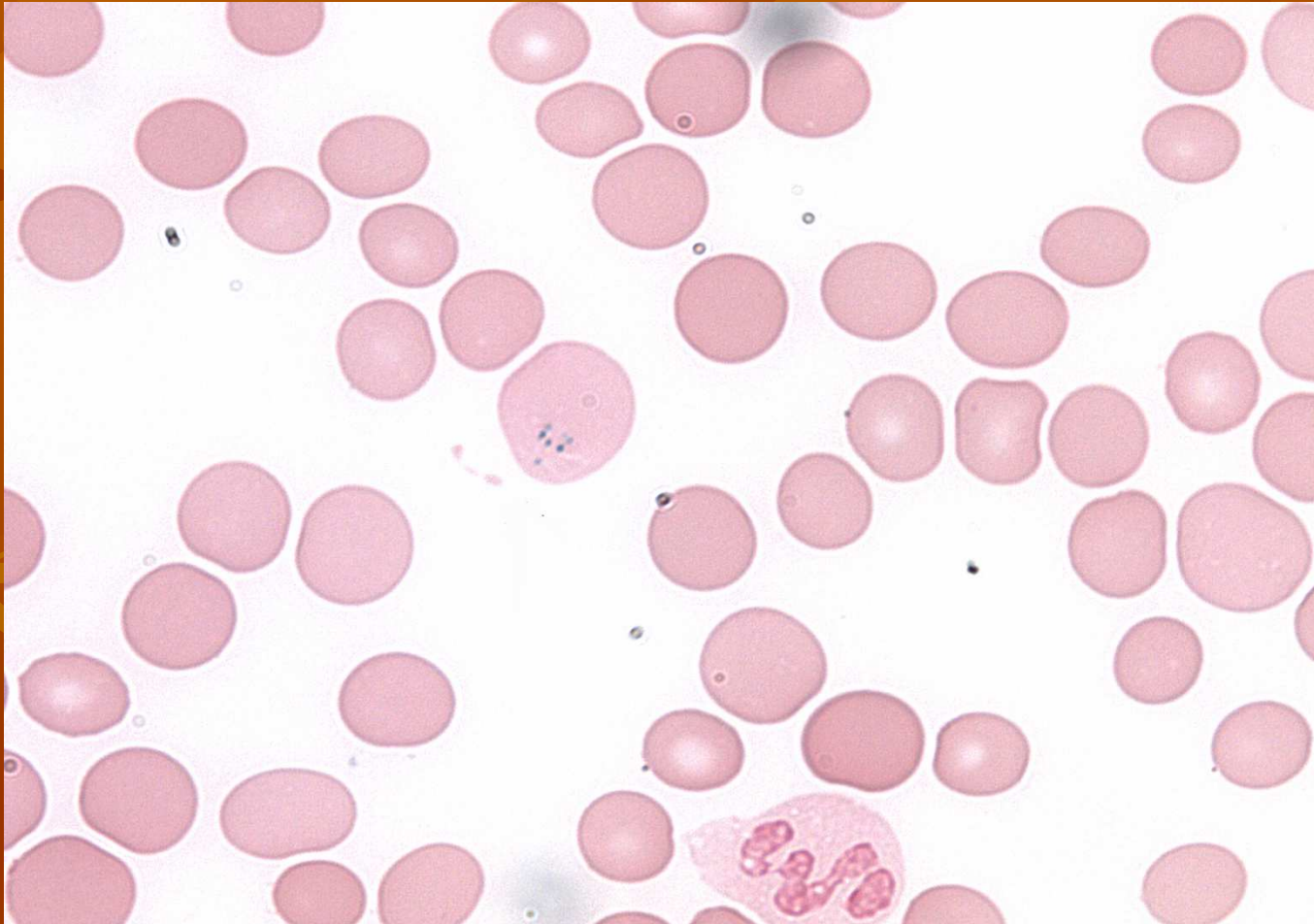
přítomno, ojedinělé nebo  
nepřítomno



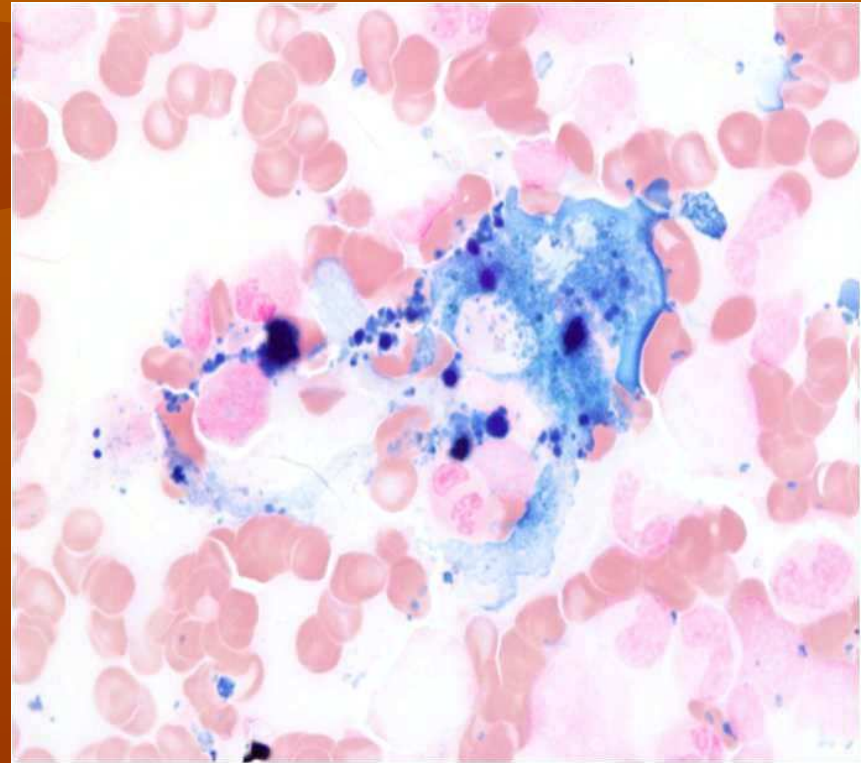
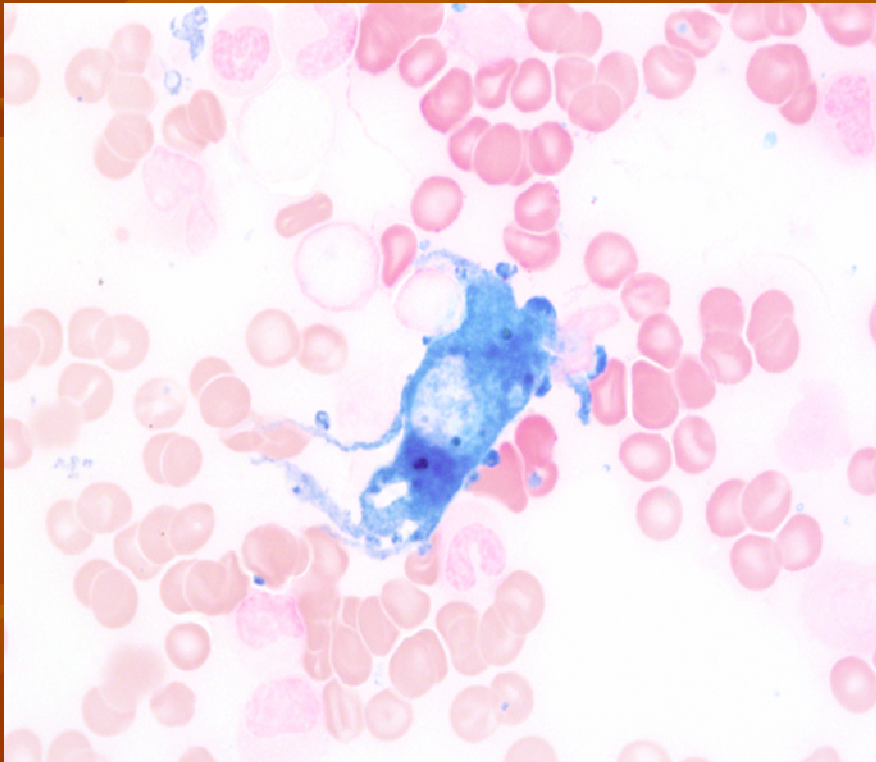
# Siderocyty



