

Krew I

Niedokrwistość to obniżenie ilości hemoglobiny poniżej wartości prawidłowych dla osób zdrowych określonej płci i wieku. Zmniejszeniu stężenia hemoglobiny często, choć nie zawsze, towarzyszy zmniejszenie liczby krwinek i obniżenie wartości hematokrytu.

Przed rozpoznaniem niedokrwistości prawdziwej należy wykluczyć niedokrwistość rzekomą- wywołaną przewodnieniem (zatrzymanie płynów w organizmie np. w czasie ciąży; wlewy dożylne; retencja płynów w zespole nerczycowym).

Niedokrwistości normo i hipochromiczne, przebiegające z niewielkimi zmianami odsetka retikulocytów Anglosasi nazywają „hypoprofliferative anemia”. Do tej grupy należą: wczesne stadium niedoboru żelaza, niedokrwistość w przebiegu chorób przewlekłych (stanów zapalnych)-ACD, chorób nerek, stanów hipometabolicznych (niedoborów żywieniowych i zaburzeń endokrynologicznych) oraz niedokrwistość spowodowana uszkodzeniem szpiku. Spośród nich najczęstsze są niedobór żelaza i ACD.

Metabolizm żelaza:

Żelazo jest toksyczne – uczestniczy w reakcjach generujących wolne rodniki, co za tym idzie organizm musi jednocześnie dbać o stałą obecność tego pierwiastka i bronić się przed jego nadmiarem.

Żelazo uwolnione z magazynów do krwi wiąże się z transferyną- glikoproteina posiadającą dwa miejsca wiązania żelaza. W tej postaci jest dostarczane do szpiku kostnego (czas utrzymywania się transferyny związanej z żelazem we krwi wynosi ok. 90 min). Po związaniu z receptorem kompleks Fe-transferyna-receptor jest internalizowany i w niskim pH rozpada się uwalniając Fe.

Transferyna powraca do krążenia, zaś receptor na powierzchnię błony komórkowej.

Wewnątrz komórki żelazo wiąże się z apoferrytyną tworząc ferrytynę.

Dorośła osoba posiadająca ok. 2 l krwinek czerwonych potrzebuje 16-20 mg Fe dziennie dla celów hemopoezy i dalszych 10-15 mg dla prawidłowego funkcjonowania pozostałych komórek Oczywiście nie jest konieczne wchłanianie takiej ilości żelaza – potrzebne jest jedynie wyrównanie strat: wchłoniecie ok. 1mg żelaza na dobę.

Niedobór żelaza:

1. Okres przedutajony - ujemny bilans żelaza: dzienna utrata tego pierwiastka przekracza możliwości absorpcji (utrata 10-20 ml krwinek czerwonych dziennie)– dochodzi do zmniejszenia puli żelaza zmagazynowanego w układzie siateczkowo - śródbłonkowym. Poziom żelaza w surowicy, TIBC oraz morfologia pozostają w granicach wartości prawidłowych.
2. Okres utajony - Wyczerpanie zapasów żelaza: poziom ferrytyny <15ug/l oznacza wyczerpanie zapasów żelaza. Jednak dopóki poziom Fe w surowicy pozostaje prawidłowy, synteza hemoglobiny przebiega prawidłowo. Spadek saturacji transferyny do ok. 15-20 % wyznacza granicę upośledzenia syntezy Hb. Dokładne badanie rozmazu krwi obwodowej ujawni obecność mikrocytów.
3. Okres jawny - Umiarkowana niedokrwistość: Hb 10-13 g/dl. Niewielka odpowiedź szpiku. Przy Hb 7-8 g/dl zauważamy mikrocytozę, poikilocytozę oraz wzrost aktywności szpiku.

Przyczyny: Zwiększone zapotrzebowanie, utrata żelaza, hiposuplementacja Fe.

Objawy: męczliwość, bladość, cheilitis – zapalenie kącików ust- pęknięcia. Koilonychia – wklęśnięcie paznokci.

Różnicowanie: Talasemie (mikrocytoza, ale Fe prawidłowe), ACD- choroby przewlekłe-zwykle normo- chromiczna i –cytarna.

Zespoły mielodysplastyczne – Fe prawidłowe mimo mikrocytozy i hipochromii.

ACD

Skutek przewlekłych stanów zapalnych, zakażeń, ran, wydzielania cytokin pozapalnych (IL1 i 6, TNFalfa). Wynika z nieprawidłowego transportu żelaza do szpiku, przy prawidłowym stanie jego zapasów w organizmie.

