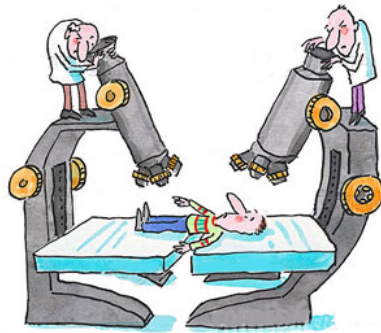


Patofyziologie krve a krvetvorné tkáně



Fyziologické funkce krve

- zajišťuje komunikaci mezi všemi tkáněmi – nutné v tekutém stavu
 - reologické vlastnosti krve
 - hematokrit, viskozita, tlak, onkotický tlak, ...
- neustálý kontakt s endotelem (celk. plocha ~1000m²)
 - při narušení celistvosti rychlý přechod krve z tekutého do pevného stavu (srážení) aby se zabránilo její ztrátě
 - zpětné obnovení tekutosti (fibrinolýza)
- periferní krev (5 - 6kg)
- krvetvorné orgány (2.5kg)
 - kostní dřeň
 - lymfatická tkáň
 - lymf. uzliny
 - MALT (slizniční, mucosa-associated lymphatic tissue)
 - slezina
 - thymus
- funkce krve
 - transport látek (volně nebo na nosičích)
 - výměna vody a iontů
 - účast na imunitních reakcích
 - transport kyslíku a CO₂
 - udržování acidobazické rovnováhy

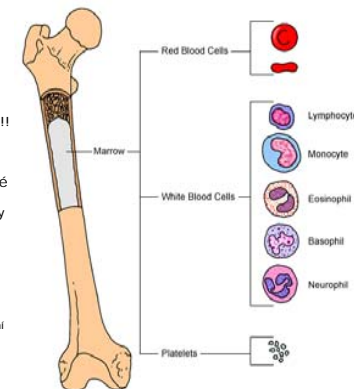


Vymezení oboru hematologie

- zabývá se patologií krve a krvetvorných orgánů
 - (1) nedostatek krevních elementů
 - anemie
 - leukopenie
 - trombocytopenie
 - lymfopenie
 - pancytopenie
 - (2) nadbytek krevních elementů (polycytémie resp. polyglobulie)
 - hematologické malignity
 - reaktivní stavy
 - (3) poruchy kr. srážení
 - krvácivé stavy
 - trombotické stavy

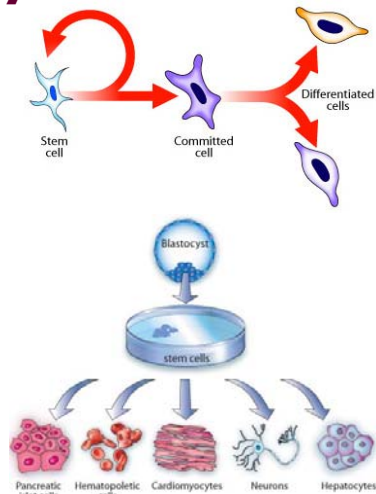
Krvetvorná tkáň = kostní dřeň

- kostní dřeň
 - (1) krvetvorné bb.
 - (2) hematopoetické stroma – nezbytně nutné k normální produkci krevních bb.
 - fibroblasty, adipocyty, makrofágy, T-lymfocyty, vazivo, tuk
- vlastní krvetvorné bb. – kmenové bb.
 - pluripotentní hematopoetické kmenová buňka
 - diferenciace do všech řad + sebeobnova !!!
 - nejasný fenotyp – antigenní klasifikace CD34⁺
 - ve dřeni <0.01%
 - progenitorové (determinované) kmenové bb.
 - 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)
 - ve dřeni ~90%
 - proerytroblast – bazosilní erytroblast – polychromatofilní erytroblast – ortochromní erytroblast – retikulocyt - erytrocyt
 - myeloblast – promyelocyt – myelocyt – mýstamylocyt – granulocyt (tyčka)
 - promonocyt – monocyt
 - megakaryoblast - megakaryocyt
 - zralé elementy



