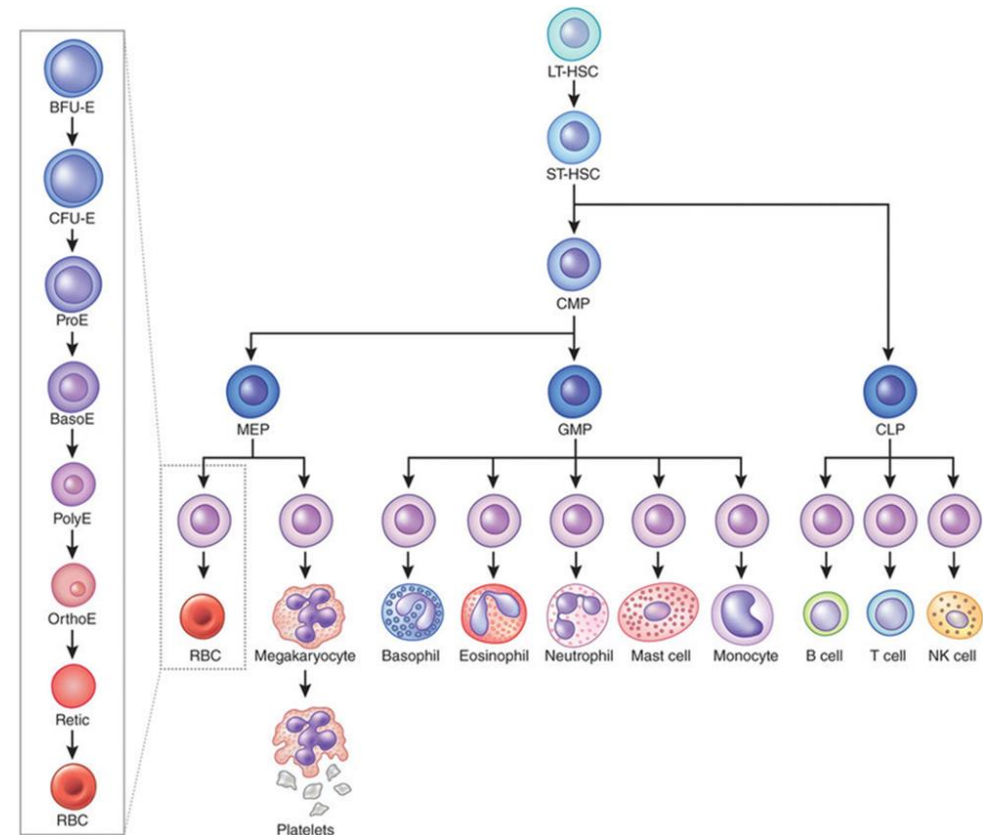


M U N I
M E D

Anemie

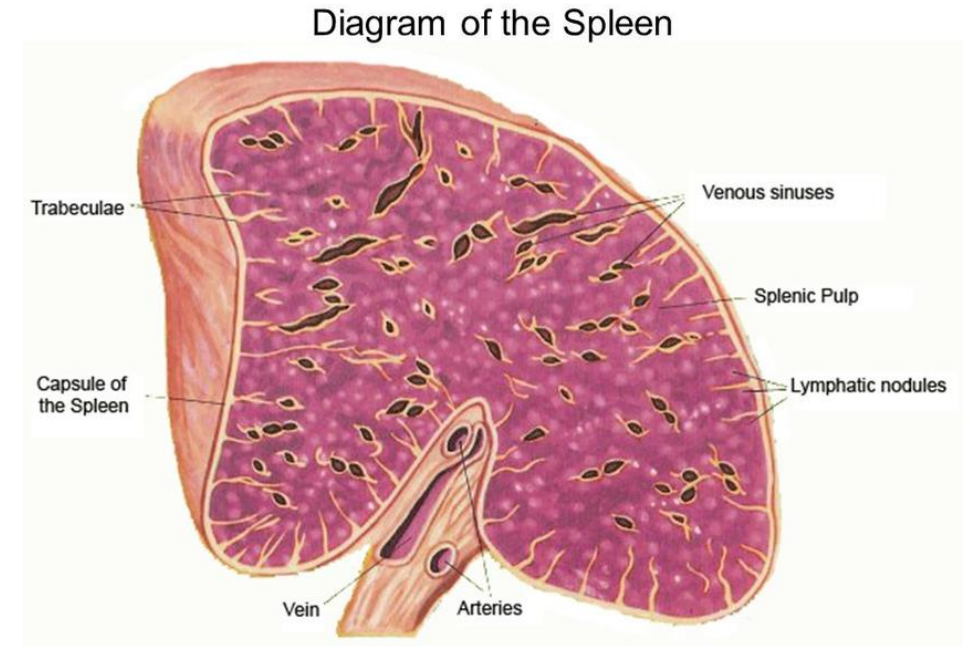
Červená krevní řada

- erytroidní diferenciace v kostní dřeni trvá 5-7 dní
- životnost erytrocytu v krvi je 120 dní
 - snížena u hemolytických anemií
 - možnost kompenzace zvýšenou produkcí erytrocytů (8 – 10x)
- retikulocyty
 - normálně v krvi 1-1,5 %
 - během 1-2 dnů dozrávání v erytrocyty



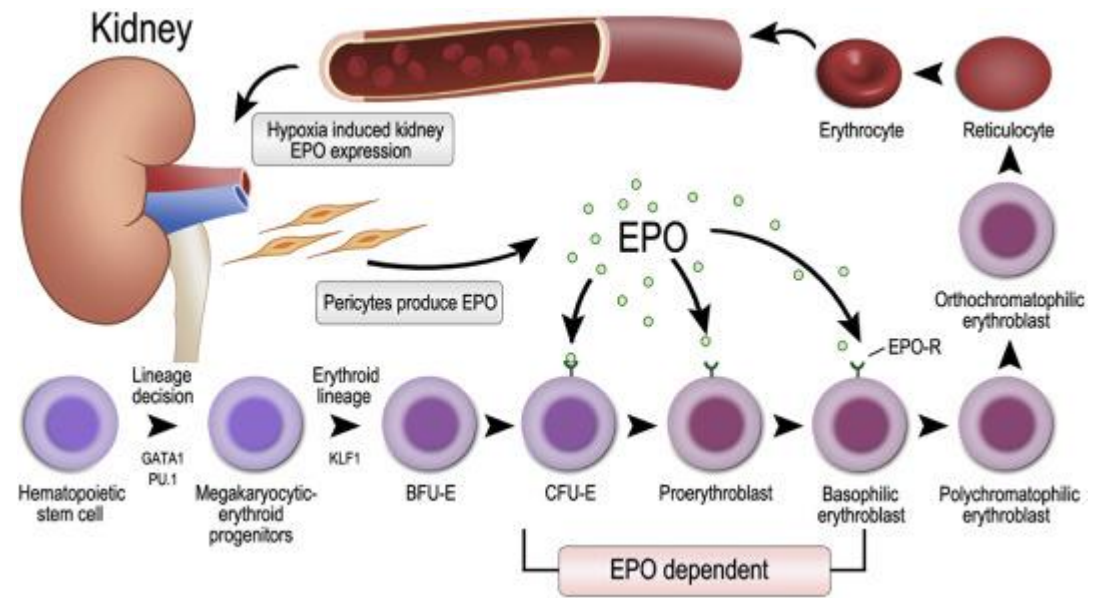
Slezina

- obsahuje zhruba 5 % krve
- funkce
 - remodelace erytrocytární membrány
 - vychytávání a destrukce starých a poškozených erytrocytů
- splenomegalie
 - zvětšení sleziny v důsledku vystupňované destrukce erytrocytů při některých patologických stavech (např. sférocytóza)
- odstranění sleziny (=splenektomie) může korigovat anemii a zmírnit symptomy



Ledviny a erythropoéza

- hlavním regulátorem erythropoézy je erythropoetin (EPO)
 - produkován peritubulárními buňkami ledvin
- produkci erythropoetinu snižují
 - onemocnění ledvin
 - protilátky proti EPO



Journal of the Formosan Medical Association, Volume 117, Issue 11, 2018

Degradace erytrocytů

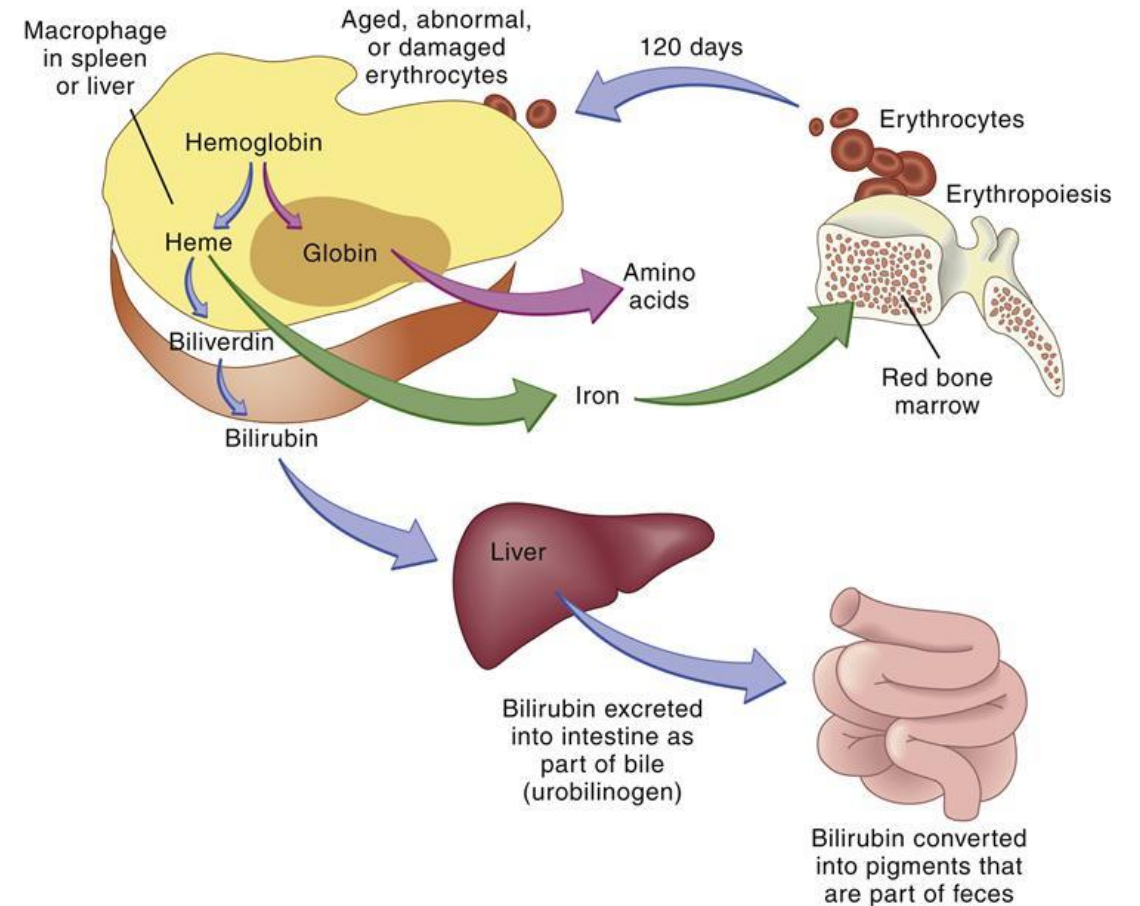
– hemolýza může probíhat

– extravaskulárně

slezina, kostní dřeň, játra
vystupňovaná vede k ikteru
hemoglobin se reutilizuje

– intravaskulárně

haptoglobin v séru je snížený
hemoglobin je filtrován v ledvinách
objevuje se v moči
precipitace v tubulech – až akutní selhání ledvin



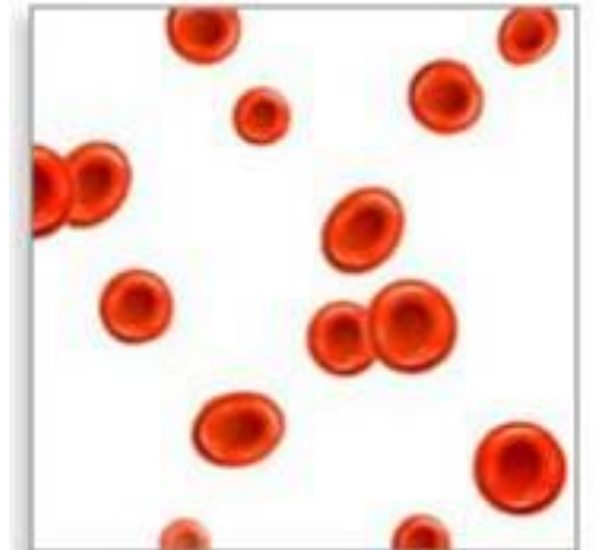
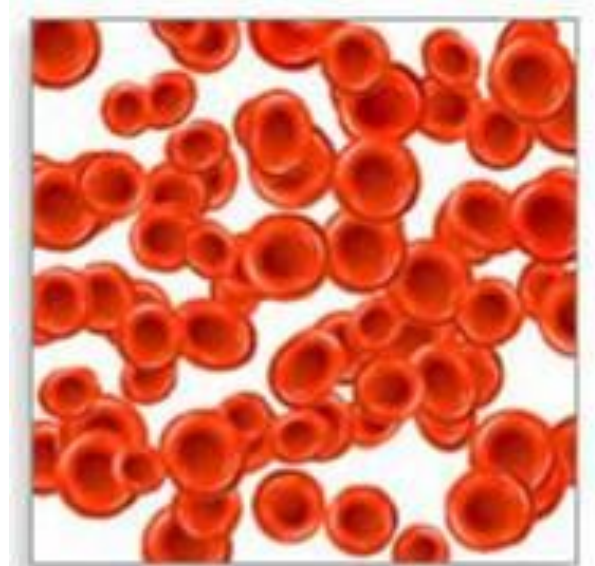
Anemie

kritéria

- ↓ množství **hemoglobinu** – základní kritérium
 - na množství hemoglobinu závisí transportní kapacita krve pro kyslík !!!
- ↓ hematokrit
 - cave megaloblastová anemie
- ↓ počet erytrocytů v jednotkovém objemu krve
 - cave hypochromní anemie
- parametry KO se liší mezi pohlavími
- anemie
 - lehká (Hb 110 – 90 g/l)
 - střední (Hb 90 - 60 g/l)
 - těžká (Hb <60 g/l)

patogeneze anemie

- regulace erytropoezy
 - $[Hb]/O_2 \rightarrow pO_2$ v ledvině \rightarrow erythropoetin \rightarrow dřeňová erytropoeza
- poločas Ery v cirkulaci ~120 dní
 - denní obrat 0.8% ($\sim 2 \times 10^{11}$, =20ml erymasy)
- anemie je důsledkem poruchy rovnováhy mezi produkcí/destrukcí Ery
 - (1) snížená produkce
 - (2) zvýšená destrukce
 - (3) kombinace obou mechanismů



Anemický syndrom

– Tkáňová hypoxie

- Bledost, únava, slabost, dušnost

– Kompenzace a adaptace

- Závisí na rychlosti rozvoje a kompenzačních schopnostech organismu
- Hyperkinetická cirkulace, palpitace, tinitus, bolest hlavy

– Sekundárně

- Kardiovaskulární syndromy
- U hemolytických anemií – symptomy ze zvýšené destrukce Ery
Ikterus, žlučové kameny, renální insuficience, hemoglobinurie, ...

