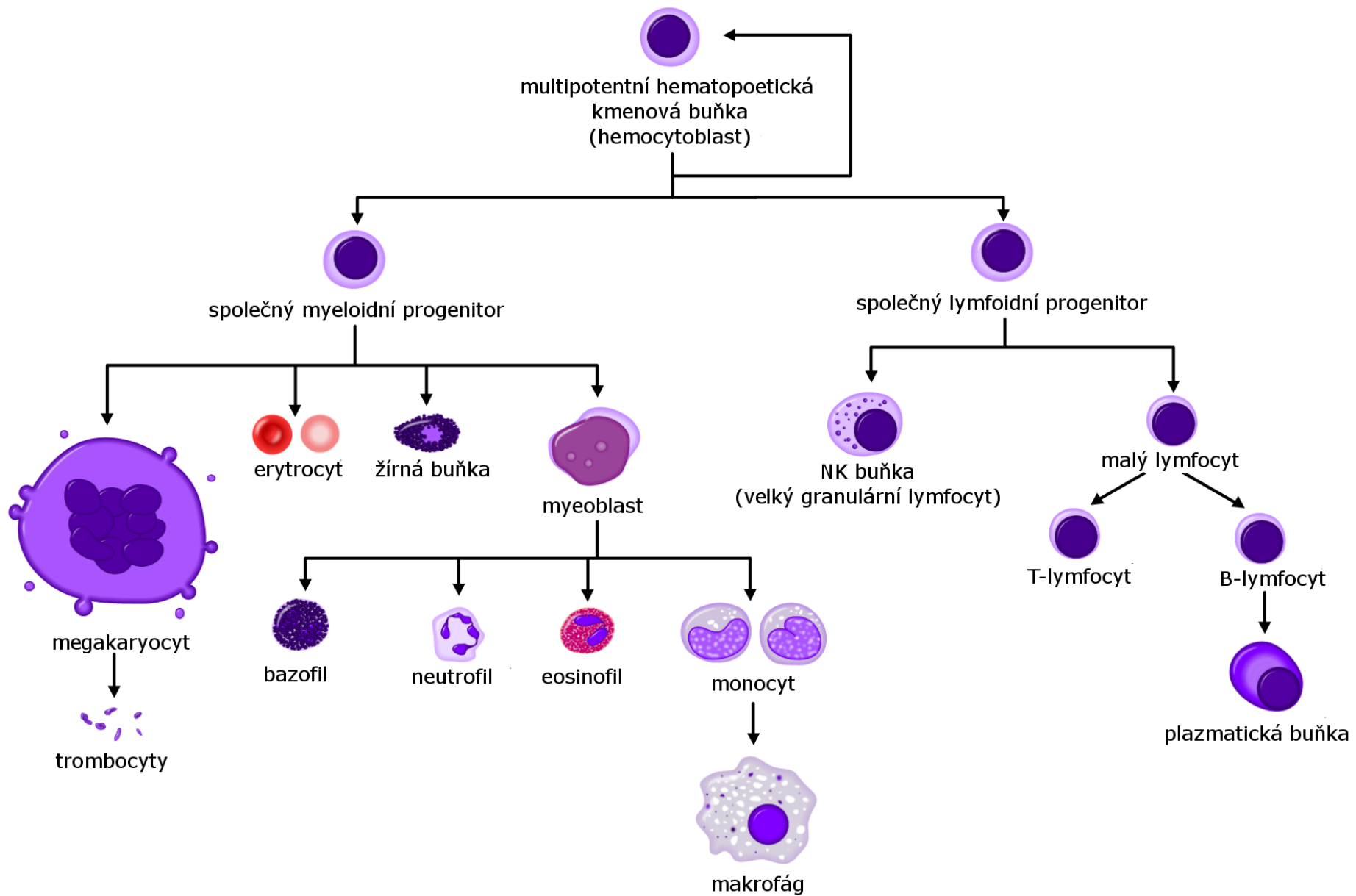


Patofyziologie krve – krvetvorná tkáň

patofyziologie červené a bílé krevní řady

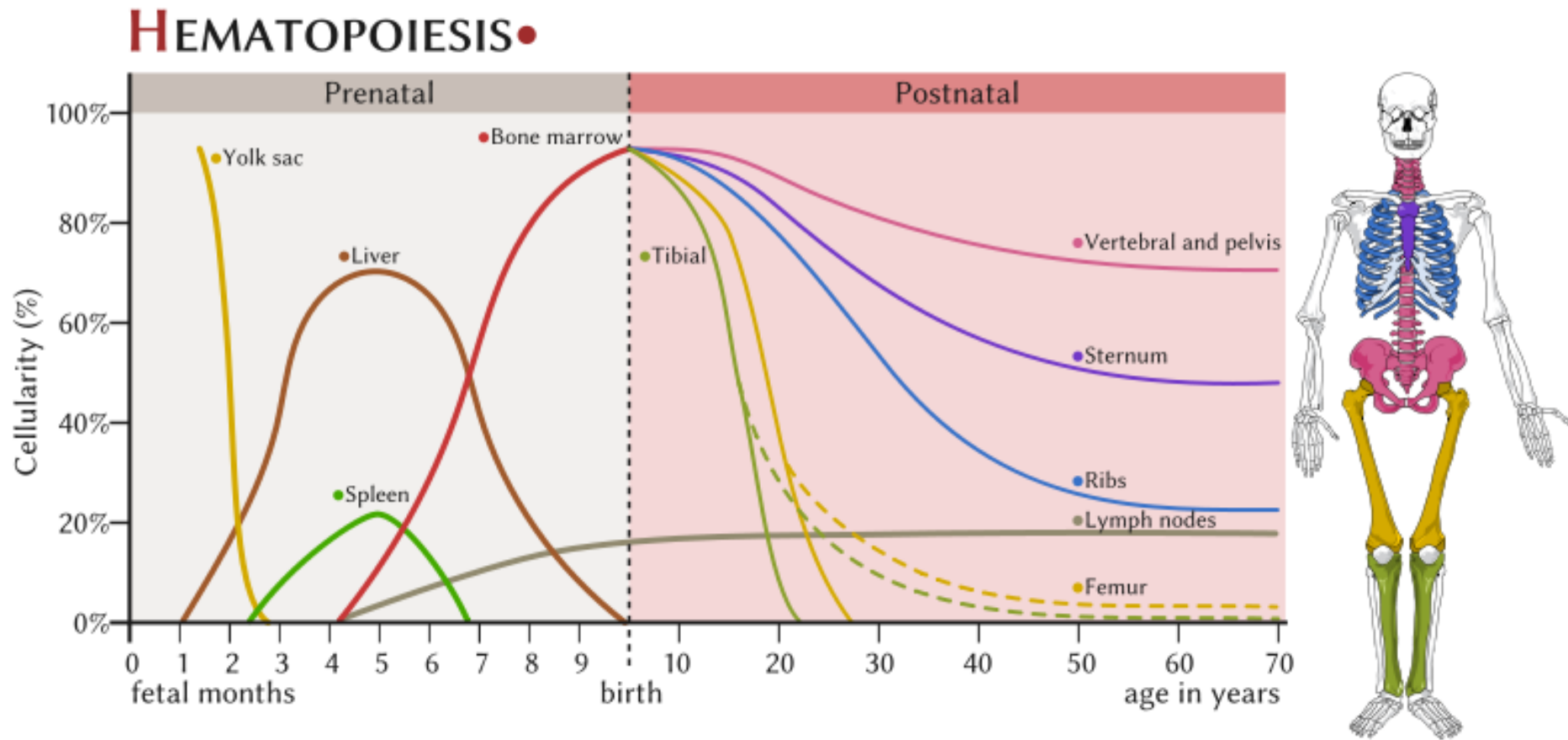
hematologie

1. poruchy erytrocytů a transportu O_2
2. poruchy leukocytů a lymfoidních tkání
3. nádorová onemocnění krvetvorby
4. poruchy koagulace a hemostázy



Krvetvorba

fyziologie krvetvorby



Krvetvorba

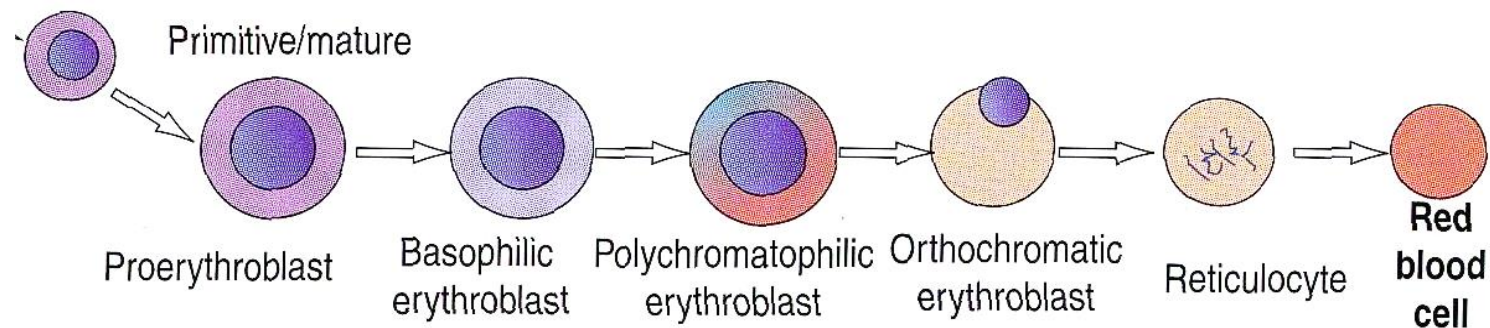
fyziologie krvetvorby: faktory nutné pro krvetvorbu

- **pluripotentní buňka**
 - schopná zracího i meiotického dělení
- **mikroprostředí** - např. kostní dřeň
 - součástí jsou buňky a extracelul. hmota
- **růstové faktory**
 - tzv. kolonie stimulující faktory = CSF
 - např. erythropoetin
 - uvolňované podle potřeby

Krvetvorba

fyziologie krvetvorby: vyžívání ery

- erythropoetin, Fe, kys. listová, vit. B₁₂
- proerythroblast – krajkový chromatin
- bazofilní erythroblast - silně baz. ctpl.
 - bazofilní vzhledem k syntéze Hb
- polychromatofilní erythroblast
- ortochromatofilní erythroblast - nedělí se
- retikulocyt - vypudil jádro
 - zbytek polyribosomů

