

HEMATOLOGIE – MORFOLOGIE I (KREVNÍ OBRAZ, DIFERENCIÁLNÍ ROZPOČET, ANÉMIE)

Další témata KA 1:

Analyzátory krevních částic (principy, omezení, interference)

Hematoonkologie (mnohočetný myelom, akutní leukémie)

Autor: MUDr. Pavla Šigutová

Recenze: MUDr. Alexandra Jungová

Obsah:

1. Krev

Hematologie je nauka o krvi, její název je odvozen z řeckých slov *haima* (krev) a *logos* (slovo). Zabývá se krví, krve tvornými orgány a krve tvorbou za

- normálních (fyziologických) a
- chorobných (patologických) stavů organismu.

Hematologie je multidisciplinárním oborem a významně zasahuje i do ostatních oblastí medicíny

- léčba leukémií – onkologie
- tromboembolické příhody – kardiologie, angiologie
- krvácivé stavy – intenzivní medicína, chirurgie, gynekologie a porodnictví
- léčba některých maligních nádorů transplantací kostní dřeně – onkologie
- plazmaferézy – interní lékařství

Úloha hematologie je dána samotnou povahou krve, která jako jediný orgán v těle přichází do bezprostředního kontaktu s takřka všemi tkáněmi těla a tedy odráží i jejich změny.

Hematologie se skládá ze dvou vyvážených částí: klinické a laboratorní hematologie.

1.1. SLOŽENÍ A FUNKCE KRVE

Krev je tekutý orgán, u něhož rozeznáváme část buněčnou a část tekutou. Skládá se z **buněčných elementů** rozptýlených v tekutém médiu – **plazmě**. Krev je vysoce specializovaná tělesná tekutina, která proudí uzavřeným cévním systémem.

2. Stručný přehled patofyziologie krve

2.1. PŮVOD KREVNÍCH BUNĚK A KRVETVORBA BĚHEM INTRAUTERINNÍHO VÝVOJE

1. období mezoblastové

Tvorba krevních buněk začíná 14.-20. den těhotenství. Mezoblast (mezoderm) je střední zárodečný list u časně fáze lidského zárodku. Krevní ostrůvky - buňky (hemangioblasty) se tvoří nejprve ve stěně žloutkového váčku (extraembryonálně), později v primitivním mezenchymovém pojivu (intraembryonálně). Nejdříve vznikají buňky červené, tj. erytrocytární vývojové řady (megaloblasty).

2. období hepatolienální

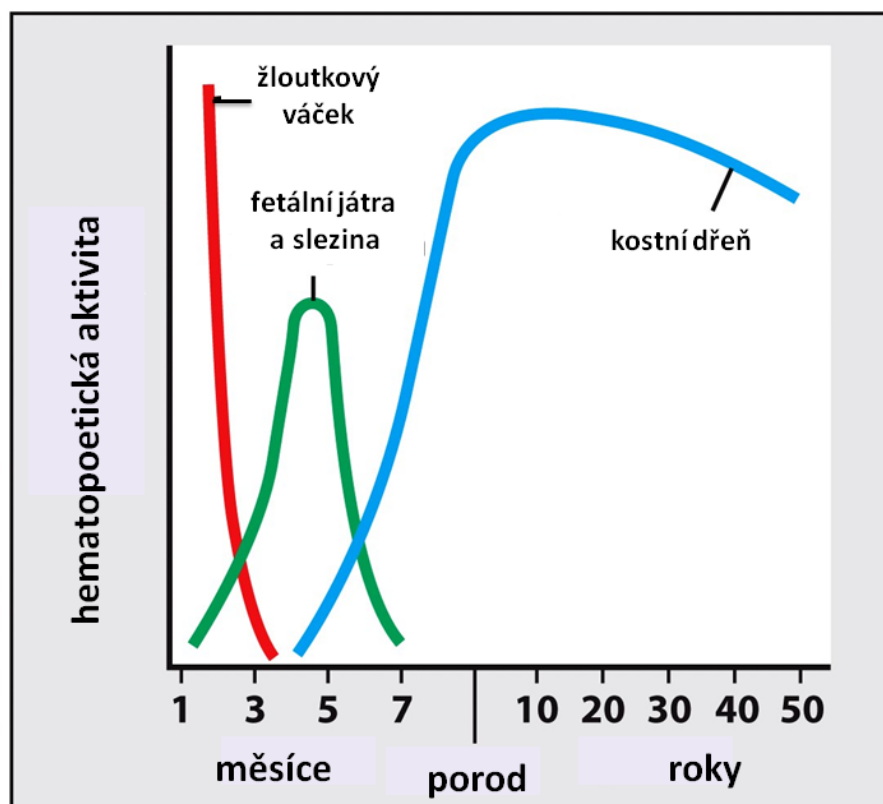
Od 6. týdne najdeme krvetvorbu v játrech plodu (extravaskulární hematopoéza), o něco později i ve slezině, thymu a diferencujících se lymfatických orgánech. V 7. měsíci těhotenství ustává krvetvorba v játrech a slezině a po porodu probíhá krvetvorba pouze v kostní dřeni. Tvoří se megaloblasty, normoblasty; granulopoéza a megakaryocyty. Přechody mezi jednotlivými místy krvetvorby jsou plynulé.

3. období dřeňové krvetvorby

Začíná od 10. týdne intrauterinního vývoje, postupně se zvyšuje a po narození zcela nahradí krvetvornou činnost jiných orgánů. Jedinou výjimkou je lymfopoéza, která pokračuje dál v lymfatických orgánech a lymfatické tkáni po celý život.

Dřeňová krvetvorba zahrnuje megaloblastovou, později normoblastovou erytropoézu; dále granulopoézu, tvorbu monocytů, megakaryopoézu a lymfopoézu.

Obr. 1 Místo krve tvorby v závislosti na věku



2.2. DIFERENCIACE A ZRÁNÍ KREVNÍCH BUNĚK

2.2.1. Kmenové buňky

Pluripotentní kmenová buňka má dva úkoly: udržuje přiměřený počet těchto prekurzorů krve tvorby (sebeobnova) a vyžívá ve zralejší kmenové buňky. Sebeobnova je zajištěna tím, že při dělení zůstává část dceřiných pluripotentních buněk kmenových a část se dále diferencuje. Každá krev tvořící řada pak vychází z kmenových buněk pro jednotlivé linie. Místem krev tvořící u zdravého člověka je kostní dřeň. Nové krev tvořící buňky vznikají z jednotlivých mateřských buněk proliferací (novotvořením), diferenciací (rozlišením) a maturací (vyžíváním). Krvinky vznikají z kmenových a mateřských (progenitorových) buněk dělením (mitózou). Buňky, které už schopnost mitózy nemají, dále pouze vyžívají. Všechny krvinky v periferní krvi člověka mají společnou jednu jedinou hemopoetickou kmenovou buňku, která se může dále vyvíjet jakýmkoliv směrem, tj. v mateřské buňky erytrocytů, leukocytů a trombocytů.

