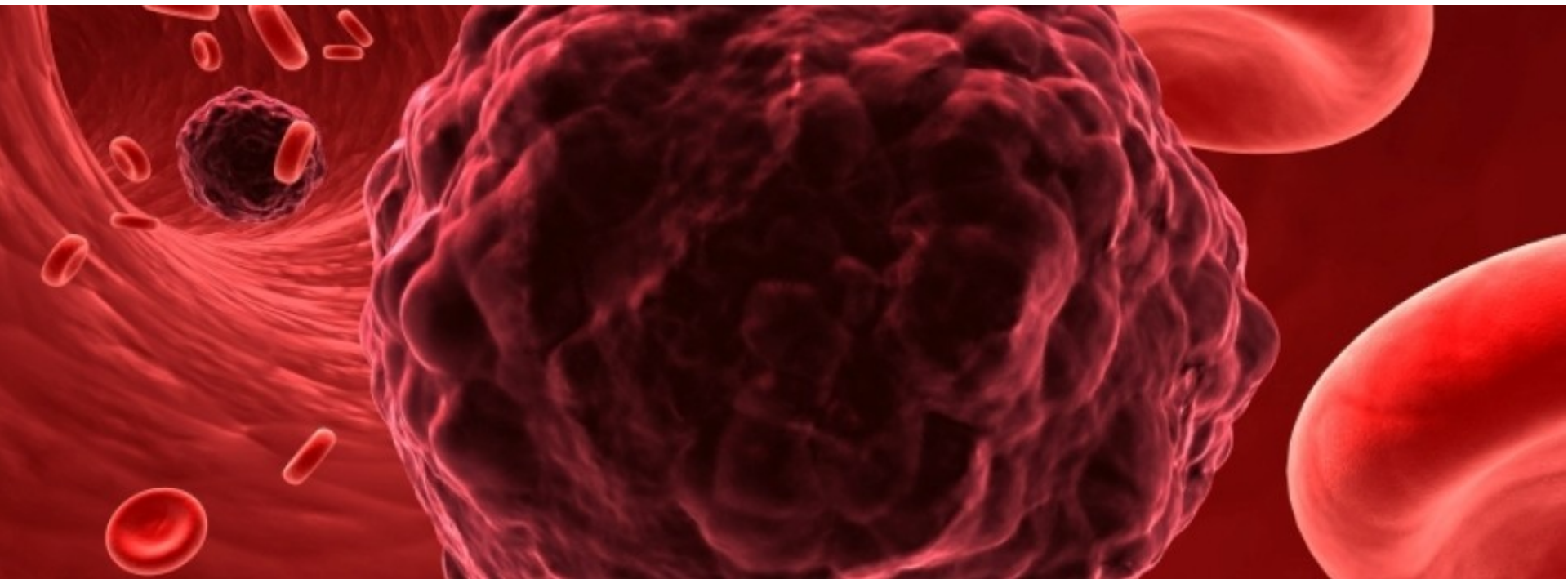


PATOFYZIOLOGIE KRVE



**MOLEKULÁRNÍ PODSTATA
PATOFYZIOLOGICKÝCH PROCESŮ**

MGR. PETRA BOŘILOVÁ LINHARTOVÁ, PH.D.

Fyziologie krve

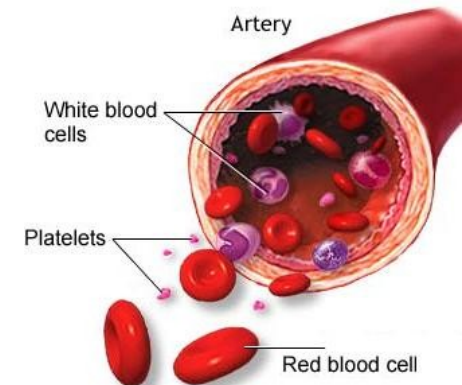
Krev

- 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 ~ 1000 m²)
- periferní krev (5 - 6 kg)

Krevní elementy

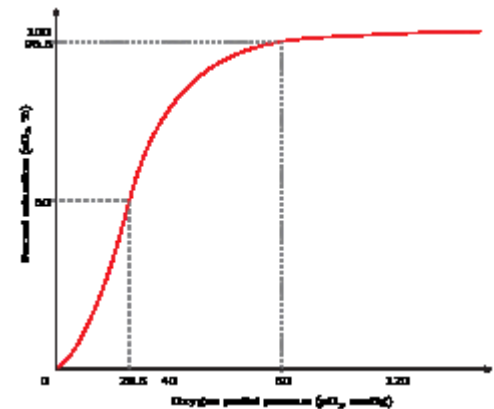
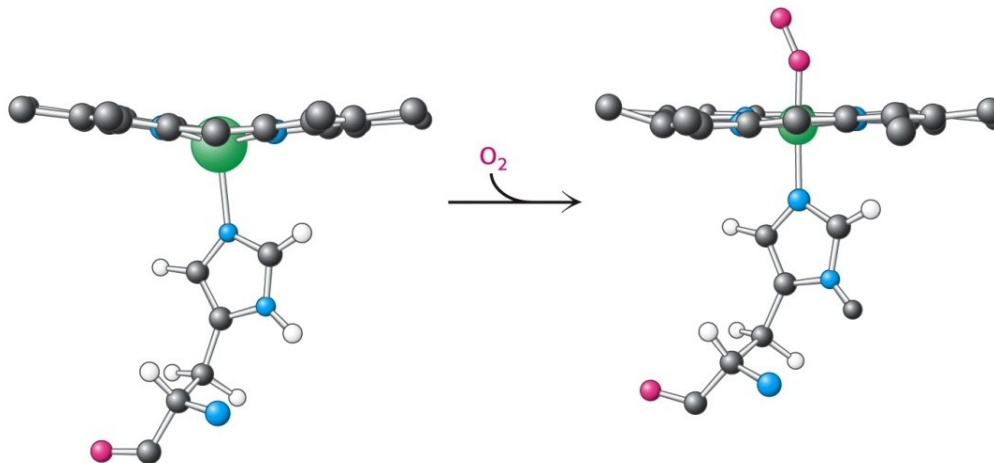
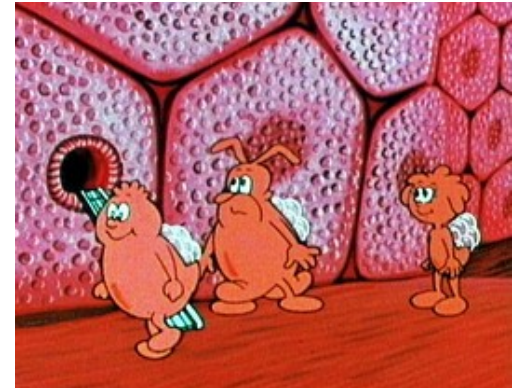
- Ery - $4,5 \times 10^{12}$, životnost 120 dní
- Tro - $3,0 \times 10^{11}$, životnost 4,5 dne
- Leu - $6,0 \times 10^9$, životnost 0,3 dne
 - granulocyty a monocyty
- Lymf - recirkulují mezi krví a lymfoidními tkáněmi



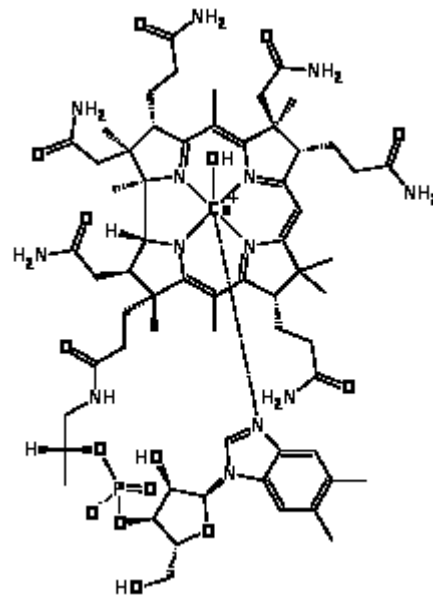
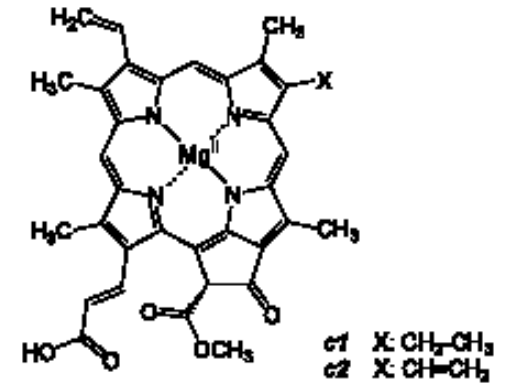
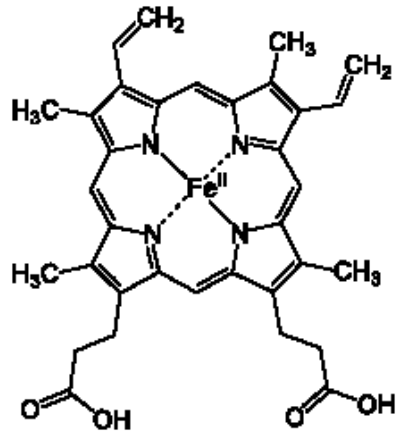
Fyziologie krve

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)



Porfyriny



Fe

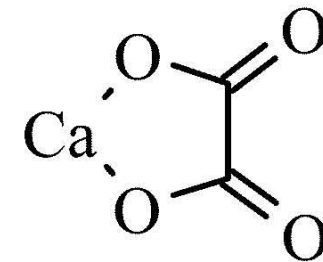
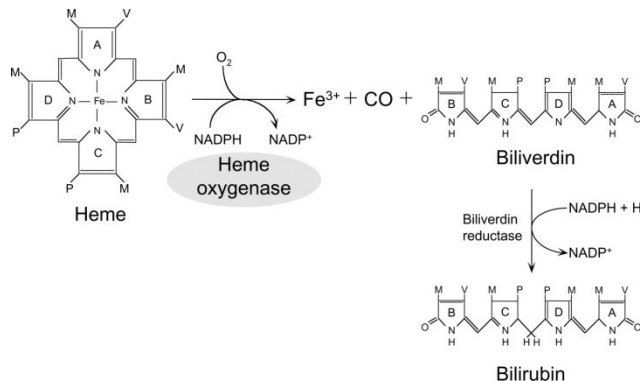


