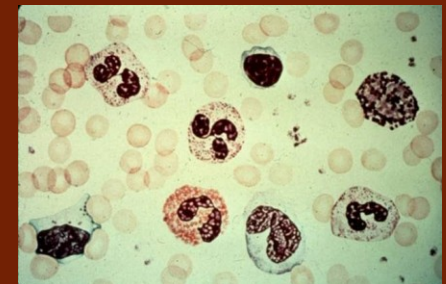


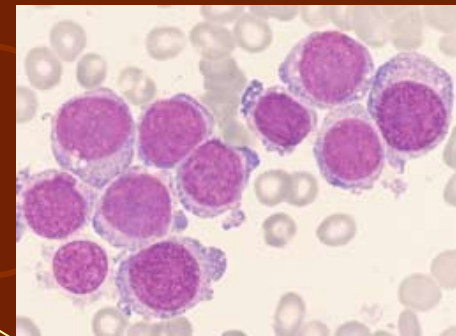
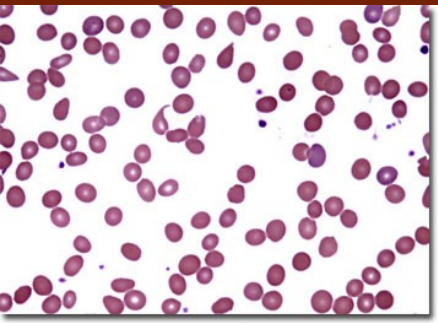


# Hematologie: Anémie

Stanislav Matoušek  
doc. Martin Vokurka  
dr. Jan Živný



# HEMATOLOGIE



**Anémie apod.**  
(nedostatek  
elementů)  
trombocytopenie

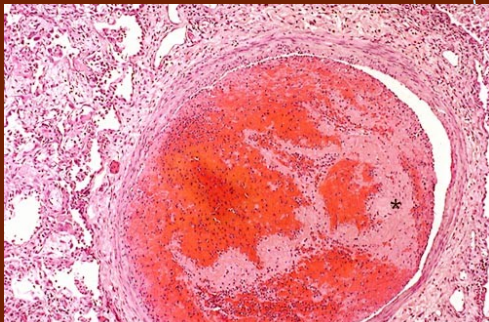
**Leukémie apod.**  
(onkologická – lymfo-  
a myeloproliferativní  
onemocnění)  
Chronická myeloidní  
leukémie

## Poruchy srážlivosti

Primární hemostáza

Sekundární hemostáza

Krvácivé stavy/ trombo-  
embolické stavy



# Klinické příznaky hematologického onemocnění

- Anémie
  - → známky hypoxie – únava, slabost, pocit nedostatku dechu
  - → známky nízké hladiny hemoglobinu - bledost
  - → kardiovaskulární symptomy – palpitace
- Polycytémie → hyperviskozita krve → riziko trombózy
- Krvácení, spontánní krvácení, neustávající krvácení
- Trombóza → embolie – symptomy závisí na lokalizaci – DVT - HŽT, plicní embolie
- Časté infekce

# Anémie

- Hb

M: < 135 g/L

F: < 120 g/L

- Hct

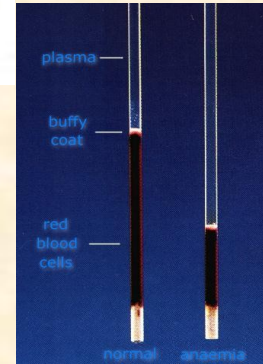
M: < 40 %

F: < 37 %

- Ery

M: <  $4,3 \cdot 10^{12}$  /L

F: <  $3,9 \cdot 10^{12}$  /L



Zákl. kritérium: Hb < 120 g/L

# Patofyziologie anémie

málo hemoglobinu → bledost



špatná dodávka kyslíku do tkání



tkáňová hypoxie



únava, dyspnoe,  
palpitace, hyperkinetická cirkulace

# Příčiny hypoxie

- Výšková hypoxie – nedostatek  $O_2$  ve vdechovaném vzduchu = nízký  $pO_2$
- Respirační selhání – hypoxická hypoxie
- Nedostatek hemoglobinu – transportní = anemická hypoxie
- Porucha cirkulace – cirkulační hypoxie
- Porucha oxidace v mitochondriích – histotoxická hypoxie

# Laboratorní vyšetření

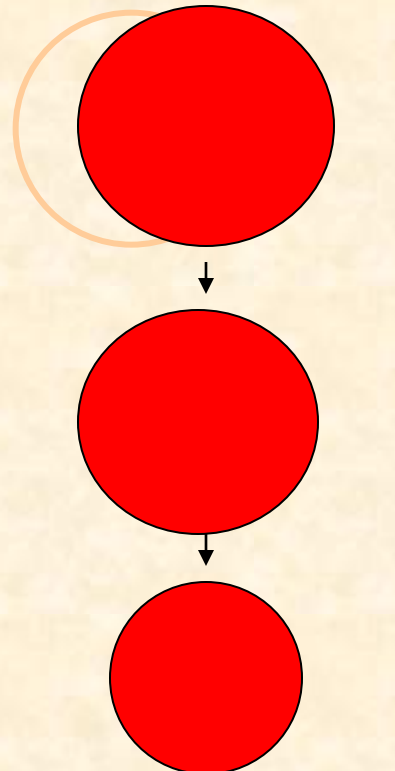
- Základní:
  - Krevní obraz
- Doplnková:
  - testy na metabolismus železa
  - hladina Erythropoetinu
  - Detekce protilátek proti vlastním krvinkám – Coombsův test
  - Test osmotické rezistence erytrocytů
  - Hamův test (rezistence na kys. prostředí)
  - Mikroskopické zhodnocení krevního nátěru
  - **Sternální punkce- aspirace kostní dřeně**

# Rozdělení anémií dle morfologie (KO)

- podle MCV
  - mikrocytární - př. nedostatek železa
  - normocytární - př. krvácení
  - makrocytární (megaloblastové) - perniciózní
- podle MCHC (barvy)
  - hypochromní – nedostatek železa
  - normochromní