2.2.2. Erytropoéza

Erytropoéza znamená vznik a vývoj červené krvinky (erytrocytu) v červené vývojové řadě. Při ní se nejprve tvoří z nediferencovaných kmenových buněk jaderné prekurzory (tj. obsahují jádro). Jedná se o proerytoblast, (první buňku viditelnou ve světelném

mikroskopu), bazofilní erytroblast, polychromatofilní erytroblast, ortochromní (oxyfilní) erytroblast. Poslední vývojová stadia jsou retikulocyt a bezjaderný erytrocyt (normocyt). Retikulocyt je mladý erytrocyt, v jehož cytoplazmě zůstaly po vypuzení jádra zbytky RNA. Základní funkcí erytrocytů je přenos kyslíku a oxidu uhličitého mezi tkáněmi a plícemi.

2.2.3. Granulopoéza

2.2.4. Vývoj lymfocytů

2.2.5. Vývoj megakaryocytů a vznik krevních destiček

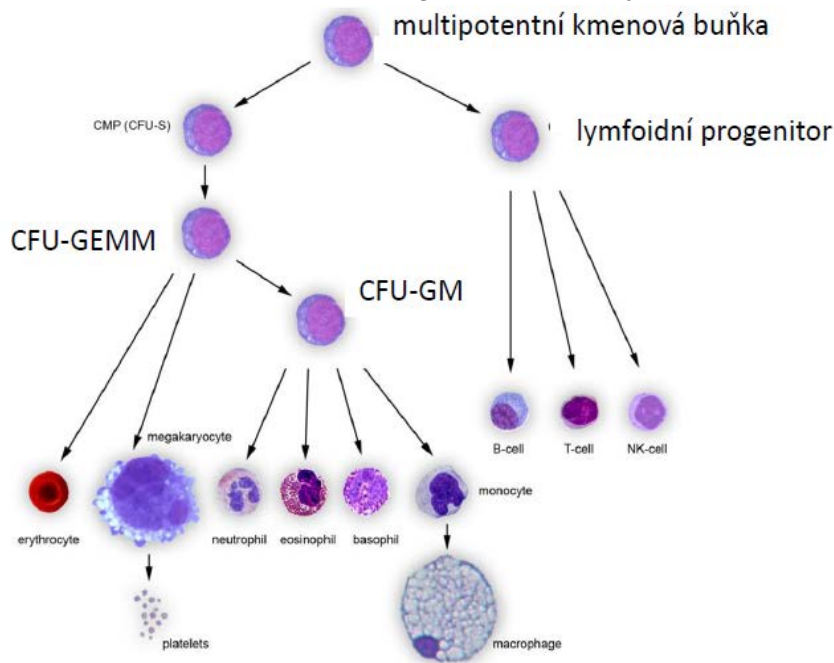
2.3. KRVETVORNÉ ORGÁNY V POSTNATÁLNÍM OBDOBÍ

Za normálních okolností probíhá krve tvorba po narození pouze v kostní dřeni a lymfatických orgánech. Kostní dřeň je zdrojem všech druhů krvinek v periferní krvi. Část lymfocytů se tvoří i po narození nadále v lymfatické tkáni; monocyty a makrofágy i v jiných tkáních organismu.

Základními krvine tvornými tkáněmi, které produkují krevní elementy v dospělosti a umožňují imunitní reakce, jsou:

- kostní dřeň
- thymus
- lymfatické uzliny
- MALT (mucosa associated lymphoid tissue; lymfatická tkáň sliznic)
- slezina
- imunologicky kompetentní fond lymfocytů
- periferní krev

Obr. 2 Hemopoetické kmenové a progenitorové buňky:

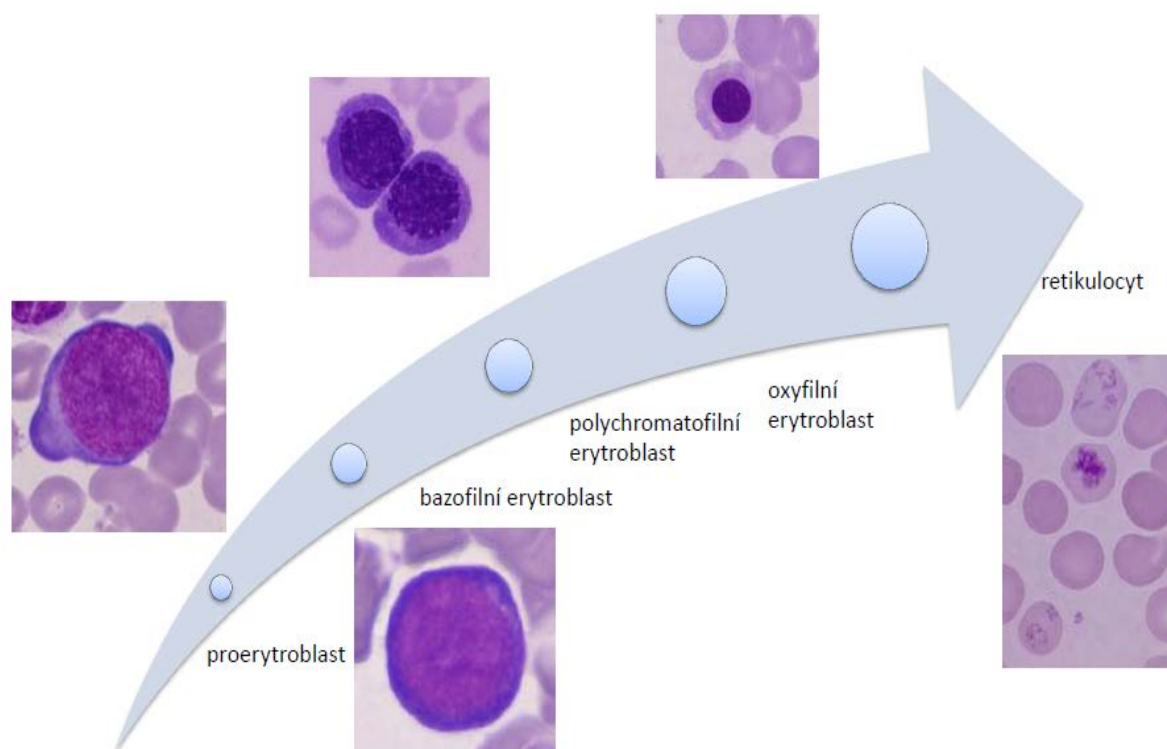


2.3.1. Krvetvorná kostní dřeň

V dospělosti je krvetvorná dřeň největším krvetvorným orgánem. Obsahuje největší množství multipotentních kmenových buněk (zárodečných mateřských buněk) a stroma (mikroprostředí). Stroma umožňuje a indukuje diferenciaci kmenových buněk v jednotlivé krvetvorné linie. Pod úrovní hematopoetických kmenových buněk existuje myeloidní kmenová buňka s omezenou schopností diferenciace. Zatímco další tvorba erytrocytů a trombocytů pod touto úrovní probíhá již do značné míry odděleně, je tvorba monocytů a granulocytů vzájemně spojena. Odděleně od myelopoézy probíhá lymfocytopoéza.

