

ANEMIE A TROMBOCYTOPENIE

MUDr. Kissová Jarmila, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie FN Brno

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU

ÚVOD

- ❑ **Anemie je definována jako snížení hladiny hemoglobinu pod 130 g/l u mužů a pod 120 g/l u žen**

(Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser 1968)

- ❑ **Klasifikace anemií je založena na:**

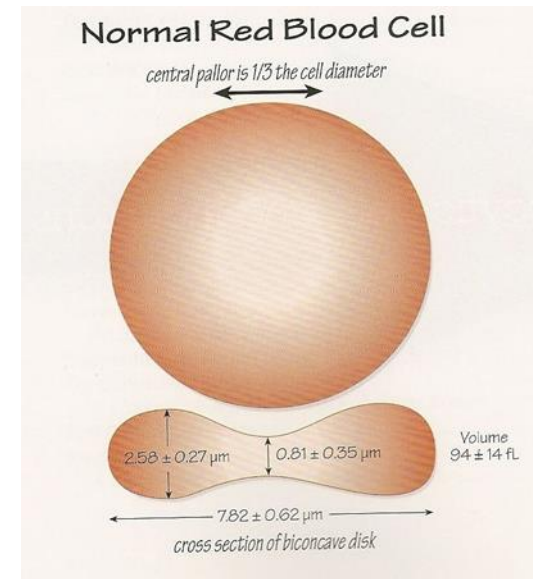
- ***morfologických parametrech KO***

- MCV (střední objem erytrocytů)

- MCH (střední obsah hemoglobinu v ery)

- RDW (distribuční šíře erytrocytů)

- ***hladině retikulocytů (hyperproliferativní a hypoproliferativní anemie)***



BEZ ZNALOSTI NORMÁLNÍCH HODNOT KO NELZE STANOVIT DG. ANEMIE A URČIT PŘÍČINU

HGB	M 135-176g/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=mean cell volume)		84-96 fl
Střední obsah hemoglobin v ery (MCH=mean cell hemoglobin)		28-34 pg
Střední koncentrace HGB v ery (MCHC= mean cell hemoglobin concentration)		320-370 g/l
Distribuční šíře ery (RDW)		10,0-15,2%
Trombocyty (PLT)		150- 400 $\times 10^9/l$
Střední objem trombocytů (MPV)		7,8-11,0 fl
Leukocyty (WBC)		4,0-10,0 $\times 10^9/l$

ANAMNESTICKÉ ÚDAJE

Pozitivní anamnestické údaje	Možná interpretace
dušnost, slabost, palpitace, závratě	nespecifické příznaky bez jednoznačného výstupu; v případě pocitů slabosti při lehké anémii vyl. sideropenii
krvácivé projevy	sideropenie, náchylnost ke krvácení, locus minoris resistentiae (nádor, záněť)
infekce, nádory, chronické záněty, teploty, onemocnění ledvin, porucha funkce štítnice	možná anémie chronických onemocnění, případně postižení dřeně při nádoru
toxické vlivy	alkohol, léky včetně výživových doplňků, benzol, olovo...
proběhlá žloutenka, tmavá moč	suspektní hemolytické anémie
třepení nehtů, lámání vlasů, poruchy polykání	sideropenie
způsob výživy, anorexie, hmotnostní úbytek	deficit železa, vit. B 12 u vegetariánů/veganů, podezření na nádorová on., anémii chronických chorob
parestezie, neurologický deficit u dětí	deficit B 12 či kyseliny listové
léky (antitrombotika, antirevmatika, jiné)	sideropenie, útlum krvev tvorby
rodinný výskyt anémie	vrozené hemolytické anémie, vrozené poruchy krvev tvorby

KLINICKÉ VYŠETŘENÍ

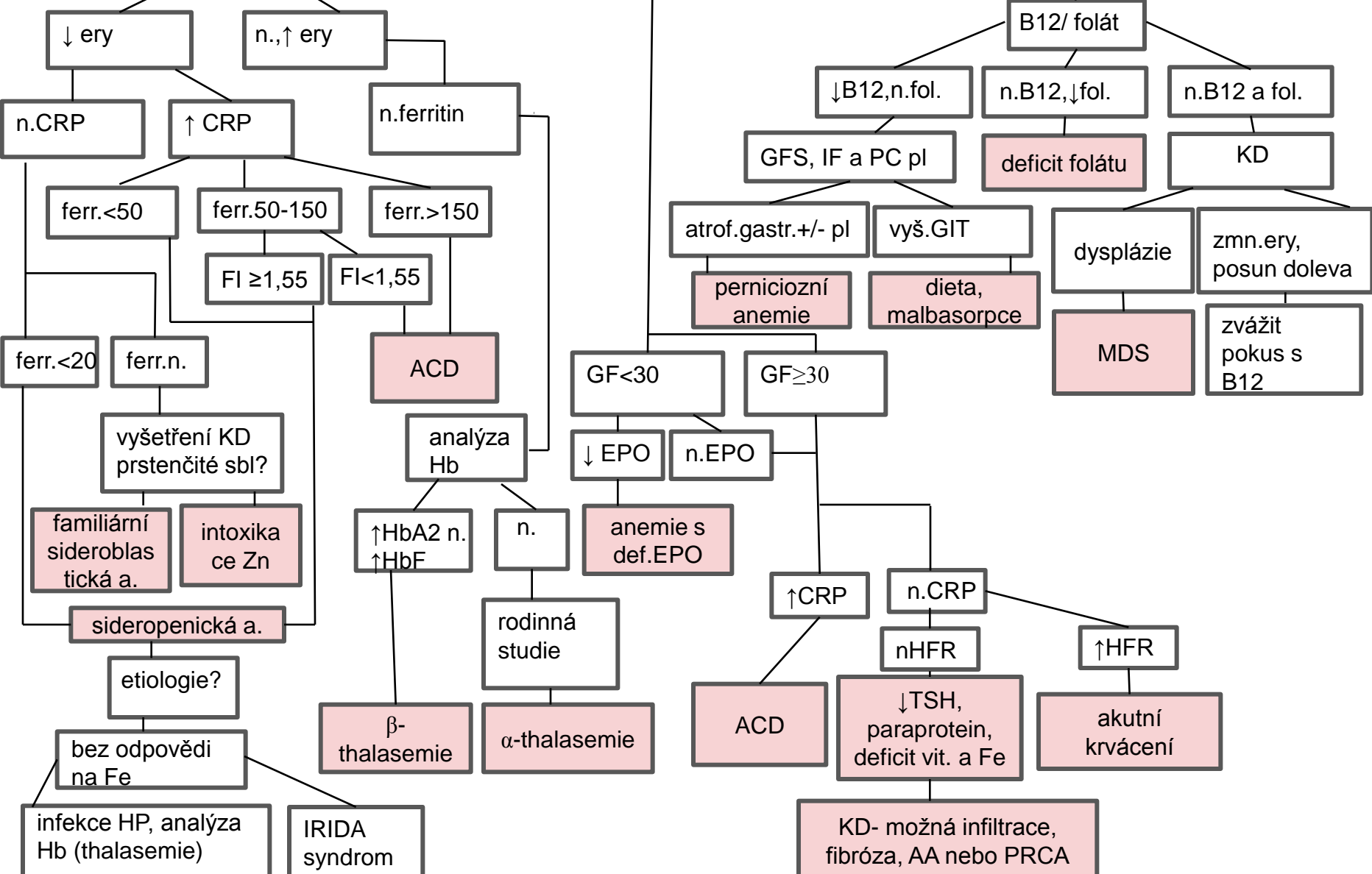
Pozitivní klinický nález	Možná interpretace
kožní/slizniční změny: <ul style="list-style-type: none">• žloutenka• krvácení (hematomy, sufuze, petechie)• bledost kůže/“slámové zbarvení“• změny jazyka	<ul style="list-style-type: none">• hemolytické anemie• sideropenické anemie• bez dg. významu/perniciozní anemie• podle typu deficit B 12/železa
změny sekundárních hemopoetických orgánů (uzliny, játra, slezina)	podezření na nádorové on. krvetvorby, v případě izolované splenomegalie i hemolýza
meléna, enterrohagie, hemoroidy	sideropenie, anemie chronických onemocnění
změny při funkčním vyšetření CNS	deficit vitaminů B 12, kyseliny listové, vzácněji železa
srdce/cévní oběh	šelesty, tachykardie ev. známky městnání; obvykle bez významu po dif. dg. spíše v souvislosti s tíží anemie
hmatná rezistence/zjevný nádor	anemie chronických chorob, sideropenie, útlak kostní dřeně

Hyporegenerativní anemie (retikulyocyty $< 50 \times 10^9/l$)

↓ MCV

n.MCV

↑ MCV



Regenerativní anémie (retikulocytóza)

Akutní krvácení

ne

Hemolýza (↑ nekonj. bili, ↑ LD, ↓ haptoglobin)

pozitivní
Coombs

ano

negativní
Coombs

známky
extravaskulární
hemolýzy

známky
intravaskulární
hemolýzy

ano

fragmenty ery

ne

AIHA s
tepelnými
protilátkami

AIHA s
chladovými
protilátkami

trombocytopenie

ano

ne

TTP-HUS či jiné
MAHA (HIV, ca)

Mikroangiopatie
(mechanické
chlopně, rozsáhlé
trombózy)

ano

ne

morfologické
abnormality ery

hereditární
sférocytóza

flowcytome-
trie- PNH

hereditární
eliptocytóza

Heinzova
tělíska
(hemoglobino-
patie,
enzymopatie)

thalasémie

srpkovitá
anémie

UTZ břicha-
hypersplenismus

















otrava
olovem

přetížení
mědí

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ PŘI DIF. DG. ANEMIÍ

- **KO, diferenciální rozpočet , retikulocyty**
- **morfologie erytrocytů v periferní krvi**
- **Fe v séru, sat. transferinu, ferritin, transferin**
- **kys. listová, vit. B₁₂, bili, LD, EPO, ev. vstřeb.**
křivka Fe, stolice na okultní krvácení
- **vyšetření kostní dřeně (barvení Fe)**

MORFOLOGIE ERYTROCYTŮ

Red cell morphology	Non-hemolytic	Red cell morphology	Hemolytic
 Normal		 Polychromasia	
 Macro-ovalocyte	Megaloblastic anemia	 Reticulocyte (supra-vital stain)	
 Microcyte	Iron deficiency, Thalassemia	 Spherocyte	Hereditary spherocytosis, Autoimmune hemolytic anemia
 Pencil cell	Iron deficiency	 Elliptocyte	Hereditary elliptocytosis
 Tear-drop cell	Myelofibrosis, Extramedullary hemopoiesis	 Stomatocyte	Liver disease
 Target cell	Liver disease, Hemoglobinopathies, Post-splenectomy	 Sickle cell	Sickle cell anemia
 Howell-Jolly body	Nuclear inclusion, Post-splenectomy	 Fragments	Microangiopathy, HUS, TTP, Cardiac valve, DIC
		 Blister cell	G6PD deficiency
		 Spur cell	Severe liver disease

Převzato z Bunn HF, Aster JC: Pathophysiology of blood disorders, 2011

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

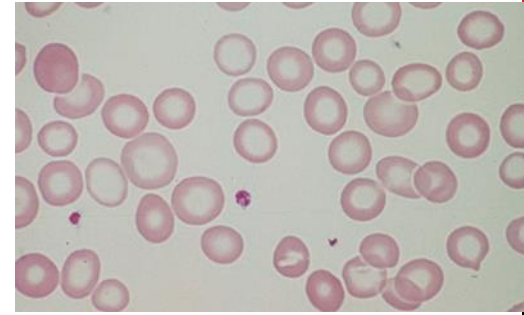
normochromní

< 28 pg

hypochromní

> 34 pg hyperchromní

MIKROCYTÁRNÍ HYPOCHROMNÍ ANEMIE



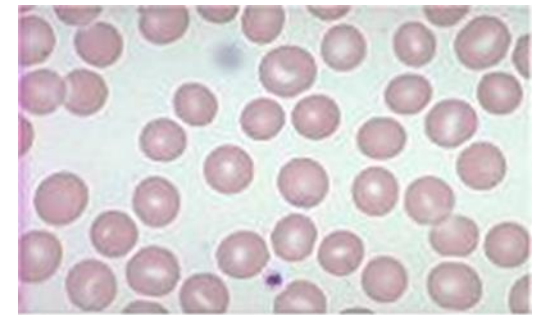
- sideropenické anemie
- thalasémie

RDW > 15,2

-
- anemie chronických chorob
 - thalasémie
 - sideroblastické anemie

RDW < 15,2

NORMOCYTÁRNÍ NORMOCHROMNÍ ANEMIE



- incipientní sideropenické a.
- myelofibróza

RDW > 15,2

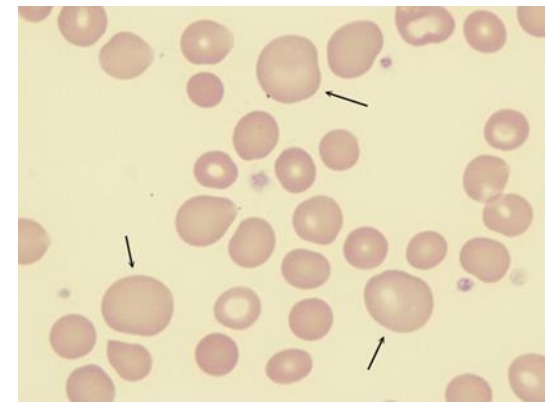
-
- aplastická anemie
 - anemie chronických chorob v počínajících stádiích
 - akutní poztrátová a.
 - sideroblastické a.
 - hemolytické anémie (hereditární sférocytóza)

RDW < 15,2

MAKROCYTÁRNÍ ANEMIE

- perniciozní anemie
 - těhotenské megaloblastové a.
 - sideroblastické a.
 - autoimunní hemolytické anemie
-