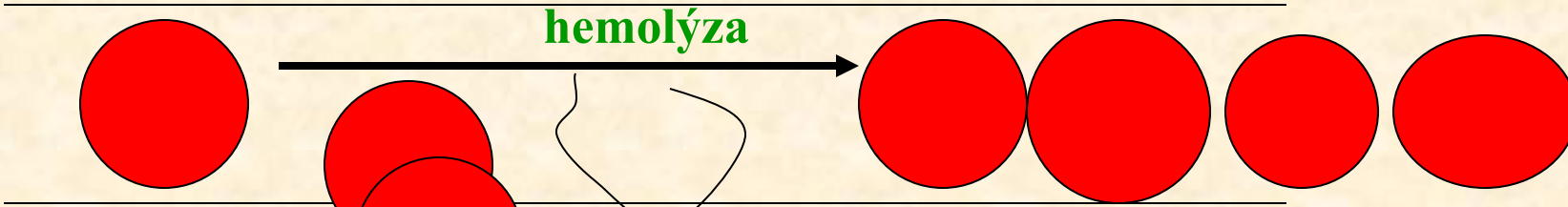
KOSTNÍ DŘEŇ



kmenové buňky, růstové faktory  
erythropoetin  
dělení buněk, syntéza DNA: vitamín B<sub>12</sub>, k. listová  
syntéza hemoglobinu: globin, porfyrin, Fe

jiné faktory

**PRODUKCE**



PERIFERNÍ KREV

**ZTRÁTY**  
krváčení

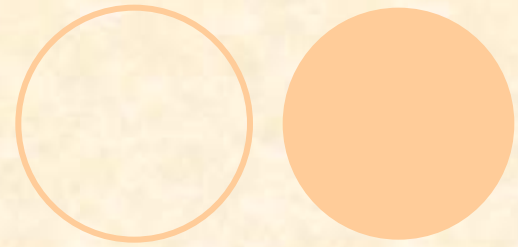
**ERYTROCITY -KO**

hemoglobin, počet B-Ery,  
hematokrit  
MCV, MCH, MCHC  
tvar etc.

# Rozdělení anémií podle příčiny

- **snížená produkce**
  - porucha kmenových buněk a diferenciacce
  - porucha syntézy DNA
  - porucha syntézy hemoglobinu
  - nedostatek erythropoetinu
    - kompletní ztráta erythropoezy má za výsledek pokles počtu erytrocytů 10% za týden
- **zvýšená destrukce erytrocytů - hemolýza**
  - defekt erytrocytů
  - extraerytrocytární příčiny
- **zvýšené ztráty krve - krvácení**
- ***maldistribuce*** (hypersplenismus, pooling ve slezině)

# Počet retikulocytů



- Denní náhrada erytrocytů
  - 0.5 – 1.5% celkového počtu
  - Dozrávají během 1 dne v periferní krvi
- Kriterium aktivity kostní dřeně –
- rozlišení anémií dle příčiny
  - Reticulocytóza
    - odpověď na ztrátu krve (hemolytické anémie, vážné krvácení)
    - odpověď na terapii anémie (např. defic. B12 nebo Fe)
  - Reticulocytopenie
    - defekt erythropoezy

# Anémie ze ztrát krve

- **Akutní** ztráta krve

- Krátce po masivnější ztrátě krve je Hb normální kvůli vazokonstrikci a faktu, že ledviny ještě nezačaly nahrazovat ztracený objem retencí vody a solutů
- Poté normochromní – normocytární anémie

- **Chronická** ztráta krve

- Vede k nedostatku železa a anémii z nedostatku železa

# Zvýšená hemolýza (destrukce erytrocytů)

retikulocytóza, LDH zvýšeno, akumulace nekonjugovaného hemoglobinu

## **Extraerytrocytární příčiny** (normocytární –normochromní erytrocyty )

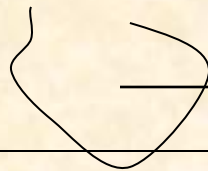
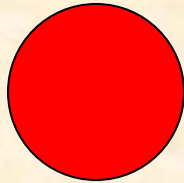
- Imunologické abnormality (AIHA, PNH, poléková)
- Fyzikální a chemické poškození erytrocytů (trauma, infekce malárie, umělá chlopeň, popáleniny, hadí jedy)

## **Erytrocytární příčiny**

- Alterace membrány
  - kongenitální (sférocytóza, elipso)
  - získané (PNH – paroxysmální noční hemoglobinurie)
- Metabolické enzymatické poruchy (nedostatek G6PD - není glutathion)
- Hemoglobinopatie (Srpkovitá anémie, talasémie)

# HEMOLÝZA

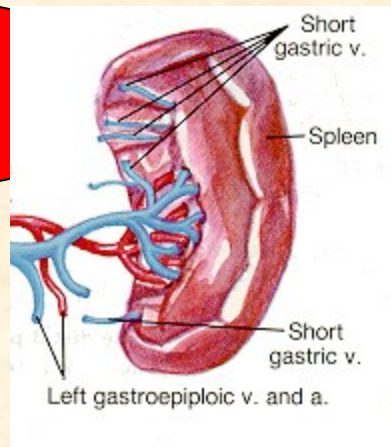
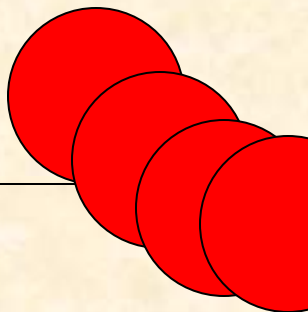
## INTRAVASKULÁRNÍ



Hb

haptoglobin  
ledviny

## EXTRAVASKULÁRNÍ



slezina, játra, kostní dřeň  
(makrofágy)



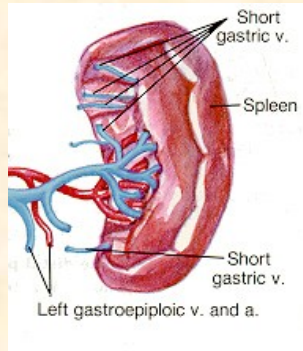
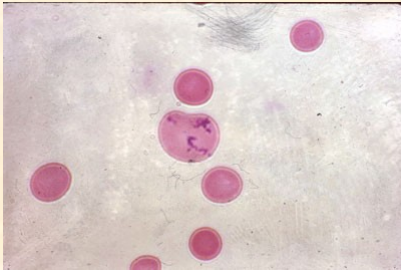
# SYMPTOMY HEMOLÝZY