V červené krevní řadě se jedná o proerytroblast, erytroblast a nejmladší buňkou je erytrocyt.

Obr. 3 Schéma erytropoézy



3. VYŠETŘOVACÍ METODY V HEMATOLOGII

3.1. Krevní obraz

Krevní obraz není jediný údaj. Skládá se z několika hodnot, z nichž některé jsou přímo měřené a některé jsou z nich vypočítané. Ještě nedávno se parametry krevního obrazu vyšetřovaly „ručně“ a bylo možné požadovat stanovení různých komponentů odděleně (červený krevní obraz, leukocyty, trombocyty a případně diferenciální počet bílých krvinek).

Červené krevní barvivo, hemoglobin (Hb) se vyšetřovalo na základě jeho přeměny pomocí roztoku ferrikyanidu draselného na hnědočervený hemoglobin kyanid, stanovený fotometrem. Výsledek se uvádí v g/l.

Hematokrit (Hematocrite – Hct) udává poměr počtu erytrocytů k celkovému objemu krve. Jedná se tedy o procentuální vyjádření objemu erytrocytů v jednotce krve. Závisí na počtu a velikosti červených krvinek. Dříve se zjišťoval centrifugací nesrážlivé krve ve Wintrobově graduované zkumavce. Uvádí se buď v dílech celku, nebo v %.

Červené krvinky (Red Blood Cells – RBC) se počítaly po 200násobném zředění Hayemovým roztokem pod mikroskopem v Bürkerově počítací komůrce.

Z těchto tří hodnot se zjišťovaly následující údaje:

Barvivo červené krvinky (Mean Corpuscular/Cell Hemoglobin – MCH) se získá tak, že množství hemoglobinu v g/l se vydělí počtem červených krvinek v 1 litru.

Střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu (Mean Corpuscular/Cell Hemoglobin Concentration – MCHC) uvádí, jaký objem celkového objemu erytrocytu zaujímá hemoglobin. Množství hemoglobinu (v g/l) se vydělí hematokritem. Udává se v procentech nebo v jedninách.

Střední objem erytrocytu (Mean Corpuscular/Cell Volume – MCV) získáme, když hematokrit vydělíme počtem erytrocytů. Uvádí se ve femtolitrech (fl).

Počet leukocytů (White Blood Cells – WBC) – leukocyty se počítají obdobně jako erytrocyty, ale používá se lyzační roztok o jiném složení – tzv. Türkův roztok. Výsledek se vyjadřuje v počtu buněk v 1 litru krve.

Diferenciální počet bílých krvinek („diferenciál“) slouží ke zjištění přesného zastoupení jednotlivých typů bílých krvinek v periferní krvi. Při mikroskopickém hodnocení obarveného nátěru periferní krve se hodnotí morfologie nejen leukocytů, ale i erytrocytů a trombocytů.

Stanovení počtu retikulocytů – určitá část (retikulofilamentózní substance, zbytky RNA vypuzeného jádra) retikulocytů se barví „intravitálně“ v kapce čerstvě odebrané krve (venózní nebo kapilární nesrážlivé krve nebo kapilární krve přímo odebrané z prstu) brilantkresylovou modří. V nátěru se počítají retikulocyty, které připadají na 1000 zralých erytrocytů. Výsledek se uvádí jako relativní, tj. v tisícinách (promile) nebo jako absolutní, kdy se úměrou z napočtené hodnoty a zjištěného počtu erytrocytů vypočte absolutní počet retikulocytů v jednom litru.

Stanovení počtu trombocytů (Platelets – PLT) – historicky se trombocyty počítaly mikroskopicky v komůrce. Krev se před počítáním 20x zředila Piettovým roztokem (hydrochlorid prokainu a NaCl ve vodě), kterým se lyzovaly erytrocyty a roztok na určitou dobu stabilizoval destičky tak, že bránil jejich agregaci, adhezi a lýze. Výsledek se uvádí v počtu na 1 litr.

V dnešní době je stanovení krevního obrazu plně automatizované. Výše uvedené parametry krevního obrazu zůstávají, přidávají se k nim další a mění se způsob jejich měření.

Současné analyzátory krevních částic poskytují až desítky parametrů krevního obrazu včetně diferenciálního počtu leukocytů, histogramu a speciálního grafu (scatterplotu) erytrocytů, leukocytů a trombocytů. Výhodou těchto analyzátorů je jejich rychlost (100-120 vzorků za 1 hodinu), přesnost, spolehlivost a poměrně malé množství krve potřebné k vyšetření.

Následující kapitoly jsou popsány v práci Analyzátor krevních částic:

- Technika odběru
- Součásti krevního obrazu
- Automatické stanovení krevního obrazu
- Normální hodnoty krevního obrazu

3.2. ASPIRACE KOSTNÍ DŘENĚ PRO LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

se provádí speciální jehlou při punkci kostní dřeně z hrudní kosti (ze sterny; proto název sternální punkce) nebo z lopaty kosti kyčelní. Buněčné elementy můžeme zkoumat i při vyšetření mozkomíšního moku (při podezření na přítomnost patologických buněčných elementů krvetvorby) a při vyšetření výpotků. Materiál získaný aspirací kostní dřeně se pro cytologické a cytochemické vyšetření ihned po odběru rozetře na podložní sklíčko, nechá se zaschnout, fixuje se, obarví se panopticky nebo speciálními cytochemickými postupy. Poté se mikroskopicky hodnotí buněčnost dřeně, zastoupení jednotlivých krvetvorných řad (včetně číselného vyjádření, tedy stanovení diferenciálního počtu kostní dřeně) a jejich morfologie. Zaznamenají se početní či morfologické odchylky případně se zapisuje přítomnost cizorodých elementů v kostní dřeni (např. metastatické buňky karcinomu). Buňky aspirátu se mohou dále hodnotit pomocí imunofenotypizace, metodami molekulární genetiky případně kultivačně.

3.3. TREPANOBIOPSIE KOSTNÍ DŘENĚ

je odběr malého válečku kosti z kosti pánevní na podrobné histologické a imunohistochemické vyšetření.

Anémie

Anémie neboli chudokrevnost je patologický stav, který charakterizuje **snížení hemoglobinu** pod fyziologickou mez určenou pro daný věk a pohlaví. Ostatní parametry červeného krevního obrazu mají pro samotnou definici anémie menší význam, slouží pak dále k upřesnění typu anémie. U některých typů anémií, zvláště u mikrocytárních, nemusí být počet červených krvinek vůbec snížen a např. u talasémie bývají erytrocyty zmnoženy.

Lépe je používat označení **anemický syndrom**, kdy je anémie doprovázena příznaky, které vyplývají z tkáňové hypoxie. O tom, zda určitý pacient bude mít klinické příznaky, rozhoduje především tíže anémie, rychlost vzniku anémie, věk pacienta a jeho další (přidružené) choroby. Příčinou anémie nemusí být jen onemocnění krvetvorby, ale anémie provází řadu jiných chorobných stavů. Někdy tyto anémie označujeme jako sekundární.

