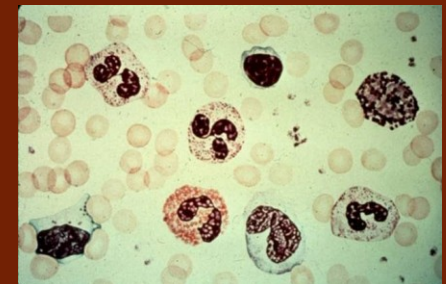




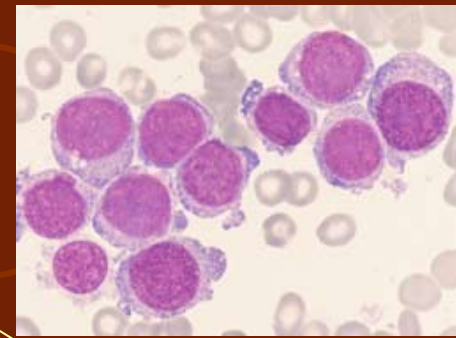
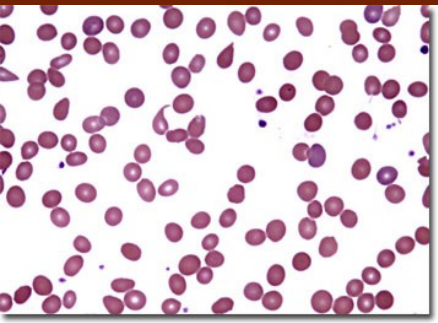
Hematologie: Anémie

Stanislav Matoušek

Petr Müller



HEMATOLOGIE



Anémie apod.
(nedostatek
elementů)
trombocytopenie

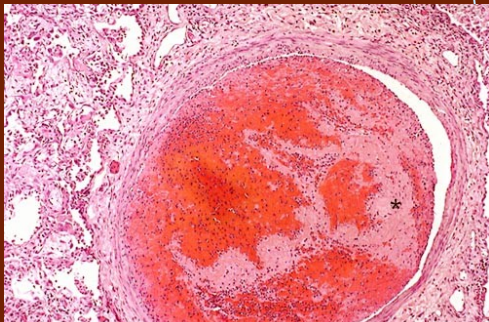
Leukémie apod.
(onkologická – lymfo-
a myeloproliferativní
onemocnění)
Chronická myeloidní
leukémie

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

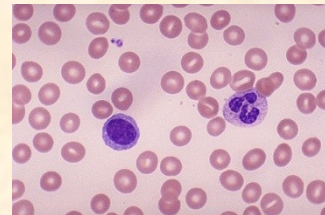
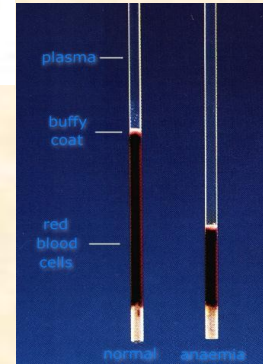
M: < 40 %

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

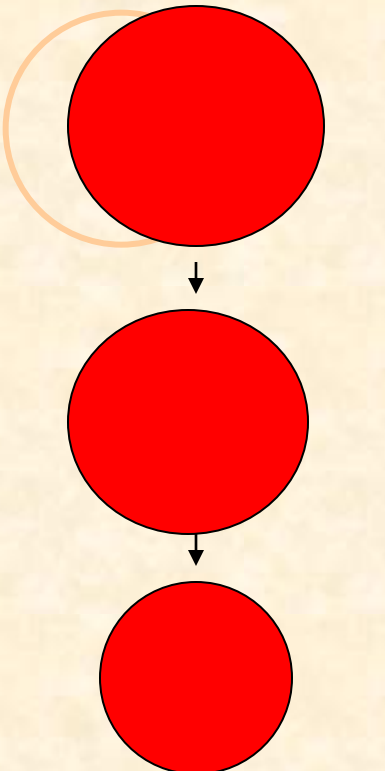
Laboratorní vyšetření

- Základní:
 - Krevní obraz
- Doplnňková:
 - 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)

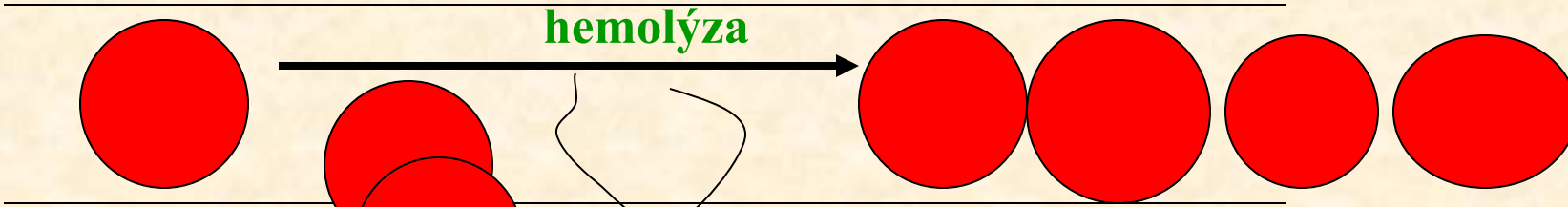
- podle MCV
 - mikrocytární - př. nedostatek železa
 - normocytární - př. krvácení
 - makrocytární (megaloblastové) - perniciózní
- podle MCHC (barvy)
 - hypochromní – nedostatek železa
 - normochromní

KOSTNÍ DŘEŇ



kmenové buňky, růstové faktory
erythropoetin
dělení buněk, syntéza DNA: vitamín B₁₂, k. listová
syntéza hemoglobinu: globin, porfyrin, Fe
jiné faktory

PRODUKCE



PERIFERNÍ KREV

ZTRÁTY

ERYTROCITY -KO

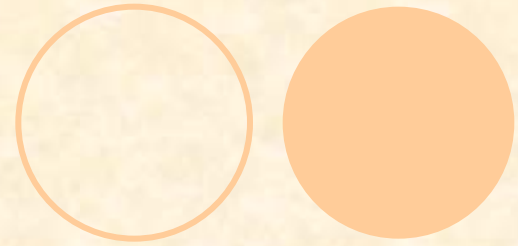
krvácení

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 erytropoetinu
 - 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)

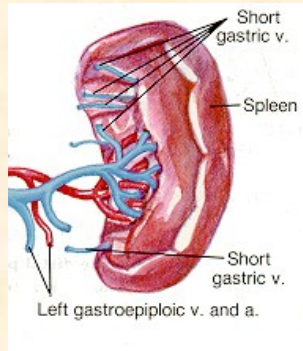
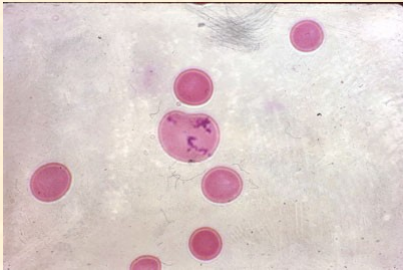
SYMPTOMY HEMOLÝZY

Ztráta erytrocytů

anemia

Aktivace kostní dřeně

retikulocytóza



→ volný Hb

extravaskulární

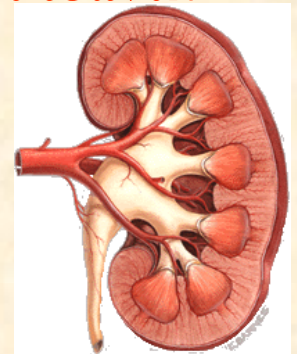
Zvýšená produkce *bilirubinu*
žloutenka (ikterus)

