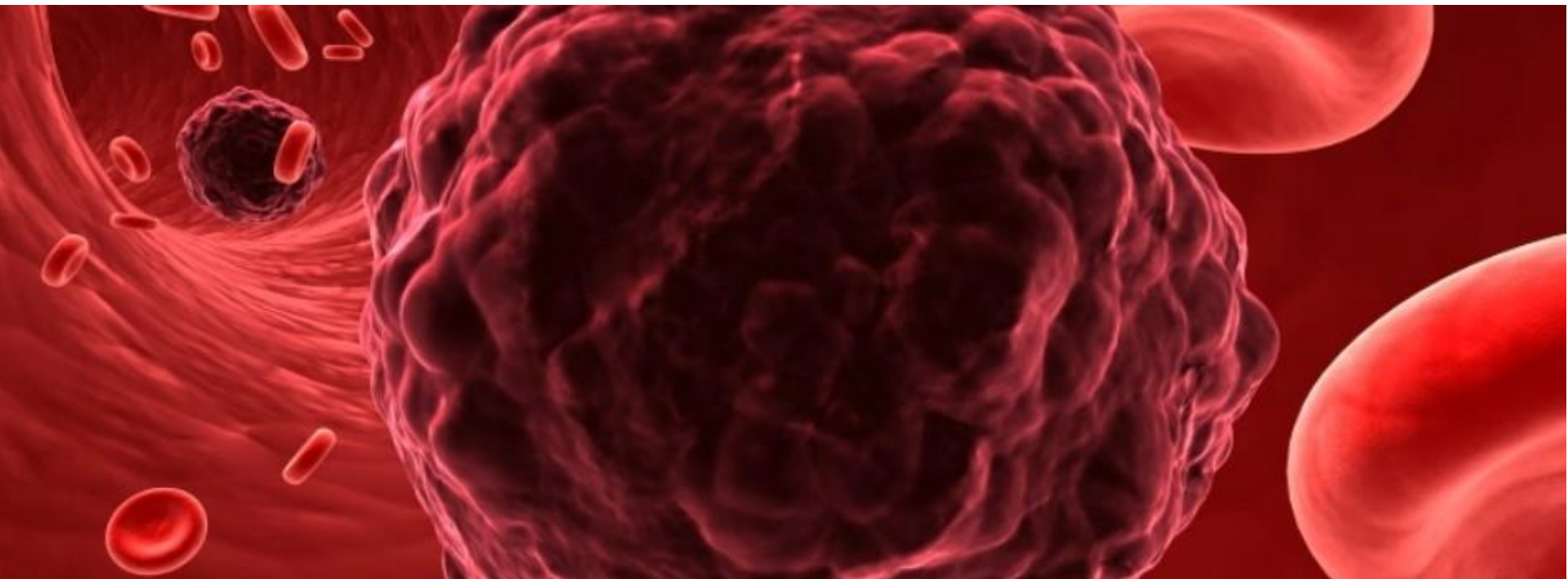


# PATOFYZIOLOGIE KRVE



**MOLEKULÁRNÍ PODSTATA  
PATOFYZIOLOGICKÝCH PROCESŮ**

**MGR. PETRA LINHARTOVÁ**

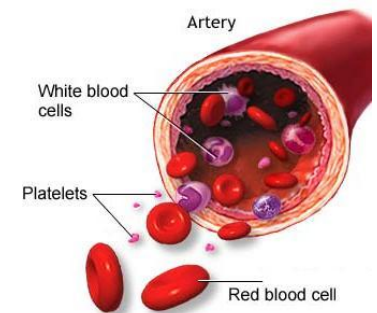
# Fyziologie krve

## Krev

- zajišťuje komunikaci mezi všemi tkáněmi a orgány v organismu
- reologické vlastnosti krve (hematokrit, viskozita, onkotický tlak, ...)
- tekutý stav - při narušení celistvosti rychlý přechod krve z tekutého do pevného stavu (srážení), a poté zpětné obnovení tekutosti (fibrinolýza)
  
- neustálý kontakt s endotelem (celk. plocha  $\sim 1000\text{m}^2$ )
- periferní krev (5 - 6 kg)

## Krevní elementy

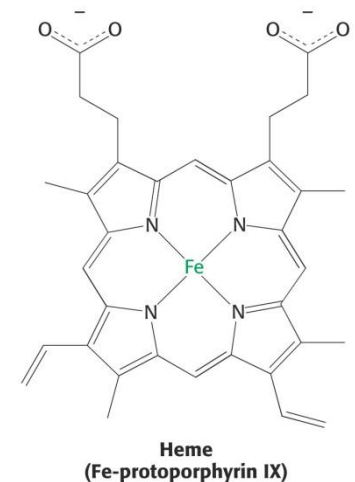
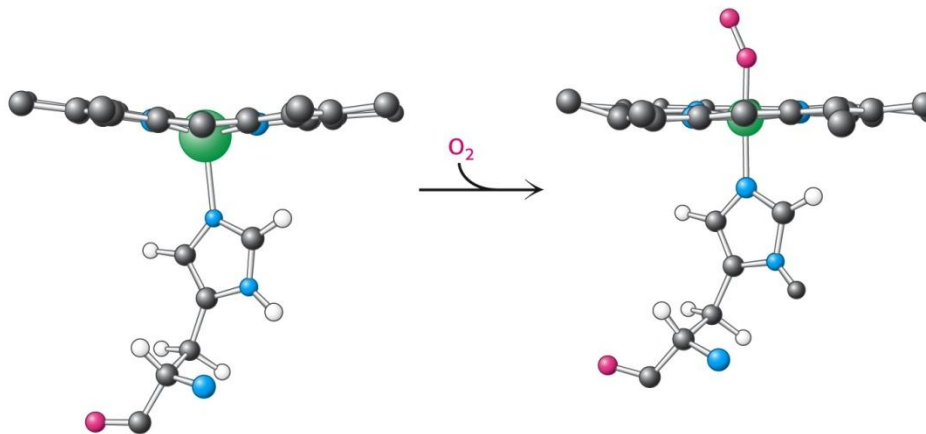
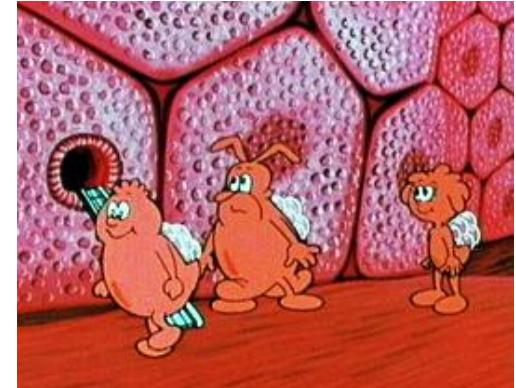
- Ery -  $4,5 \times 10^{12}$ , životnost 120 dní
- Tro -  $3,0 \times 10^{11}$ , životnost 4,5 dne
- Leu -  $6,0 \times 10^9$ , životnost 0,3 dne
  - granulocyty a monocyty
- Lymf - recirkulují mezi krví a lymfoidními tkáněmi



# Fyziologie krve

## Funkce krve

- transport látek - volně nebo na nosičích (transportní molekuly - bílkoviny)
- výměna vody a iontů
- účast na imunitních reakcích - zánětová reakce a hojení ran obsahuje specifické látky - hormony, růstové faktory, cytokiny a jejich inhibitory
- udržování acidobazické rovnováhy
- transport  $O_2$  a  $CO_2$  (Hb v ery zvyšuje obsah  $O_2$  v krvi 50x)



# Fe



## Fce Fe v organismu

1. enzymy katalyzující oxidoredukční reakce - katalázy (rozklad  $H_2O_2$ ), cytochrom p450 (detoxikace xenobiotik), ribonukleotidreduktáza (tvorbu deoxynukleotidů pro syntézu DNA)
2. proteiny při přenosu elektronů -při oxidativní fosforylaci v mitochondriích
3. proteiny fungující jako přenašeče kyslíku

U dospělého člověka je 35 - 45 mg železa na kg tělesné váhy

- 60 - 70% je v erythrocytech jako součást Hb
- 10% v myoglobinu, cytochromu a v dalších enzimech obsahujících Fe
- 20 - 30% tvoří zásobní Fe (ferritin a hemosiderin v hepatocytech a makrofázích)

## Příjem a skladování Fe

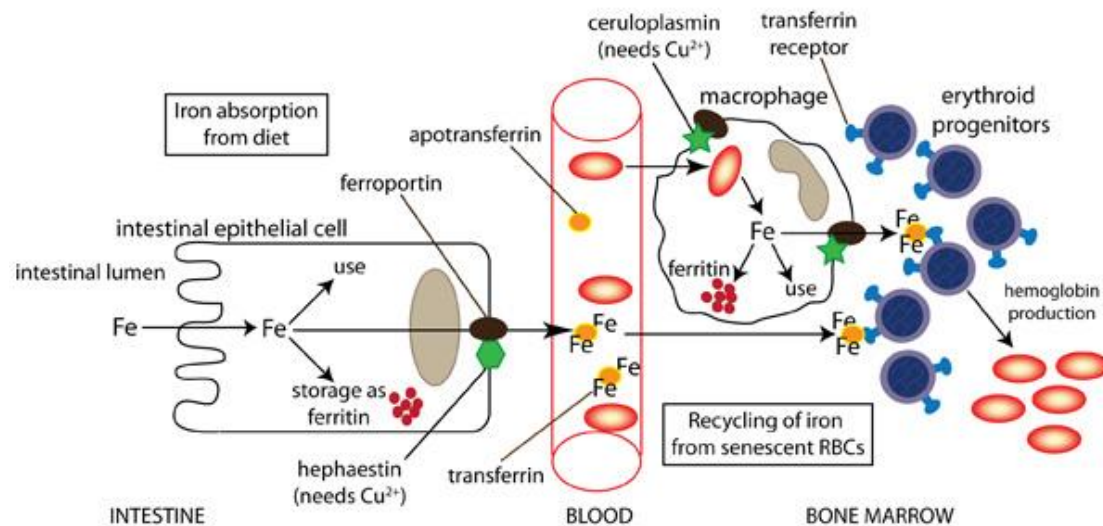
- v potravě (maso, špenát...)  $Fe^{3+}$  - před absorpcí v duodenu redukováno na  $Fe^{2+}$
- játra (hepatocyty) a retikuloendoteliální systém (RES)