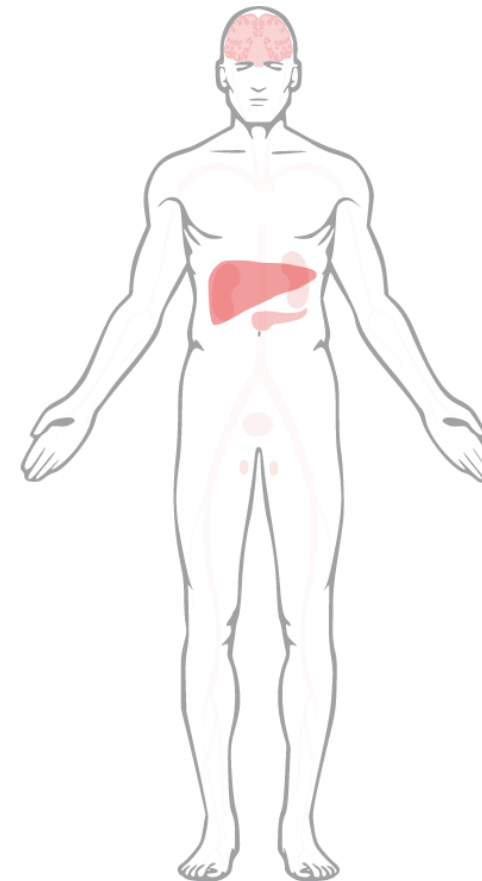


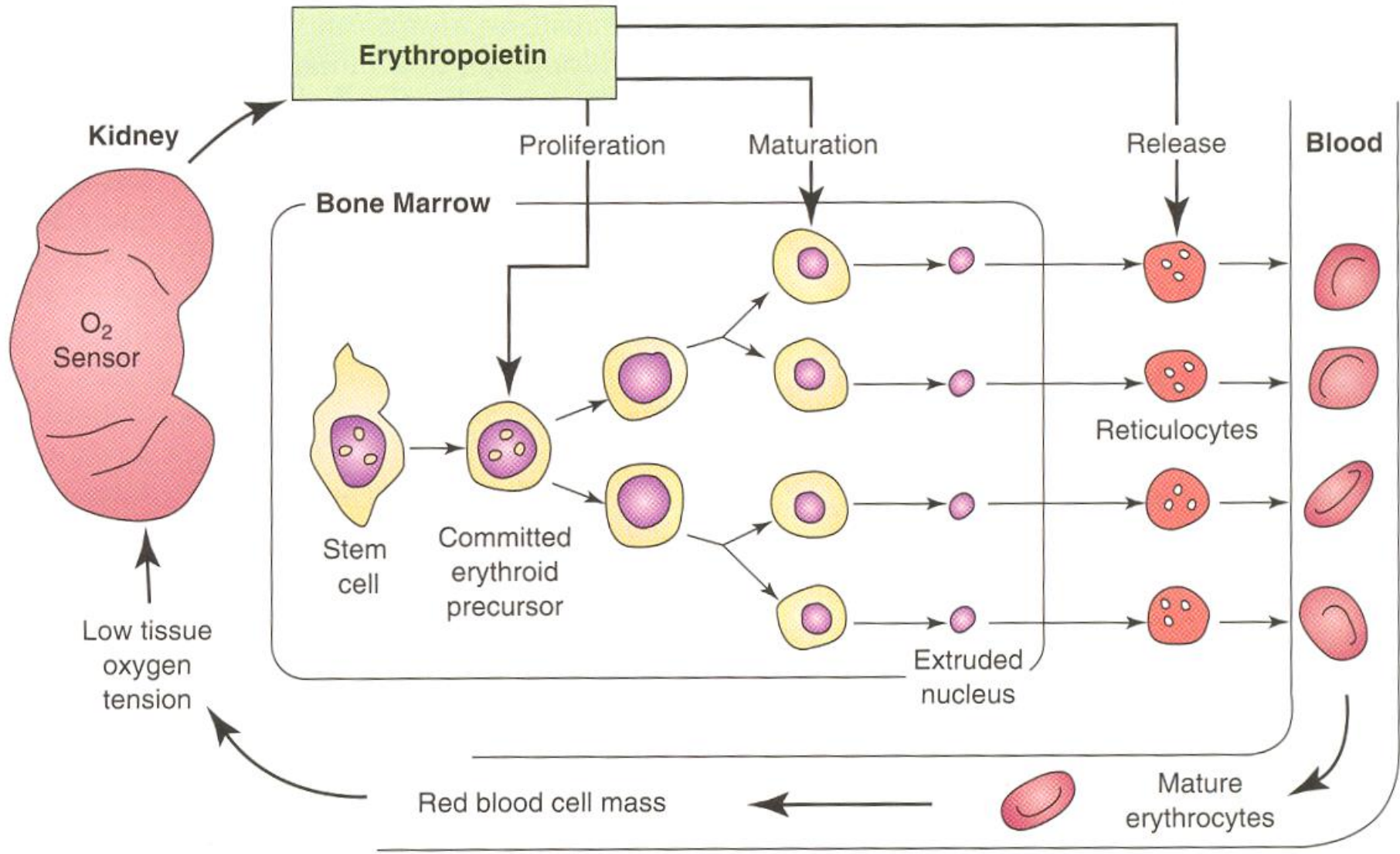
Krvetvorba

fyziologie krvetvorby: vyžívání ery: erythropoetin

- glykoprotein – 165 aminokyselinových zbytků + 4 oligosacharidové řetězce
- tvořen v **ledvinách** a **játrech**, odbouráván v **játrech**
- poločas v cirkulaci 5 hodin, projev sekrece po 2-3 dnech
- Zvyšuje počet erythropoetin-senzitivních buněk

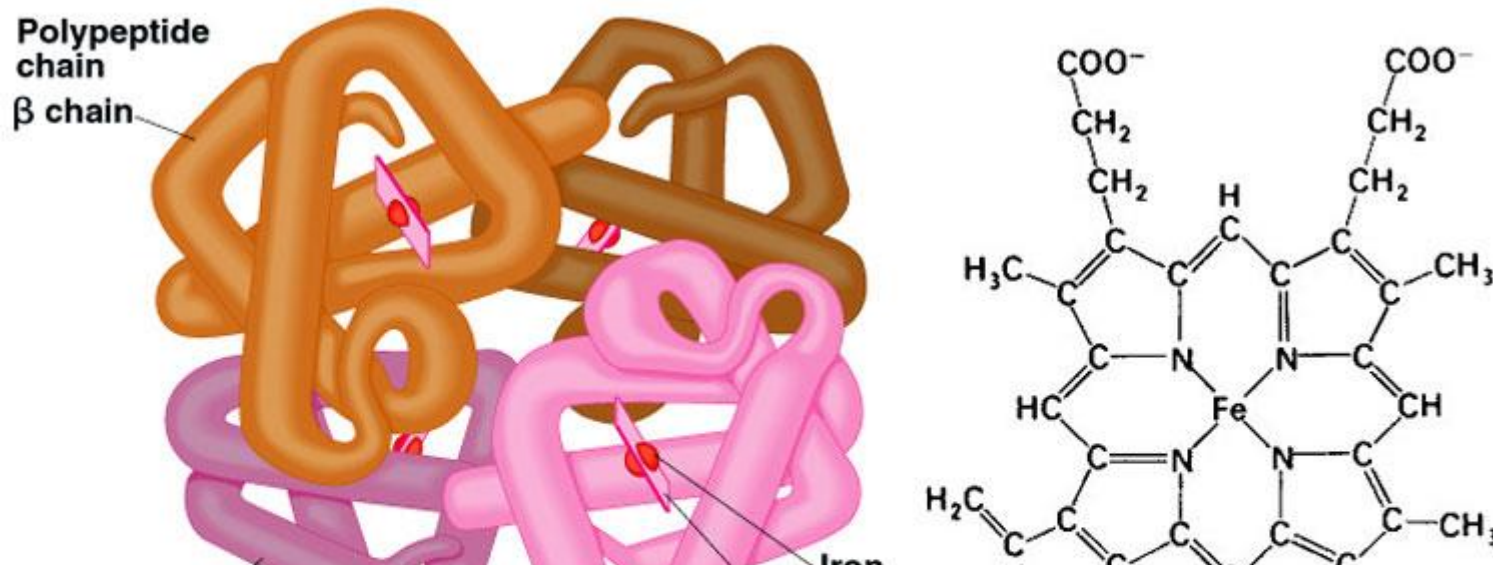
Lokalizace proteinové exprese erythropoetinu (gen EPO)





Krvetvorba

fyziologie krvetvorby: hemoglobin



- sférická molekula skládající se ze 4 peptidových podjednotek (**globiny**) = kvartérní struktura
- Hb dospělých jedinců (Hb A) je tetramer obsahující **2 α-** a **2 β-globiny** → **každý globin obsahuje 1 hemovou skupinu s centrálním Fe²⁺ iontem**

Krvetvorba

fyziologie krvetvorby: degradace RBC a HB

- V lidském těle přibližně 100 – 200 mil. ery je degradováno každou hodinu.
- Degradace začíná v ER **retikuloendoteliálních buněk RES** (játra, slezina, kostní dřeň).
- **Hb je degradován na:**
 - globin → aminokyseliny → metabolismus
 - hem → bilirubin
 - Fe²⁺ → transport v komplexu s transferrinem a další využití v biosyntéze hemu

1. hem

2. biliverdin

3. bilirubin

**4. bilirubin
glukoronid**

5. urobilinogen

6. sterkobilinogen

7. sterkobilin



Červená krevní řada

Vyšetření

Červená krevní řada

vyšetření: hematokrit

HTK udává % **zastoupení** formovaných krevních elementů v **objemové jednotce** krve

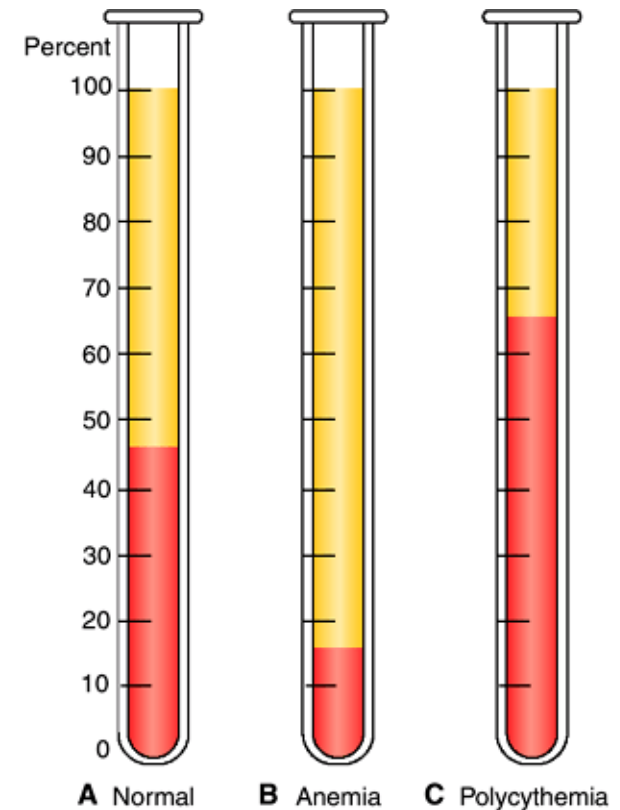
Normální hodnoty

ženy: 0,35 – 0,46 35 - 46 %

muži: 0,38 – 0,49 38 – 49 %

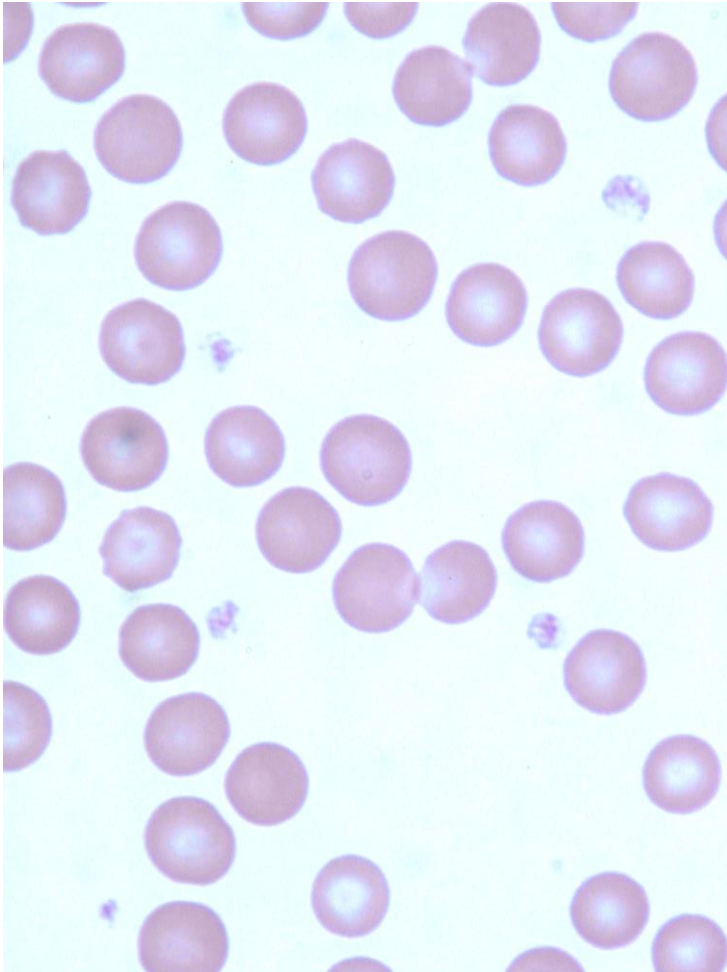
Snížení: anemie, expanze ECT

Zvýšení: polycytémie, dehydratace



Červená krevní řada

vyšetření: množství erytrocytů



referenční rozmezí:

Muži $4.2 - 5.8 \times 10^{12}/l$

ženy $3.8 - 5.2 \times 10^{12}/l$

Červená krevní řada

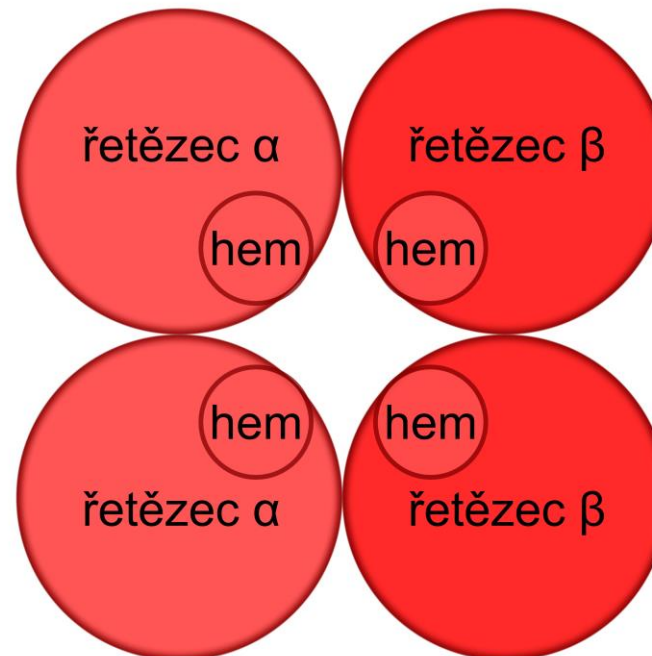
vyšetření: hemoglobin

anemie = pokles hemoglobinu pod referenční rozmezí! (nikoli pokles ery!)

referenční rozmezí:

Muži 136–176 g/l

ženy 120–168 g/l



Překreslil Petr Menzel, 2011.

Červená krevní řada

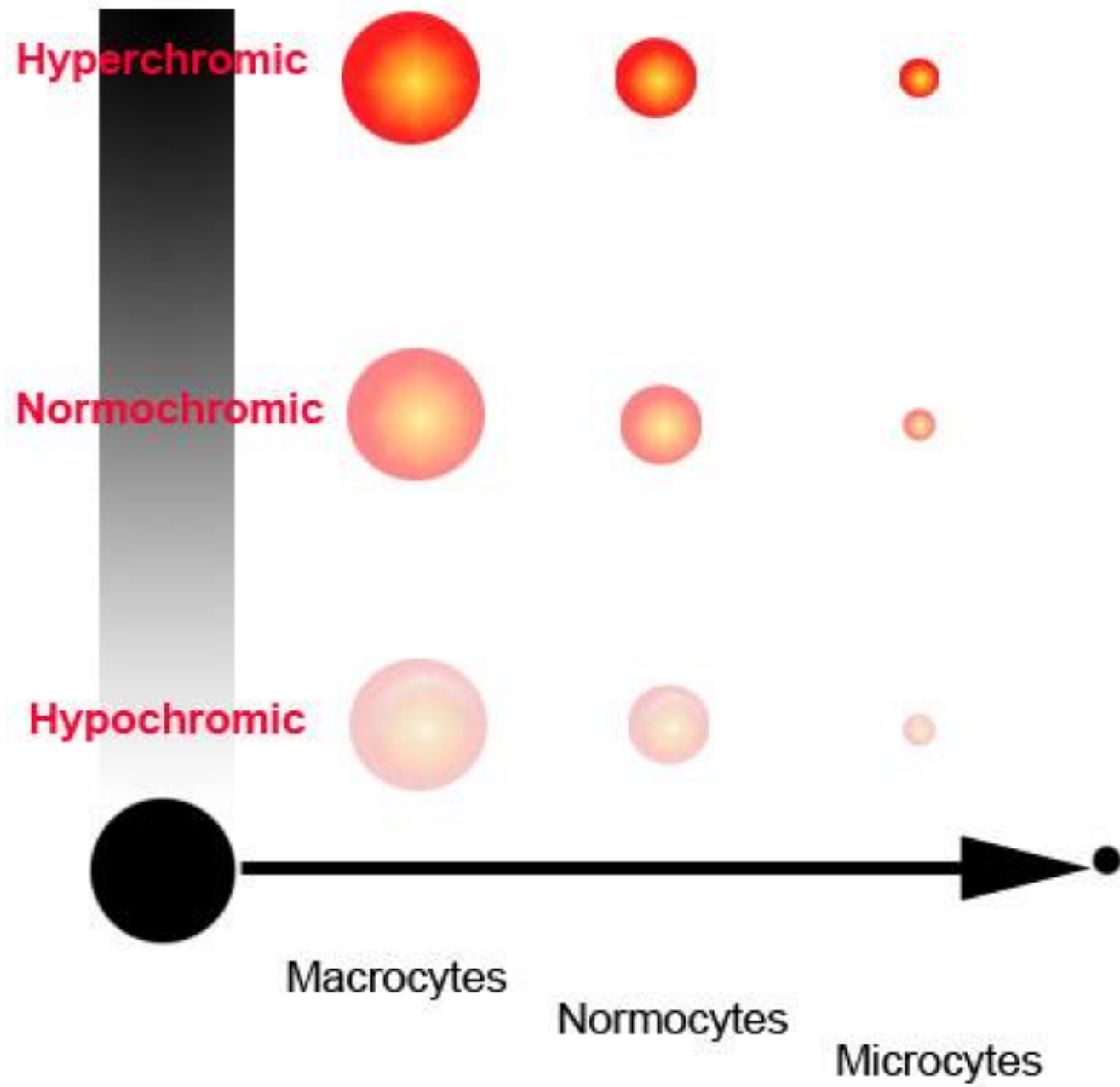
vyšetření: střední objem erytrocytu (MCV)

Normální hodnota = 87,5 fl (80-96fl)

- změněn u anomálií erytrocytů (*srpkovitá anemie, poikilocytóza, anisocytóza a další*).
- rozlišení normo-, mikro- a makrocytárních anemií

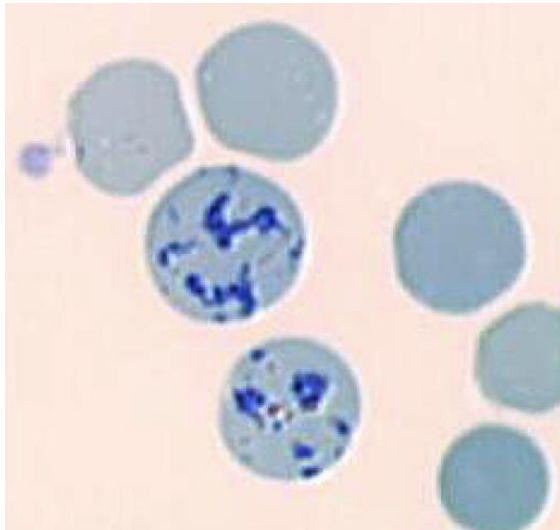
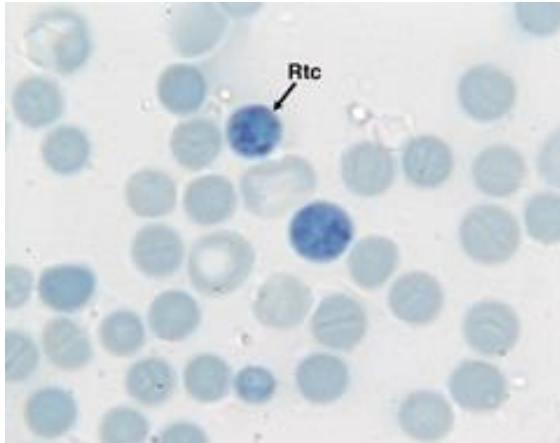
Výpočet: hematokrit $\times 10^3$ / počet ery ($\times 10^{12}$ / 1 litr)

Jaký je objem všech erytrocytů?



Červená krevní řada

vyšetření: počet retikulocytů



% všech bb červené řady v krvi.

Norma: ženy i muži 0,5 – 1,5

a) při intravitálním **barvení** (brilantkresylová modř) je podíl RTC stanoven z nátěru

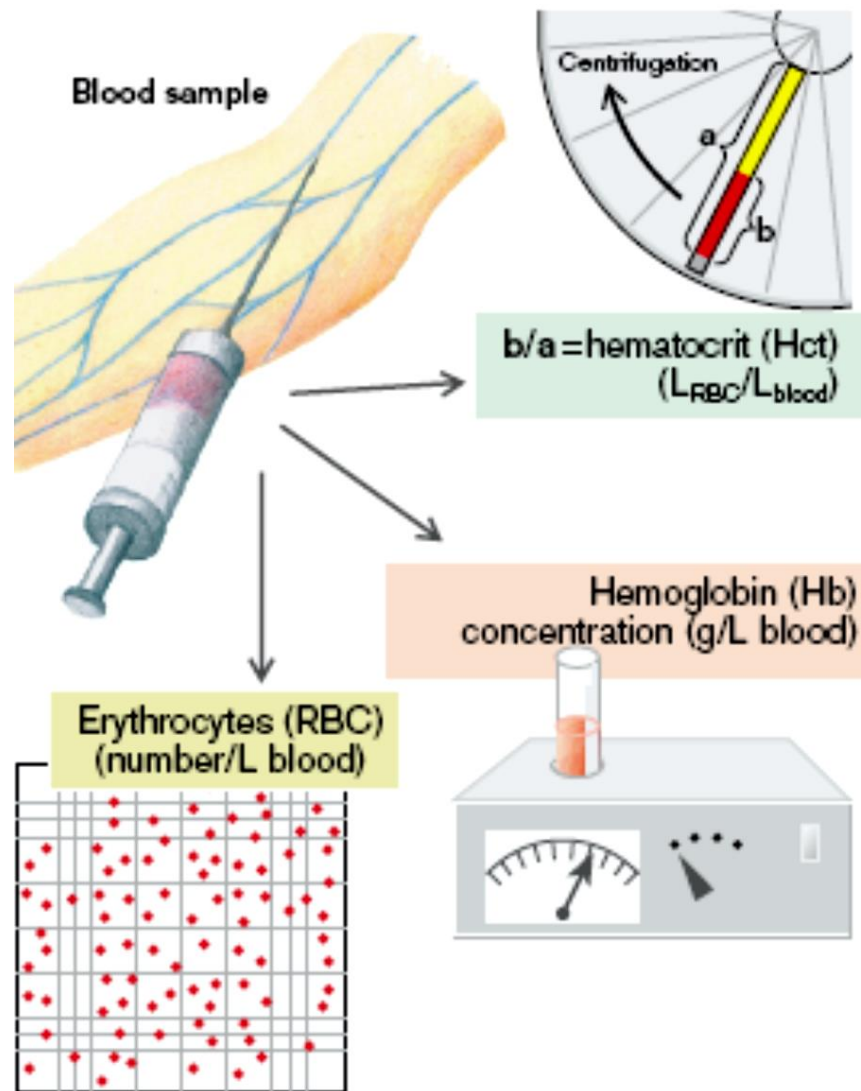
b) stanovením průtokovou **cytometrií** jsou udány absolutní hodnoty