U dospělého člověka je 35 - 45 mg železa na kg tělesné váhy

- 60 - 70% je v ery 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

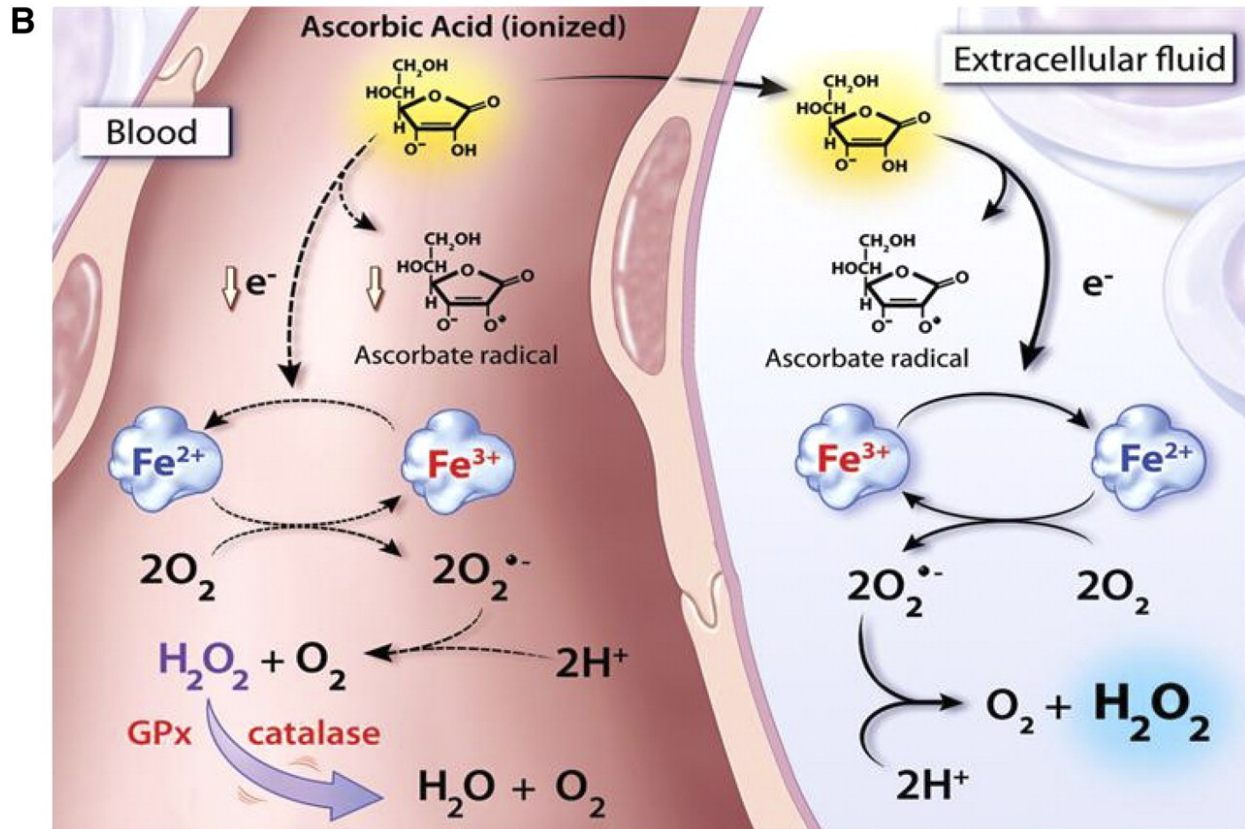
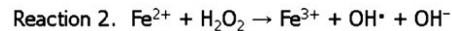
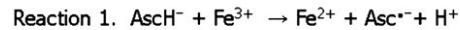
- v potravě (maso, špenát...) Fe^{3+} - před absorpcí v duodenu redukováno na Fe^{2+}
- vstřebávání zvyšuje vit. C a kyselé pH v žaludku a snižuje káva, Ca ...
- játra (hepatocyty) a retikuloendoteliální systém (RES)



Fe

- potenciálně nebezpečný prvek - je schopno katalyzovat vznik volných radikálů (Fentonova reakce), které poškozují buňky a jejich struktury

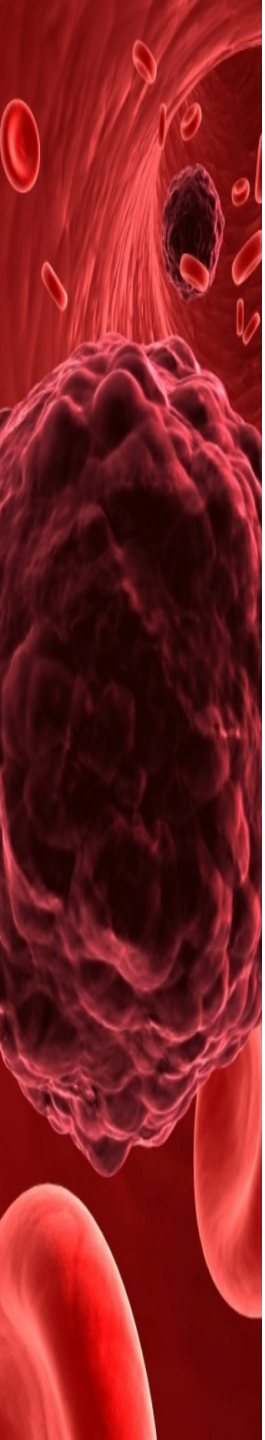
A Generation of Reactive Oxygen Species by the Fenton Reaction



Fe

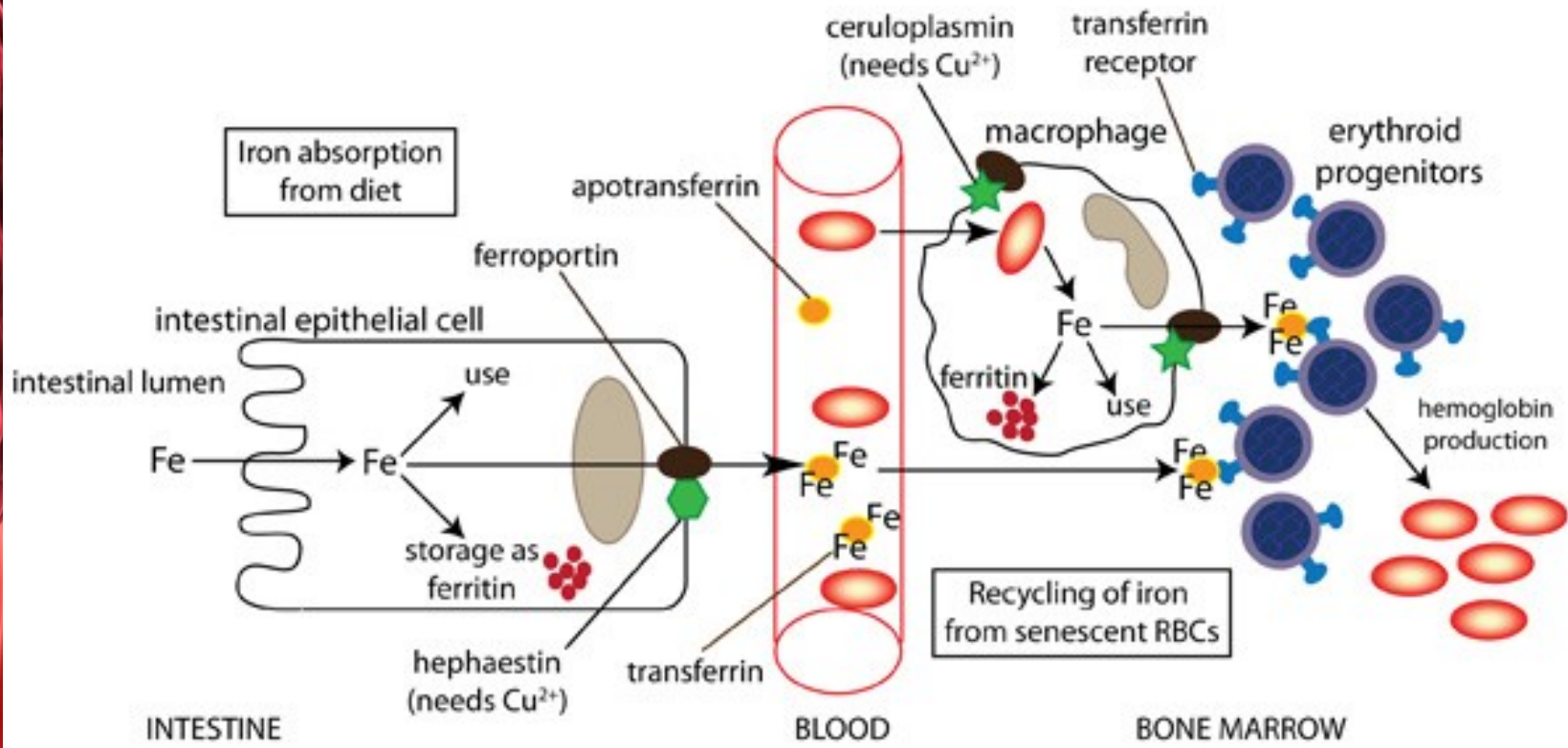
Výskyt Fe v organismu v komplexové formě (minimalizace negat. úč.):