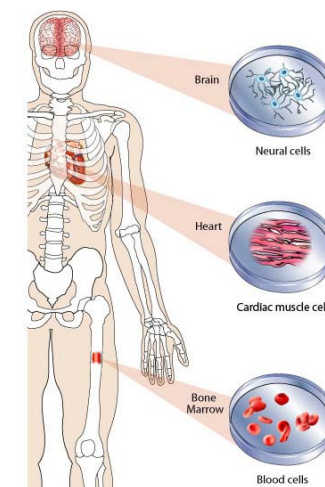
Kmenové buňky

- základními vlastnostmi KB jsou
 - schopnost sebeobnovy
 - produkce specializovaných bb. (regenerace tkání)
- typy KB
 - zralé KB (multipotentní)
 - adultní, somatické
 - jednotlivé KB dávají vznik omezenému repertoáru bb.
 - časné KB (pluripotentní)
 - embryonální (blastocysta)
 - dávají vznik všem typům buněk těla

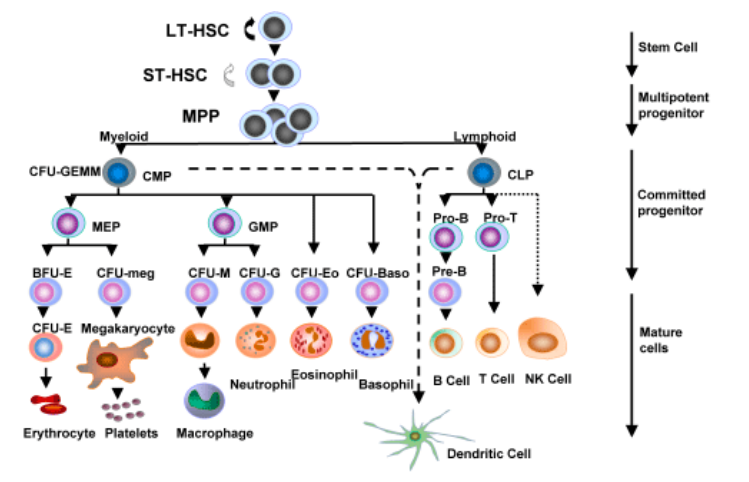


Somatické kmenové buňky

- lokalizovány ve většině tkání těla jako zdroj buněk pro neustálou sebeobnovu a nahrazování
- jsou multipotentní
 - dávají vznik všem bb. konkrétního typu tkáně, ne však jiného (tuto schopnost mají pouze embryonální KB)
- nicméně ukazuje se, že jistá univerzalita je možná

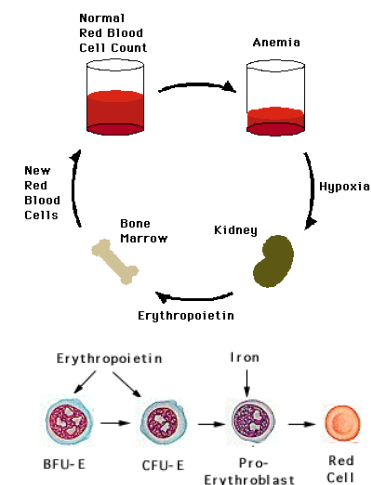


Hematopoeza



Regulační faktory hematopoezy

- souhra působení faktorů autokrinních, parakrinních a endokrinních
 - endokrinní
 - erythropoetin (ledviny)
 - trombopoetin (játra)
 - para-/autokrinní
 - hematopoetické růstové faktory (cytokiny)
 - produkovány buňkami stromatu
 - např. CSFs (colony-stimulating factors), interleukiny, chemokiny, ...



Krevní obraz – ref. hodnoty

	Muži	Ženy
počet Ery [RBC] ($\times 10^{12}/l$)	4.2 – 5.8	3.8 – 5.2
počet Leu [WBC] ($\times 10^9/l$)	5 – 10	
počet Tromb ($\times 10^9/l$)	150 - 400	
hematokrit (%)	0.38 - 0.49	0.35 – 0.46
hemoglobin (g/l)	135 – 175	120 - 168
stř. objem Ery [MCV] (fl)	80 - 95	80 - 95
prům. obsah Hb v Ery [MCH] (pg) <i>MCH = Hb \times 10/RBC</i>	27 - 32	27 - 32
prům. konc. Hb [MCHC] <i>MCHC = Hb \times 100/hematokrit</i>	0.32 – 0.37	0.32 – 0.37
distribuční šíře Ery [RDW] (%) <i>variace velikosti Ery – míra anizocytózy</i>	11 - 15	

