

Патофизиологија анемија

Механизми настанка анемија

Подела анемија

Клиничка слика анемија

Дијагностика анемија

Владимир Јуришић



Циљ предавања

- Да се разуме процес настанка и диференцијација зрелих ћелија из прекурсора (матичних ћелија костне сржи)
- Циљ је да се студенти упознају са механизмима настанка поремећаја нормалних регулационих процеса стварања ћелија крви
- Важно је да се проуче механизми који регулишу диференцијацију ћелија
- Важно је да се запамти да постоје бројни поремећаји диференцијације и да се препознају механизми настанка болести
- Разумевање поремећаја диференцијације ћелија крви
- Недостатак вит Б12, фолне киселине
- Недостатак гвожђа

Потребно је препознати клиничке манифестације болести крви од значаја у медицини

Потребно је знати дијагностичке поступке

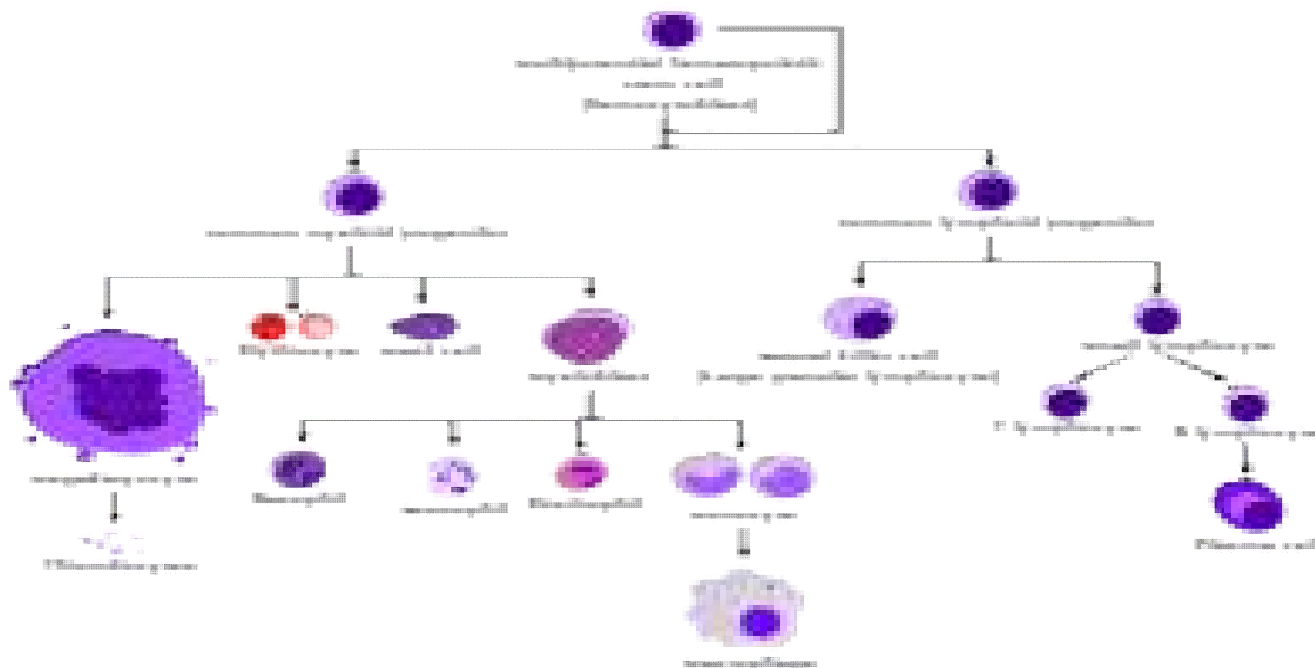


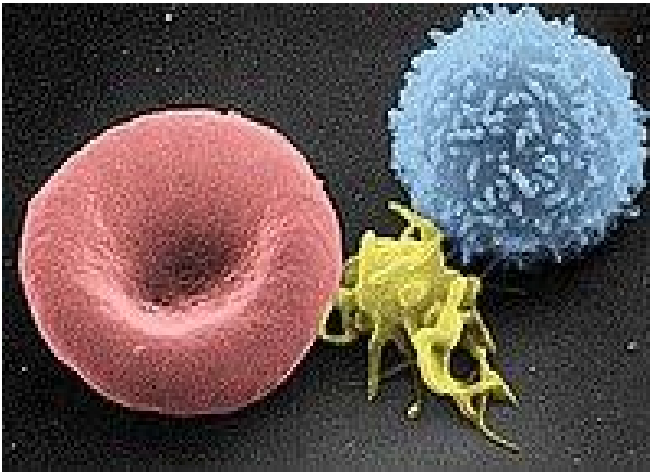
Хематопоеза

Хематопоеза је процес стварања уобличених елемената крви

У физиолошким условима процесом пролиферације и диференцијације настају зреле ћелије крви