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



Fe

Metabolismus Fe



Fe

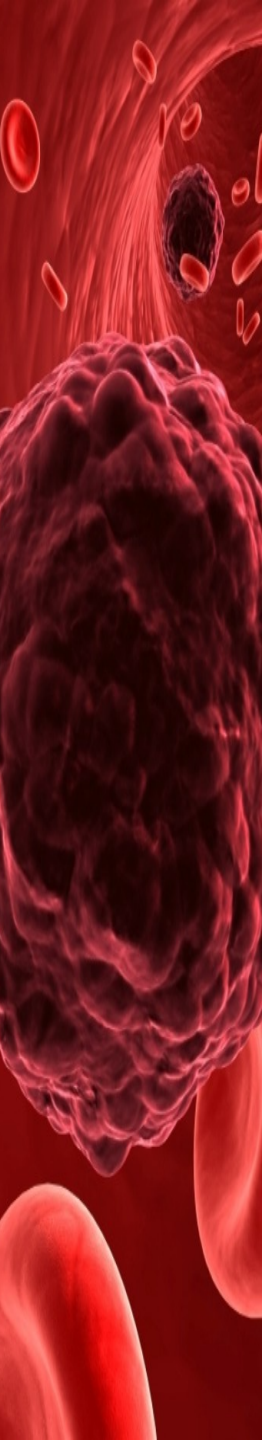
Fce Fe v organismu

1. enzymy katalyzující oxidoredukční reakce

- katalázy (rozklad H_2O_2)
- cytochrom p450 (detoxikace xenobiotik)
- ribonukleotidreduktáza (tvorbu deoxynukleotidů pro syntézu DNA)

2. proteiny fungující jako přenašeče elektronů - při oxidativní fosforylaci

3. proteiny fungující jako přenašeče kyslíku

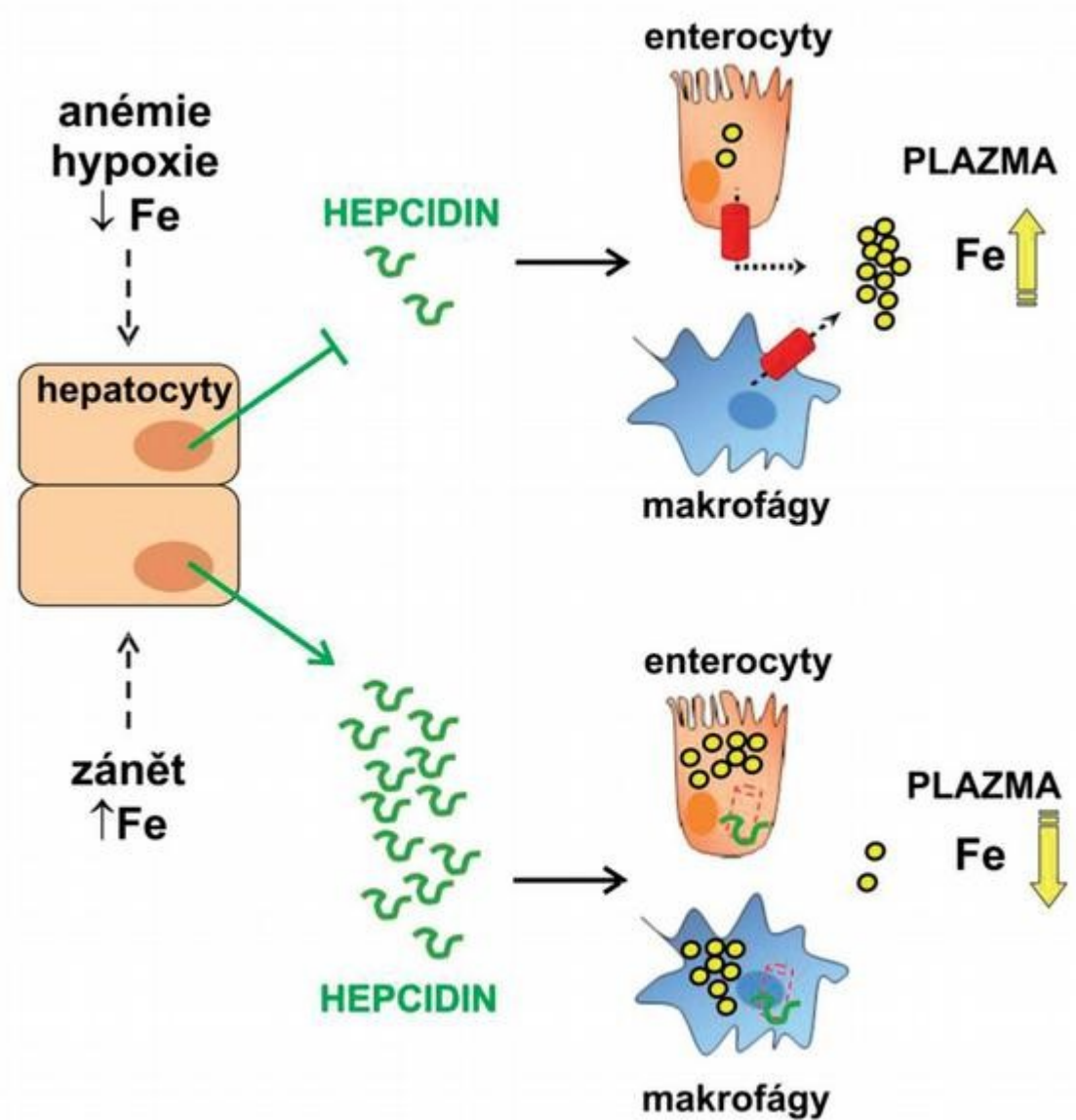


Fe

Hepcidin

- peptid objevený v roce 2000 v lidské moči a 2001 v plasmě jako antimikrobiální peptid
- antimikrobiální ("cidní"), místo tvorby (játra)
- jde o klíčový regulátor metabolismu Fe
- snižuje resorpci Fe ve střevě, čímž zabraňuje nadbytku Fe v organismu
- naopak při nedostatku Fe množství hepcidinu klesá
- zadržení (sekvestraci) Fe v střevních buňkách i v makrofágovém systému = pokles c Fe v plasmě
- váže se na ferroportin, který je následně buňkou pohlcen a degradován
- je reaktant akutní fáze, tzn. že reaguje na zánětlivé podněty, zejména některé cytokiny (IL-6)
- při zánětech množství hepcidinu stoupá a následně dochází k snížení vstřebávání Fe
- je pak snížena dostupnost Fe pro krvetvorbu, což spolu s ostatními zánětlivými cytokiny přispívá k **anemii** (tzv. anemii chronických chorob, ACD).
- nedostatečná tvorba hepcidinu je popsána u většiny forem hereditární hemochromatózy, onemocnění, při němž dochází v organismu k nadbytku Fe

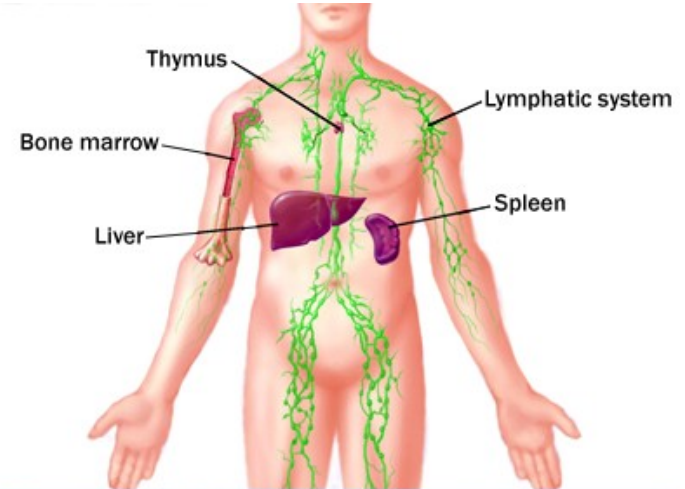
Fe



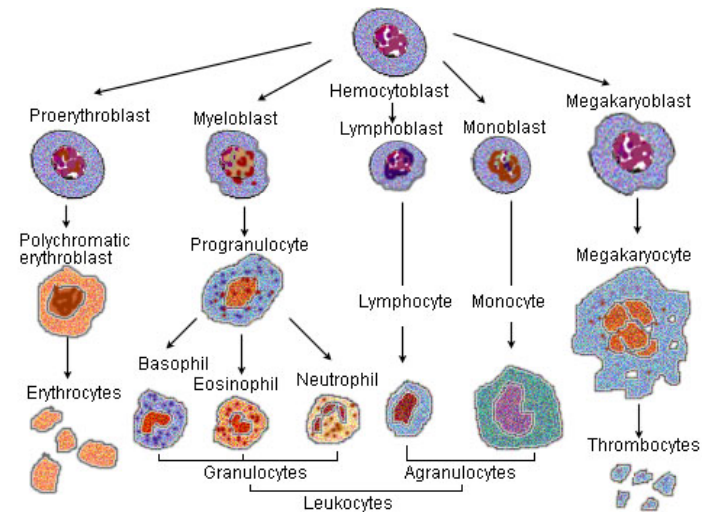
Fyziologie krve

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
 - brzlík
-
- **Hematopoetické mikroprostředí** = stroma krvetvorné tkáně, růstové a regulační faktory



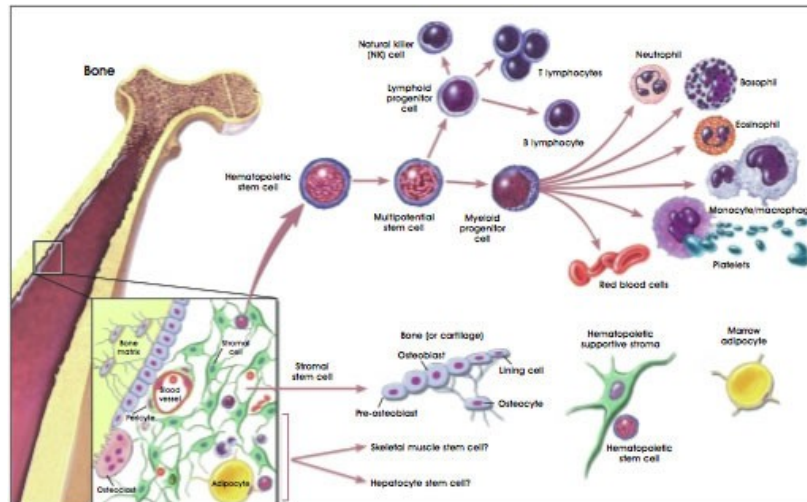
© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