Anemie

- kritéria
 - ↓ množství **hemoglobinu** – základní kritérium
 - na množství hemoglobinu závisí transportní kapacita krve pro kyslík !!!
 - ↓ hematokrit
 - cave megaloblastová anemie
 - ↓ počet erytrocytů v jednotkovém objemu krve
 - cave hypochromní anemie
- parametry KO se liší mezi pohlavími
- anemie
 - lehká (Hb 110 – 90 g/l)
 - střední (Hb 90 - 60 g/l)
 - těžká (Hb <60 g/l)
- anemický syndrom (soubor symptomů)
 - bledost kůže a sliznic
 - únava a pokles fyzické výkonnosti
 - zadýchávání
 - tachykardie
- adaptace na anemii
 - zvýš. srdečního výdeje
 - snížení afinity krve ke kyslíku (posun disociační křivky Hb doprava)
 - detaily viz kapitola Hypoxie
- symptomatologie ale velmi záleží na rychlosti s jakou anemie vznikla!!!

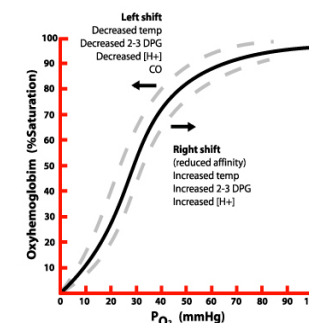


Patogeneze anemie

- regulace erythropoezy
 - [Hb]/O₂ → pO₂ v ledvině → erythropoetin → dřeňová erythropoeza
- poločas Ery v cirkulaci ~ 120 dní
- denní obrat 0.8% (~2 \times 10¹¹, =20ml erymasy)
- anemie je důsledkem poruchy rovnováhy mezi produkcí/destrukcí Ery
 - (1) snížená produkce
 - (2) zvýšená destrukce
 - (3) kombinace obou mechanismů

Anemický syndrom

- bledost kůže a sliznic, únava, nevykonnost, dyspnoe, tachykardie
 - intenzita příznaků závisí na tíži, rychlosti rozvoje a přidruženým onem. (zejm. kardiálním a respiračním)
- kompenzační mechanismy
 - ↑ erythropoeza (+/-)
 - posun disociační křivky Hb
 - hyperkinetická cirkulace
- vzhledem k poločas a rychlosti obnovy leukocytů a destiček je projev posthemoragické anemie dán zejm. změnami erytrocytární řady
- akutní ztráta 30% volumu (~1500 ml) → cirkulační kolaps, šok (> 50% → smrt)
 - není "emergency" pool RBC, možné jen uvolnění retikulocytů
 - dřeňová RBC produkce může vzrůst až 8-krát za předpokladu, že je dostatečný přísun Fe



Klasifikace anemií

- **morfologická**
 - počet Ery
 - velikost Ery
 - normo-, mikro- a makrocytární
 - abnormální tvar Ery
 - např. sferocyty, eliptocyty, poikilocyty, ...
 - hemoglobinizace
 - normo- a hypochromní
- **patogenetická**
 - snížená produkce
 - aplastické
 - nedostatek kofaktorů
 - Fe (sideropenická)
 - B₁₂ a folát (megaloblastové)
 - » důsledek karence
 - » atrofická gastritida (perniciózní anemie)
 - neefektivní erytropoeza
 - nedostatek nebo rezistence k erythropoetinu
 - anémie chronických chorob
 - zvýšené ztráty
 - posthemoragické (>500ml)
 - akutní a chronická
 - hemolytické
 - korpuskulární
 - » poruchy membrány Ery
 - » hemoglobinopatie
 - » enzymopatie
 - extrakorpulární
 - » toxické
 - » autoimunitní (protilátky)
 - » infekční (malárie)