Све зреле ћелије у периферној крви потичу од матичне ћелије хематопоезе





Оштећење нормалне хематопоезе доводи до

Анемија

- слабост

Тромбоцитопенија

- крварење

Леукопенија

- инфекције



Анемије настале услед
поремећене синтезе еритроцита



Развој црвене крвне лозе

Плурипот мат. ћел, Мултипот мат. ћел ГЕММ лозе, **Опред.** мат. ћел.еритр. лозе,

- **Проеритробласт**
 - 20-25 μm , базоф цитопл., Вел једро 2/3 ћелије, 2-3 једарца
- **Базофилни еритробласт**
 - 16-18 μm , базоф цитопл, хроматин као паоке на точку, нема једарца
- **Полихроматофилни еритробласт**
 - 9-12 μm , цитопл. Сиворужичаста због појаве Хб. Једро се смањ., хроматин у виду паока на точку
- **Ацидофилни еритробласт**
 - 8-9 μm , цитопл. ацидоф., црвена, хроматин изгубио грађу и претворио се у тамнољубичасту масу.
- **Ретикулоцит**
- **Зрели еритроцит**



Подела анемија

I Анемије претежно изазване смањеним стварањем еритроцита

- Због поремећаја размножавања и диферентовања плурипотентне ћелије хематопоезе
- Због поремећаја размножавања и диферентовања унипотентне матичне ћелије опредељене за еритропоезу

II Анемије због поремећеног размножавања и диферентовања морфолошки познатих еритроцитопоезних ћелија

- (мегалобласне анемије) због недостатка витамина Б
- (хипохромне, хипоседеримијске анемије), недостатак гвожђа и поремећај синтезе хемоглобина

III Анемије због убрзане разградње еритроцита (хемолитичке анемије)

IV Анемије непознатог или вишечинилачког узрока



Апластична анемија

Карактерише се хипоплазијом или аплазијом костне сржи и панцитопенијом у периферној крви

Дефект настаје на нивоу плурипотентне матичне ћелије

Као последица недостатка хематопоезног ткива долази до пролиферације масног ткива (масна костна срж)



Класификација апластичних анемија

- **Конгениталне апластичне анемије**
- **Стечене апластичне анемије**
 - примарне (идиопатске)
 - секундарне



Конгениталне апластичне анемије

- Fanconi anemija
- Shwachman-Diamond sy.
- Diskeratozis kongenita
- Amegakariocitna trombocitopenija
- Drugi genetski sindromi
 - Dawnov sy.
 - Dubowitz sy.
 - Seckel sy.
 - Retikularna disgeneza



Стечене апластичне анемије

- **Примарне (идиопатске)**
- **Секундарне**
 - **узоковане јонизујућим зрачењем**
 - **узоковане лековима и хемијским агенсима**
 - **узоковане вирусним инфекцијама**
 - **у имунолошким болестима**
 - **у трудноћи**
 - **у панкреатитису**
 - **haemoglobinuria paroxismalis nocturna**



Патогенеза АА

Директно

вируси, лекови
зрачење, хемикалије



МАТИЧНЕ ЋЕЛИЈЕ
ПРОГЕНИТОРСКЕ ЋЕЛИЈЕ



Апластична
анемија АА

Индиректно

имунсим механизмима
(посредован Т- лимфоцитима)

Цитокини, интерферон, TNF супримирају
пролиферацију стем ћелија и хематопоезних
прогенитора, и индукују апоптозу стем ћелија



Вируси

- **Virus hepatitisa (non A-E)**
- **EBV, HIV, B19 parvovirus**
- **Herpes virusi i dr.**

- **Вируси директно оштећују КС**
- **Цитолозом**
- **Индиректно индукују секундарне имунолошке механизме и запаљенске реакције**