splenomegalie

intravaskulární

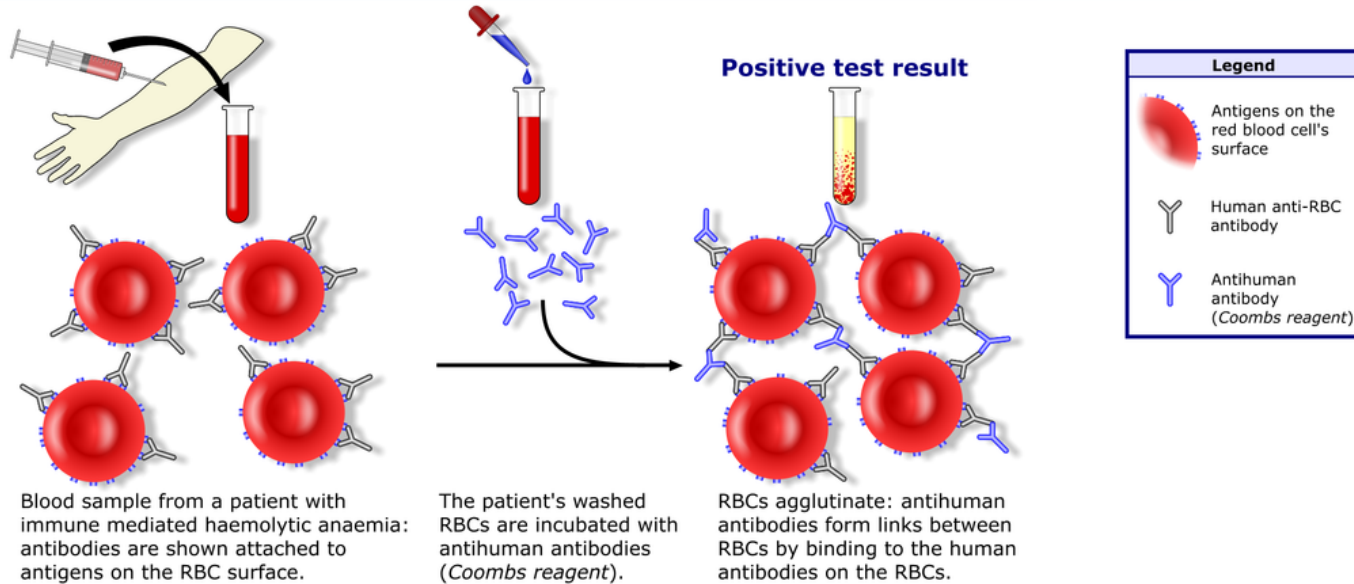
hemoglobinémie,
Pokles haptoglobinu
hemoglobinurie
hemosiderinurie

Poškození ledvin

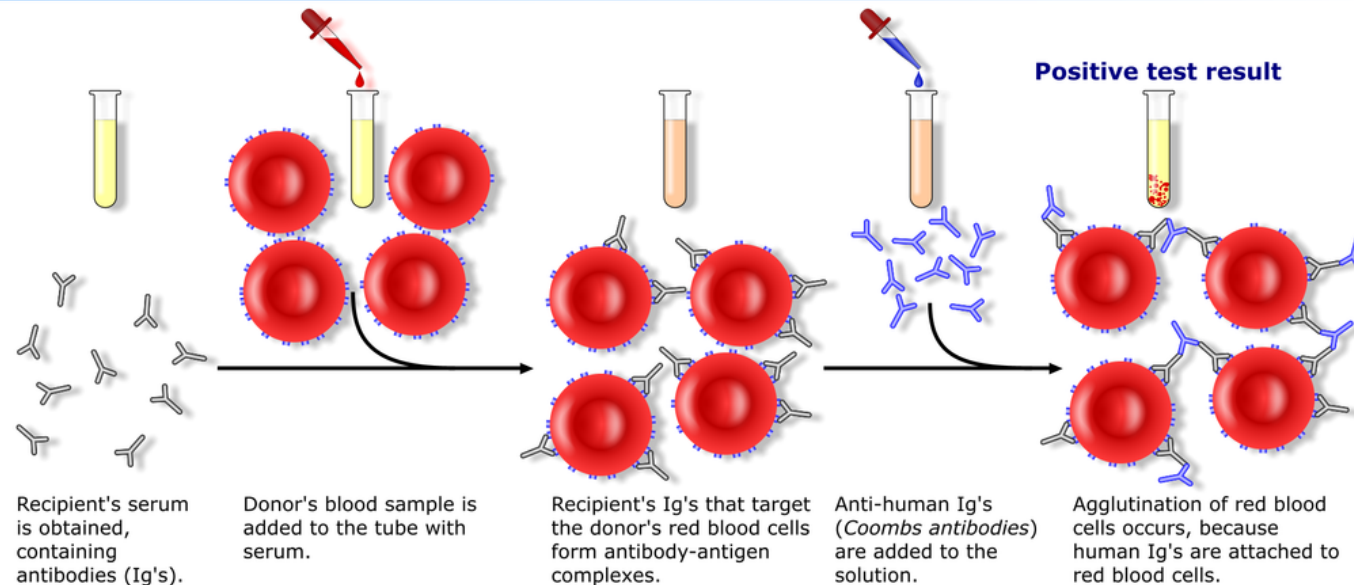


TESTS FOR HEMOLYSIS

Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test



Testy hemolýzy

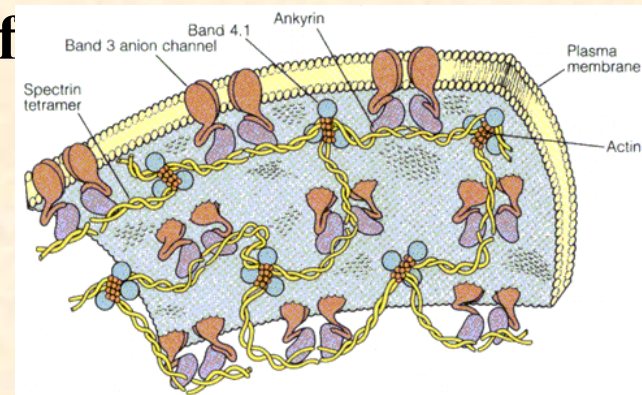
Testy osmotické rezistence

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

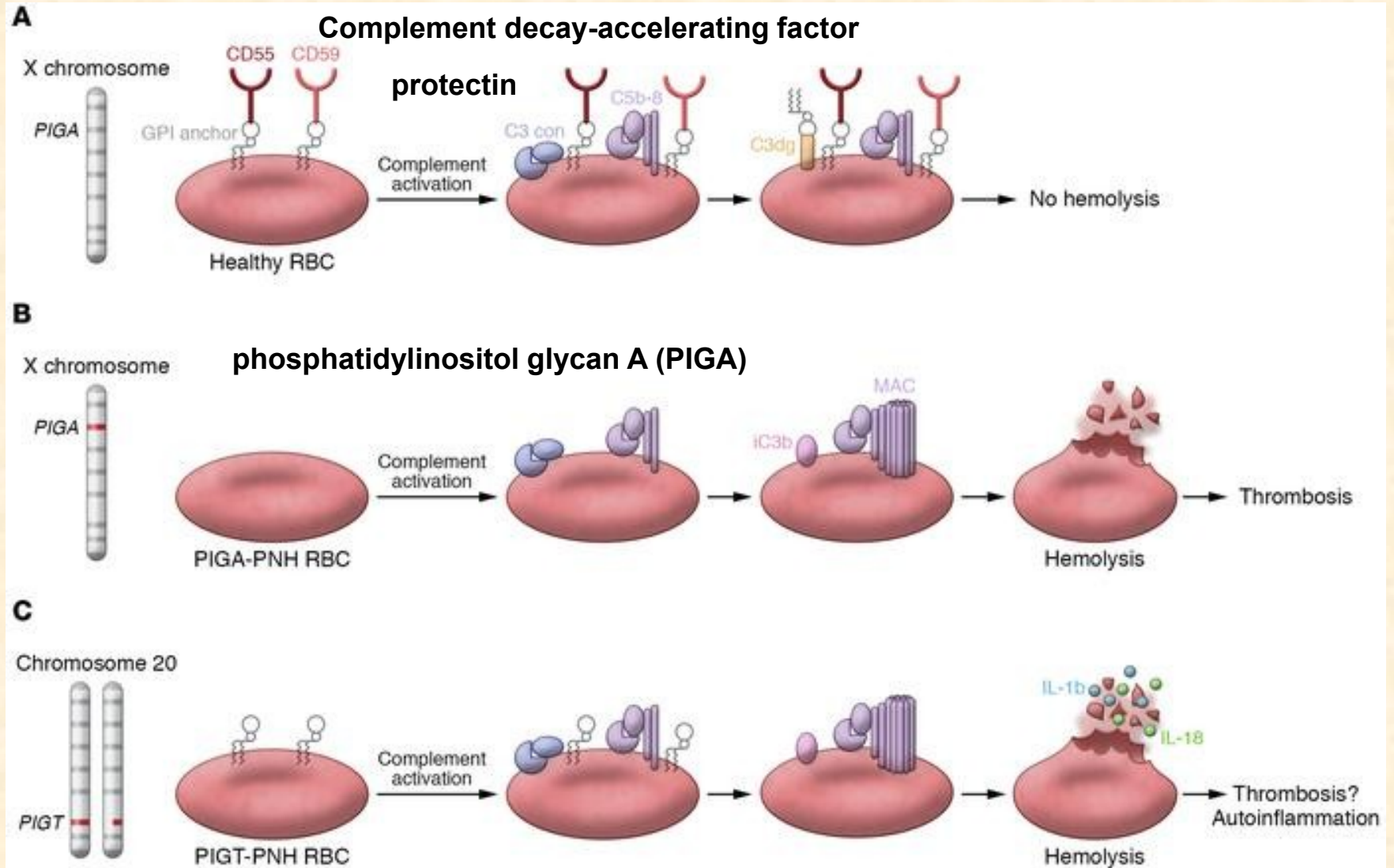
Erythrocyty u některých hemolytických stavů mají sníženou toleranci ke změnám osmotického tlaku