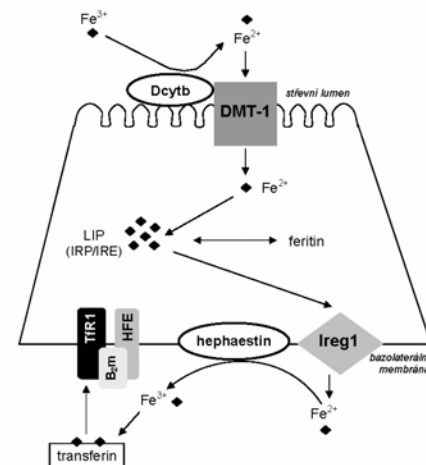
Metabolismus Fe a jeho poruchy

- **Železo je**
 - součástí hemu
 - enzymů
 - např. oxidázy, katalázy, peroxidázy, ribonukleotidreduktázy, akonitázy, cytochromů a syntázy oxidu dusnatého
 - nutné k přechodu buněk z G1 do S fáze buněčného cyklu
 - tvorba ROS v makrofázích (imunita)
- **Katalyzuje Fentonovu reakci**
 - $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH\cdot + OH^-$
- kvůli minimalizaci negativních účinků je většina železa v komplexované formě
 - s anionty organických kyselin
 - ve ferroproteinech (transferin)
 - ve skladové formě jako ferritin (případně hemosiderin)
- při intravaskulární hemolýze se hemoglobin váže na haptoglobin, volný hem potom na hemopexin

Bilance Fe

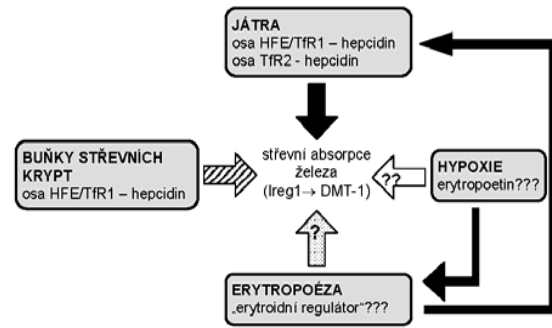
- U dospělého člověka je 35 – 45mg železa na kg tělesné váhy
 - 60 – 70% je v erythrocytech jako součást Hb
 - 10% v myoglobinu, cytochromu a v dalších enzimech obsahujících železo
 - 20 – 30% tvoří zásobní železo (ferritin a hemosiderin v hepatocytech a makrofázích)
- Množství železa v těle dospělého člověka zůstává během života konstantní, je udržováno rovnováhou mezi příjmem a ztrátami železa
 - běžnou potravou přijímá člověk denně 10 - 20mg
 - do vnitřního prostředí se dostane pouze 5 – 10%
 - průměrné denní ztráty u mužů jsou 0,5 - 1mg a 1 - 2mg u žen
 - **u člověka neexistuje fyziologický mechanismus exkrece železa**
 - deskvamaci buněk sliznice GIT a u žen menstruační krvácení
- **Metabolismus Fe**
 - příjem železa (anorganické a hemové)
 - probíhá v duodenu a proximálním jejunu
 - absorpce do a z enterocytu je vysoce regulovaný proces (viz dále)
 - cirkulace železa a příjem železa buňkami
 - transferin - 2 vazebná místa pro Fe³⁺
 - za normálních podmínek (saturace kolem 30%) je poměr diferického a monoferického transferinu 1:2
 - receptor pro transferin (TfR1 a 2) na buněčné membráně buněk umožňuje příjem železa do buňky regulovaný jeho momentální potřebou
 - nejvíce se vyskytuje na membránách buněk tvořících hemoglobin (erythroblasty) nikoliv však na zrajících erythrocytech
 - skladování a recyklace
 - hlavním místem skladování železa jsou játra (hepatocyty) a retikuloendotelální systém (RES)
 - buněčný a sérový ferritin (tz. 4000 atom. Fe)
 - hemosiderin (degr. produkt)

Absorpce Fe v enterocyty



- variabilní exprese transportérů (Ireg1 a DMT-1) na luminální a bazolaterální straně enterocytů upravuje intenzitu střevní absorpce podle potřeb organismu
 - hl. regulační faktory
 - (1) saturace Tf
 - (2) zásoby Fe v játrech (hepcidin) a stř. bb.
 - (3) potřeby krvetvorby