Клиничка слика

- Малаксалост, замарање, појава крвављења у кожи и слузницама
- Физикални налаз: бледило, крвављења у кожи и слузницама, фебрилност
- Најалармантнија: тешка крвављења из дигестивног тракта и генитоуринарна крвављења, крвављења у ЦНС



Лабораторијске карактеристике

- **Анемија (нормохромна нормоцитна или макроцитна) у 66%**
- **Тромбоцитопенија у 60%**
- **Неутропенија**
- **Панцитопенија у 44%**
- **Аспирација и биопсија костне сржи (оскудна целуларност, хипоплазија и масна инфилтрација)**



Анемије услед дефицита гвожђа

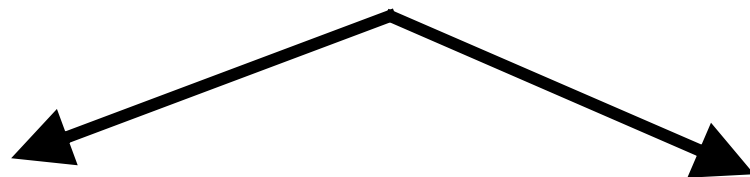


Метаболизам гвожђа

- **Fe је битан елеменат свих ћелија**
(лако се оксидише и редукује у многим метаболичким радњама).
- **У сисара - главна улога Fe је у транспорту O_2**
(део комплекса са хемом у Hb).
- **Синтеза Hb зависна од количине Fe у организму.**



- Ниво Fe се одржава у врло уским границама и тиме се избегавају две штетне појаве



НАГОМИЛАВАЊЕ
/СИДЕРОЗА/

СМАЊЕЊЕ
/ХИПОСИДЕРОЗА/



Апсорпција Fe

- Fe се апсорбује у дуоденуму и проксималном јејунуму.
- Fe хране из миоглобина и хемоглобина се брзо апсорбује (искористљивост 1/2- 2/3) и то у облику ХЕМ-а.
- Нехемско Fe^{3+} се редукује у растворљив ферио Fe^{2+} фероредуктазом.
- Транспорт Fe преко мембране епителских ћелија ГИТ помоћу ДМТ1 /дивалентни метални транспортер/.



ВЕЛИЧИНУ ПРЕЛАСКА Fe ИЗ ЕПИТЕЛСКИХ ЋЕЛИЈА ГИТ-а У КРВОТОК РЕГУЛИШЕ ФЕРИТИН.

- “Глад” епителских ћелија за Fe (хипохромна анемија)
⇒ ↓ апоферитин, ↑ апотрансферин ⇒
 Fe^{3+} + апотрансферин ⇒ прелазак Fe у циркулацију /FeTf/.
- Реоксидацију Fe^{2+} у фери облик Fe^{3+} потпомаже хефаестин /ферооксидаза/.
- Вишак Fe у организму ⇒ ↑ апоферитина + Fe ⇒ феритин ⇒ десквамација епител. ћелија ⇒ елиминисање вишка Fe.



Ендогени (ванцревни) фактори, који регулишу величину апсорпције Fe су:

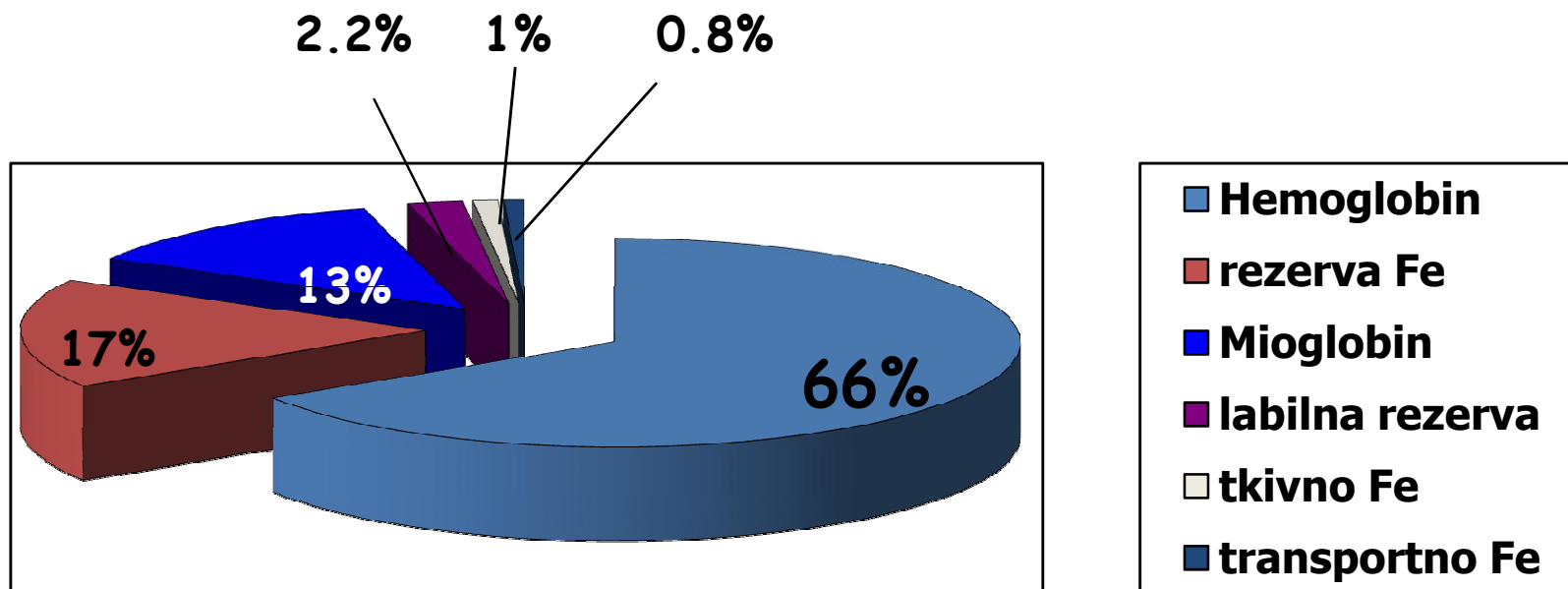
- Обим еритроцитопоезе, хипоксија, анемија, ниво Еп, количина резервног Fe



- Fe трансферина у облику FeTf, се везује за рецепторе на површини еритробласти, где ендоцитозом долази до митохондрија и ту се уграђује у протопрофирин *III*-синтеза хема.



ОДРАСЛА ОСОБА / 170 цм, 70 кг/ 3,2-5 грама Fe



- **РЕЗЕРВНО Fe-** феритин и хемосидерин. Одељак са најпроменљивијим вредностима Fe.
- Зависи од величине апсорпције и губитка Fe.
- **ФЕРИТИН-** главно јед. за физиолошко нагомилавање Fe. Комплекс: апоферитина са Fe.
- **ХЕМОСИДЕРИН-** агрегати феритина, теже ослобађање Fe. У ћелијама моноцитно-макрофагне лозе /к. срж, Купферове ћ, слезини/.



Fe се губи у малим количинама:

- Десквамацијом ћелија у дигестивном тракту
- Десквамацијом ћелија епидерма,
- Десквамација епитела бубреж. каналића
- Уклањањем длака, ноктију и секретима
- Менструалним и евентуално ГИ крварењем



СИДЕРОПЕНИЈСКА АНЕМИЈА



ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Сидеропенијска (хипохромна) анемија - најраспрострањенија болест на Земљи.
- Пола милијарде људи болује од недостатка Fe.
- У земљама у развоју 40-70% становништа пати од неког облика недостатка Fe.
- У САД 1/3 жена има готово потпуно исцрпљене резерве Fe.



ПОТРЕБЕ ЗА Fe

- Дневне потребе су 1mg елементарног Fe за мушкарце и 2 mg за жене у репродук. периоду.
- При сваком порођају жена губи од 680- 800mg Fe, а при дојењу још 140 mg.
- Новорођенчад на мајчином млеку добијају довољно Fe само до 4 месеца, а тада су потребе пропорционално највеће 1,5 mg/kg tt.