IL1 zmniejsza bezpośrednio produkcję erytropoetyny (EPO), za pośrednictwem IFN-g zmniejsza odpowiedź szpiku na EPO. TNF za pośrednictwem IFN-b wydzielanego przez komórki zrębu szpiku również zmniejsza odpowiedź na EPO.

Objawy: patrz wyżej. Zwykle przebieg jest łagodny.

Niedokrwistość w chorobach nerek:

Przebieg zależny od ciężkości uszkodzenia nerek (torbielowatość!). Zwykle normocytarna i normochromiczna. Jest skutkiem niedoboru EPO, ale także skrócenia czasu przeżycia erytrocytów (zespół hemolityczno – mocznicy).

Stany hipometaboliczne:

Głodzenie: spada zapotrzebowanie na O₂, na co reagują nerki obniżając produkcję EPO – nie sam poziom O₂ jest bowiem stymulatorem jej wydzielania.

Niedobór androgenów, hormonów tarczycy, przysadki. Choroba Addisona.

Choroby wątroby: skrócenie czasu przeżycia erytrocytów.

Hemoglobinopatie:

Hb oprócz transportu O₂ wpływa także na kształt, elastyczność i lepkość krwi.

Hemoglobinopatie to zaburzenia struktury Hb, których skutkiem mogą być: niedokrwistość, erytrocytoza, sinica lub powstawanie zatorów w naczyniach.

Gen a globiny - chromosom 16

Gen b i d globiny - chromosom 11

Transport tlenu zależy od tetramerycznej struktury hemoglobiny, modyfikacje powinowactwa Hb do tlenu:

- o efekt Bohra (mniejsze powinowactwo w niższym pH);
- o 2,3DPG (Hb A ma największe powinowactwo do tego związku, Hb F nie wiąże się z 2,3DPG! ma więc wyższe powinowactwo do O₂.)

Grupy hemoglobinopatii:

1. Strukturalne – anemia sierpowata – HbS(a₂b₂^{6Glu Val}) – łańcuchy polimeryzują (odwracalnie) – usztywniają błonę erycytoya, zmieniają jej kształt;

Objawy: anemia hemolityczna, mikrozatory – upośledzenie ukrwienia, uszkodzenia narządów (mikrozawąły), priapizm – jako skutek zatorów w naczyniach odprowadzających krew z prącia, impotencja.

Ostry zespół piersiowy: ból w klp.; tachypnoe, gorączka, kaszel, obniżenie saturacji – podobny do zapalenia płuc, zatorowości płuc.

- o Talasemie – uszkodzenie mRNA globiny – niedobór poszczególnych łańcuchów globiny – skrócenie życia erycytoya.

Beta: hypochromia, mikrocytoza, mała ilość prawidłowych tetrametrów. Stymulacja wydzielania EPO prowadzi do nadmiernego rozrostu szpiku i w związku z tym upośledzenia rozwoju kości

Alfa: może przypominać talasemię beta, o mało nasilonych objawach. Łańcuchy beta formują tetrametry (HbH), są na tyle rozpuszczalne, by nie precypitować w erycytoyach (mniejsze uszkodzenia).

- o Nieprawidłowe warianty strukturalne: Lepore (Hb a₂(bd)₂) – powstały w wyniku translokacji (lub delecji) z utworzeniem
 - o Przetrwiała hemoglobina płodowa
2. Hemoglobinopatie nabyte – wpływ czynników toksycznych (tlenek węgla, palacze), zaburzenia krwiotworzenia.
 3. Pod względem funkcji:
 1. Hb o zwiększonym powinowactwie do O₂: Yakima
 2. Hb o zmniejszonym powinowactwie do O₂: Kansas
 3. Hb niestabilne – łatwo precypitują tworząc ciała Heinza - anemia hemolityczna: Hb Philly, Genova, Koln

Niedokrwistości megaloblastyczne:

Spowodowane zaburzeniami syntezy DNA. Komórki prekursorowe, które manifestują zaburzenia, są zwykle niszczone w szpiku.

Kwas foliowy:

Synteżowany przez rośliny i bakterie. Kwas foliowy jest absorbowany w proksymalnym odcinku jelita czczego.

Podstawowe funkcje kwasu foliowego:

Udział w przenoszeniu grup metylowych i formyłowych. Bierze udział w syntezie nukleotydów purynowych i pirymidynowych.

Witamina B12:

W diecie 7-30 µg Zapasy 2-3 mg (na 2-4 lat) Wchłaniana w *Ileum*.