- aplastická anémie
- myelodysplastický syndrom
- ci jater, hypotyreóza



RDW > 15,2

RDW < 15,2

RETIKULOCYTY

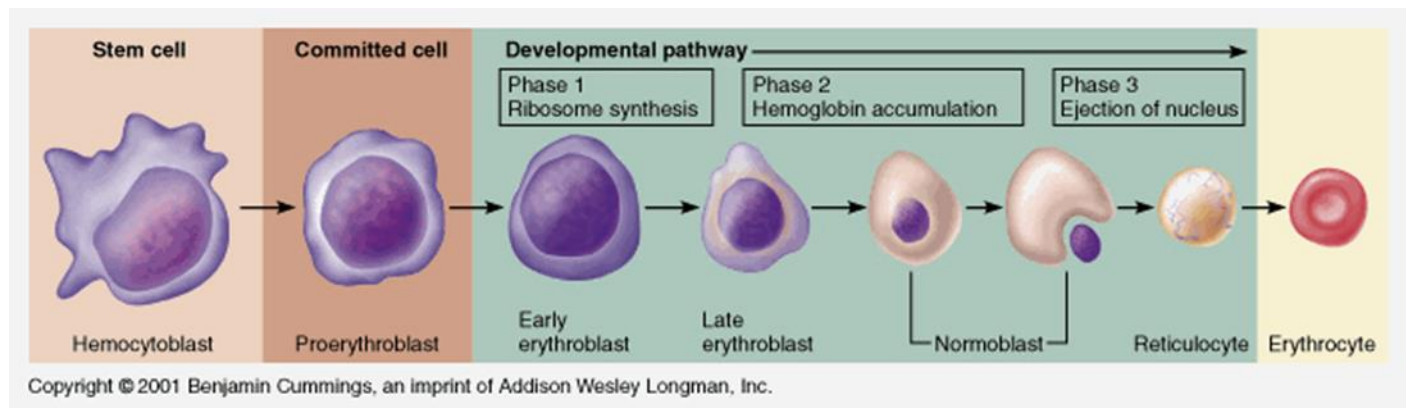
Snížené

1. Sideropenické a.
2. Megaloblastové a.
3. Sideroblastické a.
4. Kongenitální dyserythropoetické a.
5. MDS

Zvýšené

1. Hemolytické anemie
2. Chronická krevní ztráta

Retikulocytární index = $\text{retikulocyty (\%)} \times (\text{htk pac.} / \text{htk norma})$
Normální odpověď > 3%

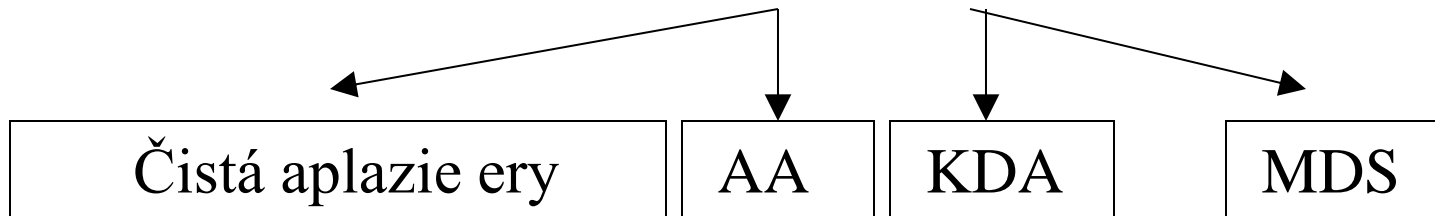


PATOFYZIOLOGICKÁ KLASIFIKACE

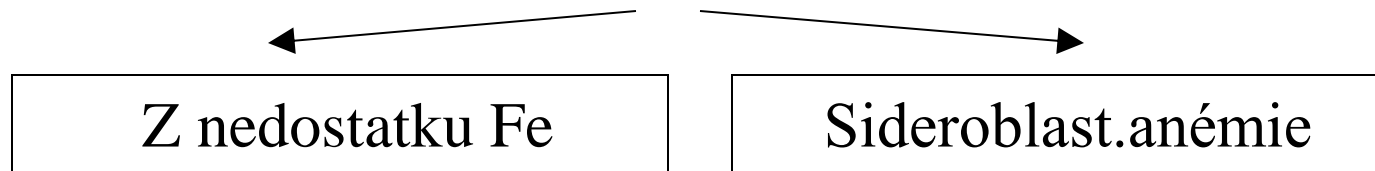
- 1. Anemie z poruchy tvorby erytrocytů**
- 2. Anemie ze zvýšené ztráty erytrocytů**
- 3. Akutní posthemorhagická anemie**

ANEMIE Z PORUCHY TVORBY ERYTROCYTŮ

1. Porucha proliferace a diferenciacie

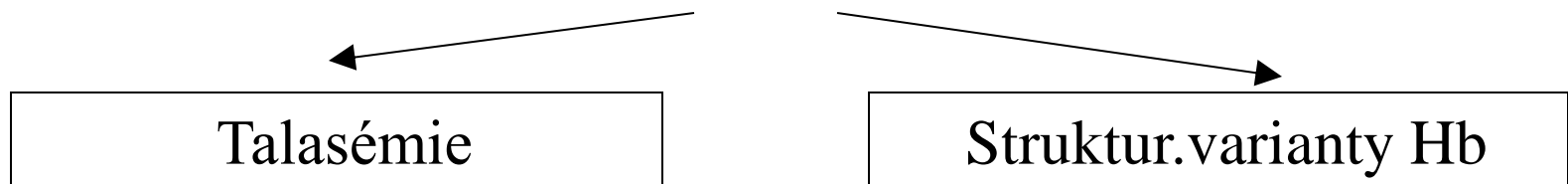


2. Porucha syntézy hemu

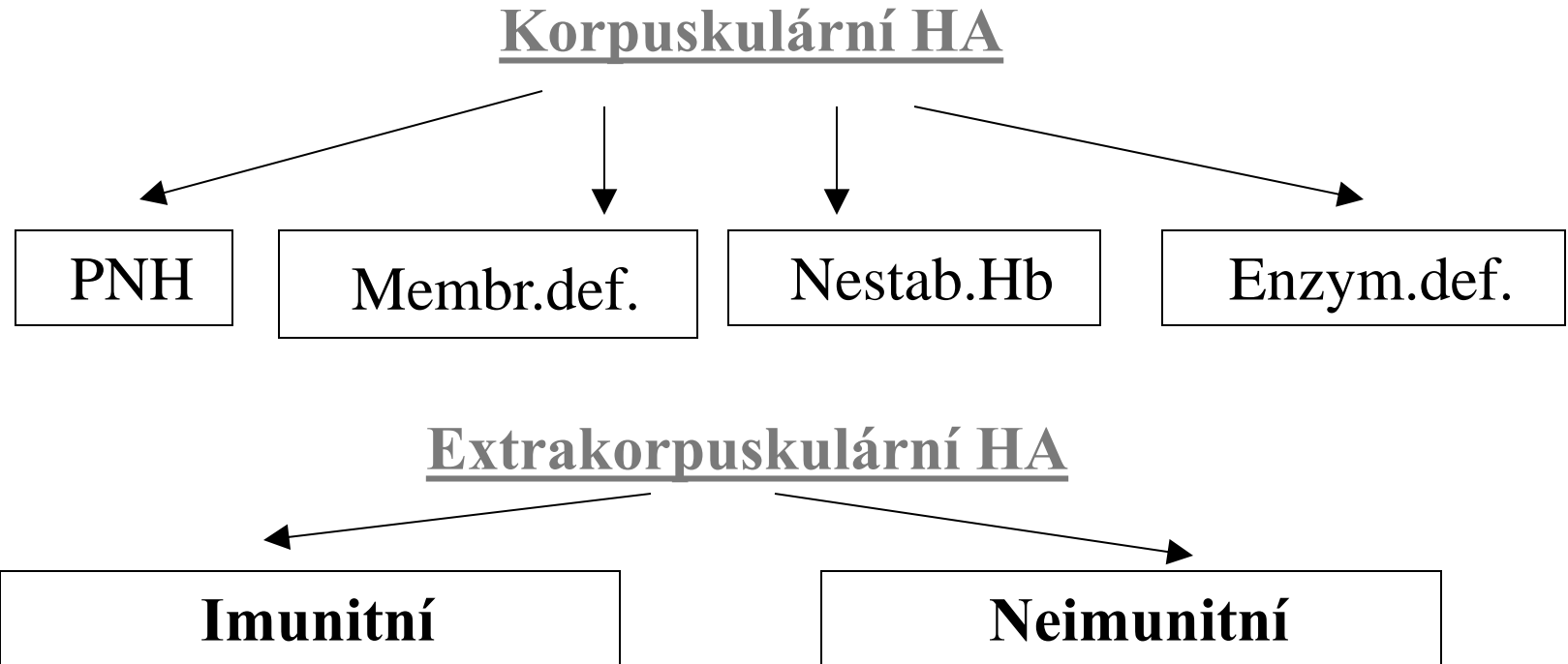


3. Porucha syntézy DNA: megaloblastové

4. Porucha syntézy globinu



ANEMIE ZE ZVÝŠENÉ ZTRÁTY ERY



NEJČASTĚJŠÍ MOŽNÉ PŘÍČINY ANÉMIE

Základní patogenetický mechanismus	Nejčastější možné příčiny
Porucha tvorby erytrocytů	<ul style="list-style-type: none">• nedostatek základních stavebních či regulačních látek tvorby erytrocytů: železo, vit. B 12, kyselina listová, vit. B6, EPO, hormony štítné žlázy, androgeny, bílkoviny...• získané postižení KD: dřeňový útlum, melodysplázie, potížení dřeně nádorem• vrozené poruchy včetně thalasémie
Nadměrná ztráta erytrocytů (hemolýza)	<ul style="list-style-type: none">• vrozené: hereditární sférocytóza, deficit pyruvátkinázy, glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy, hemoglobinopatie• získané: paroxysmální noční hemoglobinurie, autoimunní hemolytická anémie
Akutní ztráta krve	<ul style="list-style-type: none">• problém primárně oběhový

PREVALENCE RŮZNÝCH TYPŮ ANEMIE U DOSPĚLÝCH

1. Sideropenická anemie	25 %
2. Anemie chronických chorob	25 %
3. Akutní posthemoragická anemie	25 %
4. Megaloblastické anemie	10 %
5. Hemolytické anemie	< 10%
6. Selhání kostní dřeně	< 10%

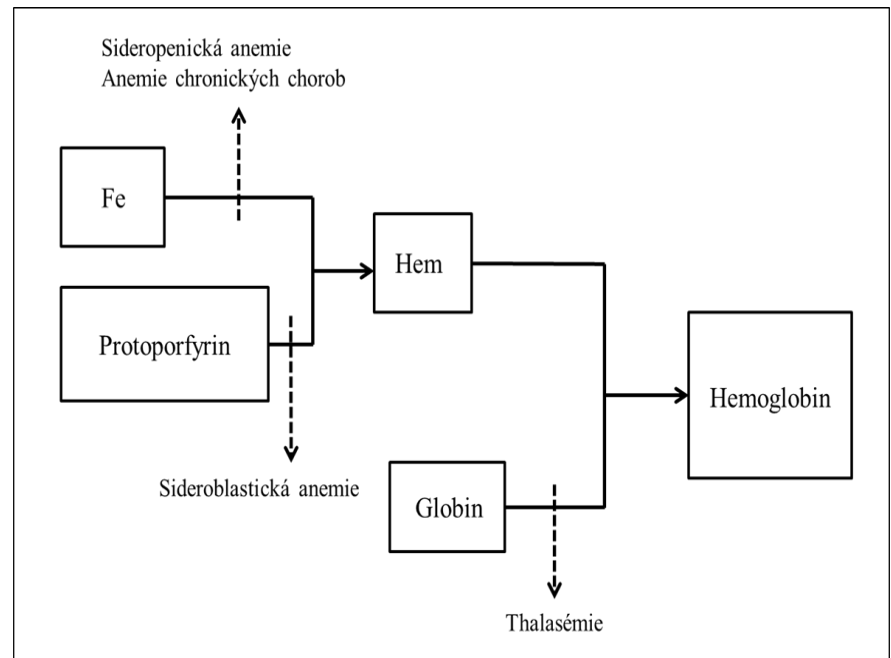
MIKROCYTÁRNÍ ANEMIE

Sideropenická anemie

Thalasémie

Anemie chronických chorob

Sideroblastická anemie (např. hereditární, otrava olovem)

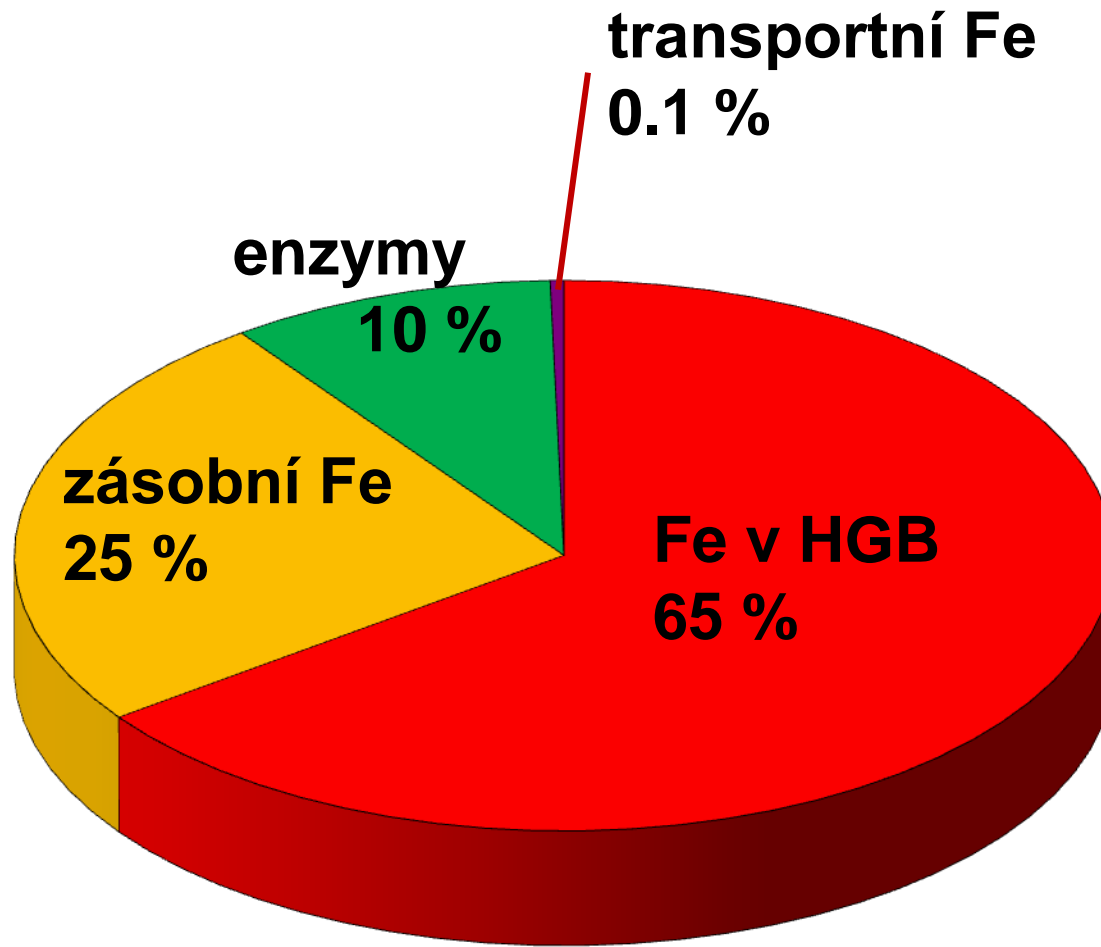


SIDEROPENICKÁ ANÉMIE

- **nejčastější anémie na světě**
- **nedostatek železa u 1/3 obyvatel planety (WHO)**
- **v mnohých zemích Afriky a jižní Asie více než 50% obyvatelstva**