Ztráta erytrocytů

*anemia*

Aktivace kostní dřeně

*retikulocytóza*



→ volný Hb

extravaskulární

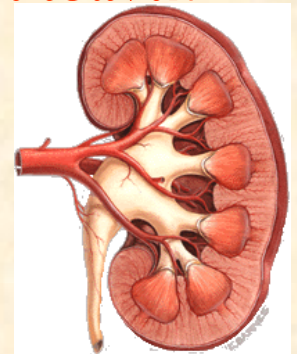
Zvýšená produkce *bilirubinu*  
žloutenka (ikterus)

*splenomegalie*

intravaskulární

*hemoglobinémie,*  
Pokles haptoglobinu  
hemoglobinurie  
hemosiderinurie

*Poškození ledvin*



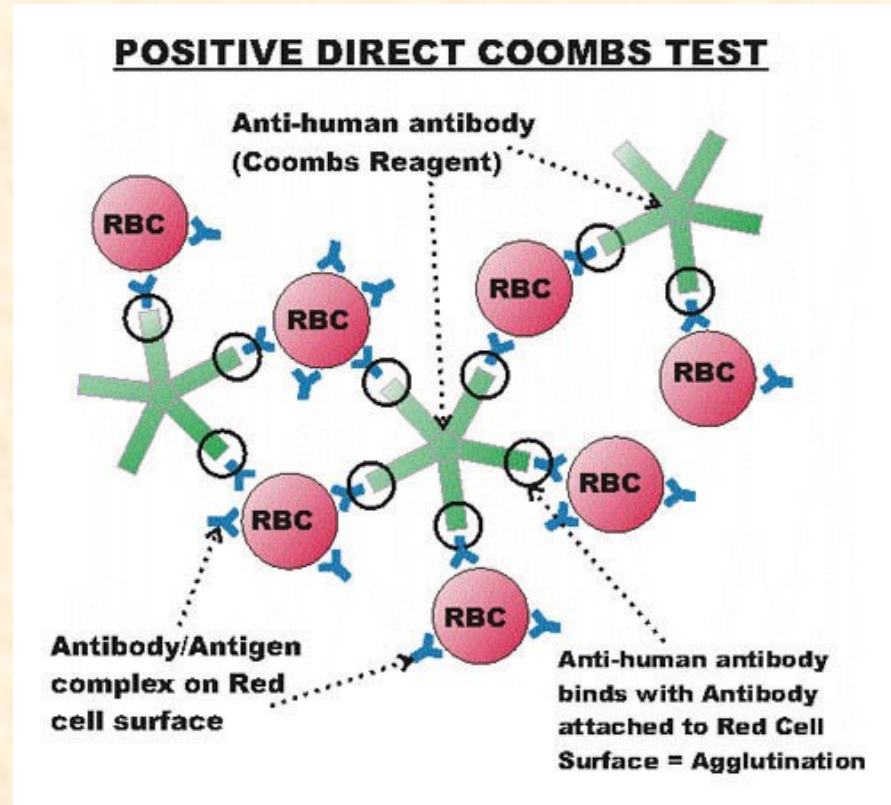
# TESTY HEMOLÝZY

Imunitní mechanismy – přímý Coombsův (antiglobulinový) test

*Hledáme protilátky  
proti erytrocytům*

*Protilátky třídy IgG (tzv.  
nekompletní protilátky)  
Nikoliv protilátky AB0*

*Tyto protilátky jsou zodpo-  
vědné za hemolýzu*





# Přímý antiglobulinový (Coombsův) test



- Detekce protilátek proti povrchovým antigenům erytrocytu
- AIHA
- Antiglobulinové sérum je přidáno k vymytým erytrocytům pacienta ----- aglutinace indikuje přítomnost imunoglobulinů nebo složek komplementu navázaných na erytrocyty

# Testy hemolýzy

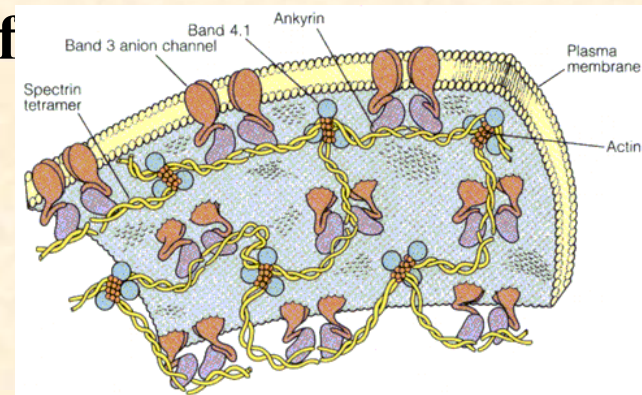
## Testy osmotické rezistence

Erythrocyty přežívají pouze v izotonickém prostředí ale mají jistou toleranci ke změnám tonicity.

