

A N E M I E

Kissová Jarmila

Oddělení klinické hematologie FN Brno

Definice anemie

- Anemie (chudokrevnost) - chorobný stav, charakterizovaný snížením hemoglobinu pod fyziologickou mez pro daný věk a pohlaví

Většinou doprovodný syndrom jiných onemocnění

- Anemický syndrom- příčinou anemie nemusí být porucha krvetvorby, ale celá řada nejrůznějších chor. stavů

Normální hodnoty KO

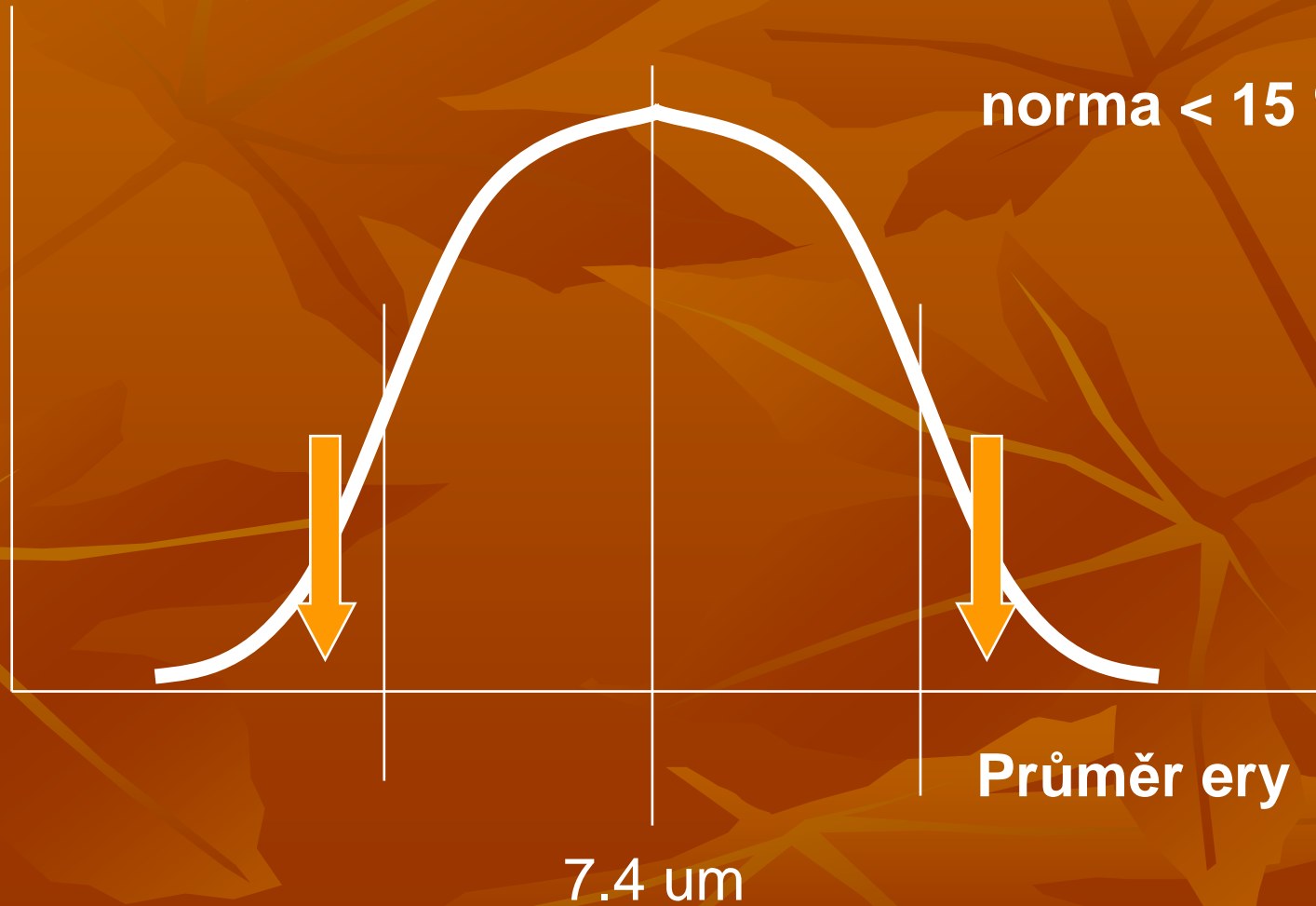
HGB	M 130-176g/l	Ž 120-160g/l
Ery (RBC)	M $4,0-5,9 \times 10^{12}/l$	Ž $3,8-5,4 \times 10^{12}/l$
Hematokr. (HCT)	M 0,39-0,51	Ž 0,35-0,46
Střední objem ery (MCV)		84-96 fl
Hemoglobin v ery (MCH)		28-34 pg
Koncentrace HGB v ery (MCHC)		320-370 g/l
Distribuční šíře ery (RDW)		10,0-15,2%
Trombocyty (PLT)		$150-350 \times 10^9/l$
Střední objem trombocytů (MPV)		7,8-11,0 fl
Leukocyty (WBC)		$4,0-10,0 \times 10^9/l$

Distribuční šíře erytrocytů

RDW, *red cell distribution width*

Počet ery

norma < 15 %



Interpretace hodnot KO

- Dehydratace (hemokoncentrace) falešně zlepšuje hodnoty KO
- Hypervolémie (gravidita, rozsáhlá infuzní terapie) zhoršuje hodnoty KO
- Akutní krevní ztráta může mít v úvodních hodinách normální hodnoty KO
- Nesprávný odběr z kanyly- zhoršuje hodnoty KO
- Indexy erytrocytů jsou průměrnými hodnotami všech ery
 - mikrocytóza nemusí být patrná při současném deficitu folátu (je však vysoká hodnota RDW)

Klinické příznaky anemie

- souvisí s poruchou prokrvení tkání a jejich nedostatečným zásobováním kyslíkem
- intenzita příznaků závisí na rychlosti vzniku
- vzniká-li anemie pomalu, uplatňují se kompenzační mechanismy

Kompenzační mechanismy anemie

- lepší využívání kyslíku- posun disociační křivky doprava (\uparrow 2,3 difosfoglycerátu v ery)
- přesun krve z tkání méně citl. na nedostatek O_2 (ledviny, kůže)
- \uparrow min. výdej, umož. \downarrow viskozitou krve
- \uparrow erytropoezy (zvýšením produkce erythropoetinu)

Diagnostický přístup

- Anamnéza: RA: anemie, ikterus, splenektomie
OA: krevní ztráty, operace GIT, alkohol, NSA, menses, aborty, gravidity, toxické látky
- Fyzikální vyš: lymfadenopatie, organomegalie, hemoragická diatéza
- Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření při dif.dg.anemií

- KO , diferenciální rozpočet , retikulocyty
- morfologie erytrocytů v periferní krvi
- Fe v séru, sat. transferinu, feritin, transferin
- kys. listová, vit. B₁₂, bili, LD, EPO, ev. vstřeb.
křivka Fe, SOK
- SP, trepanobiopsie (barvení Fe)

Morfologie erytrocytů

- **změny velikosti**
 - mikrocyty
 - makrocyty
 - anizocytoza- přítomnost nestejně velkých erytrocytů
- **změny barvitelnosti ery**
 - hypochromie
 - anulocyty
 - polychromázie- přít. mladých ery se zbytkovým obsahem RNA, modrofialové zbarvení

Morfologie erytrocytů

- změny tvaru ery

- terčovité erytrocyty
- sférocyty
- stomatocyty
- ovalocyty
- poikilocyty
- schistocyty
- echinocyty- neostré, krátké, až 20 výběžků
- akantocyty- ostré, delší, do 10 výběžků
- drepanocyty (srpkovité)
- slzičkovité erytrocyty

Morfologie erytrocytů

- buněčné inkluze v erytrocytech
 - bazofilní tečkování- nahromadění ribozomů
 - Howell-Jollyho tělíška- fragmenty DNA
 - Cabotovy prstence- zbytek jaderné membrány erytrocytů
 - Heinzova tělíška- agregáty hemoglobinu, které se dotýkají vnitřní membrány erytrocytu

Klasifikace anémií obecně

Morfologická

Patofyziologická

Pracovní +
předběžná diff. dg

Vyšetření

Nezbytná pro
zahájení cílené
terapie

Morfologická klasifikace

MCV:

↓ 84 fl - mikrocytární

84-95 fl - normocytární

↑ 96 fl - makrocytární

RDW :

> 15,2 - s anizocytózou

< 15,2 - homogenní

MCH:

28 - 34 pg

normochromní

< 28 pg hypochromní

Mikrocytární hypochromní anemie

- sideropenické
- fragmentační HA
- β -talasémie homozygot

RDW > 15,2

-
- ACD
 - β -talasémie heterozygot
 - sideroblastické

RDW < 15,2

Normocytární normochromní anemie

- incipientní sideropenické
- sy myelofibrózy

RDW > 15,2

-
- hereditární sférocytoza
 - aplastická anemie
 - ACD v počínajících stádiích
 - akutní poztrátová
 - sideroblastické

RDW < 15,2

Makrocytární normochromní anemie

- perniciozní anemie
 - těhotenské megaloblastové a.
 - sideroblastické a.
 - AIHA
-

RDW > 15,2

- AA
- MDS
- ci jater, hypotyreóza

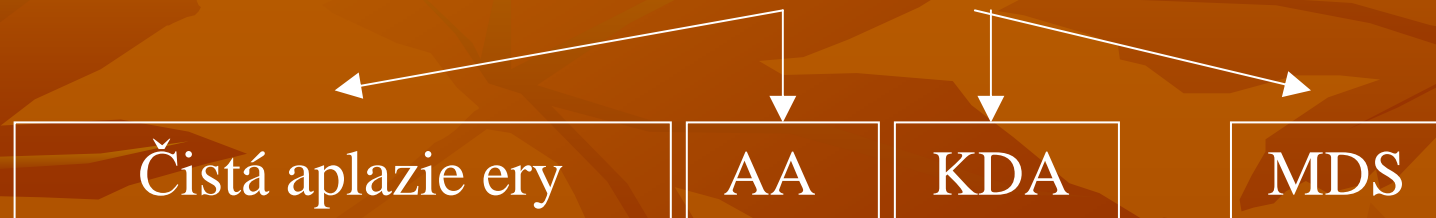
RDW < 15,2

Patofyziologická klasifikace

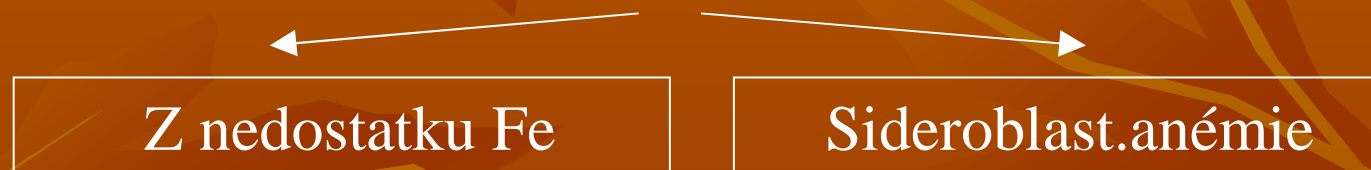
1. Anemie z poruchy tvorby erytrocytů
2. Anemie ze zvýšené ztráty erytrocytů
3. Akutní posthemorhagická anemie