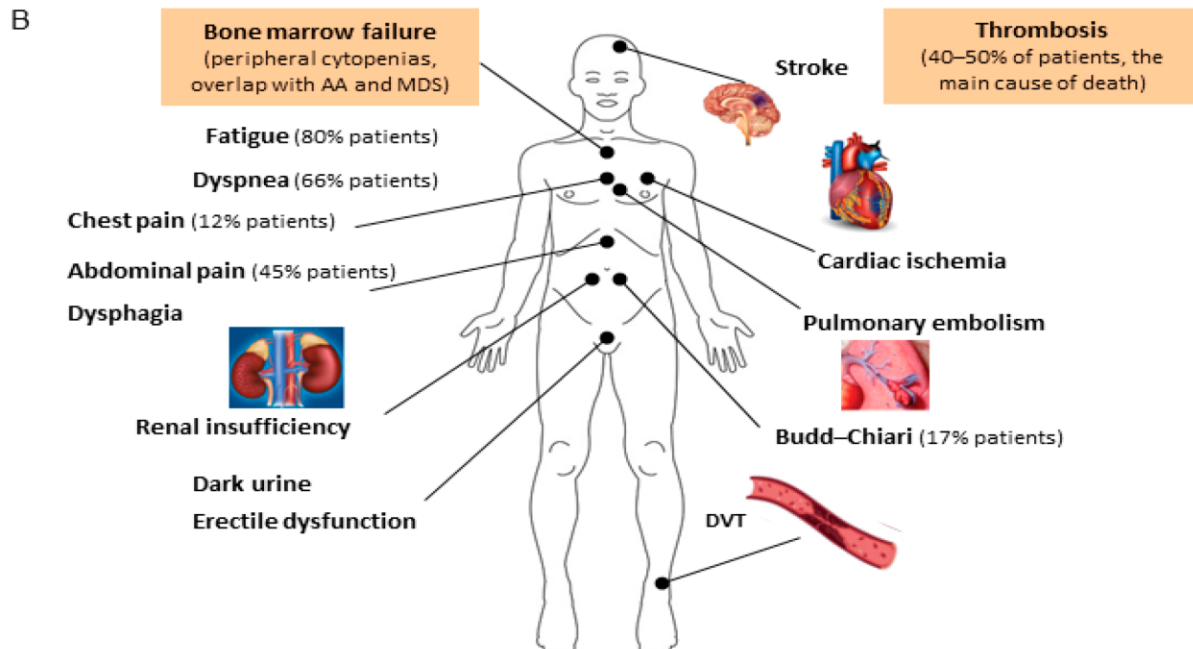
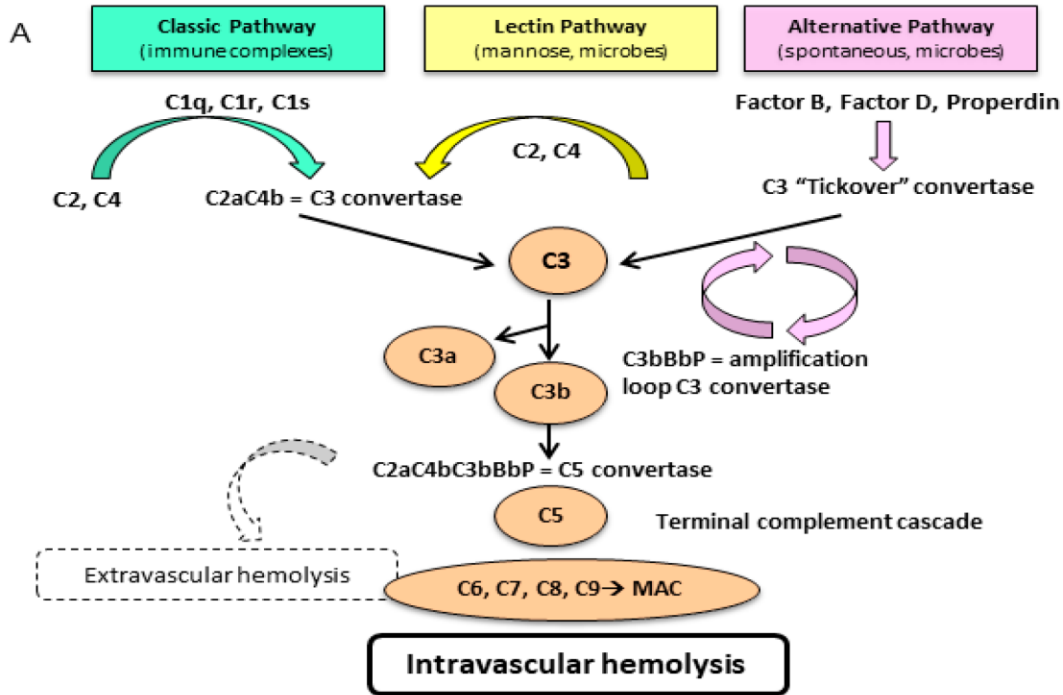
Speciální testy

membránové vlastnosti (electroforéza)
vlastnosti hemoglobinu
genetické testování



Paroxysmální noční hemoglobinurie





Paroxysmální noční hemoglobin- urie

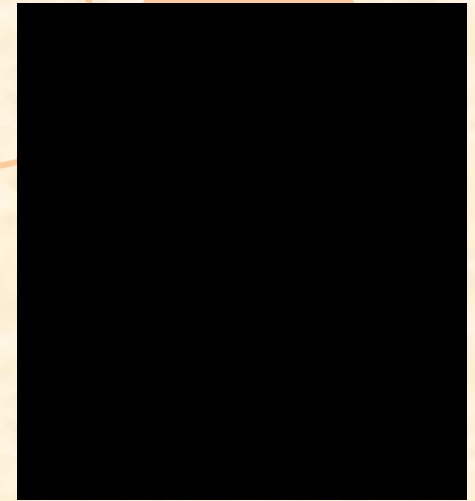
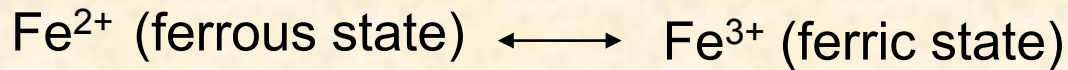
From: Fattizzo B, Serpenti F, Giannotta JA, Barcellini W. Difficult Cases of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Diagnosis and Therapeutic Novelties. *J Clin Med.* 2021;10(5):948. Published 2021 Mar 1. doi:10.3390/jcm10050948

Nedostatečná erythropoeza

- **Sideropenie** – nedostatek železa
 - mikrocytární- anizocytóza, ↓ retikulocyty
- **Megaloblastová anémie** – nedostatek vitamínu **B₁₂** nebo **Folátu**
 - macrocytární-anizocytóza
- **selhání kostní dřeně** - aplastická anémie, myelodysplastický syndrom, leukémie
 - normocytární, normochromní
 - hypoplázie kostní dřeně

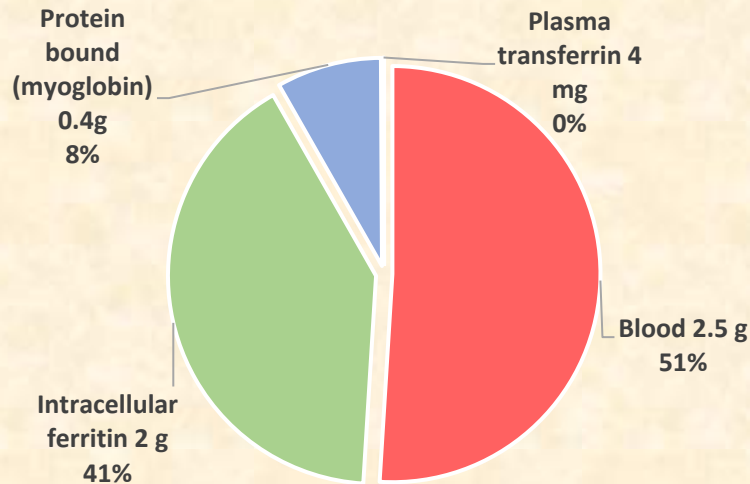
Iron metabolism

Iron is an essential bioelement for most forms of life, from bacteria to mammals due to its ability to mediate electron transfer.