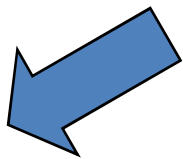
БИОЛОШКА РАСПОЛОЖИВОСТ Fe

- Биолошка расположивост Fe зависи и од врсте хране.
↓
- У вегетаријанској исхрани фосфати и фитати смањују апсорпцију Fe за око 50%.
- Fe из поврћа је доступно у само $1/20$, гвожђе из јаја $1/8$, гвожђе из јетре $1/2$, а гвожђе у хему $1/2 - 2/3$.
- Просечан унос Fe:
мушкарци 15 mg - апсорпција 6%
жене 11mg – апсорпција 12%
- у условима недостатка Fe повећава се апсорпција на 20% (у храни богатој месом)

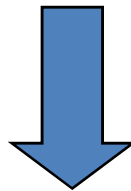


УЗРОЦИ НЕДОСТАТКА Fe

- Три су главне групе узрока недостатка Fe



Смањен унос,
апсорпција или
уградња Fe



Повећан захтев за
Fe или хематопоезом



Повећан губитак Fe



I СМАЊЕН УНОС, АПСОРПЦИЈА ИЛИ УГРАДЊА Fe

- неадекватна исхрана, посебно вегетаријанство
- атрофични гастритис
- парцијална гастректомија
- Поремећана апсорпција (брза перисталтика, гастроколичне фистуле, глутенска ентеропатија, амилоидоза црева и др)



II ПОВЕЋАН ЗАХТЕВ ЗА Fe и/или ХЕМАТОПОЕЗОМ

- брз раст детета или адолесцента
- трудноћа, нарочито у последњем триместру
- терапија еритропоетином



III ПОВЕЋАН ГУБИТАК Fe

Гастроинтестинално

- хиатус херниа
- езофагеални варикси
- пептички улкус
- ингестија: аспирина, кортикостероида и алкохола
- неоплазме
- улцерозни колитис
- телеангиектазије
- ангиодсплазије
- дивертикулоза
- хемороиди
- хелминтијаза
(Schistosoma mansoni, Trichuris trichiura)

Утерино

- менометрорагије
- поспартална крварења

Пулмонално

- пулмонална хемосидероза
- Goodpasture-ov sindrom

Уринарни тракт

- хематурија
- хронична дијализа
- хронична хемоглобинурија или хемосидеринурија

Остало

- -давалаштво крви
- -самоповређивање



СТЕПЕНИ НЕДОСТАТКА Fe

- Постоје најмање три степена недостатка Fe у организму:
 - 1^o ↓резерве Fe
 - 2^o ↓феремија, Hb i Hct
 - 3^o дисеритроцитопоеза са појкилоцитозом



1° ↓ РЕЗЕРВЕ Fe (прелатентна фаза)

- Захтеви или губици Fe превазилазе способност апсорпције из хране.
- Физиолошки механизми: менструација, повећане потребе за Fe у трудноћи, брз раст у периодима адолесценције или услед неадекватног уноса Fe.
- Губитак крви већи од 10-20 ml на дан превазилази апсорпционе моћи организма.
- Дефицит Fe се надокнађује из PEC.
- Серумски ниво феритина или хемосидеринских гранула у костној сржи су смањени али, све док складишта Fe постоје и мобилна су, у границама нормале остају:
серумско Fe, укупан капацитет за везивање Fe - TIBC,
као и ниво протопорфирина у еритроцитима.
- На овом степену, морфологија и особине еритроцита су нормални.



2^o латентна фаза

- Исцрпљење складишта Fe , брзо доводи до ↓Fe из крви.
- Расте TIBC и ниво протопорфирина у еритроцитима.
- Када је ниво серумског феритина мањи од 15μg/l, не постоје складишта Fe у костној сржи, убрзо пада ниво Fe у крви.
- Када сатурација трансферина падне на 15-20%, смањује се и синтеза хемоглобина.
- Појављују се микроцитни, хипохромни еритроцити.
- Постепено падају и хемоглобин и хематокрит → анемија услед недостатка гвожђа.



3^o ДИСЕРИТРОЦИТОПОЕЗА СА АНИЗОПОИКИЛОЦИТОЗОМ

- Ако је анемија умерена, хемоглобин од 10-13g/dl, костна срж остаје хипопрولیферативна.
- Када хемоглобин пада на 7-8 g/dl, хипохромија и микроцитоза постају израженије, са поикилоцитозом (еритроцити облика цигаре, оловке или циља)
→ неефективна еритроцитопоеза.
- У костној сржи се среће пре еритроидна хиперплазија, него хипопрولیферација



Размаз периферне крви

- Хипохромија
- Микроцитоза
- Анизоцитоза
- Поикилоцитоза
- Анулоцитоза
- Еритроцити у целини
блеђи
- Ситнији еритроцити
- Варијације у величини
еритроцита
- Варијације у облику
еритроцита
- Повећано централно
расветљење
еритроцита



КЛИНИЧКА СЛИКА

- Уобичајени симптоми анемије су:
умор, поспаност, слабија концентрација,
бледило коже, појава плавичастих склера,
затим палпитације, главобоље и *tinnitus auris*.
- Хеилозис тј. фисуре на угловима усана, колилонихија (кашикасто удубљена нокатна плоча) су знаци одмаклог недостатка Фе.