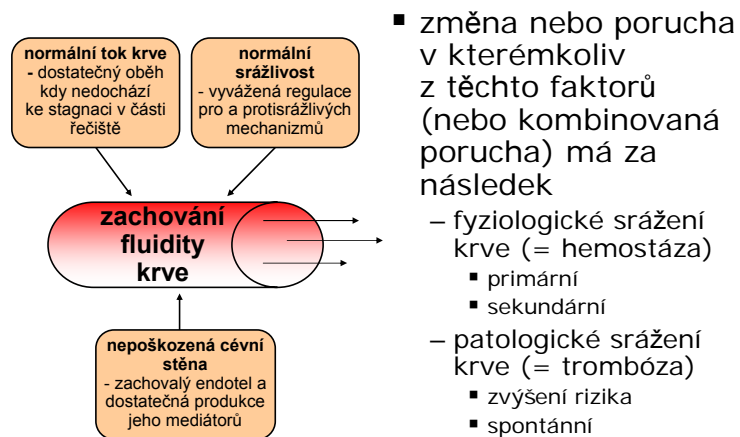
Regulace metabolismu Fe



Patologická proliferace krvetvorné tkáně (= nádory)

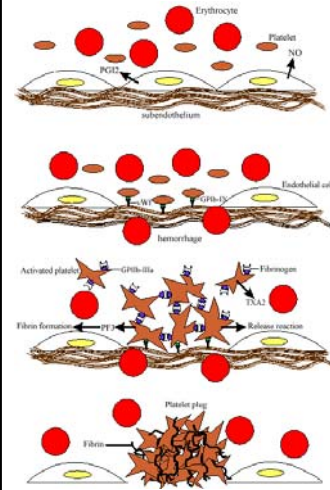
- Myeloproliferační syndromy
 - myeloidní leukémie
 - akutní (AML)
 - chronická (CML)
 - myelodysplastický syndrom (MDS)
 - polycythaemia vera
 - primární trombocytémie
 - myelofibróza
 - mastocytóza
- Lymfoproliferační syndromy
 - lymfatické leukémie
 - z B i T řady (ALL, CLL)
 - lymfomy
 - Hodgkinův
 - non-hodgkinské
 - syndromy odvozené od plazmatických bb. (monoklonální gamapatie)
 - mnohočetný myelom (plazmocytom)
 - Waldenströмова makroglobulinémie
 - primární amyloidóza
 - onemocnění těžkých řetězců

Faktory zajišťující fluiditu krve



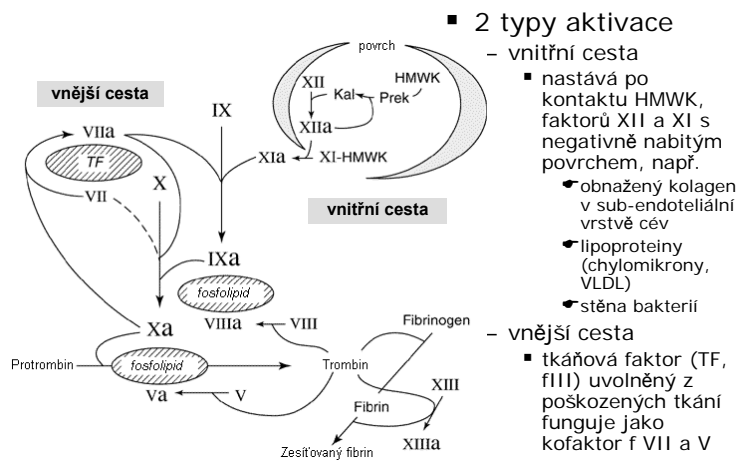
- změna nebo porucha v kterémkoliv z těchto faktorů (nebo kombinovaná porucha) má za následek
 - fyziologické srážení krve (= hemostáza)
 - primární
 - sekundární
 - patologické srážení krve (= trombóza)
 - zvýšení rizika
 - spontánní

Primární hemostáza



- endotel normálně brání hemostáze sekrecí inhibitorů agregace destiček a koagulace
 - produkce oxid dusnatého, prostacyklinu, trombotomodulinu, heparan-sulfátu, tPA, ...
- při poškození endotelu **adherují** trombocyty k vWf exprimovanému na odkrytém subendotelu prostřednictvím jejich receptorů (GPIb-IX)
- dochází k **aktivaci** destiček a uvolnění jejich mediátorů z granul
 - tromboxan, PAF, ADP, serotonin → aktivace dalších trombocytů (**agregace**), vazokonstrikce
 - exprese integrinů (GPIIb/IIIa) → vazba fibrinu a tvorba def. zátky
- trombocyty se podílí i na aktivaci sekundární hemostázy

