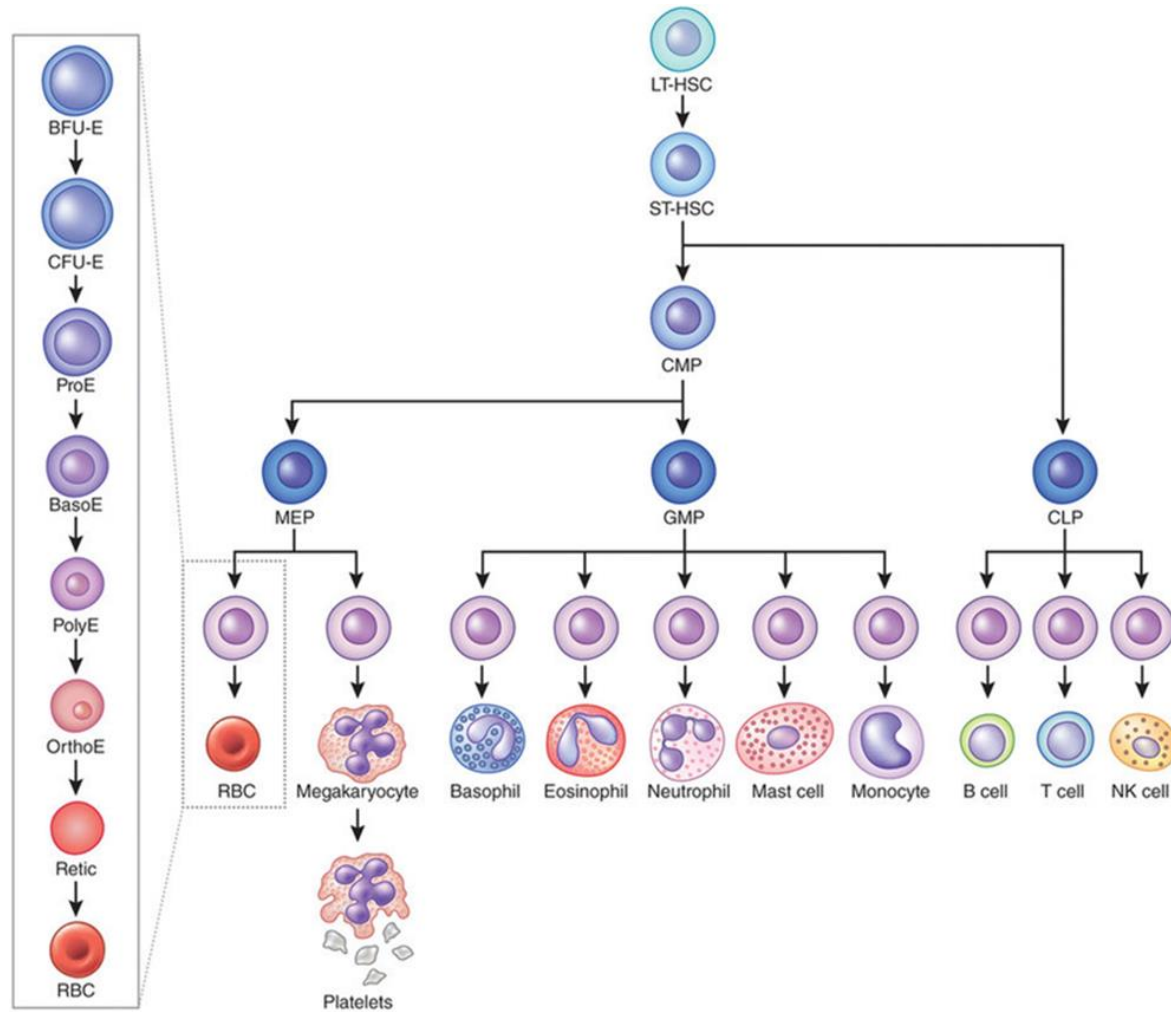


MUNI
MED

Anemie

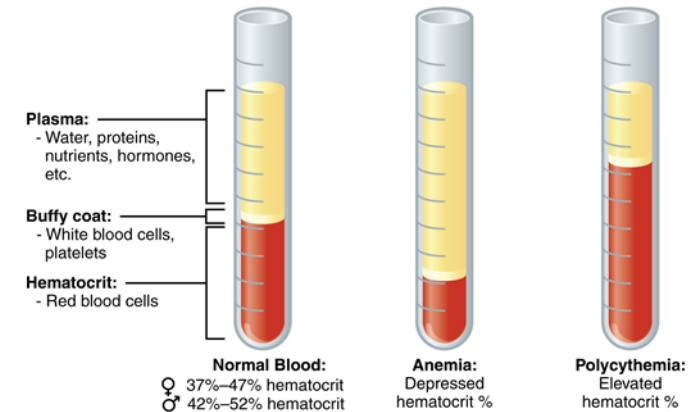
Hemopoieza



Anemie - definice

- symptom vyskytující se u některých patologických stavů
- snížená koncentrace **hemoglobinu** v krvi
 - většinou i erytrocyty a hematokrit
 - nízký Hb a normální počet Ery
 - hypochromní anemie
 - nízký Hb a normální hematokrit
 - makrocyty
- anemický syndrom
 - bledost sliznic a kůže, únava, pokles tělesné výkonnosti
 - zadýchávání při námaze, tachykardie
- symptomy závisí na
 - příčině a rychlosti vzniku anemie
 - jiných onemocněních zhoršujících transport kyslíku
 - zejm. respirační aparát a cirkulace

- normální hodnoty hemoglobinu
 - 130 – 160 g/l
- anemie
 - mírná 110 – 90 g/l
 - střední 90 – 60 g/l
 - těžká 60 – 30 g/l



Hemoglobin – transport kyslíku

- 1 molekula Hb
 - 4 globinové řetězce (2 α a 2 β)
 - 4 hemy (+Fe) – 6 vazebných míst (4 na hem, 1 na globin, 1 pro O_2 nebo CO)
- normální koncentrace Hb 140 – 160g/l
 - vazebná kapacita pro kyslík: 1g Hb váže 1.34ml O_2
- saturace Hb
 - procento Hb ve formě oxyhemoglobinu
 - normálně 97 – 99% pro arteriální
 - cca 75% venózní
- disociační křivka kyslíku (vztah mezi pO_2 a saturací Hb)
 - sigmoideální kvůli efektu samotného O_2 na afinitu Hb pro O_2
 - afinita dále ovlivněna pH (pCO_2 a H^+)
 - teplotou
 - koncentrací 2,3-DPG (meziprodukt anaerobní glykolýzy)

Adaptace na anemii

- arteriální krev
 - normální parciální tlak kyslíku, snížený obsah O₂
 - větší pokles parciálního tlaku při průchodu tkáňovými kapilárami
- venózní krev
 - snížený obsah kyslíku i jeho parciální tlak
- adaptace
 - zvýšený srdeční výdej
 - snížený periferní odpor
 - vazodilatace vyvolaná hypoxií a snížením viskozity krve
 - snížení afinity krve ke kyslíku

Krevní obraz – referenční hodnoty

	Muži	Ženy
počet Ery [RBC] ($\times 10^{12}/l$)	4.2 – 5.8	3.8 – 5.2
počet Leu [WBC] ($\times 10^9/l$)	5 – 10	
počet Tromb ($\times 10^9/l$)	150 - 400	
hematokrit (%)	0.38 - 0.49	0.35 – 0.46
hemoglobin (g/l)	135 – 175	120 - 168
stř. objem Ery [MCV] (fl)	80 - 95	80 - 95
prům. obsah Hb v Ery [MCH] (pg) <i>MCH = Hb \times 10/RBC</i>	27 - 32	27 - 32
prům. konc. Hb [MCHC] <i>MCHC = Hb \times 100/hematokrit</i>	0.32 – 0.37	0.32 – 0.37
distribuční šíře Ery [RDW] (%) <i>variace velikosti Ery – míra anizocytózy</i>	11 - 15	

Mechanismy vzniku anemií

- počet Ery a koncentrace Hb
 - rovnováha mezi zánikem a tvorbou Ery
 - denně zaniká 0.8 % Ery
 - = 2×10^{11} (20 ml)
 - retikulocyty do oběhu
 - 1 – 1.5 %
 - 1 – 2 dny dozrávají
- mechanismy vzniku anemie
 - zvýšené ztráty Ery
 - nedostatečná tvorba Ery
 - kompenzovaný hemolytický syndrom

Klasifikace anemií

• patogenetická

- zvýšené ztráty erytrocytů
 - krvácení
 - hemolytické anemie
 - korpuskulární
 - membrána
 - hemoglobinopatie
 - enzymopatie
 - extrakorpuskulární
 - toxické
 - autoimunitní
- nedostatečná produkce erytrocytů
 - nedostatek erytropoetinu
 - nedostatek esenciálních faktorů
 - porucha krvetvorné tkáně

• morfologická

- velikost Ery
 - normo-, mikro- a makrocytární
- jejich hemoglobinizace
 - hypo- a normochromní
- patologická morfologie
 - sferocyty, eliptocyty,...