Symptoms and Signs

Symptoms

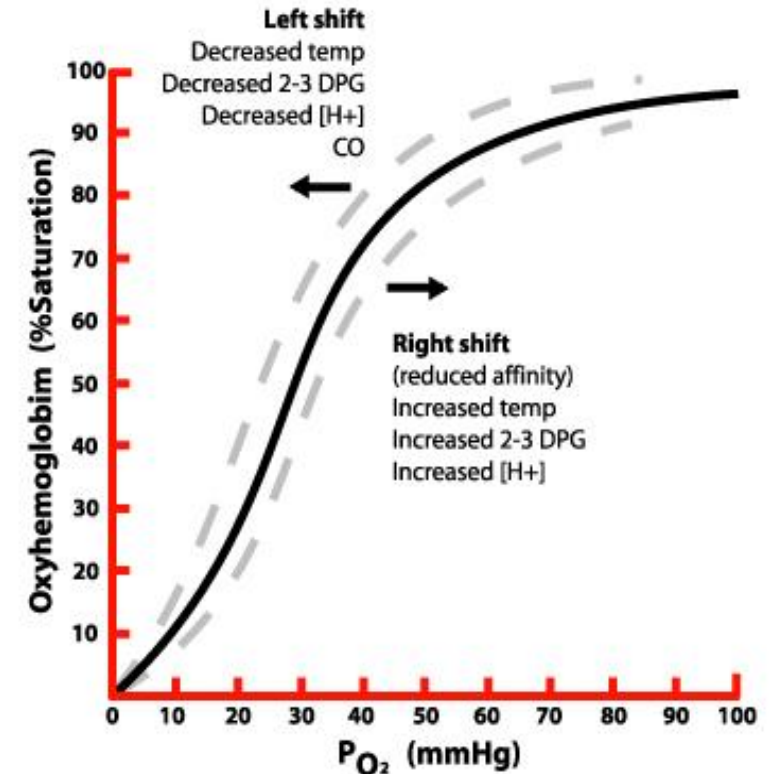
- Fatigue
- Dizziness
- ↓ exercise tolerance
- Shortness of breath
- Weakness
- Palpitations
- Vertigo
- Pica (with iron deficiency)
- Irritability

Signs

- Tachycardia
- Pale appearance
- ↓ mental acuity
- Neurological symptoms (with vitamin B12 deficiency)

Anemický syndrom - kompenzační mechanismy

- kompenzační mechanismy
 - ↑ erytropoéza (+/-)
 - posun disociační křivky Hb doprava
 - zvýš. srdečního výdeje
 - ↓ viskozity - hyperkinetická cirkulace
- vzhledem k poločasů a rychlosti obnovy leukocytů a destiček je projev posthemoragické anemie dán zejm. změnami erytrocytární řady
- akutní ztráta 30% volumu (~1500 ml) → cirkulační kolaps, šok (> 50% → smrt)
 - není “emergency” pool RBC, možné jen uvolnění retikulocytů
 - dřevná RBC produkce může vzrůst až 8-krát za předpokladu, že je dostatečný přísun Fe
- symptomatologie ale velmi záleží na rychlosti s jakou anemie vznikla!!!



Klasifikace anemií

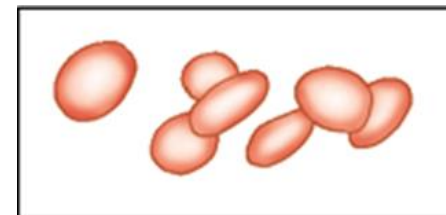
morfologická

- velikost Ery
 - normo-, mikro- a makrocytární
- abnormální tvar Ery
 - např. sferocyty, eliptocyty, poikilocyty, ...
- hemoglobinizace
 - normo- a hypochromní

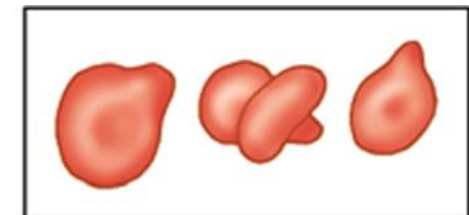
Tabulka 4. Rozdělení anemie podle parametrů krevního obrazu

Laboratorní nález	Nejčastější možné příčiny
mikrocytární (obvykle hypochromní) anemie <ul style="list-style-type: none">■ RDW > 15,2 (anizocytóza)■ RDW < 15,2 (homogenní erytrocyty)	<ul style="list-style-type: none">■ sideropenická anemie■ anemie chronických chorob, talasemie
normocytmární (obvykle normochromní) anemie <ul style="list-style-type: none">■ RDW > 15,2 (anizocytóza)■ RDW < 15,2 (homogenní erytrocyty)	<ul style="list-style-type: none">■ počínající sideropenická anemie■ anemie chronických chorob, hemolytické anemie, myelodysplastický syndrom a aplastická anemie (podle typu), akutní posthemorhagická anemie
makrocytmární anemie <ul style="list-style-type: none">■ RDW > 15,2 (anizocytóza)■ RDW < 15,2 (homogenní erytrocyty)	<ul style="list-style-type: none">■ perniciózní anemie, těhotenské megaloblastové anemie, autoimunitní hemolytická anemie, hypotyreóza■ aplastická anemie a myelodysplastický syndrom (podle typu)

© www.interni.medicina.cz



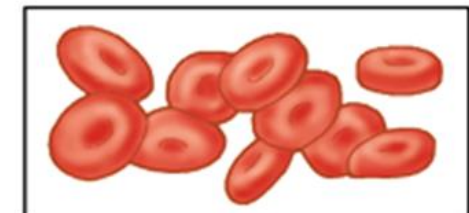
A Iron-deficiency anemia



B Megaloblastic anemia



C Sickle cell anemia



D Normal

Klasifikace anemií 2

patogenetická

snížená produkce

hypo-/aplastické

nedostatek kofaktorů

Fe (sideropenická)

B₁₂ a foláty (megaloblastové)

důsledek karence

atrofická gastritida

(perniciózní anemie)

neefektivní erythropoeza

nedostatek nebo rezistence k erythropoetinu

(CHRI)

anémie chronických chorob

cytokiny indukovaná

• zvýšené ztráty

- posthemoragické (>500ml)

- akutní a chronická

- hemolytické

- korpuskulární

- poruchy membrány Ery

- hemoglobinopatie

- enzymopatie

- extrakorpuskulární

- toxické

- autoimunitní (protilátky) -AIHA

- infekční (malárie)

Zvýšené ztráty

Zvýšená Ery
destrukce

korpuskulární

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

extrakorpuskulární

- **poškození neimunologickými a toxickými vlivy**
 - mechanické
 - bakteriální toxiny
 - poruchy membrány při změněném metabolismu lipidů
 - léčiva, paraziti
- **poškození protilátkami**
 - Fetální erytoblastóza
 - Autoimunitní hemolytické anemie
 - SLE

Ztráty
krvácením

akutní

chronické

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
- retikulocytóza
 - 10 – 15 % po 7 dnech
- trombocytóza

chronická

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

Hemolytické anemie

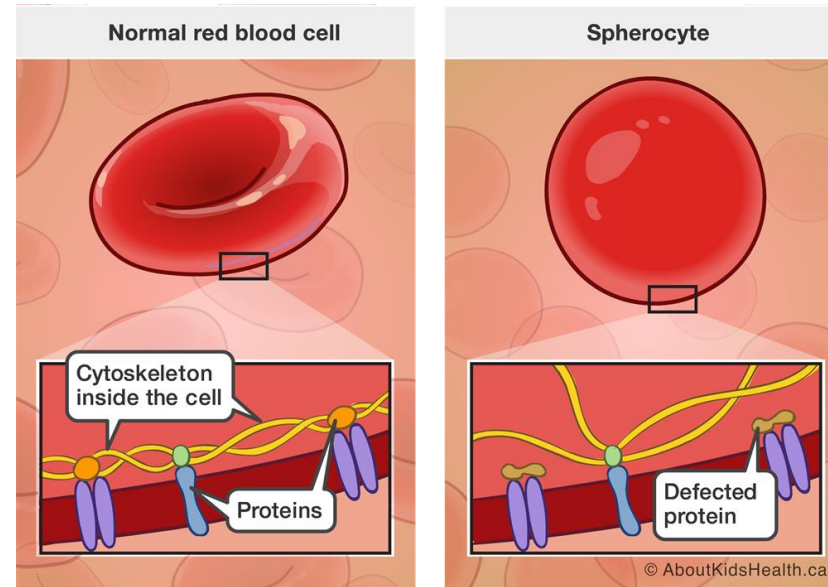
- společné znaky
 - předčasná destrukce Ery
 - fyziologicky v mononukleárních fagocytech
 - většinou extravaskulární
 - hyperplazie fagocytů - splenomegalie
 - zvýšené hladiny EPO a stimulace erythropoézy
 - akumulace degradačních produktů hemoglobinu
 - není deficit železa
- klinické příznaky
 - anemie,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

Hereditární sférocytóza

- defekt v membráně erytrocytu
- autozomálně dominantní
 - jeden defekt (75 %)
 - Severní Evropa (1:5000)
- insuficience strukturních proteinů
 - ankyrin, 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

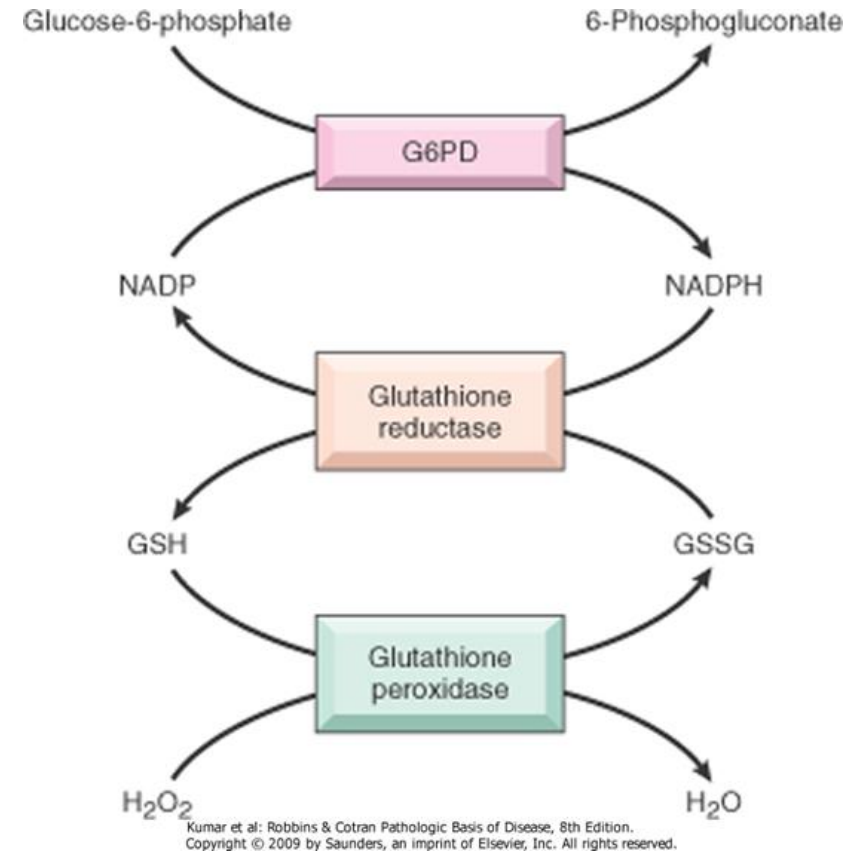
klinické příznaky

- senzitivní k osmotické lýze
- ↑ MCHC
- anemie, splenomegalie, ikterus
- hemolytická krize
 - ↑ destrukce Ery ve slezině



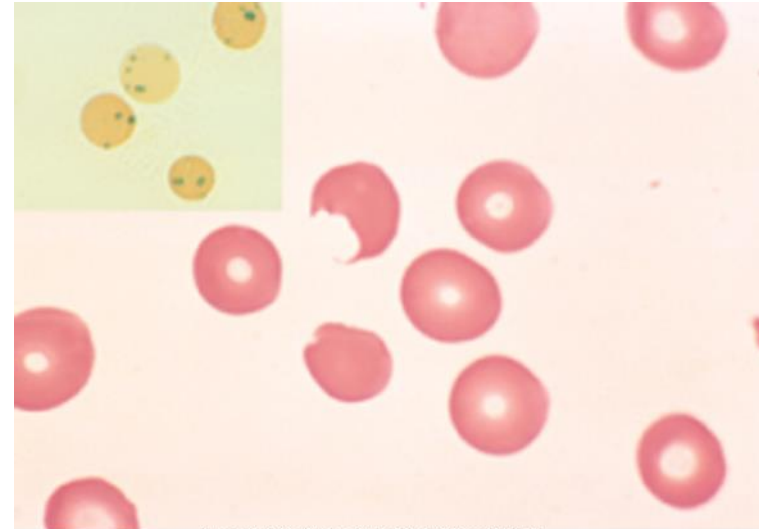
Deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy

- 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

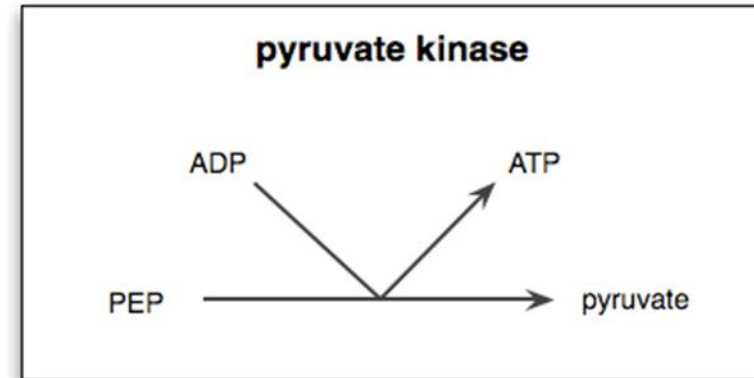
- epizodická hemolýza
 - při zvýšeném oxidačním stresu
 - infekce
 - virová hepatitida, pneumonie
 - léky
 - antimalarika, sulfonamidy
 - potraviny
 - bob obecný
 - denaturace globinových řetězců
 - vazba sulfhydrylových skupin
 - precipitáty vázané na membránu
 - Heinzova tělíska
 - snížená deformabilita
 - 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.