# Siderocyty

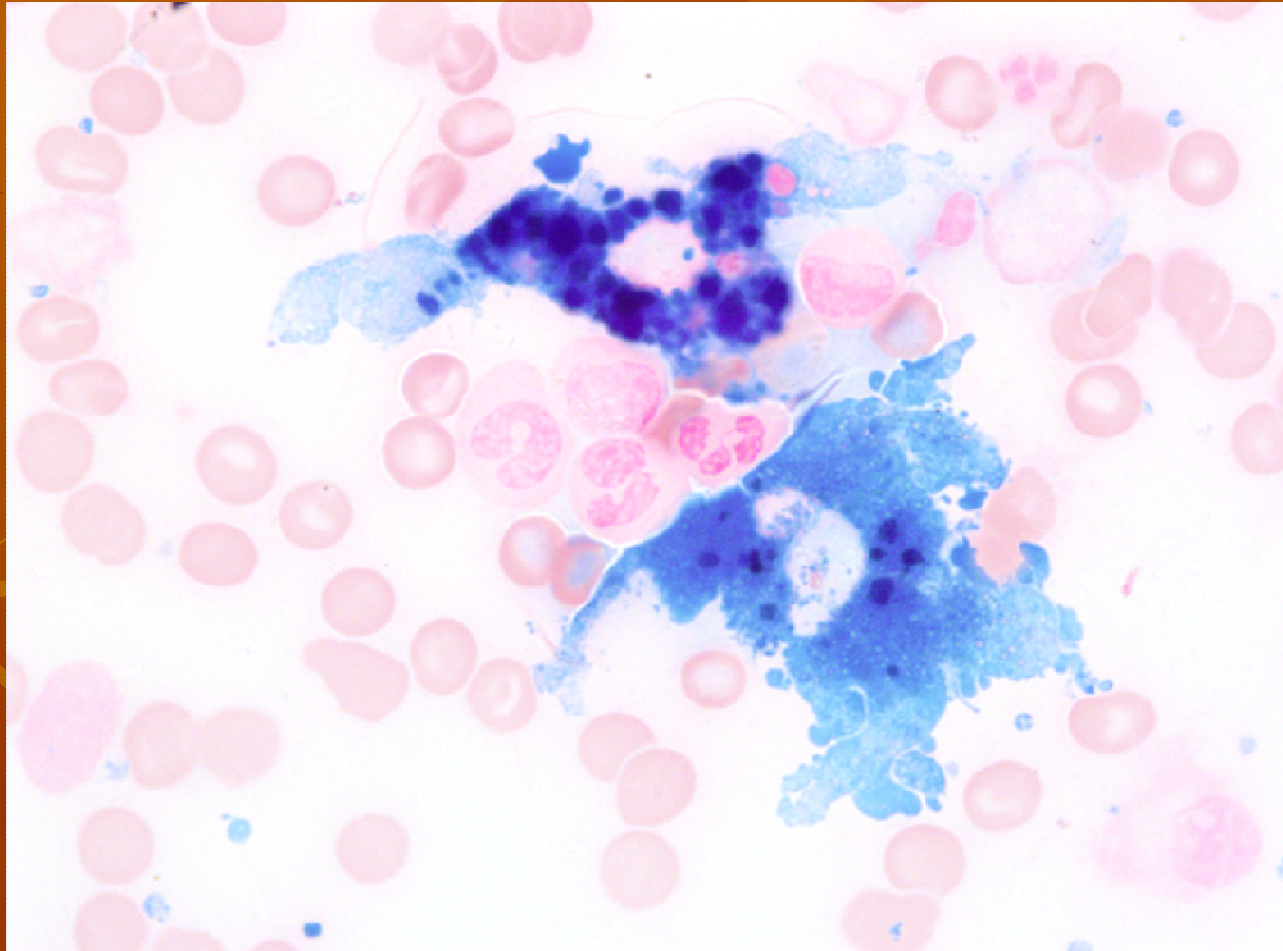


# Zásobní Fe (ACD)

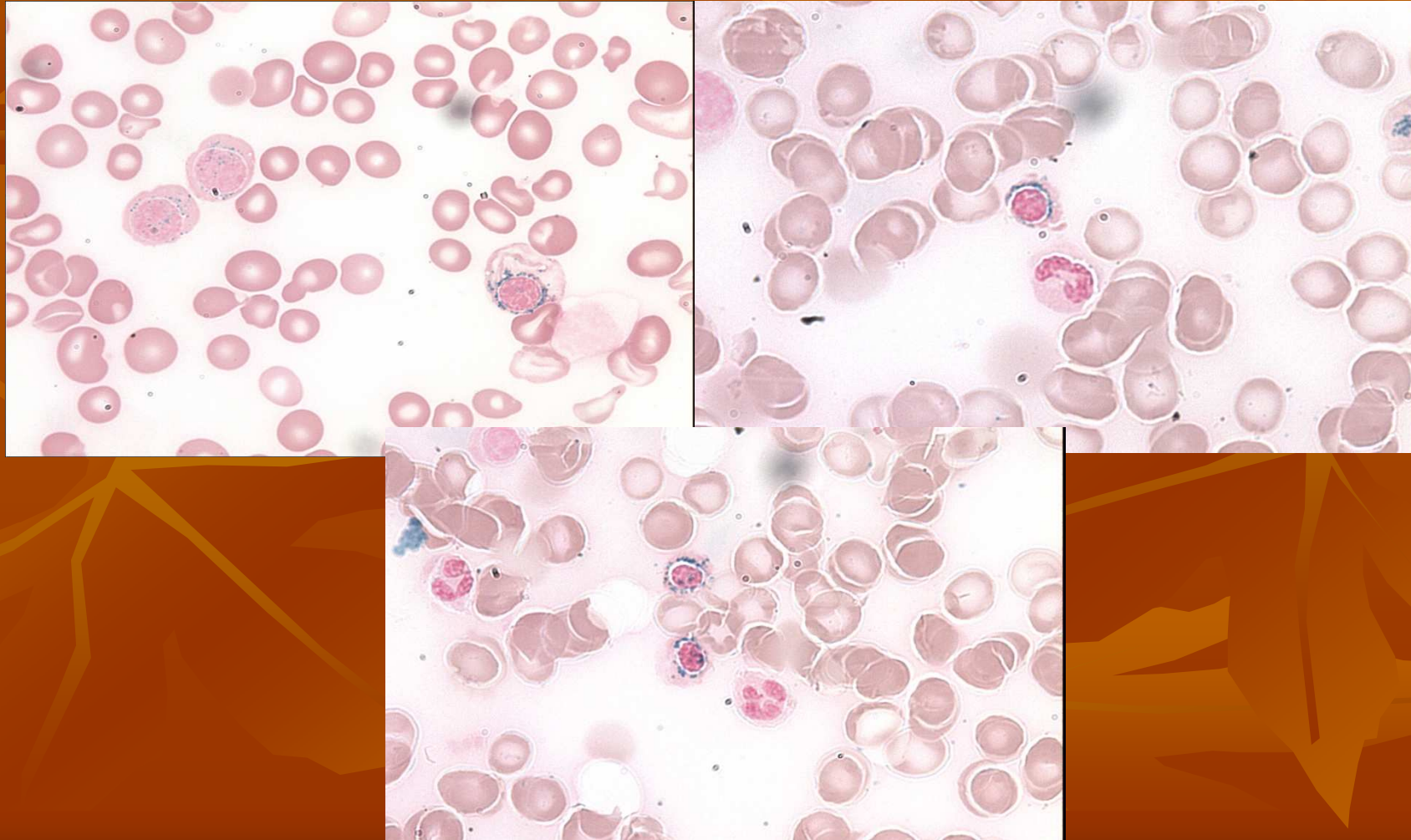




# Zásobní Fe (ACD)

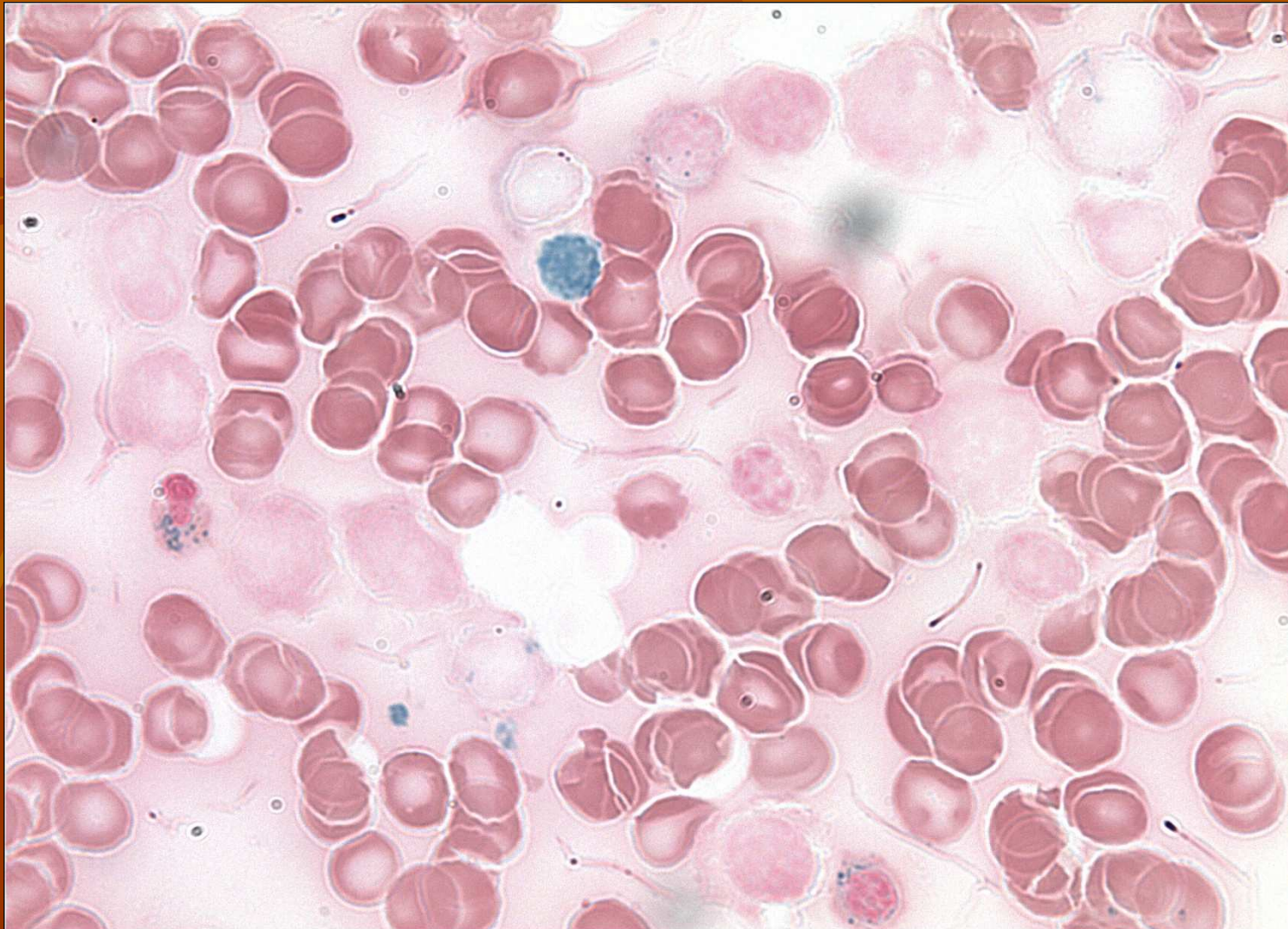


# Prstenčité sideroblasty



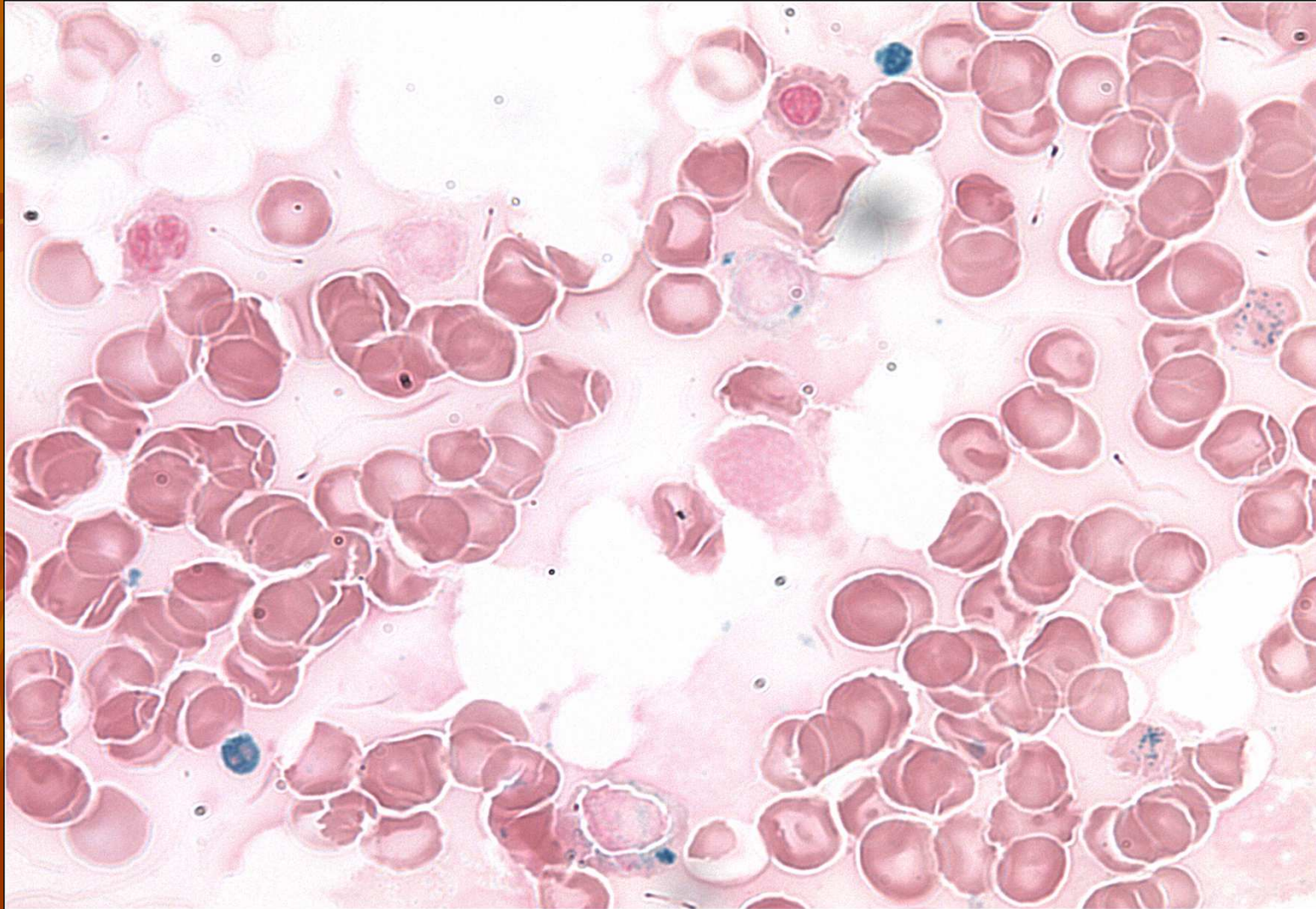


# Extracelulární Fe





# Extracelulární Fe



# Další laboratorní známky sideropenické anemie

- Anizocytóza, poikilocytóza, anulocyty
- Počet retikulocytů normální / mírně zvýšený
- V kostní dřeni snížený počet siderofágů i sideroblastů
- Zvýšená hladina solubilních receptorů transferinu (neovlivněna reakcí akutní fáze)
- Počet trombocytů bývá zvýšen (cca  $400 \times 10^9/l$ )



# Solubilní transferinové receptory

- transferinový receptor - na membráně erytroidních prekurzorů
  - přenos komplexu „Fe- transferin“ do nitra buňky
  - více než 80% hladiny sTfR v séru z erytroidních prekurzorů (výše odráží intenzitu erytropoezy)
  - u ACD snížení exprese TfR na povrchu erytroidních prekurzorů
- sTfR nejsou ovlivněny zánětem, nádorem
- neumožňuje spolehlivé odlišení ACD a sideropenické anemie
- účelnější je výpočet tzv. transferin. receptor/ferritinový index (TfR/F-index = S-sTfR/log S-ferritin)...senzitivní a specifický ukazatel stavu funkčního železa

*(Fitzsimons a kol. Erythroblasts iron metabolismu and serum soluble transferin receptor values in the anaemia od rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 2002)*