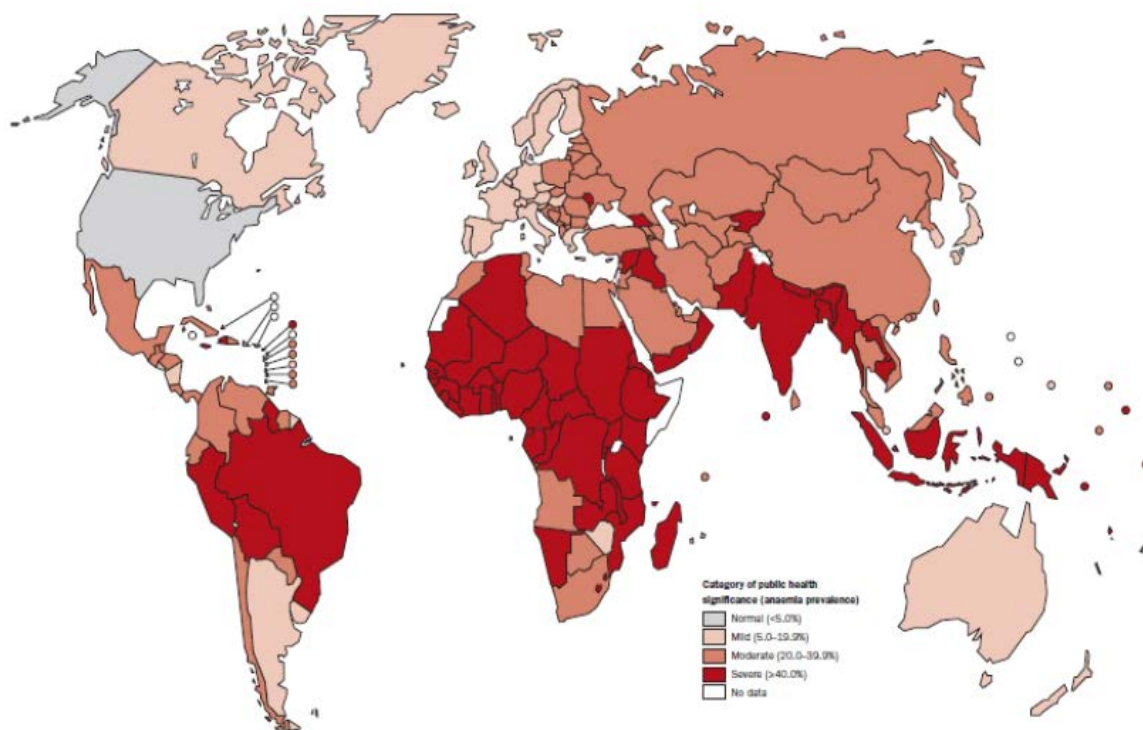
Zdánlivá (relativní) anémie

O této anémii hovoříme tehdy, pokud dochází k odchylkám v množství cirkulující plazmy např. v těhotenství nebo u hypersplenismu je objem plazmy zvýšen.

Naopak, pokud množství cirkulující plazmy klesne - např. u dehydratace nemocného nebo u nedostatečnosti nadledvinek (Addisonova choroba), pak naměříme zdánlivě normální hodnoty hemoglobinu i u nemocného, který ve skutečnosti chudokrevnost má.

Anémie patří k nejčastějším chorobným stavům na světě. Objevují se ve všech věkových kategoriích, ale nejvíce jsou anémií ohroženy děti předškolního věku a těhotné ženy. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) postihují nutriční anémie, tedy anémie z nedostatku živin v potravě, 30 % lidstva.

Obr. 4 Světový výskyt anémie (rozšíření anémie je přímo úměrné sytosti červené barvy)



Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005, WHO Global Database on Anaemia
http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf

DĚLENÍ ANÉMÍÍ

- morfologické dělení - mikrocytární, normocytární a makrocytární (podle MCV); hypochromní a normochromní (podle MCH)

kategorie anémie	diferenciální diagnóza	erytrocyty	nález v periferní krvi
mikrocytární	sideropenická anémie	↓ RDW trombocytóza	anizocytóza (nestejně velké erytrocyty), poikilocytóza (erytrocyty různého až bizarního tvaru), eliptocytóza (erytrocyty oválného tvaru)
	talasémie	normální nebo ↑ počet erytrocytů normální nebo ↑ RDW	polychromázie (erytrocyty s šedavým zabarvením), terčovitě ery basofilní tečkování
	anémie chronických nemocí	normální RDW	žádné změny rouleaux
normocytární	krvácení nutriční a.	většinou žádné	polychromázie anizocytóza

			dimorfní erytrocyty
	renální insuficience	normální RDW normální nebo ↑ RDW trombocytóza	většinou žádné polychromázie sférocyty schistocyty
	anémie chronických nemocí	normální RDW	většinou žádné
makrocytární	poléková, nutriční	↓ RDW velká nebo mírná makrocytóza	oválné makrocyty
	MDS	↓ RDW velká nebo mírná makrocytóza	dimorfní erytrocyty pseudo Pelger-Huětova anomálie
	jaterní choroby alkohol	normální RDW trombocytopenie	kulaté makrocyty terčovité ery
	hypothyreóza	normální RDW	kulaté makrocyty
	hemolýza	normální nebo ↑ RDW	polychromázie

Vysvětlivka: RDW distribuční šíře erytrocytů (Red Cell Distribution Width). Jde o šíři nejčetnějších populací erytrocytů v histogramu erytrocytů sestaveného podle středního objemu krvinky. Informuje o anizocytóze.

- etiopatogenetické dělení:

1. Anémie z poruchy tvorby erytrocytů

1.1 Anémie z poruchy syntézy hemu

1.1.1 Sideropenická anémie

1.1.2 Sideroblastické anémie

1.1.3 Anémie chronických onemocnění

1.2 Anémie z poruchy syntézy globinu – talasémie

1.2.1 beta-talasémie

1.2.2 alfa-talasémie

1.3 Anémie z poruchy syntézy DNA – megaloblastové

1.3.1 Perniciózní anémie – M. Addison-Biermer

1.3.2 Megaloblastové anémie z nedostatku kyseliny listové

1.4 Aplastické anémie

1.4.1 Vrozené aplastické anémie

1.4.2 Získané aplastické anémie

1.5 Dysplastické (dyserytropoetické) anémie

1.5.1 Kongenitální dyserytropoetické anémie (KDA)

1.5.2 Získané dysplastické anémie

Do skupiny anémií z poruchy proliferace a diferenciace v erytropoéze jsou řazeny i aplastické anémie a myelodysplastický syndrom. Protože u obou jednotek vzniká postižení na úrovni společné kmenové buňky, nacházíme změny nejen u erytropoézy, ale i leukopoézy a megakaryopoézy. Tyto chorobné stavy se tedy projevují nejen anémií, ale i různě vyjádřenou leukopenií a/nebo trombocytopenií.