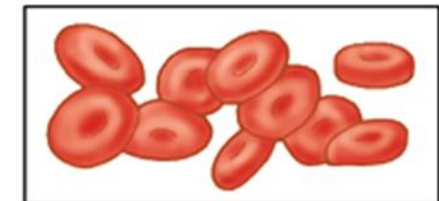
A Iron-deficiency anemia



B Megaloblastic anemia



C Sickle cell anemia



D Normal

Anemie způsobené ztrátami krve

- akutní

- ztráta intravaskulárního volumu
 - záleží na množství
 - kardiovaskulární kolaps, šok, smrt
- doplnění volumu
 - přesun vody, snížený hematokrit
- zvýšená tvorba EPO
 - úměrná stupni anemie
 - proliferace CFU-E
 - dozrávání 5 dní
 - retikulocyty v krvi
- ztráty železa
- pokles tlaku – uvolnění adrenalinu
 - mobilizace granulocytů
 - leukocytóza
- retikulocytóza
 - 10 – 15 % po 7 dnech
- trombocytóza

- chronická

- menší aktivace erythropoezy než u hemolytické anemie
- ztráty převyší regenerační kapacitu kostní dřeně
- vyčerpání zásob železa

Hemolytické anemii

- společné znaky
 - předčasná destrukce Ery
 - fyziologicky v mononukleárních fagocytech
 - většinou extravaskulární
 - hyperplazie fagocytů - splenomegalie
 - zvýšené hladiny EPO a stimulace erythropoézy
 - akumulace degradačních produktů hemoglobinu
 - není deficit železa
- klinické příznaky
 - anemie, splenomegalie, ikterus
- intravaskulární hemolýza
 - anemie, hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie, ikterus, chybí splenomegalie
 - haptoglobin

Klasifikace hemolytických anemií

• korpuskulární

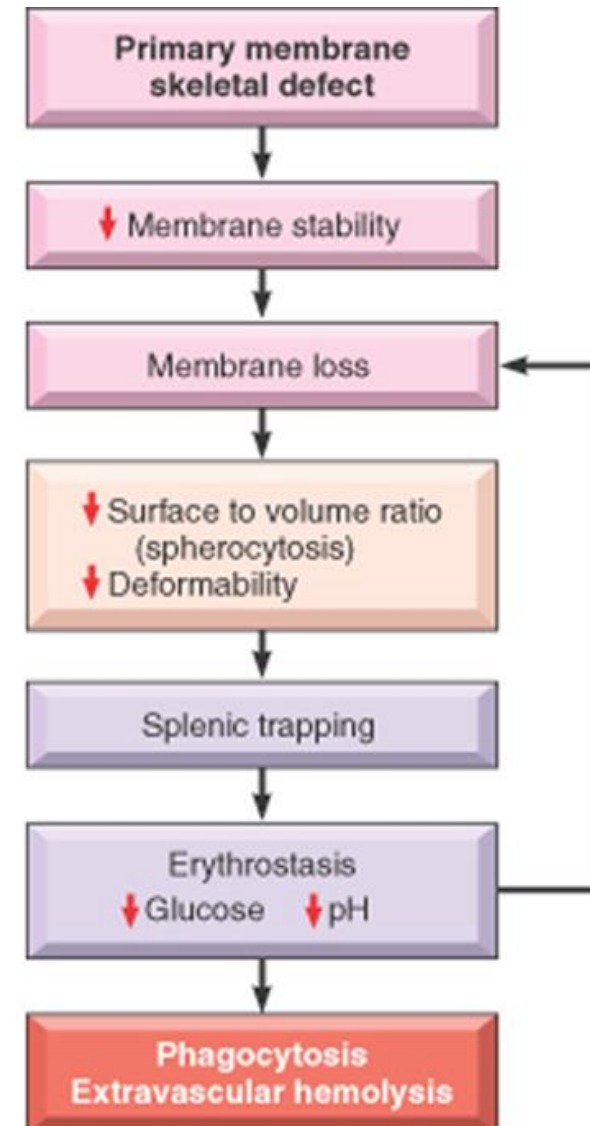
- membránové poruchy
 - hereditární sférocytóza, eliptocytóza
 - paroxysmální noční hemoglobinurie
- poruchy metabolismu
 - glukóza-6-fosfát dehydrogenáza
 - pyruvát kináza
- poruchy hemoglobinizace a hemoglobinopatie
 - talasemie

• extrakorpuskulární

- poškození fyzikálními a toxickými vlivy
 - mechanické
 - tepelné
 - bakteriální toxiny
 - poruchy membrány při změněném metabolismu lipidů
- poškození protilátkami

Hereditární sférocytóza

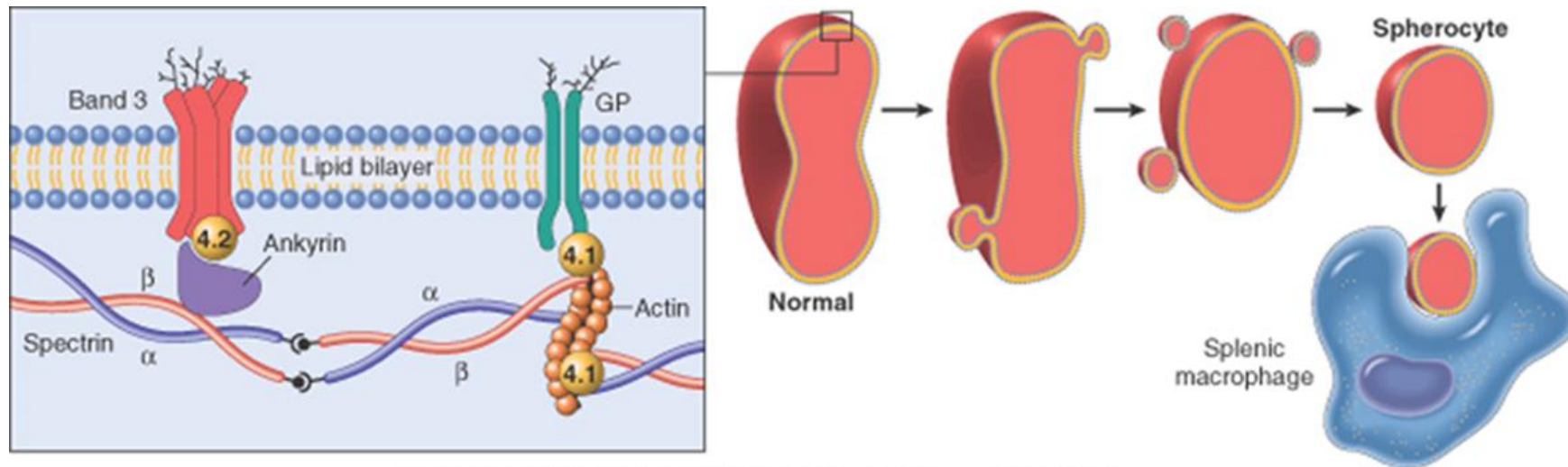
- defekt v membráně erytrocytu
- autozomálně dominantní
 - jeden defekt (75 %)
 - Severní Evropa (1:5000)
- insuficience strukturních proteinů
 - ankyrin, proužek 3 nebo 4.2, spektrin
 - mutace
 - posun čtecího rámce nebo předčasný stop kodon
 - životnost Ery 10 – 20 dní
 - mladé krvinky – normální tvar
 - při stárnutí se snižuje stabilita membrány
 - snížená deformabilita – zachycení ve slezině
 - splenektomie
 - sférocyty zůstávají, korekce anemie