Zvýšení: krvácení, hemolýza
(kompenzační činnost dřeně)

Snížení až vymizení: útlum
erythropoézy, útlum dřeně

Červená krevní řada

sumarizace vyšetření



MCH (mean Hb mass/RBC)

$$= \frac{\text{Hb conc.}}{\text{No. RBC}} \text{ (g/RBC)}$$

Normal:
~30pg

MCV (mean volume of one RBC)

$$= \frac{\text{Hct}}{\text{No. RBC}} \text{ (L/RBC)}$$

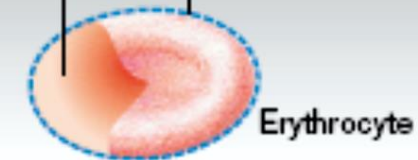
Normal:
~90fl

MCHC (mean Hb conc. in RBCs)

$$= \frac{\text{Hb conc.}}{\text{Hct}} \text{ (g/L RBC)}$$

Normal:
~320g/L

$$\text{MCH} / \text{MCV} = \text{MCHC}$$



Železo

- Železo v ionizované formě je velmi reaktivní a proto je v těle **vázáno** na anionty organických kyselin a proteiny
- Funkční feroproteiny a **skladové** proteiny (**ferritin** a hemosiderin)

Železo

železo v organismu

- vstřebává se v horní části tenkého střeva (zapotřebí kyselá žal. šťáva)
 - při **hypochlorhydrii** může dojít k **nedostatku** železa jako následek poruchy adsorpce
- Normálně se vstřebává asi jen 7-10% železa
 - řízení kapacitou apoferitinu (bílkovina střevní sliznice) – vazba na **feritin**
- V plazmě dochází k vazbě na **transportní** b₁-globulin – **transferrin**

Železo

železo v organismu

- 35-45 mg na kg tělesné váhy
- 60-70% v erythrocytech
- 10% myoglobin
- 20-30% zásobní železo

Železo

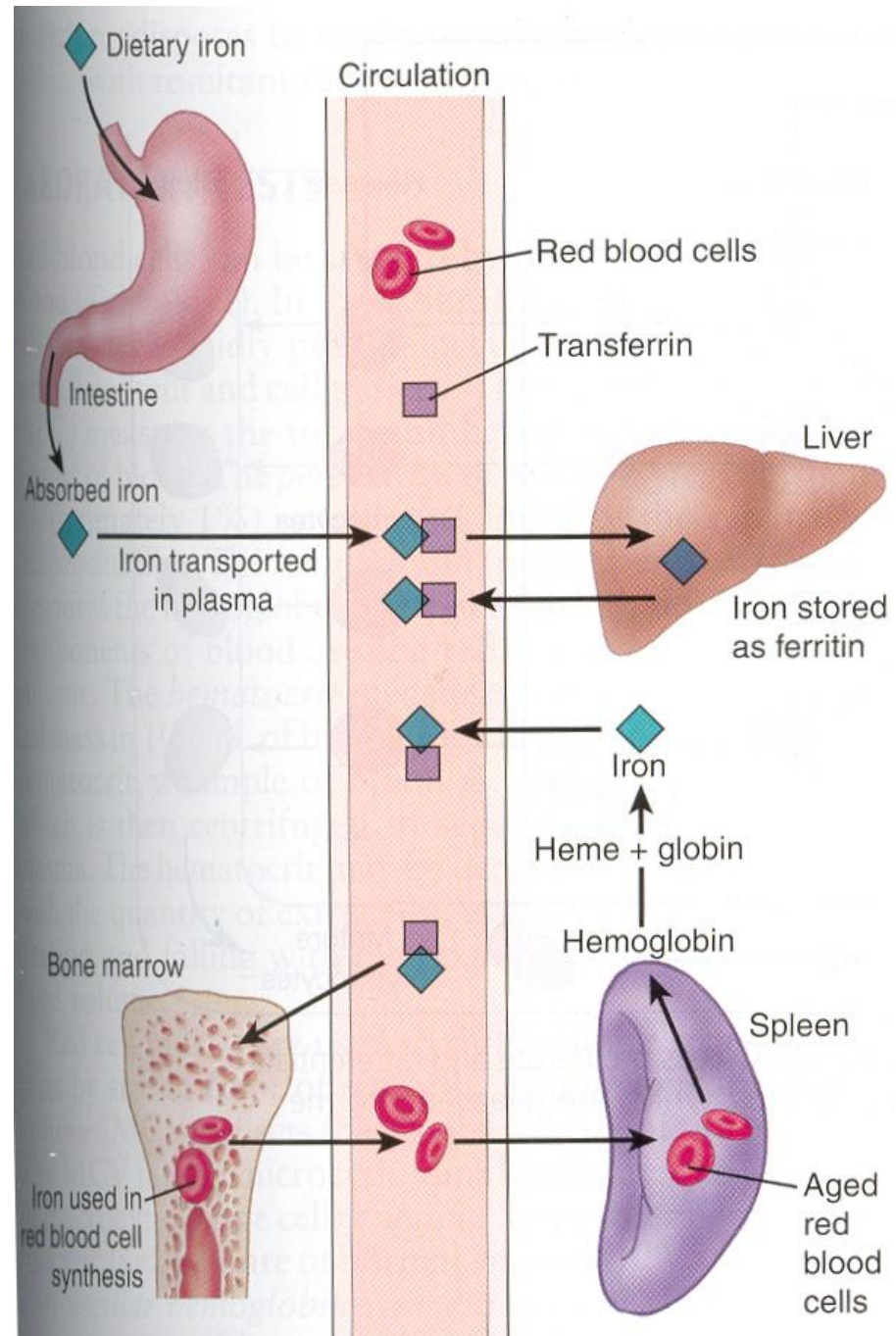
bilance železa v organismu

- 10-20 (5-10) mg obsah železa v denní stravě
- 0,5-1 mg denní ztráty u mužů 1-2 mg u žen
- Vstřebává se 5-10%

Železo

nedostatek

- Snížený příjem: nedostatek v potravě, maldigesce, malabsorpce
- Zvýšené ztráty
- Zvýšená potřeba



Serum Levels That Differentiate Anemia of chronic Disease from Iron-Deficiency Anemia⁸

Variable	Anemia of Chronic Disease	Iron-Deficiency Anemia	Both Conditions†
Iron	Reduced	Reduced	Reduced
Transferrin	Reduced to normal	Increased	Reduced
Transferrin saturation	Reduced	Reduced	Reduced
Ferritin	Normal to increased	Reduced	Reduced to normal
Soluble transferrin receptor	Normal	Increased	Normal to increased
Ratio of soluble transferrin receptor to log ferritin	Low (<1)	High (>2)	High (>2)
Cytokine levels	Increased	Normal	Increased

Červená krevní řada

patologie

- ↓ erytrocyty: „anémie“
 - Porucha kmenové buňky
 - porucha hemoglobinizace erytrocytu
 - nedostatek stavebních komponent
 - ↑ zánik
 - ↑ ztráty
- ↑ erytrocyty: polyglobulie

Anémie

definice... a vůbec...

- Základní rysem anémie je snížení množství **hemoglobinu** a zpravidla také hematokritu a počtu erytrocytů v jednotkovém objemu krve.
- Na množství hemoglobinu závisí transportní kapacita krve pro kyslík.
- Pozor na rozdíly mezi pohlavími
- Nadmořská výška

Deriváty Hemoglobinu

oxyHb = Hb s navázaným O_2

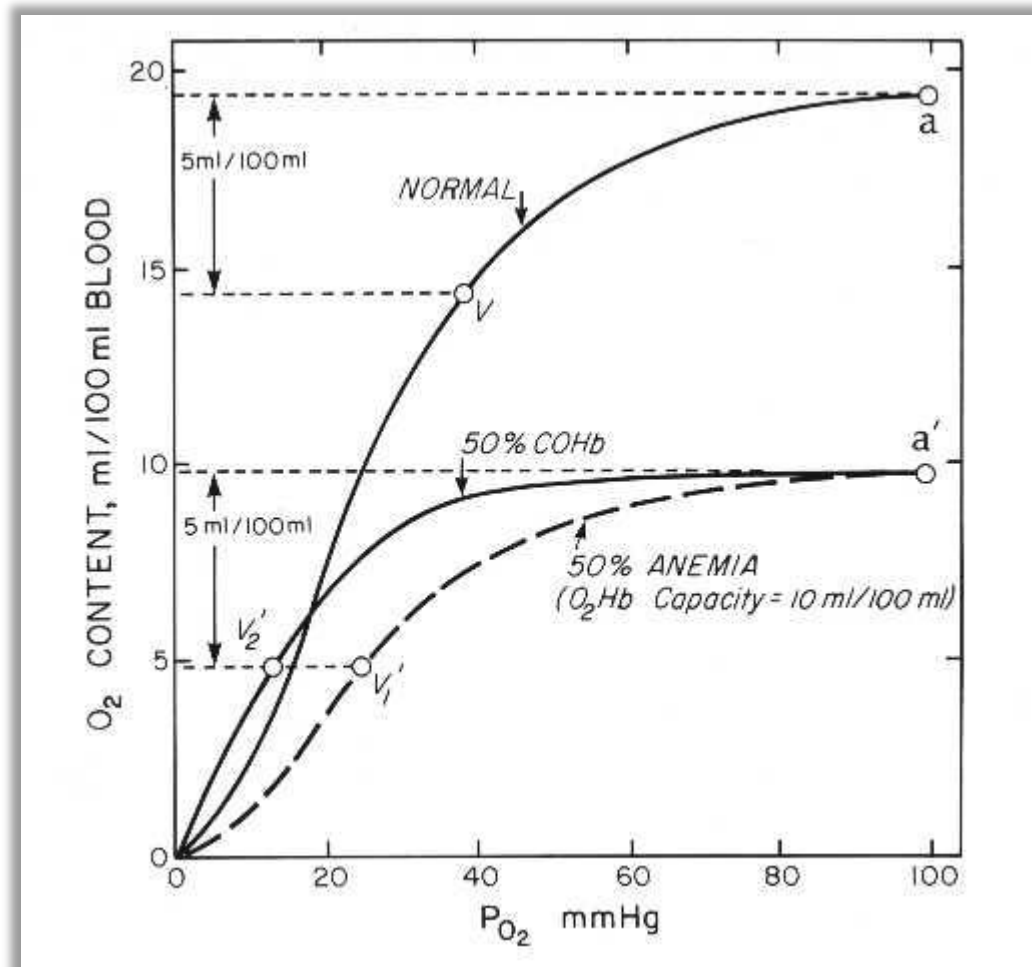
deoxyHb = Hb bez navázaného O_2

metHb obsahuje Fe^{3+} místo Fe^{2+} v hemových skup.

Karbonylhemoglobin (HbCO) – CO se váže na Fe^{2+} hemu v případě otravy CO nebo při kouření. CO má 200x vyšší afinitu k Fe^{2+} než O_2 .

Karbaminohemoglobin (HbCO₂) - CO₂ je nekovalentně vázán na globinový řetězec Hb. HbCO₂ transportuje CO₂ v krvi (asi 23%).

