
Krew I

Michał Pyzlak
Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej



Krew

- Erytrocyty
- Leukocyty
- Płytki

Osocze

- Woda
- Elektrolity
- Białka
 - Albuminy, Globuliny, Czynniki krzepnięcia



Erytrocyt

- Komórka macierzysta = erytoblast
- Zanik jądra komórkowego
- Retikulocyt nadal posiada pozostałości RNA

- Dojrzały Erytrocyt :
 - 8 mikrometrów średnicy.
 - 120 dni życia
 - Przebywa drogę o długości 300 mil w naczyniach
 - Eliminacja w układzie siateczkowo - śródbłonkowym

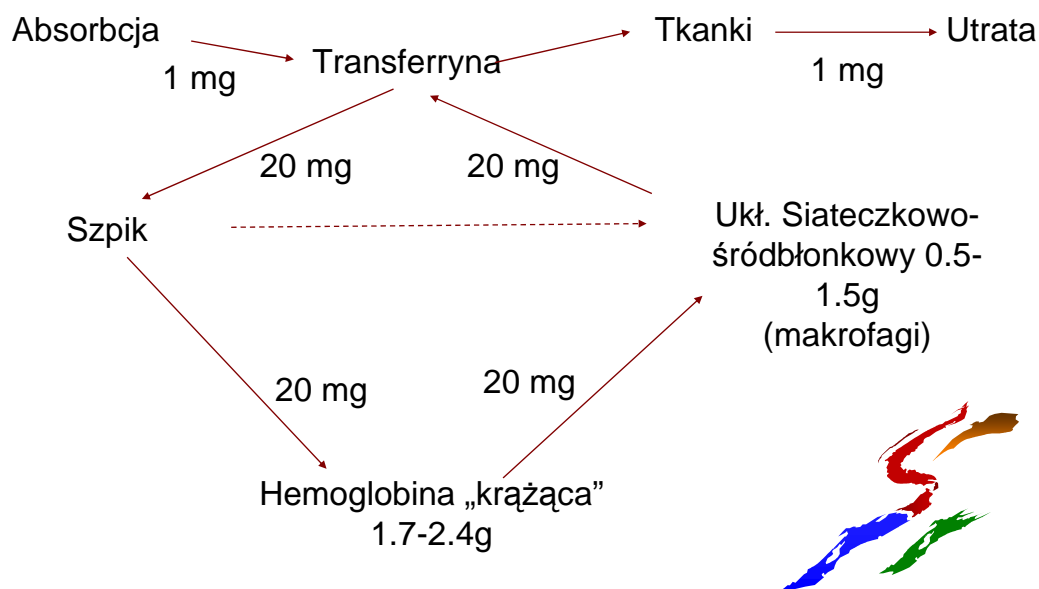


Hemoglobina

- Trzy typy we krwi
- HbA 98% $\alpha_2\beta_2$
- HbA₂ ~2% $\alpha_2\delta_2$
- HbF ~1% $\alpha_2\gamma_2$



Metabolizm żelaza



Niedokrwistość

- Stężenie hemoglobiny mniejsze niż
 - 13.0g/dl u mężczyzn (13.0-18.0) lub
 - 11.5g/dl u kobiet (11.5-16.0)
- Zwykle powiązana ze zmniejszeniem liczby erytrocytów (M $4.2-5.6 \times 10^{12}/l$ K $3.5-5.6 \times 10^{12}/l$) oraz hematokrytu : (M 40-54% K 37-48%)



Objawy

- Ogólne osłabienie
- Tachycardia, tachypnoe
- Ból zamostkowy w czasie wysiłku
- Zawroty głowy
- Depresja, pogorszenie zdolności intelektualnych
- Brak łaknienia
- Bładość



Istotne dane laboratoryjne

- Mean Cell Volume
- MCV (norma 82-92fL)
- MCV < 80 = Mikrocyt
- MCV >92 = Makrocyt

- Mean Cell Haemoglobin
- MCH (norma 27-31pg)
- MCH < 27 = Hipochromia
- MCH > 31 = Hiperchromia

- TIBC(μmol/l) = 0,025 x transferyna (mg/l) [45 -73 μmol/l]
- Transferyna: 2 – 4 g/l
- Ferrytyna: 15 – 200 μg/l



Niedokrwistość mikrocytarna

- ACD:

Fe - prawidłowe lub ↓ ; TIBC - ↓ ;
saturacja transferyny - ↑

- Niedobór żelaza:

Fe - ↓ ; TIBC - ↑ ; saturacja transferyny - ↓



Niedokrwistość z niedoboru żelaza

- Niedobarwliwa, mikrocytarna

- Przyczyny

- Przewlekłe krwawienie (500ml krwi = 250mg Fe)
- Duże zapotrzebowanie (u młodych osób), ciąża, laktacja, krwawienia miesiączkowe.