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 krvetvorné 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





Fyziologie krve

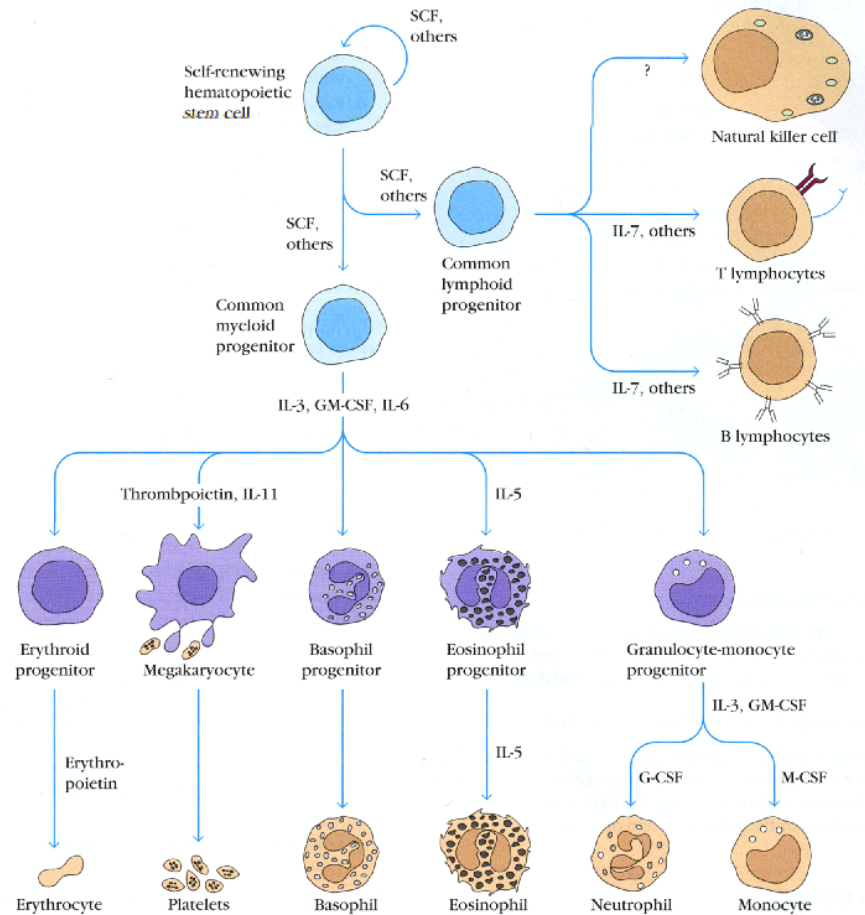
Vlastní krvetvorná tkáň

- **hematopoetické kmenové b.**
 - jsou multi/pluripotentní (diferenciace do všech řad) + **sebeobnova !!!** (vytváření svých vlastních kopií)
 - nejasný fenotyp - antigenní klasifikace CD34⁺
 - ve dřeni < 0,01 %
- **progenitorové (determinované) kmenové b.**
 - multipotentní, 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**

Fyziologie krve

Vlastní krvetvorná tkáň

- hematopoetické kmenová b.
- progenitorové
- prekurzory krevních bb.
- zralé elementy





Fyziologie krve

Regulace krvetvorby

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

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

A vertical decorative image on the left side of the slide showing a microscopic view of blood vessels and cells. It features a large, textured, reddish-brown structure in the foreground, possibly a blood vessel or a cluster of cells, with smaller, more defined cells and structures visible in the background, all set against a dark red, almost black, background.

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 B₁₂ ...), 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 mass, possibly a blood clot or a large cell, with several red blood cells (erythrocytes) scattered around it. 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

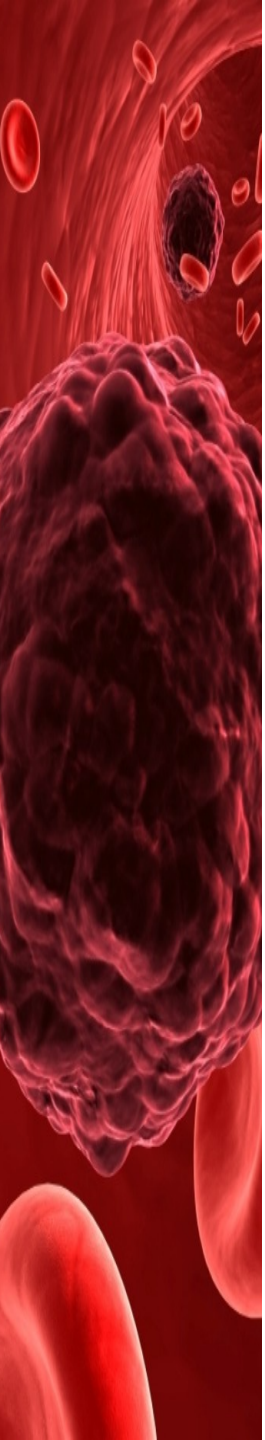
- příčinou jsou změny hematokritu při polycytémii a anémii
- polycytémie → **hyperviskózní syndrom** (zvýšení hematokritu → nelineární zvýšení viskozity krve → zpomalení proudění krve)
- u anémie je snižena viskozita krve
- změněné vlastnosti ery, aktivace granulocytů, monocytů a endotelu cytokiny →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



Změny vlastností a složení krve

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 krvevorné 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 krvevorné tkáni = patologická monoklonální hematopenie

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

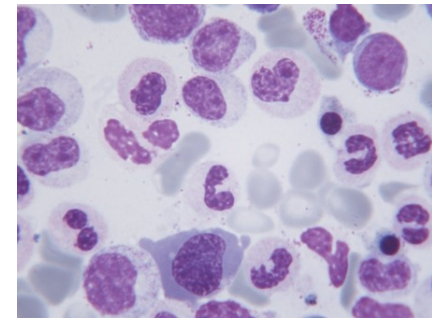
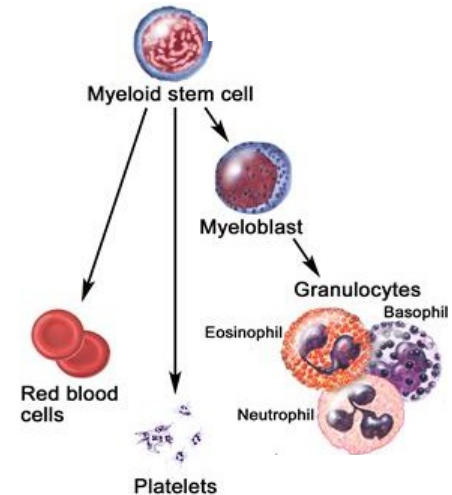
- únava, opakované a déletrvající subfebrilní a febrilní stavy, častější infekční onemocnění, anémie, krvácivé projevy, hubnutí a kachektizace

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)

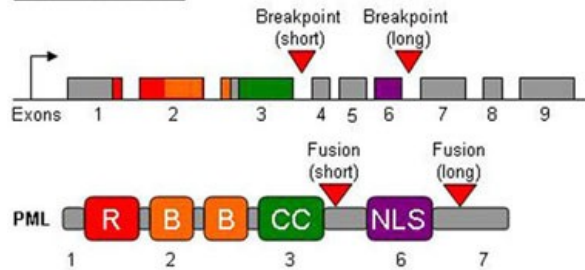
- přítomnost **atypických nezralých forem myeloidních b.**, patologických blastů v kostní dřeni i v kosti
- patologická monoklonální hematopoeza (genomové poruchy)
- leukemický klon - nízké fční vyžívání
- zvýšení počtu leu, nebo přítomny patologické leukemické blasty (aleukemické forma AML)
- FAB klasifikace AML - 8 typů
- projev: potlačení erytropoézy, zvýšená citlivost k infekcím, trombocytopenie
- predispozice: syndrom familiární monosomie 7. chrom., Downův syndrom, Fanconiho anémie...
- „ztráta heterozygotnosti“ (LOH) - 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