# Fe

Výskyt Fe v organismu v komplexové formě (minimalizace negat. úč.):

- s anionty organických kyselin
- ve ferroproteinech (transferin)
- ve skladové formě jako ferritin (případně hemosiderin) - při intravaskulární hemolýze se Hb váže na haptoglobin, volný hem potom na hemopexin

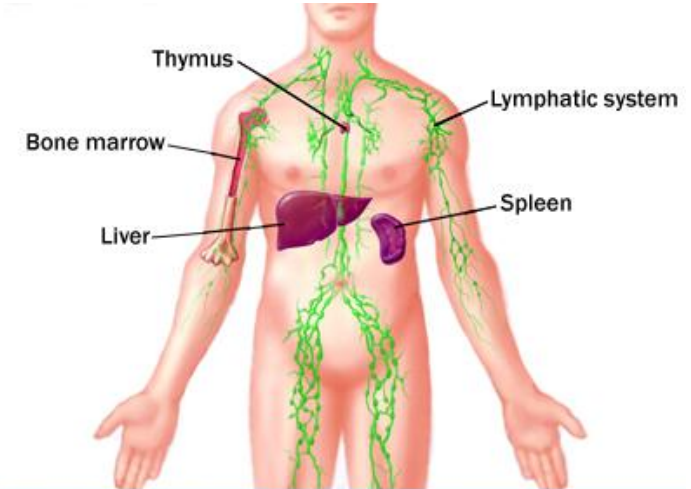
## Metabolismus Fe



# Fyziologie krve

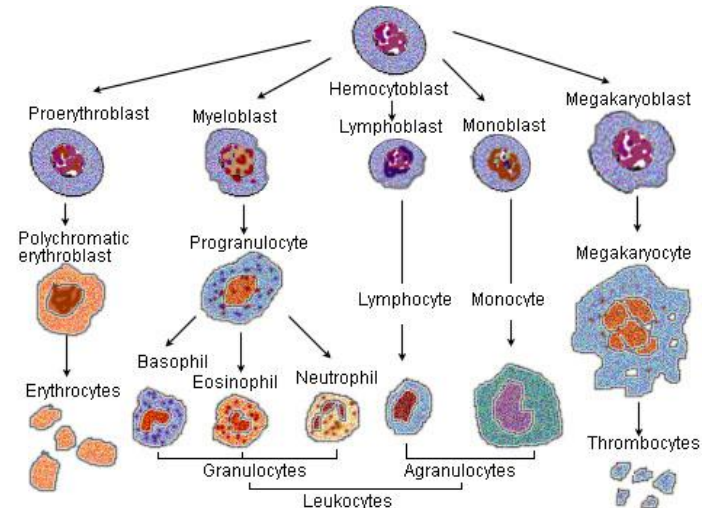
## Krvetvorné tkáň (2,5 kg)

- kostní dřeň
- lymfatická tkáň (lymf. uzliny a lymf. tkáň asociovaná s respiračním a GIT orgánovým systémem = MALT = mucosa-associated lymphatic tissue)
- slezina
- tymus



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

- Hematopoetické stroma
- Růstové a regulační faktory významné pro krvetvorbu
- Vlastní krvetvorná tkáň = kmenové b.





# Fyziologie krve

## Hematopoetické stroma

- nezbytně nutné k normální produkci krevních b. (fibroblasty, adipocyty, makrofágy, T lymf)
- tyto b. jsou zdrojem membránově vázaných nebo secernovaných růstových a regulačních faktorů křvetvorné tkáně
- z mezenchymové kmenové b. vznikají adipocyty a fibroblasty (ale i chondrocyty, osteoblasty, sval. b. a endotelie)
- vysoká odolnost vůči některým noxám (ionizující záření, cytostatika) - regenerace po léčbě

## Regulace křvetvorby

- parakrinní (i juxtakrinní), autokrinní působení - hematopoetické růstové faktory - CSFs (kolonie stimulující faktory), a cytokiny (interleukiny, chemokiny...)
- SCF (stem cell factor) řídí proliferaci
- endokrinní působení - erythropoetin (ledviny) a trombopoetin (játra)

**Hematopoetické mikroprostředí** = stroma křvetvorné tkáně, růstové a regulační faktory



# Fyziologie krve

## Vlastní krvetvorná tkáň

- **hematopoetické kmenová b.**
  - jsou **pluripotentní** (diferenciace do všech řad) + **sebeobnova !!!** (vytváření svých vlastních kopií)
  - nejasný fenotyp - antigenní klasifikace CD34<sup>+</sup>
  - ve dřeni < 0,01 %
- **progenitorové (determinované) kmenové b.**
  - nemají schopnost dlouhodobé sebeobnovy
  - nejasný fenotyp - klasifikace podle schopnosti tvořit kolonie (CFU-E, CFU-M, CFU-G, CFU-Meg, ...)
- **prekurzory krevních bb.**
  - jasný fenotyp (morfologie, histochemie, i dle antigenních znaků)
  - ve dřeni ~ 90 % (proerythroblast, myeloblast, promonocyt, megakaryoblast)
- **zralé elementy**

**Normální krvetvorba je polyklonální!** = v určitém stádiu embryogeneze vznikne paralelně několik krvetvorných kmenových b., od kt. se celý život odvíjí krvetvorba





# Patofyziologie krve a krvetvorné tkáně

## Hematologie

- klinický obor, kt. se zabývá nemocemi b. části krve a poruchami fce krvetvorných tkání, ale také v plazmě přítomnými prokoagulačními a antikoagulačními faktory

## Příznaky poruch krve a krvetvorné tkáně

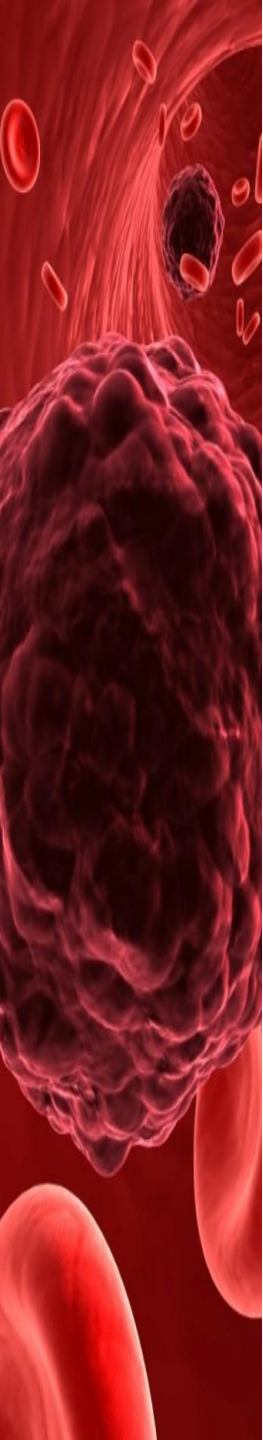
- krvácivé projevy (méně tromboembolie), časté infekce, zvýšené teploty, únava, bledost kůže a sliznic, námahová dušnost
- potvrzení poruchy až laboratorním vyšetřením

## Laboratorní vyšetření

- Krevní obraz
- Základní biochemie - ionty, urea, kreatinin, kys. močová, bilirubin, ALT, AST, ALP, CK, sedimentace ...
- ELFO bílkovin, koagulace, diabetologie, lipidologie, osteologie, speciální hematologie (Fe, vit B<sub>12</sub> ...), acidobazická rovnováha a krevní plyny, endokrinologie

# Krevní obraz

Hemoglobin (HB)	muži: 134-175 g/l ženy: 120-165 g/l
Hematokrit (HT) = Poměr masy červených krvinek oproti zbytku krevního objemu	muži: 0,40-0,54 ženy: 0,35-0,45
Erytrocyty (RBC)	muži: $4,0-5,3 \times 10^{12}/l$ ženy: $3,8-5,2 \times 10^{12}/l$
Střední objem erytrocytů (MCV)	80-95 fl
Střední hmotnost erytrocytů (MCH)	27-32 pg
Střední koncentrace Hb v erytrocytech (MCHC)	320-370 g/l erytrocytů
Distribuční křivka erytrocytů (RDW)	11,6-15,2 %
Trombocyty (PLT)	$140-440 \times 10^9/l$
Střední objem destičky (MPV)	7,8-11,0 fl
Distribuční křivka destiček (PDW)	15,5-17,1 %
Leukocyty (WBC)	$3,8-10,0 \times 10^9/l$
Diferenciální rozpočet leukocytů	
Segmenty neutrofilní	50-75 %
Tyče	1-5 %
Eozinofily	1-5 %
Bazofily	do 1 %
Lymfocyty	15-40 %
Monocyty	3-10 %





# Patofyziologie krve a krvetvorné tkáně

1. Změny vlastností a složení krve - poruchy reologických vlastností krve a změny v počtu krevních b.
  2. **Myeloproliferační** a **lymfoproliferační** syndromy a onemocnění
  3. **Aplastické** syndromy
  4. **Anémie a polycytémie**
  5. **Leukopenie, leukocytóza a poruchy fce granulocytů**
  6. Patofyziologie sleziny
  7. Patofyziologické aspekty transfúze krve a krevních derivátů
  8. Patofyziologické aspekty transplantace kostní dřeně
  9. Poruchy srážení krve - krvácivé stavy a hyperkoagulační stavy (trombofilie)
- **poruchy červené krevní řady (+/-)**
  - **poruchy bílé krevní řady (+/-)**

A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of blood. It features a large, textured, reddish-brown structure, possibly a blood clot or a large cell, with several smaller, smooth, red blood cells floating nearby. The background is a dark red, suggesting the interior of a blood vessel.