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Hereditární sférocytóza

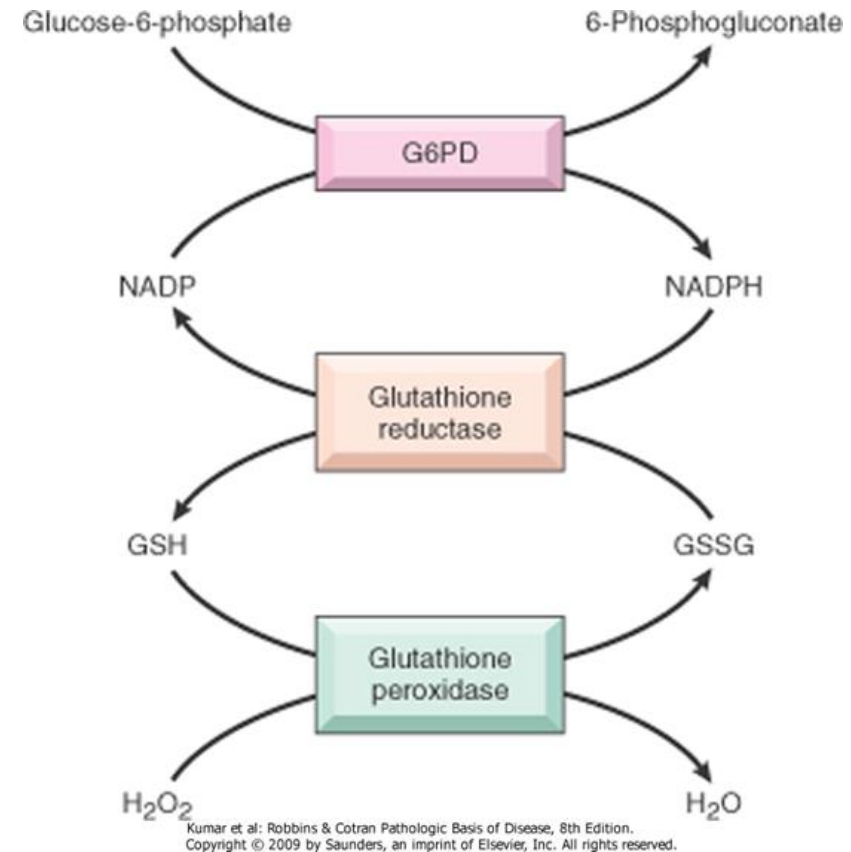
- klinické příznaky
 - senzitivní k osmotické lýze
 - ↑ MCHC
 - anemie, splenomegalie, ikterus
- hemolytická krize
 - ↑ destrukce Ery ve slezině (infekční mononukleóza)



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

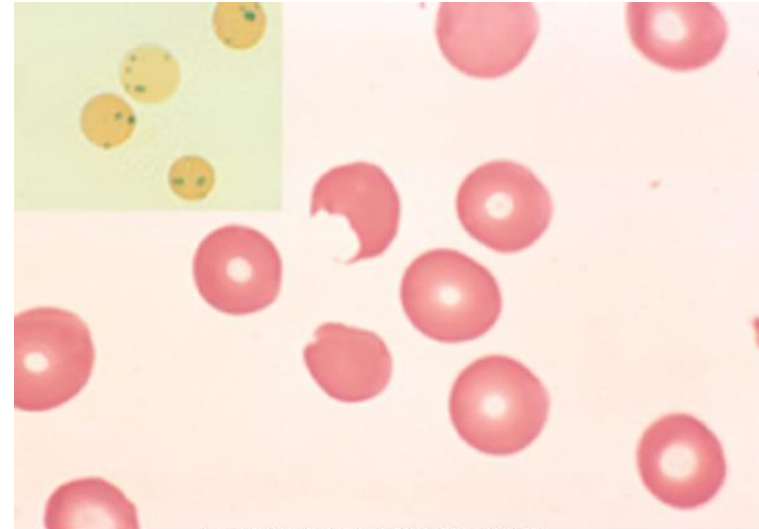
Deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy

- recesivní X-vázaná nemoc
- stovky popsaných mutací
 - G6PD-
 - 10 % černochoů v USA
 - G6PD Mediterranean
 - Střední východ
- protektivní efekt
 - malárie (*Plasmodium falciparum*)
- „misfolding“ proteinů
 - zvýšená degradace
 - množství funkčního enzymu nechrání efektivně před ox. stresem



Deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy

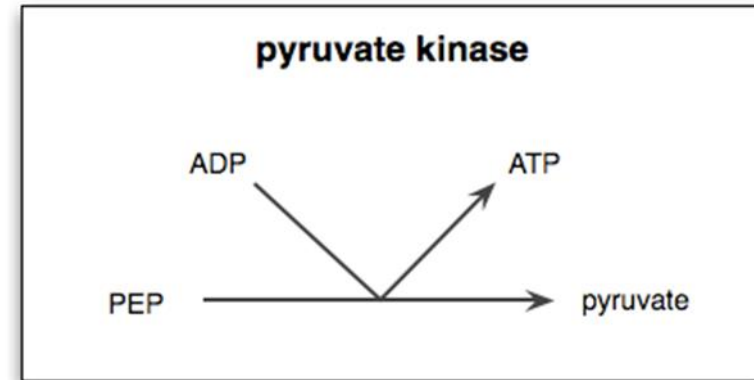
- epizodická hemolýza
 - při zvýšeném oxidačním stresu
 - infekce
 - virová hepatitida, pneumonie
 - léky
 - antimalarika, sulfonamidy
 - potraviny
 - bob obecný
 - denaturace globinových řetězců
 - vazba sulfhydrylových skupin
 - precipitáty vázané na membránu
 - Heinzova tělíska
 - snížená deformabilita
 - intravaskulární hemolýza
 - akutní intravaskulární hemolýza
 - 2 – 3 dny po expozici
 - anemie, hemoglobinemie, hemoglobinurie



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Deficit pyruvátkinázy

- autozomálně recesivní
- přeměna PEP na pyruvát (ATP)
- snížená aktivita pyruvát kinázy
 - energetický deficit – snížená odolnost membrány
- diagnóza
 - snížená aktivita enzymu