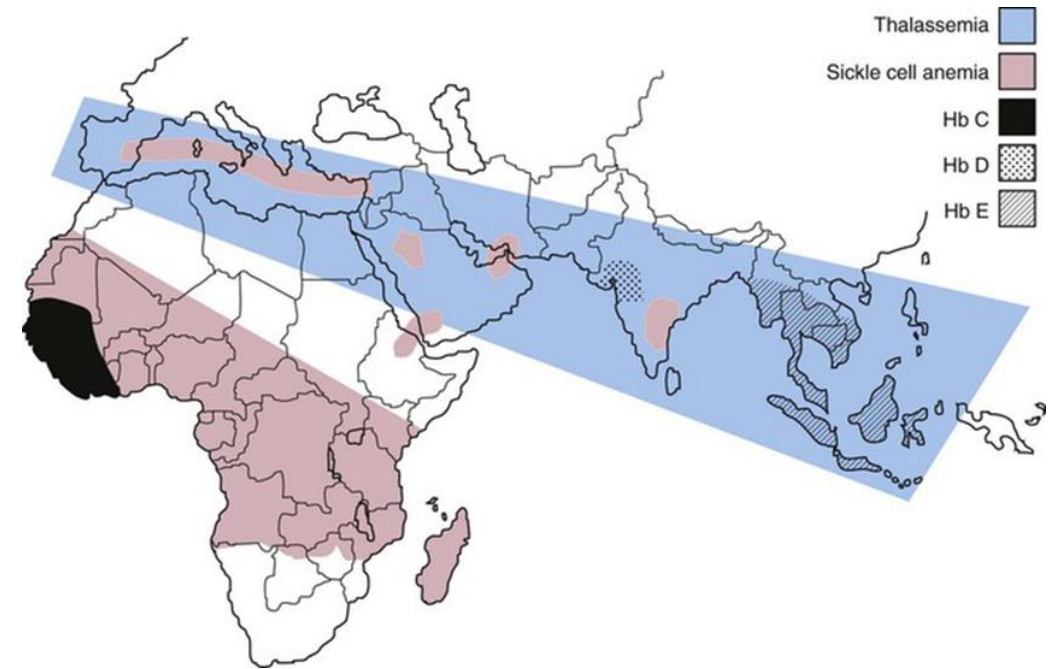
Deficit pyruvátkinázy

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



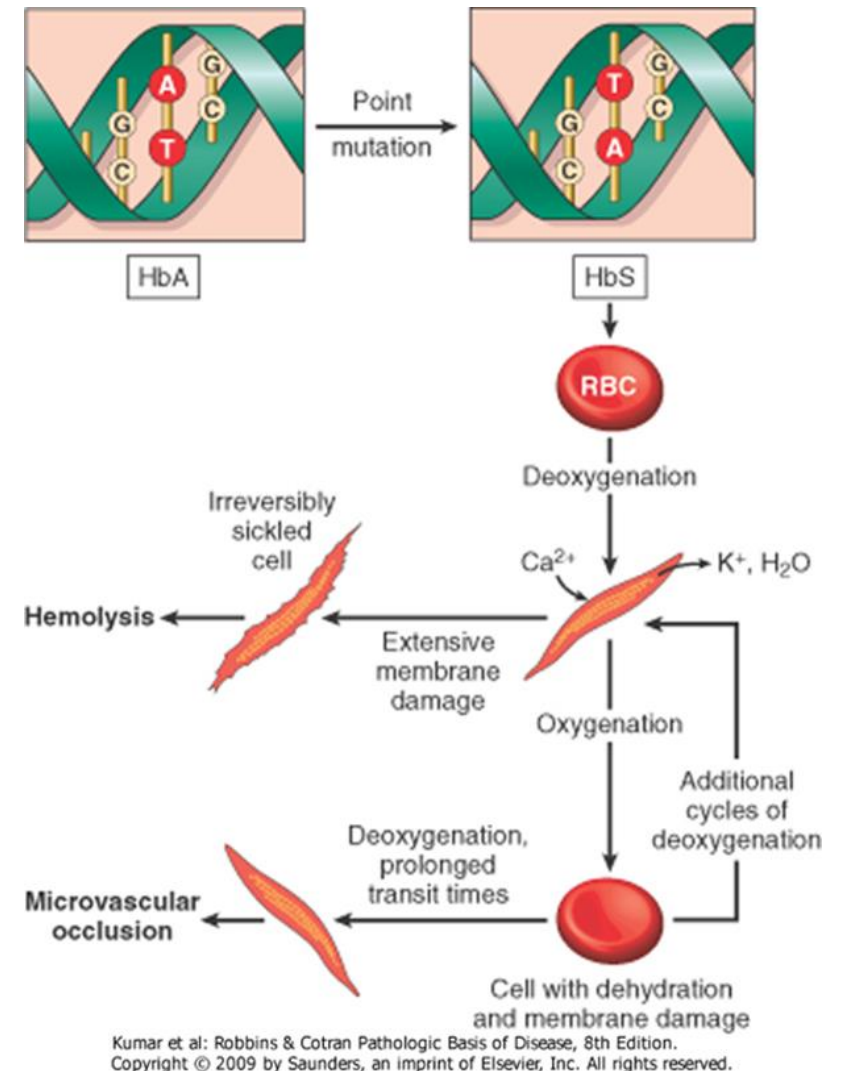
Hemoglobinopatie

- nejčastější monogenní onemocnění na světě
 - množství genetických změn
- výskyt
 - tropy (nerovnoměrná distribuce)
- 2 nejrozšířenější onemocnění
 - srpkovitá anemie a thalasemie
- patogenetické dělení
 - kvantitativní snížení syntézy globinů
 - nesprávný poměr podjednotek
 - změna struktury molekuly hemoglobinu
 - změna aminokyselinového složení globinového řetězce
- proč jsou v určitých oblastech tak časté?
 - ochrana heterozygotů proti malárii
 - 1 z nejčastějších příčin mortality (1 – 3 mil. úmrtí ročně)



Srpkovitá anemie

- běžná dědičná hemoglobinopatie
- bodová mutace v kodonu 6
 - valin místo glutamové kys.
 - abnormální HbS
- polymerizace a agregace 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



Srpkovitá anemie

- změna fyzikálních vlastností Ery
 - snížená deformovatelnost
 - adhezivita k endotelu
 - zpočátku reverzibilní, časem se fixuje
- 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
 - Výrazně zkrácená životnost erytrocytů
- hemoglobin u homozygotů
 - 50 – 110 g/l
- klinické projevy
 - variabilní, i četnost je různá
 - u dětí splenomegalie
 - v dospělosti slezina malá – důsledek opakovaných infarktů
 - ataky bolesti – klouby, kosti
- anemie
 - normochromní, normocytární
- léčba
 - hydroxyurea
 - stimulace tvorby γ řetězců a HbF
 - omezení tvorby srpků
 - transplantace krvetvorných buněk

Thalasemie

- nerovnováha v poměru globinových řetězců
 - mutace způsobující sníženou syntézu HbA
 - větš. autozomálně recesivní dědičnost
 - bodové mutace, delece, inserce
- 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.*

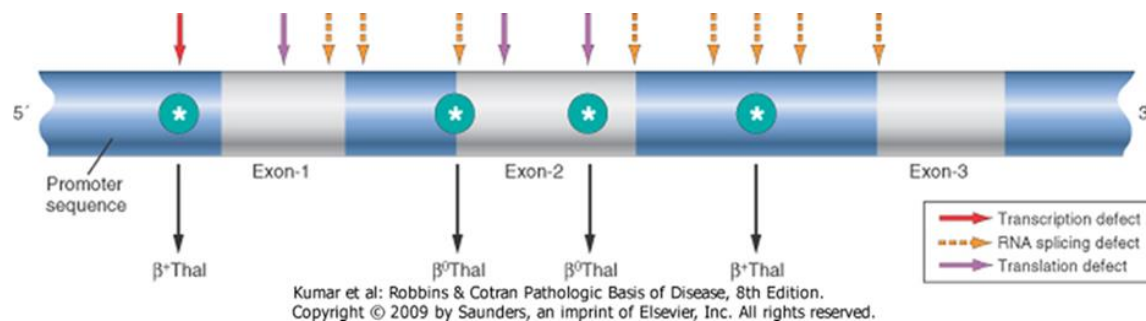
Type	Mean Corpuscular Volume <i>fl</i>	Hemoglobin <i>g/dl</i>	Findings on Electrophoresis	Other Features
β-Thalassemia				
Major	50–75	<7	Increased hemoglobin A ₂	Severe anemia
Intermedia	50–75	<9	Increased hemoglobin A ₂	Target cells on smear
Minor	65–75	9–10	Increased hemoglobin A ₂	Target cells on 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

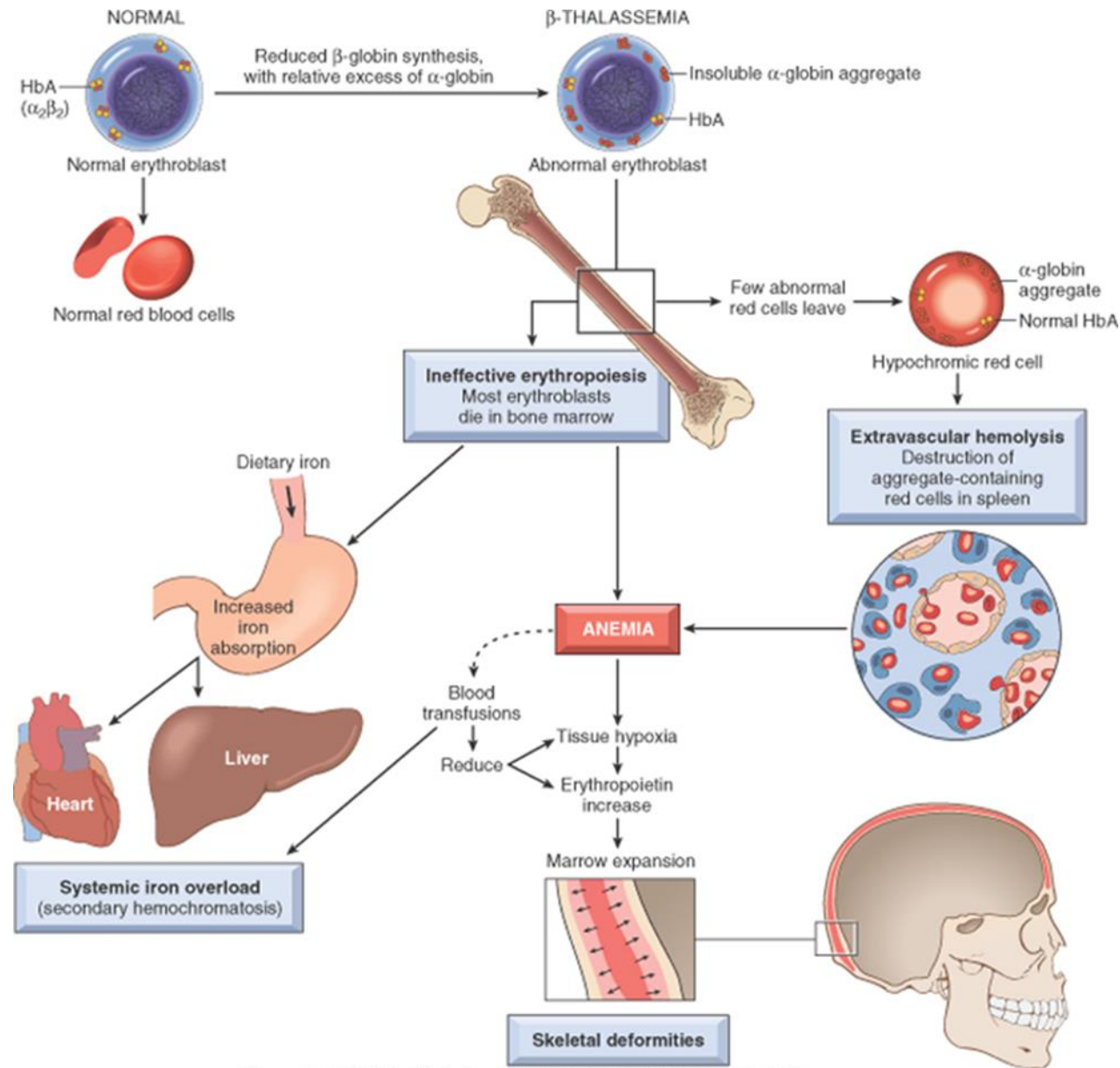
* The normal range for mean corpuscular volume is 80 to 100 fl. The normal range for hemoglobin level is 13.5 to 17.5 g per deciliter in men and 12 to 16 g per deciliter in women.

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





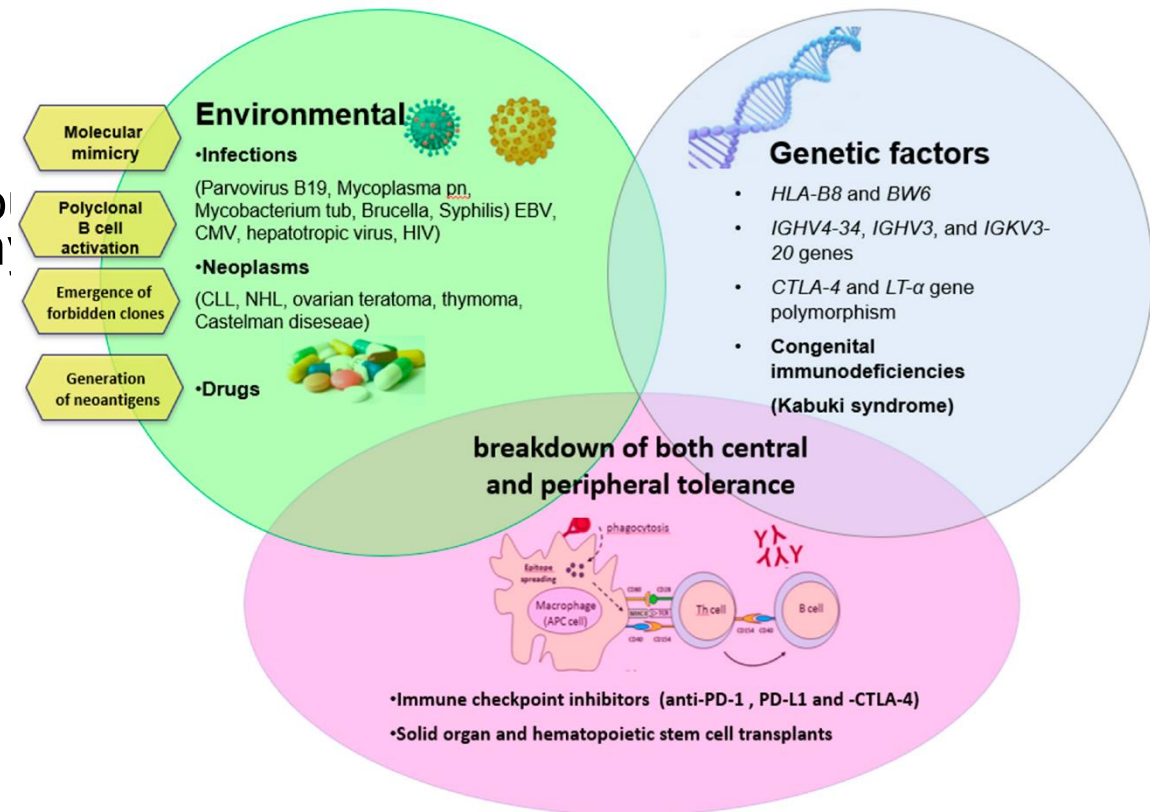
Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

α -thalasemie

- nejčastěji důsledek dlouhých delecí
- snížená syntéza α -řetězce
 - přebytek nespárovaných řetězců
- méně závažná než β -talasemie

Autoimunitní hemolytická anemie (AIHA)

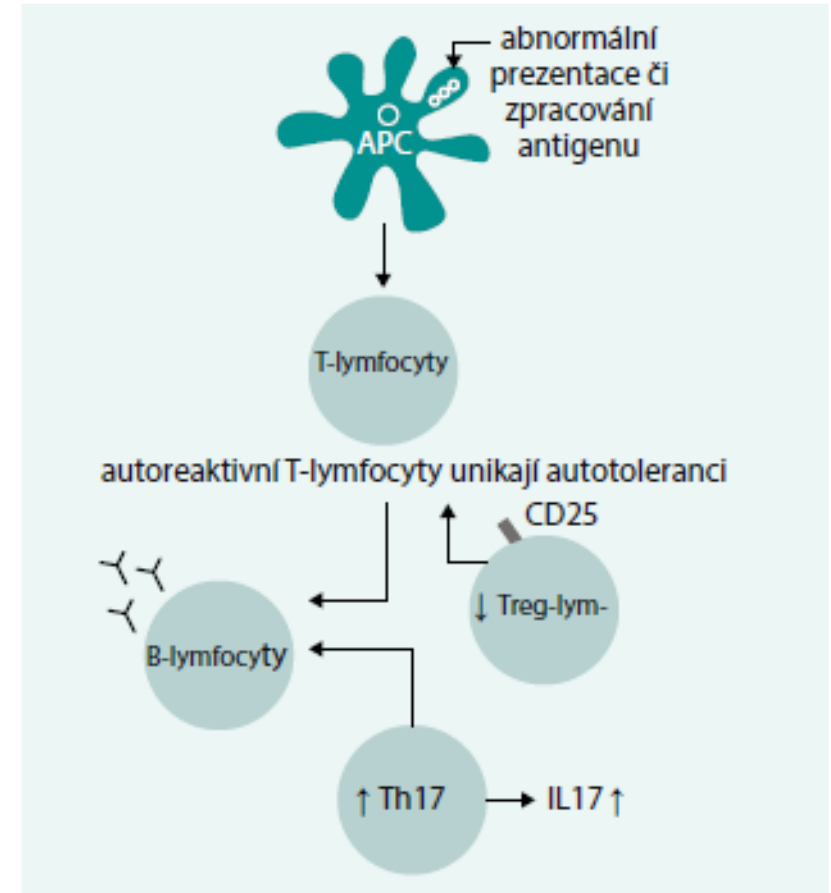
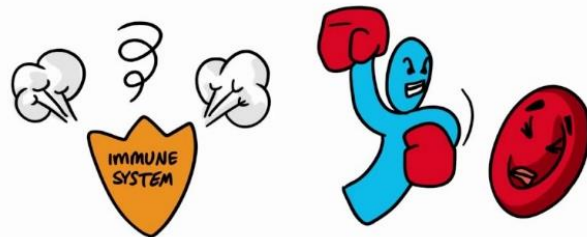
- tvorby autoprotilátek namířených proti některému z membránových antigenů erytrocytu
- vede k intravaskulární hemolýze
 - Aktivací komplementu,
 - k zániku erytrocytů s navázanou protilátkou v monocyto-makrofágovém systému slezin;
- Základní klasifikace
 - primární (idiopatickou) a sekundární
- Podle charakteru přítomných protilátek
 - AIHA s tepelnými protilátkami,
 - AIHA s chladovými protilátkami,
 - AIHA se smíšeným typem protilátek a
 - paroxyzmální chladovou hemoglobinurii.