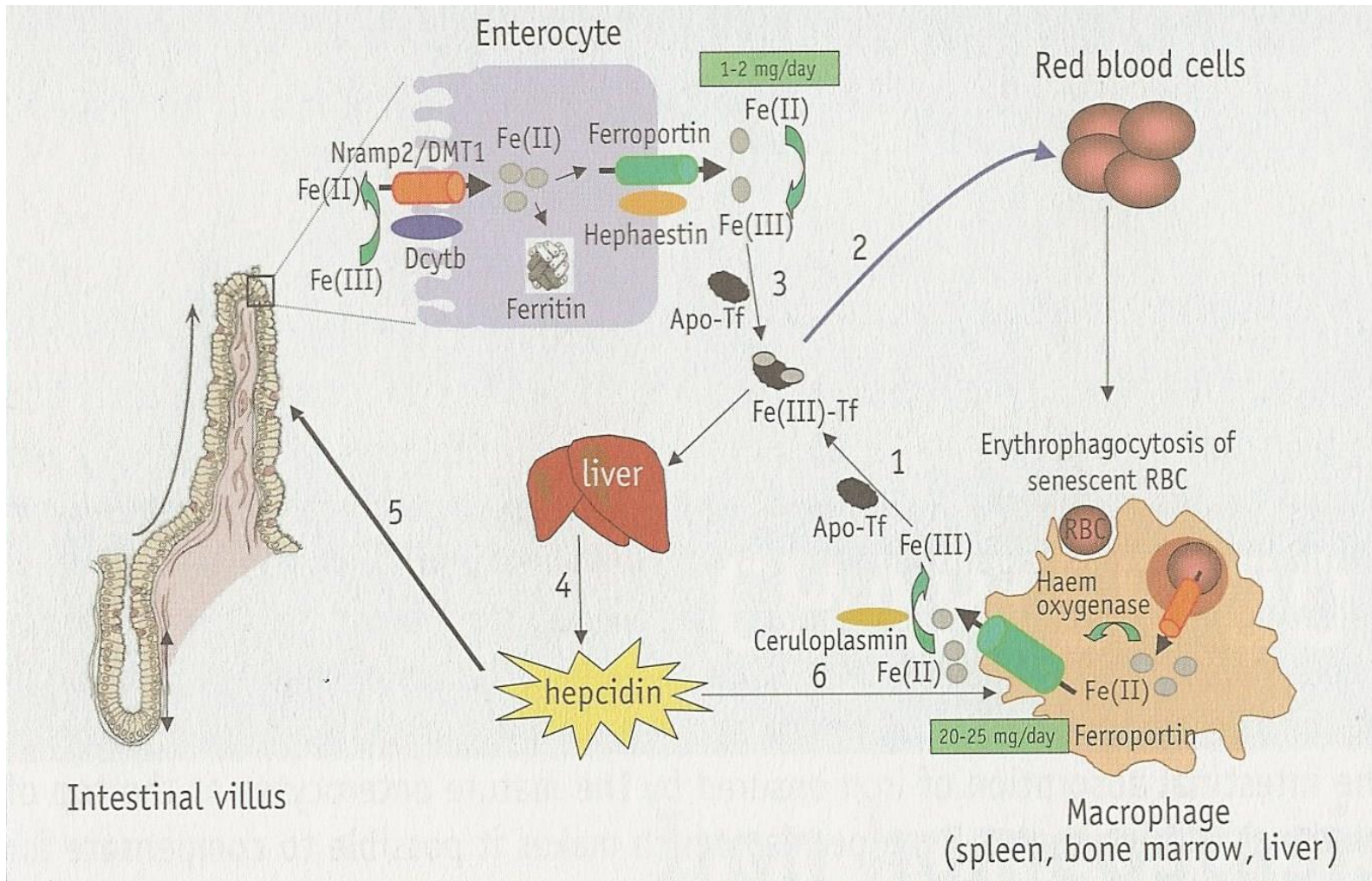
ROZLOŽENÍ FE V LIDSKÉM ORGANISMU

CELKOVÝ OBSAH 4G



ROZLOŽENÍ FE V TĚLE 70 KG MUŽE

protein	lokalizace	obsah Fe (mg)
hemoglobin	erythrocyty	3000
myoglobin	svaly	400
cytochromy	všechny tkáně	50
transferin	plazma a extravaskulární tekutina	5
feritin a hemosiderin	játra, slezina a kostní dřeň	100- 1000



HOMEOSTÁZA FE

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 $\mu\text{mol/l}$	norm.	< 12	< 10
transferin	norm.	> 70	> 74
sat %	norm.	< 15	< 10
ferritin	< 20	< 15	< 10
<i>norma 20-200 $\mu\text{g/l}$</i>			
zásobní Fe v KD	lehce ↓	středně ↓	výrazně ↓
Fe v ery	norm.	lehce ↓	výrazně ↓
MCV	norm.	78-83	<78
MCH	norm.	25-28	<25
MCHC	norm.	norm.	<320

PŘÍČINY SIDEROPENICKÉ ANÉMIE

A. Nadměrné ztráty

GIT- hemeroidy, hiátová hernie, divertikly, gastroduodenální vředy, jícnové varixy, polypy, nádory, gastritis, m. Crohn, ulcerózní colitis, léky (salicyláty, antikoagulancia, nesteroidní antirevmatika), parazité, angiodysplazie

Gynekologické- menorrhagie, metrorrhagie

Vylučovací ústrojí- hematurie, hemoglobinurie

Hemodialýza

Iatrogenní příčiny- dárce krve, opakované odběry u hospitalizovaných

Sebepoškozování u psychicky narušených jedinců

B. Nedostatečný přívod

Nedostatek Fe v potravě

Porucha vstřebávání Fe- celiakie, resekce žaludku, zánětlivé procesy ve střevě nejrůznější geneze , infekce střevními parazity, hojně fytoátů v potravě

C. Zvýšená spotřeba

Těhotenství, laktace

Růst

Léčba erythropoetinem

KLINICKÉ PŘÍZNAKY SIDEROPENICKÉ ANÉMIE



Nespecifické a obecné příznaky anémie	Únavnost, slabost, dušnost při námaze, palpitace, bledost, poruchy koncentrace, snížená tolerance zátěže
Neuromuskulární systém	Zvýšená tvorba laktátu při zátěži, svalová slabost, neurastenie, neuralgie, snížená citlivost, parestezie, poruchy kognitivně- behaviorálních funkcí
Epitel	Fragilita nehtů, ztenčení nehtů až koilonychie (pozdní změny), atrofie linguálních papil, glositida, angulární stomatitida, dysfagie (řasy či striktury jícnu- Plummerův- Winsonův syndrom či Kellyho- Patersonův syndrom)
Imunitní systém	Defekty specifické celulární imunity, defektní fagocytární funkce
Pica	Pagofagie (led), geofagie (hlína), amylofagie (prádelní škrob)
Skeletální systém	U plodů a dětí při výrazné sideropenii poruchy růstu
Jiné	Snížená citlivost na chlad Mírná splenomegalie

KLINICKÉ PŘÍZNAKY SIDEROPENICKÉ ANÉMIE - OBRAZEM

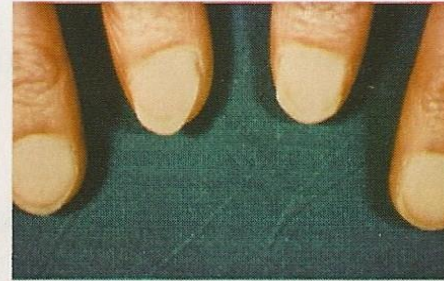
Clinical Signs of Iron Deficiency Anemia (source: Hoffbrand et al. 2003)



Dirty brown skin color



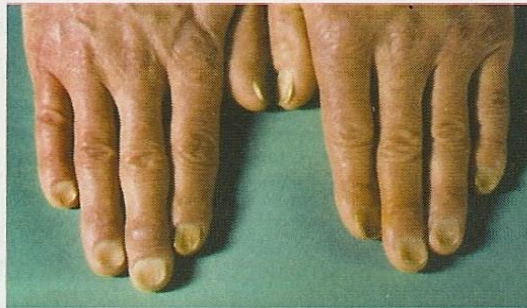
Angular stomatitis



Longitudinal grooves in finger nails



Smooth tongue



Typical spoon nails

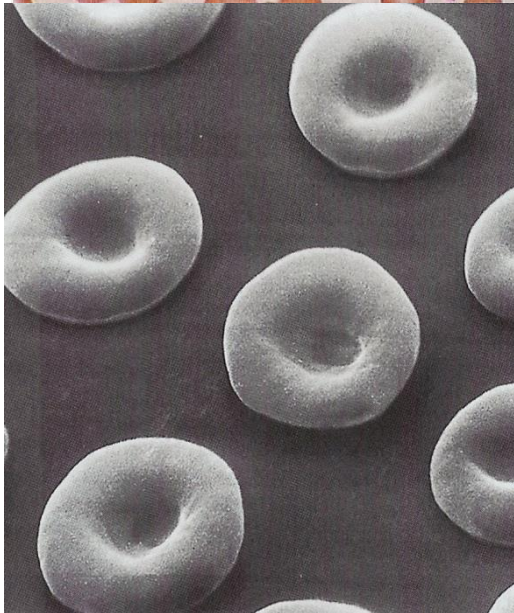
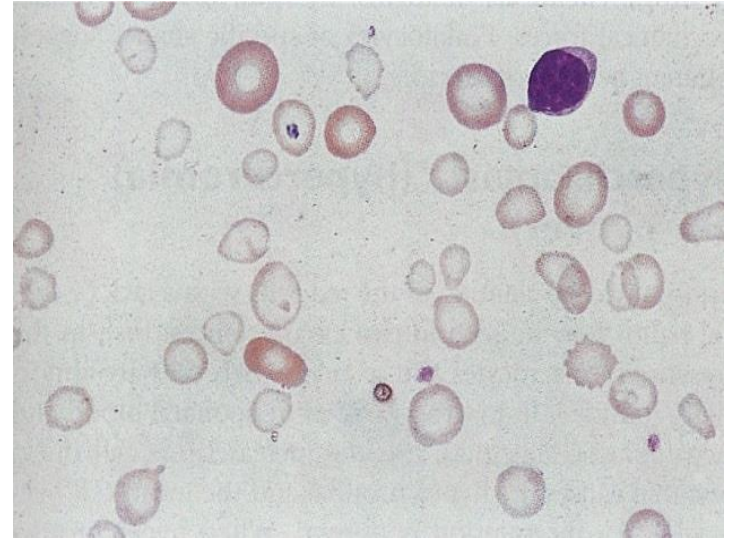
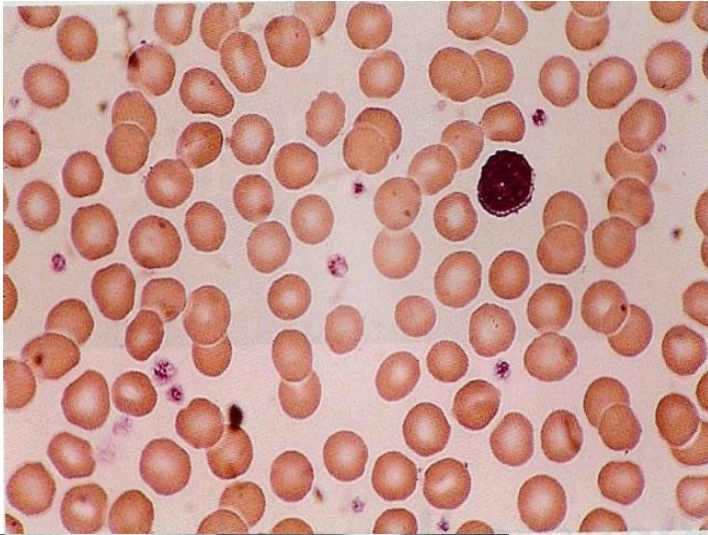


Pallor of conjunctiva

LABORATORNÍ ZNÁMKY SIDEROPENICKÉ ANEMIE

- **mikrocytární hypochromní anémie**
- **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 $400 \times 10^9/l$)**

PERIFERNÍ KREV - NORMÁLNÍ NÁLEZ X SIDEROPENICKÁ ANÉMIE



SOLUBILNÍ TRANSFERINOVÉ RECEPTORY

- **hladina solubilních transferinových receptorů je přímo úměrná expresi transferinových receptorů na prekurzorech erytrocytární řady**
- **při nedostatku Fe indukce syntézy těchto receptorů**
- **nejsou ovlivněny zánětlivou reakcí**
- **zvýšená hladina u sideropenické anémie i anémie chronických onemocnění**
- **feritinový index (FI)=sTfR/log ferritin (zvýšení u sideropenické anémie, snížení u ACD)**