2. Anémie ze zvýšené ztráty erytrocytů

2.1 Korpuskulární hemolytické anémie

2.1.2 Hemolytické stavy s poruchou membrány erytrocytů

2.1.3 Hemoglobinopatie

2.2 Extrakorpuskulární hemolytické anémie

2.2.1 Imunitní hemolytické anémie

2.2.1.1 Alloimunitní hemolytické stavy

2.2.1.2 Autoimunitní hemolytické anémie (AIHA)

2.2.2 Neimunitní hemolytické anémie

3. Akutní posthemorhagická anémie

Z didaktických důvodů se budeme v následujícím textu podrobněji zabývat jen několika typy anémií, a to - sideropenická anémie, sideroblastická anémie, anémie chronických chorob, perniciózní anémie, hemolytické anémie.

1. 1. 1 Sideropenická anémie

Sideropenická anémie je anemický syndrom vznikající na základě nedostatku železa jako jednoho ze základních stavebních kamenů molekuly hemu.

Metabolismus železa

Železo (Fe) je jedním ze základních prvků pro funkci živého organismu. V organismu dospělého člověka se nachází 3,5-5 g železa, u žen je obsah nižší než u mužů, zvláště pak jeho zásoby. Železo je součástí velmi důležitých sloučenin a nachází se při transportu i při uskladnění vždy vázané na bílkovinu (chelátované). Železo se v živých organizmech nevyskytuje v anorganické formě – bylo by příliš toxické a špatně rozpustné.

Železo v organismu můžeme rozdělit na dvě velké skupiny:

- funkční
- transportní a zásobní.

Funkční železo je zabudováno z největší části v hemoglobinu, méně v myoglobinu. Malé množství železa obsahují i enzymy (cytochromy, peroxidázy).

Transportní a zásobní železo

Tyto formy železa jsou chelátované přímo na bílkovinu a patří sem transferinové železo, feritin a hemosiderin.

Transferin - transportní bílkovina. Za normálních okolností je asi 1/3 nasycena Fe, zbytek tvoří volný transferin.

Feritin – zásobní bílkovina. Obsah Fe představuje 17-23 % hmotnosti bílkovinné molekuly.

Hemosiderin – zásobní Fe. Obsahuje 37 % Fe ze své molekulové hmotnosti – představuje vlastně málo rozpustné agregáty feritinu.

Příjem železa potravou

Denní strava obsahuje v průměru 10-15 mg elementárního železa. Za normálních okolností se vstřebává 10 % - tj. 1,0–1,5 mg Fe. Při nedostatku Fe se může resorpce zvýšit až na 30 %. Aby mohlo být Fe z potravy využito, musí být uvolněno z organické vazby, ionizovat se a redukovat na Fe^{2+} . Tento proces probíhá v žaludku působením kyseliny chlorovodíkové a redukčních enzymů.

Resorpce železa

Existuje rovnováha mezi erytroidními elementy v kostní dřeni, zásobami Fe v organismu a resorpcí Fe sliznicí střeva - tato rovnováha je regulovaná mechanismem zpětné vazby.

Vlastní resorpce má tři fáze

- přestup Fe do sliznice duodena a jejuna
- přestup Fe ze sliznice do plazmy
- vytvoření zásob Fe přímo ve sliznici (Fe^{2+} ve formě feritinu v buňkách mukózy).

Ztráty železa

jsou za fyziologických okolností malé – 1 mg denně, takže příjem a ztráty jsou vyrovnané

K větším ztrátám dochází fyziologicky u žen během menstruace (navíc 0,8-1,8 mg denně). Rovnovážná bilance je udržována zvýšenou resorpcí ze střeva.

Zvýšená spotřeba je také v těhotenství – až 3 mg denně.

Díky zpětnovazebnému mechanismu má organismus možnost se bránit nadměrnému množství Fe podanému trávicí trubicí.

Železo podané parenterálně má organismus možnost vyloučit jen ve velmi malé míře!

Epidemiologie

Sideropenie (nedostatek železa) a sideropenická anémie (anémie z nedostatku železa) patří k nejčastějším onemocněním vůbec. Jak už bylo řečeno, dle údajů WHO až jedna třetina obyvatel planety trpí nedostatkem železa. I ve vyspělých zemích je výskyt sideropenie u 4-5 % mužů a 14-20 % žen. Při hodnocení zásob Fe v organismu jsou tato čísla ještě výraznější – nedostatek Fe je zjišťován u 25 % dětí, 30 % adolescentů a menstruuujících žen, u 60 % těhotných žen a 3 % mužů.

Rozlišujeme tři stupně nedostatku železa:

- prelatentní sideropenie - dochází k postupnému vyčerpání zásob Fe v organismu, není ovlivněna dodávka do erytroblastů kostní dřeně
- latentní sideropenie - zásoby Fe v organismu jsou vyčerpány a je snížena dodávka Fe pro erytropoezu, není však přítomna chudokrevnost
- sideropenická anémie - dochází k rozvoji anémie z nedostatku Fe.

Etiologie a patogeneze sideropenické anémie

Nedostatek Fe v organismu může být vyvolán nadměrnou ztrátou, nedostatečným přívodem a/nebo zvýšenými nároky organismu. Mezi denním přívodem Fe a jeho ztrátami existuje velmi těsná rovnováha. Jakékoli její narušení má za následek vznik nedostatku Fe v organismu.

Nadměrné ztráty - k nedostatku Fe v organismu vedou déletrvající denní ztráty (nejčastěji gynekologické krvácení, krvácení do zažívacího nebo urogenitálního ústrojí).

Nedostatečný přívod - nedostatek Fe v potravě (zvláště v rozvojových zemích, u nás také vegetariánství, porucha vstřebávání Fe ze střeva při onemocnění trávicí trubice - např. celiakie).

Zvýšená potřeba - těhotenství, růst.

Klinické příznaky

Nespecifické - únava, podrážděnost, závratě, palpitace, dušnost, bolest hlavy (příznaky časté i u neanemických jedinců a bez korelace mezi hloubkou anémie a intenzitou příznaků).

Specifické příznaky

- poruchy neuromuskulární - snížená svalová výkonnost, poruchy chování (podráždění, ztráta pozornosti, ztráta zájmu).

- postižení epiteliálních tkání - třepení až lámání nehtů, pálení jazyka, v těžkých případech až úplné vyhlazení jazyka s pocitem dyskomfortu v oblasti hltanu a obtíže s polykáním tuhých soust a nakonec různý stupeň většinou bezpříznakové gastritidy
- postižení růstu dětí a plodů
- poruchy imunity provázené zvýšenou náchylností k infekcím na základě snížené buněčné imunity a porušeného zabíjení bakterií fagocyty
- pika - požívání neobvyklých substancí (často led, hlína či omítka) nebo tzv. "potravinová pika" - požívání syrových brambor, chipsů, celeru apod.

Diagnostika

Při manifestním nedostatku Fe se objevuje nejprve anémie normocytární (asi 20 % sideropenických anémií). Až při poklesu Hb pod hladinu 110 g/l se zmenšují erytrocyty a anémie je mikrocytární. Současně se objevuje hypochromie a anizocytóza.