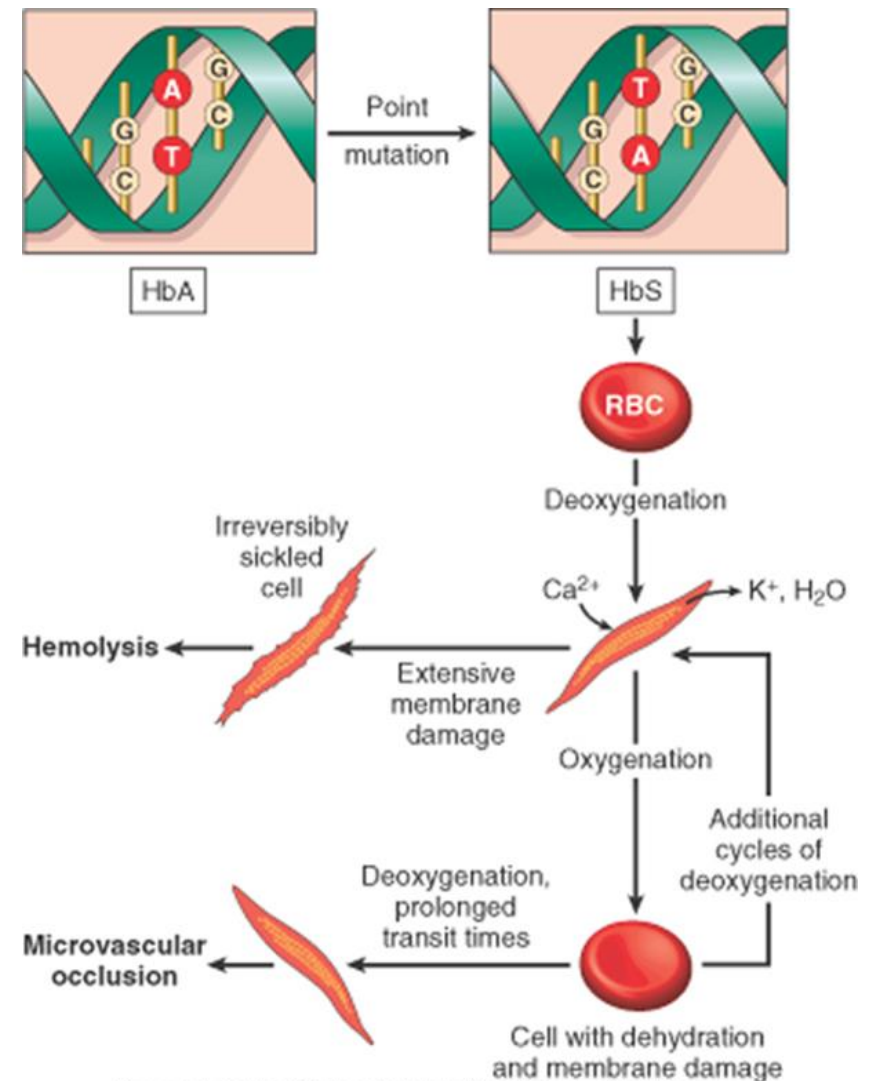
Hemoglobinopatie

- srpkovitá anemie
- thalasemie

- změna aminokyselinového složení globinového řetězce nebo nesprávný poměr podjednotek
- popsané spektrum změn
 - některé asymptomatické

Srpkovitá anemie

- běžná dědičná hemoglobinopatie
- bodová mutace v kodonu 6
 - valin místo glutamové kys.
 - abnormální HbS
- polymerizace deoxygenovaného HbS
 - v cytoplasmě vzniká gel a později vlákna
 - změna tvaru Ery
 - manifestace
 - chronická hemolýza
 - mikrovaskulární okluze
 - tkáňové poškození
 - heterozygoti
 - 40 % HbS, 60 % HbA
 - nepolymerizuje, pouze při hypoxii
 - HbF také inhibuje polymerizaci



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Srpkovitá anemie

- intracelulární pH
 - pokles pH – snížení afinity kyslíku k hemoglobinu, zvýšení frakce deoxygenovaného HbS
- délka pobytu Ery v mikrocirkulaci
 - delší ve slezině a kostní dřeni, při zánětu

Thalasemie

- mutace způsobující sníženou syntézu HbA
- heterogenní skupina
- endemický výskyt
 - Střední Východ, tropická Afrika, Indie, Asie
 - jedna z nejčastějších dědičných chorob
 - heterozygotní formy – ochrana před malárií
- α -talasemie
 - deficit syntézy α řetězce
- β -talasemie
 - deficit syntézy β řetězce (chromozom 11)

Table 1. Features of the Thalassemias.*

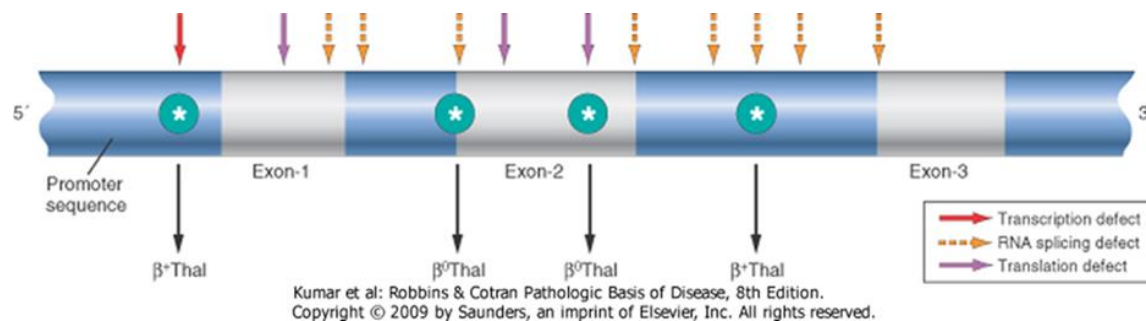
Type	Mean Corpuscular Volume fl	Hemoglobin g/dl	Findings on Electrophoresis	Other Features
β-Thalassemia				
Major	50–75	<7	Increased hemoglobin A ₂	Severe anemia
Intermedia	50–75	<9	Increased hemoglobin A ₂	Target cells on smear
Minor	65–75	9–10	Increased hemoglobin A ₂	Target cells on smear
α-Thalassemia				
Trait 1 ($\alpha\alpha/\alpha-$)	80–85	12–14	Normal	
Trait 2 ($\alpha-/alpha-$) or ($\alpha\alpha/-$)	65–75	12–13	Normal	
Hemoglobin H disease ($\alpha-/-$)	60–69	9–8	Hemoglobin H	Hemolysis, splenomegaly
Hemoglobin Bart's ($-/-$)			Hemoglobin H, hemoglobin Bart's	Hydrops fetalis
Hemoglobin E disease				
Heterozygous	80–85	12	Hemoglobin E present	Rare target cells on smear
Homozygous	70–79	11–12	Hemoglobin E predominant	Target cells on smear

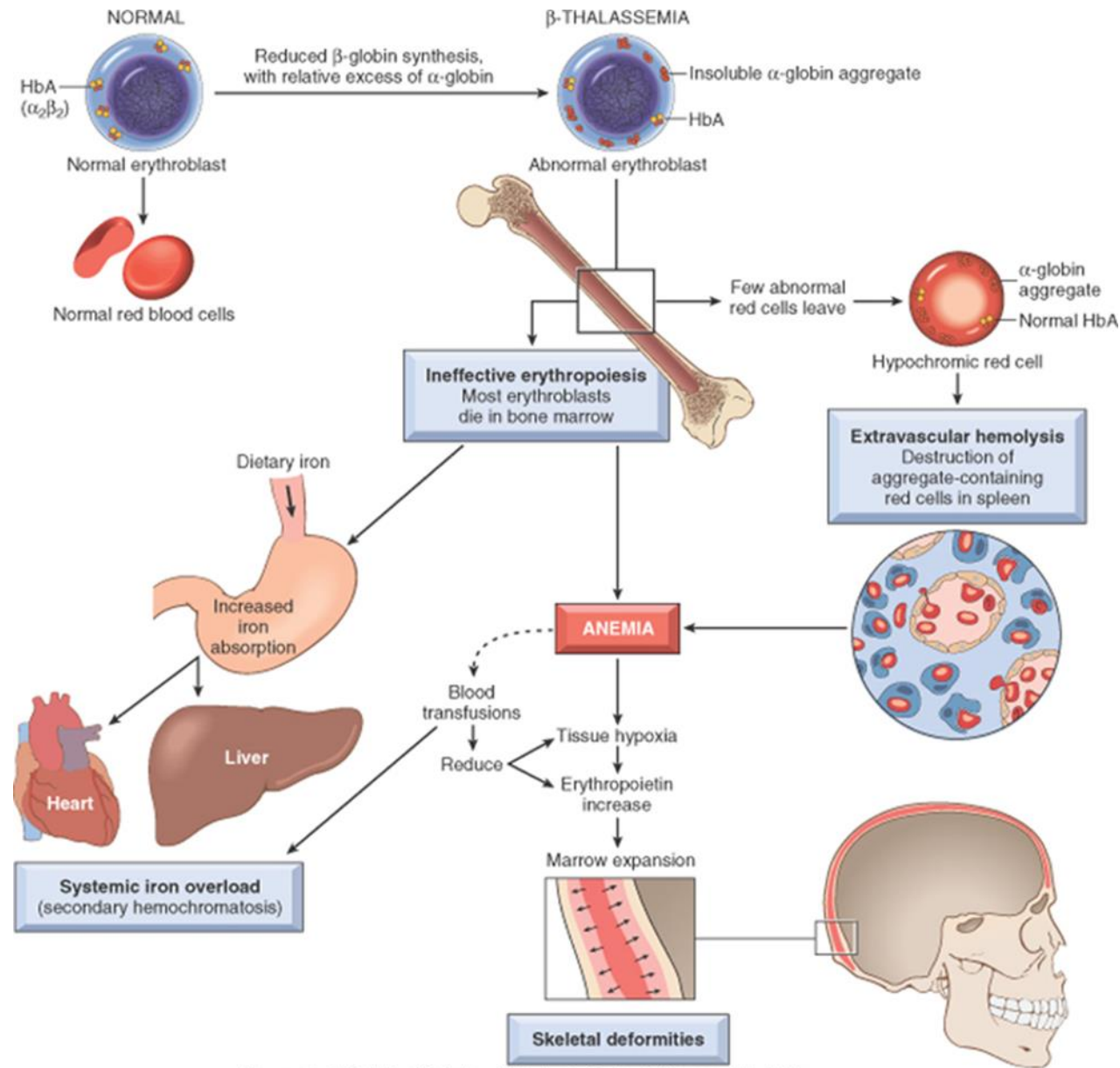
* The normal range for mean corpuscular volume is 80 to 100 fl. The normal range for hemoglobin level is 13.5 to 17.5 g per deciliter in men and 12 to 16 g per deciliter in women.