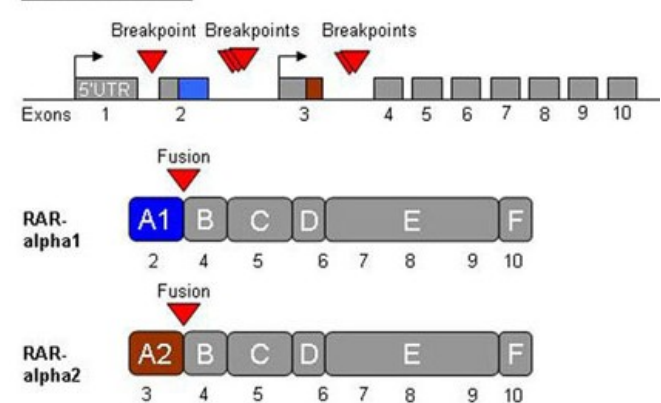
Akutní promyelocytová leukémie

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

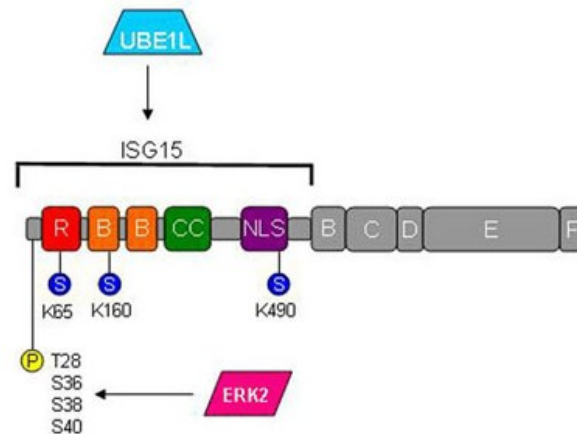
Chromosome 15



Chromosome 17



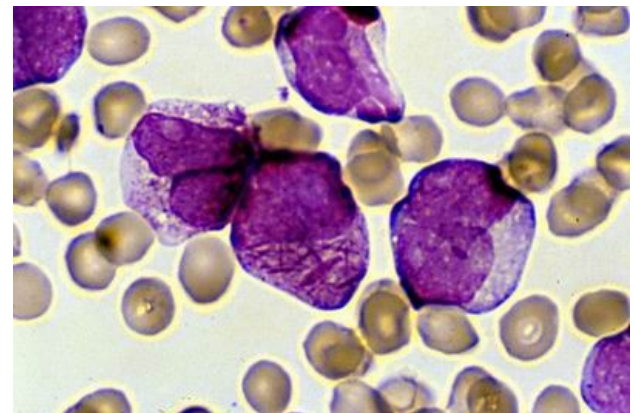
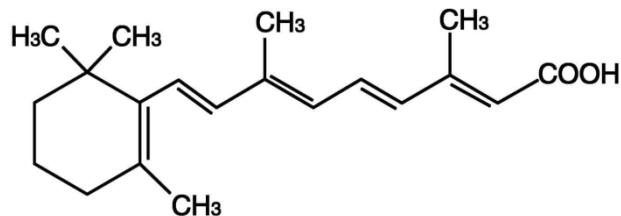
PML/RAR-alpha-A

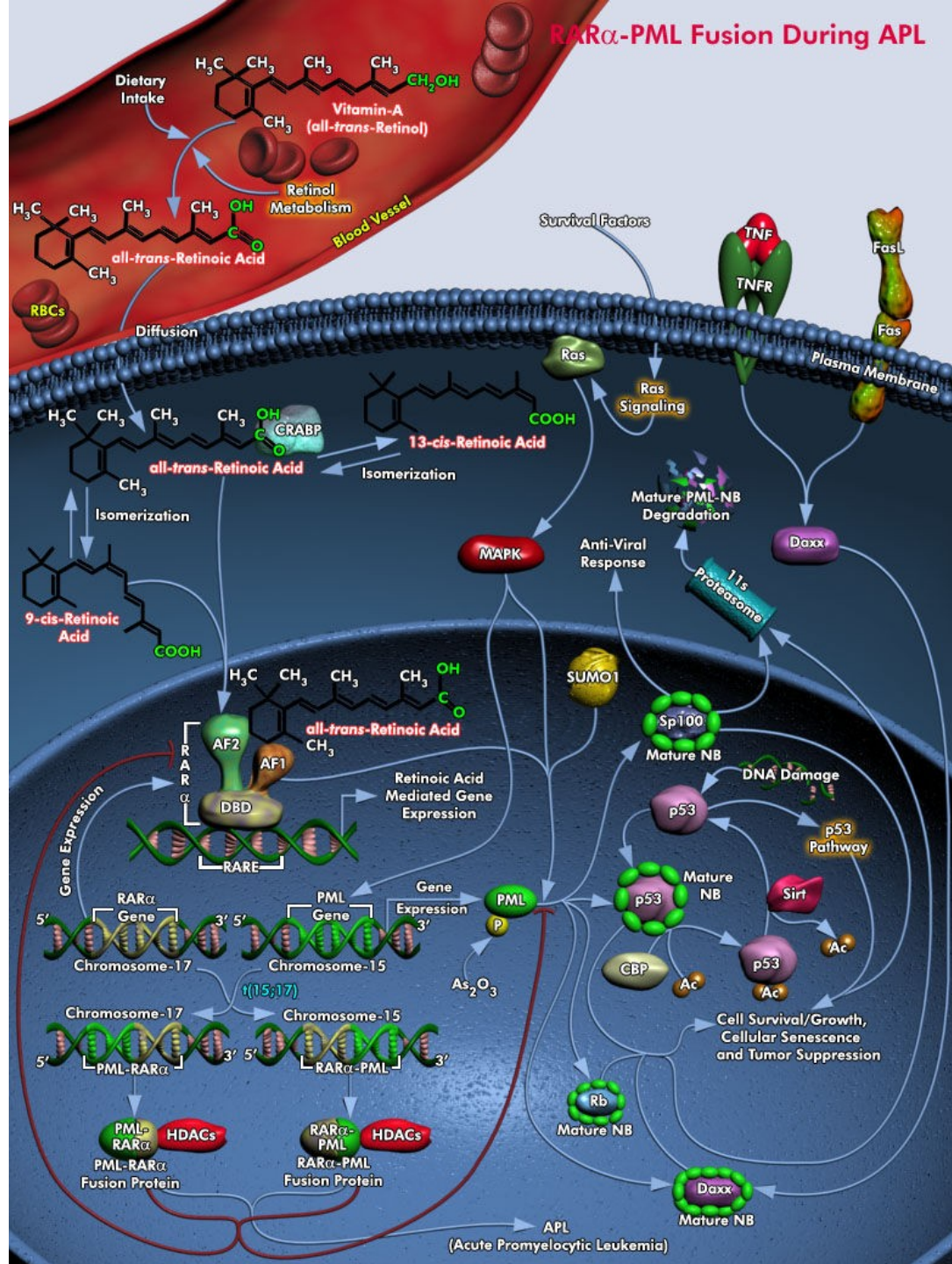
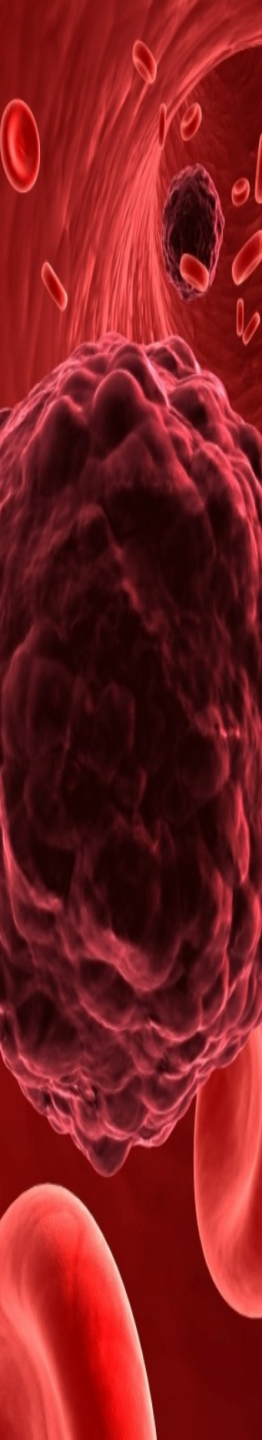


Myeloproliferační syndromy a onemocnění

Akutní promyelocytová leukémie

- RAR α - 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 α řízena promotorem PML
- porucha maturace myelocytů, hromadí se promyelocyty
- \uparrow c ATRA (obnova fce PML/RAR α v granulocytové maturaci)
- časem nastává rezistence...relaps

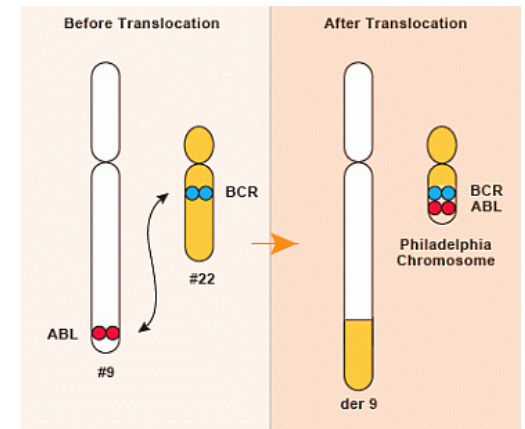




Myeloproliferační syndromy a onemocnění

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

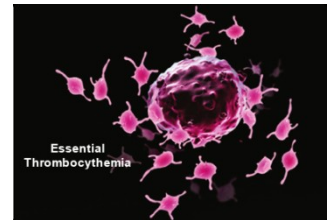


Myeloproliferační syndromy a onemocnění

Polycythaemia vera rubra viz Anémie

Esenciální (primární) trombocytémie

- ↑počet tro díky patologické monoklonální krvetvotbě
- ↑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 z mastocytů např. histamin (zvyšuje žaludeční sekreci, proto vředové choroby)

Lymfoproliferační syndromy a onemocnění

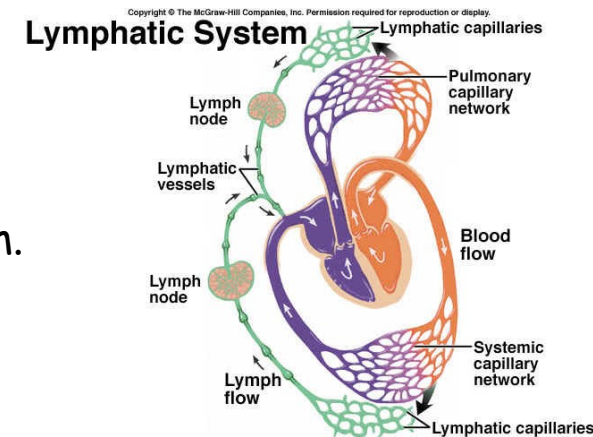
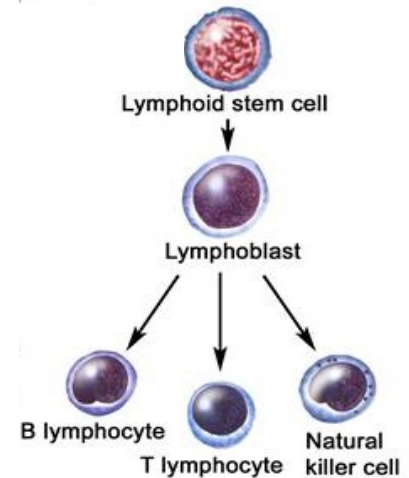
- nádorová onemocnění lymfatické větve
- etiologie - nejčastěji jde o přenos protonkogenu do oblasti kódující nějakou podjednotku receptoru T buněk (TCR) nebo Ig řetězec, zvýšení odolnosti lymf. b. proti apoptóze

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
- EBV





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



Pozvánka

na řádnou schůzi Brněnské pobočky Československé biologické společnosti, která se koná ve středu

15. dubna 2015 v 16:00 h

ve Velké posluchárně (KOM 200) Kongresového centra MU, Komenského nám. 2, Brno (1. posch.)