Structure of Heme b

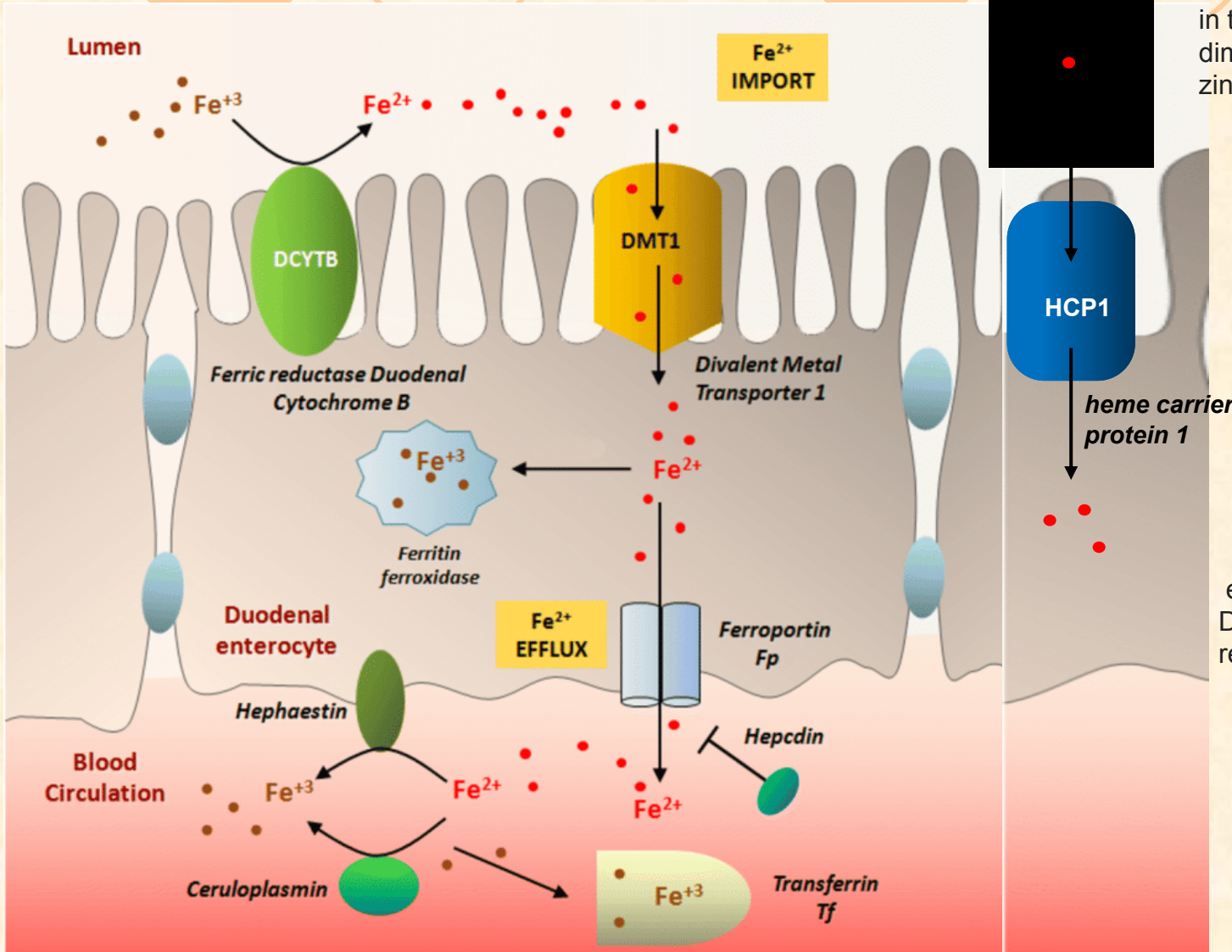
Because of its toxicity, free soluble iron is kept in low concentration in the body



Iron transport

absorption of dietary iron is relatively low (5-35%)

absorption from diet is enhanced in the presence of vitamin C and diminished by excess calcium, zinc, or manganese



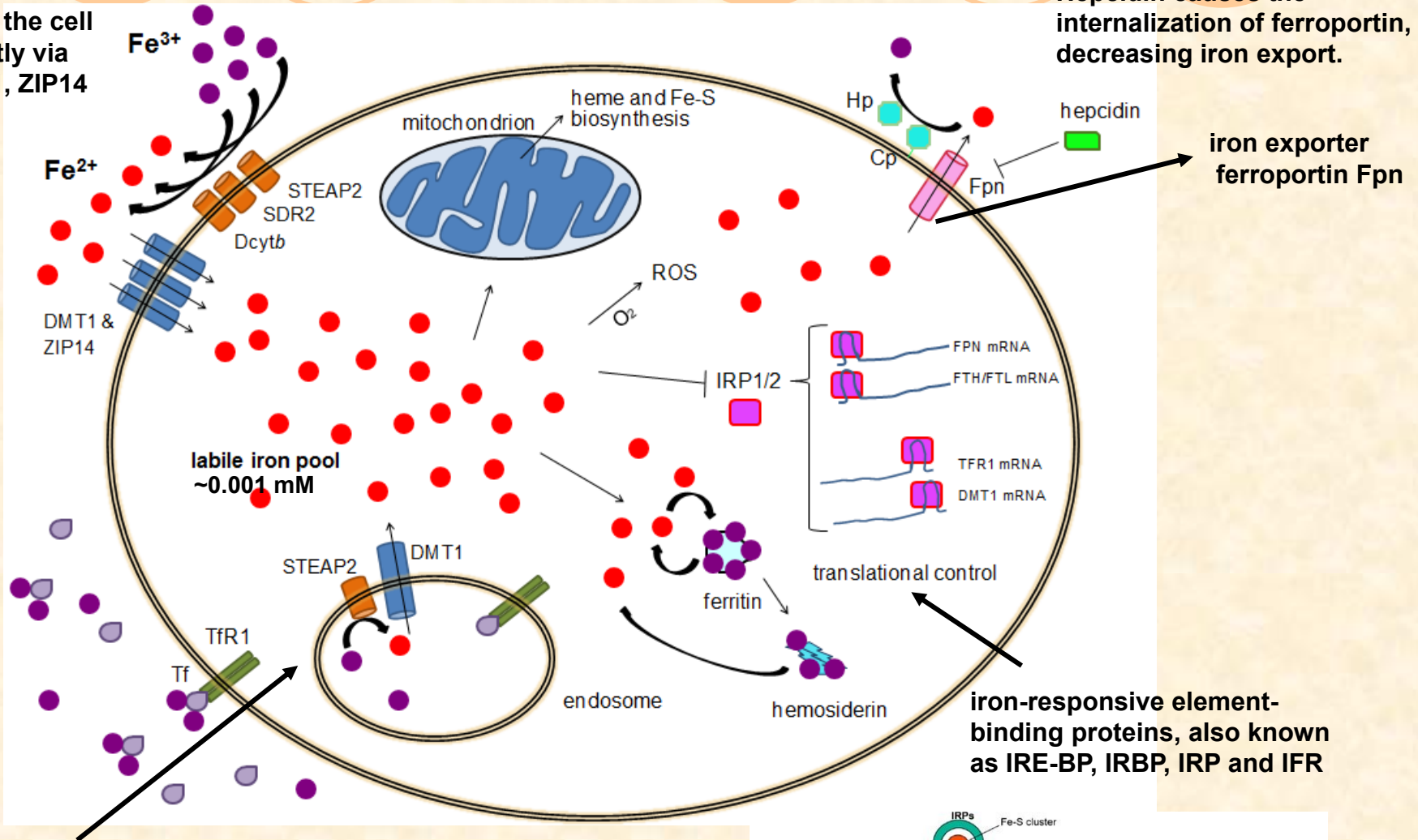
enterocytes synthesize more Dcytb, DMT1 and ferroportin in response to iron deficiency