Anemie z poruchy tvorby erytrocytů

1. Porucha proliferace a diferenciace



2. Porucha syntézy hemu



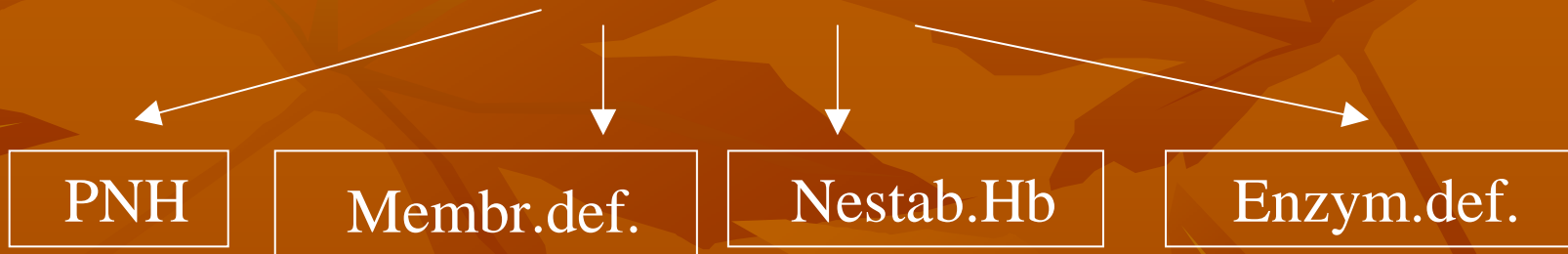
3. Porucha syntézy DNA: megaloblastové

4. Porucha syntézy globinu



Anemie ze zvýšené ztráty ery

Korpuskulární HA



Extrakorpuskulární HA



Prevalence různých typů anemie u dospělých

Sideropenická anemie 25 %

Anemie chronických chorob 25 %

Akutní posthemoragická a. 25 %

Megaloblastické anemie 10 %

Hemolytické anemie < 10%

Selhání kostní dřeně < 10%



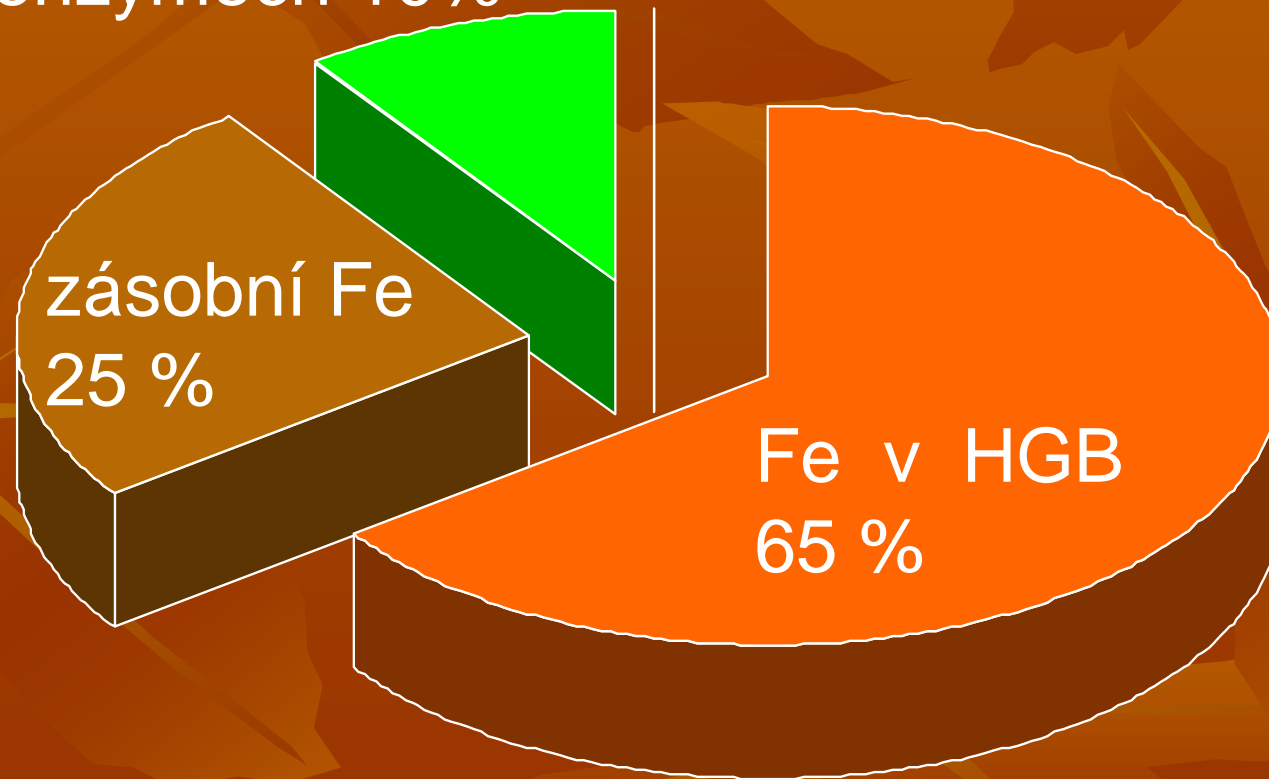
Sideropenická anemie

Rozložení Fe v lidském organismu

celkový obsah 4 g

Fe v enzymech 10%

transportní Fe 0,1 %



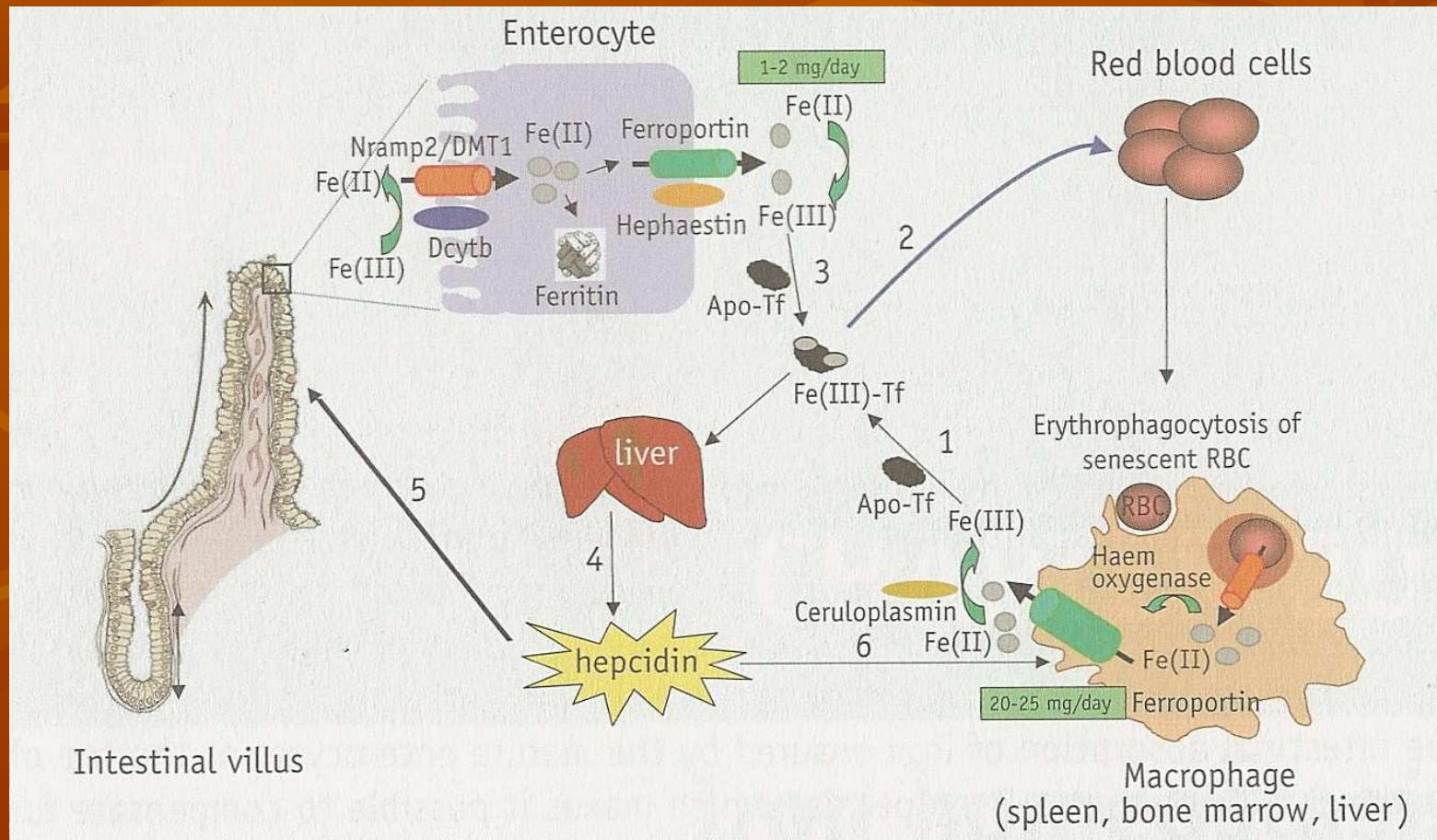
zásobní Fe
25 %

Fe v HGB
65 %

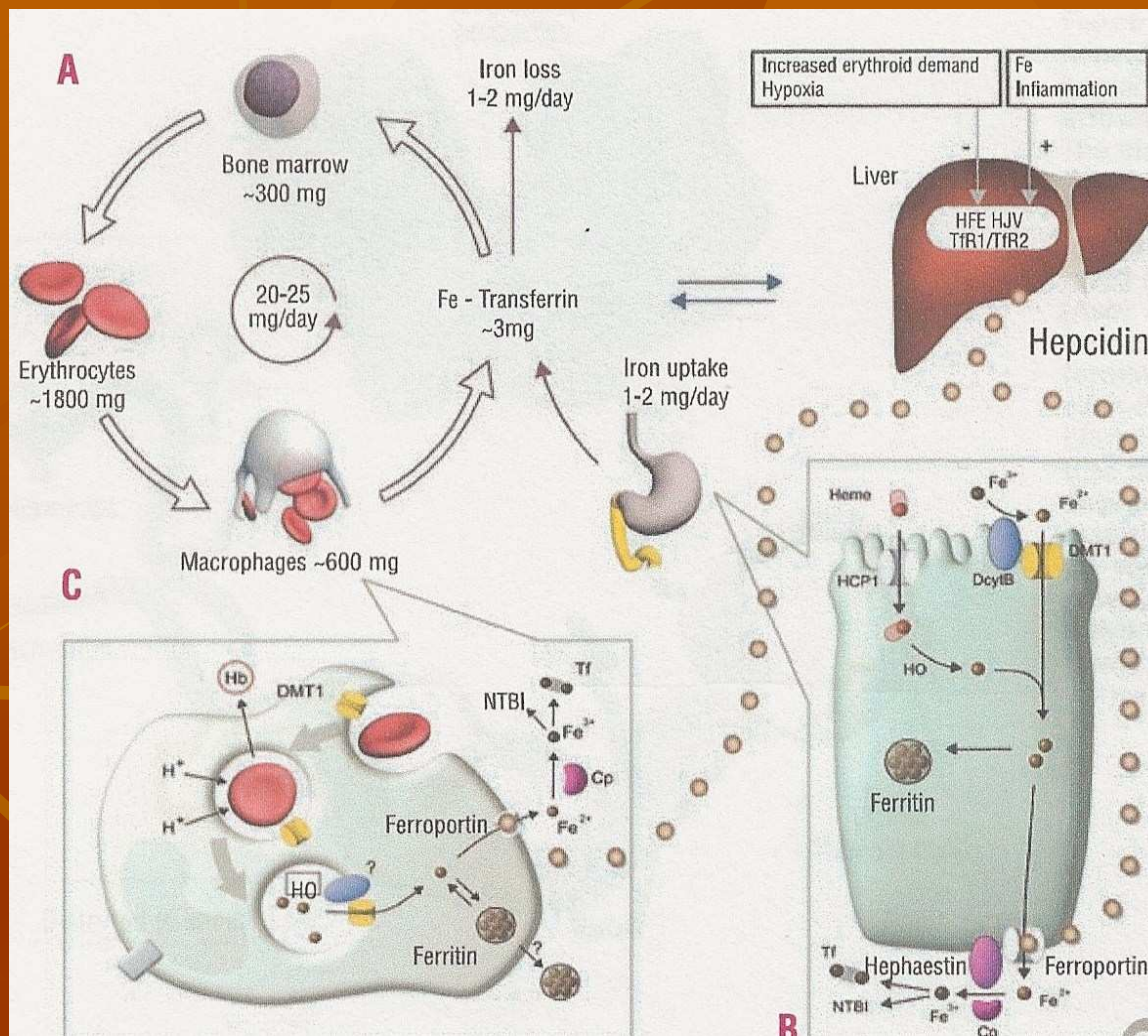
Příjem Fe ve stravě

- Denní příjem Fe ve stravě 10-20 mg
- Resorbované množství 10 %
- Faktory podporující vstřebávání anorg. Fe
 - vitamin C
 - bílkoviny masa
- Faktory inhibující vstřebávání Fe
 - fytáty : cereálie, oříšky, luštěniny
 - polyfenoly : čaj, zelenina, luštěniny
 - rostlinné bílkoviny : sója, oříšky
 - vápník : mléko, sýry, kalcium

Homeostáza Fe



Homeostáza Fe



(Kemna E.H.J.M. et al. Hepcidin: from discovery to diferencial diagnosis. 2008)

Nedostatek železa

3 stupně nedostatku Fe:

- **Prelatentní sideropenie**- postupné snižování zásob Fe, není ovlivněna dodávka Fe do erytroblastů KD
- **Latentní sideropenie**- zásoby Fe jsou vyčerpány, snížena dodávka pro erytropoezu, není anemie
- **Manifestní sideropenie**- rozvoj anemie z nedostatku Fe

Rozlišení stádií deficitu Fe

Prelatentní Latentní Manifestní

Fe	<i>umol / l</i>	norm.	< 12	< 10
CVK-Fe		norm.	> 70	> 74
Sat _{CVK-Fe}	%	norm.	< 15	< 10
Ferritin		< 20	< 15	< 10
<i>norma 20-200 ug / l</i>				
Zásobní Fe		lehce ↓	středně ↓	výrazně ↓
Fe v ery		norm.	lehce ↓	výrazně ↓

Indexy erytrocytů podle stupně deficitu Fe

	Prelatentní	Latentní	Manifestní
MCV	norm.	78 - 83	< 78
MCHC	norm.	norm.	< 320
MCH	norm.	25 - 28	< 25

Ferritin a diagnóza deficitu Fe

- Koncentrace ferritinu v séru je nejvýznamnější hodnotou pro diagnózu deficitu Fe
- Ferritin je však také protein akutní fáze!
 - nemusí být snížený u chronického zánětu
 - ferritin > 100 ug/l činí deficit Fe nepravděpodobným
- Diagnóza deficitu Fe při zánětu nebo nádoru
 - snížená saturace transferinu
 - vyšetření kostní dřeně
 - terapeutický test: léčba Fe po dobu 3 týdnů

Hodnocení nehemového Fe v kostní dřeni

siderocyty

erythrocyty se zelenomodrými
granuly v cytoplazmě

sideroblasty

erythroblasty (polychromní)
1-3 granula (norma 20-60%)

prstenčité
sideroblasty

četná zrnka vytvářejí kolem
jádra prstenec

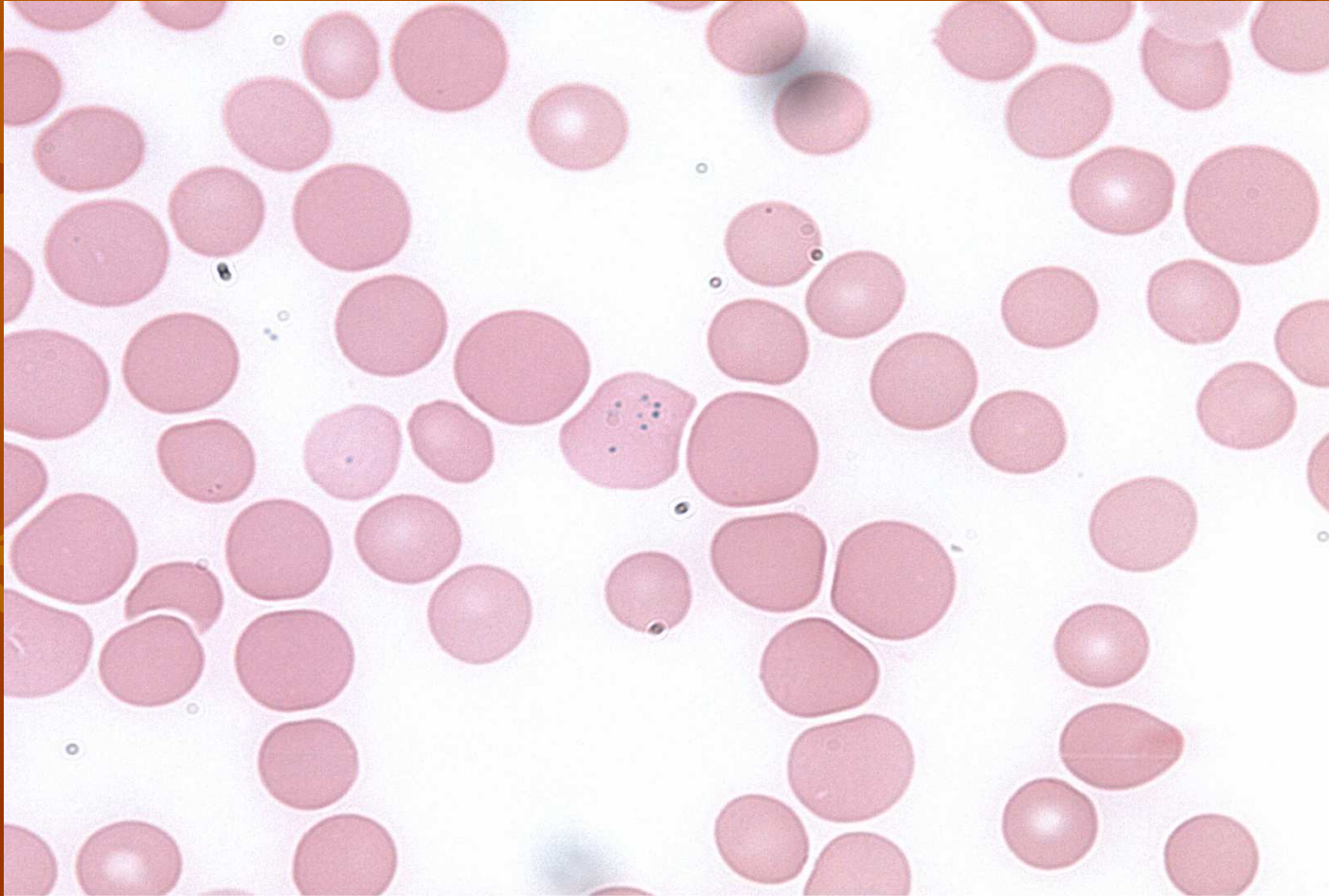
siderofágy

makrofágy

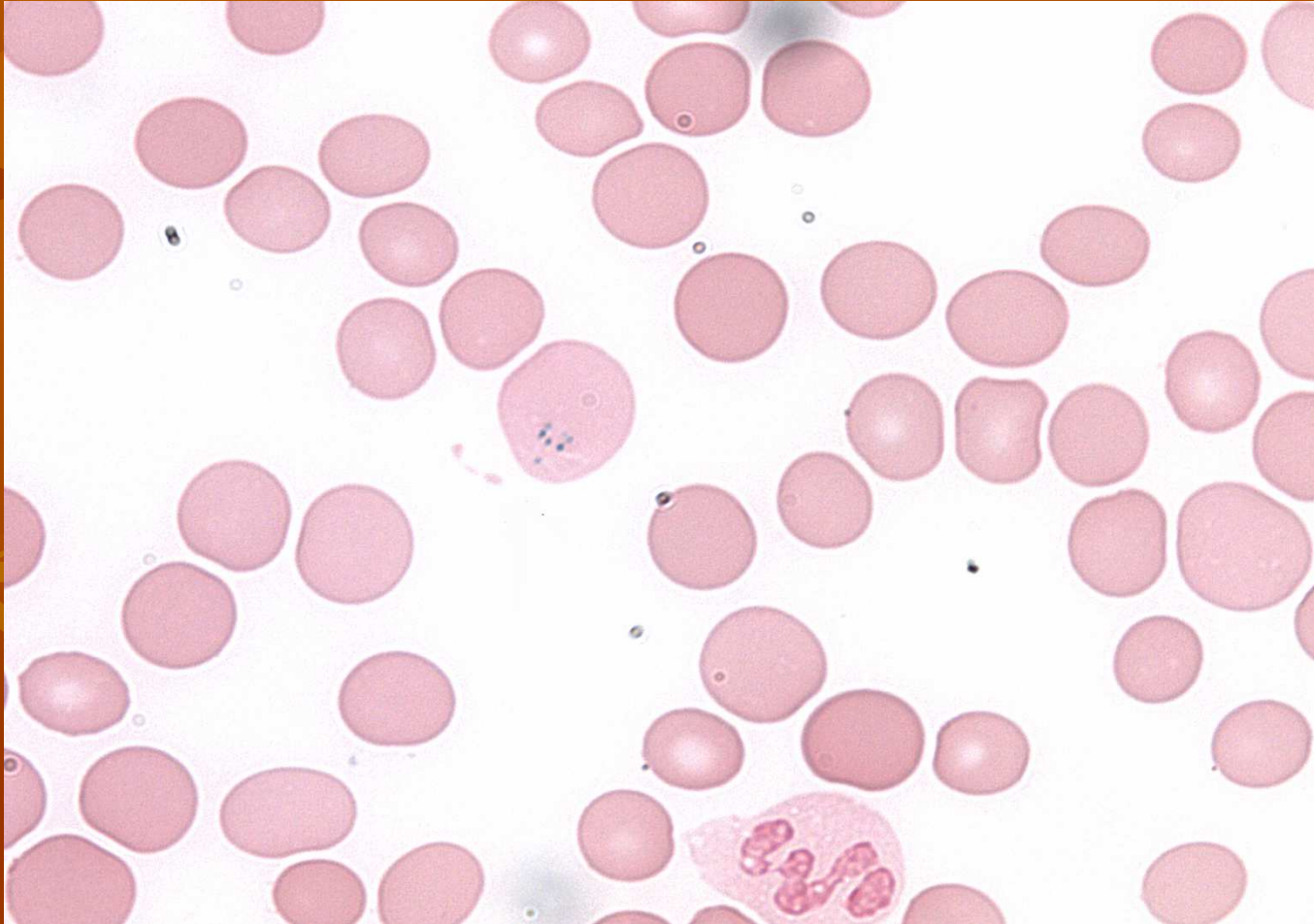
extracel. Fe

přítomno, ojedinělé nebo
nepřítomno

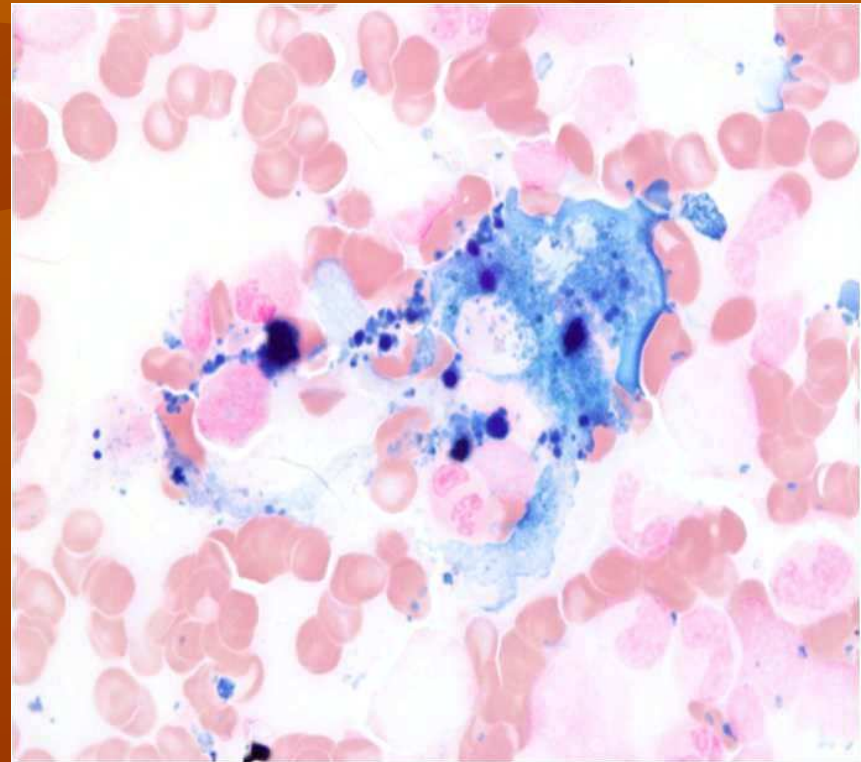
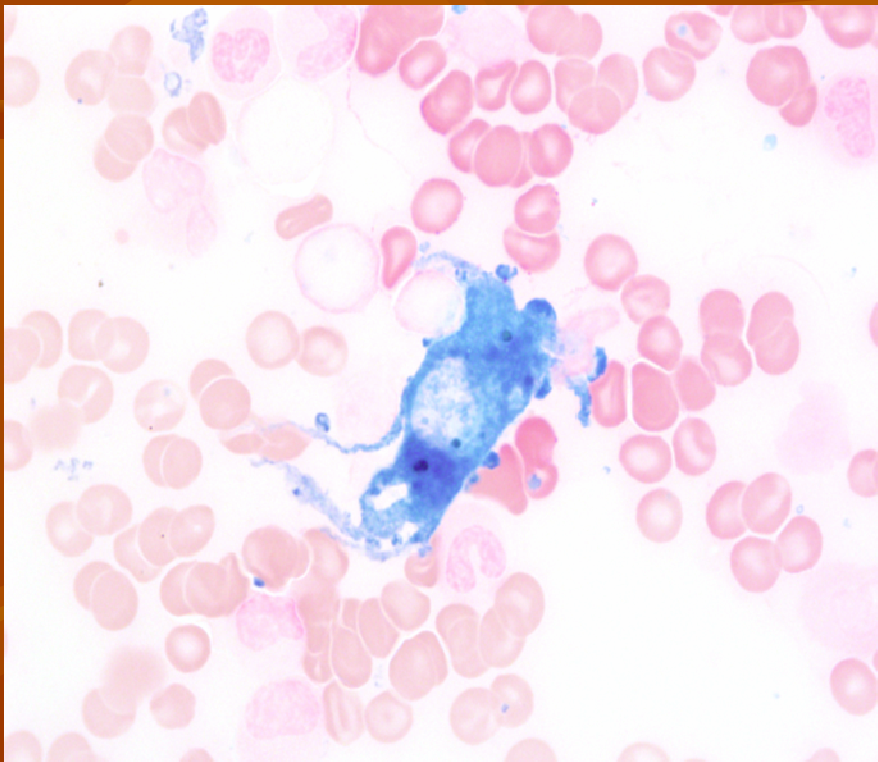
Siderocyty