# Změny vlastností a složení krve

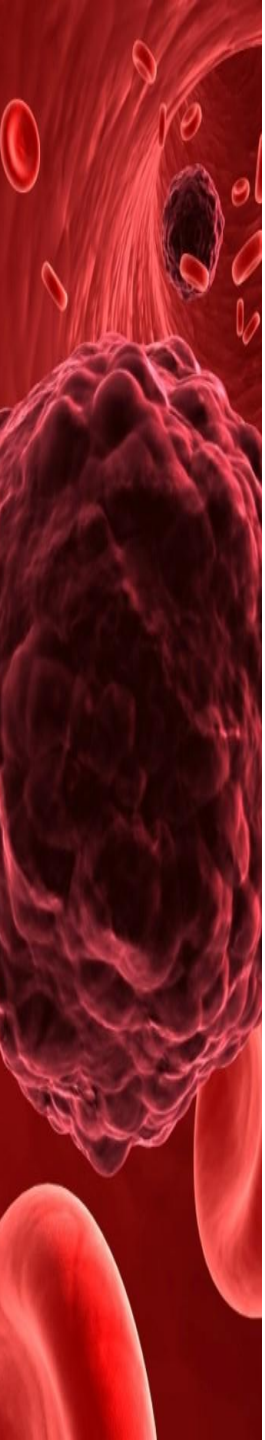
- celkový V krve (ku vnitřnímu V cirkulačního aparátu) - normovolémie, hypovolémie nebo hypervolémie

## Poruchy reologických vlastností krve

- příčinou jsou změny hematokritu při polycytémii a anémii
- polycytémie → **hyperviskózní syndrom** (zvýšení hematokritu → nelineární zvýšení viskozity krve → zpomalení proudění krve)
- u anémie je snižená viskozita krve
- změněné vlastnosti ery, aktivace granulocytů, monocytů a endotelu cytokiny → změny v schopnosti krve proudit cévami o malém průměru (např. u **srpkovité anémie** - lokální ischemie)

## Poruchy změny v počtu krevních b.

- nerovnováha mezi zánikem (hemolýza, krvácení, migrace do tkání) a produkcí krevních b.
- (-) anémie, leukopenie, neutropenie, lymfopenie, trombopenie, pancytopenie (všechny elementy)
- (+) polycytémie, leukocytóza (neutro-, bazo- a eozinofilie) a ve specif. případech leukémie, lymfocytóza, trombocytémie



# Myeloproliferační a lymfoproliferační syndromy a onemocnění

- nádorová onemocnění krvetvorné tkáně v její části:
  - myeloidní (granulocytopenie, monocytopenie, erythropenie a tvorba trombocytů)
  - lymfoidní (T-, B- a NK-buňky a plazmocyty)
- často jde o vznik a expanzi patologického klonu buněk v krvetvorné tkáni = patologická monoklonální hematopoéza

## Etiologie

- genomové poruchy (somatické mutace) - „nádorová kmenová buňka“
- patologický klon kvantitativně expanduje proti klonům normálním, a také potlačuje produkci krevních b. z klonů normálních
- remise = úplné uzdravení
- reziduální (zbytková nemoc) - detekce spec. genotypu (PCR, FISH, stan. karyotypu) nebo fenotypu (pomocí monoklonálních protilátek a průtokové cytometrie)
- relaps

## Projev

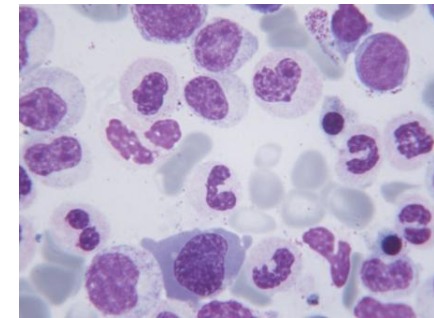
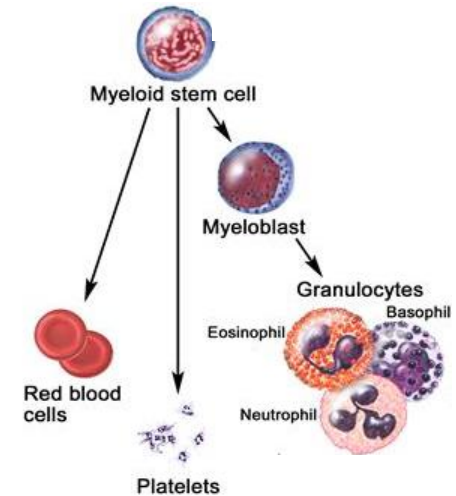
- únava, opakované a déletrvající subfebrilní a febrilní stavy, častější infekční onemocnění, anémie, krvácivé projevy, hubnutí a kachektizace

# Myeloproliferační syndromy a onemocnění

- hromadění některých b. myeloidní řady
- b. s vyšší proliferací, vyšší odolnost vůči apoptóze, nižší adhezivitou ke stromatu krvetvorné tkáně, nedokonalé funkční vyžívání

## Myelodysplastický syndrom (MDS)

- kostní dřeň není aplastická, obsahuje dostatek jaderných b.
- „dysplastické formy“ prekurzorů krevních b. v kostní dřeni
- periferní pancytopenie = snížené počty krevních elementů
- neefektivní hematopoeza
- není známá specifická změna genomu (nejednotná molekulární podstata)
- faktory zvyšující výskyt MDS: Downův syndrom, Fanconiho anémie x léčba cytostatiky (s alkylačním účinkem nebo inhibice topoizomerázy II), ionizační záření, zvýšená expozice benzenu



# Myeloproliferační syndromy a onemocnění

## Myeloidní leukémie akutní (AML)

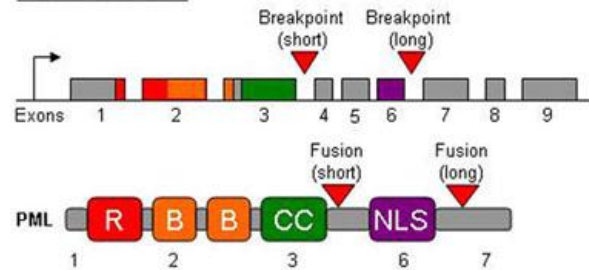
- přítomnost atypických nezralých forem myeloidních b., patologických blastů v kostní dřeni i v kosti
- patologická monoklonální hematopoeza (genomové poruchy)
- leukemický klon - nízké fční vyžívání
- zvýšení počtu leu, nebo přítomny patologické leukemické blasty (aleukemické forma AML)
- FAB klasifikace AML - 8 typů
- projev: potlačení erytropoezy, zvýšená citlivost k infekcím, trombocytopenie
- predispozice: syndrom familiární monosomie 7. chrom., Downův syndrom, Fanconiho anémie...
- „ztráta heterozygotnosti“ - mutace jen v 1 alele → patolog. fenotyp
- mutace v transkripčních faktorech významných pro diferenciaci nebo součást proteinových komplexů účastnících se při přeprogramování genomu potřebného pro b. diferenciaci a fční maturaci

# Myeloproliferační syndromy a onemocnění

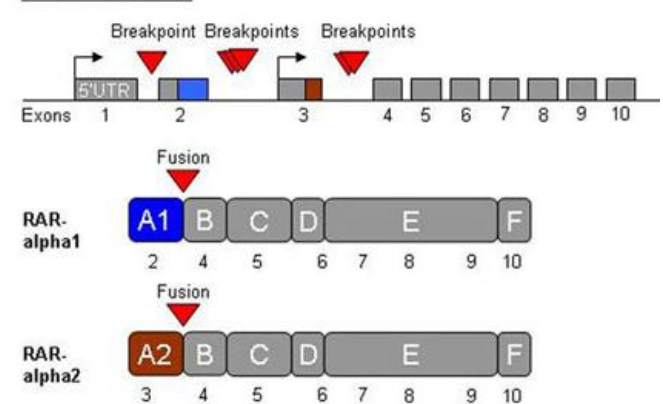
## Akutní promyelocytová leukémie

- translokace genu PML (ProMyelotic Leukemia) z 15. chrom. na 17., kde je spojen s genem receptoru RAR $\alpha$  (Retinoic Acid Receptor)

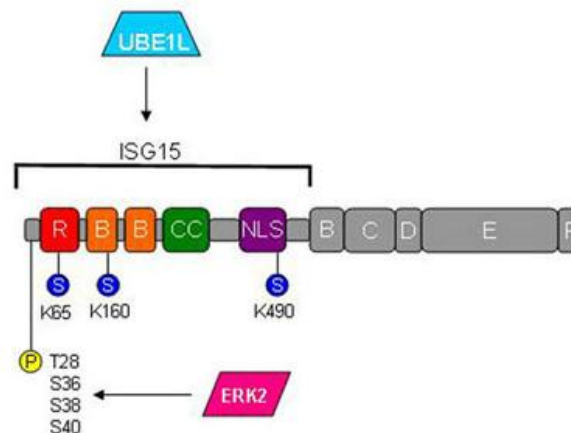
Chromosome 15



Chromosome 17



PML/RAR-alpha-A

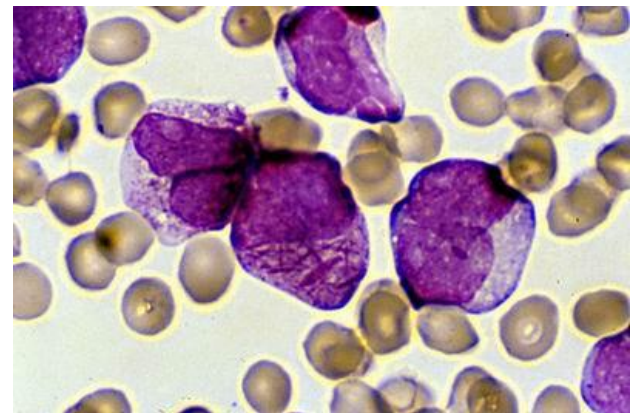
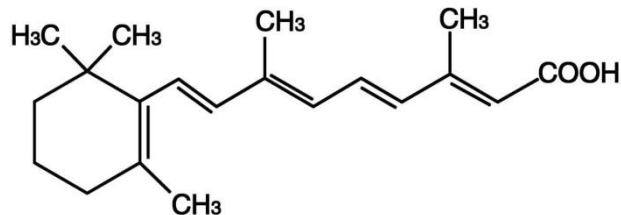