Mechanismus vzniku autoantiláték u AIHA

- Abnormální prezentace či zpracování antigenu vede k defektu apoptotických signálů pro
 - autoreaktivní T-lymfocyty, které unikají procesu autotolerance
 - indukují tvorbu protilátek B-lymfocyty,
 - na procesu se podílí zvýšená aktivita Th17-lymfocytů a snížená aktivita Treg-lymfocytů

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA (AIHA)



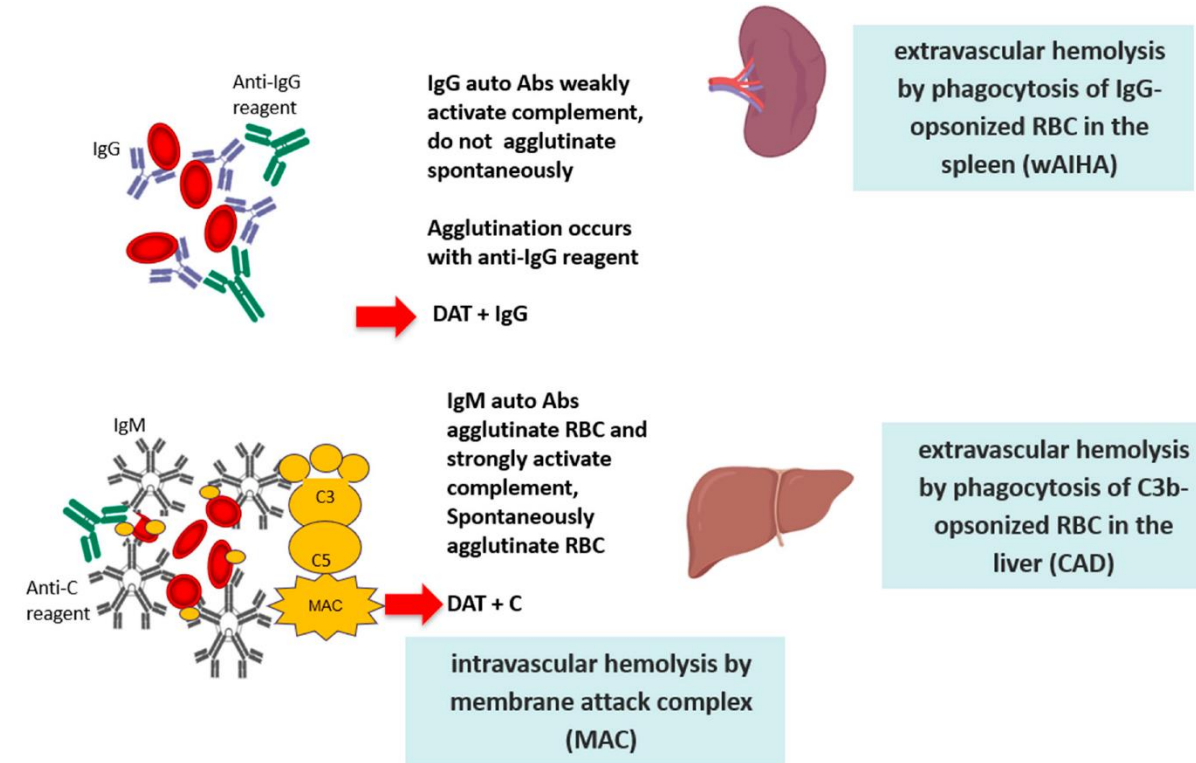
Autoimmune hemolytic anemia (AIHA): classification

Autoantibody Characteristics

	Class	Optimal T of Reaction (Range)	Specificity	DAT Positivity
Warm AIHA (wAIHA)	IgG (possible Complement fixation)	37 °C (0–40)	Rh system	IgG or IgG + C
Cold Agglutinin Disease (CAD)	IgM (common complement fixation)	4 °C (4–34)	I/i system	C
Mixed AIHA	warm IgG and cold IgM	4 °C and 37 °C	//	IgG + high titer cold IgM
Paroxysmal Cold Hemoglobinuria (PCH)	IgG (common complement fixation)	Reacts at 4 °C and hemolyzes at 37 °C	P Antigen	Positive Donath-Landsteiner Test

Destrukce Ery

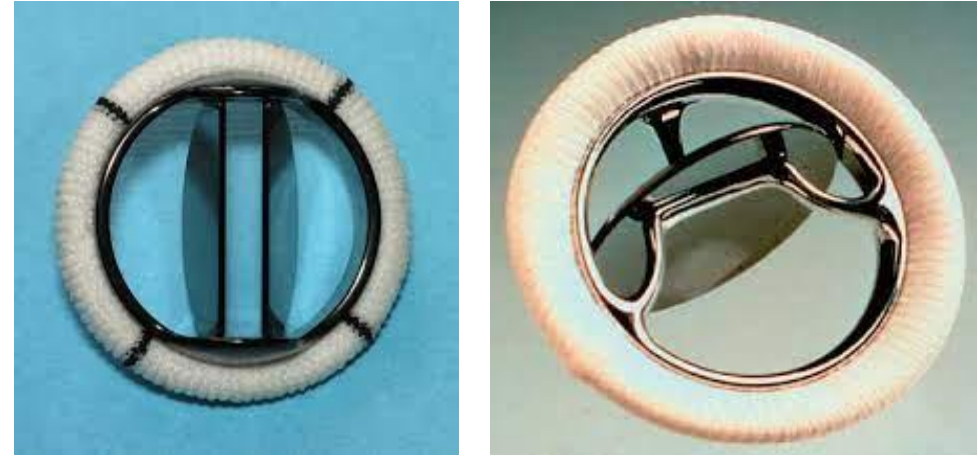
- IgG autoprotiátky jsou monomery – slabě fixují systém komplementu;
 - způsobují destrukci RBC prostřednictvím buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC), -monocyt-makrofágový systém, který fagocytuje RBC. (Aktivované lymfocyty, které exprimují receptory pro fragment IgG Fc a pro C3b, mohou také zprostředkovat ADCC.)
 - Hemolýza je extravaskulární a vyskytuje se většinou ve slezině v případě ADCC zprostředkované makrofágy a v játrech v případě ADCC zprostředkované C3b.
 - Slezina je také lymfatický orgán, a proto může přispívat k tvorbě autoprotiátek.
- Autoprotiátky IgM jsou pentamery s vysokou aviditou a schopností aktivovat kaskádu komplementu až do konečného lytického komplexu (C5–C9).
 - Lýza červených krvinek přímo v oběhu (intravaskulární hemolýza) aktivací „perforinů“ a dalších cytotoxických faktorů.
 - s následnou větší klinickou závažností



J. Clin. Med. 2020, 9(12), 3859;
<https://doi.org/10.3390/jcm9123859>

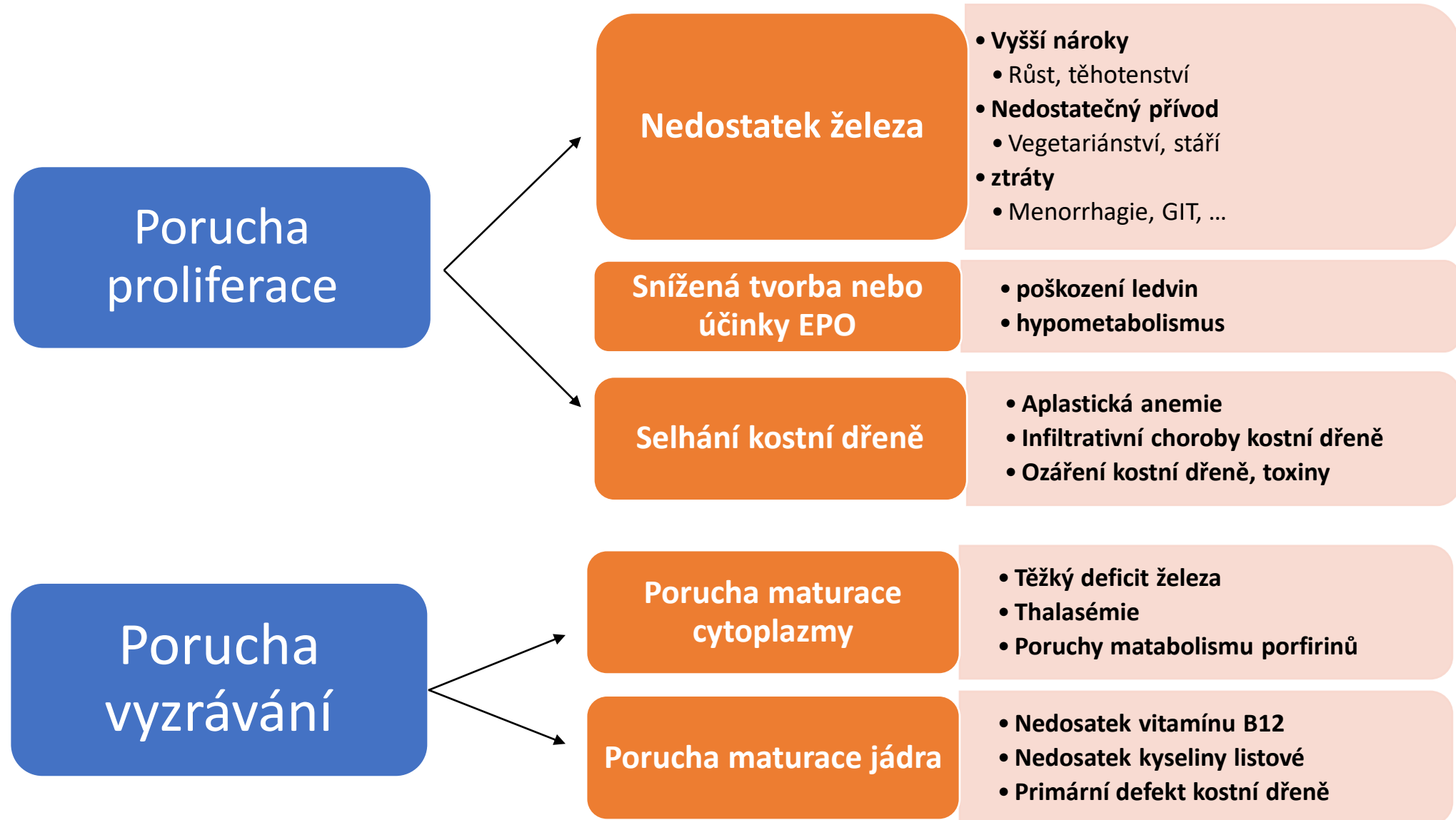
Extrakorpuskulární hemolytické anemie

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



<https://www.kardiochirurgie.cz/>

Porucha produkce

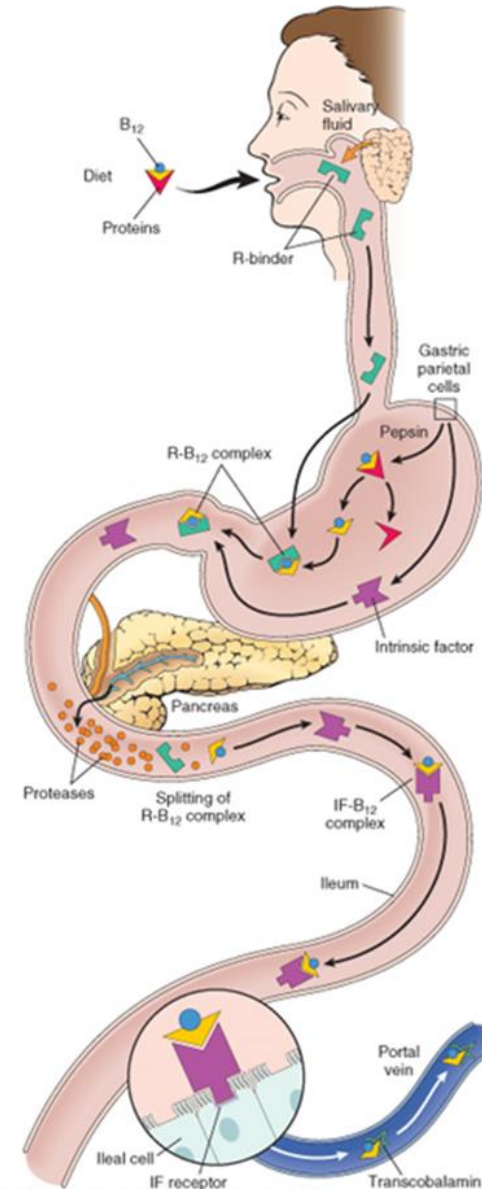


Megaloblastové anemie

- 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

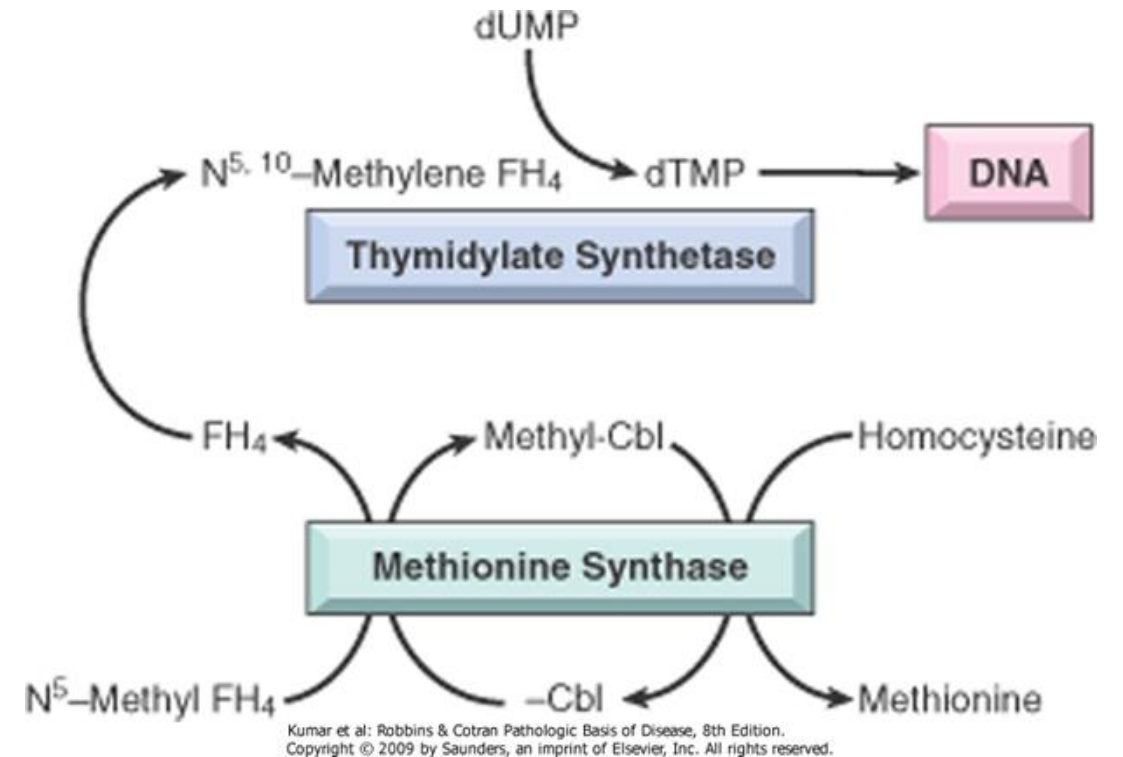
- vitamin B₁₂ = kobalamin
- esenciální
 - živočišná potrava
- vstřebávání
 - vazba na R nosič ze slin
 - vazba na vnitřní faktor (IF) v duodenu
 - IF tvořen parietálními buňkami
 - vstřebávání v ileu
 - v enterocytech vazba na transkobalamin
 - transport k buňkám
- zásoby v játrech
- alternativní resorpce
 - 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