Program: Babákova myelomová skupina

při Ústavu patologické fyziologie LF MU

- ❖ RNDr. Sabina Ševčíková, Ph. D.: **Výzkum monoklonálních gamapatií v Brně** (15min).
- ❖ Mgr. Lenka Sedlaříková: **Význam cirkulujících mikroRNA u mnohočetného myelomu** (15min).
- ❖ Mgr. Veronika Kubaczková: **Volně cirkulující molekuly DNA u mnohočetného myelomu** (15min).
- ❖ Mgr. Pavla Všianská: **Význam průtokové cytometrie u monoklonálních gamapatií** (15min).
- ❖ Mgr. Zuzana Kufová: **Amyloidózy z pohledu molekulární biologie** (15min).
- ❖ Mgr. Aneta Mikulášová: **Monoklonální gamapatie nejasného významu v postgenomové éře** (15min).

Prof. RNDr. **J. Doškař**, CSc.
vědecký tajemník

Prof. MUDr. RNDr. **S. Čech**, DrSc.
předseda pobočky

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⁺ 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 *M. tuberculosis*)



Anémie

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

Anémický syndrom (soubor symptomů)

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

Adaptace na anémii

- zvýš. erytropoéza a srdeční výdej
- snížení afinity krve ke kyslíkům
- 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), B₁₂, 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)

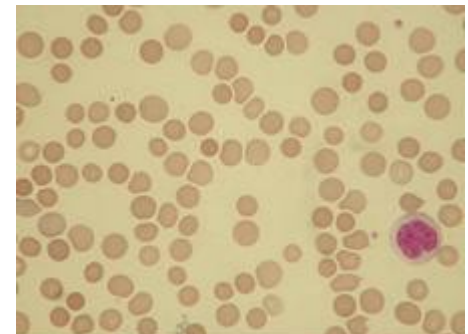
Anémie

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



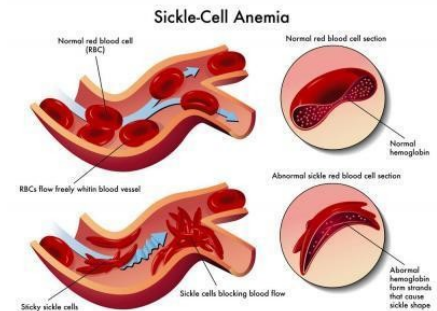
Anémie

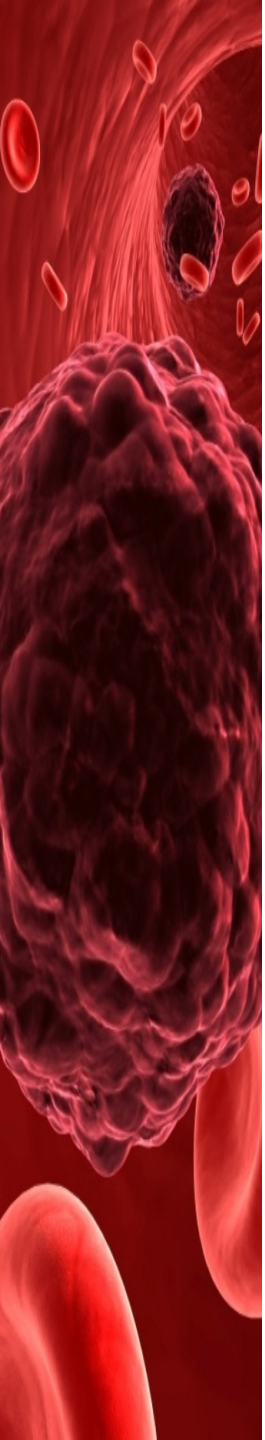
Normocytární normochromní anémie

Srpkovitá anémie

- missense mutace genu pro hemoglobin na 6. pozici v β -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 řetízkové aglomeráty připomínající strukturu aktinu
- AR - pro homozygoty (obě alely vadné) je to fatální, heterozygoti dlouhodobě přežívají s příznaky anémie
- výskyt vadné alely dobře koreluje s výskytem malárie
- nositelé tohoto genu vykazují větší odolnost vůči parazitu
- pod membránou norm. ery je mnoho vláken aktinu - *Plasmodia* je využívají, aby přepravily na povrch svůj vlastní protein adhesin (díky němu jsou ery „lepkavé“)
- u srpkovitých ery to však nejde. Aktinový můstek je oddělený od zásob adhesinu

- Antimalarika - chinin, tetracyklin ATB,...





Science. 2011 Dec 2;334(6060):1283-6. doi: 10.1126/science.1213775. Epub 2011 Nov 10.

Hemoglobins S and C interfere with actin remodeling in Plasmodium falciparum-infected erythrocytes.

Cyrklaff M¹, Sanchez CP, Kilian N, Bisseye C, Simpore J, Frischknecht F, Lanzer M.

¹Department of Infectious Diseases, Parasitology, Heidelberg University, 69120 Heidelberg, Germany. marek.cyrklaff@med.uni-heidelberg.de

The hemoglobins S and C protect carriers from severe Plasmodium falciparum malaria. Here, we found that these hemoglobinopathies affected the trafficking system that directs parasite-encoded proteins to the surface of infected erythrocytes. Cryoelectron tomography revealed that the parasite generated a host-derived actin cytoskeleton within the cytoplasm of wild-type red blood cells that connected the Maurer's clefts with the host cellmembrane and to which transport vesicles were attached. The actin cytoskeleton and the Maurer's clefts were aberrant in erythrocytes containing hemoglobin S or C. Hemoglobin oxidation products, enriched in hemoglobin S and C erythrocytes, inhibited actin polymerization in vitro and may account for the protective role in malaria

Anémie

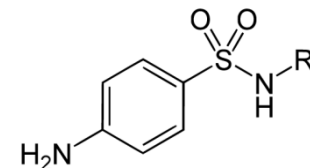
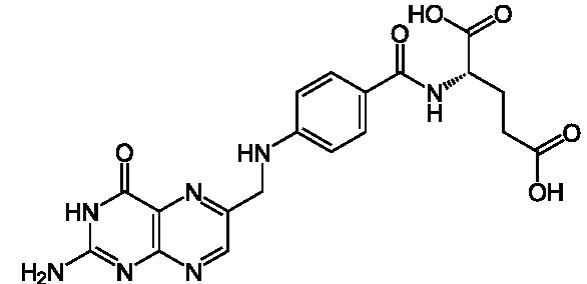
Makrocytární anémie

- větší průměrný objem ery (nad 95 fl = entitní V)
- při hypotyreóze, chronickém jaterním selhání...
- megablastové (deficit kys. listové a B₁₂ - 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 (B₉, folacin)

- 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 - bakteriostatika, kompetitivně inhibují syntézu kyseliny listové

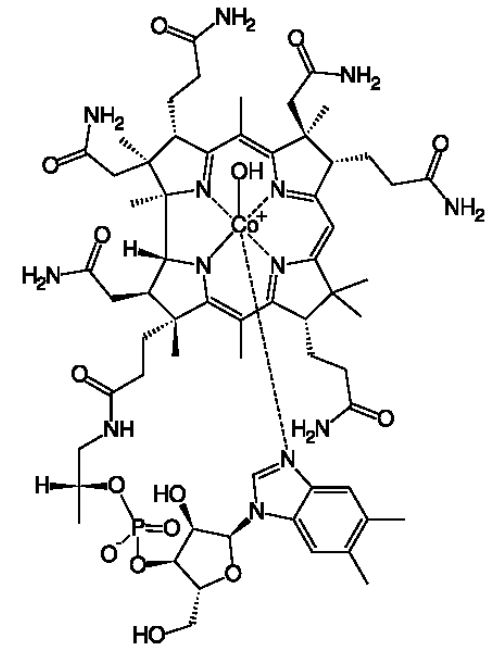


Anémie

Makrocytární anémie

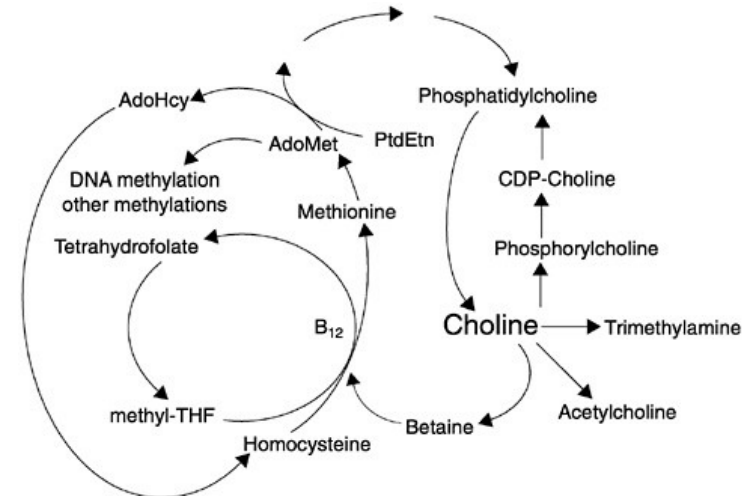
Kobalamin - B₁₂

- 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)