* there is no physiologic regulatory mechanism for excreting iron

Cellular iron homeostasis

Alternatively, divalent iron can enter the cell directly via DMT1, ZIP14

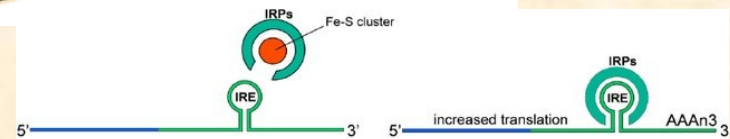
Hepcidin causes the internalization of ferroportin, decreasing iron export.

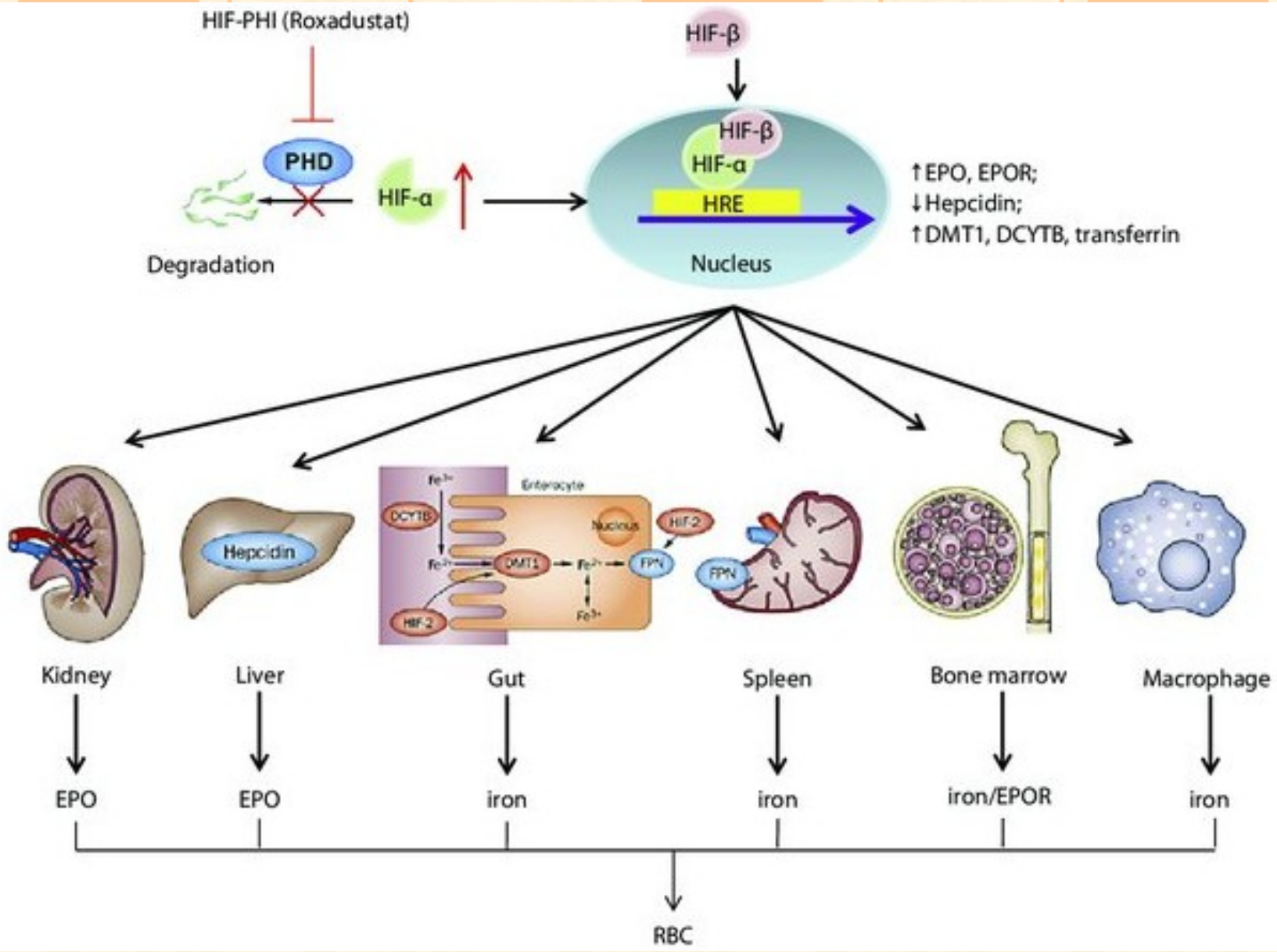


iron exporter ferroportin Fpn

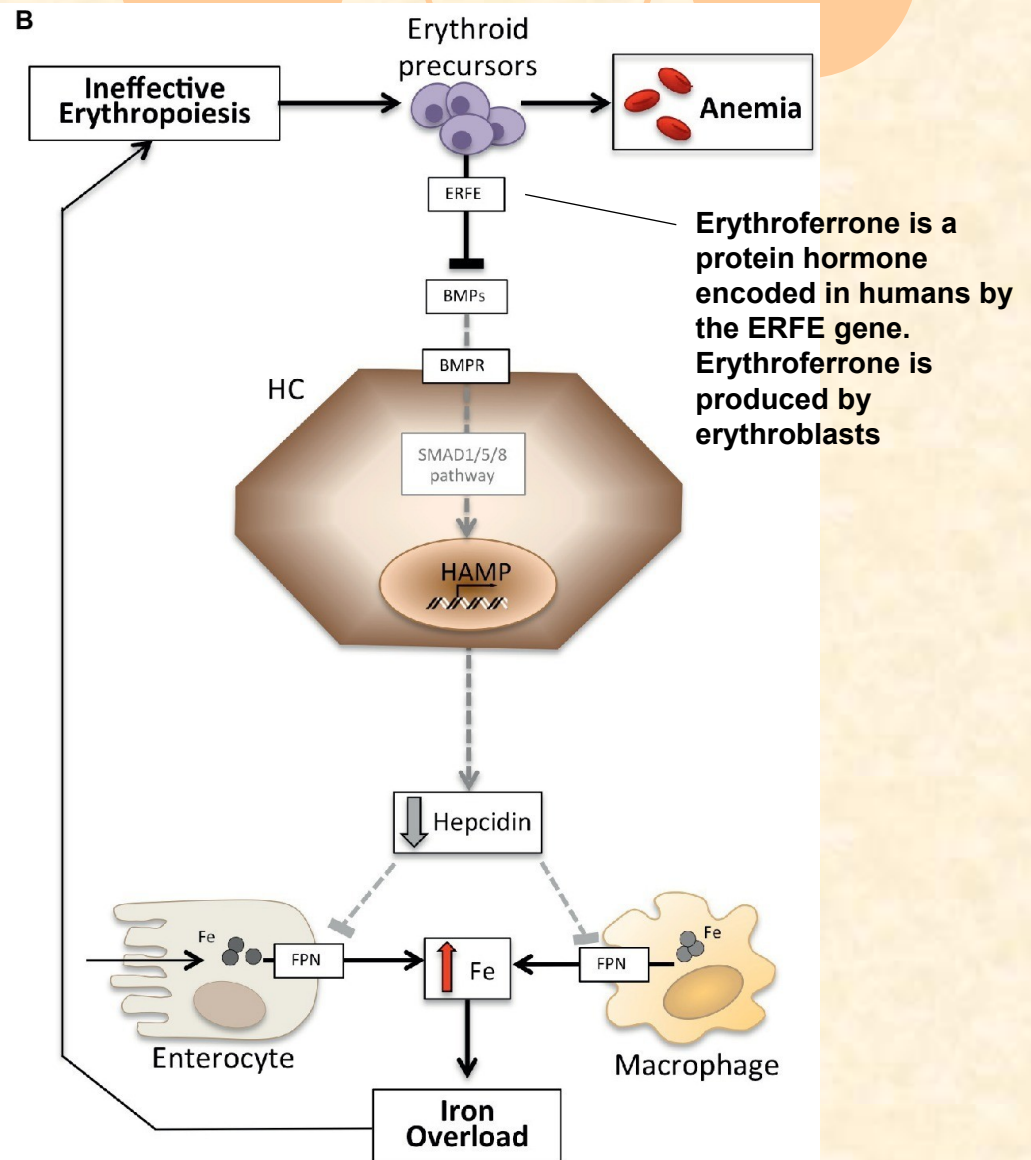
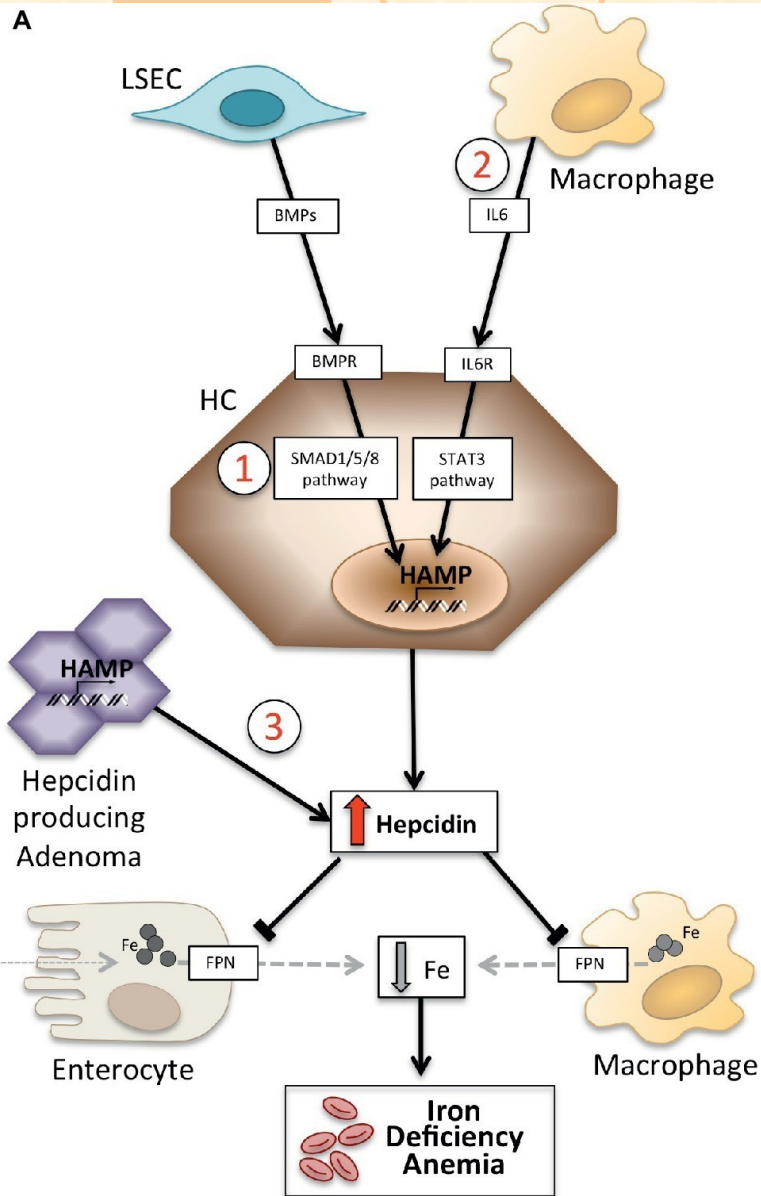
iron-responsive element-binding proteins, also known as IRE-BP, IRBP, IRP and IFR

Cellular uptake primarily through receptor-mediated endocytosis via transferrin receptor TFR1, TRF2 and GAPDH