β -thalasemie

- β^0 mutace – chybí β -globin
- β^+ mutace – snížená syntéza β -globinu
- \downarrow životnost Ery a jejich prekurzorů
 - precipitace α -řetězců – poškození membrány
 - neefektivní erytropoéza
 - zánik části prekurzorů Ery v kostní dřeni
 - zbylé Ery náchylné k extravaskulární hemolýze

- závažná β -talasemie
 - erytroidní hyperplazie, extramedulární hemopoéza
 - poškození kostí
 - zvýšená absorpce Fe
 - potlačená syntéza hepcidinu + Fe z transfuzí
- klinická klasifikace
 - major
 - 2 alely, transfuze
 - minor (thalasemia trait)
 - 1 alela, mírná forma
 - intermedia
 - geneticky heterogenní, středně závažná anemie





Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

α -thalasemie

- snížená syntéza α -řetězce
 - přebytek nespárovaných řetězců
- méně závažná než β -thalasemie

Extrakorpuskulární hemolytické anemie

- mechanické poškozování erytrocytů
- poškození toxiny nebo parazity
- poškození protilátkami a komplementem
- poškození protilátkami proti antigenům krevních skupin

Paroxysmální noční hemoglobinurie

- vzácné onemocnění
- **získaná** mutace postihující hematopoetickou kmenovou buňku
 - enzym PIGA
 - Phosphatidylinositol glycan class A protein
 - syntéza povrchových proteinů
 - inaktivován mutací
 - nejen Ery
 - vyskytuje se u většiny zdravých lidí
 - u malého počtu buněk
 - deficit proteinů regulujících aktivitu komplementu
 - intravaskulární hemolýza deficitních buněk
- noční a paroxysmální lýza buněk
 - jen u 25 % pacientů
 - pH, aktivita komplementu
- většinou chronická hemolýza
- hemosiderinurie
- trombóza

Anemie ze snížené produkce erytrocytů

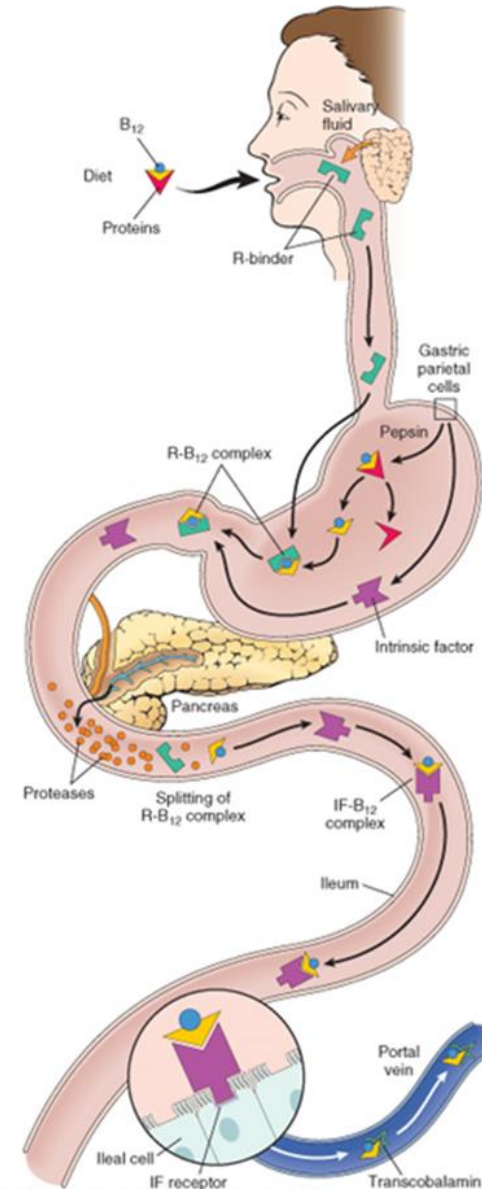
- nutriční nedostatek
 - železa
 - vitamínu B₁₂
 - kyseliny listové
- aplastické anemie
- sideroblastická anemie
- sekundární jako důsledek
 - selhání ledvin
 - chronického zánětu

Megaloblastové anemie

- nedostatečná syntéza DNA
 - abnormálně velké Ery a jejich prekurzory
- deficit vitamínu B₁₂ nebo kyseliny listové
 - syntéza thymidinu
 - defektní dozrávání jádra
 - zpoždění nebo blokáda dělení buňky
- morfologické rysy
 - makro-ovalocyty
 - chybí centrální zesvětlení, ale MCHC není zvýšená
 - anizocytóza, poikilocytóza, ↓ retikulocytů
 - neutrofily – větší a hypersegmentované
 - hypercelulární kostní dřeň
 - dozrávání cytoplazmy a akumulace hemoglobinu je normální
 - ↑ růstové faktory
 - apoptóza prekurzorů ve dřeni
 - hemolýza mírného stupně

Metabolizmus vitaminu B₁₂

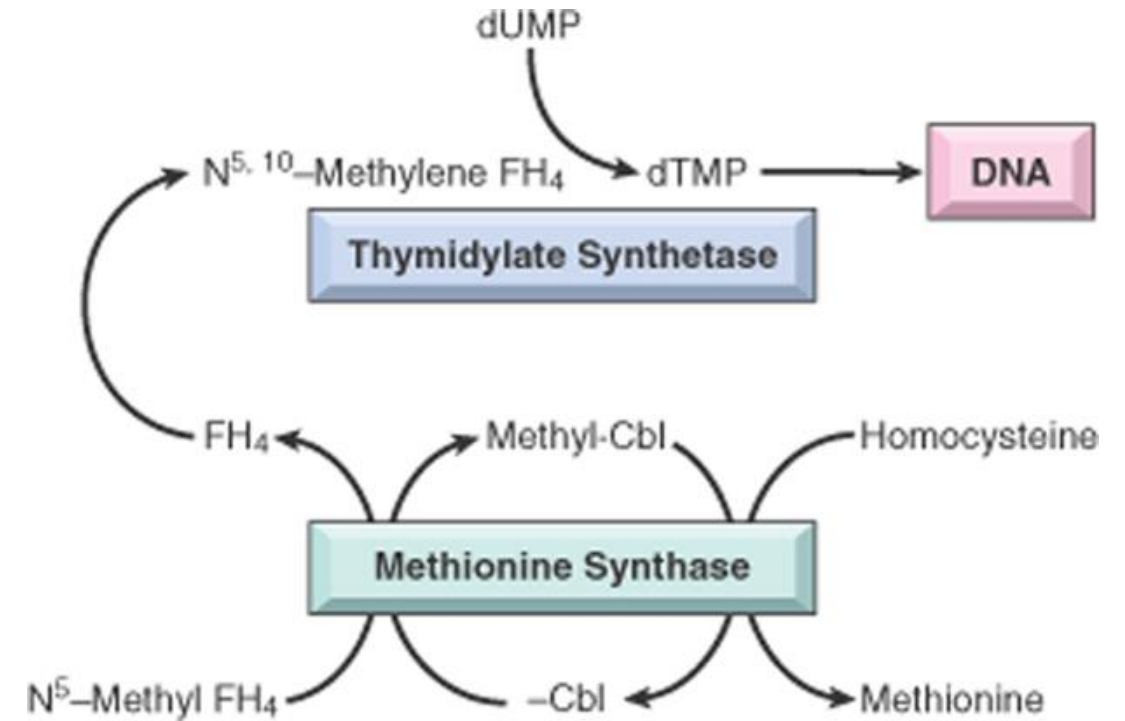
- vitamin B₁₂ = kobalamin
- esenciální
 - živočišná potrava
- vstřebávání
 - vazba na R nosič ze slin
 - vazba na vnitřní faktor (IF) v duodenu
 - IF tvořen parietálními buňkami
 - vstřebávání v ileu
 - v enterocytech vazba na transkobalamin
 - transport k buňkám
- zásoby v játrech
- alternativní resorpce
 - do 1 % z obsahu v potravě
 - využití při léčbě vysokými dávkami B₁₂