Deficit vitamínu B₁₂ – perniciozní anemie

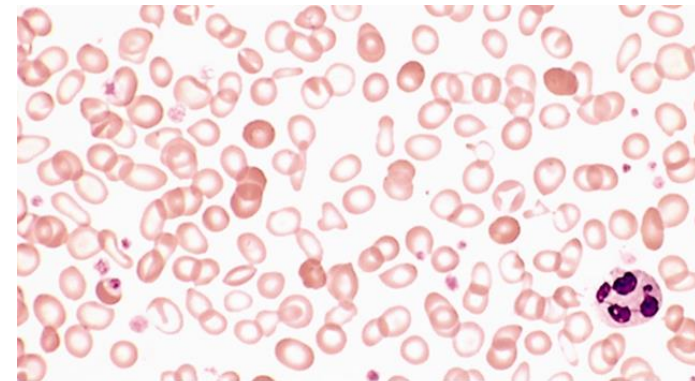
- autoimunitní gastritida
 - nedostatek vnitřního faktoru
- výskyt
 - všechny rasy, u starších lidí (medián 60 let)
- patogeneze
 - autoimunitní podklad
 - chronická atrofická gastritida – ztráta parietálních buněk
 - autoprotilátky – nejsou specifické pro perniciozní anemii
 - autoreaktivní T buňky
 - 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

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, průjmy
 - 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

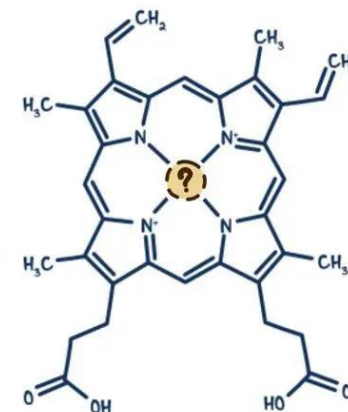
- nedostatečné využití Fe
 - hromadění v mitochondriích
 - defekt ALA-syntetázy
- mutace
 - vážne tvorba protoporfyrinu
- hypochromní mikrocyty

SIDEROBLASTIC ANEMIA

Iron Immature ↓ Healthy RBCs



→ IMMATURE & DYSFUNCTIONAL



https://www.osmosis.org/learn/Sideroblastic_anemia

Causes of Iron Deficiency Anemia

1. Anemia due to martial deficiency

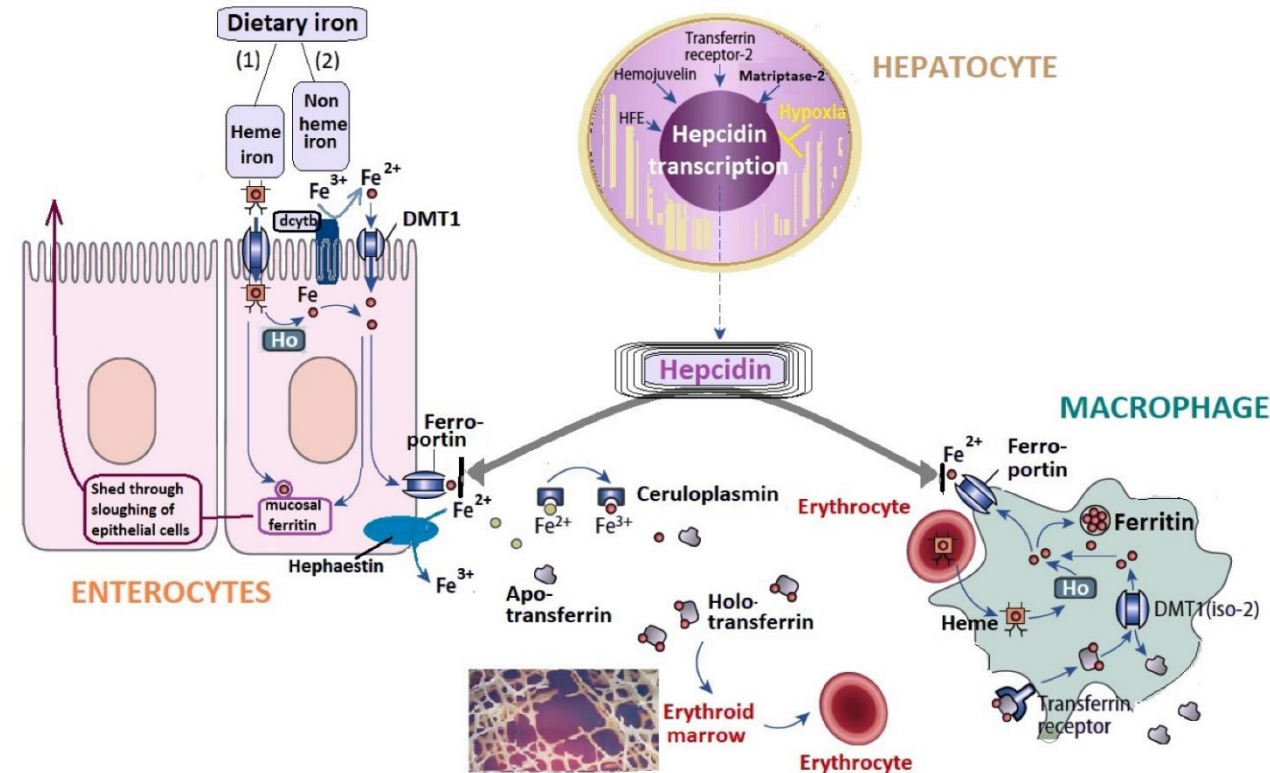
- | | |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (a) insufficient reserves: | prematurity, twinship, neonatal hemorrhages, maternal anemia |
| (b) insufficient food intake: | diet with excess flour, exclusive diet with goat's milk, protein and vitamin deficiencies, vegetarian diet |
| (c) deficient absorption: | presence of inhibitory factors (phytate, phosphates, carbonates), lack of reducing factors (vitamin C, hydrochloric acid, bile acids), celiac disease, gastrectomy, Helicobacter Pylori infection, intestinal resections, bacterial overgrowths |

2. Iron-loss anemia

- | | |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (a) gastro-intestinal hemorrhages: | esophageal varices (liver cirrhosis), diaphragmatic hernia, esophagitis, gastro-duodenal ulcer, cancer of the digestive tract (esophageal, gastric, colonic cancer), tumors of the small intestine, Vaterian ampulloma, hemorrhoids, rectal polyps, intestinal parasites, celiac disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, colonic angiodysplasia, bariatric surgery, NSAIDs consumption |
| (b) hemorrhages of respiratory origin: | epistaxis, pulmonary tuberculosis, lung cancer, bronchiectasis, pulmonary microinfarcts, alveolar hemorrhage |
| (c) genito-urinary hemorrhages: | prolonged menstrual cycle, metrorrhagia, renal tuberculosis, renovesical cancer, hemorrhagic nephritis, hemodialysis |
| (d) hemorrhagic diathesis: | alteration of the capillary wall, alteration of platelets, combined alterations |
| (f) hypersplenism: | |
| (g) genetic causes: | iron-refractory iron deficiency anemia |
| (h) mechanical fragmentation of RBCs: | prosthetic valves |
| (i) endocrine diseases: | hypothyroidism, pituitary insufficiency, autoimmune polyglandular syndromes |
| (j) autoimmune diseases: | scleroderma, rheumatoid arthritis, lupus |
| (k) drugs: | anticoagulants, antiaggregants, NSAIDs |
| (l) CHF, CKD. | |

Metabolismus železa

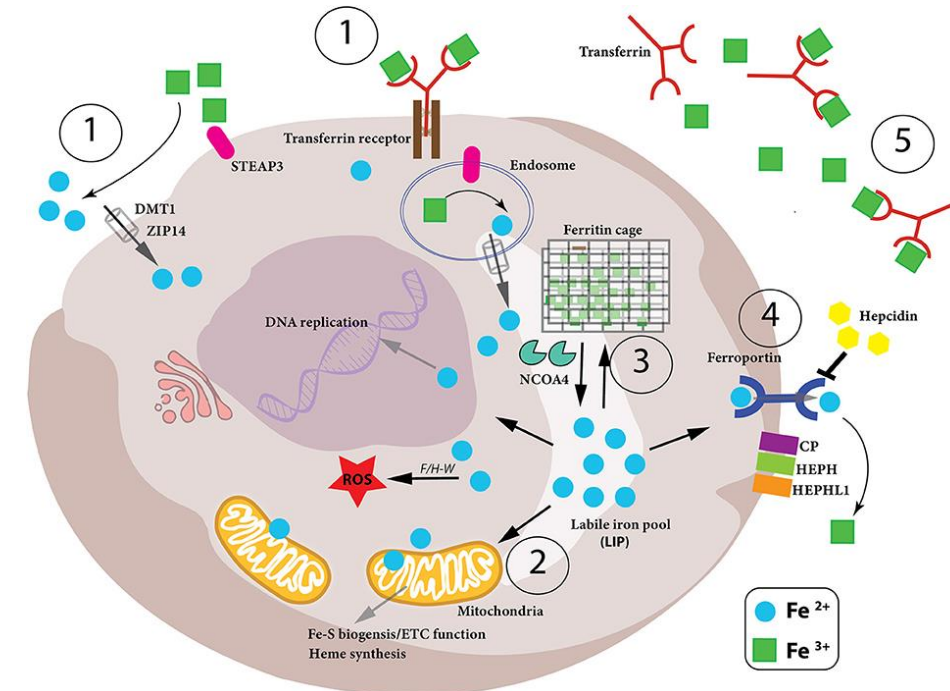
- Metabolismus železa zahrnuje absorpci z enterocytů v duodenu, využití v erytroidních prekurzorech a ukládání a opětovné využití v hepatocytech a tkáňových makrofázích
- Heparidin je klíčový regulátor homeostázy železa, jeho syntéza je inhibována k usnadnění výstupu železa do oběhu během zvýšené erythropoézy
- Heparidin je produkován v játrech a degraduje transportní kanál ferroportinu, čímž snižuje schopnost makrofágů recyklovat železo a tím i dostupnost železa
- Expresse hepcidinu je však zvýšena stresem a zánětem
- Cvičením vyvolané změny hepcidinu a IL-6 jsou podobné v odporovém a vytrvalostním tréninku



Life 2021, 11(9), 987; <https://doi.org/10.3390/life11090987>

Metabolismus železa v buňce

- (1)- Příjem železa - železo vázané na transferrin (TF-Fe³⁺) a NTBI (ne-transferrin vázané železo) jsou přijímány do buňky pomocí „importérů“ železa DMT1 a ZIP14. STEAP3 je ferri-reduktáza, která redukuje Fe³⁺ na Fe²⁺, které pak může být importováno.
- (2)-využití - biologicky dostupný a rozpustnější Fe²⁺ se využívá pro různé biologické procesy – replikace DNA, produkce ROS prostřednictvím Fenton/Haber-Weiss reakce (F/H-W), mitochondriální bioenergetika, biosyntéza Fe-S a hemu, stejně jako nepřeberné množství proteinů, které využívají kov k plnění svých funkcí.
- (3)-skladování - přebytek železa Fe²⁺ je nebezpečný – je skladován, ale zároveň musí být snadno dostupný pro použití: „ferritin cage“ uchovává inertnější, nerozpustnou formu železa Fe³⁺
- (4)-export - Pokud jsou hladiny intracelulárního železa nasycené. Toho je dosaženo vývozcem železa ferroportinem (FPN). Jakmile je železo Fe²⁺ mimo buňku, oxiduje se na Fe³⁺.
- (5)- Fe³⁺ železo je poté vázáno na transferin (Tf-Fe³⁺) a vstupuje do oběhu, aby cyklus začal znovu.

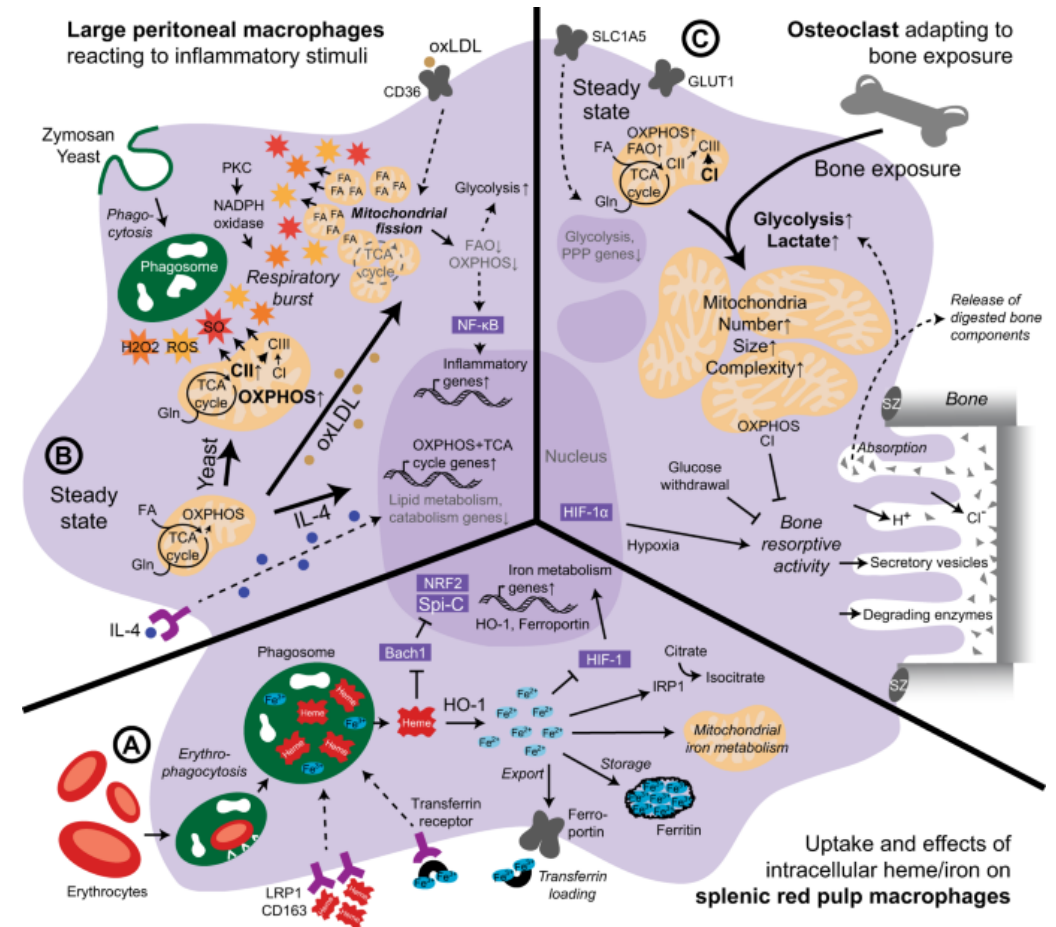


Front. Mol. Biosci., 22 November 2019

Železo je uloženo v cytosolu ve „ferritinové nano-kleci“, což je cytosolový heteropolymer složený z 24 podjednotek těžkého (FTH1) a lehkých ferritinových řetězců (FTL1). Odolává vysokým teplotám a širokému spektru pH a zabrání volnému Fe²⁺ železu, aby se zapojilo do nekontrolované produkce ROS.