HEPCIDIN



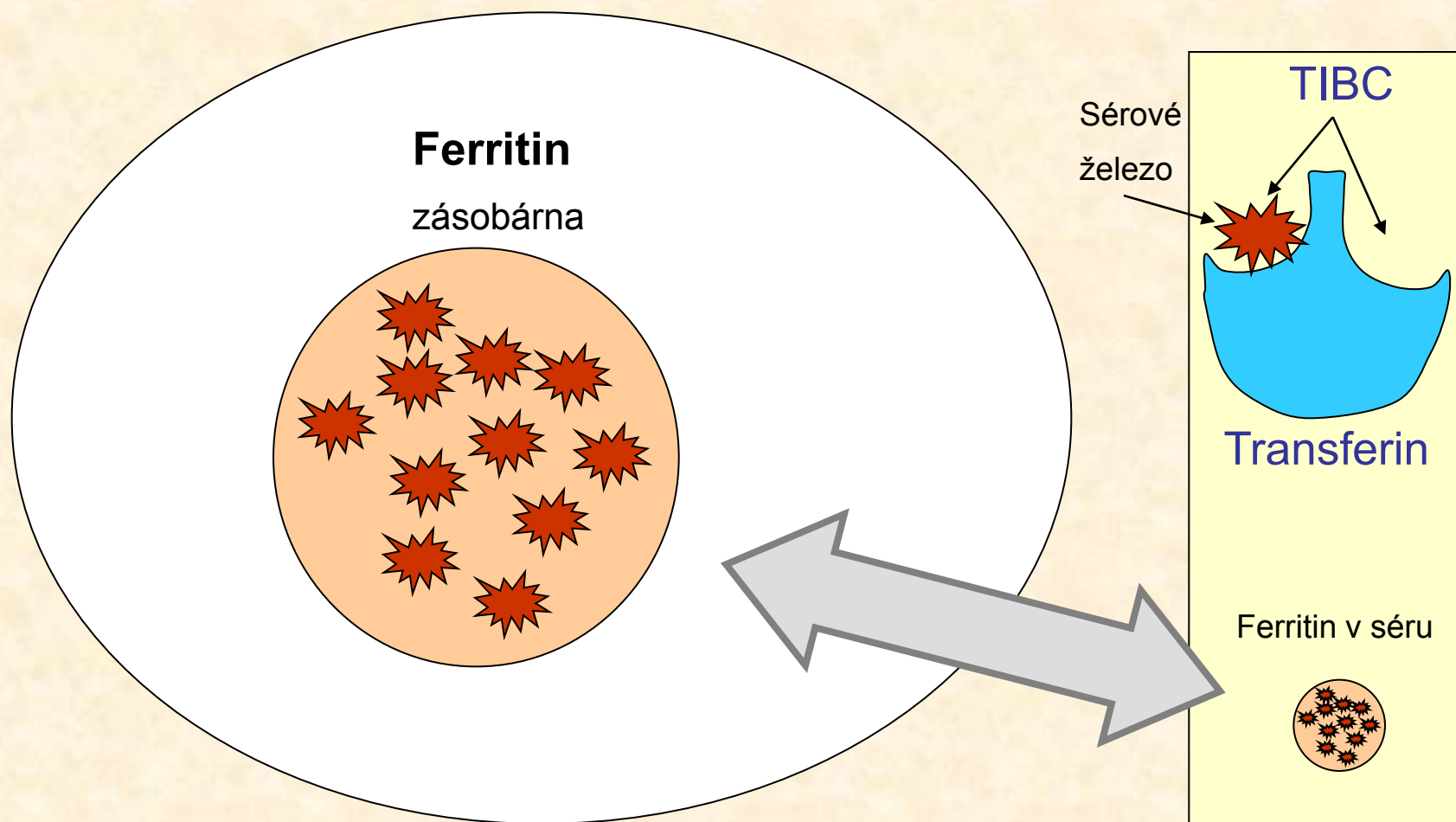
Ukazatele hladiny železa

- **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

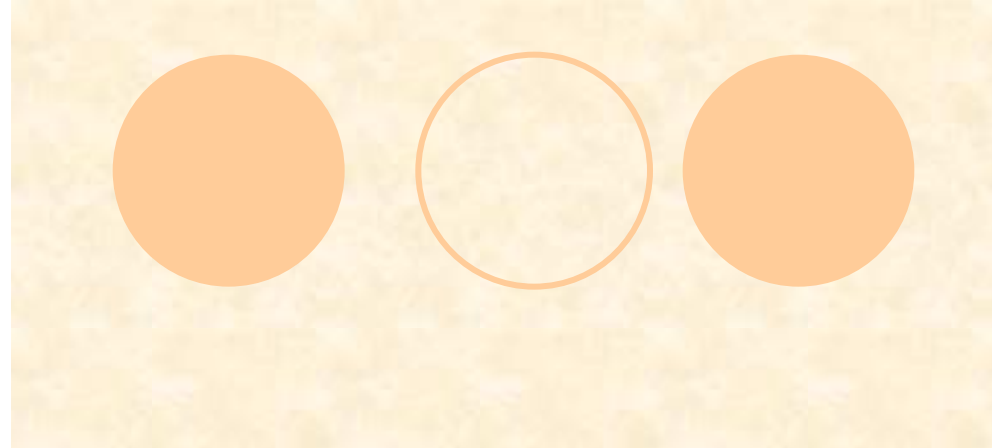
	Anémie chronických chorob	Anémie z nedostatku železa	Myelodysplastický syndrom
Sérové Fe	↓↓↓	↓↓↓	↑↑↑
Transferin/ TIBC	↓	↑↑↑	↓↓↓
Ferritin	↑	↓↓↓	↑↑↑
Kostní dřeň	Fe ⁺⁺ v MΦ	Chybí Fe	Okrouhlé sideroblasty – zásoby Fe ↑