Niedokrwistość z niedoboru żelaza

Objawy:

- Skóra i błony śluzowe: prążkowanie paznokci, zakłębienie płytki paznokciowej, łamliwość włosów
- Zespół Plummera-Vinsona (atrofia gardła języka, przełyku)
- „Zajady” w kącikach ust- cheilitis
- Zaburzenia neurologiczne
- Objawy wspólne dla niedokrwistości, niezależnie od typu



Niedokrwistość makrocytarna

- **Przyczyny**
 - (Niedobór witaminy B12)
 - (Niedobór kwasu foliowego)
 - Nieprawidłowy metabolizm ww.
 - *drug induced* – polekowa (antymetabolity kwasu foliowego)
- idiopatyczny lub nabyty po gastrektomii lub w chorobach jelita cienkiego
- Niedobory dietetyczne w diecie np. wegańskiej
 - Nieprawidłowa synteza DNA
 - wrodzona
 - alkohol, Hydroksymocznik, Cytarabina



Niedokrwistość megaloblastyczna

Objawy niedoboru wit. B₁₂:

- Triada: 1 hematologiczne,
2 neurologiczne,
3 gastroenterologiczne

Objawy niedoboru kwasu foliowego:

- Podobne jw.
- Brak objawów neurologicznych



Niedokrwistość megaloblastyczna

- Makrocytarna, normo- lub hipochromiczna
- Dotyczy wszystkich komórek
- Witamina B₁₂
 - W diecie 7-30 µg
 - Zapasy 2-3 mg (na 2-4 lat)
- Wchłaniana w *jelicie krętym*
- Wchłanianie wymaga obecności czynnika wewnętrznego (Castle IF)

- Witamina B12 jest koenzymem wymaganym podczas metylacji homocysteiny do metioniny oraz (jako deoksyadenozylkobalamina) podczas powstawania bursztynilo-koenzymu A



Niedokrwistość megaloblastyczna (2)

■ Kwas foliowy

- Niezbędny do:
 - Przenoszenia reszt metylowych
 - syntezy nukleotydów purynowych
 - Syntezy nukleotydów pirymidynowych
- W diecie 600-1000 $\mu\text{g}/24\text{h}$
- Zapas 5 mg (na 3 miesiące)
- Wchłaniana w dwunastnicy i jelicie czczym (hamują to doustne leki antykoncepcyjne ?)



Niedokrwistość megaloblastyczna(3)

■ Niedokrwistość złośliwa (*Pernicious anaemia*) – - choroba Addisona - Biermera

- 90% obecność przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym
- 35% obecność przeciwciał przeciw tarczycy
- Częściej kobiety (choć nie ma co do tego pewności), bielactwo, choroby tarczycy oraz rak żołądka
- Objawy
- zdradziecki początek, żółtaczka, wzrost [LDH], zapalenie języka (Hunter), zapalenie kąćców ust.



Przypadek 1

- 85 letnia emerytka
- ChNS, AO
- Skarży się na wysiłowe bóle zamostkowe, męczliwość
- Hb - 9.7g/dl.
- Badania dodatkowe:
 - Ht 30%
 - MCV 78fL
 - MCH 25pg
- Jaki typ niedokrwistości ?



Przypadek 2

- 54 letni wykładowca uniwersytecki
- Niedawno zwolniony z pracy
- Skarży się na: bolesność języka, męczliwość
- Hb - 7.6g/dl
- Badania dodatkowe:
 - Ht 38%
 - MCV 103fL
 - MCH 30pg
 - Płytki krwi $130 \times 10^9/l$ Leukocyty $4 \times 10^9/l$
- Wątroba i śledziona powiększone
- Jaki typ niedokrwistości ?



Niedokrwistości hemolityczne

■ Klasyfikacja niedokrwistości hemolitycznych

I. czynniki wewnątrzkrwinkowe

A. Dziedziczne

1. Defekty błony komórkowej
2. Defekty metaboliczne
3. Hemoglobinopatie

B. Nabyte

1. Napadowa nocna hemoglobinuria



Niedokrwistości hemolityczne

■ II. Czynniki pozakrwinkowe

A. immunologiczne

1. Autoimmunologiczne
2. Transfuzje niezgodnej grupowo krwi

B. INNE

1. Chemikalia
2. Zakażenia (bakterie, pasożyty)
3. Hemoliza wskutek uszkodzenia fizycznego
4. Hipersplenizm



Niedokrwistości hemolityczne

- **Niedokrwistość hemolityczna- objawy:**

- bladość
- żółtaczka
- splenomegalia

- **Mechanizm hemolizy:**

- wewnątrznacyniowy
- zewnątrznacyniowy



Niedokrwistości hemolityczne

- **wewnątrznacyniowy(1):**

- krwinki są uszkodzane w świetle naczyń

hemoliza poprzetoczeniowa
oparzenia
nocna napadowa hemoglobinuria
hemoliza jako skutek mikroangiopatii
urazy fizyczne
infekcje