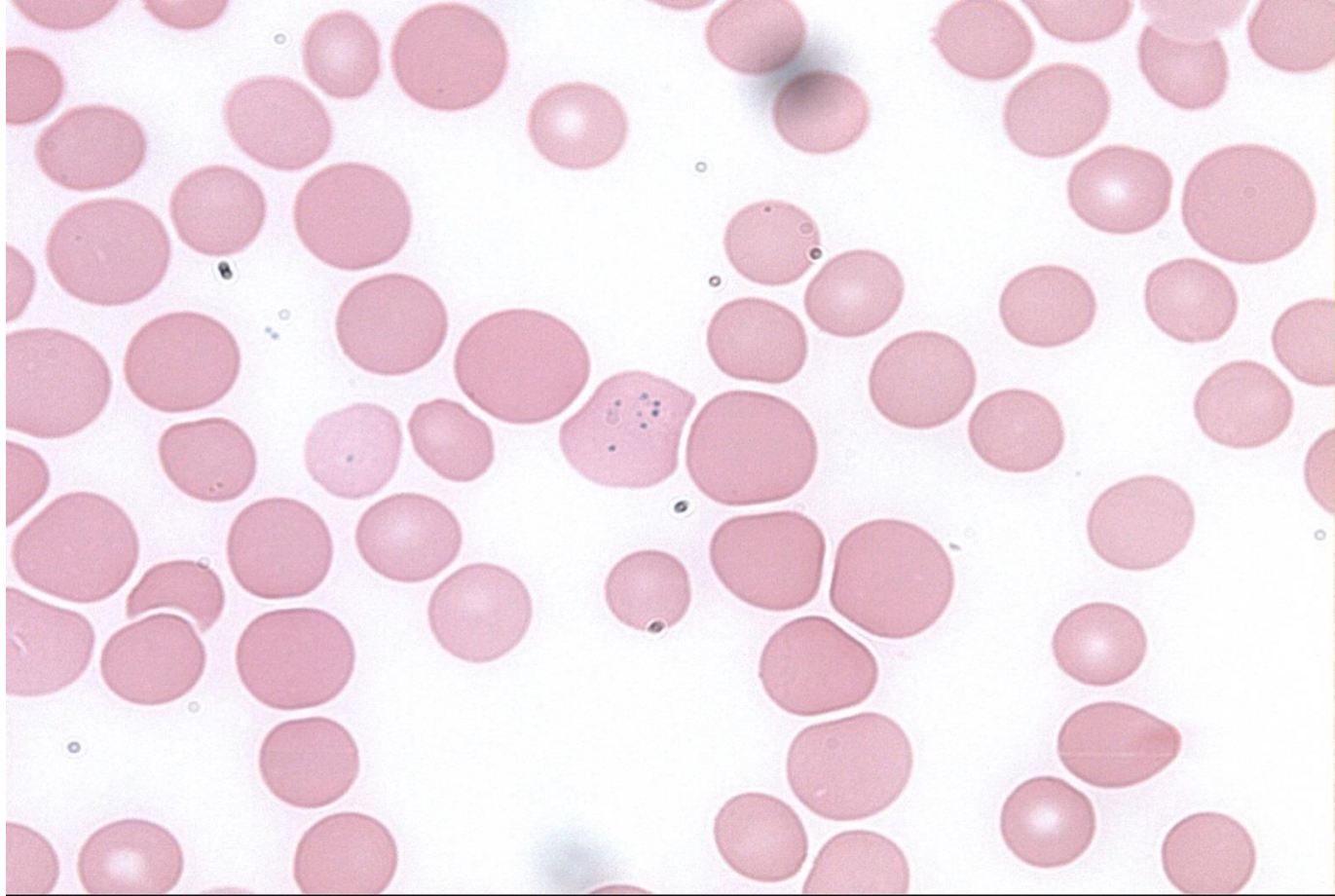
FERRITIN A DIAGNÓZA DEFICITU FE

- **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

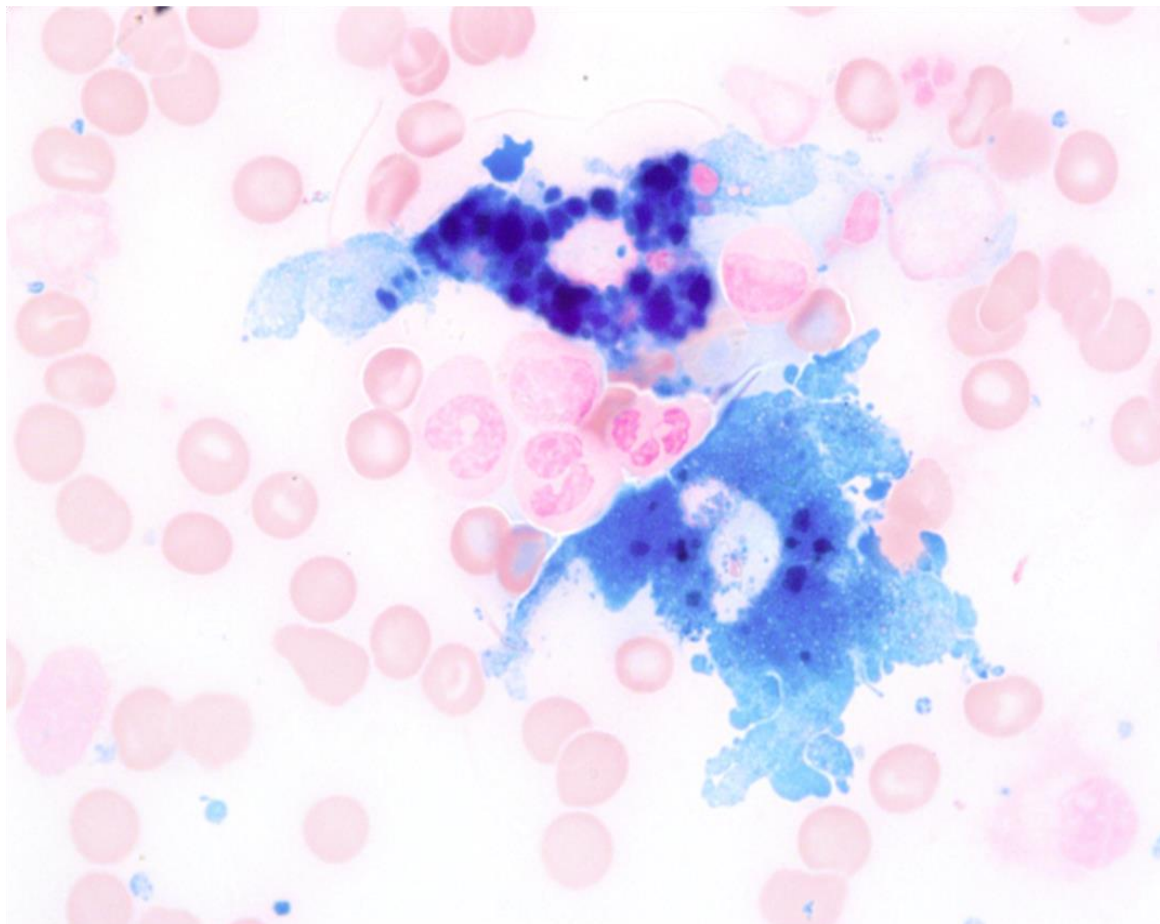
HODNOCENÍ NEHEMOVÉHO FE V KOSTNÍ DŘENI

siderocyty	erythrocyty se zelenomodrými granuly v cytoplazmě
sideroblasty	erytroblasty (polychromní) 1-3 granula (norma 20-60%)
prstenčité sideroblasty	četná zrnka vytvářejí kolem jádra prstenec
siderofágy	makrofágy
extracel. Fe	přítomno, ojedinělé nebo nepřítomno

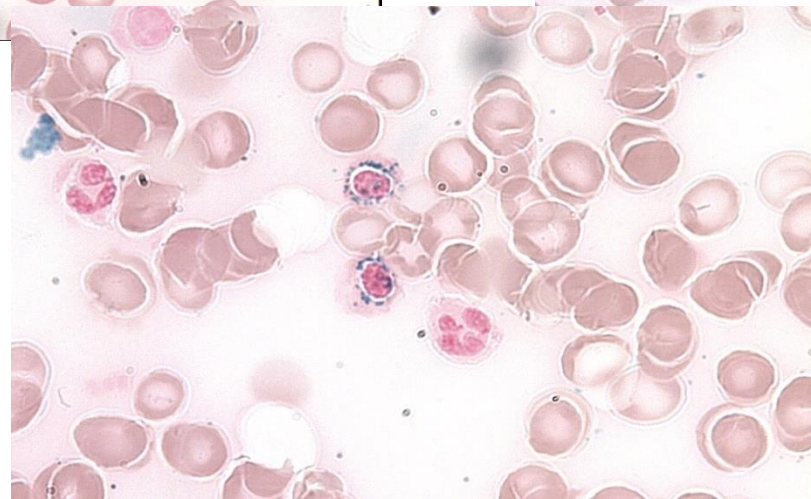
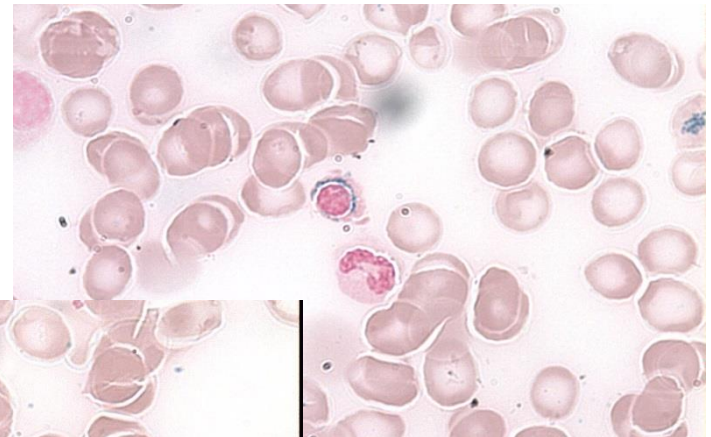
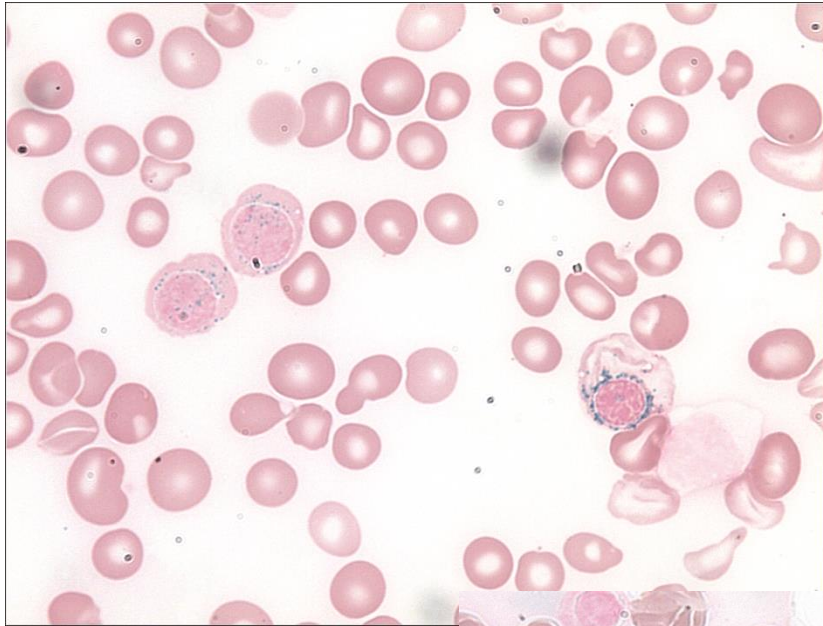
SIDEROCYTY



ZÁSOBNÍ FE (ACD)



PRSTENČITÉ SIDEROBLASTY



LÉČBA SIDEROPENICKÉ ANÉMIE

- **odstranění příčiny nedostatku železa**
- **podávání perorálních preparátů železa**
 - počáteční dávka 150-200 mg elementárního Fe denně
 - v případě intolerance- snížení dávky na 100 mg/den (nežádoucí účinky srovnatelné s placebem)
 - léčba je dlouhodobá (3-6 měsíců po vymizení anémie)
 - nejlépe podávání na lačný žaludek
 - inhibice resorpce čajem, kávou, mlékem a cereáliemi

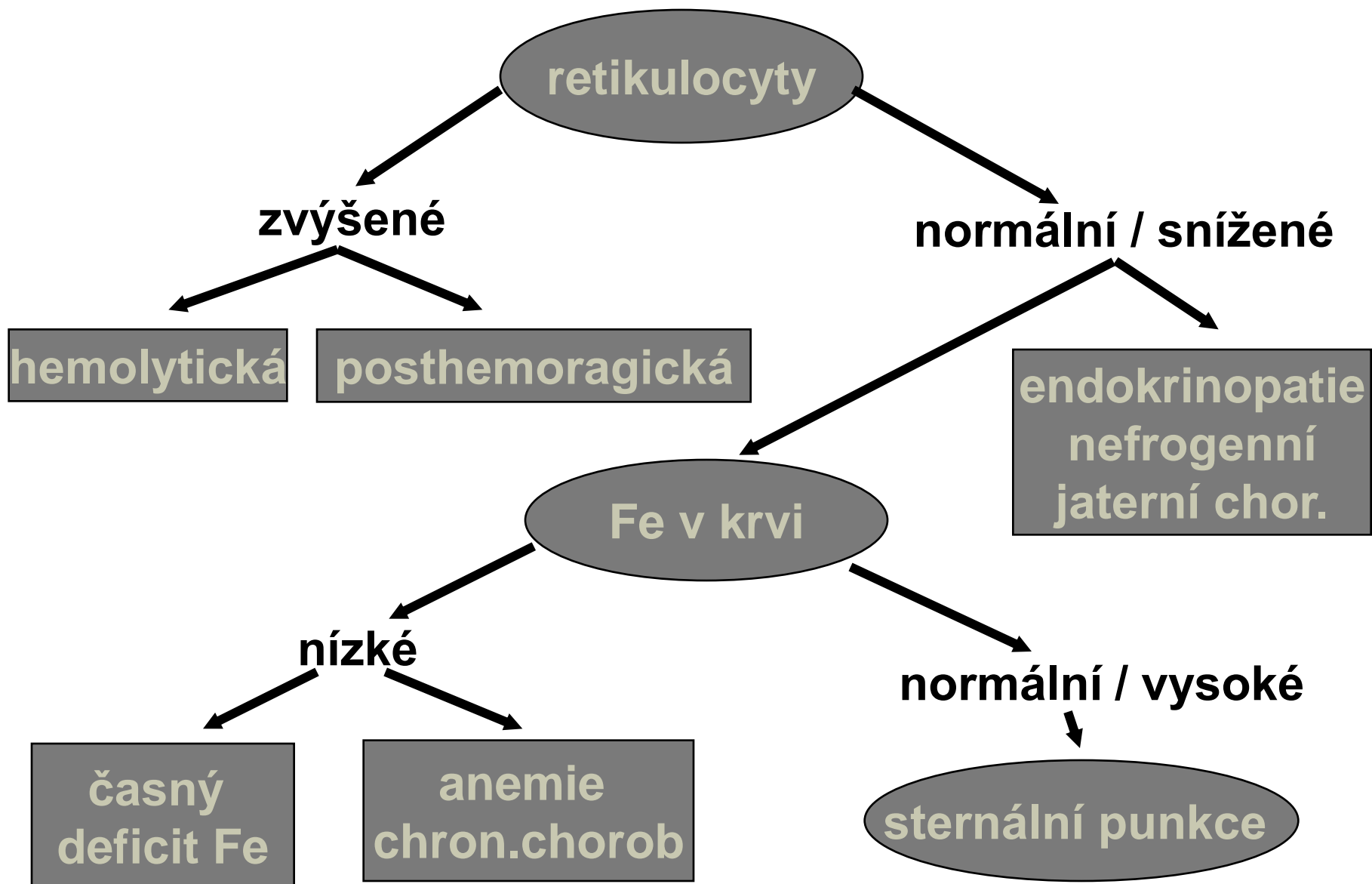
NORMOCYTÁRNÍ ANEMIE

anemie doprovázená hodnotami středního objemu erytrocytů (MCV)

v normálním rozmezí

- **snížením produkce erytrocytů (anemie chronických chorob, aplastická anemie)**
- **zvýšená destrukce nebo ztráta erytrocytů (hemolýza, posthemoragická anemie)**
- **nekompenzované zvýšení plazmatického objemu (nadbytek tekutin)**
- **kombinace stavů vedoucích k mikrocytární a makrocytární anemii**

NORMOCHROMNÍ NORMOCYTÁRNÍ ANEMIE



PŘÍČINY NORMOCYTÁRNÍCH ANEMIÍ

- ❑ anemie chronických chorob
- ❑ nutriční anemie (počínající sideropenická anemie)
- ❑ anemie při chronickém selhávání ledvin
- ❑ anemie při chronickém srdečním selhání
- ❑ hemolytické anemie
- ❑ primární porucha kostní dřeně
 - aplastická anemie, čistá aplazie červené krevní řady
 - myelodysplastický syndrom
 - paroxysmální noční hemoglobinurie
- ❑ sekundární porucha kostní dřeně
 - léky, toxiny, radiace, virové infekce
 - myelofibróza
 - infiltrace kostní dřeně (hematologická a jiná nádorová on.)
 - jaterní choroby
 - endokrinologická onemocnění

ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB

ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB, ACD (anaemia of chronic disease)

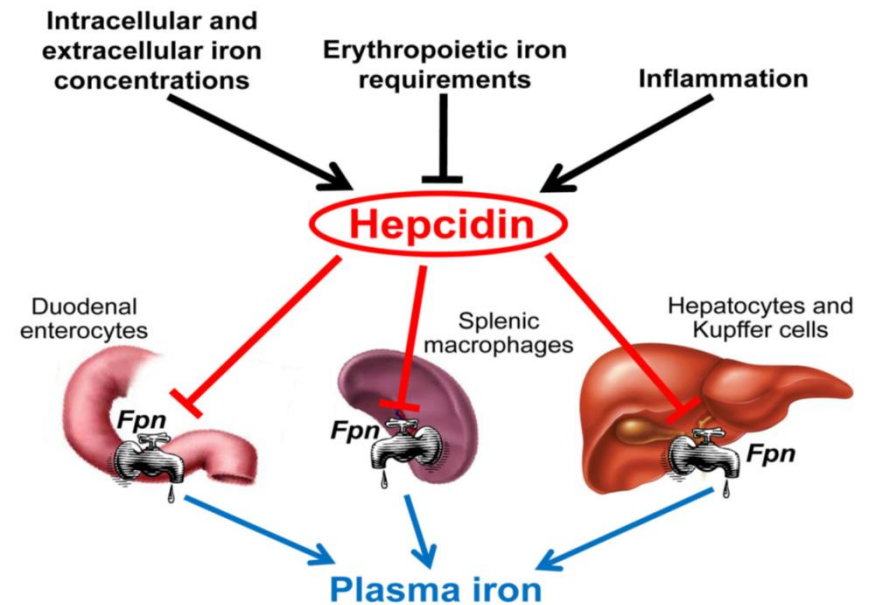
označení pro specifickou skupinu získaných anemií vyskytujících se u řady chronických onemocnění (trvajících déle než 1-2 měsíce)

- nezahrnuje anemie z krevních ztrát, hemolýzy, infiltrace kostní dřeně**
- obvykle nejsou řazeny anemie provázející chronická jaterní, ledvinná či endokrinní on. (multifaktoriální etiologie, ACD je jen jednou z kauzálních příčin)**
- nejčastější typ anemie u hospitalizovaných pacientů a nemocných v pokročilém věku**
- 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 CHOROB

- ❑ ***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, revmatoidní artritida...)
- ❑ ***nádorová onemocnění*** (solidní nádory a hematologické malignity)
- ❑ ***traumatické a pooperační stavy*** (poškození teplem, stavy po transplantaci orgánů, chronické rejekce)

PATOGENEZE ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB



- ⊙ **Zvýšená produkce zánětlivých cytokinů** (TNF α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 a IFN γ)
- ⊙ **Zvýšená produkce hepcidinu v játrech** (centrální regulační protein pro metabolismus železa)



- ⊙ relativní nedostatek železa pro erytropoezu
- ⊙ suprese erytroidních progenitorů (BFU-E) i prekurzorů (CFU-E)
- ⊙ redukce tvorby endogenního erytropoetinu, resp. vzniká jeho relativní nedostatek
- ⊙ vzniká parciálně inefektivní erytropoeza a erytrofagocytóza, přežívání erytrocytů je obvykle zkráceno

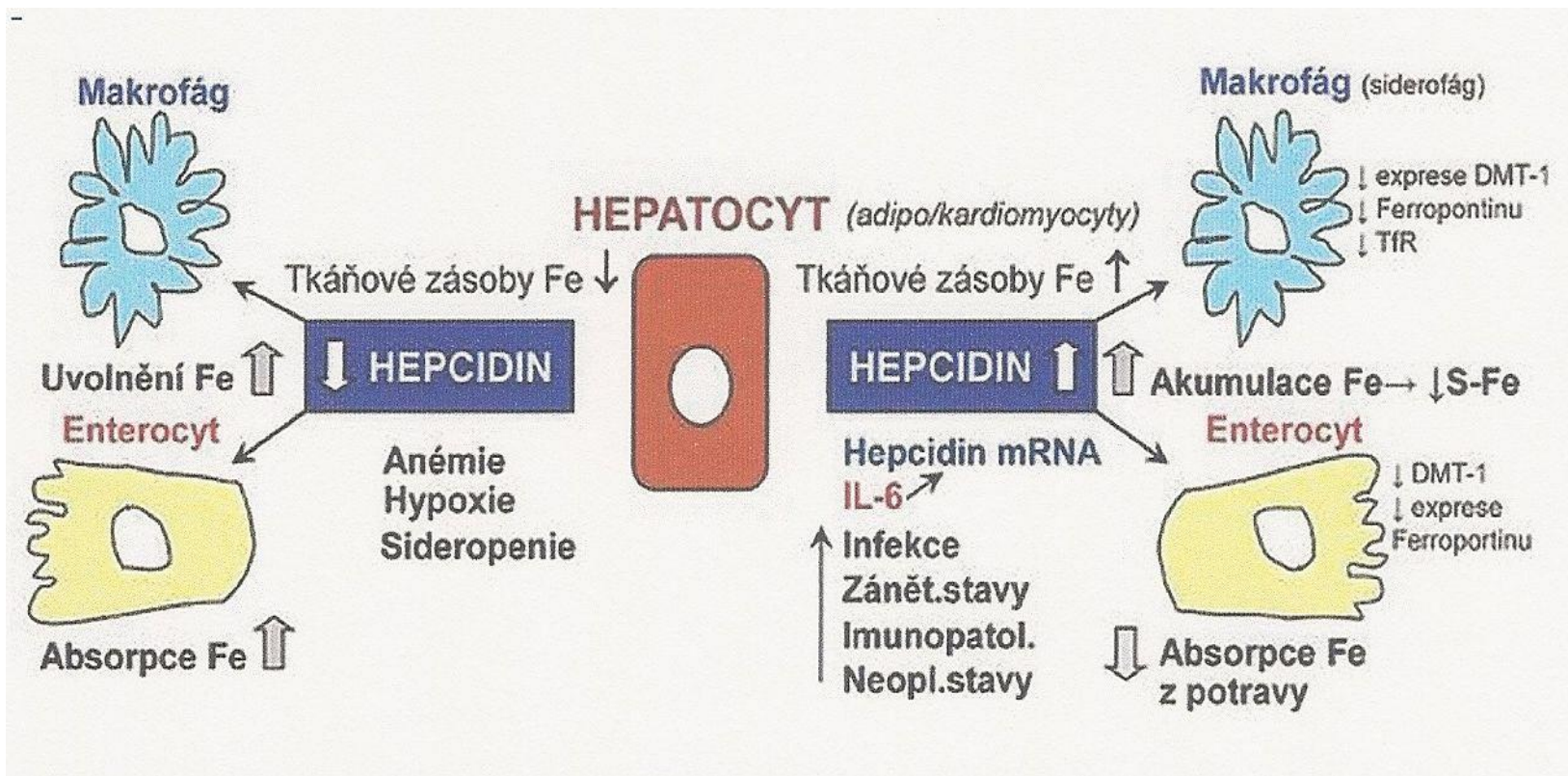
HEPCIDIN

- 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

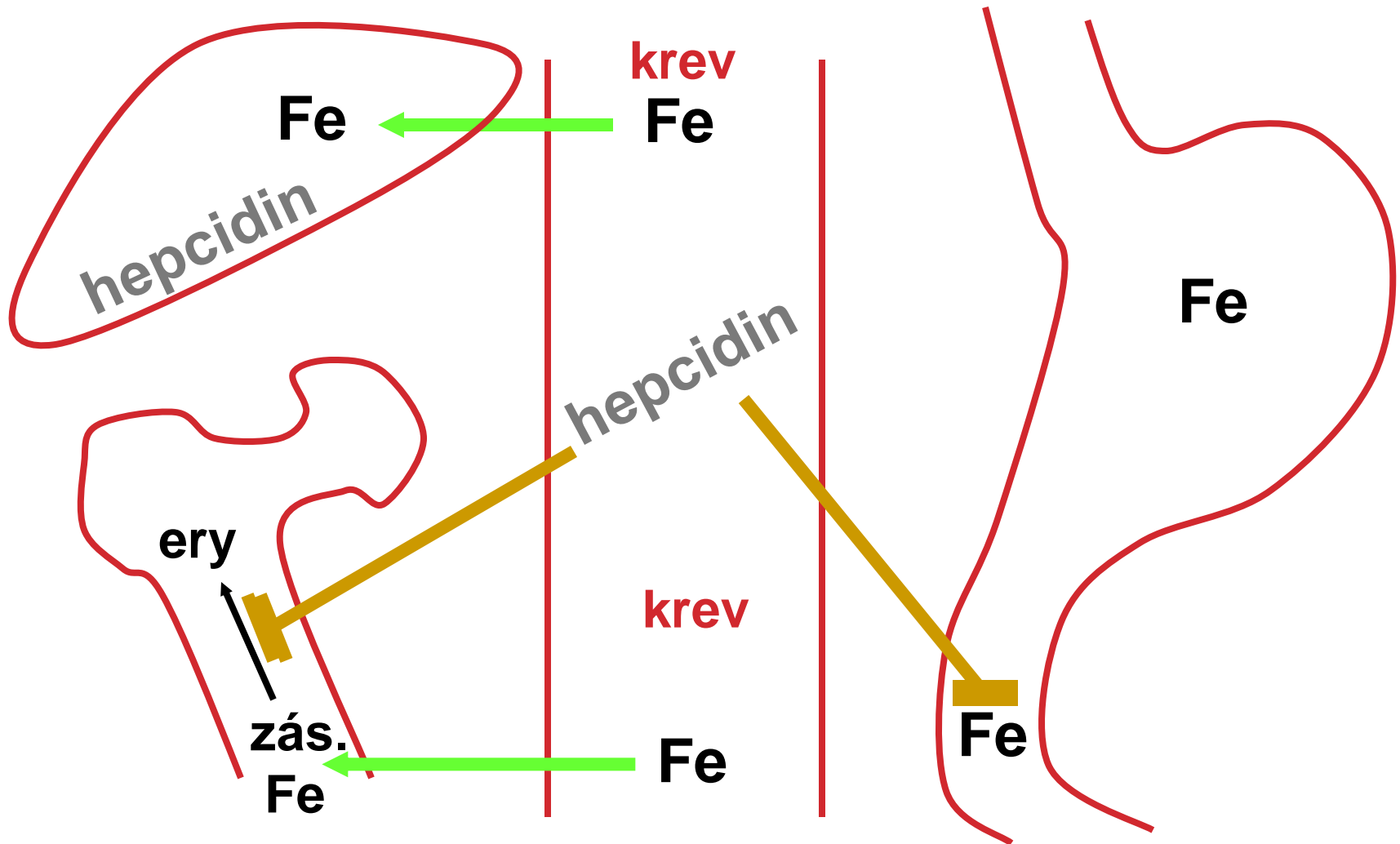
HEPCIDIN

- ROLE V METABOLISMU ŽELEZA



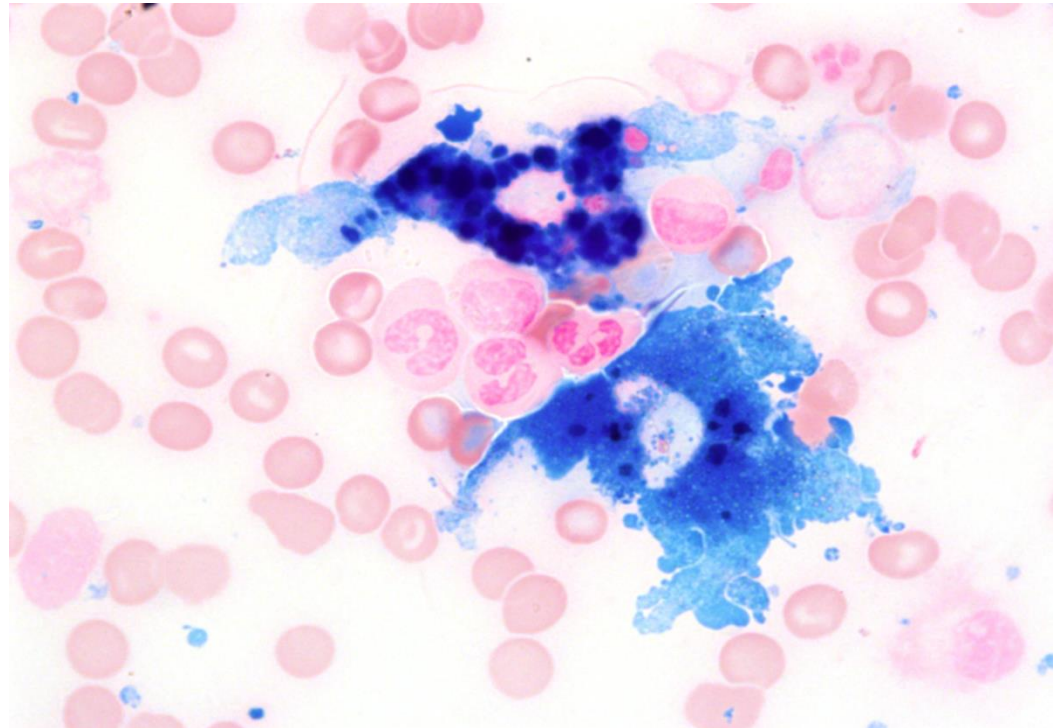
Převzato z Ščudla V. Postgraduální medicína

ÚČINEK HEPCIDINU NA PŘESUNY FE V ORGANISMU



ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB

- ❑ není výrazná anizocytóza (RDW v normě nebo lehce zvýšená)
- ❑ normální nebo snížené retikulocyty
- ❑ dřeň je normálně buněčná (nejsou-li metastázy), není zmnožení erythropoezy
- ❑ Fe v makrofázích kostní dřeně je normální nebo i zvýšené (makrofágy vyplněné železem)