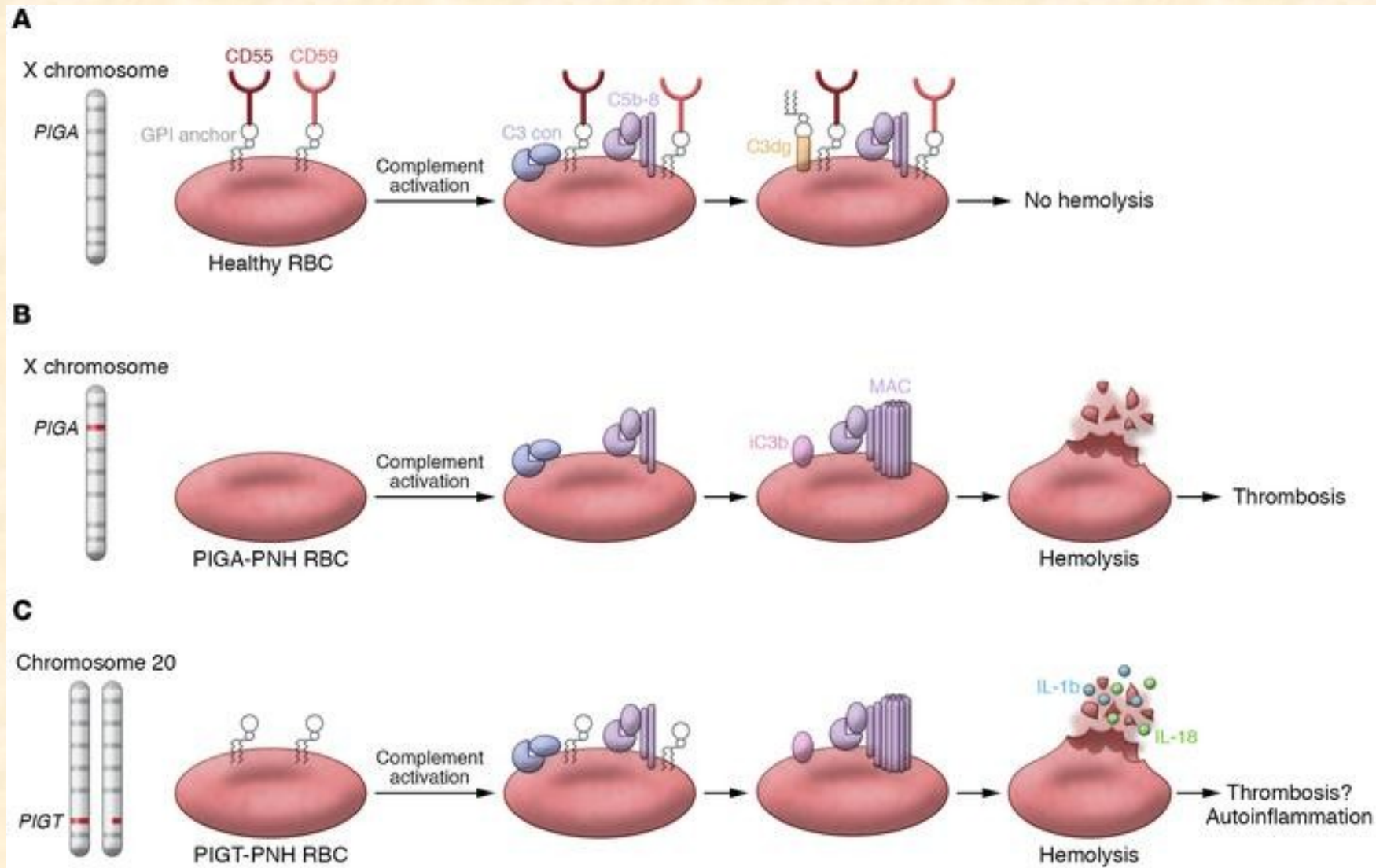
Erythrocyty u některých hemolytických stavů mají sníženou toleranci ke změnám osmotického tlaku

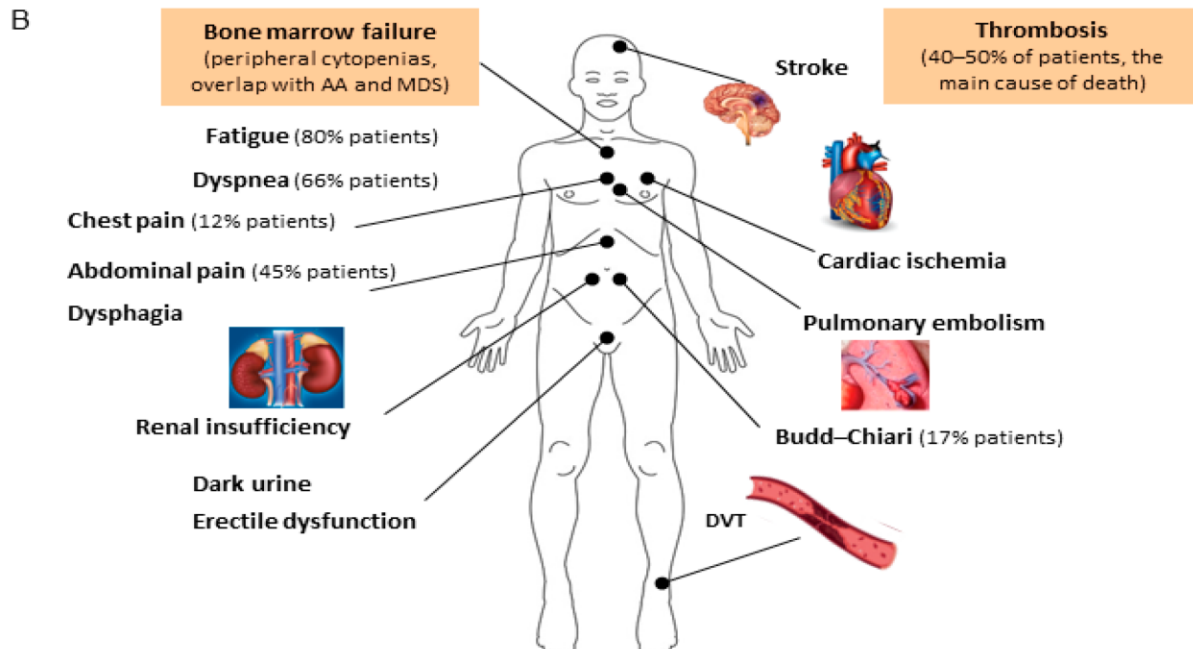
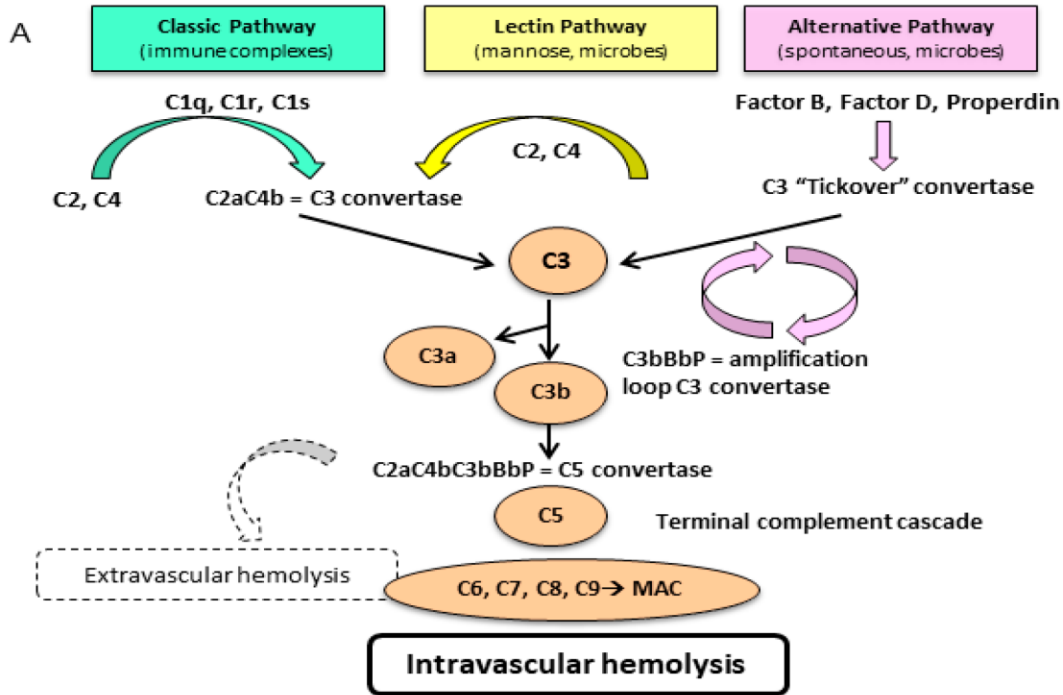
## Speciální testy