Niedokrwistości hemolityczne

- **wewnątrznaczyniowy (2):**

- wskaźniki laboratoryjne:

hiperbilirubinemia
pobudzenie szpiku
methemoalbuminemia
hemoglobinuria
zmniejszenie stężenia wolnej haptoglobiny
hemosyderynuria



Niedokrwistości hemolityczne

- **zewnątrznaczyniowy:**

uszkodzenie (eliminacja) krwinek
następuje w układzie siateczkowo-
śródbłonkowym

hemoliza z przyczyn immunologicznych
hemoglobinopatie
dziedziczna sferocytoza
hipersplenizm
hemoliza w chorobach wątroby

- wskaźniki laboratoryjne
hiperbilirubinemia
pobudzenie szpiku
hemosyderoza



Niedokrwistości hemolityczne

- **Badania dodatkowe:**

1. Niedokrwistość hemolityczna
 - normocytarna/makrocytarna, hiperchromiczna
 - retikulocytoza
 - zwiększenie stężenia Fe w surowicy
 - wykrycie obecności przeciwciał przeciwko erytrocytom
2. Rozmaz krwi
 - poikilocytoza, sferocytoza
 - obecność erytroblastów
 - schistocyty
3. Rozmaz szpiku
 - aktywacja hemopoezy



Autoimmunologiczna anemia hemolityczna wywołana przeciwciałami ciepłymi klasy IgG:

- I. Pierwotna
- II. Wtórna
 1. ostra
 - infekcje wirusowe
 - leki (α -Metyldopa, Penicylina, Chinina, Chinidyna)
 2. przewlekła
 - Toczeń, Chłoniak nieziarniczny



Autoimmunologiczna anemia hemolityczna wywołana aglutyninami zimnymi klasy IgM :

- I. Samoistna
- II. Wtórna:
 - infekcje (mykoplazmy, wirusy)
 - choroba Waldenstroema



Dziedziczna sferocytoza

- 1. Patofizjologia
 - zaburzenie powstawania spektryny
- 2. Inne przypadki w rodzinie
- 3. Klinicznie
 - splenomegalia
- 4. W laboratorium
 - anemia hemolityczna
 - sferocyty
 - obniżona oporność na zmiany ciśnienia osmotycznego



Nocna napadowa hemoglobinuria

- 1. Patogeneza – mutacja dotycząca genu *Pig-A* w jednej z komórek maciejzystych prowadzi do niedoboru dwóch białek:
DAF (CD55) – inhibitor szlaku aktywacji dopełniacza (zarówno klasycznej jak i alternatywnej)
oraz MIRL (CD59) – inhibitor przekształcania podjednostek C9 w kanał atakujący błonę komórki.
- Wspomniany niedobór czyni erythrocyty bardziej wrażliwymi na działanie dopełniacza.
- Płytki krwi również nie posiadają wspomnianych inhibitorów – aktywacja dopełniacza pobudza je do agregacji, co wydaje się być główną przyczyną zakrzepicy. Zakrzepica występuje u ok 40% pacjentów
- 2. Objawy
 - chory co rano oddaje ciemno zabarwiony mocz
- 3. laboratorium:
 - pancytopenia
 - obniżenie Fe w surowicy
 - hemoglobinuria
 - hemosyderynuria



Przypadek 3

- WBC x 10⁹/L 7.4 [4-11]
- Hb g/L 104 [140-180]
- **MCV fl 69 [80-100]**
- **Płytki x 10⁹ /L 512 [150-450]**
- Neutrofile x 10⁹/L 5.3 [2-7.5]
- Limfocyty x 10⁹/L 1.7 [1.5-4]
- Monocyty x 10⁹/L 0.4 [0.2-0.8]
- Eozynofile x 10⁹/L 0 [0-0.7]
- Bazofile x 10⁹/L 0 [0-0.1]
- Blasty w szpiku x 10⁹/L 0 [0]
- Promielocyty x 10⁹/L 0 [0]
- Mielocyty x10⁹/L 0 [0]
- Metamielocyty x 10⁹/L 0 [0]
-
- **Komentarz hipochromia+ mikrocytoza++**
- Fe w surowicy prawidłowe 13-35 μmol/l **Wynik u pacjenta 8 μmol/l**
- TIBC: prawidłowe 38-81 μmol/l **Wynik u pacjenta 90 μ mol/l**
- Ferrytyna: prawidłowe 10-300 μg/l **Wynik u pacjenta 6 μ g/l**