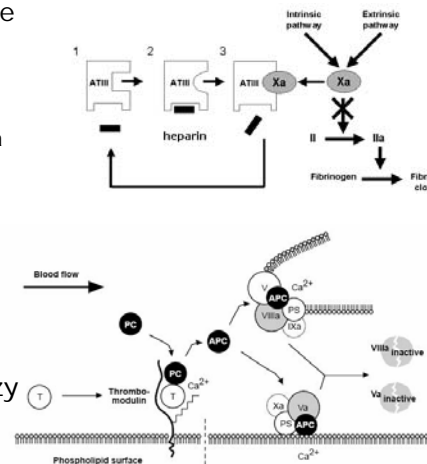
Sekundární hemostáza



- 2 typy aktivace
 - vnitřní cesta
 - nastává po kontaktu HMWK, faktorů XII a XI s negativně nabitým povrchem, např.
 - obnažený kolagen v sub-endoteliální vrstvě cév
 - lipoproteiny (chylomikrony, VLDL)
 - stěna bakterií
 - vnější cesta
 - tkáňová faktor (TF, fIII) uvolněný z poškozených tkání funguje jako kofaktor f VII a V

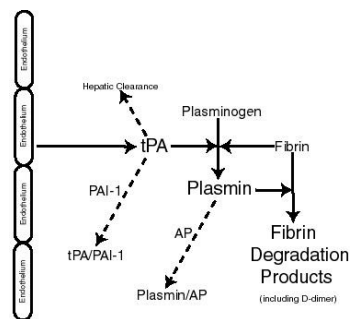
Regulační mechanismy kr. srážení

- (1) rychlost toku krve
- (2) koncentrace inhibičních faktorů
 - kontrola na úrovni trombinu a faktoru Xa
 - antitrombin III (a heparan-sulfát)
 - α 2-makroglobulin
 - heparin kofaktor II
 - α 1-antitrypsin
 - protein C + trombomodulin
 - protein S
- (3) aktivita fibrinolýzy



Fibrinolytický systém

- plazmin (serinová proteáza) cirkuluje jako neaktivní proenzym (plazminogen)
 - volný plazmin rychle inhibován α_2 -antiplazminem
- aktivace plazminogenu pomocí tPA (endotel. bb.) a ukokinázy (epitel. bb.) na plazmin
- degradace fibrinu na degradační produkty
- aktivita tPA inhibována PAI-1



Poruchy krevního srážení

- (A) hypokoagulační stavy (\uparrow krvácivost)
 - defekt primární hemostázy
 - poruchy cévní stěny (senilní purpura)
 - trombocytopenie a trombocytopatie
 - von Willebrandova choroba
 - defekt sekundární hemostázy (koagulopatie)
 - hemofilie A a B
 - chronické jaterní onemocnění
- (B) hyperkoagulační stavy (=trombofilie, \uparrow srážlivost)
 - vrozené

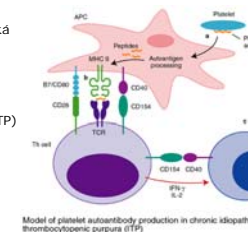
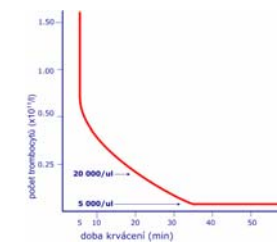
Defekty primární hemostázy

- projevy: petechie, purpura, epistaxe, krvácení z dásní či do GIT, hematurie, menoragie
- (1) poruchy cévní stěny (vaskulopatie)
 - vrozené
 - telangiectasia hereditaria (m. Rendu-Osler)
 - Ehlers-Danlos a Marfanův syndrom
 - získané
 - senilní purpura
 - bakteriální toxiny (spála, spalničky)
 - karence vit. C (kurděže [scorbut])
 - imunokomplexy (Henoch-Schönleinova purpura)
- (2) trombocytopenie
- (3) trombocytopenie
- (4) von Willebrandova choroba