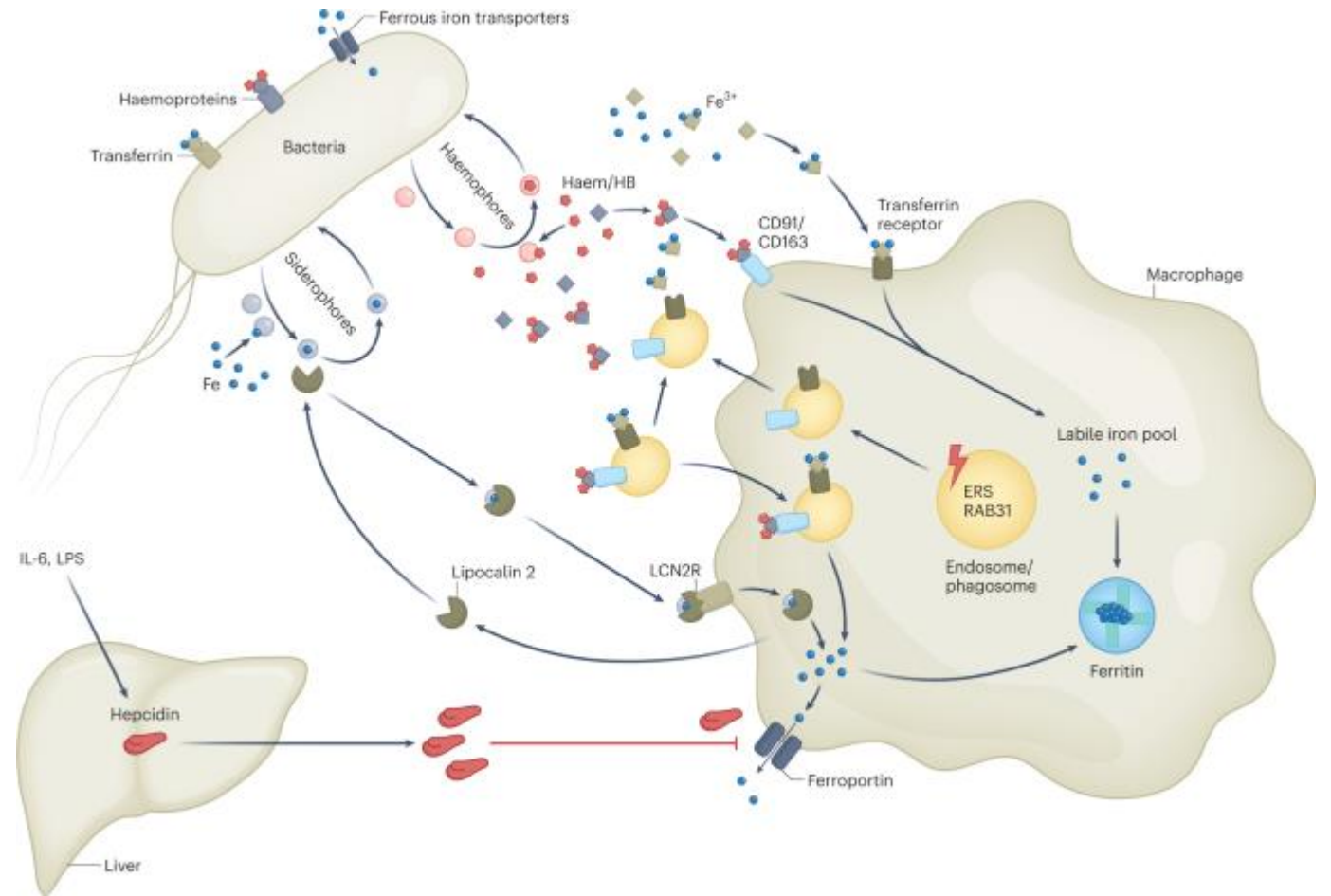
Metabolismus tkáňových makrofágů

- A Makrofágy červené dřeně sleziny vychytávají defektní erythrocyty za účelem recyklace železa.
- B Velké peritoneální makrofágy přizpůsobují svou bioenergetiku po detekci různých faktorů mikroprostředí, jako jsou kvasinky, oxLDL nebo IL-4, aby usnadnily respirační vzplanutí.
- C Osteoklasty posouvají svůj buněčný metabolismus, když jsou vystaveny kosti, čímž podporují resorpční aktivitu kostí.
- CI-III, complex I-III; FA, fatty acid; Gln, glutamine; IRP1, iron-responsive element-binding protein; PKC, protein kinase C; SO, superoxide; SZ, sealing zone. Solid lines: direct relationships; dashed lines: indirect relationships. Purple circles: cytokines; brown circles: bound cholesterol/LDL/oxLDL; red and orange stars: ROS, SO and H₂O₂



Železo a makrofág

- Železo je růstovým faktorem pro mnoho mikrobů a jeho dostupnost je rozhodující pro průběh infekcí
- Extracelulární vezikuly uvolněné makrofágy odebírají železo z krve, omezují přístup k železu pro bakterie a zlepšují výsledky např. u sepse.



Regulace - protieny

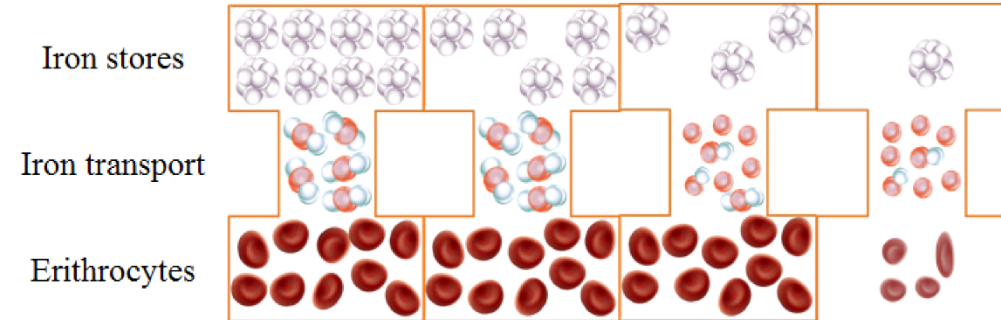
Process	Protein	Location	Function
Iron intestinal uptake	DcytB	Gut lumen > enterocyte	Ferrireductase (reduces Fe ³⁺ to Fe ²⁺)
	DMT1	Gut lumen > enterocyte	iron transporter of Fe ²⁺
	Unidentified	Gut lumen > enterocyte	Heme-conjugated iron
	HO1	inside enterocyte	Breaks down the heme to produce free Fe ²⁺
	HO2		
Release of dietary iron to circulation	PCBP2	Inside enterocyte	Chaperones Fe ²⁺ to basolateral side of enterocyte
	FPN	Enterocyte > circulation	Fe ²⁺ exporter from enterocyte
In the circulation	Hephaestin		Ferroxidase (oxidizes Fe ²⁺ to Fe ³⁺)
	TF	In the blood	TF binds and transports Fe ³⁺ (TF-Fe ³⁺ complex)
Cellular iron uptake	NTBI	In the blood	Non-transferrin bound iron
	TFR1	Cell surface	Binds and endocytoses TF-Fe ³⁺
	Low pH	Endosome	Release of Fe ³⁺ from TF-Fe ³⁺ (TFR1 recycled to surface)
	STEAP3	Endosome	Ferrireductase (reduces Fe ³⁺ to Fe ²⁺)
	DMT1	Endosome > cytosol	Iron transporter of Fe ²⁺
	ZIP14	Cell surface > cytosol	Binds and uptakes NTBI into cell
Intracellular iron storage/release	DMT1	Cell surface > cytosol	
	FTH1	Cytosol/mitochondria	Components of "ferritin cage"
	FTL1		
Iron cellular export	NCOA4	Cytosol	Targets ferritin for autosomal degradation to release iron
	FPN	Cytosol > circulation	Fe ²⁺ exporter from the cell
	CP	Outer cell surface	Ferroxidase (oxidizes Fe ²⁺ to Fe ³⁺)
	HEPH		
	HEPHL1		

This table depicts the various stages of the iron cycle, the proteins involved at each stage as well as their function, and the location-of-action of these proteins.

DMT1 (divalent metal transporter 1, also called NRAMP2 as well as SLC11A2), DcytB (duodenal membrane associated cytochrome-b), PCBP2 (poly-(rC)-binding protein 2), ferroportin (FPN, also called SLC40A1), hephaestin (HEPH), transferrin (Tf), HO-1 and HO-2 (heme-oxygenase 1/2), high-affinity transferrin receptor (TFR1, CD71), STEAP3 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3), ZIP- (ZRT/IRT-like protein)-14, ceruloplasmin (CP), zyklopen (HEPHL1), NCOA4 (nuclear receptor coactivator 4)

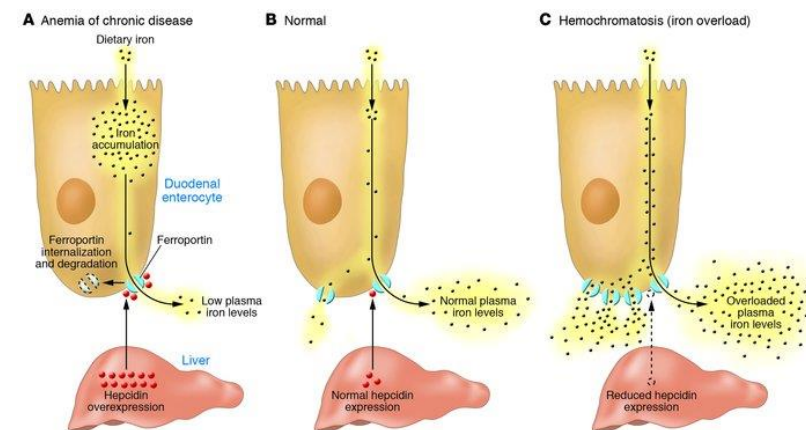
Hodnocení

- **Sérové železo**
 - Měří trojmocné železo (Fe³⁺), denní variabilita
- **Celková kapacita vázání železa (TIBC)**
 - TIBC měří množství vazebných míst pro železo dostupných na sérovém transferinu.
- **Saturace transferinu (TSAT)**
 - Obecně odráží železo dostupné pro transport do kostní dřeně Vypočteno jako sérové železo/TIBC x 100 = TSAT
- **Sérový feritin**
 - Feritin v játrech odráží uložené železo, ale sérový feritin nemusí být tak odolný v odražení uloženého železa
 - Reaktant akutní fáze a bude zvýšen při akutním a chronickém zánětu



	Normal	Iron depletion	Iron deficiency	Iron deficiency anemia
Hemoglobin (g/dL)	N	N	N	↓
Hematocrit (%)	N	N	N	↓
Mean corpuscular volume (MCV) (fL)	N	N	N	↓
Red cell distribution width (RDW) (%)	N	N	N	↑
Ferritin (ng/dL)	N	↓	↓↓	↓↓
Serum Iron (μg/dL)	N	N	↓	↓
Transferrin saturation (%)	N	N	↓	↓
Transferrin (mg/L)	N	N	↑	↑
Soluble transferrin receptor (sTfR) (mg/L)	N	N	↑	↑

Anémie chronických chorob vs. anémie z nedostatku železa



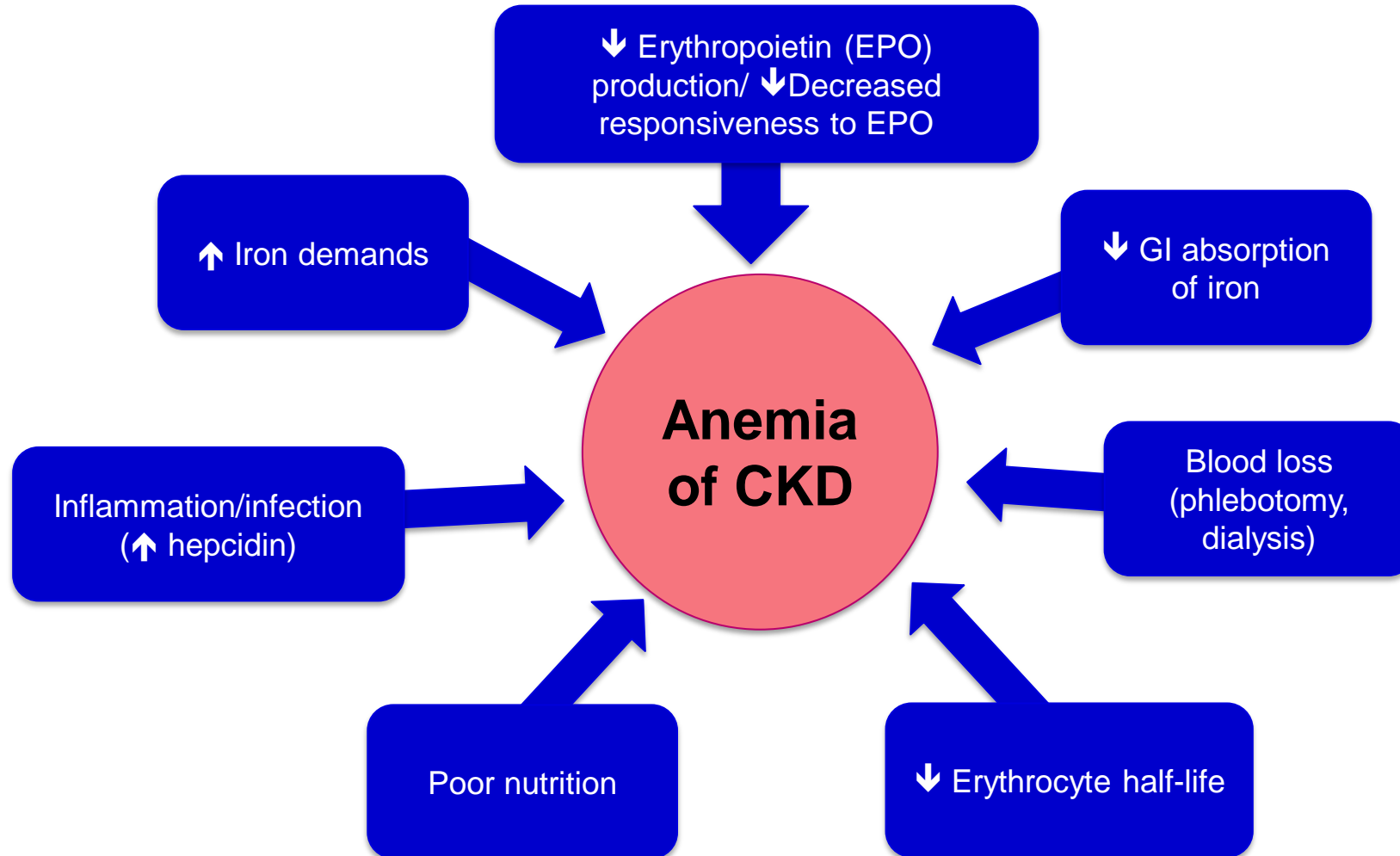
J Clin Invest. 2007;117(7):1755-1758. <https://doi.org/10.1172/JCI32701>.

	Anémie chronických chorob	Anémie z nedostatku železa
Serum Iron	Reduced	Reduced
Transferrin	Reduced to normal	Increased
Transferrin Saturation	Reduced	Reduced
Ferritin	Normal to increased	Reduced
Soluble transferrin receptor	Normal	Increased
Cytokine level	Increased	Normal
Hepcidin	Increased	Reduced
Bone marrow iron stores	Normal to increased	Reduced
Erythrocytes	Normal, microcytes	Microcytes

Anemie u chronických chorob

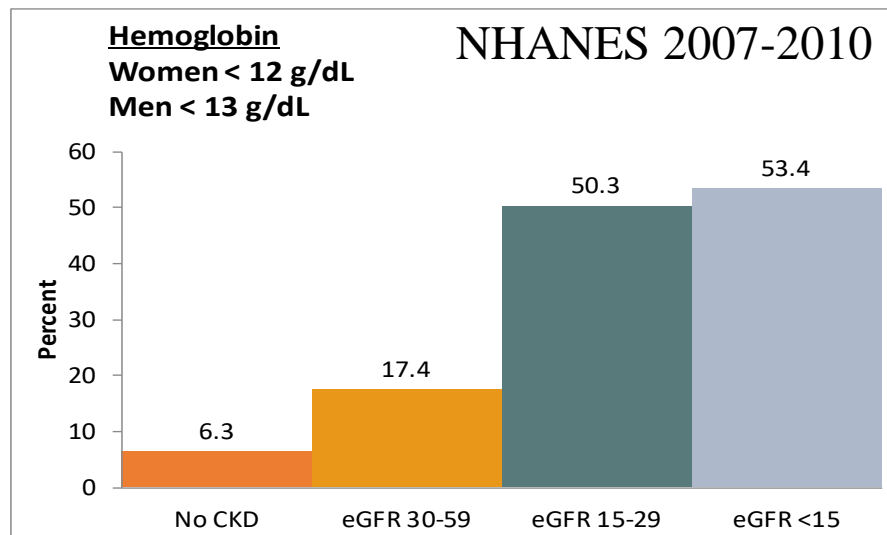
- častá, ↓ proliferace Ery prekurzorů, zhoršená utilizace Fe
- kategorie
 - chronická mikrobiální infekce
osteomyelitis, bakteriální endokarditida
 - autoimunitní onemocnění
revmatoidní artritida
 - neoplazmata
karcinom plic, Hodgkinův lymfom
- systémový zánět
 - stimulace tvorby hepcidinu (↑ Il-6) – 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

Anemie u CKD

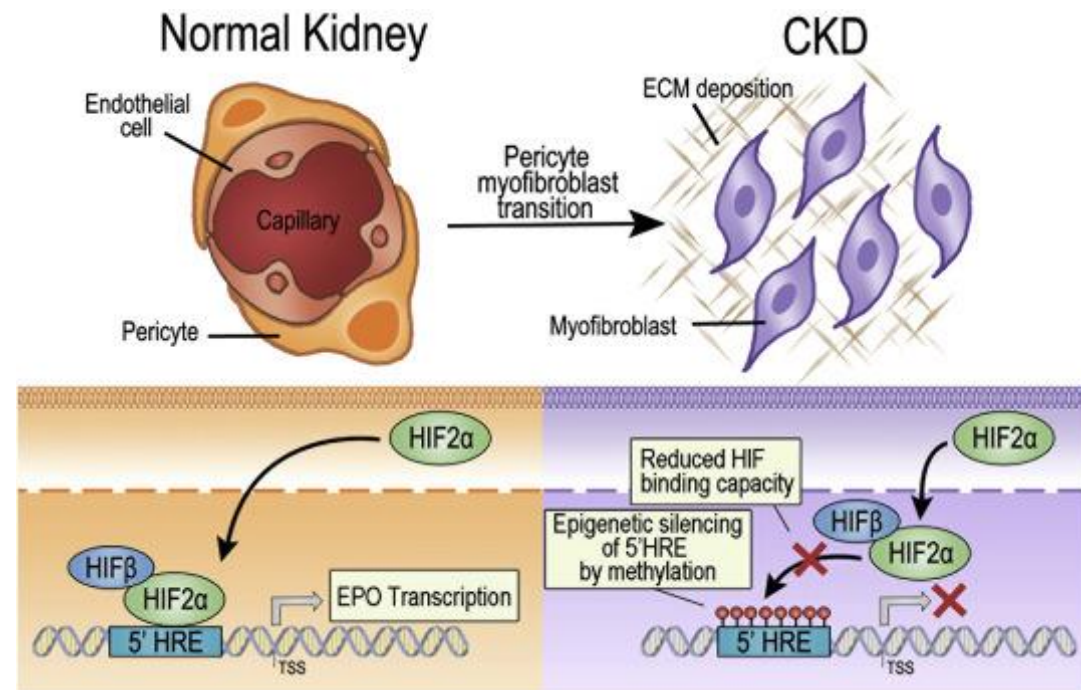


Anemie se rozvíjí s poklesem eGFR

- Výsledek nedostatečné syntézy erythropoetinu.
- Rozvíjí se brzy a zhoršuje se s postupujícím chronickým onemocněním ledvin.
- Vyskytují se dříve u lidí s diabetem.
- Zahrnují nedostatečný příjem železa, zhoršené vstřebávání železa a chronický zánět.