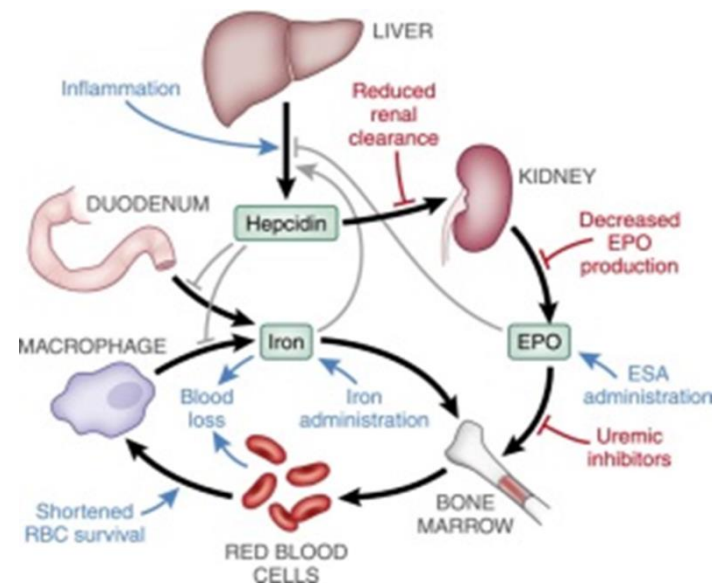


DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA ACD

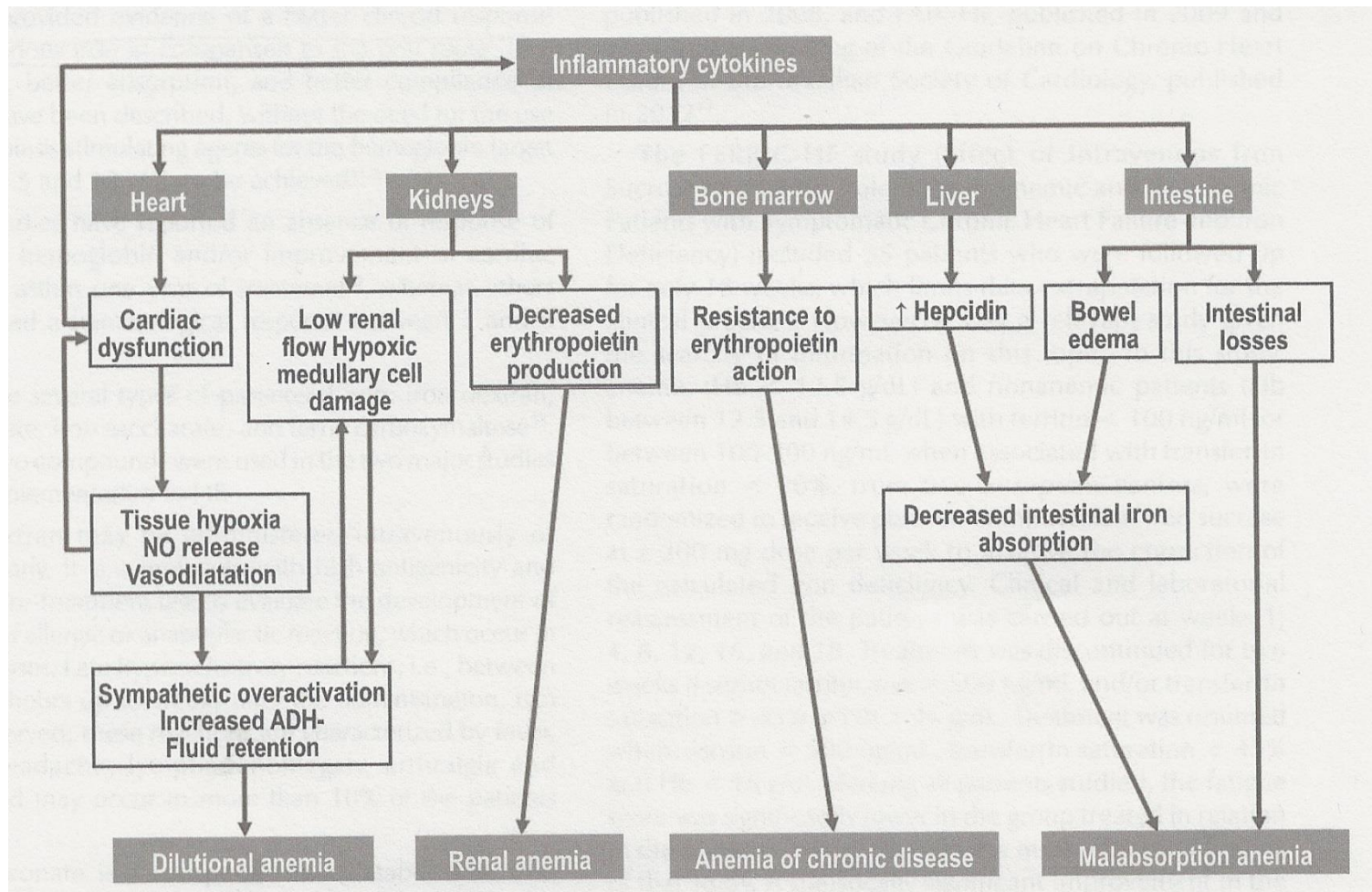
	ACD	IDA	Kombinace ACD a IDA
MCV (fl)	N-↓ (>72)	↓/↓↓↓	↓
RDW	↑- N	↑	↑
S-Fe	↓	↓↓/↓↓↓	↓
S- ferritin (ug/l)	N- ↑	↓ (<20)	< 30 → sideropenie
S- transferin	↓- N	↑	↓
saturace transf.(%)	N- ↓	↓	↓
sTfR (0,8- 3,1 mg/l)	N	↑ (2,0-20,0)	N- ↑
sTfR/log.ferritin (0,3-2,5)	< 1,0	> 2,0	> 2,0
S- hepcidin	↑	↓	↓
KD- sideroblasty	↓ (< 20%)	↓	↓
KD- siderofágy	N- ↑	↓- 0	↓- 0
Fe-absorpční test (10-20 mg p.o.)	negativní	dobrá resorpce	resorpce

ANEMIE PŘI CHRONICKÉM SELHÁNÍ LEDVIN

- ❑ normocytární normochromní anemie
- ❑ hypoproliferativní (snížené retikulocyty)
- ❑ nutno zvažovat při poklesu GF pod 30 ml/min



ANEMIE PŘI CHRONICKÉM SRDEČNÍM SELHÁNÍ-MECHANISMUS VZNIKU



Pereira CA et al. Anemia, Heart Failure and evidence-based clinical management. Arg Bras Cardiol 2013.

MAKROCYTÁRNÍ ANEMIE

ROZDĚLENÍ MAKROCYTÁRNÍCH ANEMIÍ

MCV > 96 FL

Megaloblastické (tzv. megaloblastová přestavba)

- porucha syntézy DNA

- deficit vitamínu B₁₂ / kyseliny listové
 - 30-50% všech makrocytárních anemií
- vrozené poruchy syntézy DNA
- léky indukovaná
 - methotrexat, cytosin-arabinosid, cyklofosfamid
- toxická porucha syntézy DNA (arsen)

Nemegaloblastické

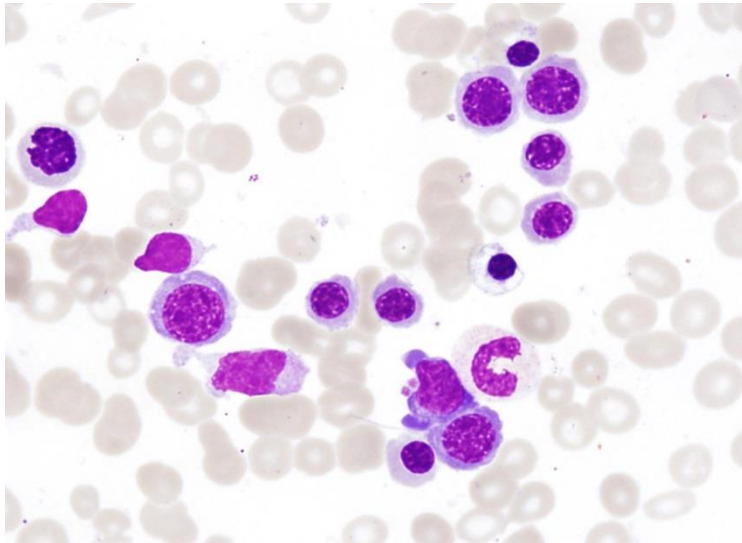
- syntéza DNA není porušena**

NEMEGALOBLASTOVÉ MAKROCYTÁRNÍ A.

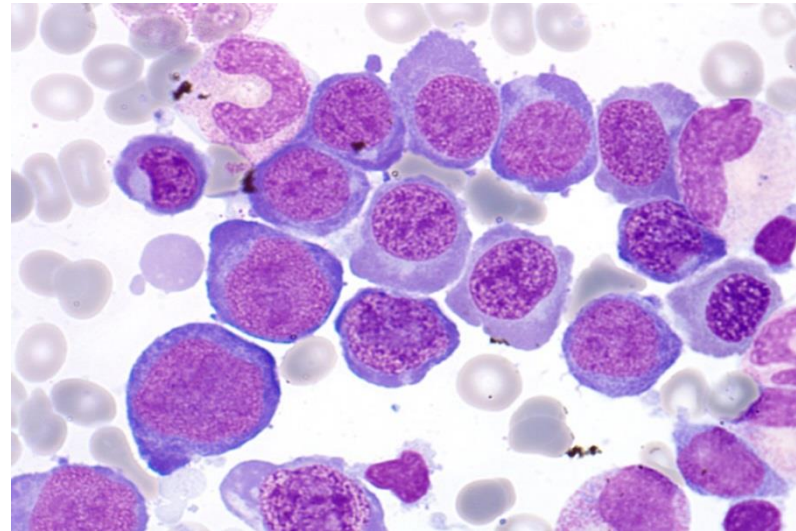
- **akcelerovaná erythropoeza**
 - hemolytické anémie
 - posthemorrhagické anémie
- **zvětšený povrch erytrocytů**
 - jaterní choroby, obstrukční ikterus
 - splenektomie
- **dysplastické anémie**
- **alkoholismus (makrocytoza i bez anémie)**
- **hypothyreoza**
- **CHOPN**
- **artefakt (hyperglykémie,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

SROVNÁNÍ NORMOBLASTOVÉ A MEGALOBLASTOVÉ KRVETVORBY

NEMEGALOBLASTOVÁ



MEGALOBLASTOVÁ



nukleo-cytoplazmatická asynchronie

MEGALOBLASTOVÉ ANÉMIE- PŘÍČINY I

Deficit vitamínu B 12

Dietní příčiny

- přísní vegetariáni/vegani
- špatný příjem u starších pacientů

Malabsorpce

- perniciozní anemie
- vrozený defekt vnitřního faktoru
- částečná nebo totální gastrektomie
- celiakální sprue (primární malabsorpce)
- selektivní malabsorpce B 12 s proteinurií (Imerslundové - Gräsbeckův syndrom)
- syndrom stagnující kličky
- resekce ilea nebo Crohnova choroba
- infestace parazity (*Diphyllobothrium latum*, *Giardia intestinalis*, *Strongyloides stercoralis*)
- léky- metformin
- insuficience pankreatu
- Zollinger-Ellisonův syndrom (gastrinom)

MEGALOBLASTOVÉ ANÉMIE- PŘÍČINY II

Deficit kyseliny listové

Dietní příčiny

- chudoba
- speciální diety

Zvýšené ztráty

- městnavé srdeční selhání
- hemodialýza

Léky

- barbituráty
- antikonvulziva
- sulfasalazin

Malabsorpce

- glutenová enteropatie
- vrozené defekty

Zvýšená spotřeba

- těhotenství, laktace
- hemolytická anemie
- nezralý plod
- nádory (karcinomy, lymfomy, myelom)
- zánětlivá onemocnění
- kožní onemocnění (těžká psoriáza nebo exfoliativní dermatitis)

Smíšené

- alkoholizmus
- jaterní poruchy

LÉKY ZPŮSOBUJÍCÍ MEGALOBLASTOVOU ANEMII

Antimetabolity	antifoláty	Methotrexat Pyrimethamin Trimetoprim Sulfasalazin
	purinová analogá	6-merkaptopurin 6-thioguanin Azathioprin Acyklovir
	pyrimidinová analogá	5-fluorouracil 5-fluorodeoxyuridine Zidovudine
	inhibitory ribonukleosid reduktázy	Hydroxyurea Cytosin arabinosid
Antikonvulziva	Difenylhydantoin Fenobarbital Karbamazepin Primidon	
Jiné léky ovlivňující foláty	Orální kontraceptiva Cykloserin	
Inhibitory protonové pumpy	Omeprazol	
Ostatní	N ₂ O Metformin Kolchicin Neomycin Arzenik	

(Upraveno dle Lichtman MA et al. The Megaloblastic Anemias. Williams Manual of Hematology, 2011)

PERNICIOZNÍ ANEMIE

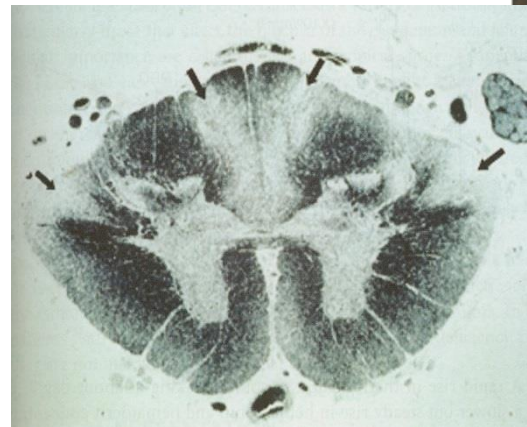
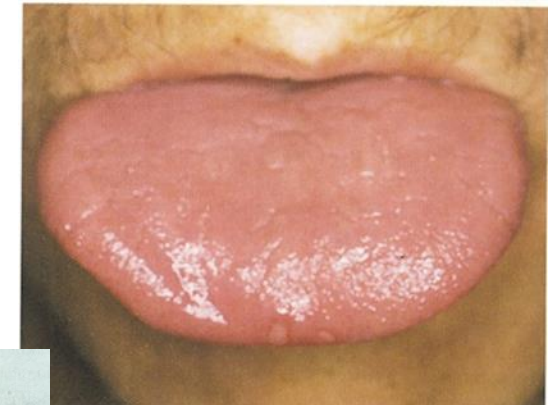
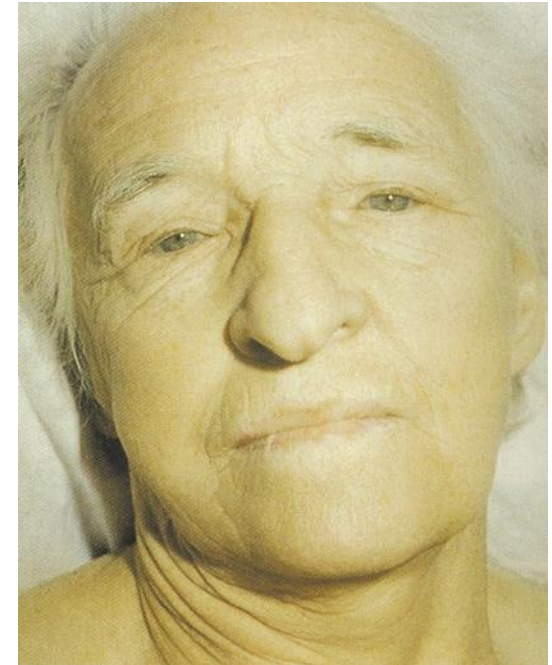
anemie z nedostatku vitamínu B12 na autoimunitním podkladě, kdy v důsledku přítomnosti autoprotilátek je narušena resorpce tohoto vitamínu z GIT