Glykovaný hemoglobin (HbA1c) tvořen spontánně neenzymatickou reakcí s Glc

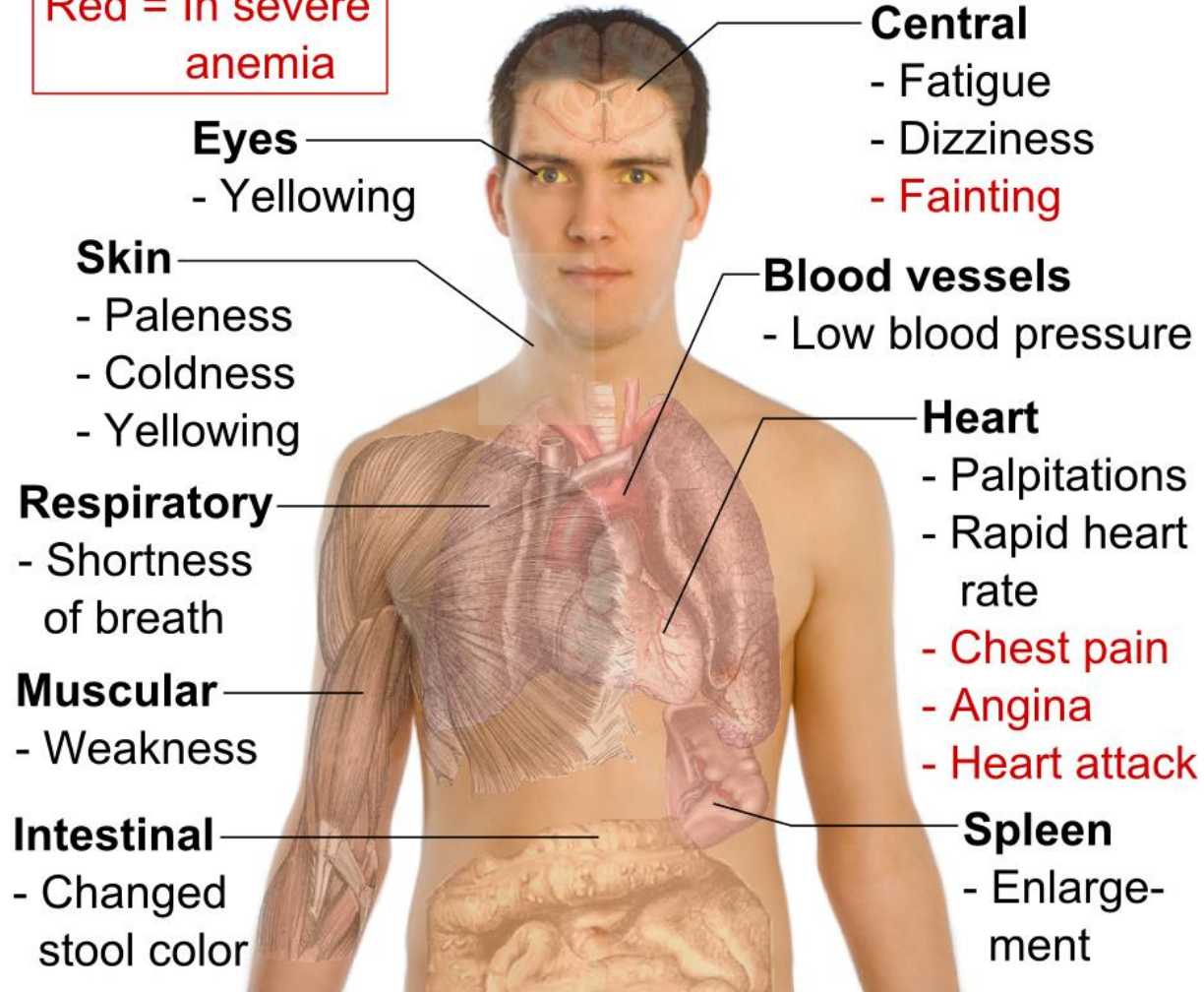


Anémie

klinické projevy

Symptoms of

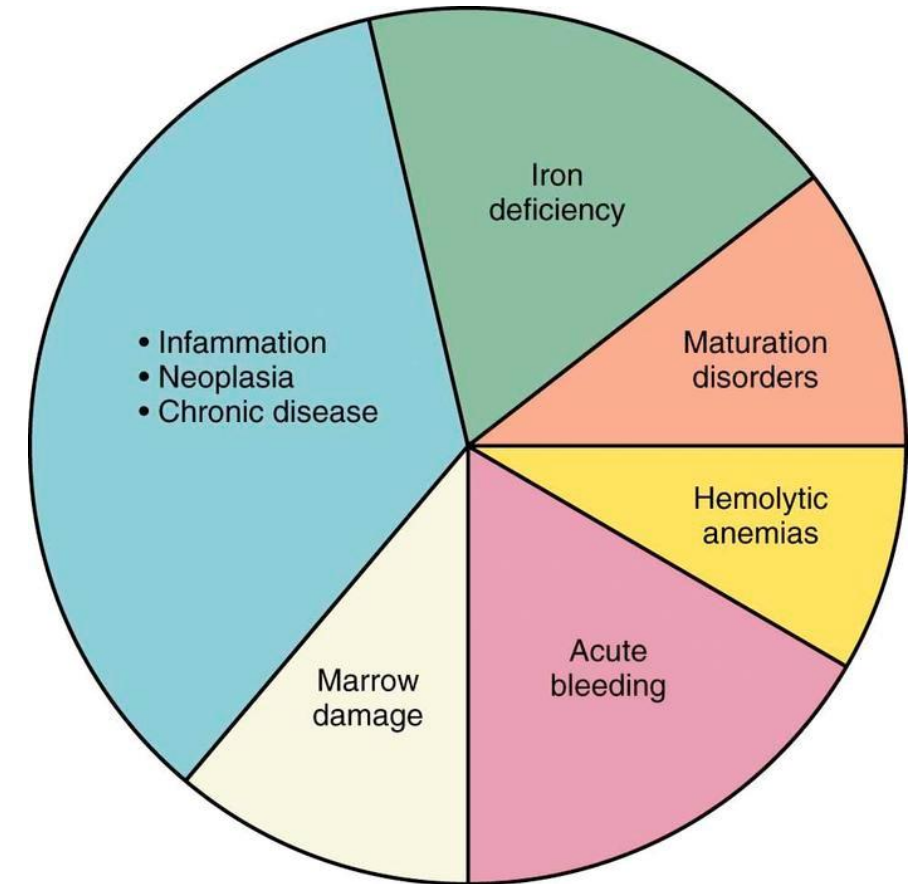
Red = In severe anemia



Anémie

klasifikace dle příčin

- Porucha kmenové buňky
 - aplastická anémie
 - myelodysplastický syndrom
 - paroxysmální noční hemoglobinurie
- porucha hemoglobinizace erytrocytu
 - sideroblastická anemie
- nedostatek stavebních komponent
 - nedostatek železa
 - při chronických onemocněních
 - nedostatek/porucha vstřebávání B12
- ↑ zánik
 - korpuskulární příčiny (*membrána/enzymy/tvorba buněk*)
 - extrakorpuskulární příčiny (*imunitní/neimunitní*)
- ↑ ztráty



Anémie

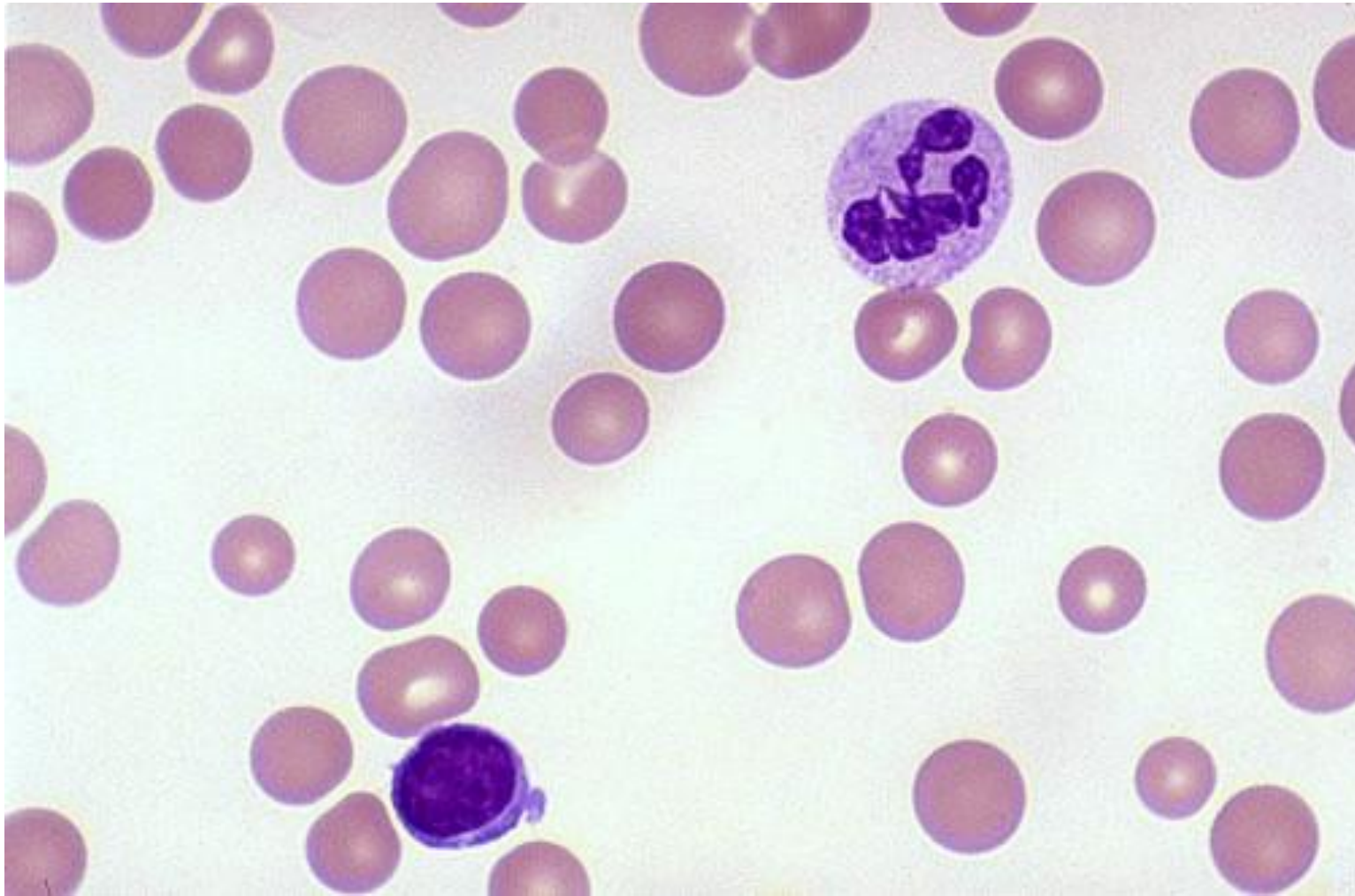
klasifikace dle příčin

- Porucha kmenové buňky
 - aplastická anémie
 - myelodysplastický syndrom
 - paroxysmální noční hemoglobinurie
- porucha hemoglobinizace erytrocytu
 - sideroblastická anemie
- nedostatek stavebních komponent
 - **nedostatek železa**
 - při chronických onemocněních
 - **nedostatek/porucha vstřebávání B12**
- ↑ zánik
 - **korpuskulární příčiny** (*membrána/enzymy/tvorba buněk*)
 - **extrakorpuskulární příčiny** (*imunitní/neimunitní*)

Anémie

megaloblastová anémie

- Poruchy příjmu kobalaminu a folátu
- Omezení syntézy DNA a tím i narušení buň. cyklu v rámci erythropoézy
- Syntéza Hb pokračuje – vstup megaloblastů do krve (větší než 100 fl)
- Předčasný zánik megaloblastů a zkrácená doba megalocytů (předčasné hemolýza)



kyselina listová vs. B12 vs. intrinsic factor

Anémie

B12

- Cyanocobalamin, hydroxycobalamin, deoxyadenosylcobalamin, methylcobalamin
- V potravě vázán na proteiny
- Nachází se **v každé proliferativní tkáni**
- Maximální resorpční kapacita odpovídá potřebám, **velké zásoby v játrech**
- Při nedostatku megaloblastová anémie