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Funkce vitaminu B₁₂

- 2 reakce závislé na vitaminu B12
 - tvorba methioninu
 - akceptor metylové skupiny, vznik FH₄
 - tvorba sukcinyl CoA z metylmalonyl CoA
 - ↑ metylmalonylová kyselina v plazmě a moči
 - abnormální mastné kyseliny v neuronálních lipidech
 - neurologické komplikace
- příčinou narušené syntézy DNA u deficitu B₁₂ je snížená dostupnost FH₄



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Deficit vitamínu B₁₂ – perniciozní anemie

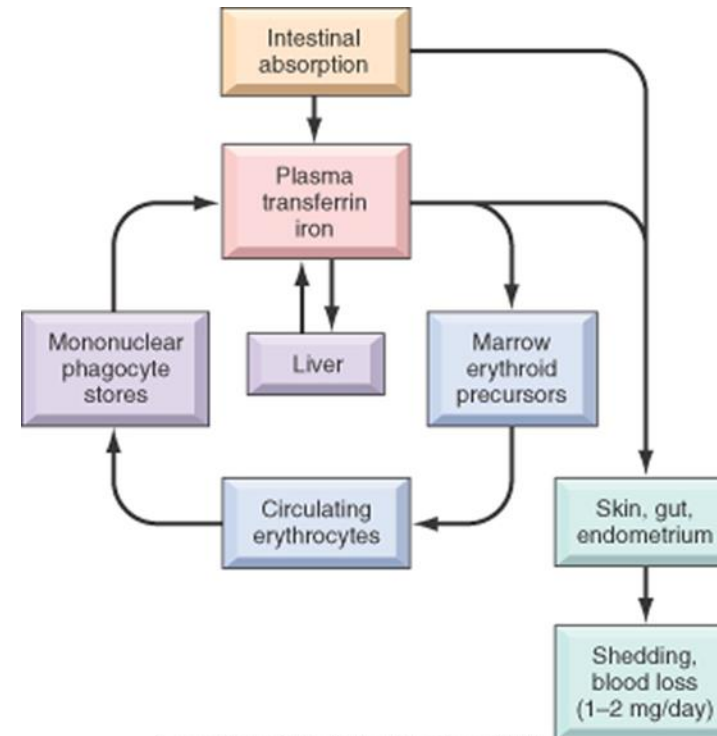
- autoimunitní gastritida
 - nedostatek vnitřního faktoru
- výskyt
 - všechny rasy, u starších lidí (medián 60 let)
- patogeneze
 - autoimunitní podklad
 - chronická atrofická gastritida – ztráta parietálních buněk
 - autoprotilátky – nejsou specifické pro perniciozní anemii
 - autoreaktivní T buňky
 - achlorhydrie a snížená sekrece pepsinu
 - gastrektomie
 - dysfunkce exokrinního pankreatu
 - resekce ilea
 - tasemnice
 - zvýšené požadavky na B₁₂ – relativní deficit
- diagnostika
 - megaloblastová anemie
 - leukopenie (hypersegmentované granulocyty)
 - snížená hladina vitamínu B₁₂
 - ↑ homocystein a metylmalonylová kyselina
- gastritida
 - riziko karcinomu žaludku
- homocystein
 - ateroskleróza

Anemie z nedostatku kyseliny listové

- tetrahydrofolát (FH4)
 - přenos jednouhlíkových skupin – metylová, formylová
 - na těchto přenosech závisí
 - syntéza purinů, přeměna homocysteinu na methionin, syntéza deoxythymidylát monofosfátu
- etiologie deficitu kys. listové
 - snížený příjem
 - esenciální, tepelná inaktivace, nevelké zásoby (týdny)
 - alkoholici, malabsorpční syndrom, antikoncepce
 - zvýšené požadavky
 - těhotenství, dětství, rakovina
 - narušená utilizace
 - methotrexát – antagonist kyseliny listové (dihydrofolát reduktáza)
- odlišení od perniciozní anemie
 - snížené foláty v krvi
 - zvýšený homocystein, ne methylmalonová kyselina

Metabolizmus železa

- dieta – denně 10 – 20 mg
 - vstřebatelnost
 - hemové 20 %
 - nehemové 2 %
 - zásoby
 - ženy 2 g, muži 6 g
 - distribuce
 - hemoglobin 80 %
 - myoglobin + enzymy – zbytek
 - zásoby (ferritin a hemosiderin)
 - 15 – 20 % celkového železa
- intenzivní recyklace
 - transferin
- volné železo toxické
 - ferritin
 - játra, slezina, kostní dřeň, svaly
 - plazm. hladiny korelují se zásobami železa
 - hemosiderin
 - z degradovaného ferritinu
 - normálně poze stopové množství
 - zvýšený při přetížení železem