# Myeloproliferační syndromy a onemocnění

## Akutní promyelocytová leukémie

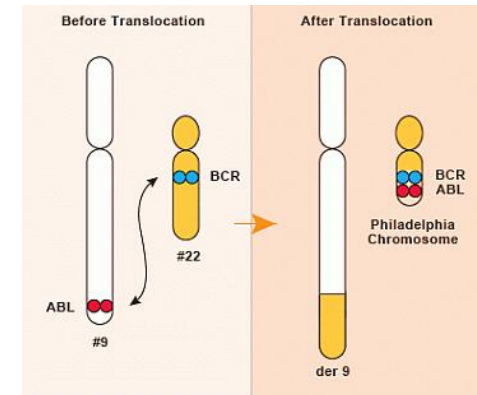
- RAR $\alpha$  - po vazbě svého ligandu ATRA (all-trans retinová kys.) se váže ke specifické sekvenci na DNA a společně s komplexem proteinů umožňuje expresi genů důležitých pro diferenciaci a maturaci granulocytů
- exprese fúzního genu PML/RAR $\alpha$  řízena promotorem PML
- porucha maturace myelocytů, hromadí se promyelocyty
- $\uparrow$ c ATRA (obnova fce PML/ RAR $\alpha$  v granulocytové maturaci)
- časem nastává rezistence...relaps



# Myeloproliferační syndromy a onemocnění

## Myeloidní leukémie chronická (CML)

- 15 - 20 % leukemických onemocnění
- vyšší stupeň fčního vyžívání myeloidních b. ve fční granulocyty
- ↑ počet granulocytů v krvi (někdy až leukostáza, místní tkáňové ischemie)
- splenomegalie = infiltrace sleziny patologickým klonem b.
- z 95% případů - chromozomální translokace mezi dlouhými raménky 9. a 22. chrom. = Ph chromozom
- spojí se protoonkogen c-Abl a gen BCR
- U CML je gen ABL/BCR exprimován jako cytoplazmatický protein p210, ten asociuje s cytoskeletárním aktinem
- p210 má silnou tyrozin-kinázovou aktivitu → fosforylace více než 50 proteinů → fenotyp. změny b.:
- ↑ proliferační aktivity (mitogenní úč.)
- ↓ adhezivity ke stromatu krvetv. tkáňě
- ↑ rezistence k apoptóze
- ↑ nestabilita genomu

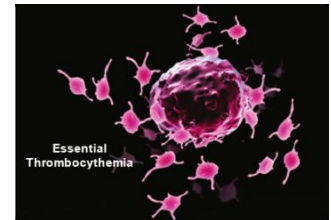


# Myeloproliferační syndromy a onemocnění

Polycythaemia vera rubra viz Anémie

Esenciální (primární) trombocytémie

- ↑počet tro díky patologické monoklonální krvetvorbě
- ↑počet megakaryoblastů a megakaryocytů v kostní dřeni
- projev: trombózy, krvácivé stavy z poruchy fce tro



Primární myelofibróza

- etiologie neznámá, léčba transplantací kostní dřene → asi primární porucha kmenové b.
- patogeneze - postupný zánik krvetvorby v kostní dřeni a současná aktivace ve slezině atd. = extramedulární hematopoeza → uvolnění mála erytroblastů, myelocytů a promyelocytů do cirkulace, kt. tam běžně nejsou

Systémová mastocytóza

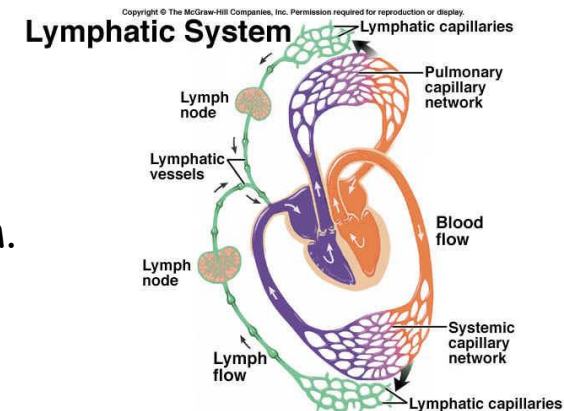
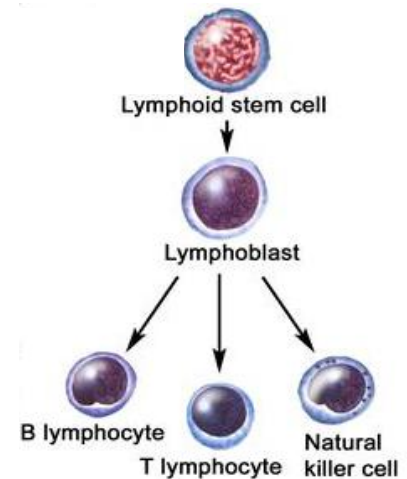
- pomnožení žírných b., různé formy (leukemická...)
- projevy - svědění, zčervenání kůže, hypotenze, poruchy v GIT, bolest hlavy...způsobené látkami mastocytů např. histamin (zvyšuje žaludeční sekreci, proto vředové choroby)

# Lymfoproliferační syndromy a onemocnění

- nádorová onemocnění lymfatické větve
- etiologie - nejčastěji jde o přenos protonkogenu do oblasti kódující nějakou podjednotku receptoru T buněk (TCR) nebo Ig řetězec, zvýšení odolnosti lymf. B. proti apoptóze
- 2 formy:
- diseminovaná = **lymfatické leukémie** (z B i T řady = ALL, CLL)
- lokalizovaná = **lymfomy** (systémové onem. lymfatického systému)

## Burkittův lymfom

- např. translokace protonkogenu c-myc z chrom. 8. na 14., kt. kóduje těžký Ig řetězec





# Lymfoproliferační syndromy a onemocnění

## Hodgkinův lymfon

- pravděpodobně onemoc. B buněk

## Maligní non-hodgkinské lymfomy

- odvozeny od B buněk
- podobnost s ALL
- infiltrace do kostní dřeně

Syndromy odvozené od plazmatických bb. (monoklonální gamapatie = nadměrná tvorba patologického Ig, tzv. M-komponenty = paraprotein)

- mnohočetný myelom (plazmocytom)
- Waldenströмова makroglobulinemie
- primární amyloidóza
- onemocnění těžkých řetězců



# Aplastické syndromy

- krvetvorná tkáň obsahuje málo prekurzorů krevních b. = je hypoplastická
- následky primárního poškození krvetvorných kmenových b.

## Aplastická anémie

### 1. Idiopatické a sekundární aplastické anémie

- nedostatek erytroblastů, megakaryocytů a prekurzorů granulocytů, silně redukovány jsou CD34<sup>+</sup> b.
- sekundární - poškození krvetvorné tkáně vnějšími faktory, mají přechodný charakter

### 2. Čistá aplazie červené krevní řady

- vrozená (Diamondův-Blackfanův syndrom - AD) a získaná (většinou idiopatická) forma

### 3. Fanconiho anémie

- vrozená (AR) aplastická anémie s pancytopénií
- defekt v klusteru proteinů zodpovědných za reparace DNA

### 4. Myelofitiza

- náhrada kostní dřeně vazivovou tkání (např. při reakci na invazi nádorových b. do kostní dřeně, při osteoporóze, při infekci *Mycobacterium tuberculosis*)



# Anémie

- snížená viskozita krve a hypoxie, zvýšený průtok tkáněmi
- ↓ množství hemoglobinu (tím i transportní kapacita krve pro kyslík !!!)
- ↓ hematokrit (cave megaloblastová anémie)
- ↓ počet ery v jednotkovém objemu krve (cave hypochromní anémie)

## Anémický syndrom (soubor symptomů)

- bledost kůže a sliznic
- únava a pokles fyzické výkonnosti
- dušnost, bolest hlavy
- klidová tachykardie, palpitace

## Adaptace na anemii

- zvýš. erythropoéza a srdeční výdej
- snížení afinity krve ke kyslíkům (posun disociační křivky Hb doprava)
- symptomatologie ale velmi záleží na rychlosti s jakou anémie vznikla!!!