Dg. vodítka	Základní onemocnění	Příznaky ↓ Fe ?krvácení?	Dyshematopoeza

Krevní nátěr

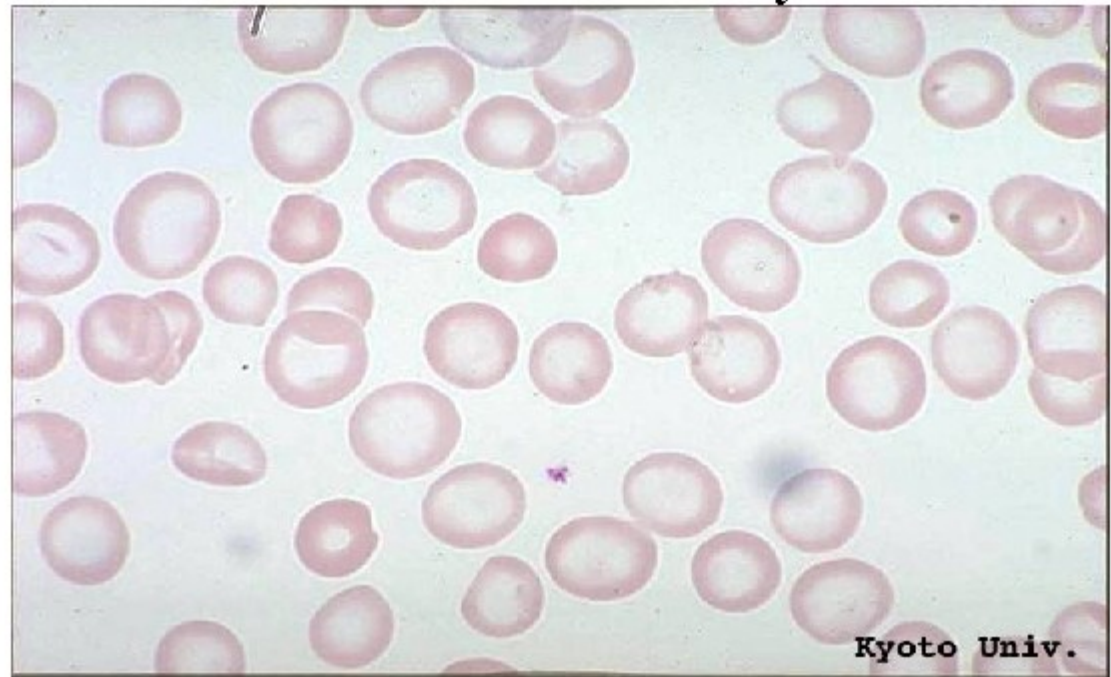


- **Morfologie** krevních elementů
 - Anizocytóza = rozdíly ve velikosti
 - Poikilocytóza = rozdíly ve tvaru (schistocyty = fragmenty erytrocytů; ovalocytes; sférocyty)

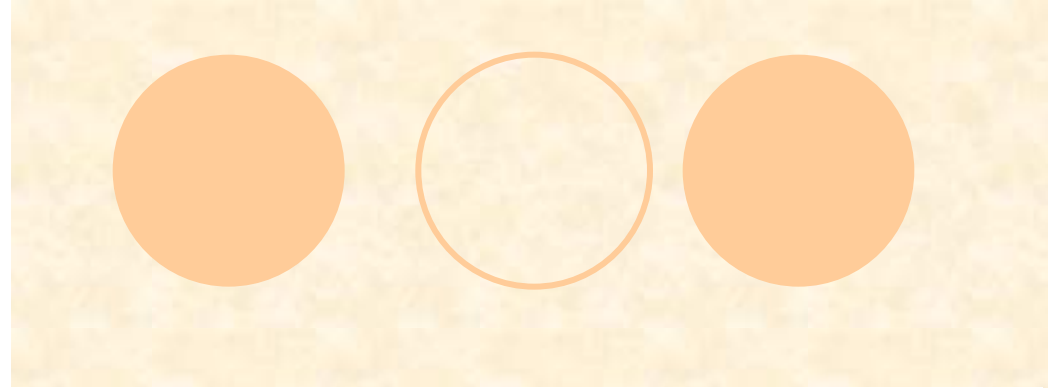
Normal Smear



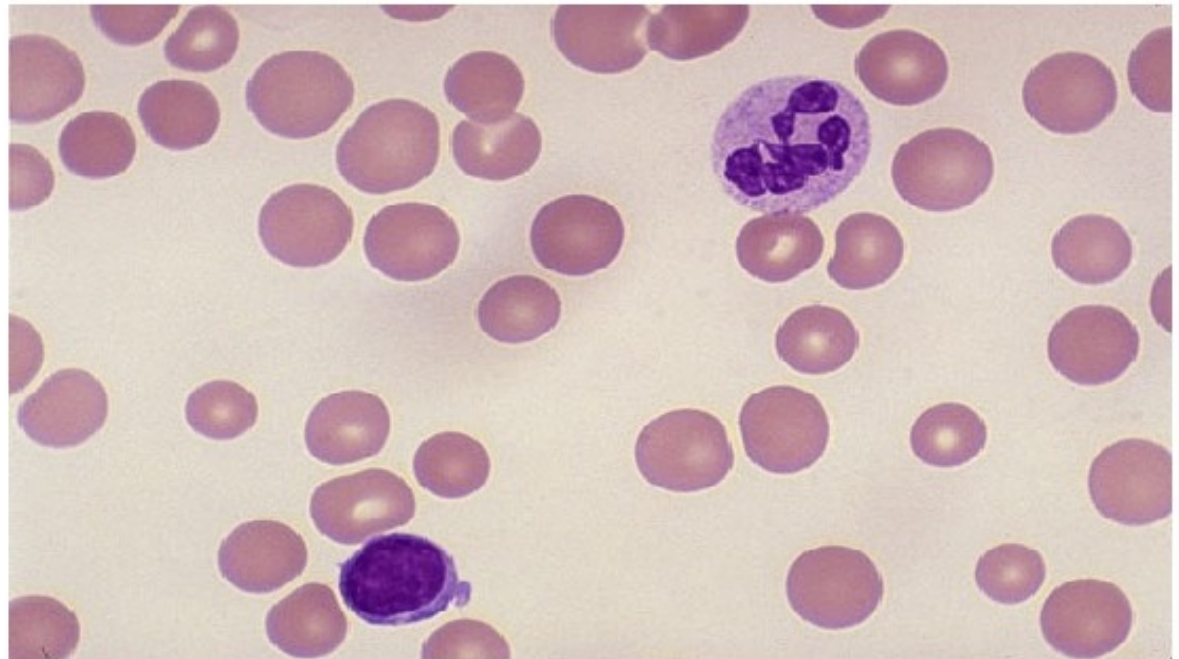
Hypochromic/Microcytic Anemia
Iron Deficiency