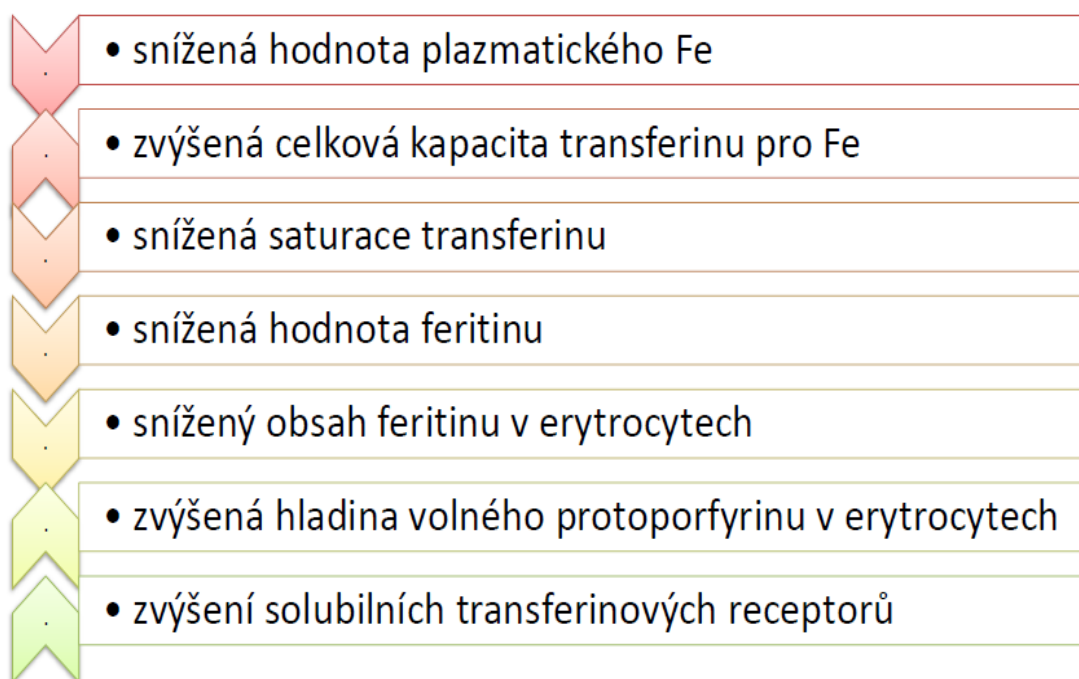
Počet trombocytů bývá mírně zvýšen – hodnota kolem $400 \cdot 10^9/l$.

Počet retikulocytů bývá normální nebo zvýšen méně, než by odpovídalo stupni anémie. Je to proto, že příčina anémie tkví v nedostatečné tvorbě (nedostatek Fe limituje proliferaci červené krevní řady), i když prvotní příčinou jsou např. krevní ztráty. Vyšetření kostní dřeně proto není v běžných případech pro diagnózu nezbytné.

Z dalších laboratorních nálezů se objevuje snížená hodnota plazmatického Fe spolu se zvýšenou celkovou kapacitou pro Fe a sníženou její saturací.

Další laboratorní vyšetření metabolismu jsou snížená hodnota feritinu, snížený obsah feritinu v erytrocytech, zvýšená hladina volného protoporfyrinu v erytrocytech, zvýšení solubilních transferinových receptorů.

Součástí vyšetřování nemocného je nejen konstatování, že jde o anémii z nedostatku železa, ale je naprosto nutné zjistit příčinu nedostatku železa v organismu.



Léčba

spočívá v odstranění příčiny krevních ztrát a substituci železa léky s obsahem železa. Přednost mají léky v perorální formě. Počáteční útočná dávka bývá 150-200 mg elementárního železa denně. Léčba preparáty železa je dlouhodobá (3-6 měsíců po vymizení anémie), aby došlo i k doplnění zásob železa v organismu. Absorpce Fe je lepší, je-li lék podáván nalačno, je potencována např. pomerančovým džusem, naopak inhibována je čajem, mlékem nebo cereáliemi.

Tam, kde je ze závažných důvodů nutno podat železo parenterálně (absolutní nesnášenlivost perorálních preparátů, porušené vstřebávání aj.) je nutno vypočítat chybějící dávku železa, aby nedošlo k předávkování - organismus má omezené kapacity na odstranění přebytečného Fe.

potřebná dávka Fe (mg) = (150 - pacientův Hb g/l) x tělesná hmotnost (kg) x 3

Parenterální terapie je spojena s rizikem vedlejších účinků. K lokálním patří bolest v místě vpichu při i.m. aplikaci, poruchy pigmentace kůže, citlivost regionálních uzlin.

Celkové příznaky zahrnují hypotenzi, nauzeu, bolest hlavy, urtiky až anafylaktoidní reakci.

Podané Fe musí projít přenosem do tkání a zabudování do hemu, aby se mohlo uplatnit v krvevorbě. Proto je vhodné přidat pyridoxin a v některých případech (např. těhotenství) i kyselinu listovou.

1. 1. 2 Sideroblastické anémie

Vrozené a získané sideroblastické anémie jsou poměrně vzácná, neobyčejně různorodá skupina chudokrevností s neúčinnou krvevorbou, přítomností více než 10 % prstenčitých sideroblastů v kostní dřeni a často i přetížením parenchymových orgánů železem.

Hodnoty sérového železa jsou výrazně zvýšeny, transferin plně saturován a tento stav je doprovázen hemosiderózou parenchymových orgánů (hromaděním železa) s narušením jejich struktury a funkce (cirhotická přestavba jater, kardiomyopatie, fibróza pankreatu s rozvojem diabetu a hyperpigmentace kůže).

Vrozené sideroblastické anémie jsou velmi vzácné, část nemocných může příznivě reagovat na léčbu pyridoxinem, část nemocných může dobře reagovat na podání kyseliny listové.

Získané sideroblastové anémie se dělí na primární (idiopatické), považované za jednu z forem myelodysplastického syndromu a sekundární, kdy příčinou poruchy syntézy hemu nebo metabolismu pyridoxinu je působení některých léků (izoniazid, thyreostatika, azathioprin, chloramfenikol, penicilamin a cytostatika), z nichž některé působí jako antagonisté pyridoxinu. K dalším příčinám sekundární formy patří některé otravy (olovem, alkoholem), popřípadě i některé chronické zánětlivé nemoci (např. revmatoidní artritida) a nádorové choroby (např. hemoblastózy). U některých nemocných může být anémie projevem dlouhodobé chemoterapie (např. u mnohočetného myelomu).

Rozlišení sekundární a primární anémie má vliv na léčebný postup, neboť po odstranění vyvolávající příčiny může dojít ke zlepšení anémie.

1. 1. 3 Anémie chronických chorob

Anémie chronických chorob je chudokrevnost provázející řadu chronických onemocnění různého původu a představuje asi 25 % všech anémií.

Primární poruchou u anémie chronických chorob je postižení erytropoézy způsobené zvýšenou vnímavostí erytroidních prekursorů na erytropoetin nebo jeho nedostatečnou

endogenní produkcí. Erytropoéza je neefektivní a nestačí ke kompenzaci anémie. Patogeneze této anémie je ale mnohem složitější.