Przypadek 4

- WBC $9.3 \times 10^9/L$ [4-11]
- **Hb g/L 102 [120-160]**
- **MCV fl 68 [79-98]**
- Płytki $\times 10^9/L$ 270 [150-450]
- Neutrofile $\times 10^9/L$ 6.0 [2-7.5]
- Limfocyty $\times 10^9/L$ 2.8 [1.5-4]
- Monocyty $\times 10^9/L$ 0.5 [0.2-0.8]
- Eozynofile $\times 10^9/L$ 0 [0-0.7]
- Bazofile $\times 10^9/L$ 0 [0-0.1]
- Blasty w szpiku $\times 10^9/L$ 0 [0]
- Promielocyty $\times 10^9/L$ 0 [0]
- Mielocyty $\times 10^9/L$ 0 [0]
- Metamielocyty $\times 10^9/L$ 0 [0]
-
- **Komentarz mikrocytoza+ hipochromia+**
- Fe w surowicy prawidłowe 13-35 $\mu\text{mol/l}$ Wynik u pacjenta 28 $\mu\text{mol/l}$
- TIBC: prawidłowe 38-81 $\mu\text{mol/l}$ Wynik u pacjenta 70 $\mu\text{mol/l}$
- Ferrytyna: prawidłowe 10-300 $\mu\text{g/l}$ Wynik u pacjenta 42 $\mu\text{g/l}$



Przypadek 5

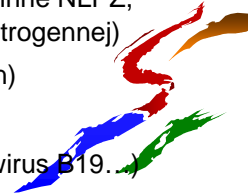
- **WBC $\times 10^9/L$ 3.1 [4-11]**
- **Hb g/L 64 [120-160]**
- **MCV fl 136 [79-98]**
- **Płytki $\times 10^9/L$ 110 [150-450]**
- Neutrofile $\times 10^9/L$ 2.2 [2-7.5]
- **Limfocyty $\times 10^9/L$ 0.7 [1.5-4]**
- Monocyty $\times 10^9/L$ 0.2 [0.2-0.8]
- Eozynofile $\times 10^9/L$ 0 [0-0.7]
- Bazofile $\times 10^9/L$ 0 [0-0.1]
- Blasty w szpiku $\times 10^9/L$ 0 [0]
- Promielocyty $\times 10^9/L$ 0 [0]
- Mielocyty $\times 10^9/L$ 0 [0]
- Metamielocyty $\times 10^9/L$ 0 [0]
-
- **Komentarz owalne makrocyty++ hypersegmentacja neutrofilii**
- Fe w surowicy prawidłowe 13-35 $\mu\text{mol/l}$ Wynik u pacjenta 30 $\mu\text{mol/l}$
- TIBC: prawidłowe 38-81 $\mu\text{mol/l}$ Wynik u pacjenta 48 $\mu\text{mol/l}$
- Ferrytyna: prawidłowe 10-300 $\mu\text{g/l}$ Wynik u pacjenta 70 $\mu\text{g/l}$



Niedokrwistość aplastyczna

- Związana z niewydolnością szpiku –
 - jego aplazją lub hipoplazją
- Rzadka: 0,2/100000 mieszkańców
- Stwierdzono związek z HLA DR2 (tylko niektóre populacje)

- Etiologia:
 - Wrodzona – np. zespół Fanconi, zespół Diamond
 - Nabyte:
 - **Polekowe** (chloramfenikol, fenylobutazon, inne NLPZ,
 - cytostatyki prowadzą do niedokrwistości jatrogennej)
 - **Substancje chemiczne** (np. benzen)
 - **Promieniowanie jonizujące**
 - **Zakażenia** (WZW, Herpeswirusy, Parwowirus B19. ...)



Niedokrwistość aplastyczna

- Komórki hemopoety gina, szpik jest zastępowany przez tkankę tłuszczową uwidacznianą w biopsji oraz w rezonansie magnetycznym.

- W wypadku niedokrwistości Fanconiego – autosomalna, recesywna mutacja (gen *FANCA*).
Łamliwość chromosomów, pancytopenia, niski wzrost, plamy cafe au lait ...

- Niedokrwistość aplastyczna nie jest skutkiem uszkodzenia komórek zrębu szpiku, lub niedoboru cytokin.

- Uszkodzenie komórek hemopoety obserwujemy także w:
mielodysplazji, izolowanej aplazji (granulocytarnej, trombocytarnej i erytrocytarnej (PRCA,zesp. Diamond-Blackfan))



Niedokrwistość aplastyczna

- **Objawy:**
 - **Pancytopenia – główny objaw ciężkiego uszkodzenia szpiku**

Erytrocytopenia	Granulocytopenia	Trombocytopenia
Objawy typowe dla niedokrwistości:	Zakażenia – często oportunistyczne, utrzymująca się gorączka	Objawy skazy krwotocznej: petechiae, podbiegnięcia, krwawienia

- **Często właśnie skaza krwotoczna jest pierwszym objawem choroby!**
- 