- index málo senzitivní a specifický, upřednostňována Perlsova reakce v KD

*(Wians a kol. Discriminating between iron deficiency anaemia and anaemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs. transferrin receptor concentration. Am J Clin Pathol, 2001)*

# Příznaky sideropenické anemie

- Únava, závratě, palpitace, dušnost, bolesti hlavy, ospalost, zimomřivost
- Poruchy chování
  - iritabilita, ztráta pozornosti, zájmu
- Poruchy imunity
  - náchylnost k infekcím
- Pika (tendence k požívání neobvyklých substancí)
  - led, hlína, omítka
  - potravinová pika : syrové brambory, celer, petržel

## General Symptoms of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia

Tiredness, exhaustion



Nervousness, impaired concentration, forgetfulness, amnesic aphasia



Depressive moods, psychic lability



Headache in the morning



Increased sensitivity to cold, increased susceptibility to infection



Loss of appetite



Reduced performance



# Klinické příznaky sideropenické anemie

- Rýhované nehty, lomivé nehty, koilonychie
- Vypadávání vlasů
- Recidivující afty ústní sliznice
- Suchá kůže, pruritus
- Plummer-Winsonův syndrom
  - atrofie sliznic jazyka, pharyngu, jícnu
  - pálení jazyka, odynofagie
- Ragády ústních koutků