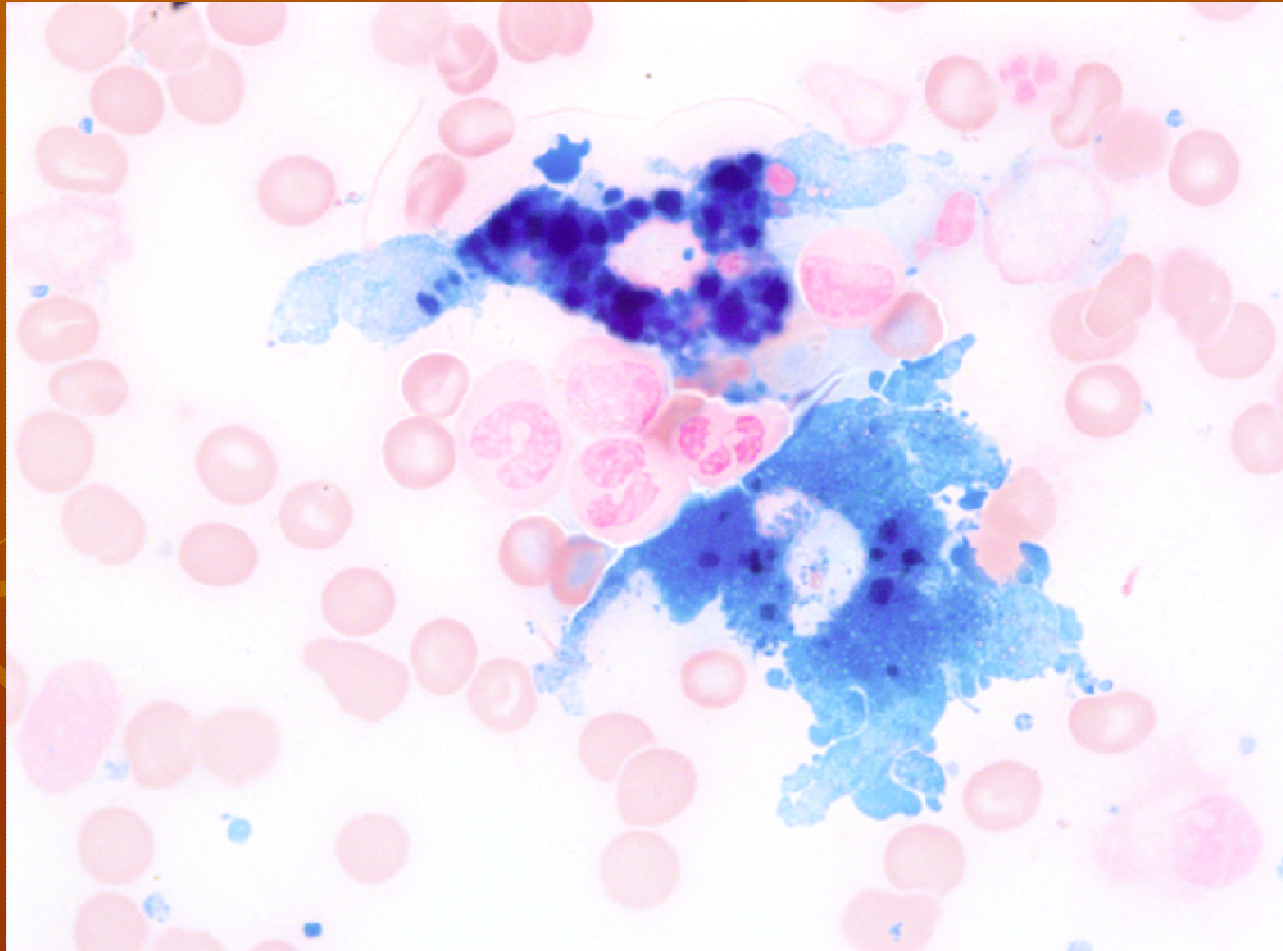
Siderocyty



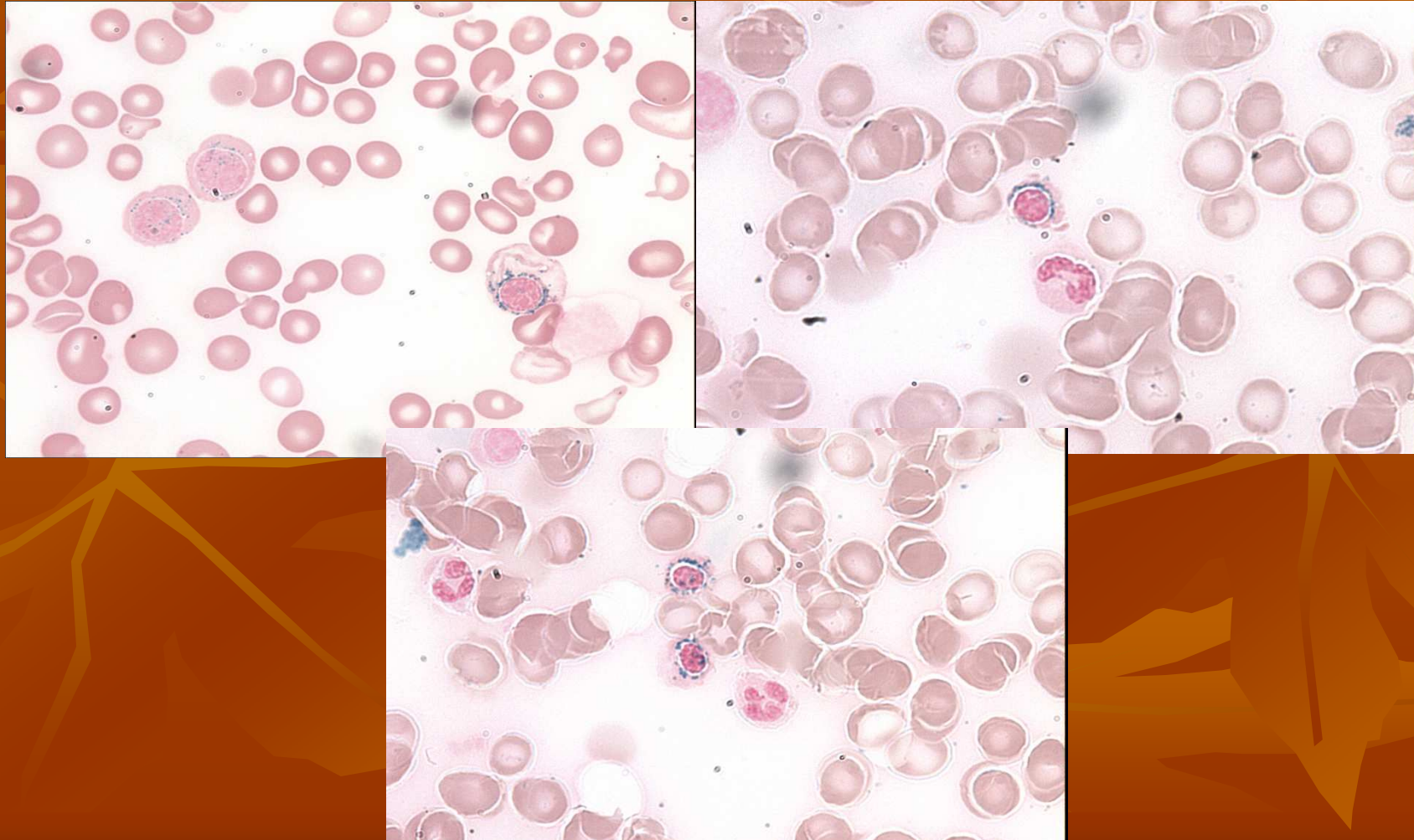
Zásobní Fe (ACD)



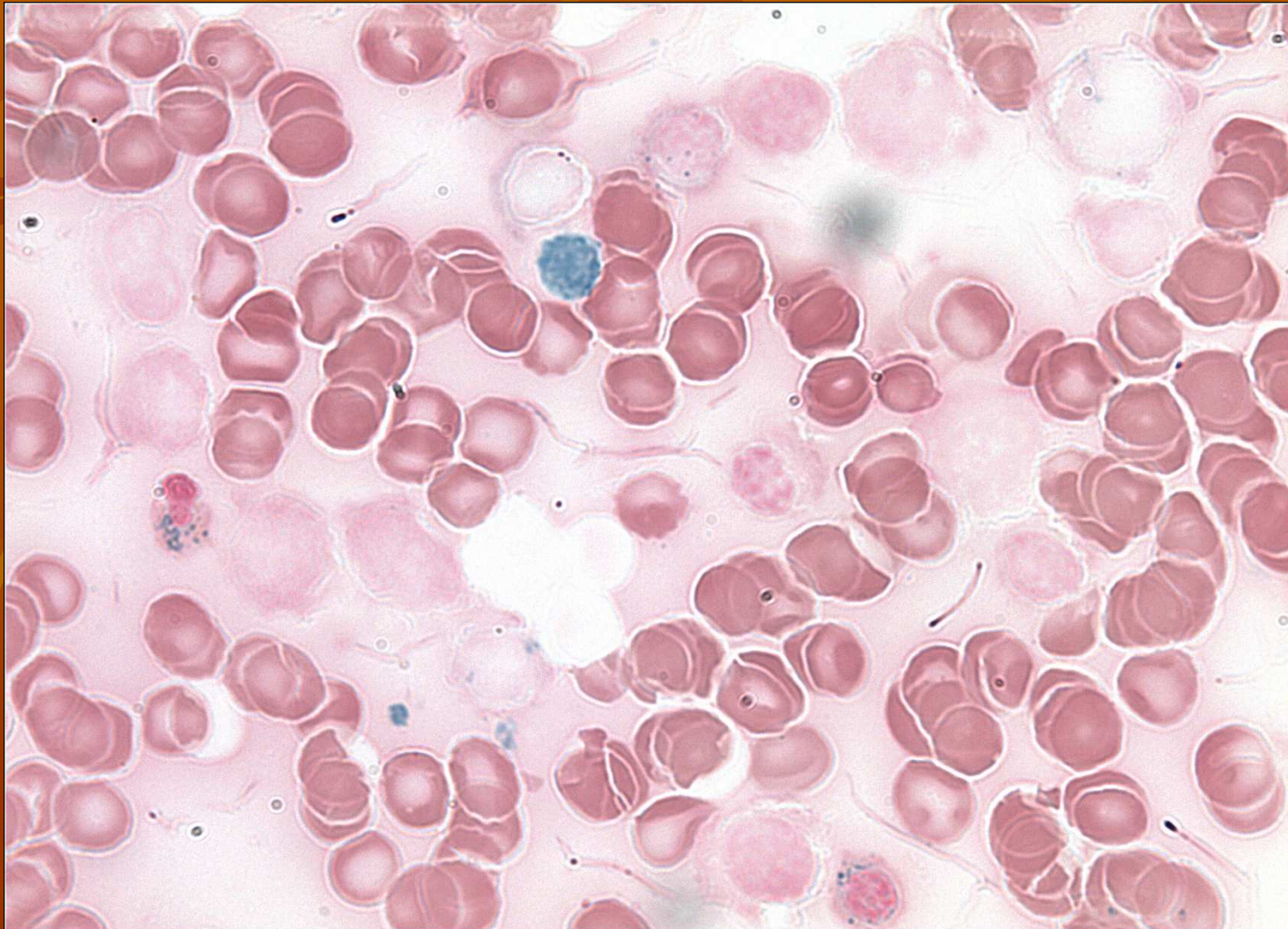
Zásobní Fe (ACD)