Adapted from Stauffer PLoS ONE 2014



Journal of the Formosan Medical Association, Volume 117, Issue 11, 2018

A 66 year old patient with an eGFR of 20 mL/min/1.73m² presents with symptoms of anemia. The patient has been taking ferrous sulfate orally and currently has a diabetic foot infection being treated with antibiotics. Which of the following is likely contributing to the patient's anemia?

- a) Decrease in EPO production
- b) Decrease in iron absorption in GI tract
- c) Infection
- d) All of the above

A 66 year old patient with an eGFR of 20 mL/min/1.73m² presents with symptoms of anemia. The patient has been taking ferrous sulfate orally and currently has a diabetic foot infection being treated with antibiotics. Which of the following is likely contributing to the patient's anemia?

- a) Decrease in EPO production
- b) Decrease in iron absorption in GI tract
- c) Infection
- d) All of the above

Answer: D

Anemia in CKD is often multi-factorial. The principal cause of anemia in CKD is decreased EPO production but, in this patient decreased iron absorption in GI tract and current infection are also contributors.

Anemie a nedostatek železa při srdečním selhání

- Nedostatek železa je přítomen u přibližně 30 % pacientů se srdečním selháním, obvykle klasifikován jako chronická normocytární anémie.
- negativní prognostický faktor

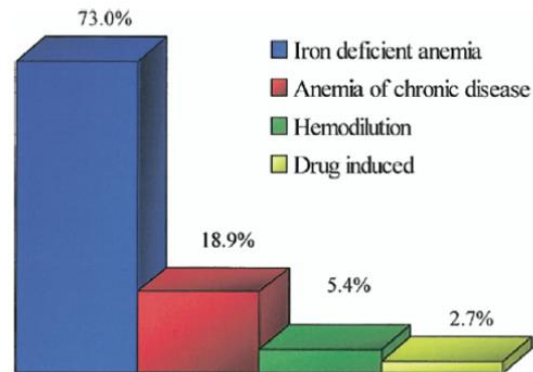
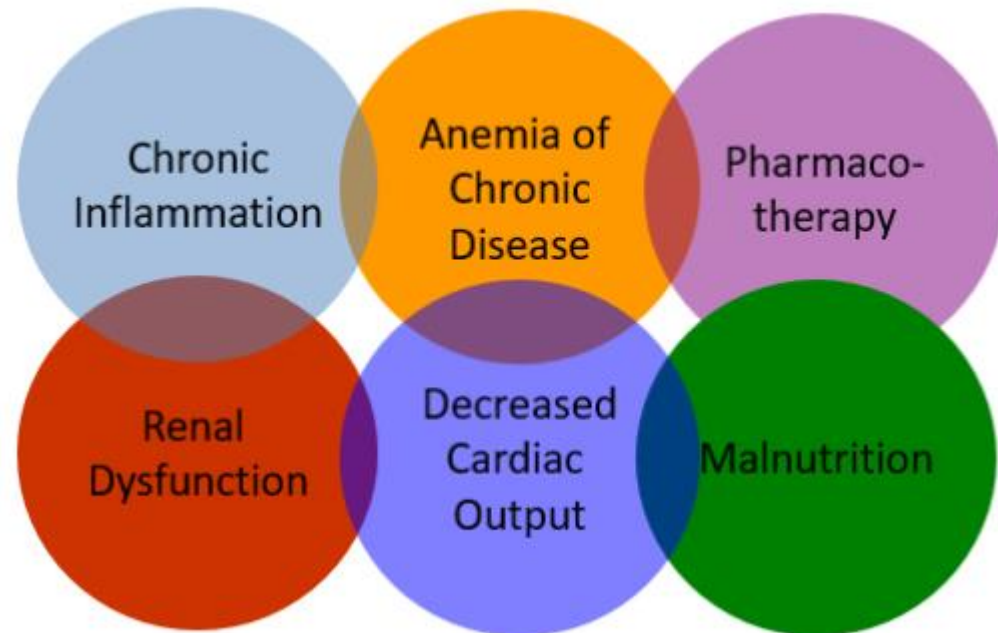


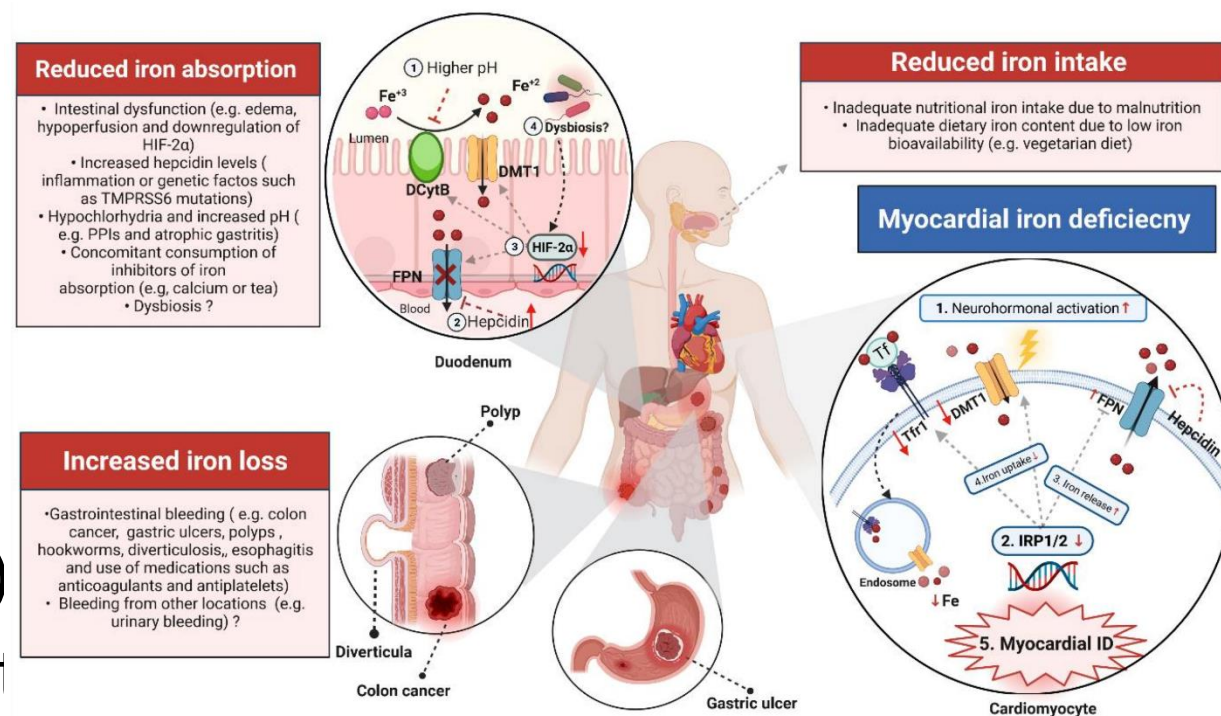
Figure 1. Distribution of various etiologies of anemia among 37 patients with advanced congestive heart failure.

Nanas et al, J Am Coll Cardiol 2006



Příčiny a etiopatogenní mechanismy nedostatku železa a anémie u chronického srdečního selhání

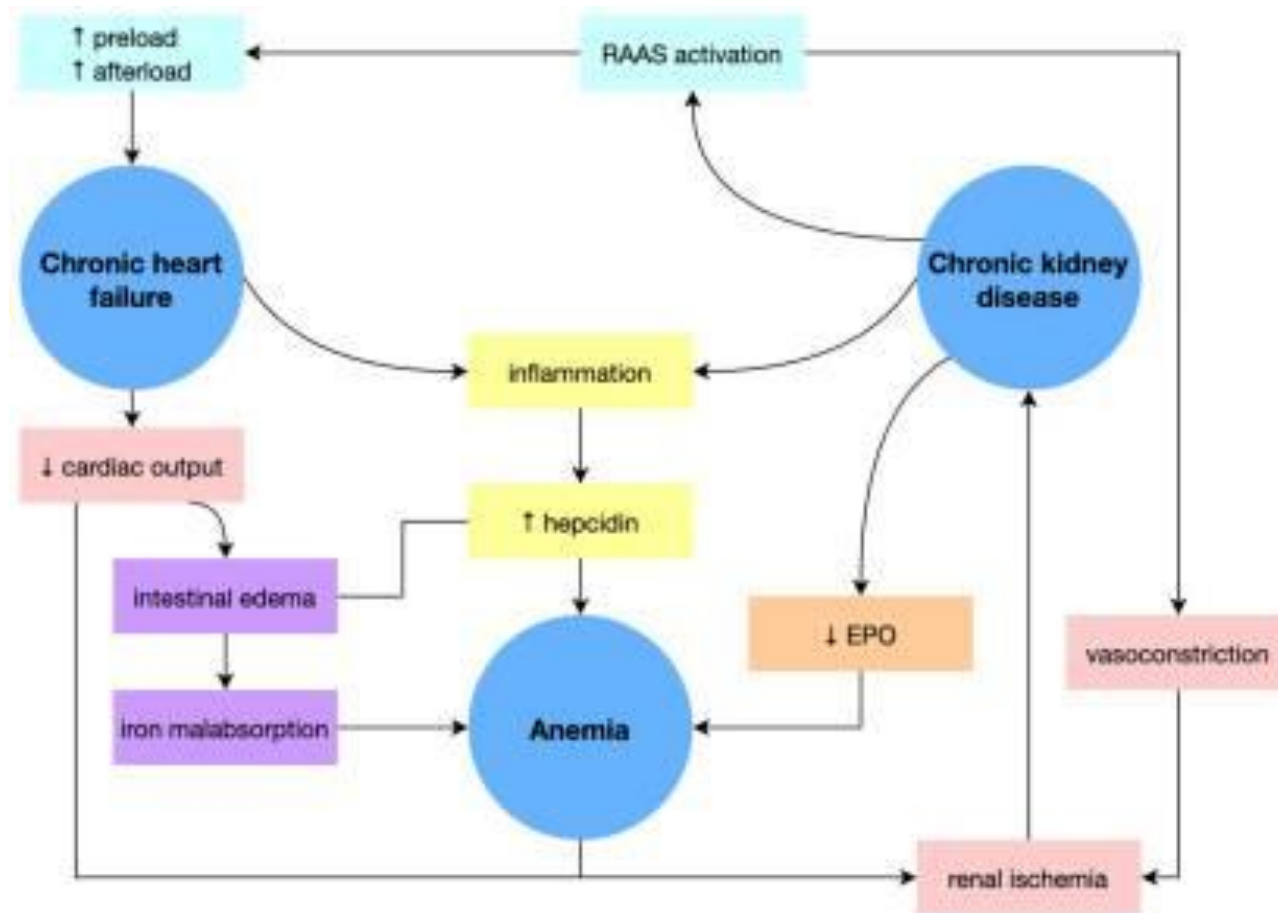
- nedostatek železa,
- nadměrná sekrece cytokinů,
- hemodiluce - zadržováním sodíku,
- srdeční kachexie,
- užívání léků - inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin II (ACEI)
- chronická ledvinová nedostatečnost spojená se sníženou hladinou EPO



Life 2021, 11(9), 987; <https://doi.org/10.3390/life11090987>

Patofyziologie syndromu kardio-renální anémie

- **kardio-renální syndrom** - selhání jednoho orgánu (srdce nebo ledvin) určuje změnu funkce druhého



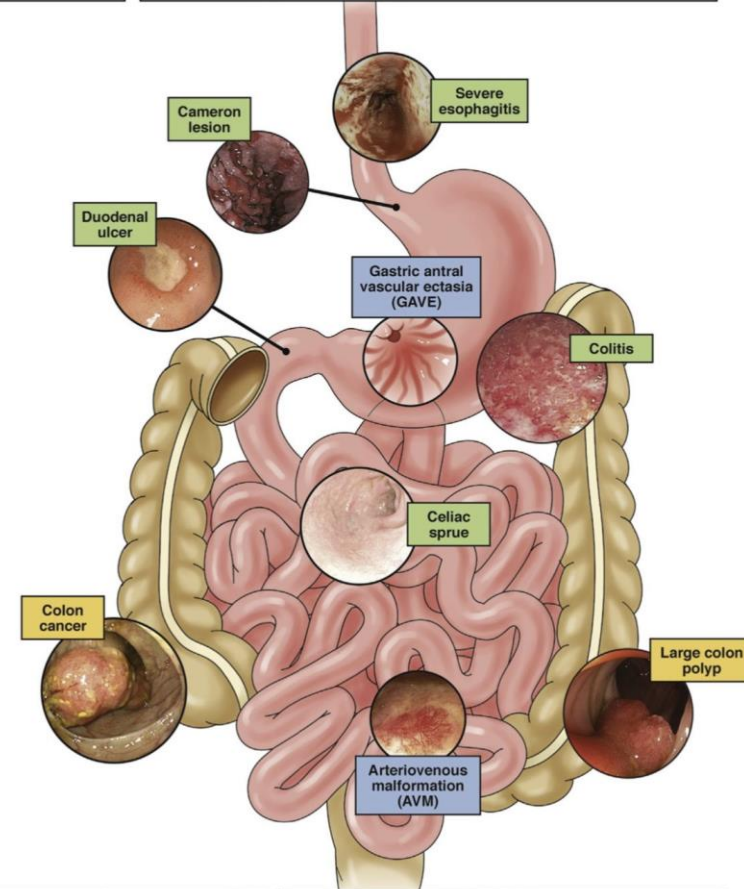
Nature Reviews Cardiology volume 8, pages485–493 (2011)

GIT

- Pacienti se srdečním selháním mají změněnou střevní morfologii, permeabilitu a absorpci
- venózní kongesce - snížená perfuze střeva a následně neokluzivní ischemie střev, zvýšená propustnost sliznice, edém, a změna GIT mikroflóry
- malabsorpce, kachexie