membránové vlastnosti (electrof)  
vlastnosti hemoglobinu  
genetické testování



# Paroxysmální noční hemoglobinurie





# Paroxysmální noční hemoglobin- urie

From: Fattizzo B, Serpenti F, Giannotta JA, Barcellini W. Difficult Cases of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Diagnosis and Therapeutic Novelties. *J Clin Med.* 2021;10(5):948. Published 2021 Mar 1. doi:10.3390/jcm10050948

# Nedostatečná erythropoeza

- **Sideropenie** – nedostatek železa
  - mikrocytární- anizocytóza, ↓ retikulocyty
- **Megaloblastová anémie** – nedostatek vitamínu **B<sub>12</sub>** nebo **Folátu**
  - macrocytární-anizocytóza
- **selhání kostní dřeně** - aplastická anémie, myelodysplastický syndrom, leukémie
  - normocytární, normochromní
  - hypoplázie kostní dřeně



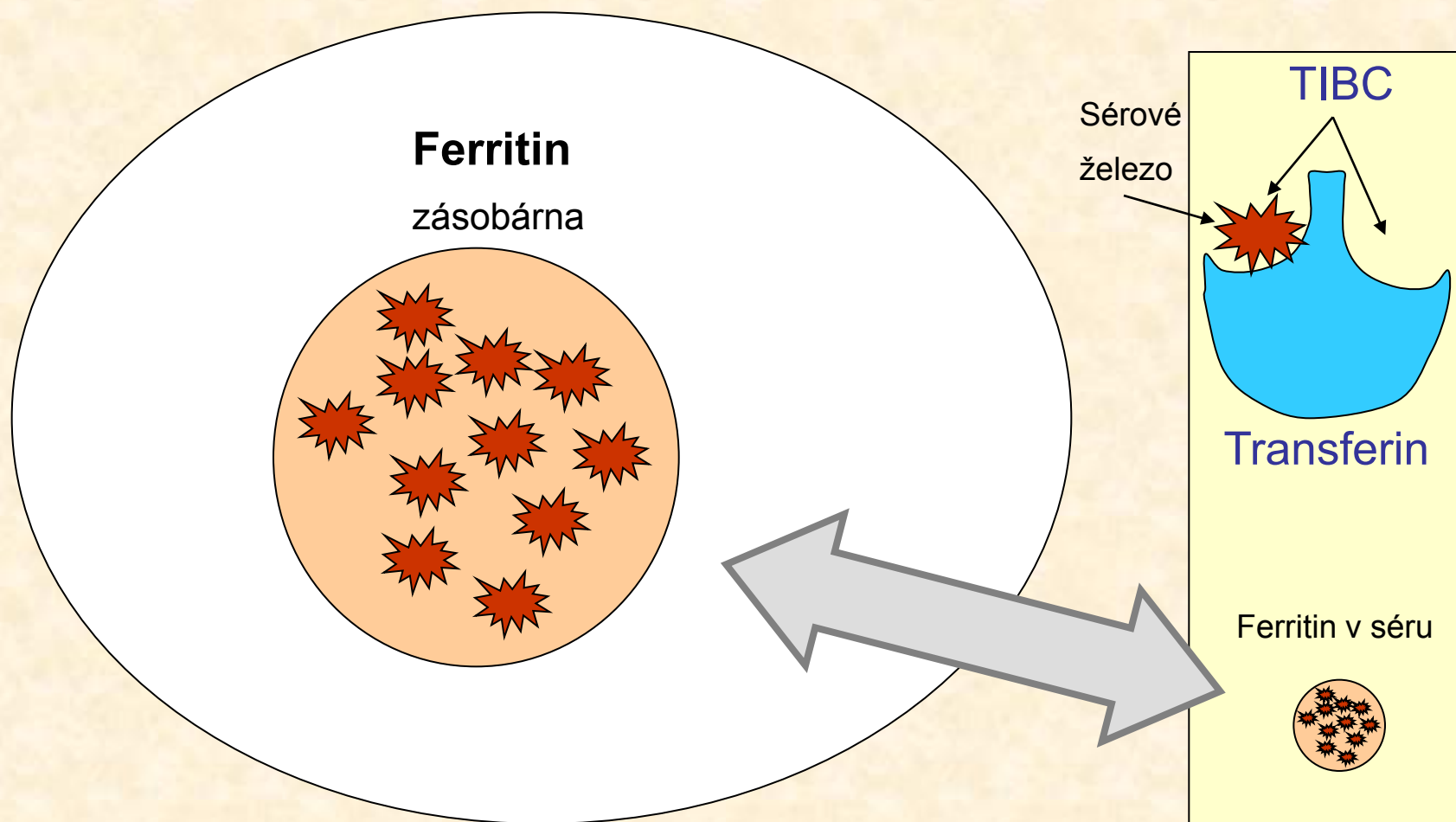
# Ukazatele hladiny železa

- koncentrace železa v séru (age , sex)
- TIBC (total iron binding capacity Fe)  
= hladina transferinu
- saturace transferinu (N 20-55 %)
- sérový ferritin
- serový (solubilní) transferinový receptor (sTfR)