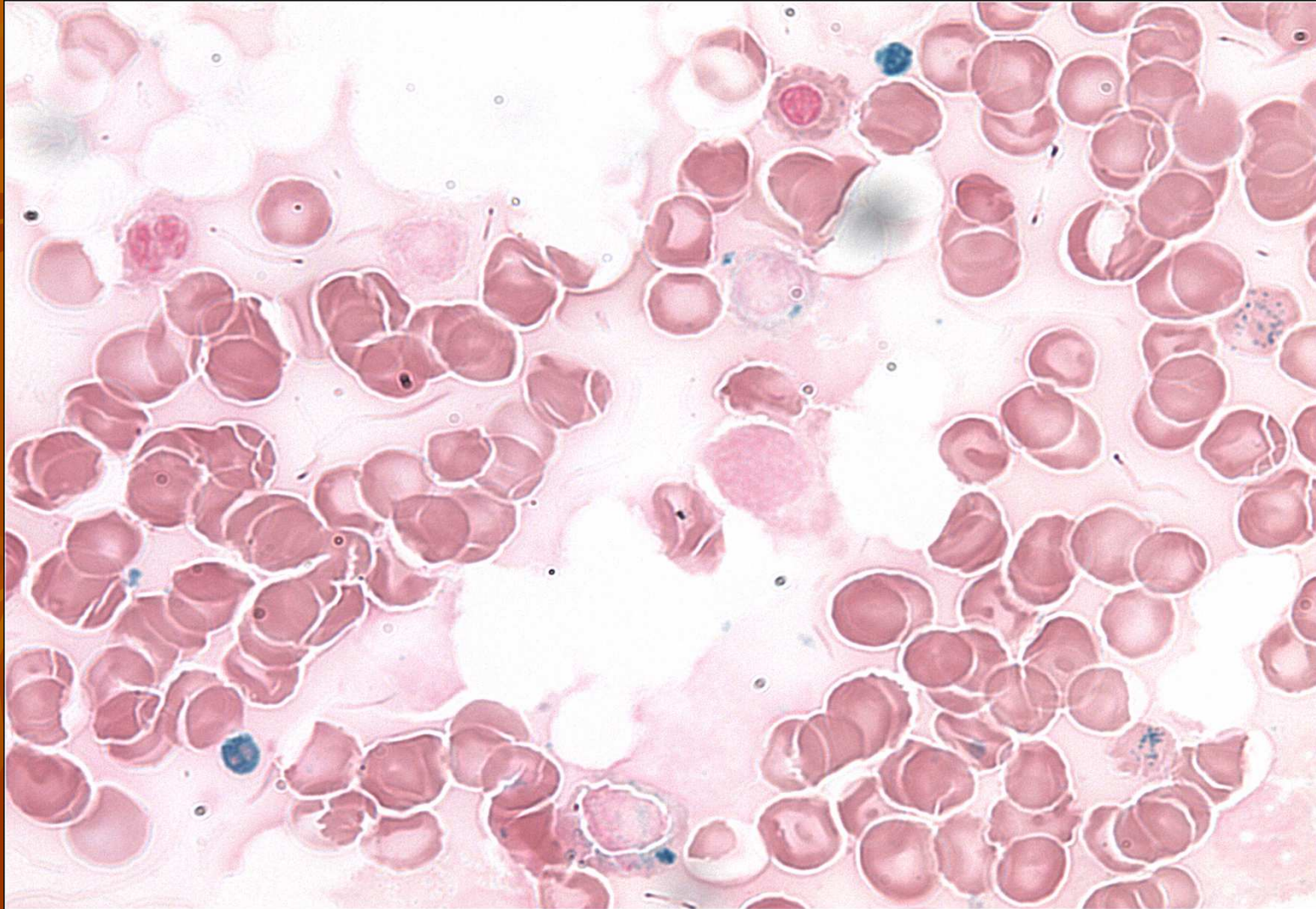
Prstenčité sideroblasty



Extracelulární Fe



Extracelulární Fe



Další laboratorní známky sideropenické anemie

- Anizocytóza, poikilocytóza, anulocyty
- Počet retikulocytů normální / mírně zvýšený
- V kostní dřeni snížený počet siderofágů i sideroblastů
- Zvýšená hladina solubilních receptorů transferinu (neovlivněna reakcí akutní fáze)
- Počet trombocytů bývá zvýšen (cca $400 \times 10^9/l$)

Solubilní transferinové receptory

- transferinový receptor - na membráně erytroidních prekurzorů
 - přenos komplexu „Fe- transferin“ do nitra buňky
 - více než 80% hladiny sTfR v séru z erytroidních prekurzorů (výše odráží intenzitu erytropoezy)
 - u ACD snížení exprese TfR na povrchu erytroidních prekurzorů
- sTfR nejsou ovlivněny zánětem, nádorem
- neumožňuje spolehlivé odlišení ACD a sideropenické anemie
- účelnější je výpočet tzv. transferin. receptor/ferritinový index (TfR/F-index = $S\text{-sTfR}/\log S\text{-ferritin}$)...senzitivní a specifický ukazatel stavu funkčního železa

(Fitzsimons a kol. Erythroblasts iron metabolismu and serum soluble transferin receptor values in the anaemia od rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 2002)

- index málo senzitivní a specifický, upřednostňována Perlsova reakce v KD

(Wians a kol. Discriminating between iron deficiency anaemia and anaemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs. transferrin receptor concentration. Am J Clin Pathol, 2001)

Příznaky sideropenické anemie

- Únava, závratě, palpitace, dušnost, bolesti hlavy, ospalost, zimomřivost
- Poruchy chování
 - iritabilita, ztráta pozornosti, zájmu
- Poruchy imunity
 - náchylnost k infekcím
- Pika (tendence k požívání neobvyklých substancí)
 - led, hlína, omítka
 - potravinová pika : syrové brambory, celer, petržel

General Symptoms of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia

Tiredness, exhaustion



Nervousness, impaired concentration, forgetfulness, amnesic aphasia



Depressive moods, psychic lability



Headache in the morning



Increased sensitivity to cold, increased susceptibility to infection



Loss of appetite



Reduced performance



Klinické příznaky sideropenické anemie

- Rýhované nehty, lomivé nehty, koilonychie
- Vypadávání vlasů
- Recidivující afty ústní sliznice
- Suchá kůže, pruritus
- Plummer-Winsonův syndrom
 - atrofie sliznic jazyka, pharyngu, jícnu
 - pálení jazyka, odynofagie
- Ragády ústních koutků

Klinické příznaky sideropenické anémie - obrazem

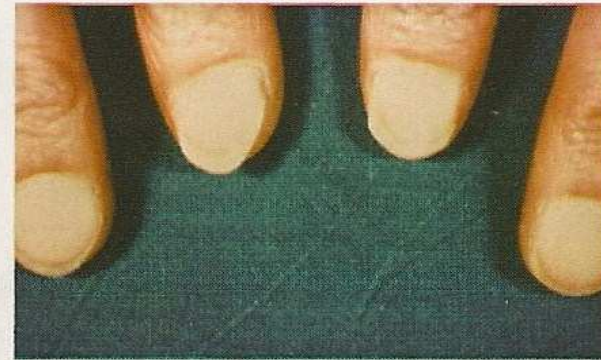
Clinical Signs of Iron Deficiency Anemia (source: Hoffbrand et al. 2003)



Dirty brown skin color



Angular stomatitis



Longitudinal grooves in finger nails



Smooth tongue



Typical spoon nails



Pallor of conjunctiva

Gastrointestinální příčiny sideropenické anemie

- Léky
 - nesteroidní antireumatika, salicyláty, antikoagulancia
- Nádory žaludku, střeva, jícnu
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Céliakie
- Esofagitida, peptický vřed
 - jsou běžnými příčinami manifestního krvácení
 - ale neobvyklými příčinami okultního krvácení
- Teleangiektázie v oblasti GIT

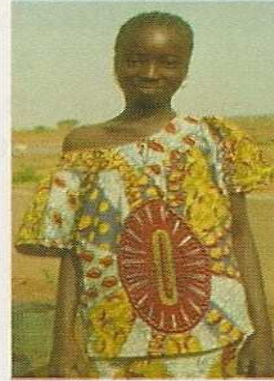
Risk Groups for Iron Deficiency



Small children up to 2 years old (in wider sense up to preschool age)



Pregnant women



Girls after start of menstruation, young women



Elderly

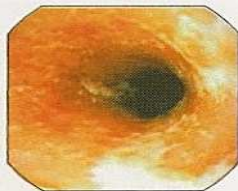


(Especially female) competitive athletes

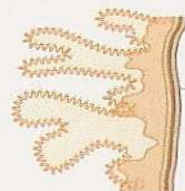


Vegetarians

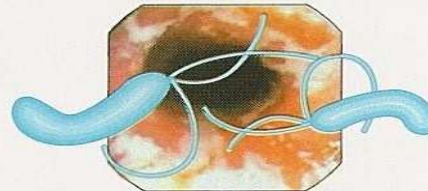
People with diseases in which iron absorption is reduced or which are accompanied by a chronic loss of blood, e.g.



Chronic inflammatory bowel disease



Celiac disease



Gastroduodenal ulcer (*Helicobacter pylori*)



Chronic blood loss (gastrointestinal, hematuria)

The background of the slide is a solid dark brown color with a pattern of lighter brown, semi-transparent autumn leaves scattered across it. The leaves have detailed vein structures and are oriented in various directions, creating a textured, organic feel.

Anemie chronických chorob

Definice anemie chronických onemocnění

- ACD (anaemia of chronic disease)
- označení pro specifickou skupinu získaných anemií vyskytujících se u řady chronických onemocnění (trvajících déle než 1-2 měsíce)
- nezahrnuje anémie z krevních ztrát, hemolýzy, infiltrace kostní dřeně
- obvykle nejsou řazeny anémie provázející chronická jaterní, ledvinná či endokrinní on. (multifaktoriální etiologie, ACD je jen jednou z kauzálních příčin)

Anemie chronických onemocnění

- poprvé popsána v 30. letech 20. století
- plně charakterizována až v 50. letech Cartwrightem a Wintrobem
- nejčastější typ anemie u hospitalizovaných pacientů a nemocných v pokročilém věku
- vysoká incidence, druhý nejčastější typ anemie po sideropenické anemii
- výskyt u více než 1/2 nemocných s ca, u zánětlivých stavů incidence klesá
- mezioborový problém
- často zaměňována za sideropenickou anemii a nesprávně léčena