Може се јавити глоситис као и
дисфагија (због појаве набора
посткрикоидне хрскавице
Plummer- Vinsonov ili
Peterson- Kelly sy)



Анемије због поремећаја
синтезе ДНК
(мегалобластне)



Анемије због поремећаја синтезе ДНК (мегалобластне)

- термин мегалобластна анемија се користи за групу болести одређених ћелијских морфолошких карактеристика.
- заједничка биохемијска одлика је поремећај у синтези ДНК, са мањим променама у РНК и синтези протеина.
- мегалобластна хематопоеза се најчешће манифестује као анемија, али се ДНА дефекти дешавају на свим пролиферишућим ћелијама.
- најчешћи узроци мегалобластозе су дефицити витамина Б12(кобаламина) и фолата, витамина есенцијалних за ДНА синтезу.



Витамин Б12

- код човека производе га бактерије дебелог црева, али дистално од места апсорпције
- у исхрани, највише га има у јетри, рибљем месу, млеку, животињском месу и јајима
- просечна невегетеријанска исхрана садржи 5-30 μg вит Б12/дан.
- Дневна апсорпција је између 1 и 5 μg
- Дневни губитак је око 1-1,5 μg



- у телу човека се налази у форми коензима
- у одрасле особе износи 2-5mg, од тога 1mg је у јетри
- потребне су 3-4 године за деплецију кобаламинских складишта, у случају малапсорпције вит Б12
- у храни је обично у форми коензима (5'-deoxyadenosyl cobalamin i methyl cobalamin) неспецифично везан за протеине



Фолати

- синтетишу их биљке и микроорганизми
- природни извор фолата су поврће (спанаћ, броколи, пасуљ), воће (банане, диње, лимун), пшеница, јетра, бубрези
- Минимална дневна потреба је 100-200 μg .
- Укупне резерве фолата су око 5 μg
- Деплеција фолата настаје после 3-4 месеца



Апсорпција фолата

- апсорбују се у форми (Pte Glu) птероил-моноглутамата у танком цреву ($\text{pH}=5.5$) у присуству Zn.
- полиморфизам цревних ензима (неки људи имају снижену апсорпцију фолата).
- танко црево има велику способност апсорпције фолата (пасивна дифузија можда је главни механизам апсорпције).
- после 1-2h "peak" фолата у плазми и започињање ентерохепатичне циркулације ($90\mu\text{g}$).



Етиопатофизиолошка класификација дефицита кобаламина (вит. Б12)

- Смањен унос (вегетеријанци, дојенчад мајки са пернициозном анемијом)
- Повећане потребе Б12 (трудноћа, растење, хипертиреоза)
- Поремећена апсорпција
 - атрофични гастритис
 - гастректомија
 - спру (тропски и нетропски)
 - регионални ентеритис
 - инфилтрације танког црева
 - паразити
 - Синдром слепе вијуге и дивертикулоза
- Болести плазма кобаламин транспортера
 - Наследни дефицит транскобаламина II



Етиопатофизиолошка класификација дефицита фолата

- Смањен унос
- Повећане потребе
(трудноћа, раст, хемолиза, малигне болести, хемодијализа, ексфолијативне болести коже)
- Малапсорпција фолата
(спру, лекови - фенитоин, барбитурати)
- Поремећај метаболизма фолне киселине
(МТХ, алкохол, бактрим и др)



Патофизиолошки механизам настанка анемије

- Поремећена синтеза ДНК
- Очувана синтеза и преписивање РНК
- Асинхронизам у сазревању једра и цитоплазме
- Асинхронизам доводи до смрти ћелије (неефективна еритропоеза) или изостанак последње деобе (морфолошке промене)
- Погођене ћелије које се интензивно деле (хематопоезне, језик, танко црево, материца, вагина)