# Ukazatele železa

Tělo - buňka

Krevní plazma



# Ukazatele metabolismu železa

## Sérové železo ( SI)

- F: 600-1400  $\mu\text{g/L}$ , 11-25  $\mu\text{mol/L}$ ; M: 750-1500  $\mu\text{g/L}$ , 13-27  $\mu\text{mol/L}$
- Sníženo při nedostatku Fe a chronických chorobách
- Zvýšeno při hemolytických anémiích a hemochromatóze

## Celková vazebná kapacita železa (TIBC)

- 2500 – 4500  $\mu\text{g/L}$  , 45-82  $\mu\text{mol/L}$
- Zvýšena u nedostatku Fe
- Sníženo při chronických chorobách

## Sérový ferritin (30-300 ng/mL)

- Velmi blízce reflektuje celkové zásoby Fe v organismu
- snížení  $<12$  ng/mL - nedostatek Fe
- zvýšení při přetížení Fe, poškození jater, tumorech (protein akutní fáze)



# Ukazatele metabolismu železa

## Sérový transferinový receptor

- Zvyšuje se při zvýšení erythropoezy a v časně fázi nedostatku Fe

## Erytrocytární ferritin

- Stav zásob v průběhu posledních 3 měsíců (Fe deficit/přetížení)
- není ovlivněn akutní nemocí nebo funkcí jater

## Volný erytrocytární porfirin

- zvýšený při poruchách syntézy hemu

**Manifestní**

**anémie**

**Latentní**

chybí sérové Fe  
pro erythropoezu

↓ sérové Fe  
↓ sat. transferinu  
↑ sTfR

**Prelatentní**

chybí zásobní Fe

↓ sérový ferritin  
↑ TIBC/transferin  
↓ Fe (sideroblasty)  
v dřeni

# Příčiny anémie

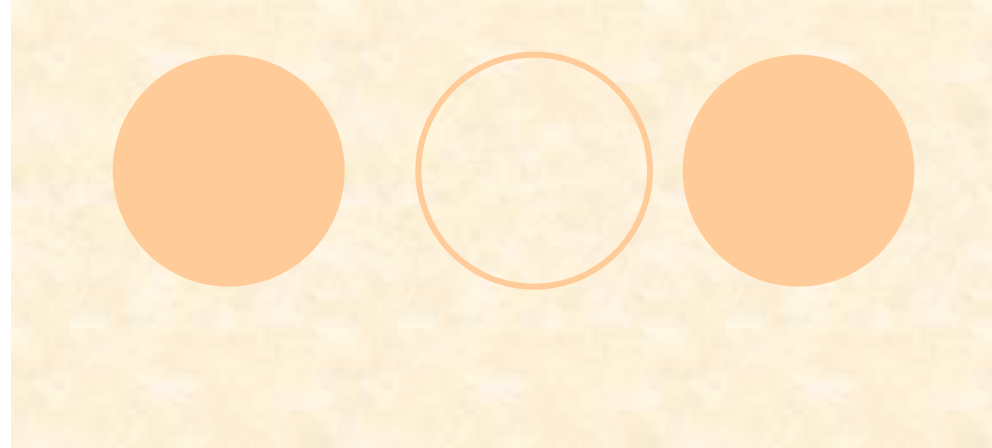
	Anémie chronických chorob	Anémie z nedostatku železa	Myelodysplastický syndrom
Sérové Fe	↓↓↓	↓↓↓	↑↑↑
Transferin/ TIBC	↓	↑↑↑	↓↓↓
Ferritin	↑	↓↓↓	↑↑↑
Kostní dřeň	Fe <sup>++</sup> v MΦ	Chybí Fe	Okrouhlé sideroblasty – zásoby Fe ↑
Dg. vodítka	Základní onemocnění	Příznaky ↓ Fe ?krvácení?	Dyshematopoeza

# Krevní nátěr

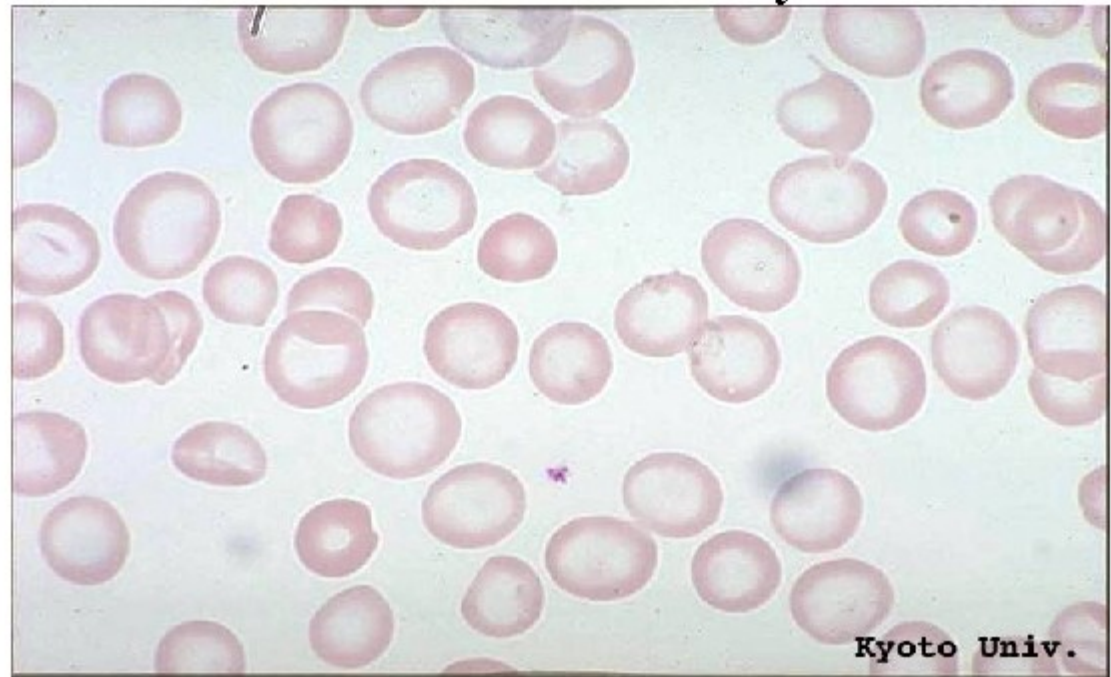


- **Morfologie** krevních elementů
  - Anizocytóza = rozdíly ve velikosti
  - Poikilocytóza = rozdíly ve tvaru (schistocyty = fragmenty erytrocytů; ovalocytes; sférocyty)