Anémie

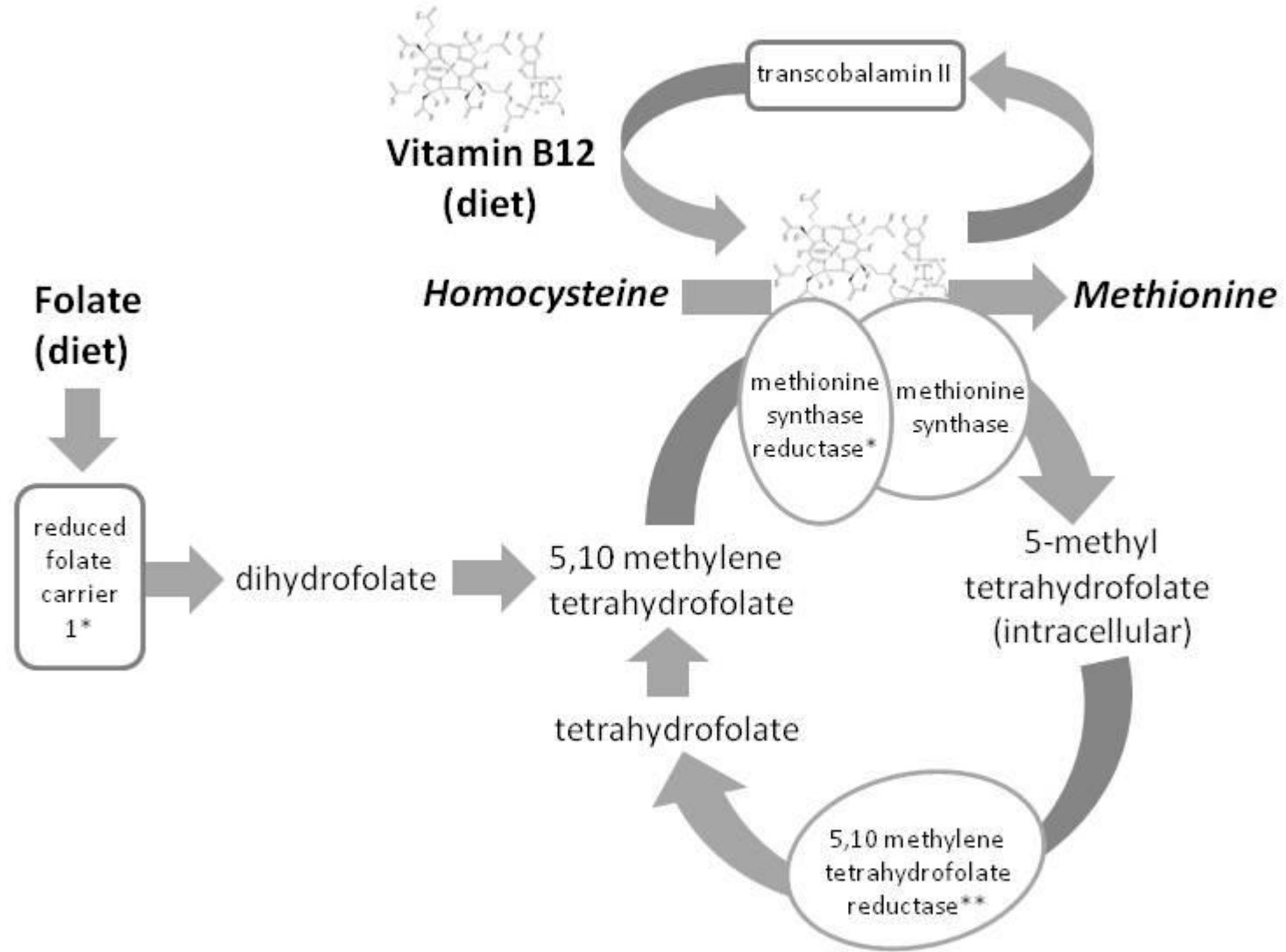
kyselina listová

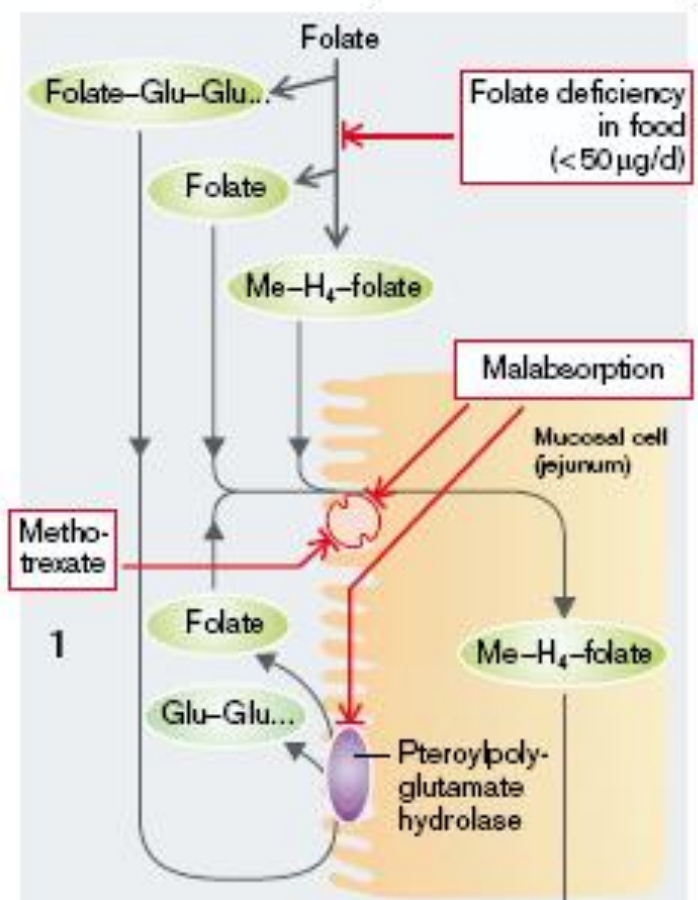
- Metabolit folátu je potřebný pro syntézu deoxythymidylátu, který je jediným zdrojem pro **thymin**
- Nedostatek folátu = **inhibice syntézy DNA**
- **Zásoba** folátu v játrech cca na 2-4 měsíce
- Použití např. fluorouracilu jako cytostatického chemoterapeutika

Anémie

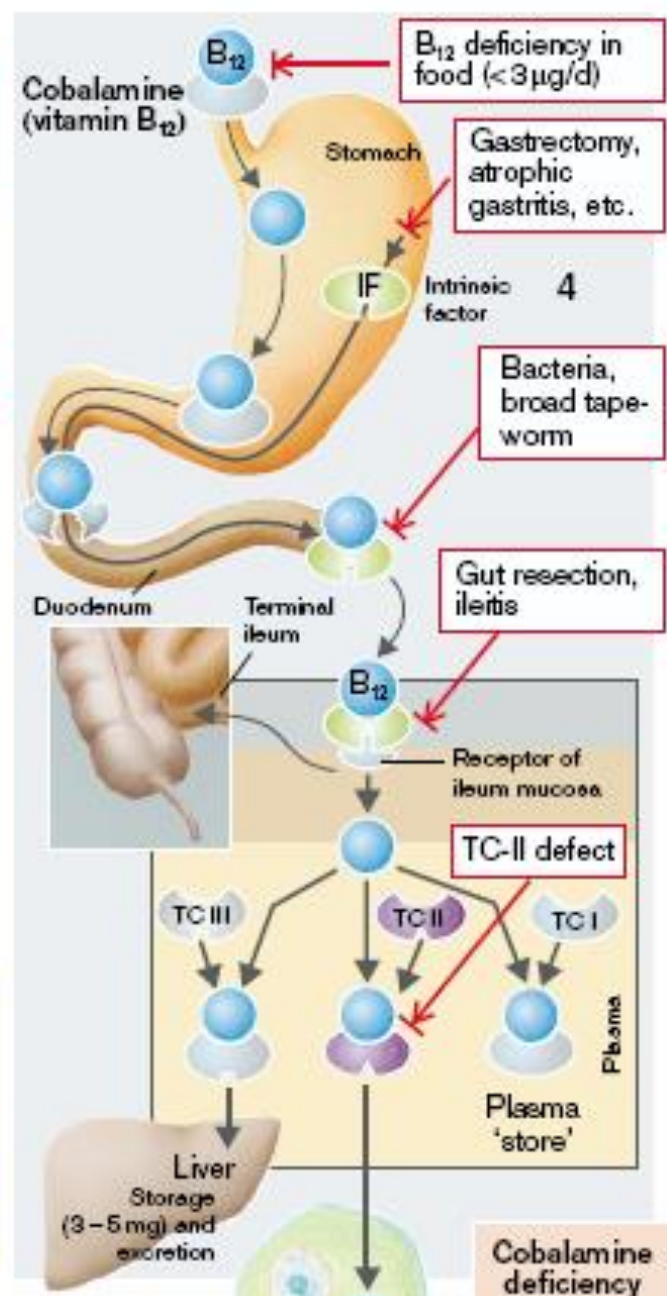
faktory ovlivňující syntézu DNA

- Příliš málo folátu
- Zvýšená potřeba (těhotenství)
- Malabsorpce (onemocnění tenkého střeva)
- Nedostatek kobalaminu
- Inhibice thymidylátsyntetázy
- Inhibice dihydrofolátreduktasy





Folate deficiency



Cellular metabolism

Anémie

příčiny nedostatku kobalaminu

- Nedostatečný **příjem** (přísná vegetariánská strava)
- Nedostatek **vnitřního faktoru**
- Kompetice o kobalamin a štěpení IF bakteriemi v lumen střeva nebo konzumace B₁₂ **parazitem**
- Chybění nebo zánět **terminálního ilea**
- Defekt **transkobalaminu II**, potřebného pro transport kobalaminu v cytoplazmě

Anémie

vstřebávání B12

- Cobalaminy jsou uvolňovány **z vazby na proteiny** v žaludku.
- Váží se na **R-proteiny** (glykoproteiny) produkované slinnými žlázami a žaludečními žlázami
- **Komplexy** s R-proteiny jsou **degradovány pankreatickými proteázami**
- Vazba na **vnitřní faktor** pocházející ze žaludku

Anémie

vstřebávání B12

- Dimer IF se dvěma molekulami vit. B₁₂ se váže na **receptory enterocytů** terminálního ilea.
- Zpracování v enterocyty není přesně známé
- V krvi vázán na globulin **transkobalamin II**
- 1-2% B₁₂ se vstřebává **pasivně** v tenkém střevě.

1. **původní vazebné proteiny z potravy**
2. **R-proteiny**
3. **intrinsic factor**
4. **receptory střev**
5. **(???)**
6. **transkobalamin II**



Anémie

perniciózní vs. megaloblastová anémie

Megaloblastická

= nedostatek (zejm.) B12

Perniciózní

= neschopnost B12 využít

Nedostatek vitamínu B12 nebo kyseliny listové způsobuje **makrocytární anemii**,
nedostatek železa, nebo narušení
využitelnosti železa způsobuje
mikrocytární anemii.

V prvním případě je podkladem porucha
syntézy DNA, ve druhém případě
porucha syntézy hemoglobinu.