Морфолошке промене у мегалобластози због дефицита Б12 и фолата

Периферни размаз

- повећан MCV
- хиперсегментација ПМН
- тромбоцитопенија

Костна срж

- повећана целуларност
- пролиферација свих лоза
- абнорм. еритропоеза: ацидофилни мегалобласти
- абнорм. леукопоеза: џиновски метамијелоцити и штапови, хипесегментовани ПМН
- абнорм. Мк: псеудохипердиплоидија



Размаз периферне крви

- **Мегалоцити** крупнији еритроцити 10-12 μm , овалног облика, без централног расветљења (мегалоцити) Они изгледају као да су јаче обојени јер немају централно расветљење (**хиперхромија**)
- еритроцити различите величине (изразита **анизоцитоза**-преовлађују мегалоцити)
- различитог облика (изразита **поикилоцитоза**).
- **Број ретикулоцита** је обично **снижен**
- **хиперсегментовани гранулоцити** - гранулоцити код којих једро има више од 3 сегмента, (најчешће 5-6 сегмената а понекад и више од 10 сегмената)



Хемолитичке анемије



Хемолитичке анемије

- **Корпускуларне**

1. Поремећаји мембране еритроцита

Наследна сфероцитоза

Наследна елиптоцитоза

2. Поремећаји синтезе хемоглобина

Анемија српастих еритроцита

Нестабилни хемоглобин

3. Поремећаји ензима у еритроцитима

Дефицит гликоза 6 фосфат дехидрогеназе

Дефицит пируват киназе

- **Екстракорпускуларне**



Наследна сфероцитоза

Најчешћи урођени поремећај мембране еритроцита

- **Поремећаји грађе** и функције **спектрина** и других беланчевина које су неопходне за одржавање нормалне градје и функције **цитоскелета**.
- **Мембрана** еритроцита је **пермеабилнија за натријум** него мембрана нормалних еритроцита
- Еритроцити нису способни да одржавају нормалан биконкаван облик. **Еритроцити постају лоптасти-сферични** и лакше подлежу хемолизи када пролазе кроз венске синусе спленичне циркулације.



Анемија српастих ћелија HbS

Квалитативни поремећаји синтезе глобина

- **глутаминска киселина** је замењена **ВАЛИНОМ** на **6 позицији** од N терминалног краја **бета** ланца глобина
- Анемија српастих ћелија је болест која се карактерише хемолитичком анемијом, повратним епизодама бола и грознице и патолошким захватањем многих органа.
- HbS се полимеризује и формира нерастворљиве влакнасте структуре које узрокују српасту деформацију и повећавају ригидност еритроцита. Деформисани еритроцити могу изазвати обструкције крвних судова у микроциркулацији.
- Фактори који фаворизују полимеризацију-перципитацију HbS су напори, инфекције, друге болести, хипоксија, ацидоза дехидратација или чак и тривијални поремећаји као што је редукована тензија кисеоника у току сна. спавања.



Екстракорпускуларне хемолитичке анемије

- Физички фактори
- Хемијски фактори
- Биолошки фактори
- Имуни механизми



Физички фактори

Траума и топлота

- **Микроангиопатске** оштећење еритроцита због неравне површине ендотела
- **Марш хемоглобинурија** При дуготрајном ходању или трчању. У крви знакови хемолизе, а у мокраћи хемоглобин.
- **Трауматска кардијална хемол. анемија**
Код болесника са стееним оштећењем валвула или валвуларним грешкама и код пацијената са вештачким валвулама. Обично се ради о благој хемолизи..
- **Топлота** Код опсежних опекотина



Хемијски агенси

- Тровања арсеном,
- Тровања оловом
- Тровања солима бакра.
- Након уједа змија, паукова , пчела или оса.



Хемолитичке анемије услед Инфекција

- Маларија (најчешће)
- Анаеробне бактерије (*Clostridium Welchii*)
- Салмонеле
- Шигеле
- Вируси (coxsackie, citomegalovirus, varicela, herpes simplex и др.)



Опште појаве код хемолизних анемија

- Хиперплазија костне сржи Повећан број ретикулоцита *до 60%, полихроматофилија, појава еритробласта
- Знаци регенерације еритроцитне лозе
- Стимулација гранулоцитопезе
- **Жутица**
- Хемоглобинурија