Wchłanianie wymaga obecności czynnika wewnętrznego (Castle IF)

Witamina B12 jest koenzymem wymaganym podczas metylacji homocysteiny do metioniny oraz (jako deoksyadenozylkobalamina) podczas powstawania burszynylo-koenzymu A oraz regeneracji kwasu tetrahydrofoliowego!

W przypadku niedoboru któregośkolwiek z tych związków następują zaburzenia dotyczące syntezy deoksytymidynomonofosforanu – dalej zaburzenia syntezy DNA i pojawiają się megaloblasty.

Towarzysząca niedoborowi hiperhomocysteinemia wydaje się być czynnikiem ryzyka zakrzepicy, mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze poznany.

Przyczyny:

Niedobór kobalaminy

1. Niedobór w diecie
2. Złe przyswajanie
 1. Upośledzone “uwalnianie” kobalaminy z pożywienia (achlorhydria, gastrektomia, leki)
 2. Zaburzenia produkcji czynnika Castle'a (niedokrwistość złośliwa, gastrektomia, wrodzone)
3. Zaburzenia wchłaniania w jelicie (sprue, enteritis, resekcja, nowotwory, zapalenia, zespół Imerslunda [b. rzadki])
4. “Konkurencyjne” zaburzenia dostępności (Diphyllobothrium latum, bakterie – zespół “ślepej pętli”)
5. Leki: kwas p-aminosalicylowy, kolchicyna, neomycyna
6. Inne
7. podtlenek azotu
8. Niedobór transkobalaminy II

9. Wrodzone defekty enzymatyczne

Niedobór kwasu foliowego:

1. Niedobór w diecie
2. Zwiększone zapotrzebowanie (ciąża, osoby młode, nowotwory, hemoliza, hemodializy)
3. Zaburzenia wchłaniania w jelicie (sprue, enteritis, resekcja, nowotwory, zapalenia)
4. Leki: fenytoina, barbiturany, etanol
5. Upośledzony metabolizm (metotreksat, sulfonamidy, alkohol)
6. **Wrodzone defekty enzymatyczne**

Inne przyczyny:

- I. Zaburzenia syntezy DNA (leki cytostatyczne)
- II. Wrodzone
- III. Etiologia nieznana (oporna na leczenie niedokrwistość megaloblastyczna, zesp. Di Guglielmo)

Objawy niedoboru witaminy B12:

1. Hematologiczne: anemia, trombocytopenia (i skaza krwotoczna w związku z tym). Osłabienie, zawroty głowy, niemiarowość pracy serca, bledność, lekkie zażółcenie twardówki.
2. Neurologiczne: Kaskada demielinizacja, degeneracja aksonów, śmierć komórek nerwowych ma miejsce w przypadku zaniedbania stanu pacjenta. Jej efekty są oczywiście nieodwracalne. Występują parestezje, ataksja, zaburzenia zwieraczy, objawy Romberga i Babińskiego, zaburzenia czucia wibracji, zaburzenia pamięci, nerwowość.
3. Gastroenterologiczne: wygładzenie i zaczerwienienie języka, utrata masy ciała, biegunka. Komórki nabłonka przewodu pokarmowego dzielą się intensywnie, a co za tym idzie syntezują DNA – zaburzenia jego syntezy leżą u podstaw wszystkich wymienionych zaburzeń.

Niedokrwistość złośliwa [choroba Addisona-Biermera]:

Dość częsta przyczyna niedokrwistości z niedoboru wit. B12.

Spowodowana brakiem czynnika wewnętrznego.

Idiopatyczna lub nabyta po gastrektomii lub w chorobach jelita cienkiego.

90% obecność przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym (konkretnie przeciw H^+/K^+ ATP-azie).

60% obecność przeciwciał przeciw czynnikowi wewnętrznemu.

35% obecność przeciwciał przeciw tarczycowym

Częściej kobiety, *vitiligo*, choroby tarczycy oraz rak żołądka

Krewni pacjentów mają zwiększone ryzyko wystąpienia choroby, często też wykazują obecność przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym.

Niszczenie komórek odbywa się w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od przeciwciał z udziałem limfocytów T. Mechanizmy komórkowe zdają się być niezwykle istotne z uwagi na częste występowanie choroby u osób z agammaglobulinemią.

Objawy:

zdradziecki początek, powolny rozwój, żółtaczką, wzrost [LDH], zapalenie języka (Hunter), zapalenie kąćków ust. Podobne do klasycznego niedoboru witaminy B12.

Test Schillinga:

1. wit. B12 znakowana p.o. + nieznakowana i.m.
2. wit. B12 znakowana + IF
3. Atybiotyki + j.w
- 4.