Etiologie anemie chronických onemocnění

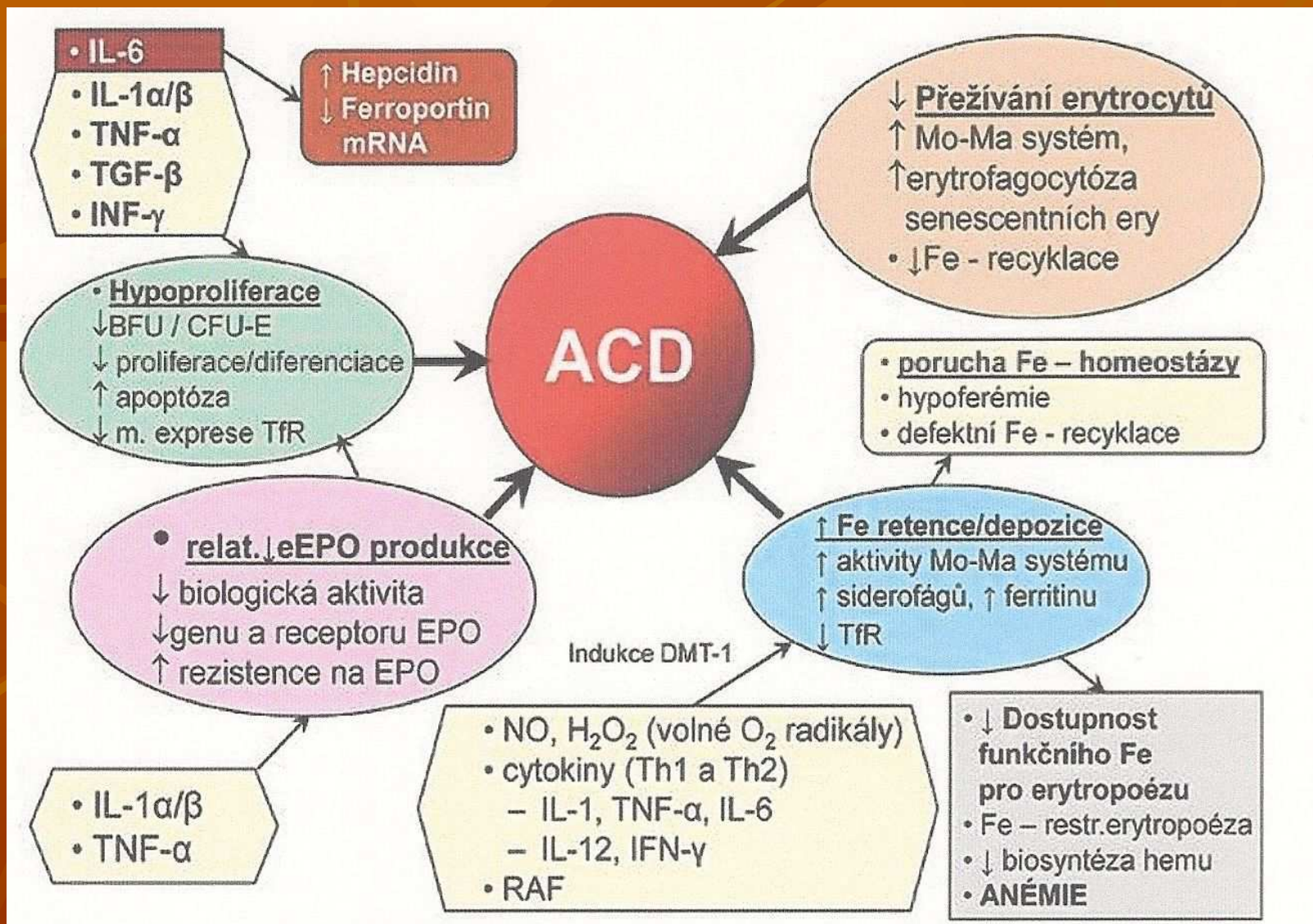
- *Chronické infekce* (osteomyelitida, chronický zánět ledvin a močových cest, infekce HIV, chronické kožní procesy- dekubity, bércové vředy...)
- *Chronické neinfekční zánětlivé stavy* (systémové onemocnění pojiva, nespecifické střevní záněty, glomerulonefritidy...)
- *Nádorová onemocnění* (solidní nádory a hematologické malignity)
- *Traumatické a pooperační stavy* (poškození teplem, stavy po transplantaci orgánů, chronické rejekce)

Patogeneze anemie chronických onemocnění

- *Zvýšená produkce zánětlivých cytokinů* (TNF α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 a IFN γ)
- *Zvýšená produkce hepcidinu v játrech* (centrální regulační protein pro metabolismus železa)



- vazbou zvýš. množství hepcidinu na feroportin I na bazální vrstvě enterocytů resp. monocyto-makrofágového systému je blokován přenos Fe přes tyto buněčné membrány a vzniká jeho relativní nedostatek pro erytropoezu
- suprese erytroidních progenitorů (BFU-E) i prekurzorů (CFU-E) pod vlivem IL-1, TNF α , IFN γ a α -1 antitrypsinu (ale i vliv snížené dostupnosti Fe)
- je redukována tvorba endogenního erytropoetinu, resp. vzniká jeho relativní nedostatek – IL-1, TNF α
- vzniká parciálně inefektivní erytropoeza a erytrofagocytóza- TNF α , přežívání erytrocytů je obvykle zkráceno

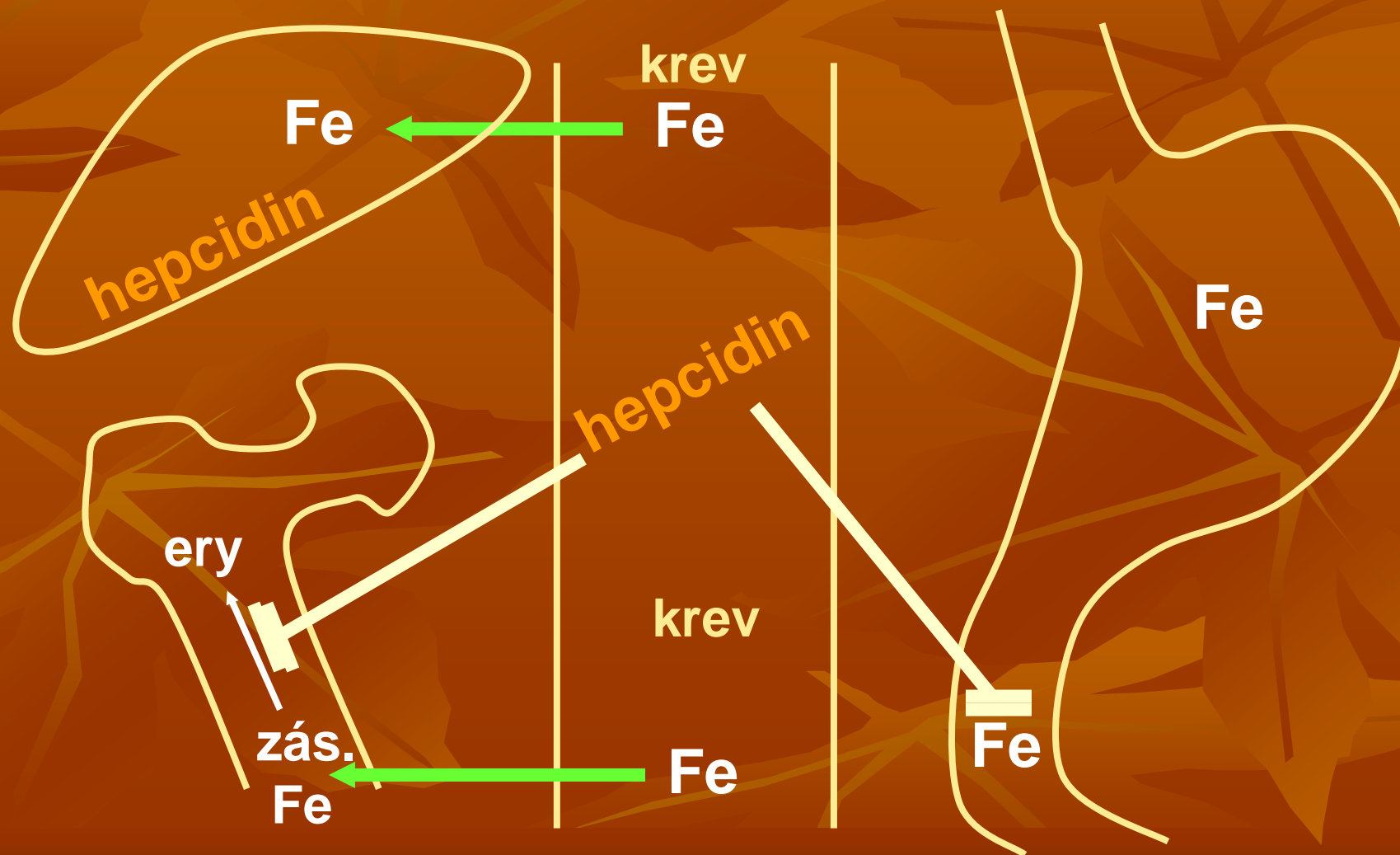


Hepcidin

- klíčová role při rozvoji ACD

- klíčový dynamický regulátor homeostázy železa
- podílí se na procesu rychlé degradace ferroportinu (transmembránový přenašeč Fe) v buňkách (makrofágy, enterocyty, hepatocyty)
- produkován v játrech
 - při zánětu a u nádorů (působením IL-6)
 - při vysokém přívodu Fe
- negativní regulátor procesu absorpce Fe v enterocytech a uvolňování Fe v monocyto-makrofágovém systému
- pokles hladiny Fe v krvi může být přitom mechanismem přirozené imunity - antimikrobiální peptid

Účinek hepcidinu na přesuny Fe v organismu



Problémy diferenciální diagnostiky mezi anemií sideropenickou a anemií chronických chorob

A. sideropenická
mikrocytární
hypochromní

zpočátku může být
normocytární
normochromní

A. chronických chorob
normocytární
normochromní

30% nemocných
má MCV <84 fl
50% nemocných
má MCHC <320 g/l

Diferenciální diagnostika

mezi a.sideropenickou a a.chron.chorob

A. sideropenická

ACD

Fe	nízké	nízké
CVK	vysoká	norm./nižší
Sat.	velmi nízká	snížená
Ferritin	nízký	norm./vysoký
Siderobl.KD	0	5 - 20 %
Sol.rec.transf.	vysoké	norm./nízké

Diagnoza deficitu Fe při a.chr.chor.

saturace transferinu Fe

snížená

resorpční křivka Fe

zvýšená

erytrocytární Zn-protoporfyrin

zvýšený

marker Fe-deficitní erytropoezy

hypochromní ery v perif. krvi

> 10 %

marker Fe-deficitní erytropoezy

norma < 2,5%

ferritin v séru

< 50 µg/l

solubilní receptory transferinu

zvýšené

problém standardizace metody

před léčbou EPO

Fe v kostní dřeni

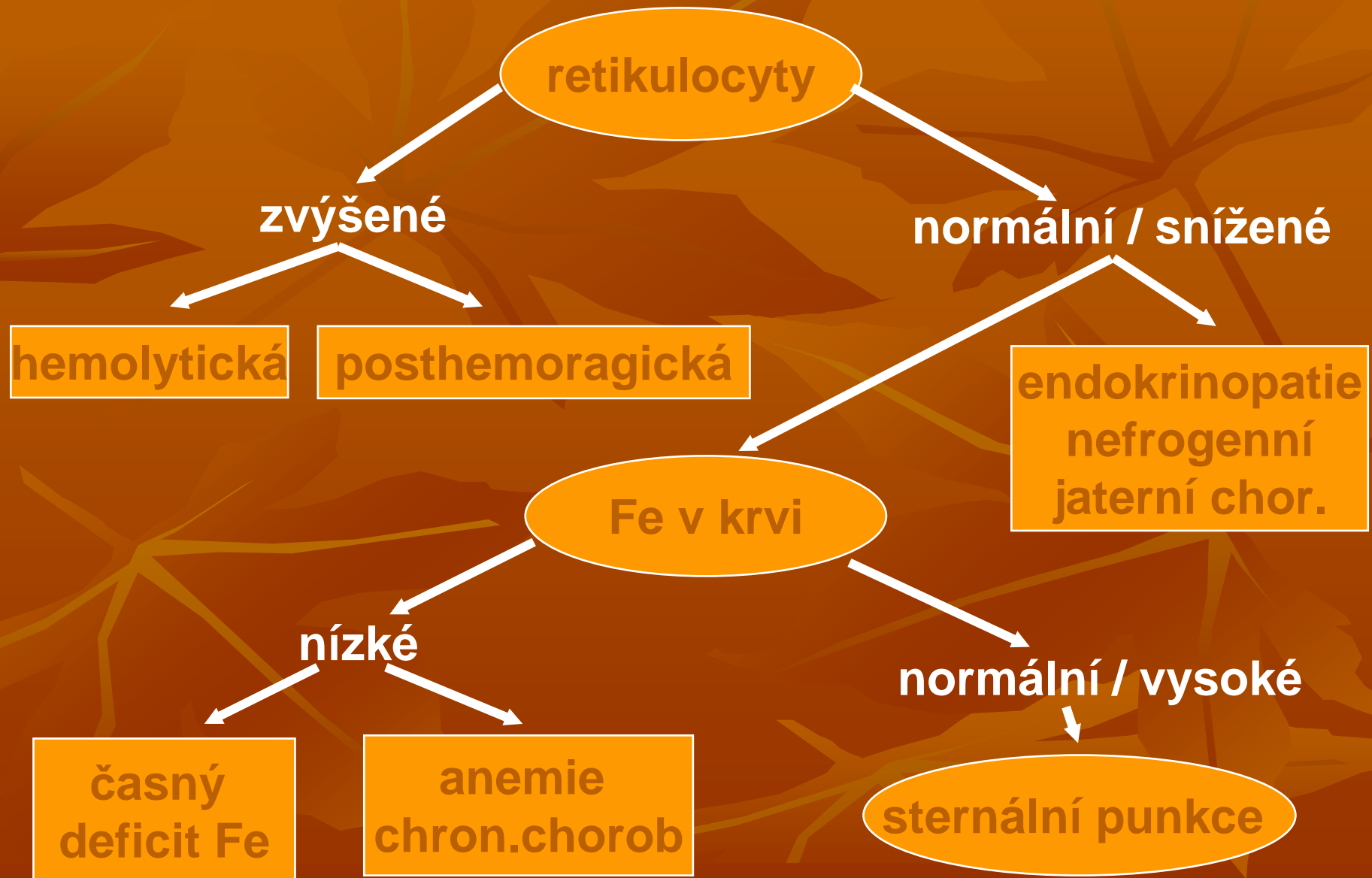
snížené

zlatý standard

Další známky anemie chronických chorob

- Není výrazná anizocytóza
- Dřeň je normálně buněčná (nejsou-li metastázy)
 - není zmnožení erythropoezy
- Fe v makrofázích kostní dřeně je normální nebo i zvýšené (makrofágy vyplněné železem)
- Na rozdíl od anemie sideropenické
 - resorpční křivka Fe není zvýšená
 - solubilní receptory transferinu nejsou zvýšené
- Je-li u anemie chronických chorob ferritin $< 50 \text{ ug/l}$, je pravděpodobný současný deficit Fe

Normochromní normocytární anemie



The background of the slide is a solid dark brown color with a pattern of lighter brown, stylized autumn leaves scattered across it. The leaves have prominent veins and are oriented in various directions, creating a textured, organic feel.