# Klinické příznaky sideropenické anémie - obrazem

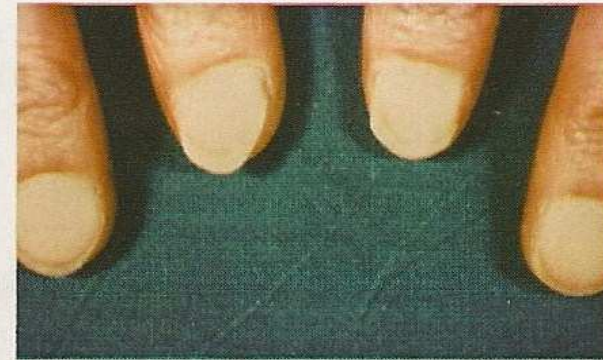
Clinical Signs of Iron Deficiency Anemia (source: Hoffbrand et al. 2003)



Dirty brown skin color



Angular stomatitis



Longitudinal grooves in finger nails



Smooth tongue



Typical spoon nails



Pallor of conjunctiva

# Gastrointestinální příčiny sideropenické anemie

- Léky
  - nesteroidní antireumatika, salicyláty, antikoagulancia
- Nádory žaludku, střeva, jícnu
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Céliakie
- Esofagitida, peptický vřed
  - jsou běžnými příčinami manifestního krvácení
  - ale neobvyklými příčinami okultního krvácení
- Teleangiektázie v oblasti GIT



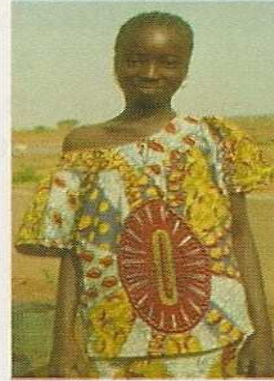
## Risk Groups for Iron Deficiency



Small children up to 2 years old (in wider sense up to preschool age)



Pregnant women



Girls after start of menstruation, young women



Elderly

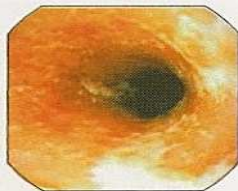


(Especially female) competitive athletes

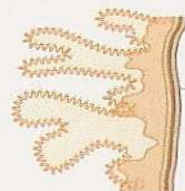


Vegetarians

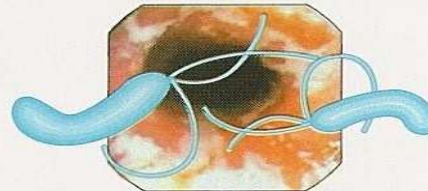
People with diseases in which iron absorption is reduced or which are accompanied by a chronic loss of blood, e.g.



Chronic inflammatory bowel disease



Celiac disease



Gastroduodenal ulcer (*Helicobacter pylori*)



Chronic blood loss (gastrointestinal, hematuria)



# **Anemie chronických chorob**



# Definice anemie chronických onemocnění

- ACD (anaemia of chronic disease)
- označení pro specifickou skupinu získaných anemií vyskytujících se u řady chronických onemocnění (trvajících déle než 1-2 měsíce)
- nezahrnuje anémie z krevních ztrát, hemolýzy, infiltrace kostní dřeně
- obvykle nejsou řazeny anémie provázející chronická jaterní, ledvinná či endokrinní on. (multifaktoriální etiologie, ACD je jen jednou z kauzálních příčin)

# Anemie chronických onemocnění

- poprvé popsána v 30. letech 20. století
- plně charakterizována až v 50. letech Cartwrightem a Wintrobem
- nejčastější typ anemie u hospitalizovaných pacientů a nemocných v pokročilém věku
- vysoká incidence, druhý nejčastější typ anemie po sideropenické anemii
- výskyt u více než 1/2 nemocných s ca, u zánětlivých stavů incidence klesá
- mezioborový problém
- často zaměňována za sideropenickou anemii a nesprávně léčena

# Etiologie anemie chronických onemocnění

- *Chronické infekce* (osteomyelitida, chronický zánět ledvin a močových cest, infekce HIV, chronické kožní procesy- dekubity, bércové vředy...)
- *Chronické neinfekční zánětlivé stavy* (systémové onemocnění pojiva, nespecifické střevní záněty, glomerulonefritidy...)
- *Nádorová onemocnění* (solidní nádory a hematologické malignity)
- *Traumatické a pooperační stavy* (poškození teplem, stavy po transplantaci orgánů, chronické rejekce)

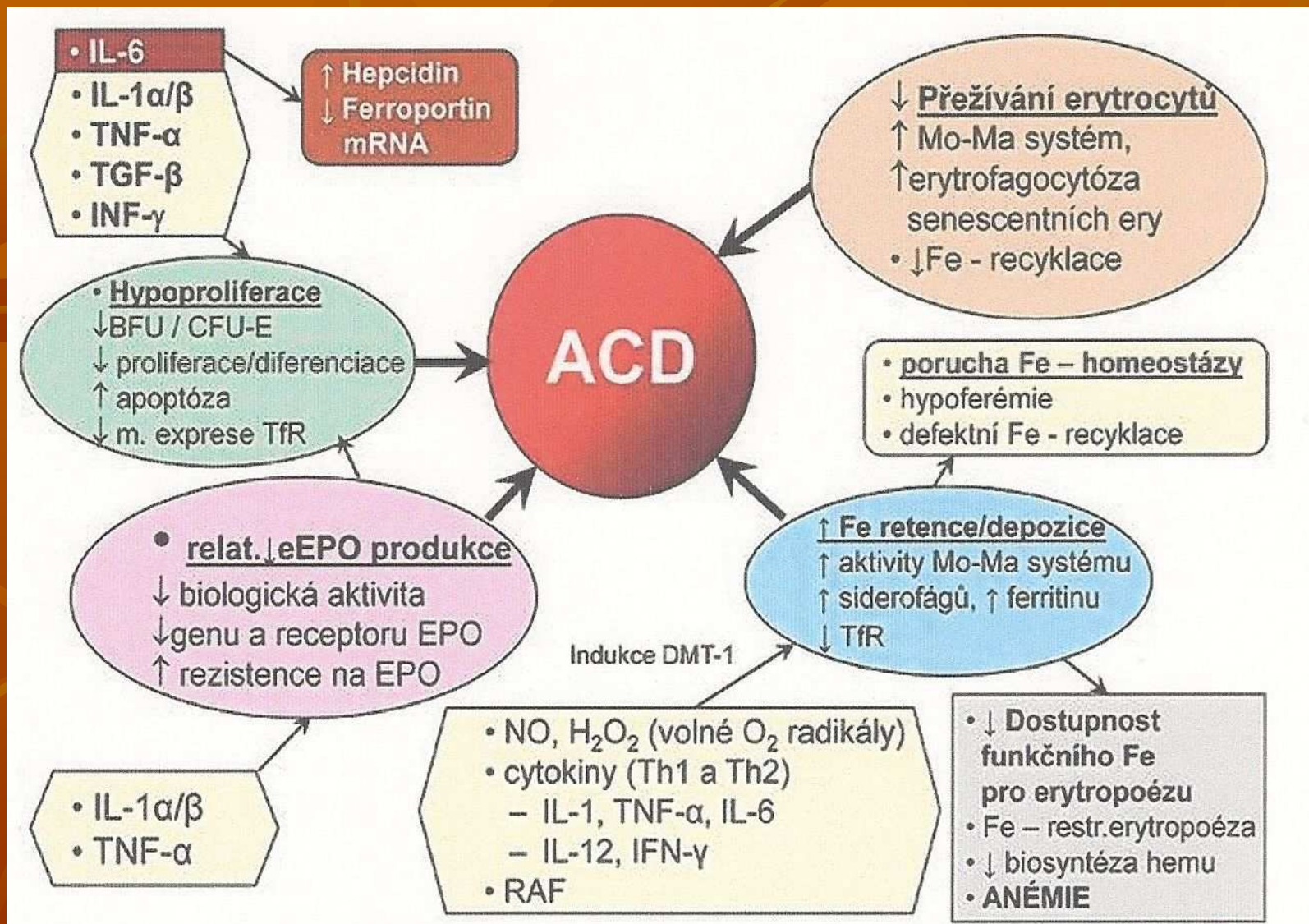
# Patogeneze anemie chronických onemocnění

- *Zvýšená produkce zánětlivých cytokinů* (TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 a IFN  $\gamma$ )
- *Zvýšená produkce hepcidinu v játrech* (centrální regulační protein pro metabolismus železa)