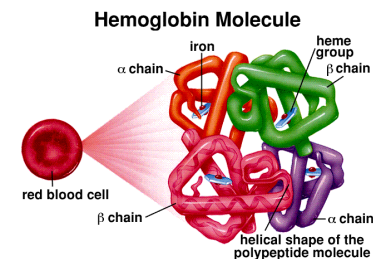
Anémie

Mikrocytární anémie

- průměrný objem ery pod 80 fl
- normo a hypochromní (nedostatek Fe, β thalassemia major, vit. B₆, 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 (α nebo β)
- β^0 thalasemie - chybí β -globinové řetězce a nadbytek α - globinových řetězců poškozuje ery vazbou k b. membráně - hemolytická anémie
- **ery mají malý objem a jsou hypochromní**
- léčba: transfúze - hromadění Fe

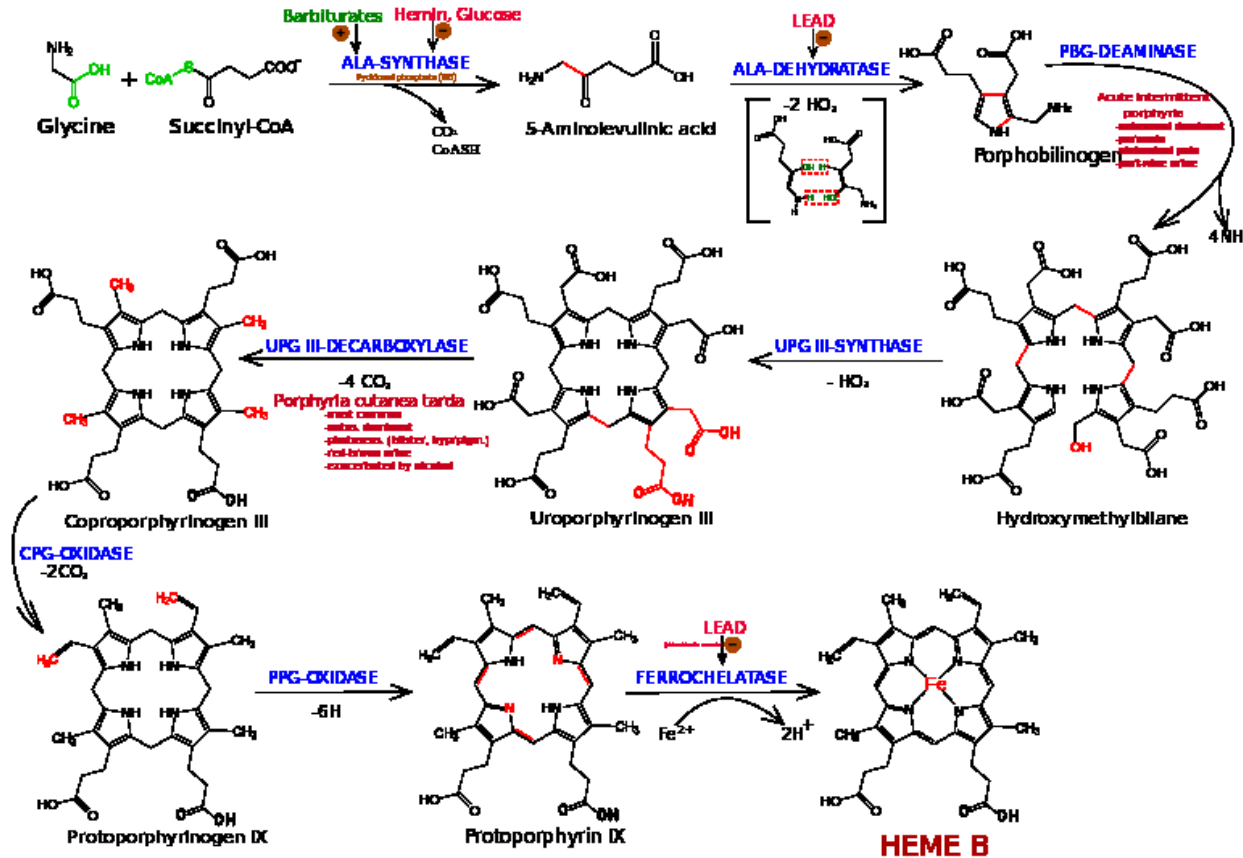
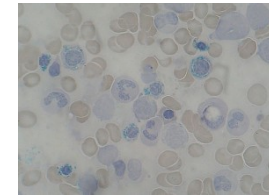


Anémie

Microcytární anémie

Siderblastová anémie

- prekurzory ery 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 glu):

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

1. Mutace pyruvát-kinázy

- nedostatek enzymu → ery má nedostatek ATP → zvýšená ztráta K^+ z ery
- AR - nesférocytová hemolytická anémie

2. Mutace v G-6PD

- GR
- hemolýza ery po ox. stresu (*Vicia faba*, antimalarika, sulfonamidy...)
- ve slezině - Heinzova tělíška 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

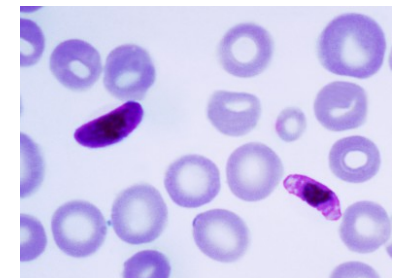
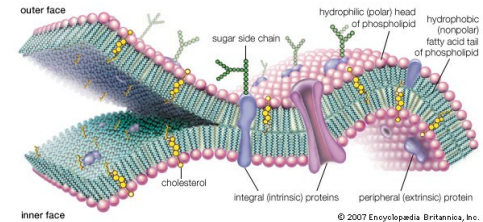
Bakteriální toxiny - obsahující fosfolipázu, hadí a pavoučí toxiny

Plynatá sněť (sepsé *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





Anémie

Hemolytické anémie - extrakorpuskulární

3. IHA - imunitní

- poškození ery protilátkami a komplementem
- ery s navázanými protilátkami (IgG, IgM, složky komplementu C3b a C4b) jsou zvýšeně zadržovány ve slezině → destrukce ery makrofágy
- autoimunní IHA jsou klasifikovány obecně podle teploty, při které jsou příslušné protilátky optimálně účinné na AIHA s tepelnými (IgG) a AIHA s chladovými protilátkami (IgM, způsobují akrocyanózu)



Anémie

Hemolytické anémie - extrakorpuskulární

3. IHA - imunitní

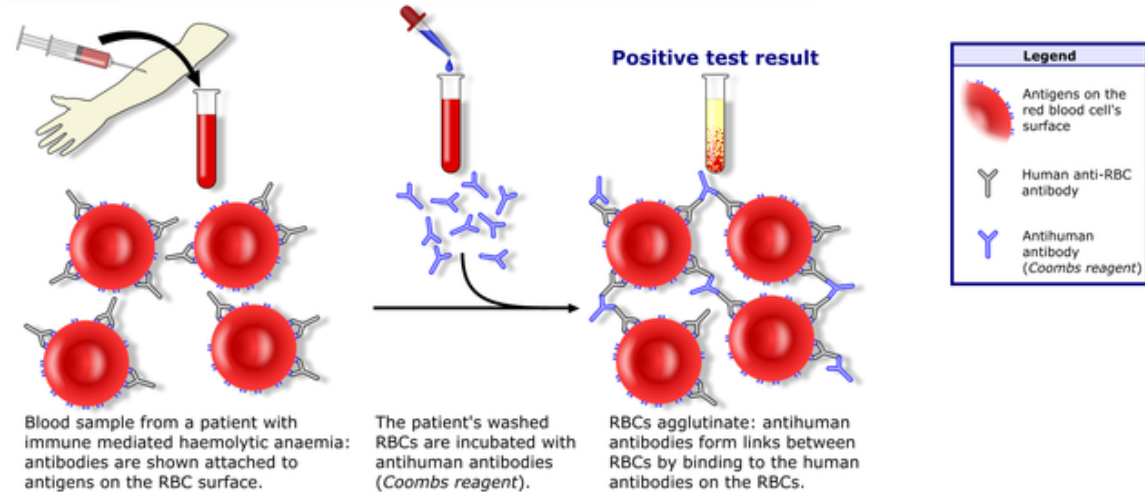
Polékové

- **AIHA (alfa-metyldopový typ IHA)** - protilátka (typ IgG) proti přirozenému antigenu červené krvinky
- IHA způsobená **hapténovým mechanismem** (penicilin) - lék se váže pevně na ery membránu, protilátka namířená především proti léku pak reaguje i s ery
- IHA způsobená **tvorbou neoantigenu** (komplex léku, bílkoviny plazmy a červené krvinky). Lék nebo jeho metabolit vytváří komplex s bílkovinnou složkou plazmy, který se pak slabě váže pravděpodobně na určitý antigen ery (Rh, apod.). IS pak reaguje s tímto trojdílným komplexem. Hemolýza je způsobena hlavně aktivací komplementu na povrchu erytrocytu. Protilátka je hlavně charakteru IgM, částečně i IgG, a k zániku krvinek dochází jednak intravaskulárně, jednak ve slezině a játrech odstraňujících červené krvinky pokryté C3b složkou komplementu. Tento způsob IHA vyvolává chinidin, chinin, stibofen atd.