# Anémie

## Klasifikace anémií

### morfologická

- počet ery
- velikost ery (normo-, mikro- a makrocytární)
- abnormální tvar ery (např. sférocyty, eliptocyty, poikilocyty, ...)
- hemoglobinizace (normo- a hypochromní)

### patogenická

1. snížená produkce
  - v důsledku poruchy krvetvorné tkáně (aplastické a., leukémie...)
  - nedostatek kofaktorů: Fe (sideropenická), B<sub>12</sub>, folát, karence bílkovin
  - neefektivní erythropoeza - nedostatek nebo rezistence k erythropoetinu (zánět - RA, lidé bez ledvin...)
  - anémie chronických chorob
2. zvýšené ztráty
  - krvácení akut. i chron. (> 500 ml)
  - hemolytické
    - poruchy membrány ery, hemoglobinopatie, enzymopatie
    - toxické, autoimunitní (protilátky), infekční látky (malárie)



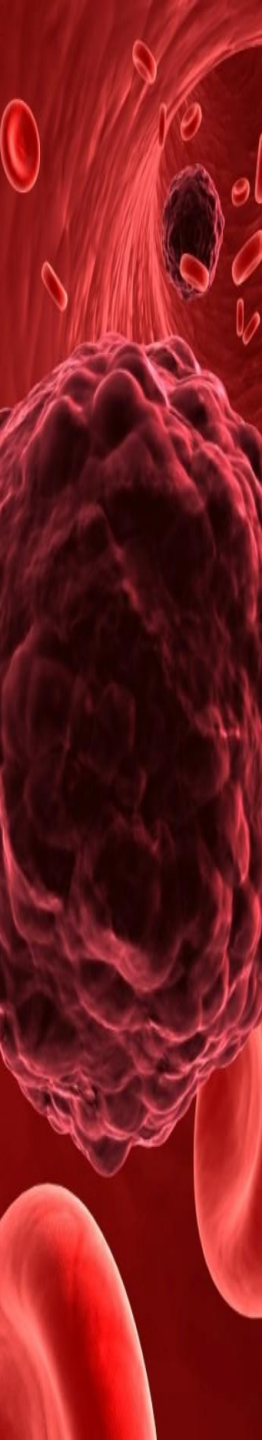
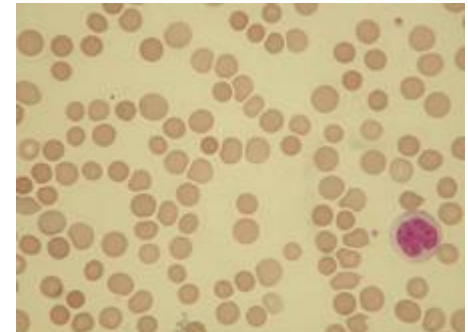
# Anémie

## Normocytární normochromní anémie

- po akutním krvácení
- aplastické anémie, leukemická infiltrace dřeně, zánět (RA), některé virové infekce - **nízká produkce ery** (nízký počet prekursorů v kostní dřeni, nízká koncentrace erytropoetinu)
- některé hemolytické anémie, akutní krvácení, srpkovitá anémie, sférocytóza, mechanické hemolýza např. umělá chlopeň - **snížení doby přežívání ery**

## Hereditární sférocytóza

- defekt cytoskeletu a b. membrány ery v důsledku mutace nebo chybění strukturálního proteinu (ankyryn, spektrin...)
- změna tvaru ery z bikonkávního na kulovitý - snižuje se deformabilita a schopnost opakovaného průchodu kapilárami
- snazší hemolýza

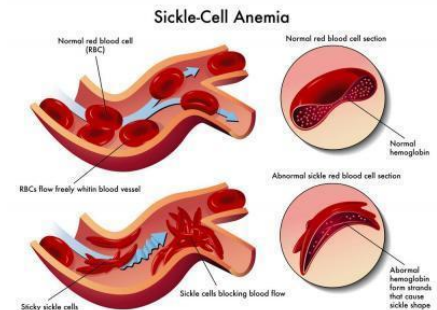


# Anémie

## Normocytární normochromní anémie

### Srpkovitá anémie

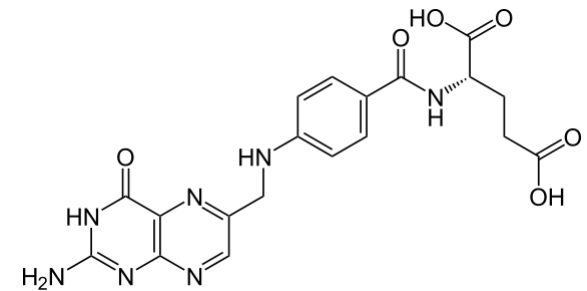
- missense mutace genu pro hemoglobin na 6. pozici v  $\beta$ -řetězci Glu  $\rightarrow$  Val (tvorba shluků Hb, a tím změna tvaru ery)  $\rightarrow$  HbS (nedokonalý transport kyslíku v krvi)
- hydrofóbní Val místo hydrofilní Glu  $\rightarrow$  místo tetrameru řetězkové aglomeráty připomínající strukturu aktinu
- AR - pro homozygoty (obě allele vadné) je to fatální, heterozygoti dlouhodobě přežívají s příznaky anémie.
- výskyt vadné allele dobře koreluje s výskytem malárie - viz obrázek
- nositelé tohoto genu vykazují větší odolnost vůči parazitu.
- *Pravděpodobným vysvětlením může být, že k tvorbě řetězků HbS a deformaci erytrocytů dochází především v kyselém prostředí. Plasmodii infikované erytrocyty vykazují vyšší produkci laktátu glykolýzou a tak jsou častěji deformovány, následně rozpoznány jako vadné a zlikvidovány.*



# Anémie

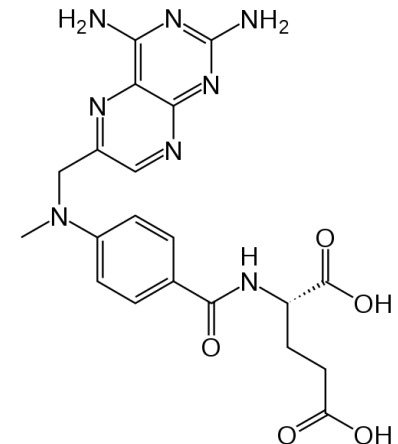
## Makrocytární anémie

- průměrný objem ery větší než 95 fl
- při hypotereóze, chronickém jaterním selhání...
- megablastové (deficit kys. listové a B<sub>12</sub> - poruchy b. dělení)
- poruchy syntézy DNA a poruchy maturace jádra  
...erytoblast zadržten v syntetické fázi b. cyklu  
...pokračuje syntéza proteinů...větší buňky s vyšší koncentrací Hb



## Kyselina listová

- koenzym, v zelenině
- deficientní u alkoholiků (ne však pivařů)
- zvýšená potřeba v růstu, těhotenství a při kojení, ale také při nádorovém bujení
- někt. léky (inhibice DHL reductázy)
  - diaminopyrimidin - trimetoprim
  - methotrexát - cytostatikum a imunosupresivum (inhibice DHL reductázy)



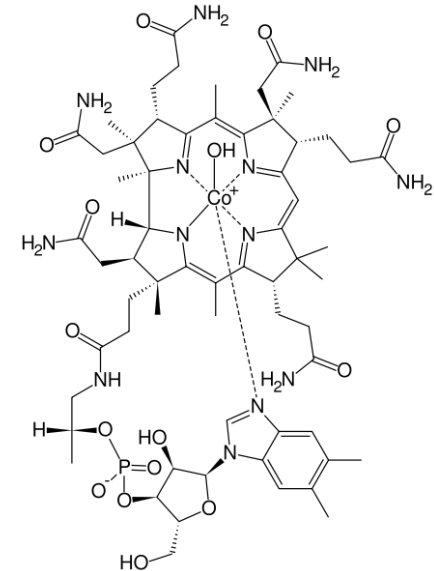
Pozn. sulfonamidy

# Anémie

## Makrocytární anémie

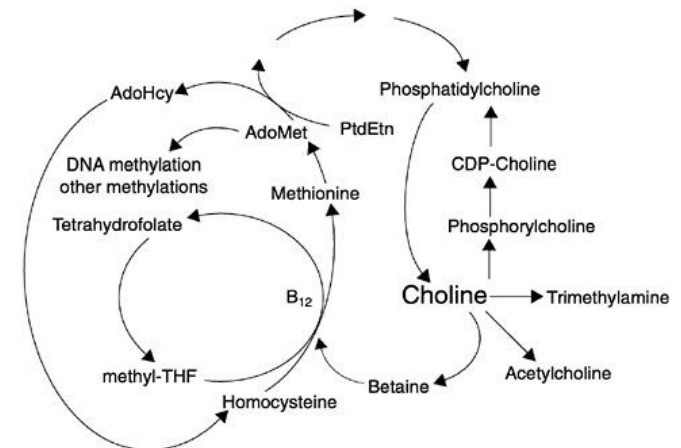
### Kobalamin - B<sub>12</sub>

- vitamín v mase a mléčných výrobcích
- nedostatečný příjem nebo porucha resorpce v GITu - zánětlivé změny sliznice (Crohn, gastritidy), atrofie žaludeční sliznice - perniciózní anémie, chybění vnitřního faktoru nebo výskyt protilátek proti němu
- i neurologické projevy (trvalé poškození!)
  - demyelinizace axonů (porucha přeměny homocysteinu na methionin, kt. je třeba pro syntézu cholinu...) a zánik míšních a mozkových neuronů



### Po léčbě farmaky typu:

- Cytostatika - analoga purinových (azatioprin) a pyrimidinových (5-fluouracil) bází
- Antivirotika - analog pyrimidinové báze (zidovudin - HIV)



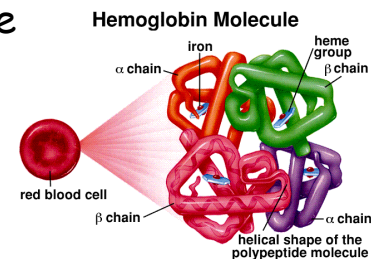
# Anémie

## Mikrocytární anémie

- průměrný objem ery pod 80 fl
- normo a hypochromní (nedostatek Fe,  $\beta$  thalassemia major, vit. B<sub>6</sub>, otrava Pb...)
- abnormality v produkci Hb (struktura/množství) - talasémie
- vazby Fe v makrofázích při chron. zánětech a nádorech
- nedostatek Fe v důsledku chronického krvácení (nejč. do GIT, menstruace, gravidita, dárce krve...)
- 40-60 ml ztráta krve za 1 menstruační cyklus ...fyziologicky vyšší resorpce Fe ze stravy (z 10 na 20-25 %)
- ztráty vyšší než 70-80 ml nutno hradit zvýšeným příjmem