- vazbou zvýš. množství hepcidinu na feroportin I na bazální vrstvě enterocytů resp. monocyto-makrofágového systému je blokován přenos Fe přes tyto buněčné membrány a vzniká jeho relativní nedostatek pro erytropoezu
- suprese erytroidních progenitorů (BFU-E) i prekurzorů (CFU-E) pod vlivem IL-1, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  a  $\alpha$ -1 antitrypsinu (ale i vliv snížené dostupnosti Fe)
- je redukována tvorba endogenního erytropoetinu, resp. vzniká jeho relativní nedostatek – IL-1, TNF $\alpha$
- vzniká parciálně inefektivní erytropoeza a erytrofagocytóza- TNF $\alpha$ , přežívání erytrocytů je obvykle zkráceno



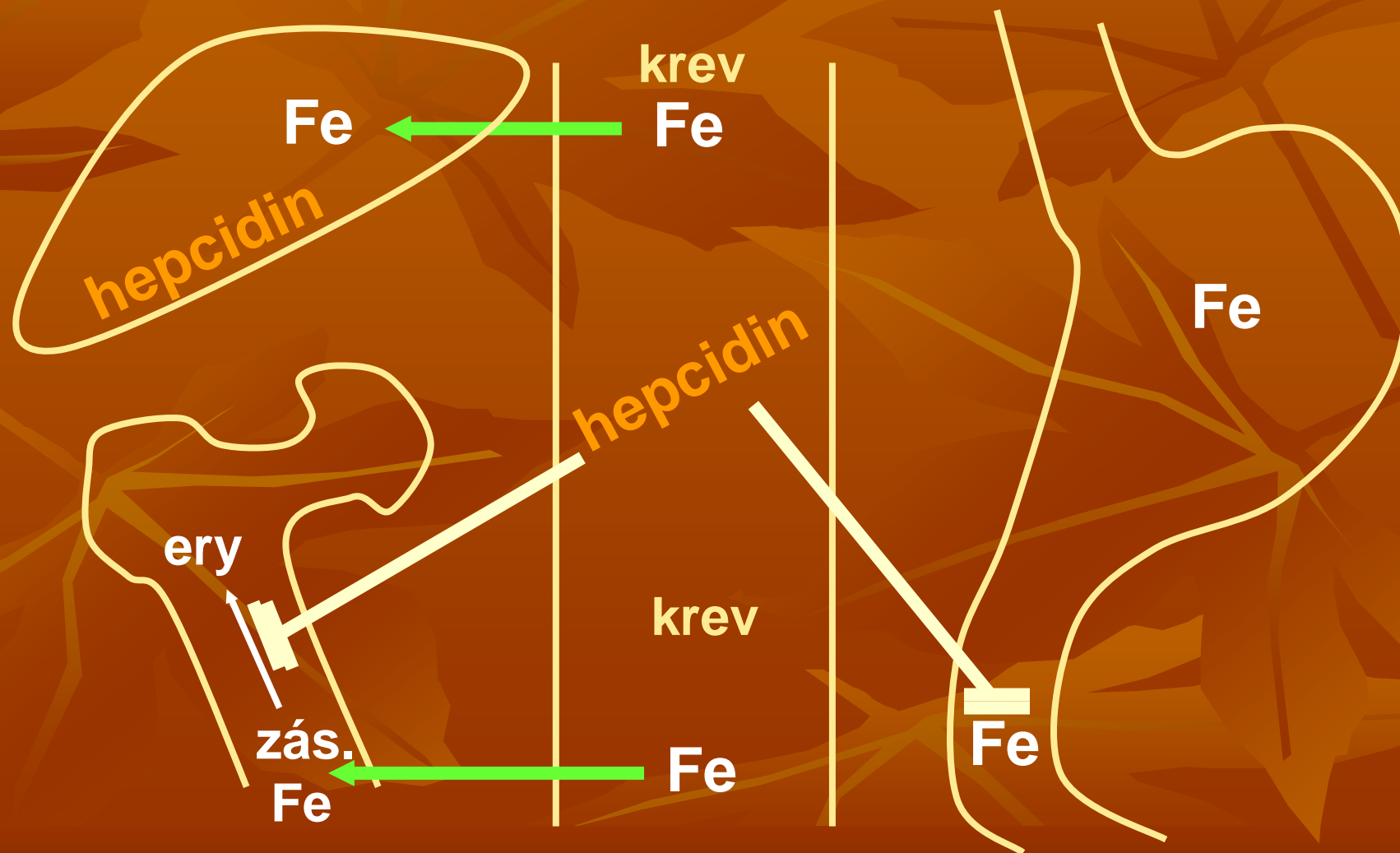


# Hepcidin

## - klíčová role při rozvoji ACD

- klíčový dynamický regulátor homeostázy železa
- podílí se na procesu rychlé degradace ferroportinu (transmembránový přenašeč Fe) v buňkách (makrofágy, enterocyty, hepatocyty)
- produkován v játrech
  - při zánětu a u nádorů (působením IL-6)
  - při vysokém přívodu Fe
- negativní regulátor procesu absorpce Fe v enterocytech a uvolňování Fe v monocyto-makrofágovém systému
- pokles hladiny Fe v krvi může být přitom mechanismem přirozené imunity - antimikrobiální peptid

# Účinek hepcidinu na přesuny Fe v organismu



# Problémy diferenciální diagnostiky mezi anemií sideropenickou a anemií chronických chorob

A. sideropenická  
mikrocytární  
hypochromní

---

zpočátku může být  
normocytární  
normochromní

A. chronických chorob  
normocytární  
normochromní

---

30% nemocných  
má MCV <84 fl  
50% nemocných  
má MCHC <320 g/l



# Diferenciální diagnostika

mezi a.sideropenickou a a.chron.chorob

A. sideropenická

ACD

Fe	nízké	nízké
CVK	vysoká	norm./nižší
Sat.	velmi nízká	snížená
Ferritin	nízký	norm./vysoký
Siderobl.KD	0	5 - 20 %
Sol.rec.transf.	vysoké	norm./nízké