Objawy niedoboru kwasu foliowego:

Z zakresu przewodu pokarmowego: podobne jak dla B12, występują jednak w większym nasileniu.

Hematologiczne.

Niedokrwistości hemolityczne:

Zaburzenia, których istotą jest skrócenie czasu życia erytrocytów.

Podział:

krwinkowe (zwykle dziedziczne)	a. Defekty enzymatyczne
	b. Hemoglobinopatie
	c. Zaburzenia błon komórkowych - sferocytoza, eliptycytoza, stomatocytoza etc.
	d. Napadowa nocna hemoglobinuria
pozakrwinkowe (zwykle nabyte)	a. Hipersplenizm
	b. Autoagresja
	c. Mikroangiopatie
	d. Infekcje, zatrucia

Defekty enzymatyczne:

Niedobór G6PD (dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu) – najczęściej spotykany defekt, dotyczący ponad 200 mln ludzi na całym świecie. Częściowo chroni przed zachorowaniem na malarię. Dotychczas opisano ok. 400 różnych wariantów G6PD (większość powstała wskutek substytucji). Dziedziczenie: sprzężone z X. G6PD jest enzymem biorącym udział w odnawianiu zapasów zredukowanego glutationu – chroniącego komórki przed wolnymi rodnikami.

Aktywność prawidłowego enzymu spada o 50% w ciągu 120 dni życia erythrocyta, uszkodzony enzym zmniejsza aktywność znacznie szybciej, co prowadzi do wyczerpania zapasów glutationu i naraża komórkę na działanie wolnych rodników (skutkiem jest hemoliza). Czynniki indukujące wystąpienie hemolizy mogą być: infekcja (bakteryjna lub wirusowa) – mechanizm nieznanym, leki (sulfonamidy, leki przeciwmalaryczne, nitrofurantoina), toksyny, chemikalia (naftalen). Wszystkie powodują wystąpienie stresu oksydacyjnego – najprawdopodobniej generując tlenki azotu.

Hemoliza prowadzi do hemoglobinurii, niedokrwistości oraz aktywacji mechanizmów kompensacyjnych (retikulocytoza).

Dziedziczna sferocytoza:

Wynik defektu jednego z białek cytoszkieletu erythrocytów: Autosomalny, dominujący (ankeryna) lub recesywny (spektryna) wzór dziedziczenia (1:5000 osób).

Uszkodzone białko to spektryna – niedobór prawidłowego białka powoduje słabe zakotwiczenie błony komórkowej – dochodzi do powstawania pęcherzyków i deformacji komórki.

Charakterystyczne sferocyty. Nasilenie hemopoezy.

Objawy: niedokrwistość, splenomegalia, żółtaczka, MCV w normie lub nieznacznie zmniejszone, MCHC 350-400 g/l.

Zmniejszona wytrzymałość błony komórkowej erythrocytów na środowisko hiposmotyczne.

Dziedziczna eliptycytoza:

Cecha autosomalna, dominująca (1:5000 osób). Brak błonowego białka 4.1 prowadzi do upośledzenia zdolności erythrocytów do odzyskiwania pierwotnego kształtu po przejściu przez wąskie naczynia. Wspomniane białko odpowiada za wzajemną interakcję spektryny i aktyny. Hemoliza jest wyższa u homozygot.

Wrodzona stomatocytoza:

Erythrocyty z charakterystycznym przejaśnieniem w środku powstają wskutek wrodzonego zaburzenia, dziedziczonego autosomalnie, dominująco. Krwinki charakteryzują się zwiększoną przepuszczalnością dla jonów sodu i potasu. Wielu spośród pacjentów nie wytwarza białka błonowego 7.2 – stomatyny.

W większości przypadków ww. chorób splenektomia jest postępowaniem przynoszącym poprawę stanu klinicznego.

Nabyte niedokrwistości hemolityczne:

1. Hipersplenizm
2. Immunohemoliza - zwykle nie wymaga terapii, w cięższych przypadkach – prednizon
3. Nieprawidłowości naczyń krwionośnych:

Nadciśnienie, rzucawka, odrzucanie przeszczepionej nerki, przerzuty nowotworowe, naczyniaki, DIC – wszystkie mogą powodować hemolizę.

Nocna napadowa hemoglobinuria (Choroba Marchiafavy)

Objawy:

Niedokrwistość hemolityczna (różnego stopnia), zakrzepica żylna, niewydolna hemopoeza – granulocytopenia, trombocytopenia. Hepatosplenomegalia, bóle okolicy lędźwiowej.