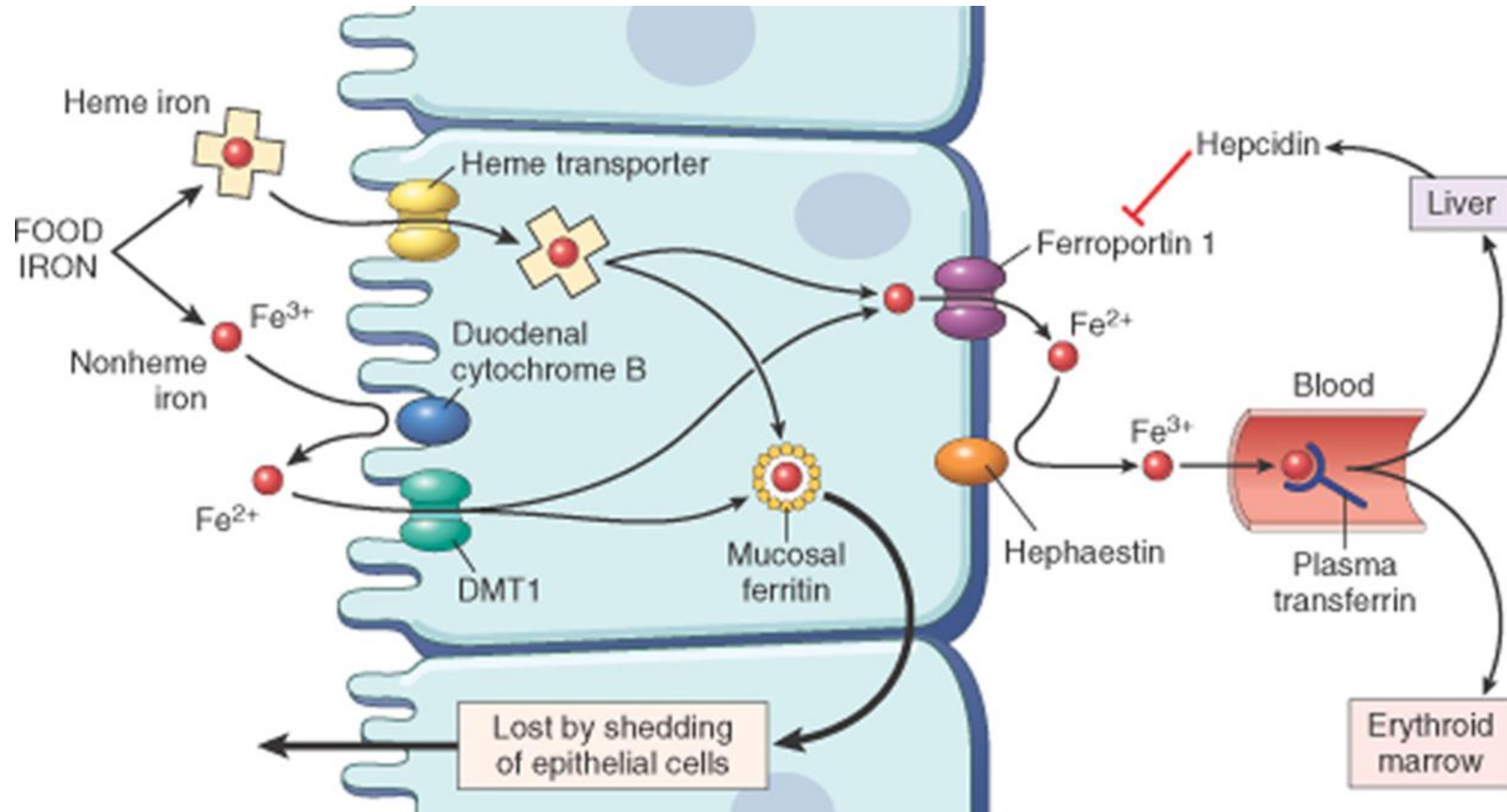


Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Metabolismus železa

- rovnováha zajišťována regulací absorpce
 - **neexistuje mechanismus exkrece**
 - ztráta odlupováním buněk sliznice GIT a kůže
 - hemové a nehemové železo – absorpce se liší
 - redukce na Fe^{3+} pak do buňky – intracelulární pool Fe^{2+}
 - z buňky do krve nebo skladování
 - v krvi
 - vazba na transferin (předtím oxidace)
 - regulace absorpce
 - **hepcidin**
 - tvořen v játrech, uvolňován při zvýšení intrahepatálních zásob
 - ovlivňuje enterocyty – inhibice ferroportinu, Fe zachycováno v enterocytech
 - suprese uvolnění Fe z makrofágů
 - důležité u anemie u chronických chorob
 - prozánětlivé mediátory zvyšují produkci hepcidinu
 - mutace v Tmprss6 – vzácná forma mikrocytární anemie
 - nízká hladina hepcidinu u hemochromatózy

Regulace absorpce železa



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Anemie z nedostatku železa = sideropenická

- etiologie

- nedostatek v potravě
 - rozvojové země
 - kojenci
- snížená absorpce
 - absorpci podporují
 - kyselina askorbová a citronová, aminokyseliny, cukry
 - absorpci tlumí
 - oxaláty, fosfáty, taniny
 - malabsorpční syndrom, průjemy
 - gastrektomie
- zvýšené požadavky
 - kojenci, děti, premenopauzální ženy
- zvýšené ztráty
 - chronické – nejčastější příčina deficitu železa
 - krvácení do GIT

- hypochromní mikrocytární anemie

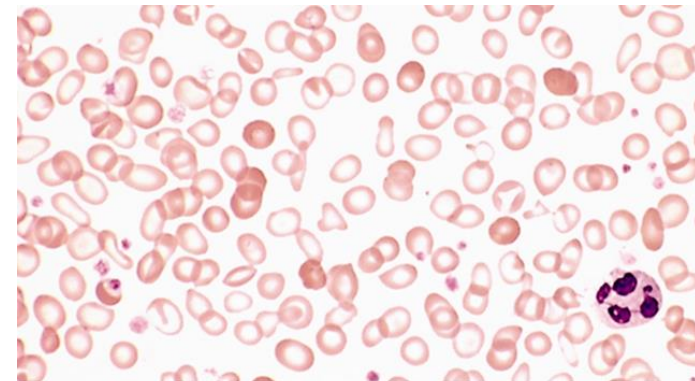
- po vyčerpání zásob
 - ↓ sérové Fe, feritin a saturace Tf
- absence barvitelného Fe v makrofázích z kostní dřeně

- diagnostika

- ↓ Hb a hematokrit, hepcidin
- ↓ Fe, feritin a saturace Tf (< 15 %)

- suplementace Fe

- ↑ retikulocytů po 5 – 7 dnech



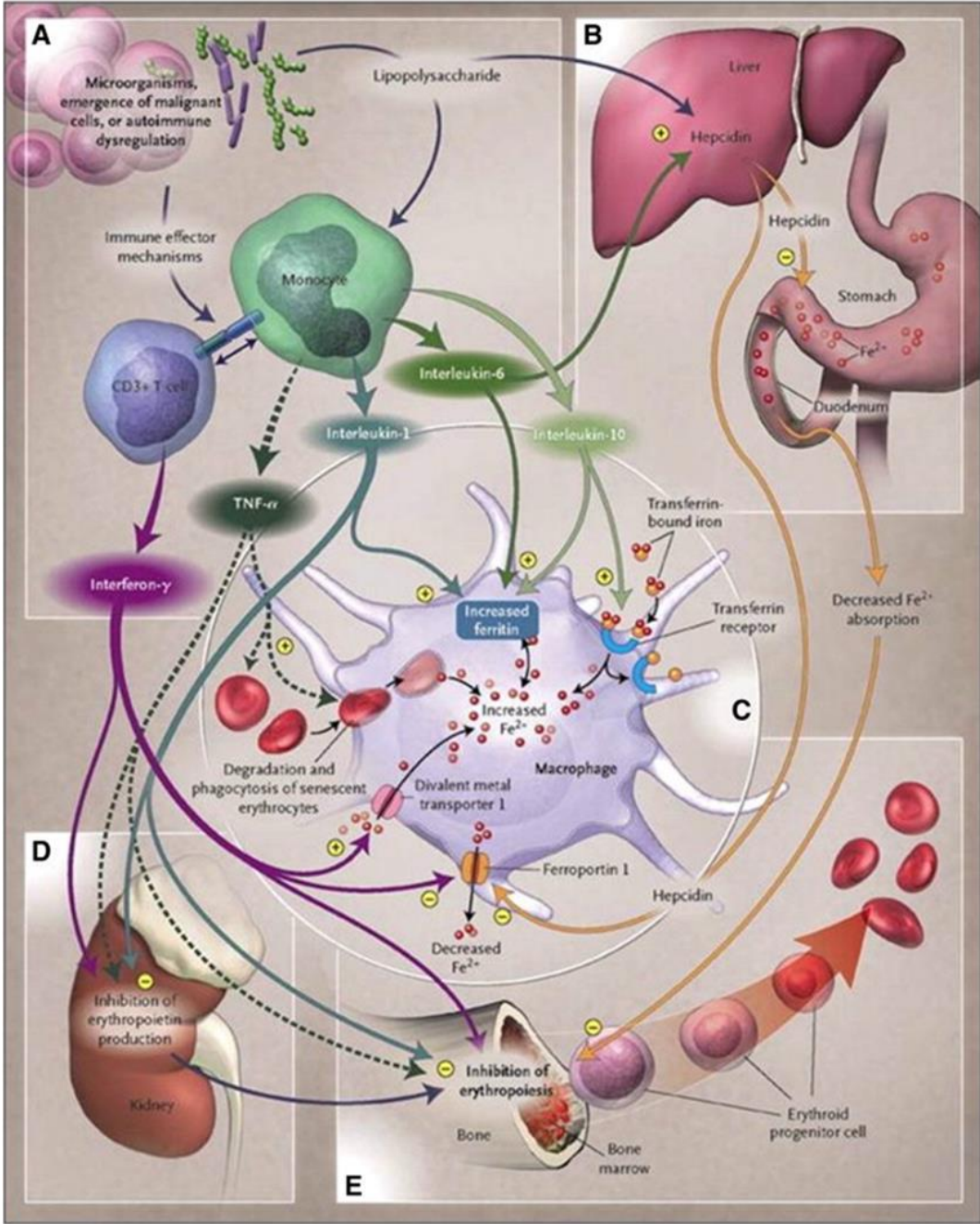
Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