Normal Smear

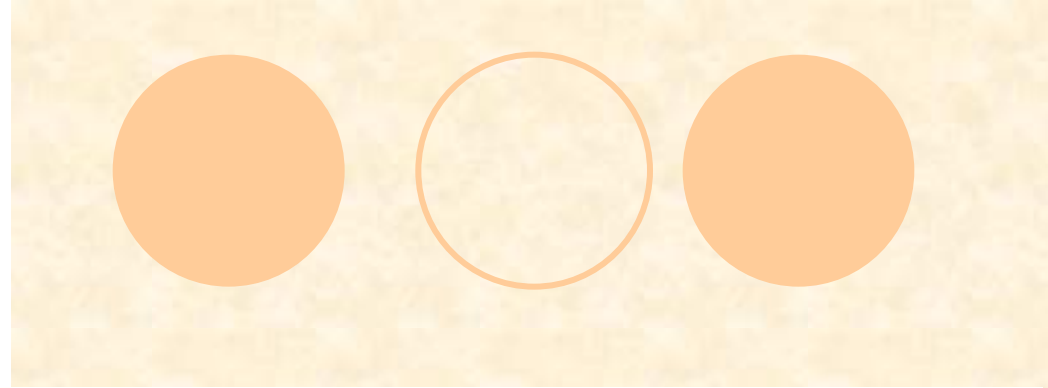


Microcytic/Microcytic Anemia  
Iron Deficiency

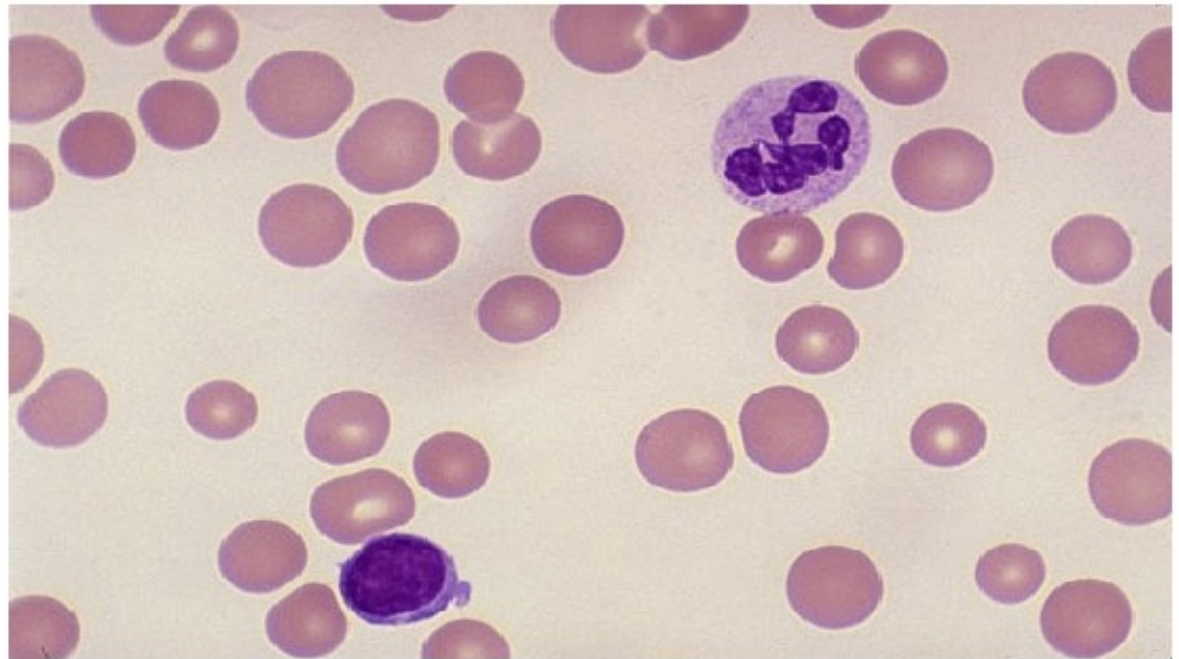




Normal Smear



## Megaloblastic Anemia B-12 Deficiency



# Srpkovitá anémie



# Různé tvary erytrocytů

Sférocyty	Ztráta centrálního projasnění, barví se tmavěji, často mikrocytární. Hereditární sférocytóza a některé získané hemolytické anémie
Terčíkovité buňky	Hypochromní s centrálním "terčíkem" hemoglobinu. Choroby jater, thalasémie, hemoglobin D, postsplenectomii
Eliptocyty	Oválné až doutníkovité. Hereditární eliptocytóza, některé anémie (zvláště nedostatek vitamínu B-12 and folátu).
Schistocyty	Fragmentované přilbovité nebo trojúhelníkovité. Microangiopatické anémie, umělé srdeční chlopně, urémie, maligní hypertenze.
Stomatocyte	Erytrocyty mají štěrbinovitou oblast centrálního projasnění. Choroby jater, akutní alkoholizmus, malignity, hereditární stomatocytóza, and artefakt
Srpky	Podlouhlé buňky se zašpičatělými konci. Hemoglobin S a některé typy hemoglobinu C a I.