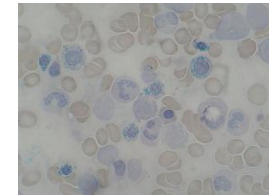
## Talasémie

- vrozená porucha syntézy globinových řetězců ( $\alpha$  nebo  $\beta$ )
- $\beta^0$  thalasemie - chybí  $\beta$ -globinové řetězce a nadbytek  $\alpha$ - globinových řetězců poškozuje ery b. vazbou k b. membráně - hemolytická anémie
- ery mají malý objem a jsou hypochromní
- léčba: transfúze - hromadění Fe

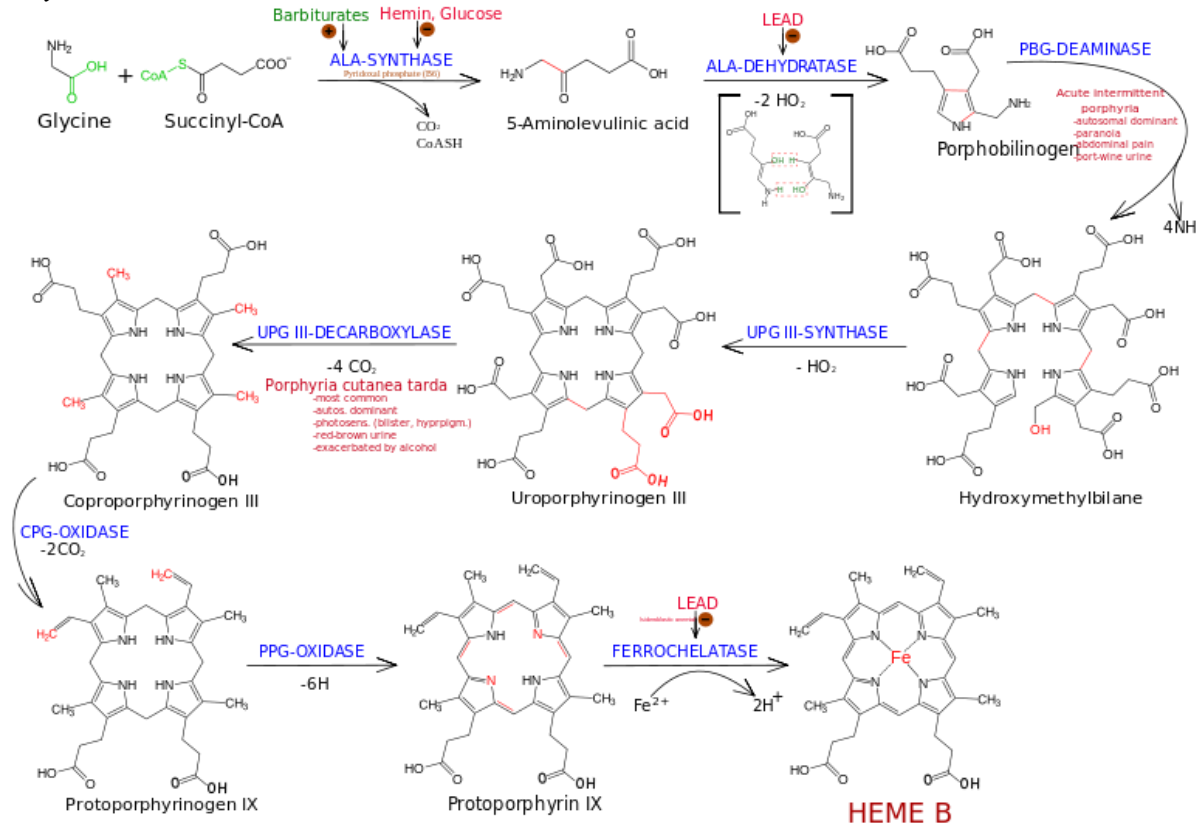


# Anémie

## Microcytární anémie Siderblastová anémie



- ery prekurzory s nahromaděním Fe v mitochondriích
- inhibice syntézy hemu - při otravě Pb, nedostatek pyridoxinu, izoniazid (inhibice p450)





# Anémie

## Microcytární hypochromní anémie

### Sideropenie

- nedostatek Fe
- eryblasty zrají déle, déle v kostní dřeni - prochází větším počtem mitotických dělení
- v ery zvýšená c protoporfyrinu a Zn-protoporfyrinu

## Poruchy metabolismu ery

MTB zralého ery (souvisí s anaer. mtb glukózy):

1. Produkce ATP anaerobní glykolýzou a udržování činnosti Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> -ATPázy
2. Produkce redukované formy glutationu (antioxidant)
3. Redukce Fe<sup>3+</sup> nethemoglobinu ba Fe<sup>2+</sup> Hb
4. Zdroj 2,3-difosfoglycerátu

### 1. Mutace pyruvát-kinázy

- nedostatek enzymu → ery má nedostatek ATP → zvýšená ztráta K<sup>+</sup> z ery
- autosomálně recesivní - nesférocytová hemolytická anémie

### 2. Mutace v G-6PD

- na X vázané recesivní onemocnění
- hemolýza ery po ox. stresu (*Vicia faba*, antimalarika, sulfonamidy...)
- ve slezině - Heinzova tělíčka odstraňována makrofágy z ery „okousané b.“
- chronická x záchvatovitá (autolimitující průběh)

# Anémie

## Hemolytické anémie - extrakorpuskulární

1. Způsobené mechanickým poškozováním ery
  - deformace průsvitu arteriol a kapilár vlákný fibrinu a agregáty tro

2. Poškození ery toxiny nebo parazity

**Bakteriální toxiny** - obsahující fosfolipázu, hadí a pavoučí toxiny

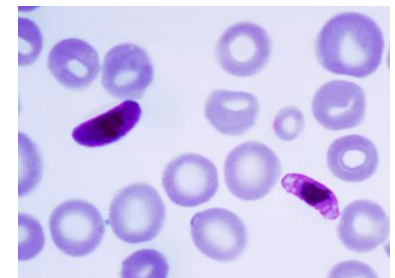
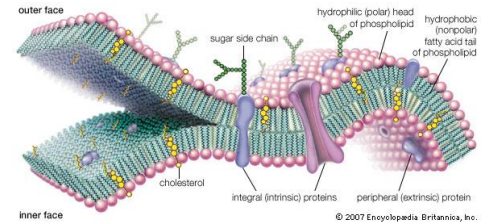
**Plynatá sněť** (seps *Clostridium Welchii*)

**Jaterní cirhóza**

- Pato forma LPP s nízkou denzitou (LDL), kt. má vysoký obsah neesterifikovaného CHL
- v membr. ery více CHL a méně PL → snížení fluidity mebr. - „trnité b.“

**Malárie**

- merozoity od *Plasmodium* využívají Hb a jiné proteiny pro svou výživu, mění se membrána ery - cytoadherence a rozetování ery → obliterace mikrocirkulce → neurologické poruchy, ischemie myokardu





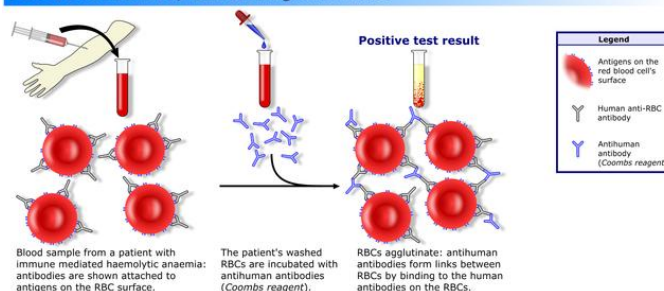
# Anémie

## Hemolytické anémie - extrakorpuskulární

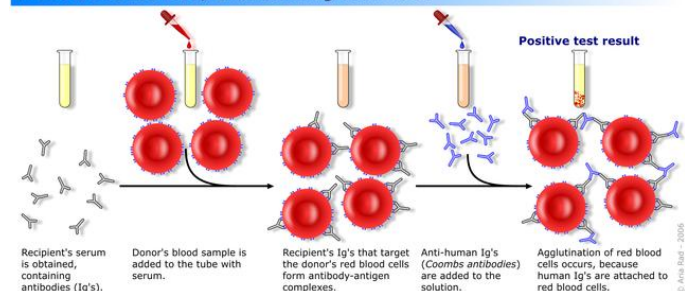
### 3. Poškození ery protilátkami a komplementem

- ery s navázanými protilátkami (IgG, IgM, složky komplementu C3b a C4b) jsou zvýšeně zadržovány ve slezině → destrukce ery makrofágy
- protilátky proti vlastním antigenům ery = autoprotilátky
- příčina: např. změna Rh-proteinu (lék  $\alpha$ -metyldopa) nebo vazbou haptenu (penicilin) na glykoprotein membr. ery
- tepelné (IgG) a chladové (IgM, způsobují akrocyanózu) protilátky
- Coombsův test = zjištění přítomnosti lidských Ig na ery membráně pomocí protilátek

#### Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



#### Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test



# Anémie

## Hemolytické anémie - extrakorpuskulární

### 4. Poškození ery protilátkami proti ery antigenům krevních skupin

- akutní hemolytická reakce při inkompatibilitě izoaglutininů a antigenů ze systému ABO (krev příjemce obsahuje izoaglutininy proti ery dárce)

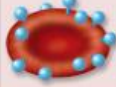

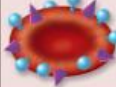



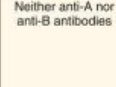

### Fetální erytroblastóza

- nitroděložní poškození plodu protilátkami matky
- hemolýza Rh<sup>+</sup> plodu, kt. se vyvíjí v těle matky Rh<sup>-</sup>, kt. již dříve donosila dítě Rh<sup>+</sup> a vytvořila si protilátky proti ery antigenu
- matce ihned po porodu (potratu) podat již hotové protilátky proti Rh<sup>+</sup> ery plodu tzv. anti-D imunoglobulin