Makrocytární anemie

Rozdělení makrocytárních anemií

MCV > 96 fl

- **Megaloblastické**

- porucha syntézy DNA

- deficit vitamínu B₁₂ / kyseliny listové

- 30-50% všech makrocytárních anemií

- vrozené poruchy syntézy DNA

- léky indukovaná

- methotrexat, cytosin-arabinosid, cyklofosfamid

- toxická porucha syntézy DNA (arsen)

- **Nemegaloblastické**

- syntéza DNA není porušena

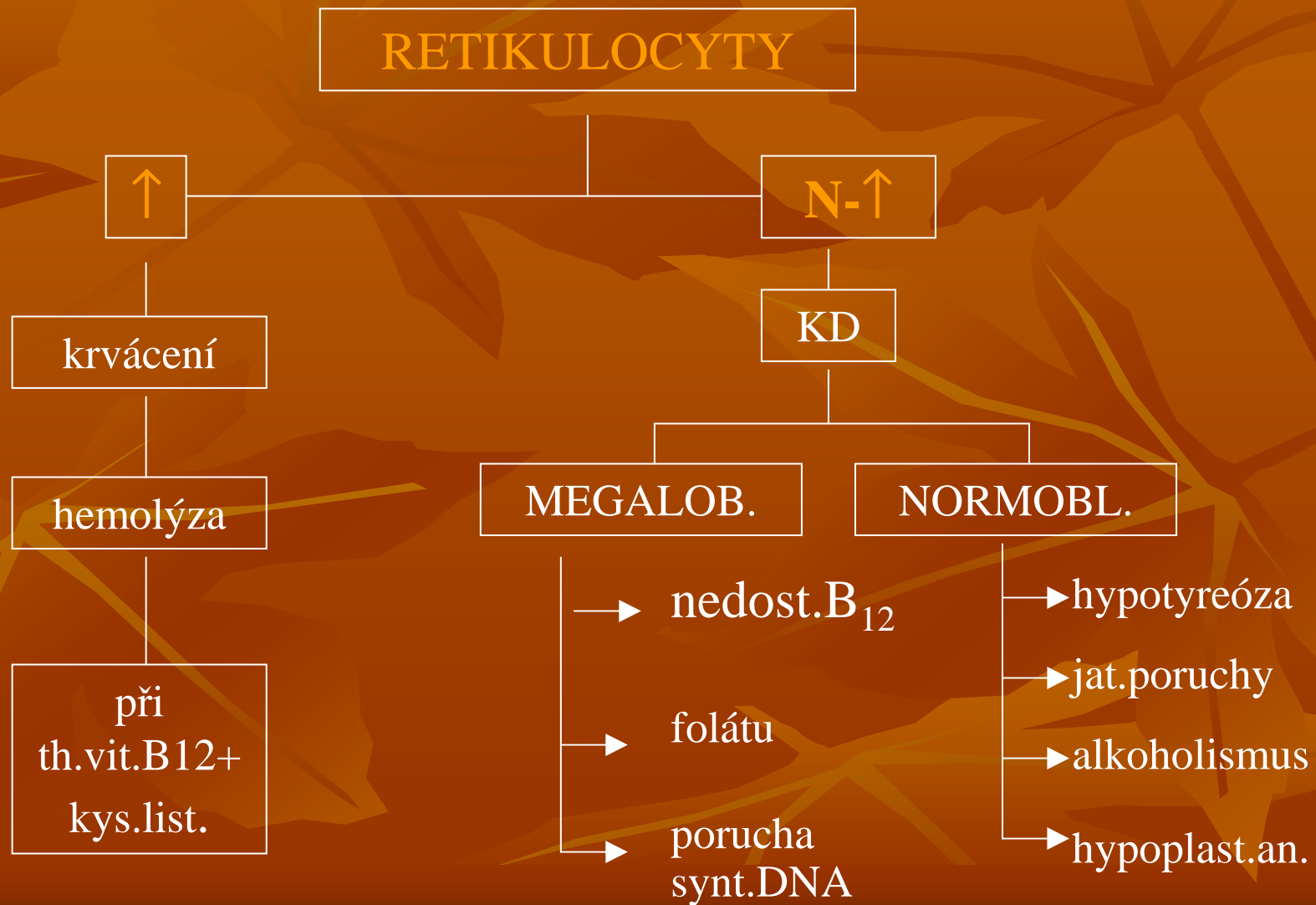
Megaloblastové anémie

skupina anem.sy různé patogeneze vyznačující se megaloblastovou přestavbou v KD

Etiologie:

- porucha metabolismu vit. B₁₂ nebo kys. list.
- porucha syntézy DNA - působení léků (antimetabolity, cytostatika)
- porucha v genetickém vybavení bb. (MDS)

Makrocytární anémie - schéma



Nemegaloblastové makrocytární a.

- akcelerovaná erythropoeza
 - hemolytické anemie
 - posthemorrhagické anemie
- zvětšený povrch erytrocytů
 - jaterní choroby, obstrukční ikterus
 - splenektomie
- dysplastické anémie
- alkoholismus (makrocytoza i bez anemie)
- hypothyreoza
- CHOPN
- artefakt (hyperglykémie, vysoká leukocytoza)

Perniciozní anemie

- vysoký výskyt ve Skandinávii
 - incidence 10 / 100 tis. obyv.
- průměrný věk při dg. 60 let
 - zřídka před 30.rokem věku
- ženy / muži 1,4:1
- průměrná doba od počátku příznaků do diagnózy 15 měsíců

Klinické příznaky perniciozní anemie

Klasická triáda příznaků na počátku

- slabost
- bolavý jazyk
- parestezie

Hlavní klinické příznaky při zjištění dg perniciozní anemie

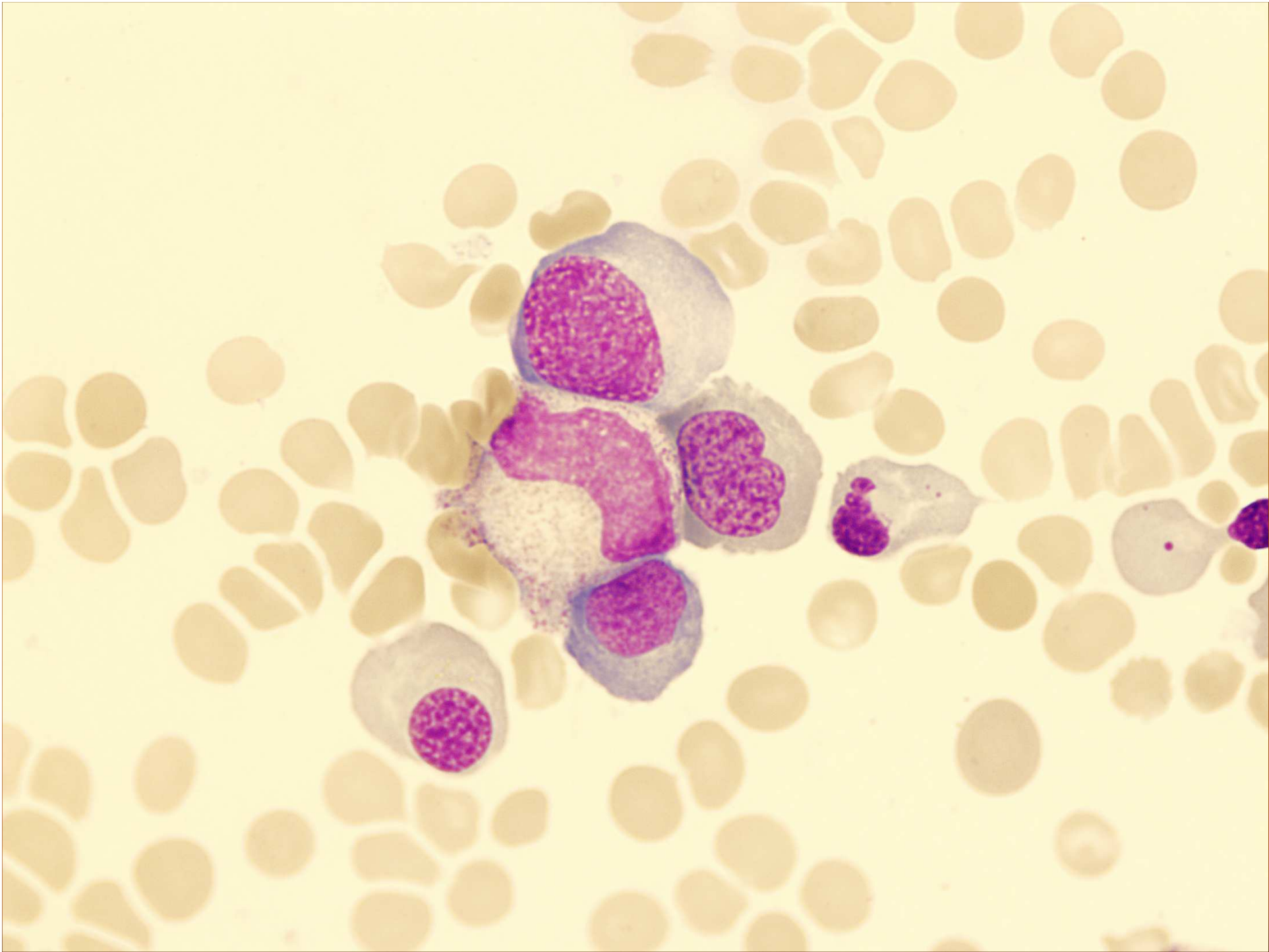
■ příznaky anemie	58%
■ parestesie	13 %
■ zažívací potíže	11 %
■ bolavý jazyk / ústa	7 %
■ ztráta hmotnosti	5 %
■ poruchy chůze	3 %
■ ostatní	3 %