# Diagnoza deficitu Fe při a.chr.chor.

saturace transferinu Fe

snížená

resorpční křivka Fe

zvýšená

erytrocytární Zn-protoporfyrin

zvýšený

marker Fe-deficitní erythropoezy

hypochromní ery v perif. krvi

> 10 %

marker Fe-deficitní erythropoezy

norma < 2,5%

ferritin v séru

< 50 µg/l

solubilní receptory transferinu

zvýšené

problém standardizace metody

před léčbou EPO

Fe v kostní dřeni

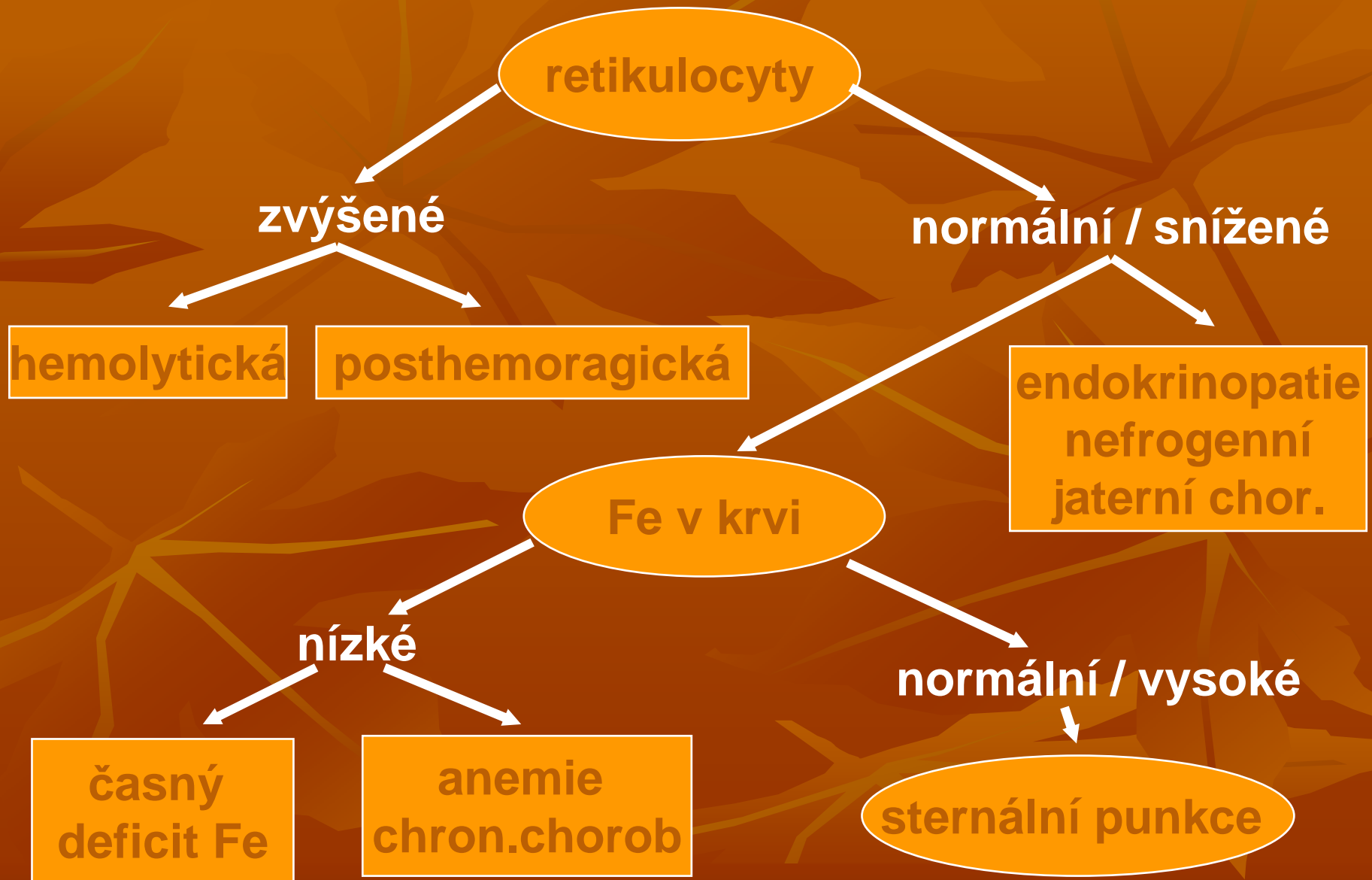
snížené

zlatý standard

# Další známky anemie chronických chorob

- Není výrazná anizocytóza
- Dřeň je normálně buněčná (nejsou-li metastázy)
  - není zmnožení erythropoezy
- Fe v makrofázích kostní dřeně je normální nebo i zvýšené (makrofágy vyplněné železem)
- Na rozdíl od anemie sideropenické
  - resorpční křivka Fe není zvýšená
  - solubilní receptory transferinu nejsou zvýšené
- Je-li u anemie chronických chorob ferritin  $< 50 \text{ ug/l}$ , je pravděpodobný současný deficit Fe

# Normochromní normocytární anemie



The background of the slide is a solid dark brown color with a pattern of lighter brown, stylized autumn leaves scattered across it. The leaves have prominent veins and are oriented in various directions, creating a textured, organic feel.

# Makrocytární anemie

# Rozdělení makrocytárních anemií

## MCV > 96 fl

- **Megaloblastické**

- porucha syntézy DNA

- deficit vitamínu B<sub>12</sub> / kyseliny listové

- 30-50% všech makrocytárních anemií

- vrozené poruchy syntézy DNA

- léky indukovaná

- methotrexat, cytosin-arabinosid, cyklofosfamid

- toxická porucha syntézy DNA (arsen)

- **Nemegaloblastické**

- syntéza DNA není porušena

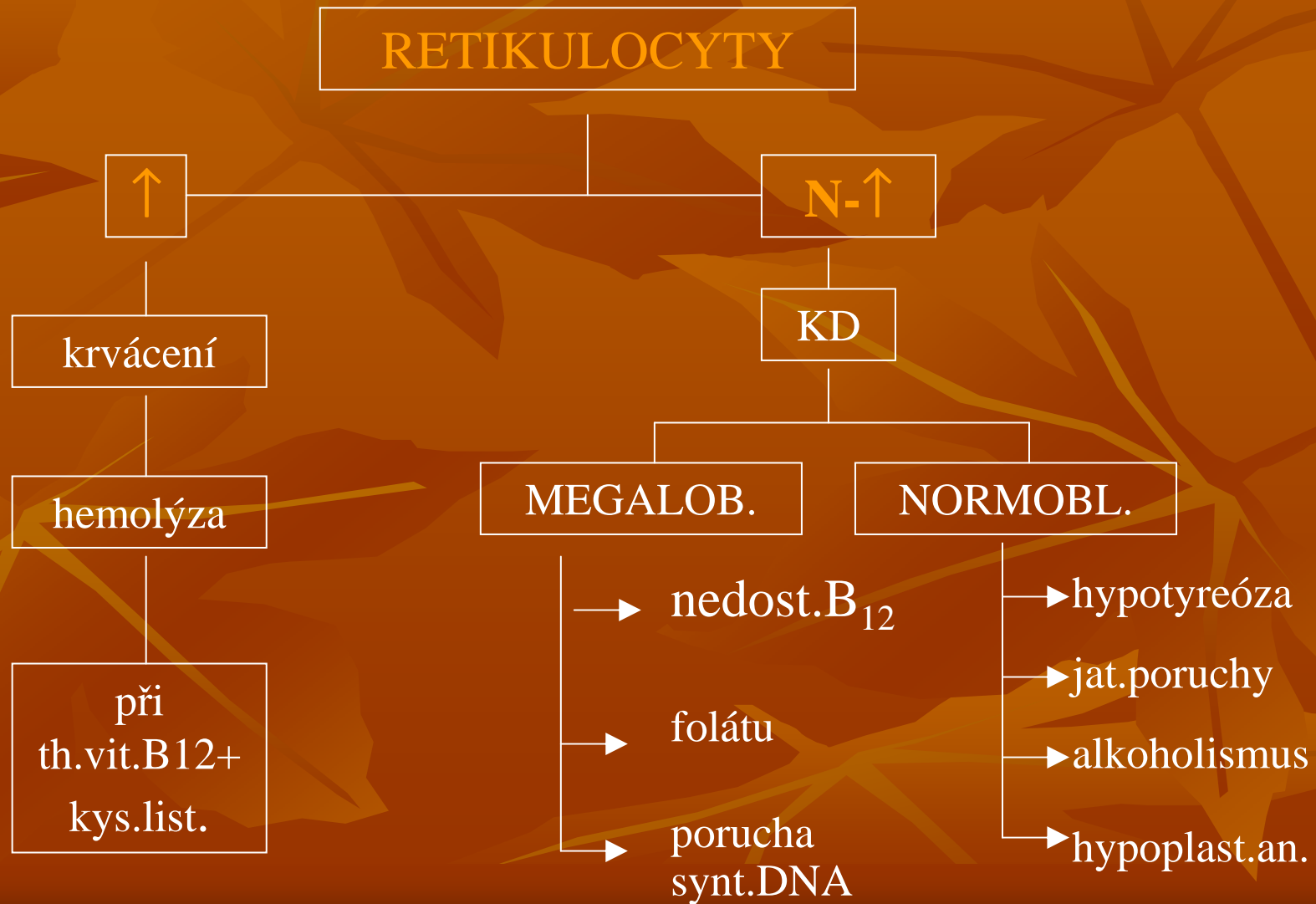
# Megaloblastové anémie

skupina anem.sy různé patogeneze vyznačující se megaloblastovou přestavbou v KD

## Etiologie:

- porucha metabolismu vit. B<sub>12</sub> nebo kys. list.
- porucha syntézy DNA - působení léků (antimetabolity, cytostatika)
- porucha v genetickém vybavení bb. (MDS)

# Makrocytární anémie - schéma





# Nemegaloblastové makrocytární a.

- akcelerovaná erythropoeza
  - hemolytické anemie
  - posthemorrhagické anemie
- zvětšený povrch erytrocytů
  - jaterní choroby, obstrukční ikterus
  - splenektomie
- dysplastické anémie
- alkoholismus (makrocytoza i bez anemie)
- hypothyreoza
- CHOPN
- artefakt (hyperglykémie, vysoká leukocytoza)

# Perniciozní anemie

- vysoký výskyt ve Skandinávii
  - incidence 10 / 100 tis. obyv.
- průměrný věk při dg. 60 let
  - zřídka před 30.rokem věku
- ženy / muži 1,4:1
- průměrná doba od počátku příznaků do diagnózy 15 měsíců

# Klinické příznaky perniciozní anemie

Klasická triáda příznaků na počátku

- slabost
- bolavý jazyk
- parestezie

# Hlavní klinické příznaky při zjištění dg perniciozní anemie

■ příznaky anemie	58%
■ parestesie	13 %
■ zažívací potíže	11 %
■ bolavý jazyk / ústa	7 %
■ ztráta hmotnosti	5 %
■ poruchy chůze	3 %
■ ostatní	3 %