Przyczyna: Brak (niedobór) dwóch białek [dotyczy wszystkich komórek wywodzących się od komórki macieżystej, która została dotknięta defektem]:

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.

Nocna napadowa hemoglobinuria jest nabytą chorobą, u podstaw, której leży mutacja genu pig-A, na chromosomie X (odpowiada za syntezę glikozylofosfatydyloinozytolu – GPI). GPI bierze udział w kotwiczeniu niektórych białek do błony komórkowej, jego brak powoduje nieprawidłowe funkcjonowanie tychże. Należy pamiętać, że mutacja zachodzi w jednej z komórek macierzystych!!
Terapia: transfuzje, steroidy.

**

Niedokrwistość aplastyczna:

Pancytopenia powstała w wyniku niewydolności szpiku związanej z jego hipo- lub aplazją. Nie wydaje się być wynikiem zaburzeń dotyczących zrębu szpiku, ani też braku czynników wzrostu.

Choroba rzadka (0,2/100000 mieszkańców/rok).

Wrodzona: Zespół Fanconiego – autosomalne, recesywnie dziedziczone zaburzenie objawiające się: pancytopenią, łamliwością chromosomów, wrodzonymi nieprawidłowościami rozwojowymi palucha, kości promieniowej i układu moczowego. U chorych występują plamy koloru kawy z mlekiem (café au lait)

Nabyte: zdecydowana większość przypadków
70% - samoistna (przyczyna nieznana)

Wtórne:

- leki (chloramfenikol, fenylobutazon, preparaty złota, kolchicyna, tyreostatyki, chloramfenikol)
- chemikalia (benzen)
- promieniowanie jonizujące
- zakażenia wirusowe (hepatitis, Herpes, PVLA (B19), EBV)

3 stopnie:

umiarkowana gran <1500/ul

ciężka gran <500/ul

bardzo ciężka gran <200/ul

Objawy: niedokrwistość, granulocytopenia, trombocytopenia.

Konsekwencje powyższych...

Mielodysplazja:

Zespoły mielodysplastyczne to heterogenna grupa nabytych chorób charakteryzujących się jakościowymi i ilościowymi nieprawidłowościami hemopoezy, cytopenią, bogatokomórkowym obrazem szpiku, ze zwiększonym odsetkiem blastów.

U ponad 90% chorych choroba ma charakter pierwotny, przyczyna nieznana.

Wtórne występowanie MDS, wiąże się z:

Stosowaniem leków alkilujących, inhibitorów topoizomerazy 2

Naświetlaniem

Ekspozycją na benzen

Objawy: niedokrwistość, gorączka, utrata masy ciała.

Niekorzystnie wpływają: zaawansowany wiek, zły stan ogólny, zwiększona aktywność kinazy tymidynowej i LDH, wysoki odsetek blastów, zaburzenia chromosomalne.

Leczenie: chemioterapia, transplantacja szpiku.

Zespoły mieloproliferacyjne

czerwienica, przewlekła białaczka szpikowa, nadpłytkowość samoistna, samoistne zwłóknienie szpiku – OsteoMieloFibroza.

Cechy:

Zwiększenie liczebności krwinek czerwonych, splenomegalia, włóknienie szpiku, pozaszpikowa hemopoeza,

Korzystnie wpływa leczenie interferonem.

Czerwienica prawdziwa:

Jest to zaburzenie dotyczące komórek maciejzystych hemopoezy, prowadzące do znacznego zwiększenia odsetka prawidłowych krwinek czerwonych, granulocytów, płytek, przy braku stymulacji fizjologicznej.

Udokumentowano rodzinne występowanie choroby, jednak etiologia nie została poznana.

Objawy:

Splenomegalia, wysoki hematokryt (powyżej 55%) – wzmożenie lepkości krwi, powikłania zakrzepowo-zatorowe, objawy skazy krwotocznej (upośledzona funkcja płytek) – łatwe siniaczenia, krwawienia z nosa, krwotoki z przewodu pokarmowego, obniżenie poziomu EPO we krwi, wzrost stężenia kwasu moczowego (większy obrót tkankowy)

Powikłania: skutek wzrostu gęstości, lepkości krwi – zaburzenia przepływu oraz obrotu komórkowego – zwiększona produkcja kwasu moczowego (objawy dny)

i histaminy – świąd – ten ostatni można zmniejszyć stosując PUVA- terapię z użyciem psoralenów i światła UV.

Leczenie – m. in. krwiopusty (sic!).