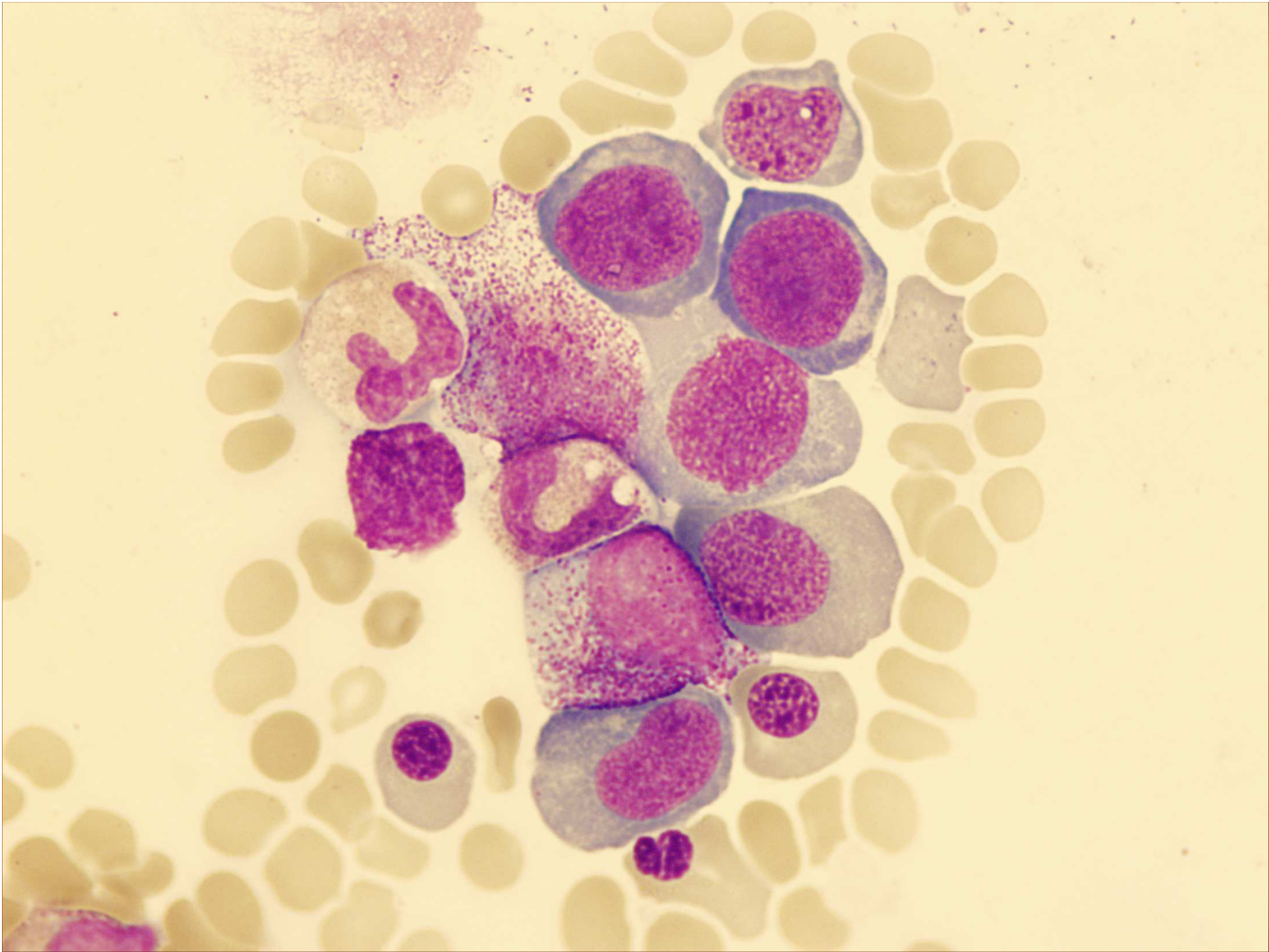
Objektivní nález u perniciozní anemie

- světle žlutá kůže
- jazyk vzhledu syrového masa
- neurologické projevy
 - poruchy rovnováhy
 - výrazná slabost
 - spasticita

Laboratorní nález u perniciozní anemie

- makrocytoza předchází anemii
 - MCV 110-130 fl (až 160 fl)
 - MCHC v normě
- leukopenie, neutropenie
- trombocytopenie
 - abnormální tvary / velké trombocyty
- Fe v séru středně zvýšené
- hyperplastická kostní dřeň
 - megaloblastická erythropoeza





Protilátky u perniciozní anemie

- proti parietálním bb. 84 %
 - v séru
 - v žaludeční šťávě
 - zdraví muži v séru 5-10 %
 - zdravé ženy v séru 15-20 %
- proti vnitřnímu faktoru 56 %
- proti štítné žláze 55 %

The background of the slide is a solid dark brown color with a pattern of lighter brown, stylized autumn leaves scattered across it. The leaves have prominent veins and are oriented in various directions, creating a textured, organic feel.

Hemolytické anemie

Laboratorní známky hemolýzy

nepřímý
bilirubin

LD

pokles
HGB

retikulocyty

makrocytóza

známky
destrukce
erytrocytů

známky
akcelerované
erythropoezy

extra-
vaskulární

intra-
vaskulární

volný HGB v séru
pokles haptoglobinu

Rozdělení hemolytických anemií

RA, OA, červený KO mikroskopicky

korpuskulární

osmotická
rezistence ery
snížená

extrakorpuskulární

přímý antiglobulinový test
PAT

pozitivní

negativní

autoimunitní

neimunitní

Korpuskulární hemolytické anemie

- vrozené a získané (jen PNH)
- podle povahy postižení ery
 - z poruchy membrány ery
 - z poruchy metabolismu erytrocytů
 - z poruchy struktury hemoglobinu

Hemolytické stavy s poruchou membrány erytrocytů

- hereditární sférocytóza
- hereditární eliptocytóza
- hereditární stomatocytóza
- hereditární akantocytóza
- paroxysmální noční hemoglobinurie

Hemolytické stavy s poruchou metabolismu erytrocytů

- snížená aktivita enzymů v ery- zkrácené přežívání ery
- genetické odchylky- bodové mutace, inserce, delece
 - defekty enzymů anaerobní glykolýzy- defekt pyruvátkinázy, hexokinázy
 - defekty enzymů glutationového metabolismu- defekt G-6-PDH, glutationsyntetázy a glutathionreduktázy
 - defekty enzymů nukletidového metabolismu

Hemolytické stavy z poruchy struktury hemoglobinu

- vrožené geneticky podmíněné poruchy primární struktury hemogl. řetězců – hemoglobinopatie
 - Hemoglobinopatie S
 - Hemoglobinopatie C
 - Choroby z Hb D,E
 - Choroby z nestabilních hemoglobinů
 - Hemoglobinopatie s hemoglobiny M
 - Hemoglobinopatie s hemoglobiny se zvýšenou afinitou ke kyslíku
 - Thalasemie alfa, beta

Thalasemie

- anémie způsobené poruchou tvorby jednoho nebo více polypeptidových řetězců hemoglobinu
- vrozená dědičná on.
- poškození alfa řetězce- alfa thalasemie
- poškození beta řetězce- beta thalasemie

Thalasemie- lab.nálezy

- mikrocytární hypochromní anémie
- anizocytoza
- poikilocytoza, bazofilní tečkování, terčovité erytrocyty, Howell-Jollyho tělíska
- haptoglobin snížen, zvýš. bili
- v KD lehká hyperplazie erytropoezy se zvýšenými zásobami železa

Extrakorpuskulární hemolytické anemie

- **Imunitní hemolytické anemie**

- způsobené alloprotilátkami- protilátky namířené proti antigenním strukturám ery

1. akutní (intravaskulární) hemolytické potransfuzní reakce

2. pozdní potransfuzní hemolytická reakce

3. hemolytické on. novorozence

Diferenciální diagnostika anemií z poruchy syntézy hemu

	a.sideropenická (IDA)	ACD	a. sidero blastická	thalasémie
S-Fe	↓	↓	↑	N- ↑
saturace transferinu	↓	↓- N	↑	N- ↑
S-ferritin (ug/l)	↓ (<20)	N- ↑	↑	↑
KD- sideroblasty	↓ (< 20%)	↓ (< 20%)	↑ (prstenčité)	N- ↑
KD- siderofágy	↓- 0	N- ↑	↑	N- ↑
S-sTfR	↑	N- ↓	↑	N- ↑
Elfo Hb	N	N	N	↑ Hb A2 N-↑ HbF

Extrakorpuskulární hemolytické anemie

- **Imunitní hemolytické anemie**
 - způsobené autoprotilátkami
 1. autoimunní hemolytická anemie s tepelnými protilátkami (70%)
 2. autoimunní hemolytická anemie s chladovými protilátkami (10%)
 3. paroxysmální chladová hemoglobinurie (2%)
 4. polékové hemolytické anemie (12%)

Extrakorpuskulární hemolytické anémie

- Neimunní hemolytické anémie

- z chemických a metabolických příčin-Cu, Pb, kyslík, jedy, nedostatek fosfátu
- z infekčních příčin- malárie, leptospiróza
- z fyzikálních příčin- popáleniny, umělé chlopně, extrakorporální oběh
- mikroangiopatické hemolytické anémie

Hereditární sferocytóza

- Prevalence 20 : 100.000
- U 95% případů je pozitivní rodinná anamnéza
- Ikterus častý po narození (30-50%), později variabilní, podobně jako anemie
 - hemolytické krize (ikterus, horečka, bolesti břicha)
- Splenomegalie u 75 %
 - bez hepatomegalie
- Bilirubinová lithiáza v dospělosti u 40-80 %

Autoimunitní hemolytická anemie

AIHA

AIHA
s tepelnými
autoprotilátami

IgG
nejsou monoklonální
neváží komplement
extravaskulární hemolýza

AIHA
s chladovými
autoprotilátkami

IgM
často monoklonální
váží komplement
intravaskulární hemolýza

AIHA s tepelnými protilátkami

základní onemocnění

- systémová zánětlivá onemocnění
 - SLE, RA, sklerodermie, ulcerózní kolitida
- lymfoproliferativní maligní choroby
 - CLL, lymfomy, MM, Waldenstrom
- choroby s poruchami imunity
 - AIDS

AIHA s tepelnými protilátkami

klinická manifestace

- klinické formy různé
 - mírná anemie
 - až fatální fulminantní hemolýza
- nevysvětlená horečka, bolest břicha, bolest hlavy, anorexie, zmatenost
- tromboflebitida

AIHA s tepelnými protilátkami

laboratorní obraz

- PAT (Coombsův test) pozitivní v 95 %
 - jen IgG 20-66 %
 - IgG+C3 24-63 %
 - jen C3 7-14 %
 - PAT negativní 1-4 %
 - IgA zprostředkovaná hemolýza

Mikroangiopatická hemolytická anemie, MAHA

PAT negativní hemolytická anemie

- Trombotická trombocytopenická purpura
TTP, m.Moschkowitz (1924)
- Hemolyticko-uremický syndrom, HUS
- Syndrom HELLP u těhotných žen

Patofyziologie TTP / HUS

- Destičkové tromby v mikrocirkulaci
 - vWF + trombocyty + malé množství fibrinu
 - terminální arterioly a kapiláry
 - subendoteliální hyalinní depozita
 - normální hladiny koagulačních faktorů
 - konzumpční trombocytopenie
- Mechanická hemolýza, PAT negativní
 - schistocyty v periferní krvi mají sníženou deformabilitu

Faktor von Willebrand (vWF) u TTP

- multimerní protein, syntetizovaný a skladovaný v endoteliálních buňkách
- poškozené endoteliální buňky uvolňují velké multimery vWF do krve
 - za normálních okolností jsou štěpené metaloproteázou ADAMTS13
- deficit metaloproteázy (u většiny pac. s TTP)
 - familiární
 - získaný
 - inhibující protilátka
 - uvolnění velkého množství multimerů vWF z poškozených endoteliálních buněk

TTP / HUS

příznaková pentáda

- MAHA
- trombocytopenie
- horečka
- akutní selhání ledvin
- neurologická symptomatologie

TTP / HUS

charakteristika syndromu

- mladý věk: průměr 42 roků (18-72)
- dříve zdraví jedinci
- akutní začátek choroby
- fulminantní průběh
- choroba může být smrtelná
 - většina úmrtí nastává do 48 hodin
- incidence stoupá



Aplastická anemie

Aplastická anemie

- selhání hematopoetických kmenových buněk ve své schopnosti sebeobnovy a udržování konstantního poolu kmenových buněk
- hypocelularita kostní dřeně
- periferní cytopenie
- imunitní mechanismy- inhibice T-lymfocyty protilátkami nebo lymfokiny

Aplastická anemie

charakteristika

- chronické selhání kostní dřeně
 - liší se od agranulocytózy
 - liší se od čisté aplázie červené řady
 - pure red cell aplasia
- prázdná / tuková kostní dřeň
- nízké procento CD34+ buněk v KD
- nízký počet kolonií při kultivaci CFU-GM

Aplastické anémie

- dělení

- podle vzniku

- vrozené (Fanconiho, Blackfanova-Diamondova)
- získané: idiopatické
sekundární

- podle závažnosti

- chronická cytopenie
- těžká aplastická anémie
- velmi těžká aplastická anémie

Těžká forma aplastické anemie nálezy v periferní krvi

- granulocyty $< 0,5 \times 10^9/l$
- retikulocyty $< 1 \%$
 $< 40 \times 10^9/l$
- trombocyty $< 20 \times 10^9/l$

Diferenciální diagnóza aplastické anemie

- akutní leukémie
- myelodysplastický syndrom
- perniciozní anemie
- paroxysmální noční hemoglobinurie
- Fanconiho vrozená anemie
- imunitní cytopenie

Telehematologie

<http://telemedicina.med.muni.cz/telehematologie/>