Anémie

perniciózní vs. megaloblastová anémie

- Nedostatek železa tlumí syntézu Hb = **hypochromní mikrocytární anémie**

Příčiny:

- Ztráta krve (GIT, menstruační krvácení)
- Narušení recyklování Fe – chronické infekce
- Příliš malý příjem Fe (nedostatečná výživa)
- Narušení resorpce Fe v důsledku
 - achlorhydrie (atrofická gastritida, gastrektomie)
 - Malabsorpce
- Zvýšená potřeba Fe (těhotenství, laktace)
- Defekt apotransferinu

Anémie

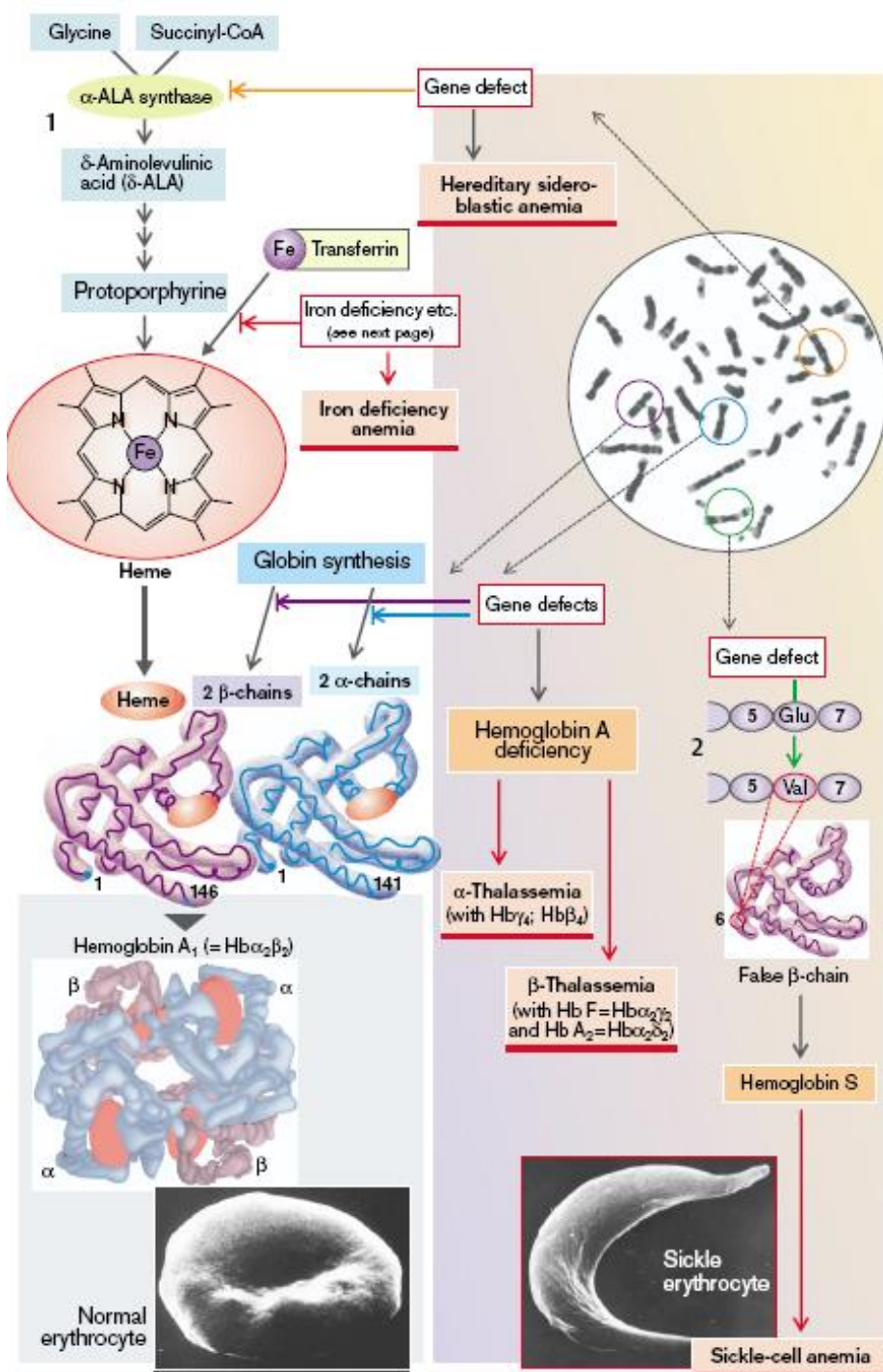
zvýšený zánik erytrocytů

– Korpuskulární HA

flexibilita, osmotická a mechanická odolnost, redukční potenciál

– Extrakorpuskulární HA

- imunitní příčiny
- neimunitní příčiny



1. Hereditární sideroblastická anémie

- zvýšená tvorba meziproductů –
PORFYRIE

2. Srpkovitá anémie

Podstatou hereditárních sideroblastických anémií jsou enzymové defekty syntézy hemu.

Ty zmnožují nerozpustné nehemové železo v erytroblastech, vyvolávají mikrocytární anémii se sekundární hyperplazií erythropoezy.

Zvyšují tak resorpci železa s následnou hemochromatózou.

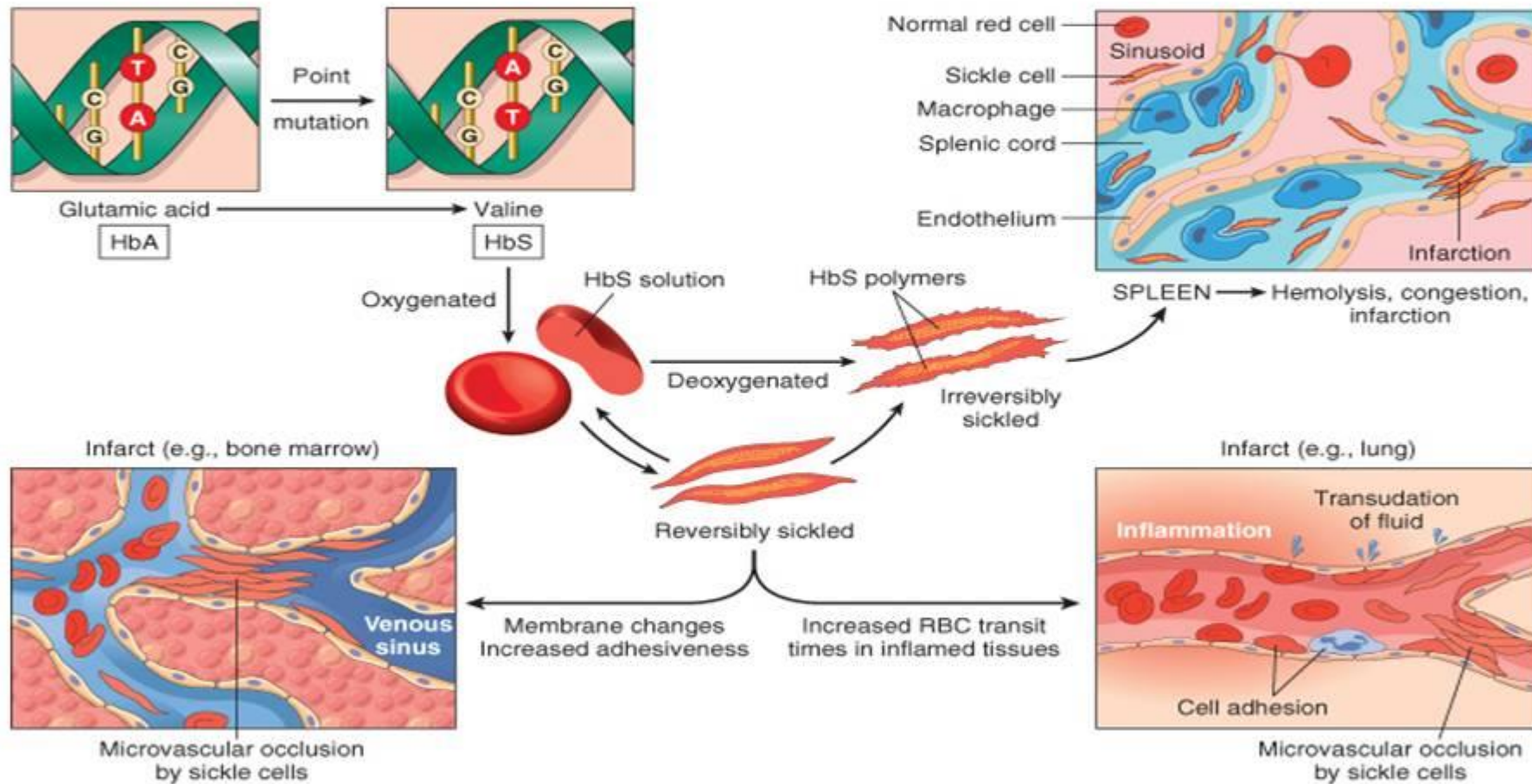
Anémie

srpkovitá anémie

- Mutace v kodonu kódujícím 6. aminokyselinu β globinového řetězce.
- Glu—val hemoglobin S
- Glu—lys hemoglobin C

Anémie

srpkovitá anémie



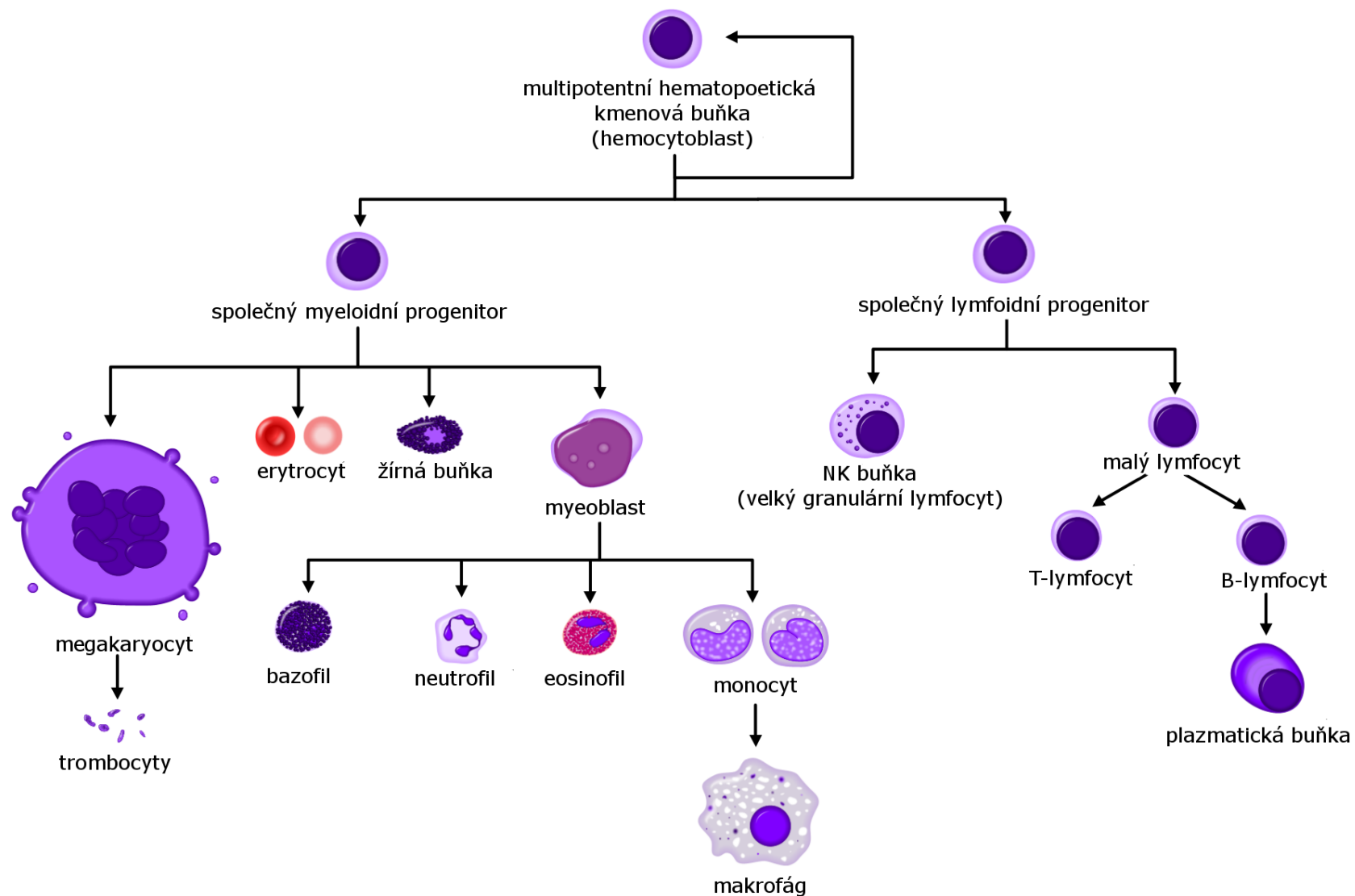
Anémie

srpkovitá anémie

- **vrozené** onemocnění, recesivní
- abnormální hemoglobin S
- při **deoxygenaci** transformuje tvar ery **do srpku**
- 0.1% to 0.2% afroameričanů
- In parts of Africa, where **malaria** is endemic, the gene frequency approaches 30%, attributed to the **slight protective effect** it confers against *Plasmodium falciparum* **malaria**.