### Novorozenecká žloutenka

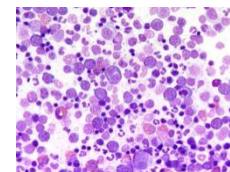
- hemolýza ery po narození
- fetální Hb

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

	Antigen A	Antigen B	Antigens A and B	Neither antigen A nor B
Erythrocytes				
Plasma				
Blood type	<b>Type A</b> Erythrocytes with type A surface antigens and plasma with anti-B antibodies	<b>Type B</b> Erythrocytes with type B surface antigens and plasma with anti-A antibodies	<b>Type AB</b> Erythrocytes with both type A and type B surface antigens, and plasma with neither anti-A nor anti-B antibodies	<b>Type O</b> Erythrocytes with neither type A nor type B surface antigens, but plasma with both anti-A and anti-B antibodies

# Polycetémie

- zmnožení ery v krvi
- zvýšení viskozity krve (i objemu krve), může zhoršit krevní oběh - krvácení a trombózy
- někdy cyanóza
- hypoxie, chronická otrava CO nebo Co



## Polycythaemia vera

- porucha krvetvorné tkáně, chronické myeloproliferativní onemocnění
- tvorbou červených krvinek, ale též některých bílých krvinek granulocytů a krevních destiček v kostní dřeni a jejich zmnožením v krvi
- hladina erytropoetinu je na rozdíl od sekundární polycytemie nízká
- vzhled nemocných s výraznou pletorou, cyanotické zbarvení
- dlouhodobě může vyústit v leukemie nebo ve fibrózy kostní dřeně

## Polyglobulie

- důsledek vyšší hladiny erytropoetinu
- primární: hypoxie (výšky, kuřáci, plicní a srdeční onemocnění), dehydratace
- sekundární: nádory ledvin
- zhoršuje průtok krve drobnými cévami a projevuje se častějším namodralým zbarvením kůže a sliznic cyanózou



# Leukopenie, leukocytóza a poruchy fce granulocytů

## Leukopenie

- neutropenie (snížená produkce/zvýšený zánik) -ohrožení těžkými bakteriálními infekcemi
- lymfopenie - AIDS
- pancytopenie (centrální X perfierní při hypersplenismu při portální HT)

## Leukocytóza

- zánět
- stres (kortikoidy působí „odloučení“ neutrofilů z cévní stěny)

## Granulocytopenie

- snížení tvorby (cytostatika, nedostatek B12 a kys. listové ...), změna distribuce (hypersplenismus, zánět, infekce), zvýšený zánik (autoimunitní neutropenie)

## Granulocytóza

- uvolnění gra přichycených k endoteliím v plicních cirkulacích a ve slezině (působením adrenalinu)
- vyplavení gra u kostní dřeni do krve (glukokortikoidy nebo G-CSF)
- zvýšená produkce v kostní dřeni (růstové faktory G-CSF a GM-CSF)

## Leukemoidní reakce

- zvýšený počet leu v krvi („méně zralé“)
- intenzivní stimulace granulocytopenie růstovými faktory (není nádorovým onemocněním jako je leukémie)

Poruchy adheze gra (leukocytóza + bakteriální a houbové infekce)

Poruchy chemotaxe gra

Poruchy destrukce fagocytovaného materiálu

Získané poruchy gra

# Patofyziologie sleziny

## Funkce sleziny

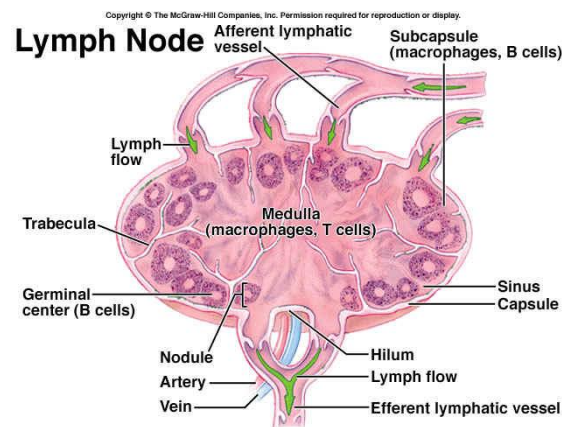
- tvorba protilátek a filtrace krevních elementů (ery) a jejich odstranění, když je snížena jejich deformabilita nebo mají na svém povrchu navázané protilátky
- množství krevních elementů je vyšší než by odpovídalo V krve (stagnace)

## Zvětšení lymfatických uzlin - příčiny

- Infekce
- Lymfoproliferační nemoci
- Nádorové metastázy
- Aktivace lymfatického systému - LE, RA

## Splenektomie

- po splenektomii přejímají fci sleziny játra
- u dětí riziko infekcí



# Patofyziologie sleziny

## Splenomegalie

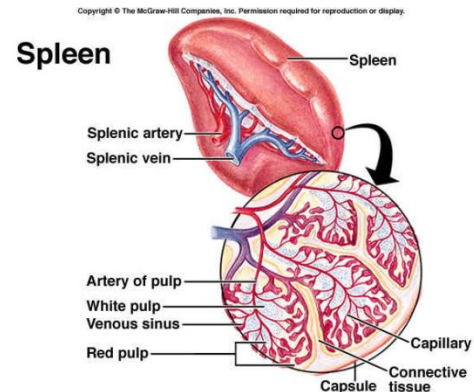
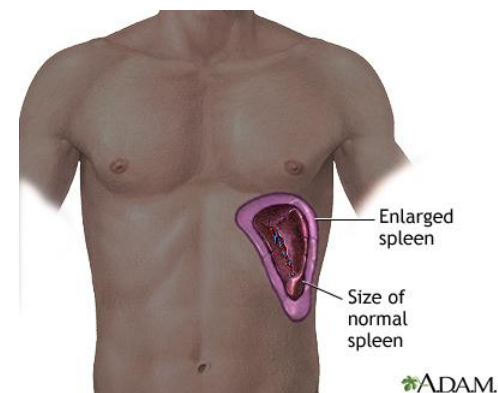
- zvětšení sleziny
- odstranění většího počtu ery = hyperplazie jejího makrofágového systému
- lymfatická složka sleziny reaguje na různé antigenní podněty

## Etiologie:

- portální HT - jaterní cirhóza
- expanze slezinných makrofágů - chron. a subakut. infekce, chron. hemolytická anémie, amyloidóza
- expanze lymfatické složky sleziny - lupus erythematosus (LE)
- extramedulární hematopoeza nebo leukémie - CML

## Hypersplenismus

- zvýšená aktivita sleziny
- vznik trombocytopenie a granulocytopenie, i mírná anémie



A vertical decorative image on the left side of the slide showing a microscopic view of blood vessels and cells, including red blood cells and a larger, textured structure, possibly a brain or organ, in shades of red and orange.

# Patofyziologické aspekty transfúze krve a krevních derivátů

- doplnění krevního V, zlepšení dodávky kyslíku tkáním, zastavení krvácení, zvýšení odolnosti vůči infekcím atd.
1. Imunizace cizorodými antigeny při alogenních transfúzích
  2. Riziko infekce
  3. Riziko přetížení organismu Fe při opakovaných transfúzích
  4. Zvýšení transportní kapacity krve pro kyslík
    - jen u čerstvé krve - u skladované klesá c 2,3-DPG v ery = snížená afinita ke kyslíku
  5. Riziko akutního poškození plic (syndrom TRALI)
  6. Riziko srdečních arytmií (nedostatečně temperovaná tekutina)
  7. Hemolytické komplikace
  8. Zvýšení tělesné teploty, alergická a anafylaktická reakce (imunitní reakce)
  9. Reakce štěpu proti hostiteli (u alogenní transplantace kostní dřeně, u transfúze krve = vystvení krve ionizačnímu záření)
  10. Autotransfúze = autologní transfúze (inj. erythropoetin + Fe)



# Patofyziologické aspekty transplantace kostní dřeně

- úspěšně prováděny od konce 70. let

## Indikace:

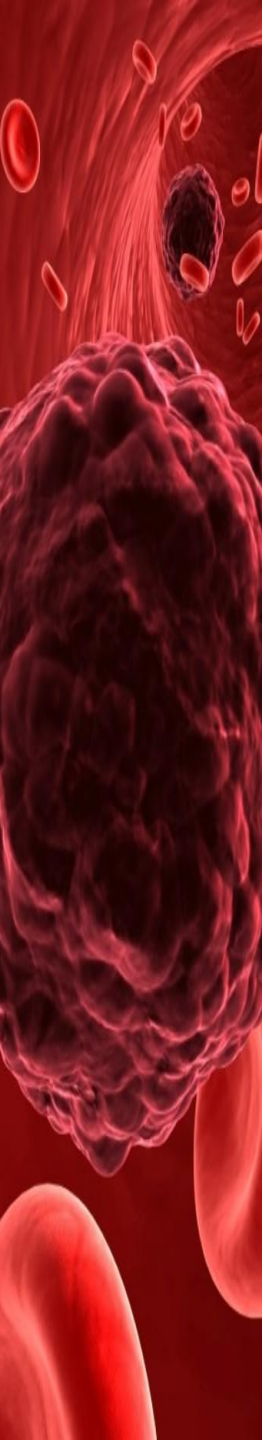
- onemocnění krvetvorné tkáně - patologická krvetvorba kvůli poruše kmenových b. (např. talasémie, leukémie)
- u těžkých progresivních AI onemocnění a imunodeficiencí
- Poškození krvetvorby protinádorovou léčbou (autotransplantace)
- genová terapie - využití kmenových krvetvorných b. jako vektoru, kt. vnese do těla korekční geny
- zdroje kmenových b. - z kostní dřeně, z krve, z pupečnickové krve a z fetálních jater
- 100 % chimerismus - pouze kmen. b. dárce jsou po transplantaci fční
- po transplantaci - leukopénie a trombocytopénie - riziko infekce a krvácení
- neuchycení transplantátu nebo jeho odhojení - reakce IS příjemce proti alogennímu transplantátu