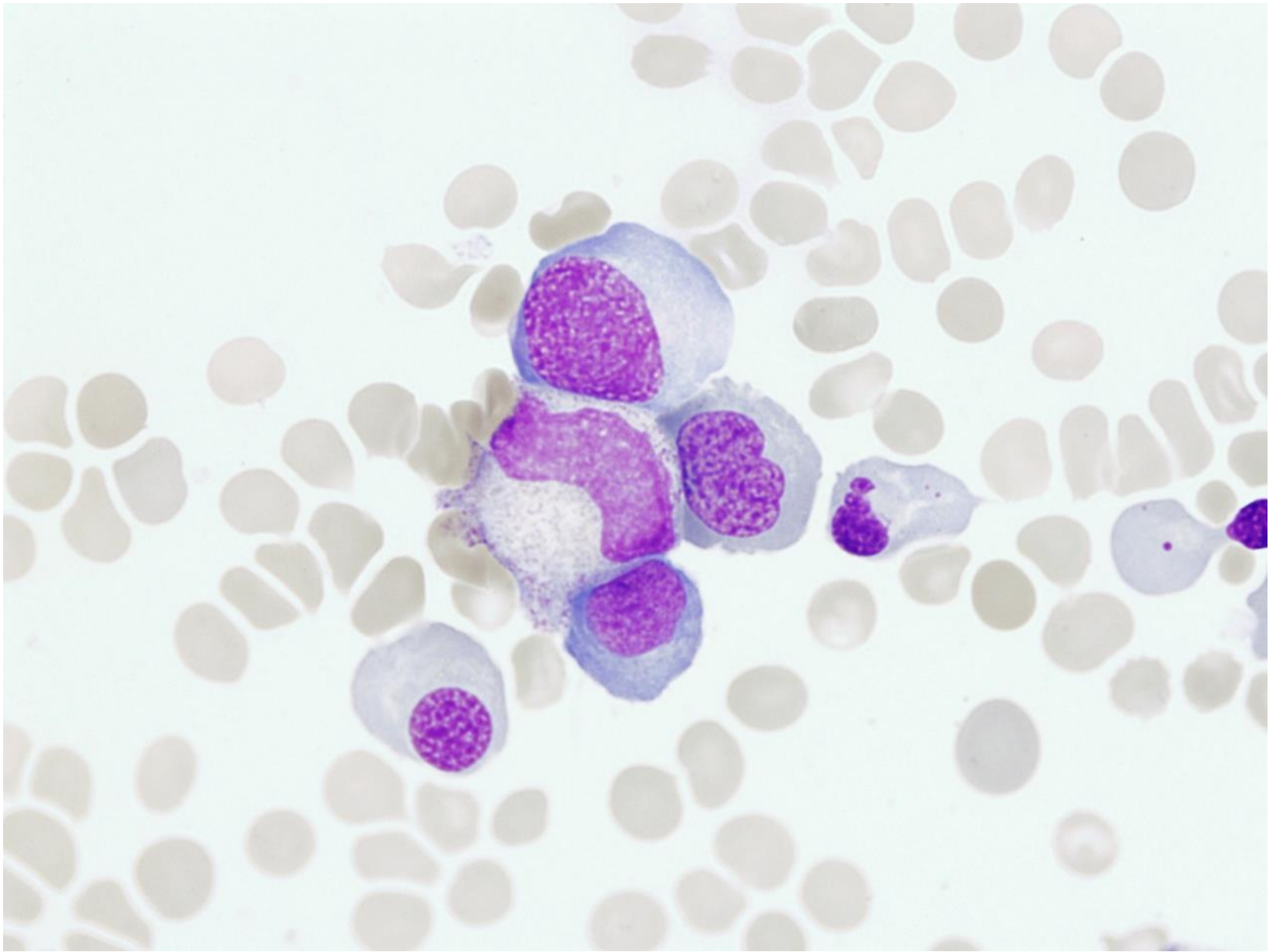
- protilátky proti parietálním buňkám žaludeční sliznice**
- protilátky proti vnitřnímu faktoru**
- blokuující protilátky (brání navázání komplexu B12+vnitřní faktor)**

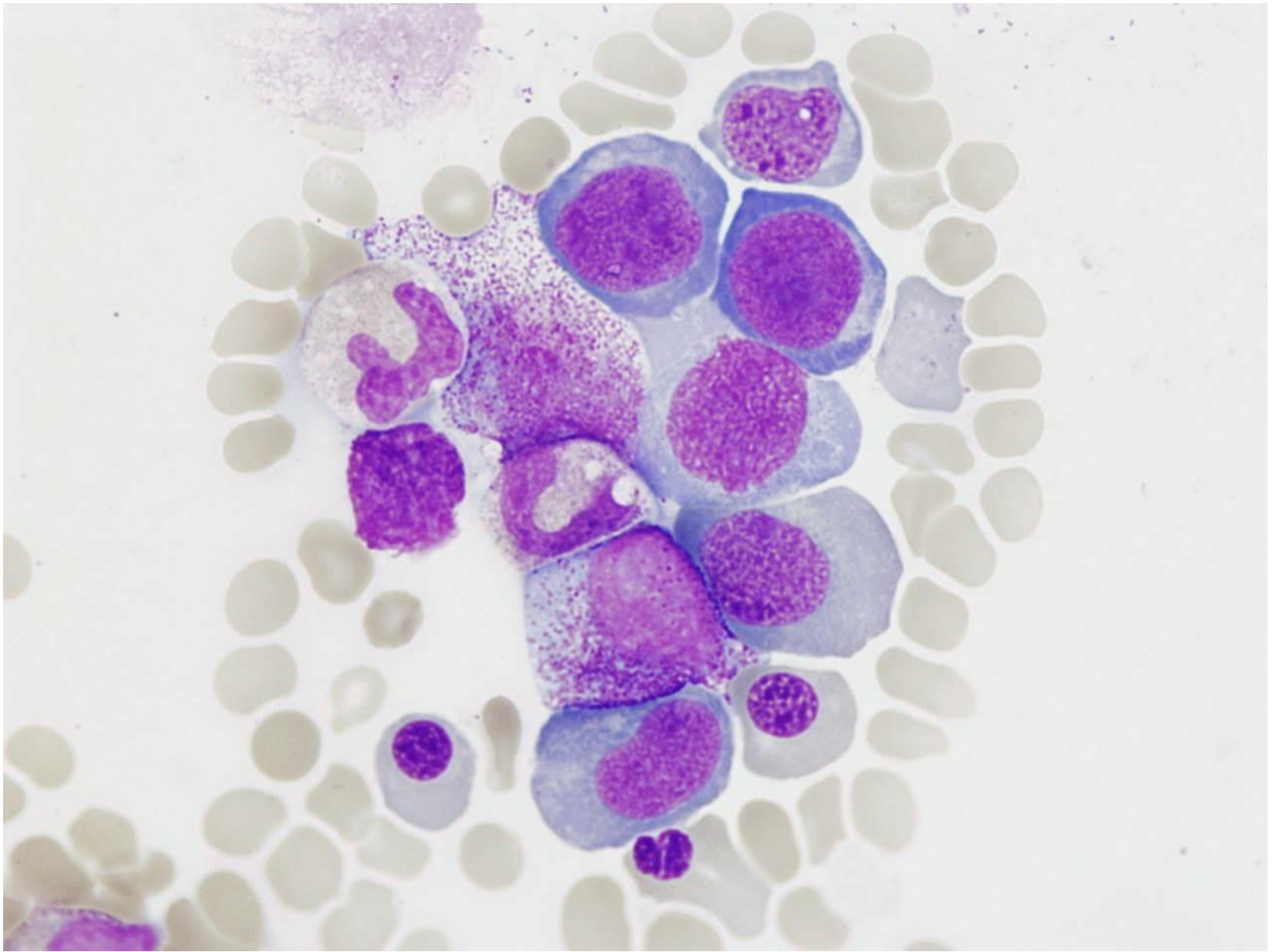
- přítomnost atrofické gastritis s histaminorezistentní achlorhydrií je diagnostickým nálezem**
- Schillingův test- ústup**

PERNICIOZNÍ ANEMIE

- ❑ těžká anemie doprovázená plíživým rozvojem anemického syndromu
- ❑ časté je postižení nervového systému (nekoreluje s tíží anemie)
- ❑ makrocytoza předchází anemii
 - MCV 110-130 fl (až 160 fl)
 - přítomnost makroovalocytů, hypersegmentované neutrofily
 - počet retikulocytů v normě
- ❑ leukopenie, neutropenie
- ❑ trombocytopenie
- ❑ hyperplastická kostní dřeň
 - megaloblastická erythropoeza







PERNICIOZNÍ ANEMIE- DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

Koncentrace hemoglobinu < 130 g/l u mužů a < 120 g/l u žen

Hematologické známky deficitu vit. B 12 (makroovalocyty, retikulocytopenie, hypersegmentované granulocyty, megaloblastová kostní dřeň)

Laboratorní průkaz deficitu vitamínu B12

Průkaz atrofické gastritis

Pozitivní protilátky proti vnitřnímu faktoru a/nebo proti parietálním buňkám žaludeční sliznice

Přítomnost klinických známek myelopatie, neuropatie nebo kognitivní dysfunkce

PERNICIOZNÍ ANEMIE- DG. KRITÉRIA

Klinická/laboratorní kritéria	senzitivita	specifita
Neurologické symptomy	70%	neurčena
Hematologické abnormality neutrofilní hypersegmentace	70-80% ≥ 90% pro deficit B12	neurčena
Sérové hladiny vit. B12 < 200 ng/l (<148 pmol/l)	95%	neurčena
Zvýšená hladina MMA nebo HC	> 95%	neurčena
Protilátky proti vnitřnímu faktoru	40-80%	100%
Protilátky proti parietál. bb. žaludeční sliznice	55-80%	90% pro atrofickou gastritis

LÉČBA PERNICIOZNÍ ANEMIE

- celoživotní substituce vit. B12
- počáteční dávka 1000 ug i.m. denně nebo obden po dobu týdne
- 1-2 měsíce podávání 1x týdně
- udržovací dávka 1x měsíčně až 1x každé 3 měsíce
- **nejčasnější známka terapeutické odpovědi je zvýšení počtu retikulocytů 7.-10. den**

HEMOLYTICKÉ ANEMIE

KDY ZVAŽUJEME HEMOLYTICKOU ANÉMII?

- rychlý vznik bledosti a anémie
- ikterus se zvýšenou koncentrací nepřímého bilirubinu
- anamnéza pigmentových (bilirubin) žlučových kamenů
- splenomegalie
- přítomnost cirkulujících sférocytů (např. AIHA, hereditární sférocytóza)
- jiné abnormality tvaru erytrocytů
- zvýšená hladina laktátdehydrogenázy
- snížená nebo nepřítomná hladina haptoglobinu
- pozitivita přímého antiglobulinového testu
- zvýšené procento nebo absolutní počet retikulocytů

anémie způsobené zkráceným přežíváním erytrocytů (kompenzační schopnost dřeně dokáže nahradit zvýšený obrat až 10x)

KLASIFIKACE HEMOLYTICKÝCH ANÉMIIÍ

hereditární	získané
membránové defekty hereditární sférocytóza, hereditární eliptocytóza	imunitní <ul style="list-style-type: none">• <i>autoimunitní</i> AIHA s tepelnými protilátkami AIHA s chladovými protilátkami
poruchy metabolismu ery deficit G6PD, pyruvátkinázy	<ul style="list-style-type: none">• <i>alloimunní</i> hemolytické potransfuzní reakce hemolytická nemoc novorozenců
hemoglobinopatie (Hb S, HbC, nestabilní Hb)	<ul style="list-style-type: none">• <i>polékové hemolytické anémie</i>
	fragmentační hemolytické anémie
	infekce malárie, clostridie
	chemické a fyzikální příčiny zvláště léky, průmyslové látky, popáleniny
	sekundární jaterní a renální onemocnění
	paroxysmální noční hemoglobinurie

LABORATORNÍ ZNÁMKY HEMOLÝZY

	extravaskulární hemolýza	intravaskulární hemolýza
počet retikulocytů	zvýšený	zvýšený
bilirubin nepřímý	zvýšený	zvýšený
haptoglobin	může být snížený	snížený či chybí
laktátdehydrogenáza	zvýšená	zvýšená
volný hemoglobin v plazmě	normální	výrazně zvýšený
bilirubin v moči	nepřítomen	nepřítomen
hemosiderin v moči	nepřítomen	pozitivní
hemoglobin v moči	nepřítomen	pozitivní v těžkých stavech

CHARAKTERISTIKA HEMOLYTICKÉ ANÉMIE

Příznaky

anemický syndrom (bledost, únava, námahová dušnost, palpitace) a známky hemolýzy (ikterus, event. tmavá moč)

Laboratorní nálezy

různý stupeň makrocytární anémie s retikulocytózou, zvýšení LD, nepřímého bili, snížení hladiny haptoglobinu.

intravaskulární hemolýza

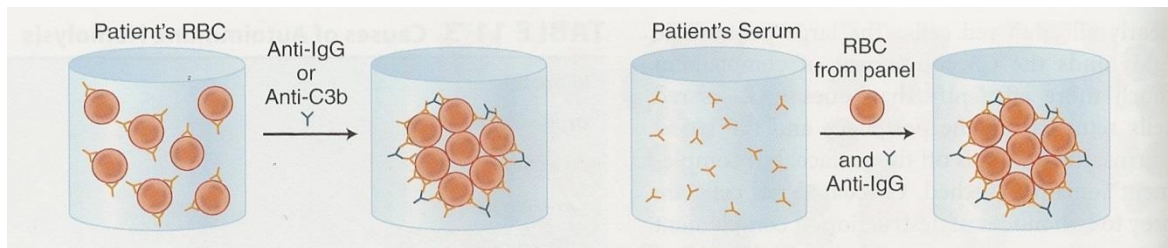
Náhlý (akutní) vznik
Často těžká a symptomatická anémie
Bolesti dolní části zad
Horečka, zimnice
Hypotenze, šok
Tmavá nebo načervenalá moč s hemoglobinurií, opožděně hemosiderinurie (≥ 7 dní),
trombocytóza, leukocytóza
Možné akutní renální selhání
Opožděný ikterus

extravaskulární hemolýza

Progresivní (subakutní nebo chronický a nenápadný průběh)
Mírná až středně těžká anémie
Splenomegalie
Anamneza cholecystolithiázy
Bércové vředy
Tmavá moč
Proměnlivá hodnota MCV, přítomnost sférocytů

AIHA- LABORATORNÍ NÁLEZ

- **Krevní obraz:**
většinou makrocytární anemie s retikulocytózou
- **Biochemie:**
↑ nepřímý bilirubin, ↑ LD
↑ urobilinogen v moči
- **Speciální vyšetření**
přímý a nepřímý antiglobulinový test (Coombsův)



přímý antiglobulinový test

nepřímý antiglobulinový test

AUTOIMUNITNÍ HEMOLYTICKÁ ANEMIE (AIHA)