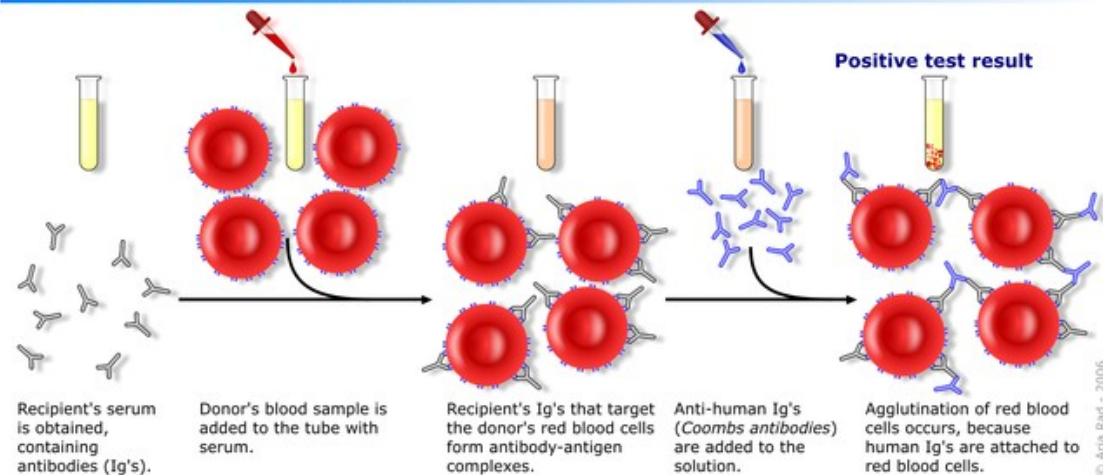
Anémie

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)



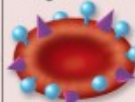



Fetální erytroblastóza

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

Novorozenecká žloutenka

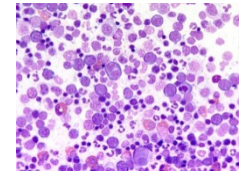
- hemolýza ery po narození
- fetální Hb

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

| ABO Blood Types | | | | |
|-----------------|--|--|---|--|
| | Antigen A | Antigen B | Antigens A and B | Neither antigen A nor B |
| Erythrocytes |  |  |  |  |
| Plasma |  |  | Neither anti-A nor anti-B antibodies | Both anti-A and anti-B antibodies |
| Blood type | Type A Erythrocytes with type A surface antigens and plasma with anti-B antibodies | Type B Erythrocytes with type B surface antigens and plasma with anti-A antibodies | Type AB Erythrocytes with both type A and type B surface antigens, and plasma with neither anti-A nor anti-B antibodies | Type O 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 ...



Polycythaemia vera

- porucha krvetvorné tkáně, chronické myeloproliferativní onemocnění
- tvorbou ery, ale též některých leu a tro v kostní dřeni a jejich zmnožením v krvi
- hladina EPO 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 EPO
- 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 periferní při hypersplenismu při portální HT)

Leukocytóza

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

Leukemoidní reakce

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



Leukopenie, leukocytóza a poruchy fce granulocytů

Granulocytopenie

- snížení tvorby (cytostatika, nedostatek B_{12} 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 dřeně do krve (glukokortikoidy nebo G -CSF)
- zvýšená produkce v kostní dřeni (růstové faktory G -CSF a GM -CSF)

Poruchy adheze gra (leukocytóza + bakteriální a houbové infekce)

Poruchy chemotaxe gra

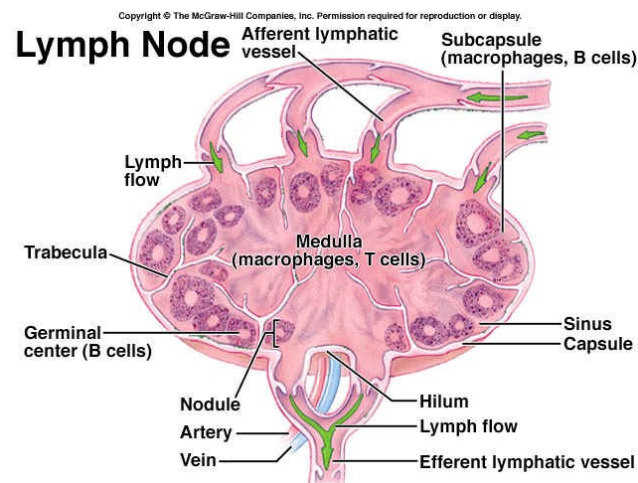
Poruchy destrukce fagocytovaného materiálu

Získané poruchy gra

Patofyziologie sleziny

Zvětšení lymfatických uzlin - příčiny

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



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)

Splenektomie

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

Patofyziologie sleziny

Splenomegalie

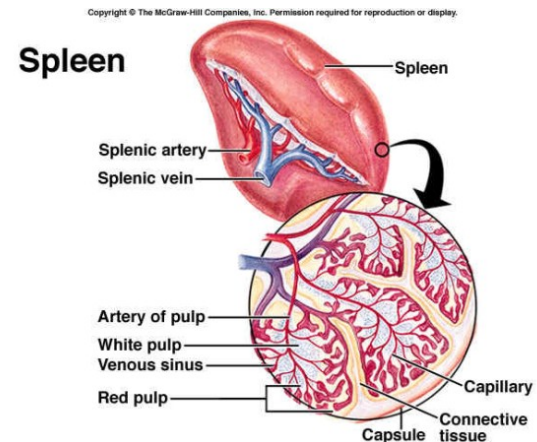
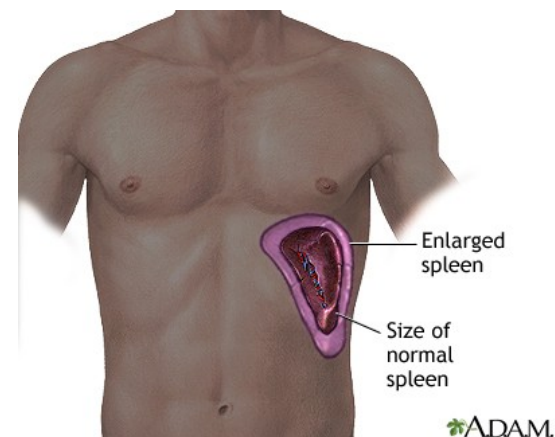
- zvětšení sleziny
- odstranění většího počtu ery = hyperplazie jejího makrofágového systému
- lymfatická složka sleziny reaguje na různé antigenní podněty

Etiologie:

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

Hypersplenismus

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





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 = vystavení krve ionizačnímu záření)
 10. Autotransfúze = autologní transfúze (inj. EPO + 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



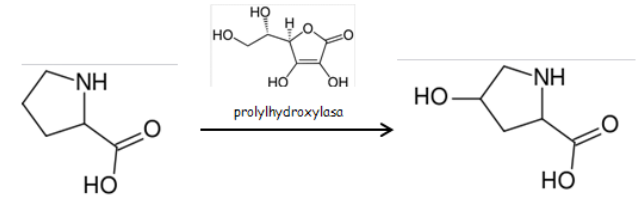
Poruchy srážení krve

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

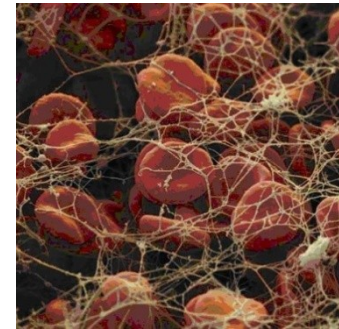
 - při poruše některého z těchto faktorů (nebo kombinace) → srážení krve
 - fyziologické srážení = hemostáza - primární a sekundární viz [Zánět](#)
 - patologické srážení = trombóza
1. Krvácivé stavy
 2. Hyperkoagulační stavy (trombofilie)

Krvácivé stavy



Defekt primární hemostázy

- projevy: petechie, purpura, epistaxe, krvácení z dásní či do GIT, hematurie, menoragie
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. **trombocytopenie** = 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
- GR - Xq
- 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 AR, 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

- GR - vazba na X chromozom (žena je přenašečka, ve výjimečných případech může být i žena hemofilička)
- 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



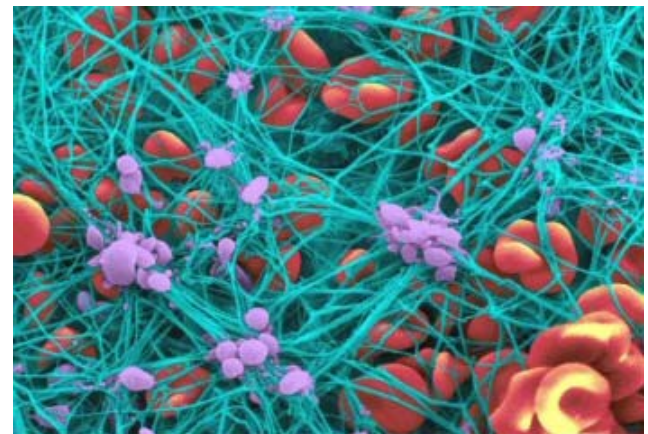
Krvácivé stavy

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



A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of a blood vessel. The vessel lumen is filled with red blood cells. A large, dark, irregular mass (thrombus) is attached to the vessel wall, partially obstructing the flow. The vessel wall appears thickened and textured.

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. b. plodu při porodu, rozsáhlá poranění, rozsev nádorových b. 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

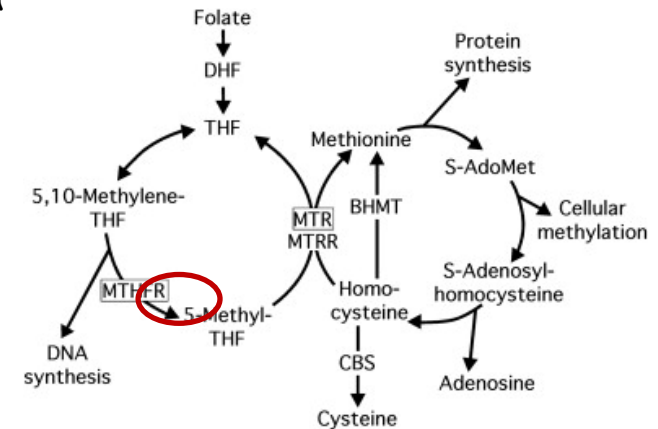
- mutace koagulačního fII zvyšujícího hladinu protrombinu - riziko trombembolie ~70 - 90 %, genová mutace rs1799963 G20210A

Leidenská mutace

- mutace genu pro inhibitor koagulace fV - riziko trombembolie ~30 %, genová mutace rs6025 G1691A, R506Q (arg → gln), AD

Hyperhomocysteinemie

- mutace enzymu konvertujícího kys. listovou = metyltetrahydrofolátreduktáza (MTHFR)
- projeví při nedostatku vitaminů B₆, B₁₂ a kys. 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