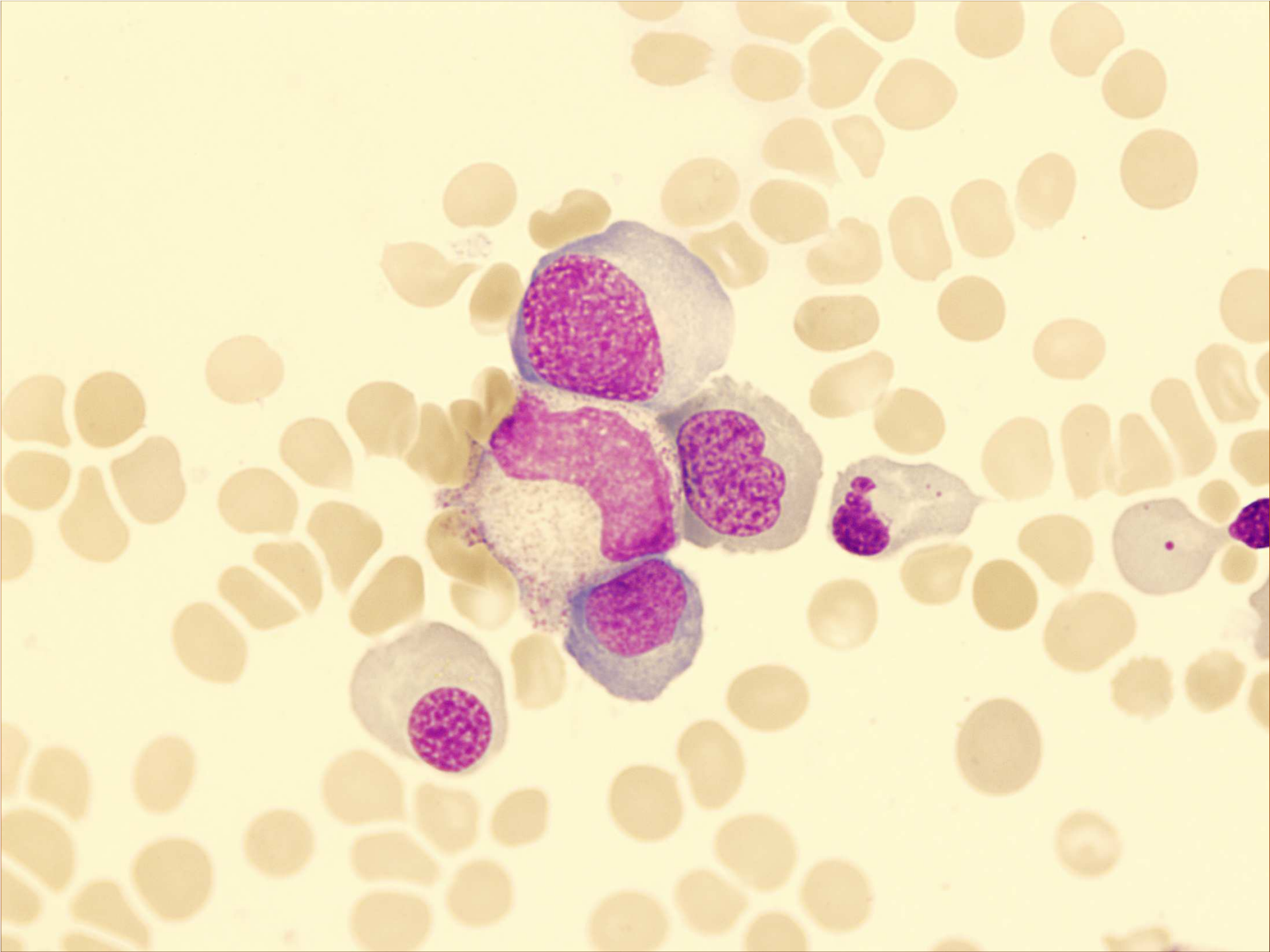
# Objektivní nález u perniciozní anemie

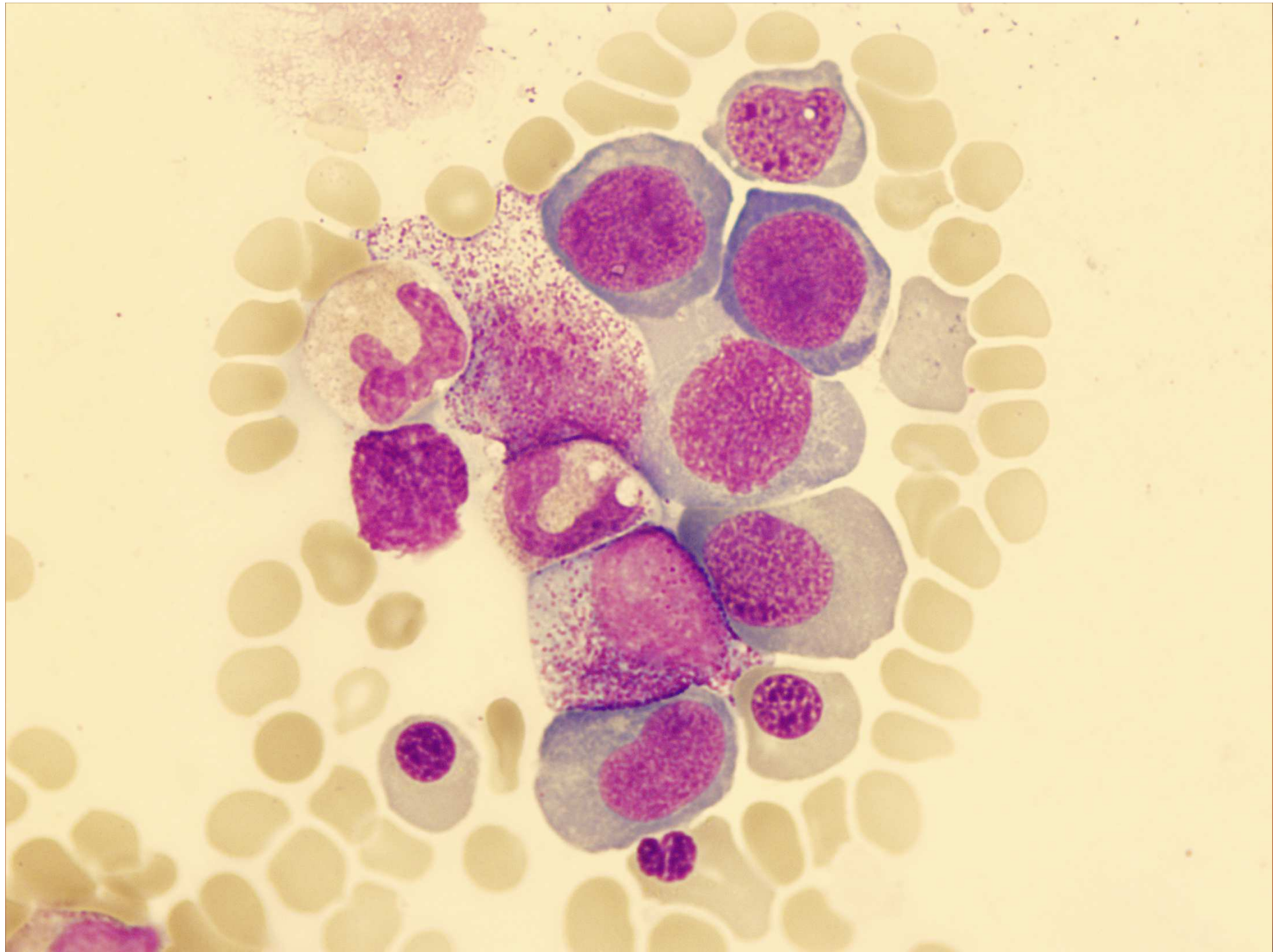
- světle žlutá kůže
- jazyk vzhledu syrového masa
- neurologické projevy
  - poruchy rovnováhy
  - výrazná slabost
  - spasticita



# Laboratorní nález u perniciozní anemie

- makrocytoza předchází anemii
  - MCV 110-130 fl (až 160 fl)
  - MCHC v normě
- leukopenie, neutropenie
- trombocytopenie
  - abnormální tvary / velké trombocyty
- Fe v séru středně zvýšené
- hyperplastická kostní dřeň
  - megaloblastická erythropoeza





# Protilátky u perniciozní anemie

- proti parietálním bb. 84 %
  - v séru
  - v žaludeční šťávě
  - zdraví muži v séru 5-10 %
  - zdravé ženy v séru 15-20 %
- proti vnitřnímu faktoru 56 %
- proti štítné žláze 55 %

The background of the slide is a solid dark brown color with a pattern of lighter brown, stylized autumn leaves scattered across it. The leaves have prominent veins and are oriented in various directions, creating a textured, organic feel.