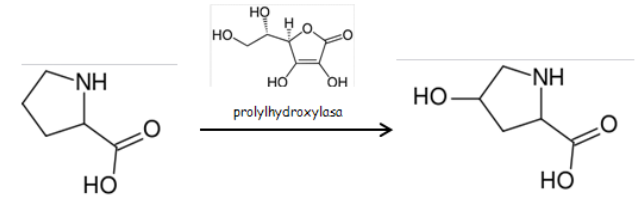
# Poruchy srážení krve

## Fluidita krve

- normální tok krve - nedochází ke stagnaci v části řečiště
  - nepoškozená cévní stěna - zachovalý endotel a dostatečná produkce jeho mediátorů
  - normální srážlivost - vyvážená regulace koagulačních mechanismů
  
  - při poruše některého z těchto faktorů (nebo kombinace) → srážení krve
  - fyziologické srážení = hemostáza - primární a sekundární viz Zánět
  - patologické srážení = trombóza
1. Krvácivé stavy
  2. Hyperkoagulační stavy (trombofilie)

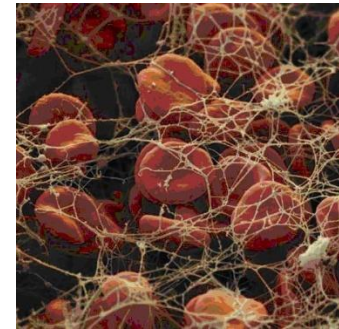


# Krvácivé stavy



## Defekt primární hemostázy

- projevy: petechie, purpura, epistaxe, krvácení z dásní či do GIT, hematurie, menorigie
1. **poruchy cévní stěny** - vrozené i získané (senilní purpura, bakteriální toxiny - spála, karence vit. C - **kurděje**, imunokomplex)
    - etiologie - snížená produkce tro (aplastická anemie, myelodysplastický syndrom, myelofibróza), destrukce (autoimunitní - idiopatická trombocytopenická, purpura, poléková, hypersplenismus), zvýšená spotřeba (DIC, trombotická trombocytopenická purpura)
  2. **trombocytopenie**
    - etiologie - snížená produkce tro (aplastická anemie, myelodysplastický syndrom, myelofibróza), destrukce (autoimunitní - idiopatická trombocytopenická, purpura, poléková, hypersplenismus), zvýšená spotřeba (DIC, trombotická trombocytopenická purpura)
  3. **trombocytopatie** = porucha funkce
    - porucha adheze a agregace
    - porucha degranulace
  4. **von Willebrandova choroba**
    - nejčastější vrozená porucha koagulace
    - skupina stavů vedoucích k snížení hladiny vWf v plazmě
    - porucha adheze trom, tedy primární hemostázy - vWf je rovněž plazm. nosič F VIII (bez něho je nestabilní a rychle degradován) → tedy i porucha sekundární hemostázy





# Krvácivé stavy

## Defekt sekundární hemostázy (koagulopatie)

- typické krvácení do tkání (hematomy), např. klouby, svaly, mozek, retroperitoneum
- nejsou petechie a purpury

### 1. vrozené poruchy

- hemofilie A
- hemofilie B
- Xq - chromozom vázaná
- defekt faktoru IX, prevalence 10x menší než hemofilie A
- > 300 bodových mutací v fIX genu (85% bodové, 3% krátké delece a 12% rozsáhlé delece)
- defekty ostatních faktorů
- vzácné, většinou autozomálně recesivní, klinicky manifestní poruchy jen při těžkém deficitu
- např. afibrinogenemie (defekt fI), hemofilie C (defekt fXI) - Aškenazy Židé

### 2. získané poruchy

- chronické jaterní onemocnění - jaterní insuficience/selhání
- nedostatek vitamínu K (porucha resorpce tuků ve střevě, neúčinné formy proteinů protrombinového komplexu → neschopnost adherence k fosfolipidovým povrchům)
- DIC

# Krvácivé stavy

## Defekt sekundární hemostázy

### Hemofilie A

- gonozomálně recesivní - vazba na X chromozom (žena je přenašečka)
- nedostatek srážecího faktoru VIII
- > 150 bodových mutací ve genu *f VIII* - velká fenotypová variabilita!!!
- např. inserce 3000 bp - snížení tvorby proteinu
- prevalence v mužské populaci 1:5,000 až 1:10,000

Alexej Nikolajevič



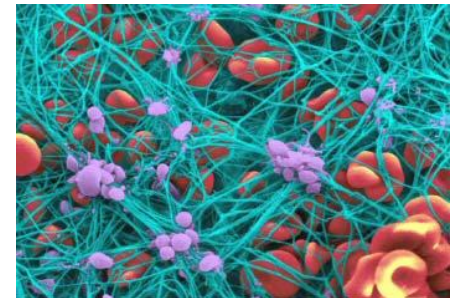
# Krvácivé stavy

Defekt sekundární hemostázy

DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace)

- konzumpční koagulopatie = zpočátku nadměrná koagulace (trombotický stav), posléze vyčerpání koagul. faktorů (krvácivý stav)
- koagulace je místně neohraničená a není primárně reakcí na poškození řečiště

1. fáze - tvorba mikrotrombů v mikrocirkulaci (ischemie až gangrény)
2. fáze - hypo- až afibrinogenemie, trombocytopenie (krvácení do orgánů)
3. patologicky vystupňovaná fibrinolýza





# Krvácivé stavy

Defekt sekundární hemostázy

DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace)

Patogeneze

- v cirkulaci není normálně přítomen tkáňový faktor (TF)!!!
- při některých patologických stavech se vyskytuje a aktivuje faktor VII (a následně vnější cestu kr. srážení)

Patologické zdroje TF

- buňky jiných tkání - např. bb. plodu při porodu, rozsáhlá poranění, rozsev nádorových bb. při operaci atd.
- patologické kr. elementy exprimující TF - např. při myelo- a lymfoproliferačních nemocech
- patologicky aktivované endotelie a monocyty, které začnou exprimovat TF v membráně - např. endotoxinem při sepsi
- TF z cytoplazmy ery uvolněný při hemolýze



# Poruchy srážení krve

## Hyperkoagulační stavy (trombofilie)

- Trombóza = vytváření krevních sraženin (trombů) uvnitř cirkulačního systému
- Tromboembolie = zanesení trombu proudem krve do vzdáleného místa → změna průtoku krve
- může být v některých případech pro své nositele výhodná (omezení ztrát krve při poranění)
- i příčinou různých komplikací v těhotenství, při dlouhodobém znehybnění nebo při užívání některých léků může způsobit hlubokou trombózu či plicní embolii
- genetické vyšetření u: gravidních, před začátkem užívání hormonální antikoncepce, před chirurgickým zákrokem



# Hyperkoagulační stavy

## Vrozené trombofilie

### 1. poruchy tvorby inhibitorů srážení

- defekt AT III (AR)
- defekt proteinů C a S (AD)
- syndrom rezistence fV k aktivovanému proteinu C (APCR) - nejčastější vrozená porucha ("Leidenská" mutace fV)
- mutace protrombinového genu (promotor → kvantitativní efekt)
- hyperhomocysteinemie (mutace s genu pro MTHFR)
- antifosfolipidový syndrom - protilátky anti-kardiolipinové, lupus antikoagulans aj., patofyziologie nejasná

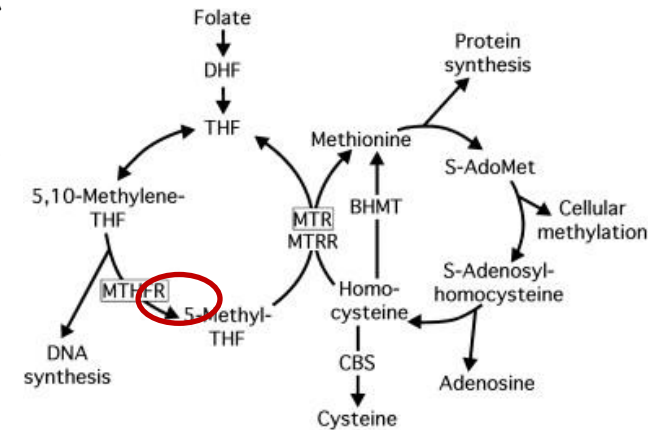
### 2. porucha fibrinolýzy

- ↑LP(a)
- ↑PAI-1 (promotor → kvantitativní efekt)



# Hyperkoagulační stavy

- Defekt antitrombinu
- mutace koagulačního f II zvyšujícího hladinu protrombinu - riziko trombembolie ~70 - 90 %, genová mutace rs1799963 G20210A
- Leidenská mutace
- mutace genu pro inhibitor koagulace fV - riziko trombembolie ~30 %, genová mutace rs6025 G1691A, R506Q (arg → gln), AD
- Hyperhomocysteinemie
- mutace enzymu konvertujícího kyselinu listovou = metyltetrahydrofolátreduktáza (MTHFR)
- projeví při nedostatku vitaminů B6, B12 a kyseliny listové, genová mutace rs1801133 C677T, AR
- nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy a trombembolizmu, poruchfertility a některých vývojových a neurologických abnormalit (rozštěp páteře)
- homocystein způsobuje endotelovou dysfunkci a iniciuje apoptózu





# Hyperkoagulační stavy

## Získané trombofilie

1. klin. situace a komplikace léčby
  - imobilizace
  - hyperestrogenní stavy (těhotenství, orální kontraceptiva, HRT)
2. patologické stavy
  - ateroskleróza
  - obezita (↑ PAI-1)
  - hyperviskózní syndromy
  - polycytémia vera, trombocytémie, sek. polyglobulie, gamapatie)
  - nádorová onem.
  - srdeční selhání
  - hyperlipidémie, nefrot. syndrom
  - žilní insuficience