AIHA
s tepelnými
autoprotilátami

IgG
nejsou monoklonální
neváží komplement
převážně extravaskulární hemolýza
intravaskulární hemolýza při
vysokém titru

AIHA
s chladovými
autoprotilátkami

IgM
často monoklonální
váží komplement
převážně intravaskulární hemolýza

SEKUNDÁRNÍ AIHA S TEPELNÝMI PROTILÁTKAMI - ZÁKLADNÍ ONEMOCNĚNÍ

- **systemová zánětlivá onemocnění**
 - SLE, RA, sklerodermie, ulcerózní kolitida
- **lymfoproliferativní maligní choroby**
 - CLL, lymfomy, MM, Waldenstrom
- **choroby s poruchami imunity**
 - AIDS, kongenitální a získané hypogamaglobulinémie
- **infekce**
 - EBV, HIV, HCV, vakcinace

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 VONWILLEBRAND (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

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**

TTP / HUS

PŘÍZNAKOVÁ PENTÁDA

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

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**

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 x 10⁹/l**

- **retikulocyty** **< 1 %**
< 40 x 10⁹/l

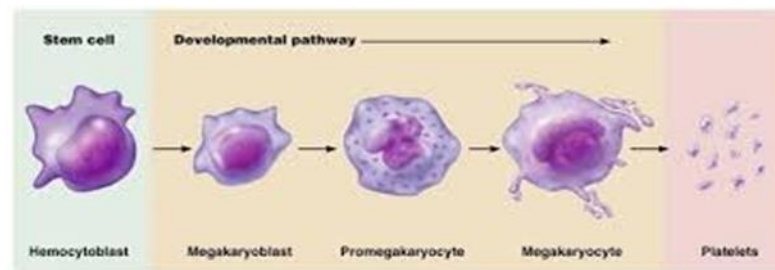
- **trombocyty** **< 20 x 10⁹/l**

TROMBOCYTOPENIE

TROMBOCYTOPENIE

PATOFYZIOLOGICKÁ KLASIFIKACE

- **Arteficiální (pseudotrombocytopenie, in vivo)**
 - shlukování po antikoagulační látce (EDTA)
- **Akcelerovaná destrukce destiček (nejčastější)**
 - imunitní
 - neimunitní (TTP)
- **Porucha tvorby destiček**
- **Abnormální distribuce trc v těle (pooling)**
 - onemocnění sleziny
 - naředění masivními transfúzemi



TROMBOCYTOPENIE

- definován poklesem počtu trombocytů pod 150 G/l
- v praxi často hranice 100G/l
- nutné vyloučit pseudotrombocytopenii (2% pacientů)
- v případě pravé trombocytopenie došetřit vždy dif. mikr.

Klasifikace trombocytopenie

Snížená produkce	Zvýšená destrukce	Sekvestrace
Aplastická anemie MDS Leukémie Lymfomy Poléková (DITP) Imunitní (ITP)	DIC TTP HIT Poléková (DITP) ITP	Portální hypertenze se splenomegalií Cirhoza jater s kongestivní splenomegalií Gaucherova choroba Myelofibróza Virové infekce doprovázené splenomegalií

GRADING

TROMBOCYTOPENIE

(PODLE NATIONAL CANCER INSTITUTE)

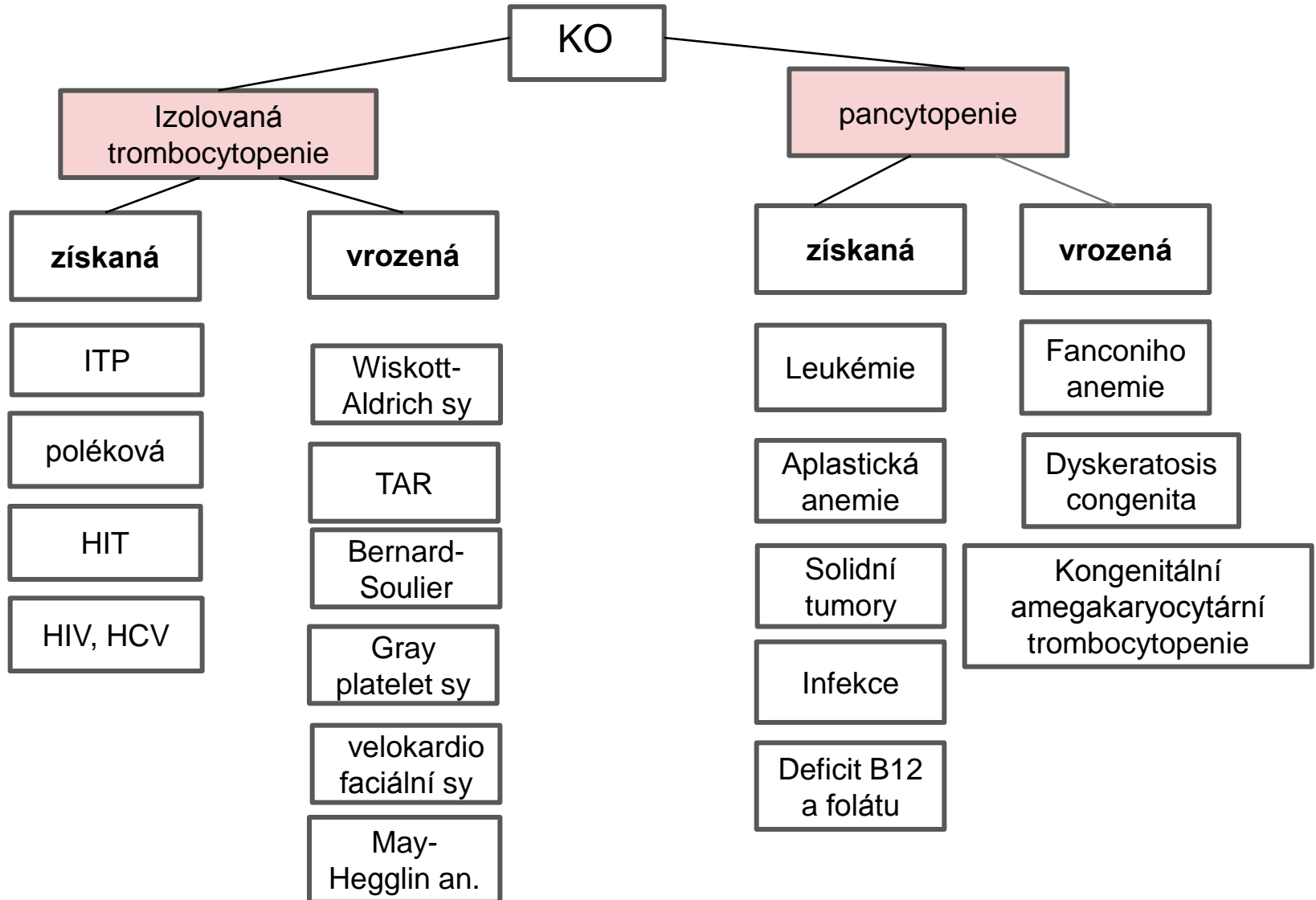
trombo 75-150 G/l..... grade 1, mírná trombocytopenie

trombo 50-75 G/l.....grade 2, středně těžká trombocytopenie

trombo 25-50 G/l..... grade 3, těžká trombocytopenie

trombo pod 25 G/l .. grade 4, život ohrožující trombocytopenie

TROMBOCYTOPENIE- DIF. DG.



DIAGNÓZA IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE JE DG.PER EXCLUSIONEM

- **periferní trombocytopenie**
- **normální počet megakaryocytů v kostní dřeni**
- **nepřítomnost splenomegalie**
 - mírné zvětšení sleziny je možné

IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

Idiopatická, ITP

Sekundární

- polékové
 - heparin
 - chinidin, chinin, rifampicin, acetaminofen trimethoprim-sulfametoxazol, hydrochlorothiazid
- lymfoproliferace
- lupus erythematodes
- infekce

Aloimunitní

- novorozenecká
- potransfuzní reakce

HEMORRHAGICKÉ PROJEVY U ITP

- **kožní krvácivé projevy**
- **slizniční krvácení**
 - gingivální
 - epistaxe
 - hematurie
 - menorrhagie
 - gastrointestinální krvácení
- **krvácení do CNS**
 - u 1% pac. s těžkou trombocytopenií ($<20 \times 10^9/l$)
- **krvácení po traumatu jako první symptom**
 - extrakce zubu, tonsilektomie, řezné rány

LABORATORNÍ OBRAZ ITP

- **často trombo různých velikostí a vzhledu**
- **abnormálně velké destičky 3-4 μm**
 - zvýšená hodnota MPV
 - inverzní korelace MPV s počtem destiček
 - kontrastuje s nízkým MPV u hypersplenismu
- **abnorm. malé trombocyty a fragmenty trombo**
- **anizocytóza destiček**
 - zvýšená hodnota PDW
 - obraz akcelerované produkce trombocytů
- **antitrombocytární protilátky nejsou specifické pro ITP**
 - často zvýšené u neimunitních trombocytopenií i u normálních jedinců
 - normální destičky obsahují Ig v α -granulích
 - uvolňují se při aktivaci destiček

MEAN PLATELET VOLUME, MPV NORMÁLNÍ ROZMEZÍ 8-11 FL

Vysoká hodnota

Idiopatická
trombocytopenická
purpura

Nízká hodnota

Hypersplenismus

MPN

Trombocytopenie
po chemoterapii

Septická
trombocytopenie

KOSTNÍ DŘEŇ U ITP

- **necharakteristické změny, limitované na megakaryopoezu**
 - obraz podobný jako u jiných typů akcelerované destrukce trombocytů
 - vyšetření kostní dřeně není u ITP nezbytné (pod 60 let věku)
 - může být přínosem k vyloučení jiných chorob
- **megakaryocyty**
 - velkého rozměru, gigantické megakaryocyty
 - zvýšený počet
 - jedno jádro, málo cytoplazmy, málo granul
 - akcelerovaná produkce trc, mnoho mladých forem

AKUTNÍ IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

- **náhlý začátek**
- **u 84% předchází během 3 týdnů infekce**
 - dětské virové infekce, respirační infekce
 - varicella zoster, EBV
 - také po vakcinaci
- **u dětí i když je trombocytopenie těžká, krvácivé projevy jsou obvykle mírné**
 - spontánní remise u 90% dětí
 - trvání nemoci u dětí 4-6 týdnů

CHRONICKÁ ITP

- **déletrvající mírné krvácivé projevy**
-
- **fluktuující průběh**

- **epizody krvácení trvají dny až týdny**
 - průběh může být cyklický
 - spontánní remise bývají nekompletní
 - průběh někdy překvapivě benigní

IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

- diagnóza per exclusionem
- průkaz antitrombocytárních protilátky je nespecifický
- léčbu zvážit při poklesu počtu trombocytů pod 30G/l
- léčba 1. linie- kortikosteroidy (prednison 1 mg/kg, dexamethazon 40 mg)
- imunoglobuliny 0,4 mg/kg/den 5 dní nebo 1g/kg 1-2 dny
- léčba 2. linie- splenektomie, imunosupresiva, rituximab 375 mg/m² 1x týdně po dobu 4 týdnů
- použití agonistů trombopoetinového receptoru (chronická ITP relabující nebo refrakterní)

POTRANSFUZNÍ PURPURA, PTP

- **vznik těžké trombocytopenie a slizničního krvácení cca týden po transfúzi EM**
 - patofyziologie nejasná
 - imunokomplexy
 - vazba solubilních Ag na trombo příjemce
 - autoprotilátky indukované expozicí cizích trombo
- **potenciálně fatální reakce**
- **výskyt vzácný, nejčastěji**
 - multipary
 - dříve transfundovaní pacienti

DIAGNÓZA PTP JE KLINICKÁ

- **nutno uvažovat po transfúzi jakéhokoliv transfúzního přípravku, pokud za 3-14 dnů dojde k trombocytopenii**
 - výjimečně i po plazmě
- **u většiny spontánní ústup za 1-3 týdny**
- **léčba**
 - IVIG
 - plazmaferéza
 - kortikoidy

DIFFERENCIÁLNÍ DG. ITP

Nemoci, jejichž iničiální obraz se může podobat ITP

- **akutní leukémie**
- **myelodysplastický syndrom**
- **aplastická anemie**

- **trombotické mikroangiopatie, TTP/HUS**
- **disseminovaná intravaskulární koagulopatie, DIC**
- **arteficiální trombocytopenie**

HIT- 4T SKÓRE (KLINICKÁ KRITÉRIA)

Kategorie	2 body	1 bod	0 bodů
1.trombocytopenie	pokles trombocytů > 50% , hranice $\geq 20G/l$	pokles trombocytů 30-50% nebo dolní hranice 10-19G/l	pokles trombocytů < 30% nebo min. < 10G/l
2. doba poklesu trombocytů	jasný vznik mezi 5.-10. dnem nebo pokles trombocytů ≤ 1 den (předchozí aplikace heparinu během 30 dní)	pokles 5.-10. den, ale nejasný (např. chybějící výsledky) nebo vznik po 10. dni nebo pokles ≤ 1 den (předchozí aplikace heparinu před 30-100 dny)	pokles trombocytů < 4 dny bez nedávné expozice heparinu
3. trombóza nebo jiné následky	nová (potvrzená) trombóza nebo kožní nekróza v místě injekce heparinu nebo akutní systémová reakce po i.v. bolusu heparinem	progresivní nebo rekurentní trombóza nebo nenekrotizující kožní léze (erytematozní) nebo jen susp. tromboza (nepotvrzená)	žádná
4. jiné příčiny trombocytopenie	nejsou zjevné	možné	jednoznačné

0-3 nízká pravděpodobnost, 4-5 středně velká, 6-8 vysoká

HIT- LABORATORNÍ DIAGNÓZA

kategorie	Imunologické testy	Funkční testy
principy	detekují cirkulující protilátky proti PF4/heparin	detekují protilátky, které aktivují bb. v závislosti na heparinu
příklady	ELISA	serotonin release assay HIPA (heparin- induced platalet activation assay)
výhody	vysoká senzitivita, jednoduché provedení, široce dostupné	vysoká senzitivita a specifita
nevýhody	limitovaná specifita	technicky obtížné a limitovaná dostupnost

DOPORUČENÝ POČET TROMBOCYTŮ U TROMBOCYTOPENICKÝCH PAC. (BCSH)

- **stomatologické ošetření $\geq 10\text{G/l}$**
- **extrakce zubů $\geq 30\text{ G/l}$**
- **malá chirurgie $\geq 50\text{ G/l}$**
- **velká chirurgie $\geq 80\text{ G/l}$**
- **lumbální punkce, epidurální anestezie, gastroskopie, biopsie, zavedení katetrů, jaterní biopsie $\geq 50\text{G/l}$**
- **operace CNS, některé oční operace $\geq 100\text{ G/l}$**
- **SC $> 50\text{G/l}$**
- **SC+ epidurální anestezie $\geq 80\text{G/l}$**
- **vaginální porod 30-50 G/l**