GI Causes of Iron Deficiency Anemia

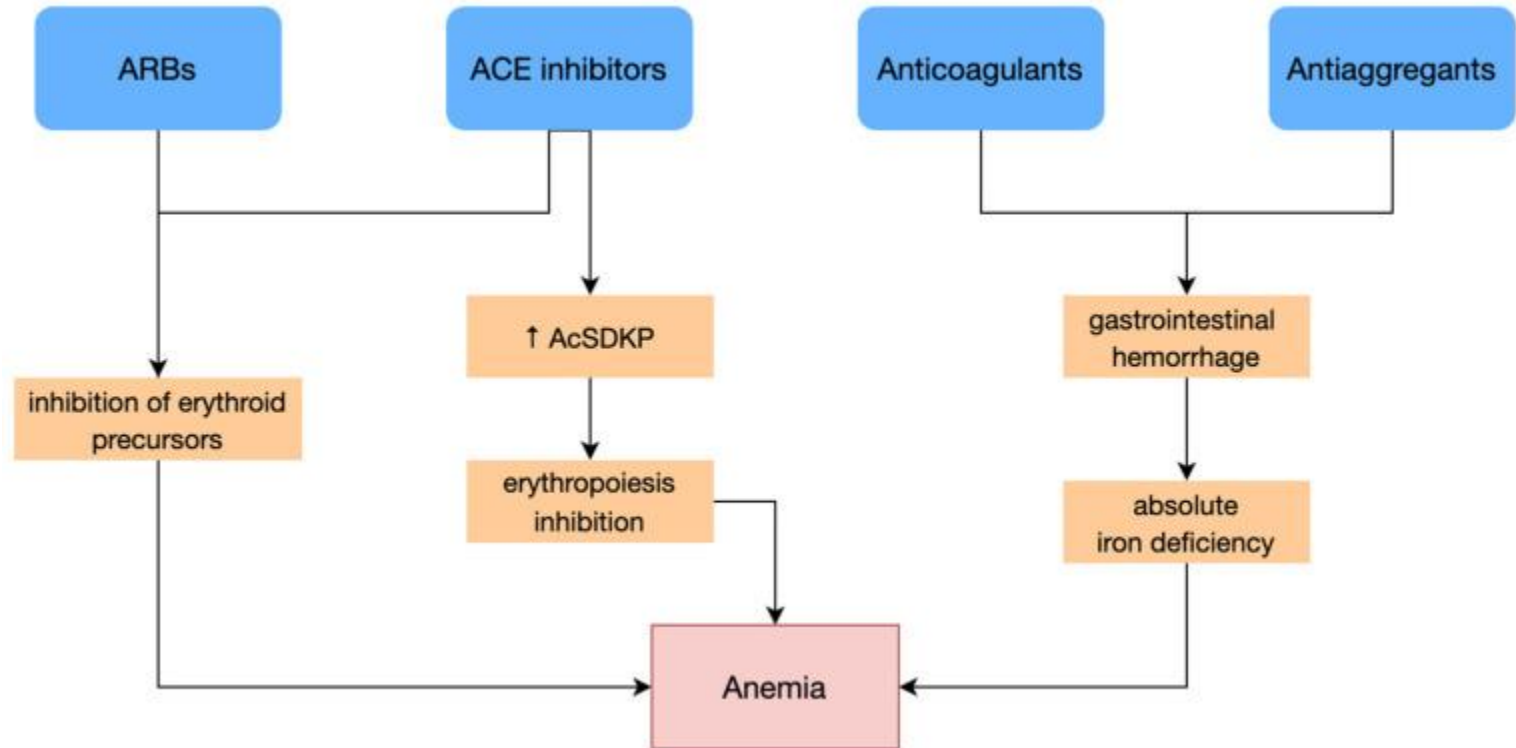
Mass lesions	Inflammatory		
<ul style="list-style-type: none">• Carcinoma (any site)• Large polyps (any site)	<ul style="list-style-type: none">• Reflux esophagitis• Cameron lesions• Erosive gastritis• Gastric ulcer	<ul style="list-style-type: none">• Duodenal ulcer• SB or colon ulcer• Celiac sprue• Whipple's disease	<ul style="list-style-type: none">• Meckel's diverticulum• Idiopathic ulcers• Crohn's disease• Ulcerative colitis



Vascular		Infectious and miscellaneous		
<ul style="list-style-type: none">• Vascular ectasia(s)• Portal hypertensive lesions	<ul style="list-style-type: none">• Watermelon stomach• Hemangiomas• Blue rubber bleb nevus syndrome	<ul style="list-style-type: none">• Hookworm• Hemoptysis• Epistaxis	<ul style="list-style-type: none">• Stronglyoidiasis• Ascariasis• Tuberculous enterocolitis	<ul style="list-style-type: none">• Amebiasis• Long-distance running• Factitious

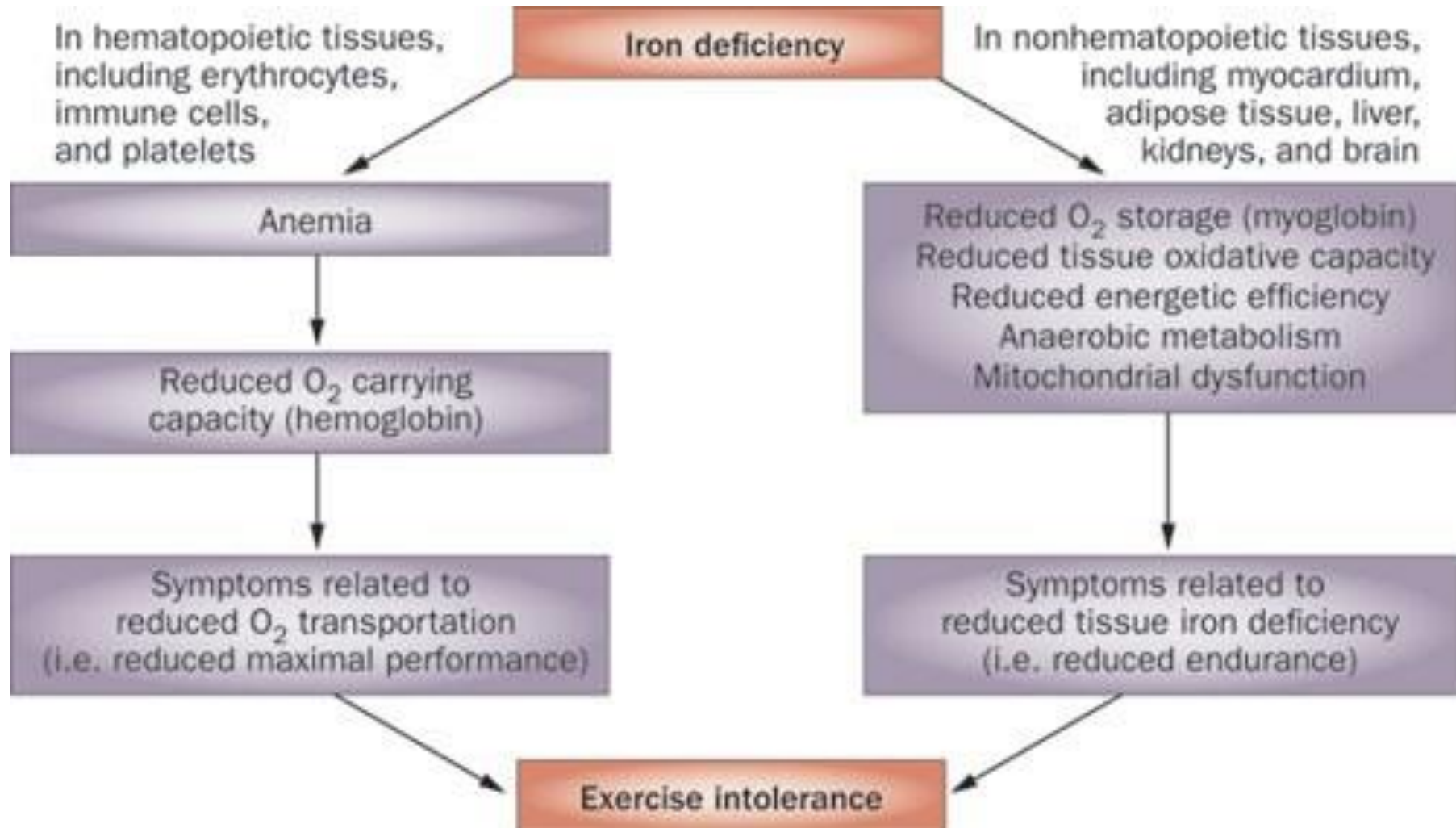
Terapie

- Terapeutické látky používané chronického srdečního selhání a příspěvek k rozvoji anemie.
- ARB, angiotensin receptor blockers.
ACE, angiotensin-converting enzyme. AcSDKP, N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Proline.



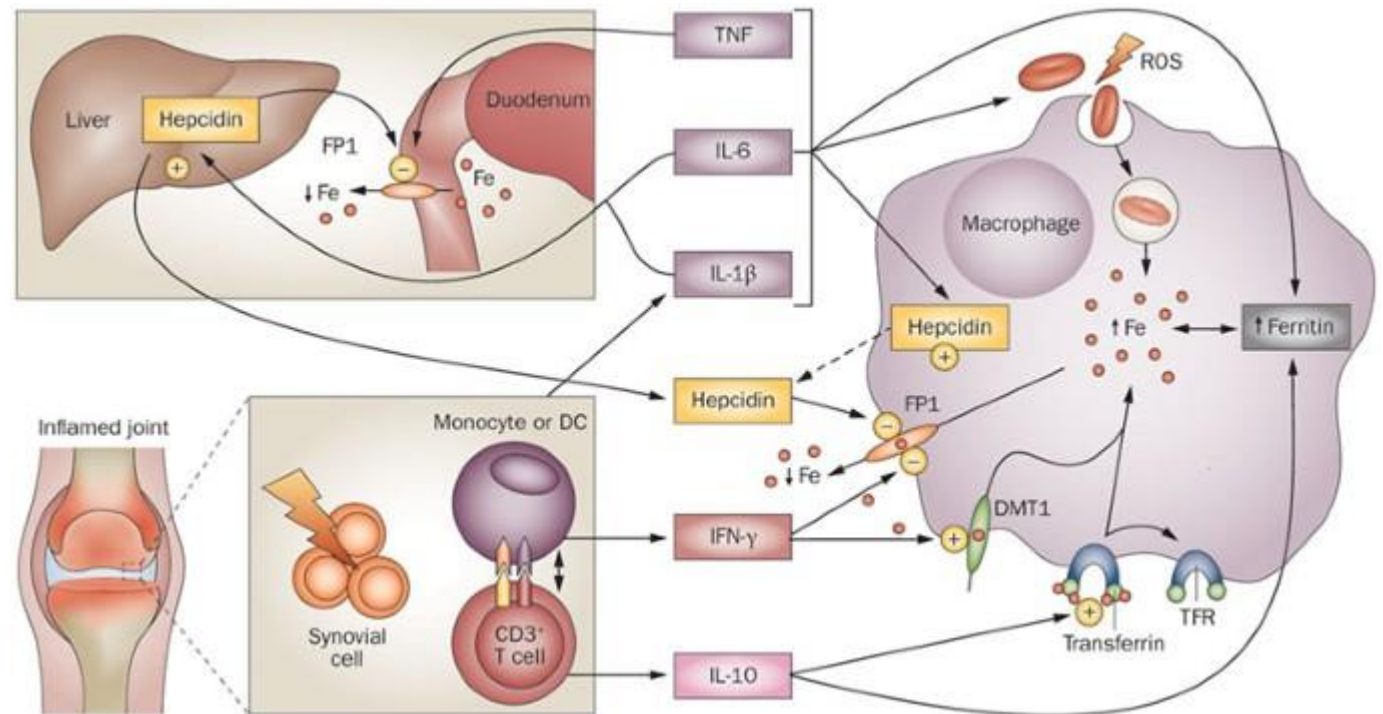
Nature Reviews Cardiology volume 8, pages485–493 (2011)

Mitochondriální dysfunkce



Anemie u RA

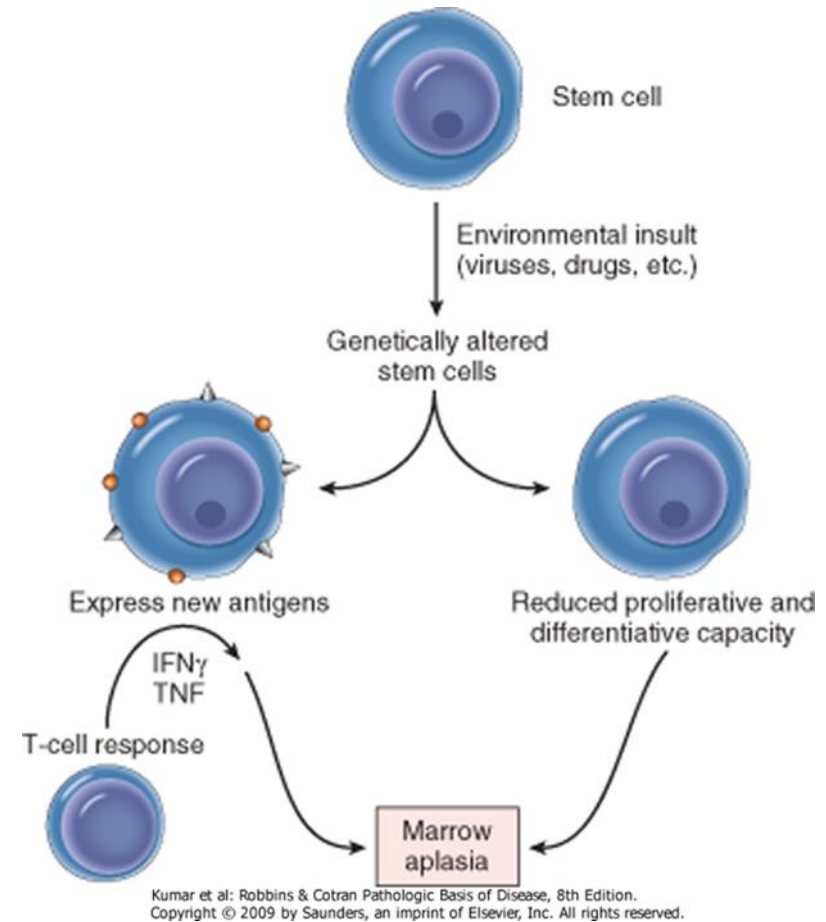
- mostly immune-driven,
- typical features that include
 - iron retention in the reticuloendothelial system,
 - impaired erythropoiesis,
 - shortened erythrocyte half-life and
 - blunted erythropoietin activity



Nature Reviews Rheumatology volume 9, pages205–215 (2013)

Aplastická anemie

- chronické selhání hematopoezy
 - pancytopenie
 - autoimunitní mechanismy
- etiologie
 - idiopatická (65 %)
 - chemikálie
 - benzen
 - alkylační činidla
 - antimetaboly
 - 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

Anemie u nádorových onemocnění

- Anemie se objevuje u více než 50 % nemocných s nádorovým onemocněním
- Považuje se za „paraneoplastický příznak“

Tab. 1 TYPY ANÉMIE U RŮZNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

typy anémie	výskyt
anémie chronických chorob	většina solidních nádorů
anémie z infiltrace dřeně nádorem (leukoerytroblastóza)	karcinom prsu, plic, prostaty
anémie hemolytická	
autoimunitní	karcinom ovaria, lymfoproliferace
neimunní	mucin sekretující adenokarcinomy, hemolytický účinek mitomycinu
anémie sideropenická (krvácení)	nádory GIT, nádory močového ústrojí, gynekologické nádory
anémie megaloblastická (deficit folátů a vitamínu B ₁₂)	karcinom žaludku, chemoterapie
anémie z hypoplazie dřeně	chemoterapie/radioterapie
fagocytóza erytrocytů	histiocytární malignity
čistá aplazie červené řady	thymom

Děkuji za pozornost

Iron metabolism in the CNS

The role of iron in Parkinson's disease.

- Iron accumulation is found in the substantia nigra (SN). With PD, divalent metal transporter 1 (DMT1) expression is increased in the SN contributing to the increased iron uptake into the cell.
- Iron also directly interacts with α -synuclein, which acts as a ferrireductase converting Fe^{3+} to Fe^{2+} .
- Furthermore, excess iron has been shown to promote aggregation of α -synuclein by promoting post-translational modifications.
- Mitochondrial dysfunction is another key feature of PD pathology. Iron overload promotes mitochondrial fragmentation and disrupt mitochondrial fission.