# Hemolytické anemie



# Laboratorní známky hemolýzy

nepřímý  
bilirubin

LD

pokles  
HGB

retikulocyty

makrocytóza

známky  
destrukce  
erytrocytů

známky  
akcelerované  
erythropoezy

extra-  
vaskulární

intra-  
vaskulární

volný HGB v séru  
pokles haptoglobinu

# Rozdělení hemolytických anemií

RA, OA, červený KO mikroskopicky

korpuskulární

osmotická  
rezistence ery  
snížená

extrakorpuskulární

přímý antiglobulinový test  
PAT

pozitivní

negativní

autoimunitní

neimunitní

# Korpuskulární hemolytické anemie

- vrozené a získané (jen PNH)
- podle povahy postižení ery
  - z poruchy membrány ery
  - z poruchy metabolismu erytrocytů
  - z poruchy struktury hemoglobinu

# Hemolytické stavy s poruchou membrány erytrocytů

- hereditární sférocytóza
- hereditární eliptocytóza
- hereditární stomatocytóza
- hereditární akantocytóza
- paroxysmální noční hemoglobinurie

# Hemolytické stavy s poruchou metabolismu erytrocytů

- snížená aktivita enzymů v ery- zkrácené přežívání ery
- genetické odchylky- bodové mutace, inserce, delece
  - defekty enzymů anaerobní glykolýzy- defekt pyruvátkinázy, hexokinázy
  - defekty enzymů glutationového metabolismu- defekt G-6-PDH, glutationsyntetázy a glutathionreduktázy
  - defekty enzymů nukletidového metabolismu



# Hemolytické stavy z poruchy struktury hemoglobinu

- vrozené geneticky podmíněné poruchy primární struktury hemogl. řetězců – hemoglobinopatie
  - Hemoglobinopatie S
  - Hemoglobinopatie C
  - Choroby z Hb D,E
  - Choroby z nestabilních hemoglobinů
  - Hemoglobinopatie s hemoglobiny M
  - Hemoglobinopatie s hemoglobiny se zvýšenou afinitou ke kyslíku
  - Thalasemie alfa, beta

# Thalasemie

- anémie způsobené poruchou tvorby jednoho nebo více polypeptidových řetězců hemoglobinu
- vrozená dědičná on.
- poškození alfa řetězce- alfa thalasemie
- poškození beta řetězce- beta thalasemie

## Thalasemie- lab.nálezy

- mikrocytární hypochromní anémie
- anizocytoza
- poikilocytoza, bazofilní tečkování, terčovité erytrocyty, Howell-Jollyho tělíška
- haptoglobin snížen, zvýš. bili
- v KD lehká hyperplazie erytropoezy se zvýšenými zásobami železa

# Extrakorpuskulární hemolytické anemie

- **Imunitní hemolytické anemie**

- způsobené alloprotilátkami- protilátky namířené proti antigenním strukturám ery

1. akutní (intravaskulární) hemolytické potransfuzní reakce

2. pozdní potransfuzní hemolytická reakce

3. hemolytické on. novorozence

# Diferenciální diagnostika anemií z poruchy syntézy hemu

	a.sideropenická (IDA)	ACD	a. sidero blastická	thalasémie
S-Fe	↓	↓	↑	N- ↑
saturace transferinu	↓	↓- N	↑	N- ↑
S-ferritin (ug/l)	↓ (<20)	N- ↑	↑	↑
KD- sideroblasty	↓ (< 20%)	↓ (< 20%)	↑ (prstenčité)	N- ↑
KD- siderofágy	↓- 0	N- ↑	↑	N- ↑
S-sTfR	↑	N- ↓	↑	N- ↑
Elfo Hb	N	N	N	↑ Hb A2 N-↑ HbF



# Extrakorpuskulární hemolytické anemie

- **Imunitní hemolytické anemie**
  - způsobené autoprotilátkami
    1. autoimunní hemolytická anemie s tepelnými protilátkami (70%)
    2. autoimunní hemolytická anemie s chladovými protilátkami (10%)
    3. paroxysmální chladová hemoglobinurie (2%)
    4. polékové hemolytické anemie (12%)

# Extrakorpuskulární hemolytické anémie

- Neimunní hemolytické anémie

- z chemických a metabolických příčin-Cu, Pb, kyslík, jedy, nedostatek fosfátu
- z infekčních příčin- malárie, leptospiróza
- z fyzikálních příčin- popáleniny, umělé chlopně, extrakorporální oběh
- mikroangiopatické hemolytické anémie

# Hereditární sferocytóza

- Prevalence 20 : 100.000
- U 95% případů je pozitivní rodinná anamnéza
- Ikterus častý po narození (30-50%), později variabilní, podobně jako anemie
  - hemolytické krize (ikterus, horečka, bolesti břicha)
- Splenomegalie u 75 %
  - bez hepatomegalie
- Bilirubinová lithiáza v dospělosti u 40-80 %

# Autoimunitní hemolytická anemie

## AIHA

AIHA  
s tepelnými  
autoprotilátami

IgG  
nejsou monoklonální  
neváží komplement  
extravaskulární hemolýza

AIHA  
s chladovými  
autoprotilátkami

IgM  
často monoklonální  
váží komplement  
intravaskulární hemolýza

# AIHA s tepelnými protilátkami

## *základní onemocnění*

- systémová zánětlivá onemocnění
  - SLE, RA, sklerodermie, ulcerózní kolitida
- lymfoproliferativní maligní choroby
  - CLL, lymfomy, MM, Waldenstrom
- choroby s poruchami imunity
  - AIDS

# AIHA s tepelnými protilátkami

## *klinická manifestace*

- klinické formy různé
  - mírná anemie ....
  - až fatální fulminantní hemolýza
- nevysvětlená horečka, bolest břicha, bolest hlavy, anorexie, zmatenost
- tromboflebitida



# AIHA s tepelnými protilátkami

## *laboratorní obraz*

- PAT (Coombsův test) pozitivní v 95 %
  - jen IgG 20-66 %
  - IgG+C3 24-63 %
  - jen C3 7-14 %
  - PAT negativní 1-4 %
    - IgA zprostředkovaná hemolýza

# Mikroangiopatická hemolytická anemie, MAHA

## PAT negativní hemolytická anemie

- Trombotická trombocytopenická purpura  
TTP, m.Moschkowitz (1924)
- Hemolyticko-uremický syndrom, HUS
- Syndrom HELLP u těhotných žen

# Patofyziologie TTP / HUS

- Destičkové tromby v mikrocirkulaci
  - vWF + trombocyty + malé množství fibrinu
  - terminální arterioly a kapiláry
  - subendoteliální hyalinní depozita
  - normální hladiny koagulačních faktorů
  - konzumpční trombocytopenie
- Mechanická hemolýza, PAT negativní
  - schistocyty v periferní krvi mají sníženou deformabilitu

# Faktor von Willebrand (vWF) u TTP

- multimerní protein, syntetizovaný a skladovaný v endoteliálních buňkách
- poškozené endoteliální buňky uvolňují velké multimery vWF do krve
  - za normálních okolností jsou štěpené metaloproteázou ADAMTS13
- deficit metaloproteázy (u většiny pac. s TTP)
  - familiární
  - získaný
    - inhibující protilátka
    - uvolnění velkého množství multimerů vWF z poškozených endoteliálních buněk

# TTP / HUS

*příznaková pentáda*

- MAHA
- trombocytopenie
- horečka
- akutní selhání ledvin
- neurologická symptomatologie

# TTP / HUS

## *charakteristika syndromu*

- mladý věk: průměr 42 roků (18-72)
- dříve zdraví jedinci
- akutní začátek choroby
- fulminantní průběh
- choroba může být smrtelná
  - většina úmrtí nastává do 48 hodin
- incidence stoupá





# **Aplastická anemie**

# Aplastická anemie

- selhání hematopoetických kmenových buněk ve své schopnosti sebeobnovy a udržování konstantního poolu kmenových buněk
- hypocelularita kostní dřeně
- periferní cytopenie
- imunitní mechanismy- inhibice T-lymfocyty protilátkami nebo lymfokiny

# Aplastická anemie

## *charakteristika*

- chronické selhání kostní dřeně
  - liší se od agranulocytózy
  - liší se od čisté aplázie červené řady
    - pure red cell aplasia
- prázdná / tuková kostní dřeň
- nízké procento CD34+ buněk v KD
- nízký počet kolonií při kultivaci CFU-GM

# Aplastické anémie

## - dělení

- podle vzniku

- vrozené (Fanconiho, Blackfanova-Diamondova)
- získané: idiopatické  
sekundární

- podle závažnosti

- chronická cytopenie
- těžká aplastická anémie
- velmi těžká aplastická anémie

## Těžká forma aplastické anemie nálezy v periferní krvi

- granulocyty  $< 0,5 \times 10^9/l$
- retikulocyty  $< 1 \%$   
 $< 40 \times 10^9/l$
- trombocyty  $< 20 \times 10^9/l$

# Diferenciální diagnóza aplastické anemie

- akutní leukémie
- myelodysplastický syndrom
- perniciozní anemie
- paroxysmální noční hemoglobinurie
- Fanconiho vrozená anemie
- imunitní cytopenie



# Telehematologie

<http://telemedicina.med.muni.cz/telehematologie/>