Bílá krevní řada

Bílá krevní řada



Bílá krevní řada

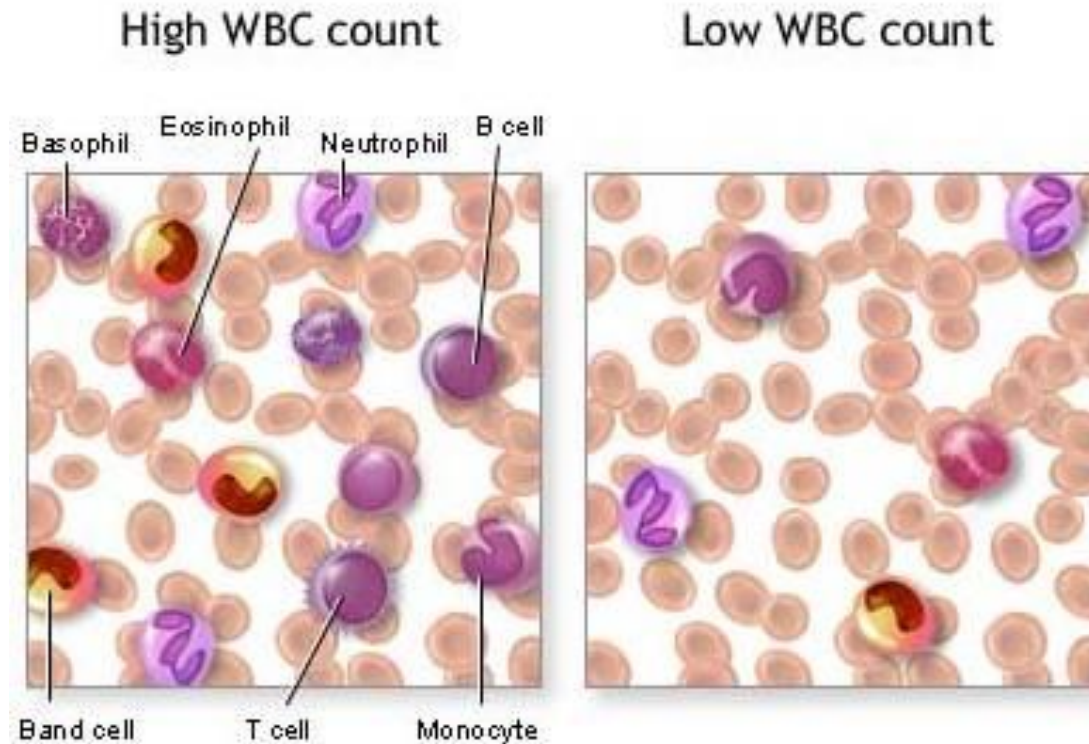
rozdělení defektů

Poruchy počtu

↓ leukopenie

↑ leukocytóza

Poruchy kvality



Leukopenie

- Nejčastěji – deficit neutrofilů – **neutropenie**
- Příčiny:
 - útlum krvetvorby (aplastická anémie,
 - Po podání cytostatik
 - Autoimunitní nemoci
- Lymfocytopenie = pokles lymfocytů
 - Po některých léčích (kortikoidy, cytostatika), po radioterapii

Leukocytóza

- Zvýšení počtů leukocytů
- Nejčastěji – neutrofilie (zvýšení neutrofilů)
 - Při zánětech, při sepsi (tzv. leukemoidní reakce)
 - Po podání léků (např. kortikoidy)
 - Může být průvodním stavem některých nádorových chorob krve tvorby (nutné odlišit kvalitativní změny krevních elementů)
- Eosinofilie (zmnožení eozinofilů)
 - Alergické stavy, parazitární infekce,
 - Autoimunitní choroby

Leukocytóza

- Lymfocytóza (absolutní zvýšení počtu lymfocytů)
 - Při virových infekcích (mononukleóza při EBV infekci aj.)
 - Při infekci intracelulárními bakteriemi (tuberkulóza

Kvalitativní změny leukocytů

- Široké spektrum stavů, zejm. odchylky neutrofilů, monocytů, lymfocytů
- Defekty v chemotaxi (pohybu), fagocytóze, v obranných mechanismech

Nádorová onemocnění krvinek

Nádorová onemocnění

rozdělení defektů

Myeloproliferace

Ph pozitivní = CML

Ph negat. = ty ostatní
akutní leukemie

Lymfoproliferace

prekurzorové T

prekurzorové B

Periferní T

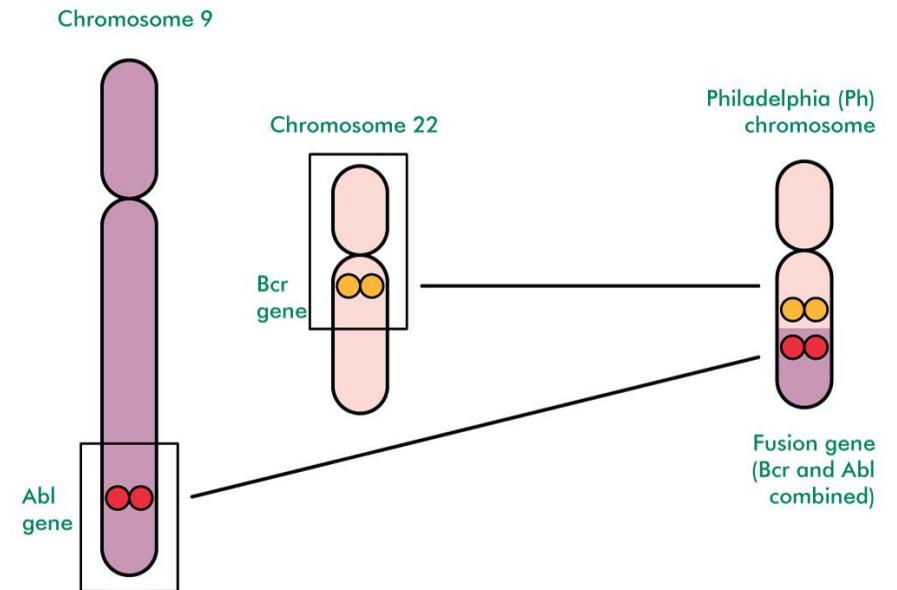
Periferní B

hodgkinův lymfom

Vybrané myeloproliferativní patologie

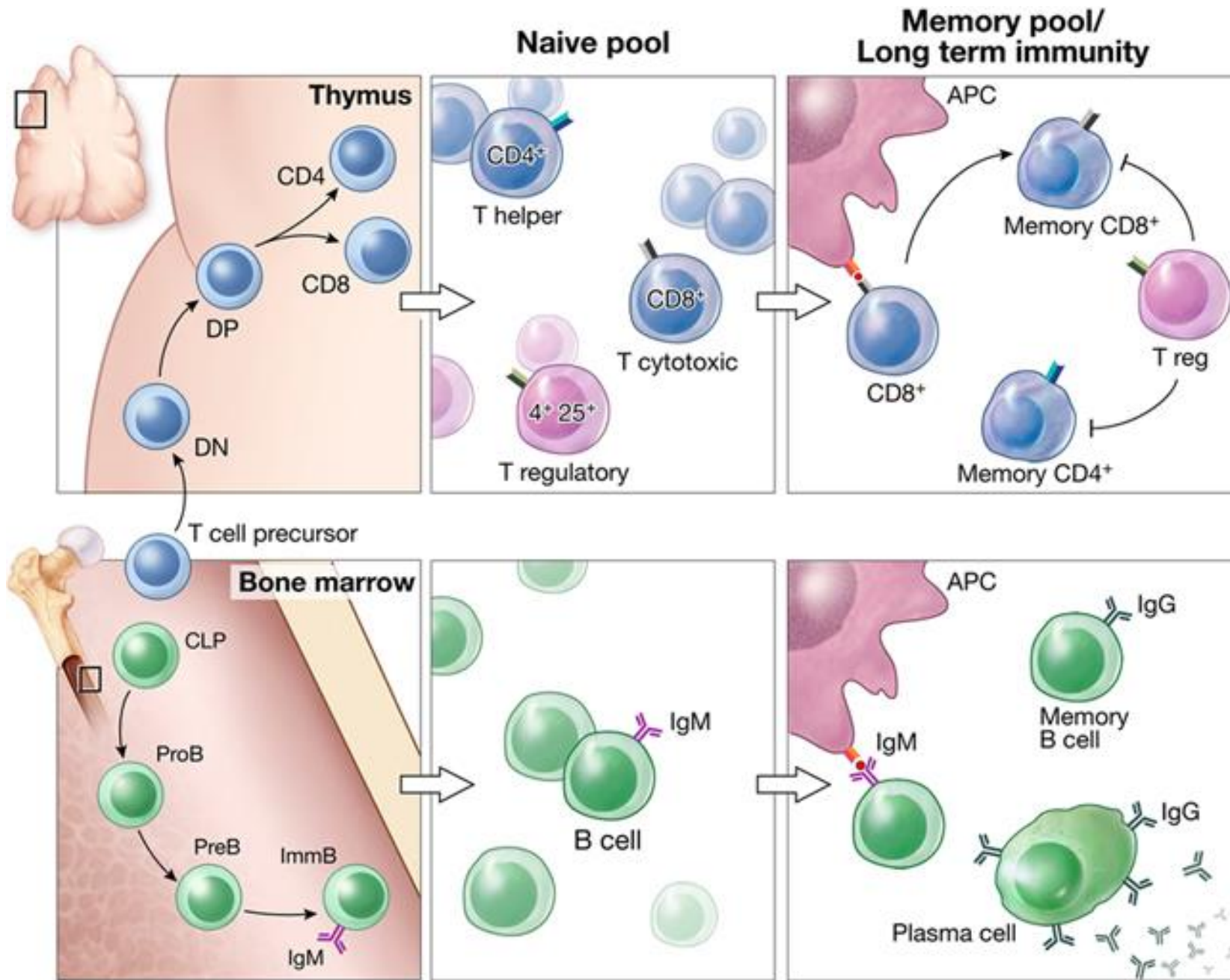
– Chronická myeloidní leukémie

- Přítomnost „filadelfského chromozomu“ = translokace mezi chromozomy 9 a 22
- Nejčastější myeloproliferace
- Vzniká chimerický gen BCR-ABL



Lymfoproliferace

- Patologie vycházející z T a B lymfocytární řady
- Nádory vznikají na různém stupni diferenciaci
- Heterogenní skupina chorob



That's all Folks!