Anémie se vyskytuje u následujících chorobných stavů:

- chronická infekční onemocnění (tuberkulóza, bakteriální endokarditida, osteomyelitida, mykotické i virové infekce včetně AIDS) a zejména chronická zánětlivá onemocnění (nespecifické střevní záněty, bronchiektázie, chronické záněty ledvin aj.)
- nádorová onemocnění (solidní nádory a hemoblastózy)
- nemoci pojivové tkáně (revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, vaskulitidy aj.)
- některé endokrinopatie (hypothyreóza, hypogonadismus aj.)
- další chorobné stavy (malnutrice, malabsorpce, chronické jaterní choroby, alkoholismus, renální insuficience).

Zvláštní stav je anémie v těhotenství, na jejímž vzniku se podílí především naředění krve (hemodiluce) při výrazném zvýšení objemu cirkulující plazmy s nedostatečným kompenzačním přírůstkem erytrocytové hmoty. Příčinou chudokrevnosti může být i současný nedostatek železa a kyseliny listové v rámci zvýšených nároků organismu při růstu plodu.

Klinický obraz - anémie chronických chorob je často součástí příznaků jiné základní choroby. Její tíže závisí na trvání, závažnosti a možnosti léčení základní choroby. Často je zjištěna dříve než základní chorobný stav. Chudokrevnost je obvykle mírná a nemocný je na ni dobře adaptován.

1. 2 Anémie z poruchy syntézy globinu - talasémie

Talasémie je celosvětově nejčastější genetickou odchylkou. Nejčastěji se vyskytuje v oblastech kolem Středozemního moře a v jižní a jihovýchodní Asii. Důvodem tohoto geografického rozšíření je ochranný vliv talasemického genu před malarickou infekcí. Talasemická alela je proto v malarických oblastech selektivně zvýhodněna. Genové mutace mohou vzniknout v řetězci globinu alfa (alfa-talasémie), beta (beta-talasémie), gama (gama-talasémie) i delta (delta-talasémie) nebo mohou vzniknout i překřížení (cross-over). V naší populaci je nejvíce rozšířena beta-talasemická alela. Gen pro beta-globin je uložen na krátkém raménku 11. chromozomu. Fenotypicky rozlišujeme dva hlavní druhy beta-talasemických projevů:

Beta-thalassemia minor - pokud se talasemická alela vyskytuje pouze na jednom chromozomu (heterozygotní forma), je v naprosté převaze klinicky nemá a je zachycena spíše náhodně.

Beta-thalassemia major se projevuje těžkou anémií vyžadující pravidelnou transfúzní léčbu. Příčinou úmrtí bývá přetížení organismu železem.

1. 3 Anémie z poruchy syntézy DNA - megaloblastové

Tyto anémie jsou charakterizovány tzv. megaloblastovou přestavbou v kostní dřeni. Příčinou je buď porucha metabolismu vitamínu B₁₂ a kyseliny listové, nebo může vzniknout porucha syntézy DNA v důsledku působení léků (antimetabolity, cytostatika), či je porucha přímo v genetickém vybavení buňky (myelodysplastické syndromy).

Vitamín B₁₂ je kofaktorem enzymu (homocystein-metyl-transferázy), který katalyzuje přeměnu homocysteinu na methionin. Ten je potřebný k biosyntéze purinových nukleotidů, které jsou součástí DNA. Kyselina listová je substrátem pro vznik tetrahydrofolátu, který se rovněž účastní metabolismu purinových bází. V nepřítomnosti obou vitamínů dochází k prodloužení metabolismu buněk a jejich setrvání v S-fázi mitózy, což se projeví poruchou zrání jádra. Tvorba RNA a bílkovin není narušena, takže cytoplazma vyzářává běžnou rychlostí.

V důsledku těchto změn morfologicky tedy vidíme asynchronii zrání jádra a cytoplazmy (vyzářávání jádra se zpožďuje za cytoplazmou). Tato megaloblastová přestavba se týká nejen erythropoézy (změny vidíme nejlépe na polychromním megaloblastu), ale špatně vyzářává i granulocytární řada (přítomnost velkých tyčů a metamyelocytů) a destičková řada (nález hypersegmentovaných megakaryocytů). Proto v periferním krevním obraze vidíme nejen anémii, ale i trombocytopenii a leukopenii s neutropenií.

Přehled megaloblastových anémií je uveden v následující tabulce.

Tabulka: Příčiny megaloblastových anémií (upraveno podle [6]).

Deficit vitamínu B₁₂

neadekvátní dieta		přísní vegetariáni (vegani)
malabsorpce	žaludek	perniciózní anémie (získaná, protilátková) vrozený deficit vnitřního faktoru

		částečná nebo totální gastrektomie
	střevo	celiakální sprue (primární malabsorpce) selektivní malabsorpce B ₁₂ s proteinurií syndrom stagnující kličky resekce ilea nebo Crohnova choroba nákaza škulovcem léky - metformin

Deficit kyseliny listové

nedostatečný příjem potravy: chudoba, speciální diety chronický etylismus	malabsorpce: celiakie vrozený deficit
zvýšené ztráty: městnavé srdeční selhání dialýza	zvýšená spotřeba: těhotenství hemolytické anémie nezralý plod nádory zánětlivá onemocnění
léky: barbituráty (Diazepam) antikonvulziva	smíšené: alkoholismus jaterní poruchy

Jiné příčiny

poruchy metabolismu vitamínu B ₁₂ :	deficit transkobalaminu II anestezie NO
poruchy metabolismu folátu:	metotrexát
poruchy syntézy DNA:	hydroxyurea cytosin-arabinosid

1. 3. 1 Perniciózní anémie - M. Addison - Biermer

Jedná se o onemocnění z nedostatku vitamínu B₁₂ na autoimunním podkladě, kdy je v důsledku přítomnosti několika různých typů autoprotilátek narušena resorpce tohoto vitamínu z gastrointestinálního traktu.

Jedná se o relativně častou příčinu anémie, vyskytující se především u starších lidí s častějším postižením žen (1,4-1,6 : 1). Základním patogenetickým faktorem je nedostatek vnitřního faktoru pro resorpci vitamínu B₁₂. Důvodem jsou protilátky, které jsou namířeny buď proti parietálním buňkám, v nichž se faktor tvoří, nebo proti samotnému vnitřnímu faktoru anebo to mohou být tzv. blokující protilátky, které brání navázání komplexu B₁₂ s vnitřním faktorem na receptor v tenkém střevě. Pacienti často mívají i jiné protilátky - např. proti štítné žláze. Protilátkový mechanismus se uplatňuje i při vzniku atrofické gastritidy a snížené tvorby kyseliny solné v žaludku.

Klinické příznaky:

Vzhledem k pozvolnému začátku (vznik anémie trvá měsíce až roky) bývá při zjištění choroby anémie obvykle těžká s postupným rozvojem anemického syndromu.