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
- rutinní 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

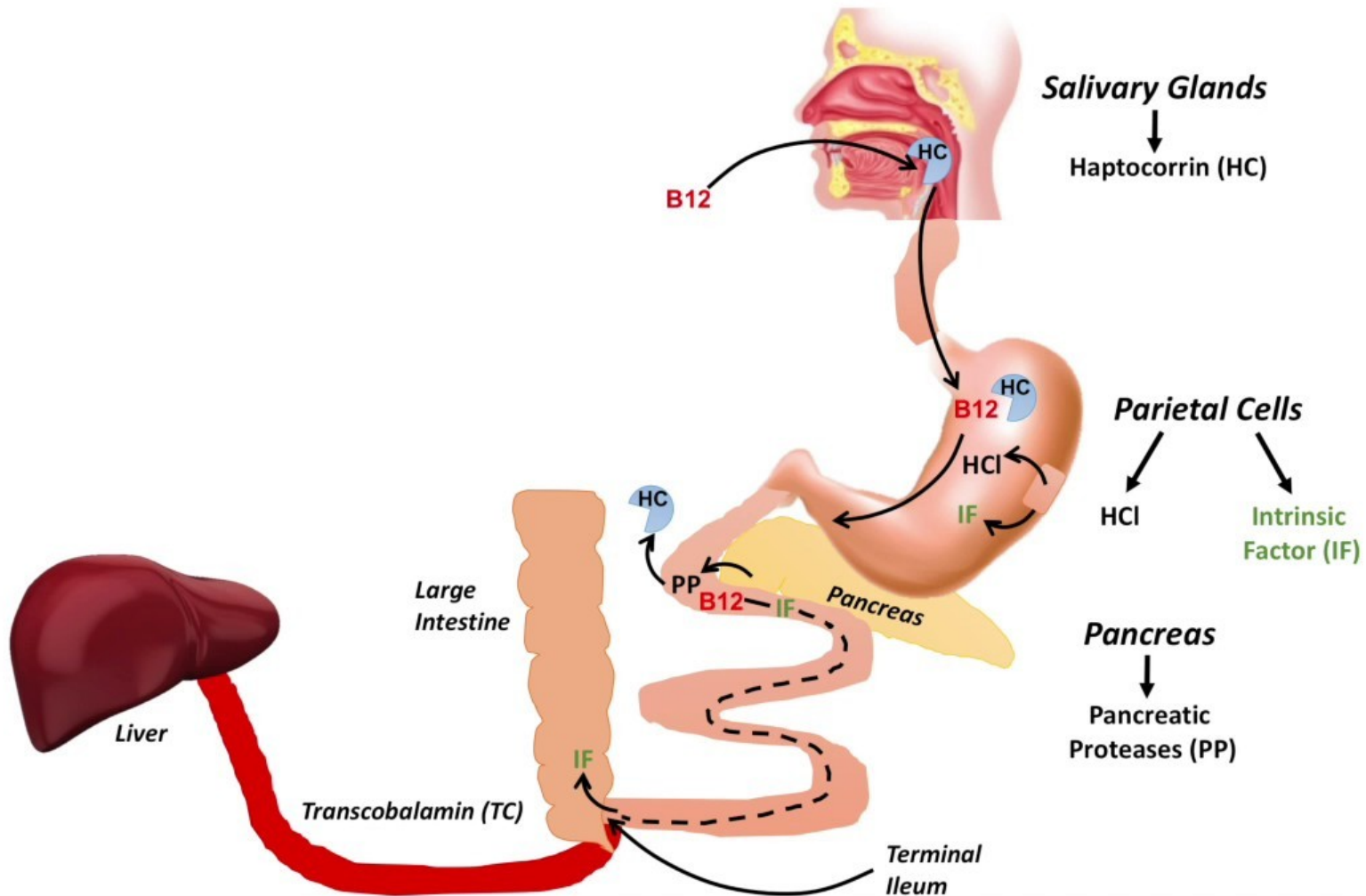
Microcytic Hypochromic Anemia (MCV<83fL; MCHC<31pg)

	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

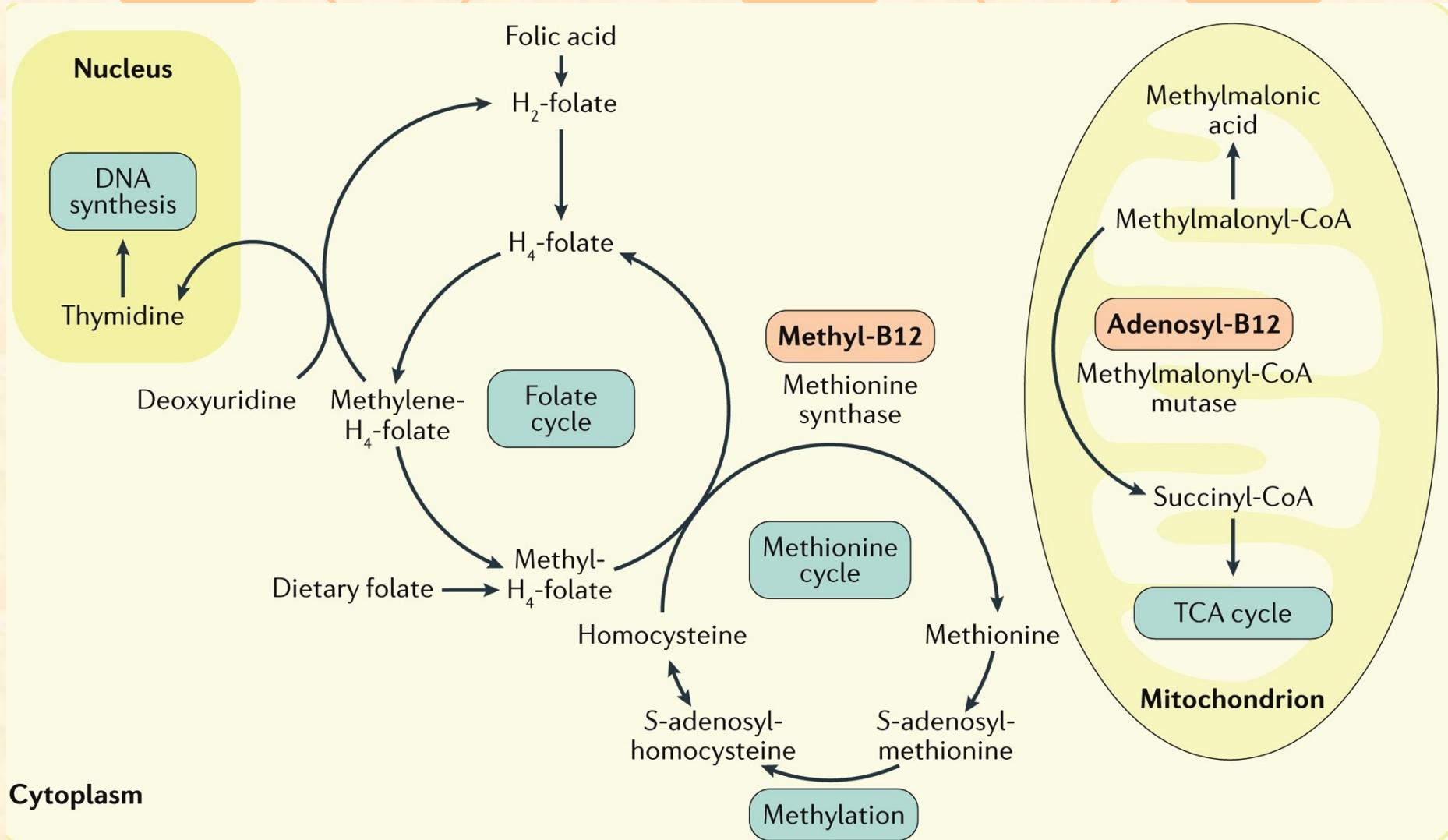
Macrocytic Anemia (MCV, >95 fL)

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



The role of vit. B12 and folate



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)