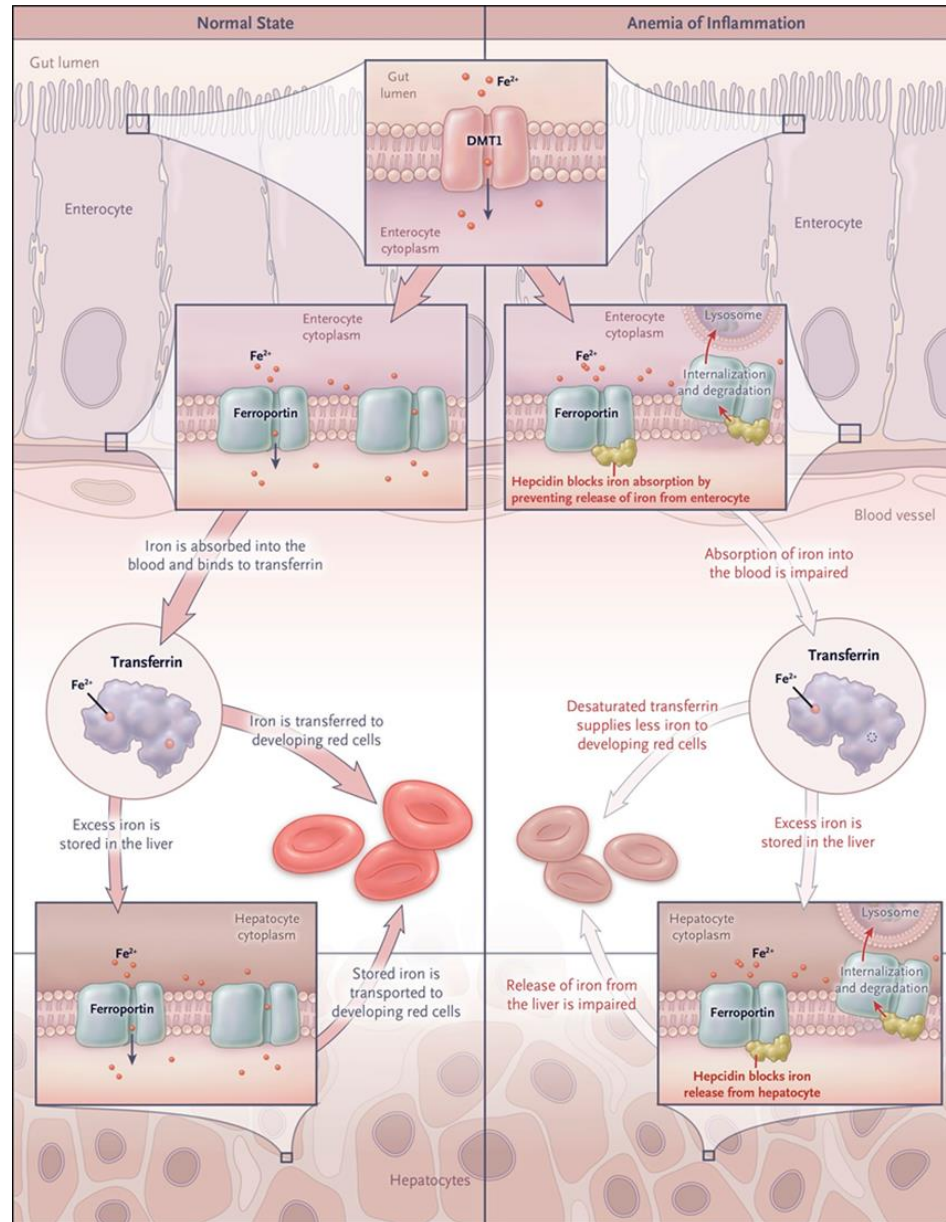
Sideroblastická anemie

- nedostatečné využití Fe
 - hromadění v mitochondriích
 - defekt ALA-syntetázy
- mutace
 - vážne tvorba protoporfyrinu
- hypochromní mikrocyty

Anemie u chronických chorob

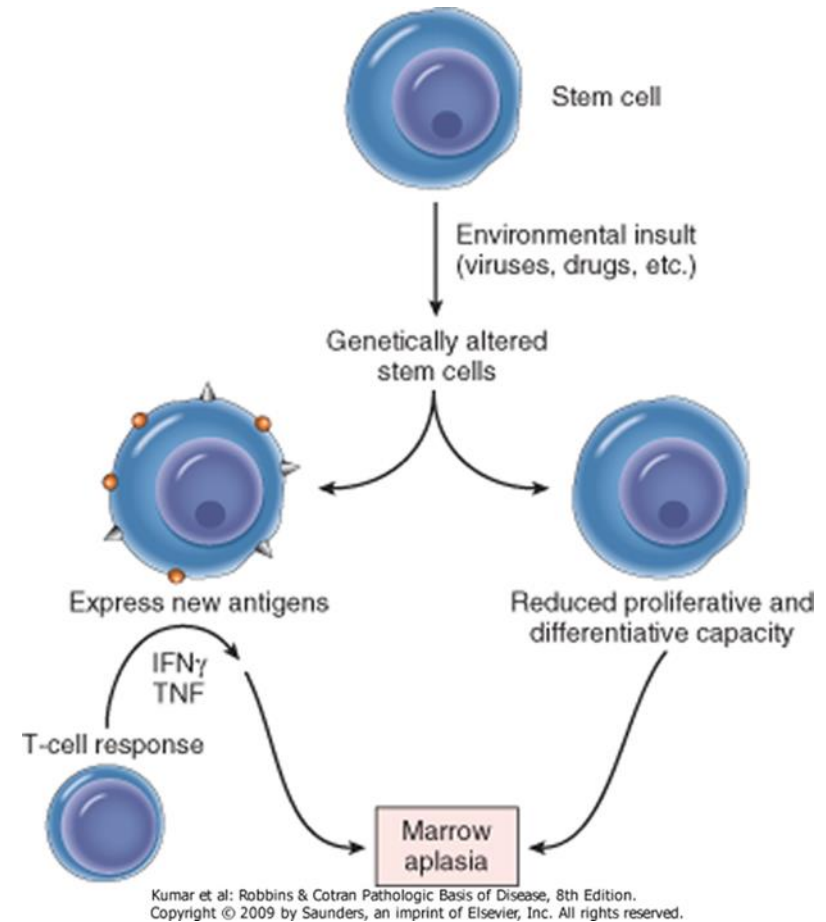
- častá, ↓ proliferace Ery prekurzorů, zhoršená utilizace Fe
- kategorie
 - chronická mikrobiální infekce
 - osteomyelitis, bakteriální endokarditida
 - autoimunitní onemocnění
 - revmatoidní artritida
 - neoplazmata
 - karcinom plic, Hodgkinův lymfom
- systémový zánět
 - stimulace tvorby hepcidinu (↑ Il-6) – potlačení uvolňování Fe z makrofágů
 - nedostatečná suplementace Ery prekurzorů
 - ochrana před bakteriemi, které potřebují Fe (H. influenza)
 - hepcidin je strukturně podobný defenzinům
- anemie
 - mírná, normo-chromní a –cytární nebo hypochromní a mikrocytární
 - ↑ sérový feritin, ↑ Fe v makrofázích
 - léčba
 - korekce příčiny, někdy erytropoetin





Aplastická anemie

- chronické selhání hematopoiezy
 - pancytopenie
 - autoimunitní mechanismy
- etiologie
 - idiopatická (65 %)
 - chemikálie
 - benzen
 - alkylační činidla
 - antimetabolity
 - idiosynkratické
 - virové infekce
 - hepatitis, CMV, EBV
 - ozáření
 - dědičné defekty
 - Fanconiho anemie
 - porucha reparace DNA
 - defekty telomerázy



Aplastická anemie

- patogeneze
 - vnější příčina
 - změna antigenů kmenových buněk (chemikálie, infekce)
 - aktivace TH1 – cytokiny – destrukce progenitorů
 - up-regulace genů účastnících se apoptózy
 - účinná imunosupresivní terapie
 - vnitřní příčina
 - změny karyotypu, abnormálně krátké telomery
- morfologie
 - hypocelulární kostní dřeň
 - časté infekce, krvácení
- příznaky
 - pancytopenie
 - příznaky anemie, petechie, infekce, retikulocytopenie
- léčba
 - transplantace kostní dřeně