# Krevní obraz – kdy?

- **suspektní** hematologické, neoplastické, zánětlivé nebo infekční onemocnění
- **screening** kojenců (<1 yr.), těhotných, starších pacientů a pacientů s hematolog. abnormalitami
- routinní evaluace pacienta, příjem do nemocnice

# Microcytic Hypochromic Anemia (MCV<83; MCHC<31)

Iron deficiency	Responsive to iron therapy	Lead poisoning	Basophilic stippling of RBCs
Chronic inflammation	Unresponsive to iron therapy	Sideroblastic	Ring sideroblasts in marrow
Thalassemia major	Reticulocytosis and indirect bilirubinemia	Hemoglobinopathies	Hemoglobin electrophoresis
Thalassemia minor	Elevation of fetal hemoglobin, target cells, and poikilocytosis		

# Microcytic Hypochromic Anemia (MCV<83; MCHC<31)

	Serum Iron	Total Iron-Binding Capacity (TIBC)	Bone Marrow Iron	Comment
Lead poisoning	N	N	++	Basophilic stippling of RBCs
Sideroblastic	↑	N	+++++	Ring sideroblasts in marrow
Hemoglobinopathies	N	N	++	Hemoglobin electrophoresis

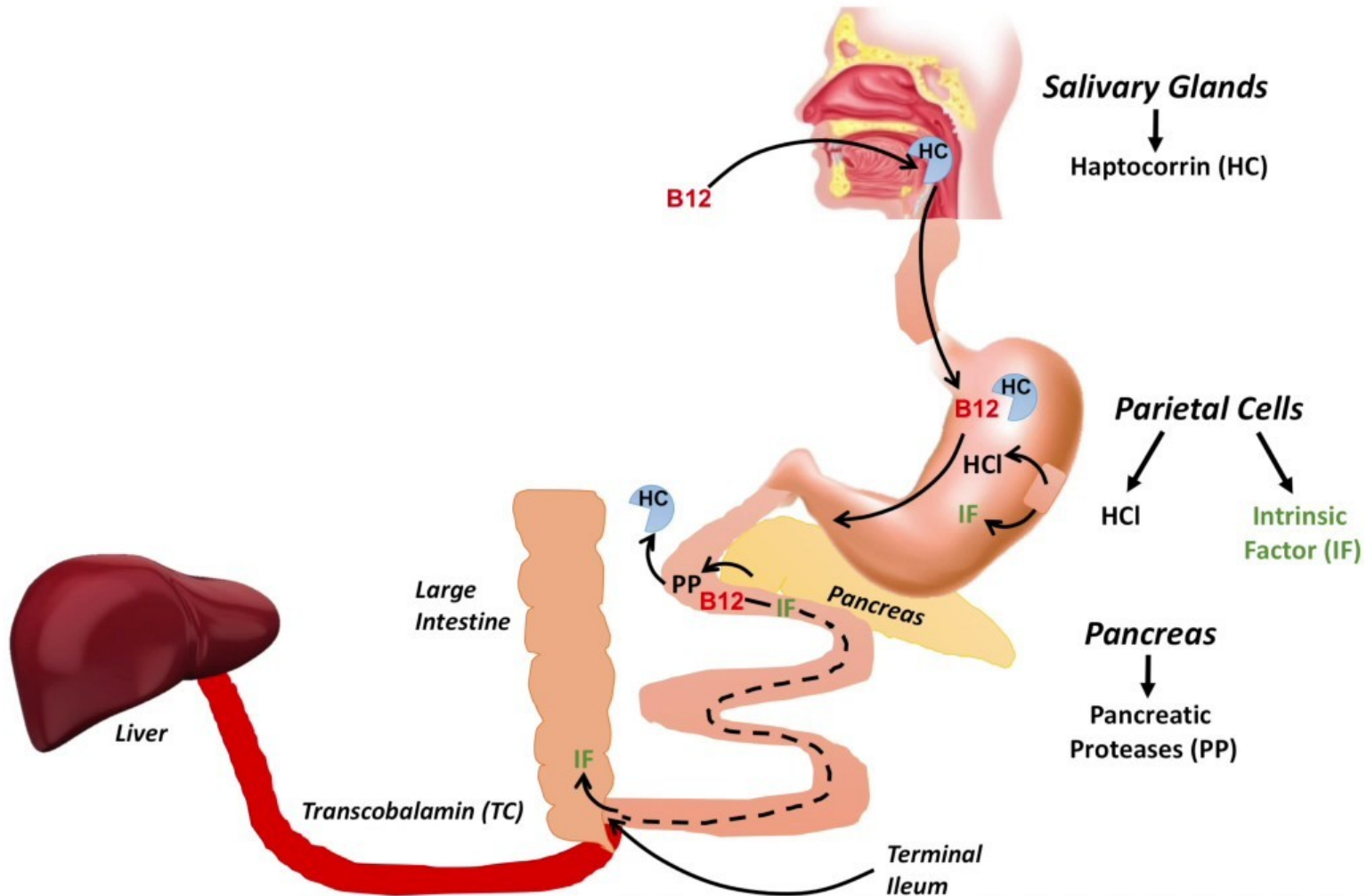
# Microcytic Hypochromic Anemia (MCV<83fL; MCHC<31pg)

	Serum Iron	Total Iron-Binding Capacity (TIBC)	Bone Marrow Iron	Comment
Iron deficiency	↓	↑	0	Responsive to iron therapy
Chronic inflammation	↓	↓	++	Unresponsive to iron therapy
Thalassemia major	↑	N	+++++	Reticulocytosis and indirect bilirubinemia
Thalassemia minor	N	N	++	Elevation of A of fetal hemoglobin, target cells, and poikilocytosis

# Macrocytic Anemia (MCV, >95 fL)

Megaloblastic bone marrow	Deficiency of vitamin B-12
	Deficiency of folic acid
	Drugs affecting DNA synthesis
	Inherited disorders of DNA synthesis
Nonmegaloblastic bone marrow	Liver disease
	Hypothyroidism and hypopituitarism
	Accelerated erythropoiesis (reticulocytes)
	Hypoplastic and aplastic anemia
	Infiltrated bone marrow

# Absorpce vit. B12



# Lack of vit. B12 - causes

- Not enough ingestion – strict vegans if they do not take care
- Autoimmune inflammation of gastric mucosa (atrophic gastritis) leading to deficiency in intrinsic factor
- Diseases of terminal ileum (celiac disease, Crohn disease)