- celkový vzhled: kůže citrónového vzhledu vzhledem ke kombinaci bledosti a současného subikteru až ikteru

- gastrointestinální potíže: typické postižení jazyka (pálení, hladký vyhlazený jazyk), nechutenství, průjmy
- zvětšení jater nejčastěji při městnavém srdečním selhání (těžká anémie, starší nemocní s dalšími nemocemi), u asi 20 % nemocných je hmatná zvětšená slezina
- postižení nervového systému: nekoreluje s tíží anémie. Až u čtvrtiny nemocných s nedostatkem vitamínu B₁₂ lze i při nepřítomnosti anémie zjistit neurologické změny z postižení bílé hmoty míšních provazců a mozkové kůry. V časných stádiích jsou v popředí senzorické změny (nejprve parestezie konečků prstů), později nestabilita, porucha vibračního a polohového citu. Nakonec se může objevit těžká slabost a spasticita.

Diagnostika se opírá o laboratorní nálezy: je přítomna makrocytární anémie s MCV více než 100 fl, často mnohem vyšší. Anémie může být velmi výrazná s hodnotou Hb pod 50 g/l. Často vidíme i leukopenii a neutropenii a trombocytopenii. Počet retikulocytů bývá snížený. V nátěrech periferní krve je typická makroovalocytóza; neutrofily mají hypersegmentovaná jádra. V hyperplastické kostní dřeni je megaloblastová přestavba s posunem k méně zralým formám a zároveň je erytropoéza zmnožená. Pro granulopoézu jsou typické obří tyče a metamylocyty; v megakaryocytární řadě nacházíme megakaryocyty hypersegmentované nebo s bizarními jádry. Barvení na železo prokazuje obvykle zvýšený počet sideroblastů i zvýšené zásoby v makrofázích.

Hematologický laboratorní nálezy doplňuje biochemické vyšetření: mírné zvýšení hlavně nepřímého bilirubinu a vyšší laktátdehydrogenáza.

Dříve nezbytný Schillingův test (podání vitamínu B₁₂ označeného radionuklidem a sledování jeho vylučování) se dnes již neprovádí. Je snížena hladina vitamínu B₁₂ v krvi, jsou pozitivní protilátky proti parietálním buňkám nebo proti vnitřnímu faktoru. Důležité je endoskopické vyšetření žaludku s histologickým průkazem atrofie žaludeční sliznice.

Léčba spočívá v doplnění chybějícího vitamínu, kde je nutné:

- dodání vitamínu v potřebné formě a množství
- sledování odezvy na léčbu (výrazný vzestup počtu retikulocytů; retikulocytární krize), potvrzení diagnózy a odhalení případných doprovodných defektů
- zabezpečení celoživotní léčby.

Nejzávažnější komplikací perniciózní anémie je vývoj rakoviny žaludku, proto je nutná dispenzarizace nemocných s pravidelným gastroscopickým vyšetřením.

1. 4 Aplastické anémie

Aplastické anémie představují heterogenní skupinu anemických syndromů, které jsou charakterizovány cytopenií v periferní krvi - kromě anémie může být přítomna leukopenie i trombocytopenie. Příčinou je porucha normální funkce kmenové buňky. Kmenová buňka je porušena více ve své schopnosti sebeobnovy a udržování konstantního poolu kmenových buněk než ve schopnosti se diferencovat v buňky funkčně i morfologicky vyzrálější (na rozdíl od myelodysplastických syndromů). Proto je aplastická anémie, minimálně v určité fázi svého vývoje, charakterizována buněčně chudou dřením nebo snížením erytropoézy.

Aplastické anémie dělíme

- podle vzniku
 - vrozené (Fanconiho, Blackfanova-Diamondova)
 - získané
 - idiopatické
 - sekundární
- podle závažnosti
 - chronická cytopenie
 - těžká aplastická anémie

Podrobnější klinický popis aplastických anémií překračuje rozsah tohoto sdělení.

2. ANÉMIE ZE ZVÝŠENÉ ZTRÁTY ERYTROCYTŮ

V další kapitole se stručně zmíníme o hemolytických anémiích, což jsou anémie ze zvýšené ztráty erytrocytů.

Každá krvinka má určitou dobu životnosti a v průběhu jejího stárnutí dochází k nevratným změnám, které nakonec vedou k zániku buňky. Za normálních okolností erytrocyt přežívá v oběhu asi 120 dní a denně opouští krevní řečiště asi 1 % erytrocytů, které jsou zničeny monocytomakrofágovým systémem (tzv. extravaskulární rozpad; probíhá především ve slezině). Takto se rozpadá 90 % starých erytrocytů. Zbýlých 10 % starých erytrocytů se rozpadá přímo v cévách a hemoglobin se uvolňuje do krve (intravaskulární rozpad).

Hemolytické stavy charakterizuje předčasná destrukce erytrocytů. Kostní dřeň má rezervní kapacitu pro zvýšení erytropoézy až na desetinásobek běžného stavu. K rozvoji anémie dochází tehdy, když dochází k nerovnováze mezi zvýšenou tvorbou a zánikem erytrocytů.

V periferní krvi se objevuje retikulocytóza, která vyjadřuje kompenzační úsilí kostní dřeně nahradit rozpadlé červené krvinky.

Literatura:

- 1 Češka, R. a kol. Interna, Triton 2010, ISBN 978-80-7387-423-0
- 2 Kozák, T. Vnitřní lékařství, díl IIIb, hematologie. Praha: Galén, 2001, 230 s. ISBN 80-7262-085-1.
- 3 Pecka, M. Laboratorní hematologie v přehledu II., Fyziologie a patofyziologie krevní buňky. FINIDR, s. r. o., Český Těšín, 2006, ISBN 80-86682-02-1
- 4 Pecka, M. Přehled laboratorní hematologie I., Krvetvorba. Červená krevní řada. Galén 1995, ISBN 80-85824-28-0
- 5 Pecka, M. Přehled laboratorní hematologie II., Bílá krevní řada. Krevní destička. Galén 1996, ISBN 80-85824-43-4
- 6 Penka, M., Buliková, A., Matýšková, M., Zavřelová, J. Hematologie I. Neonkologická hematologie, Grada Publishing, spol. s r. o., 2001, ISBN 80-274-0023-9
- 7 Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005, WHO Global Database on Anaemia, Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell, ISBN 978-92-4-159665, dostupné na internetu 13. 5. 2011
http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf
- 8 Keel, S. B., Abkowitz, J., L, The Microcytic Red Cell and the Anemia of Inflammation, N Engl J Med 361; 19, 2009, 1904-6
- 9 Tefferi, A., Hanson, C. A., Inwards, D. J., How to Interpret and Pursue an Abnormal Complete Blood Cell Count in Adults, Mayo Clin Proc., July 2005; 80(7): 923-936
- 10 Tefferi, A., Anemia in Adults: A Contemporary Approach to Diagnosis, Mayo Clin Proc. 2003; 78: 1274-1280
- 11 Weiss, G., Goodnough, L. T., Anemia of Chronic Disease, N Engl J Med 2005; 352:1011-23.
- 12 <http://daley.med.harvard.edu/assets/Willy/hematopoiesis.jpg>
- 13 http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/69/Hematopoiesis_%28human%29_diagram.png