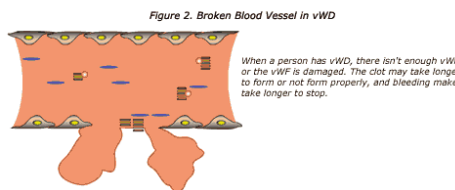
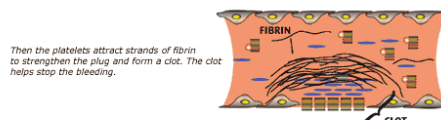
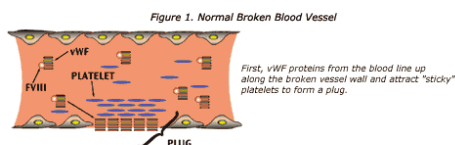
Trombocytopenie a trombocytopenie

- počet trombocytů 150 – 400 000/μl (1.5–4×10¹¹/l)
- v cirkulaci přežívají cca 8-10 dní
- (A) trombocytopenie = snížení počtu
 - <50 000/μl - zvýšené riziko krvácení
 - <20 000/μl - významné riziko
 - <5 000/μl - extrémně vysoké riziko
 - primární nebo sekundární
 - etiologie
 - snížená produkce
 - aplastická anemie
 - myelodysplastický syndrom
 - myelofibróza
 - destrukce
 - autoimunitní - idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)
 - poléková
 - hypersplenismus
 - zvýšená spotřeba
 - DIC
 - trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
- (B) trombocytopenie = porucha funkce
 - porucha adheze a agregace
 - porucha degranulace



von Willebrandova nemoc

- nejčastější vrozená porucha koagulace
- skupina stavů vedoucích k snížení hladiny vWf v plazmě
 - porucha adheze trombocytů, tedy primární hemostázy
 - vWf je rovněž plazm. nosič fVIII (bez něho je nestabilní a rychle degradován) → tedy i porucha sekundární hemostázy
- několik typů vW nemoci
 - typ 1 (~75%) – snížení koncentrace vWf
 - typ 2 (~20%) – normální koncentrace nefunkčního vWf
 - porucha vazby na destičky (typ 2A)
 - porucha vazby na kolagen subendoteliální vrstvy (typ 2B)
 - porucha transportu fVIII (typ 2M)
 - typ 3 – absolutní deficit vWf (homozygoti)



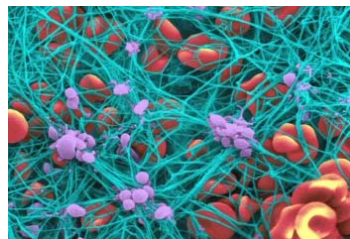
Defekty sekundární hemostázy

- typické krvácení do tkání (hematomy), např. klouby, svaly, mozek, retroperitoneum, nejsou petechie a purpury
- (A) vrozené poruchy
 - hemofilie A (Xq-chromozom vázaná) – defekt fVIII
 - fVIII je kofaktor při aktivaci fX na fXa v reakci katalyzované fIXa
 - snížení koncentrace až na 25% normálu nepůsobí koagulační poruchu, snížení na 25-1% mírná forma, <1% těžká forma
 - >150 bodových mutací v fVIII genu – velká fenotypová variabilita!!!
 - prevalence v mužské populaci 1:5,000 až 1:10,000
 - hemofilie B (Xq-chromozom vázaná) – defekt fIX
 - 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 autozomálně recesivní, klinicky manifestní poruchy jen při těžkém deficitu
 - afibrinogenemie (defekt fI)
 - hemofilie C (defekt fXI) – Askenazy Židé
 - ostatní
- (B) získané poruchy
 - žatrní insuficience/selhání
 - nedostatek vitamínu K (porucha resorpce tuků ve střevě)
 - DIC



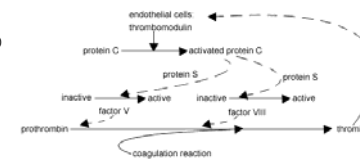
DIC (konzumpční koagulopatie)

- zpočátku nadměrná koagulace (trombotický stav), posléze vyčerpání koagul. faktorů (krvácivý stav)
- koagulace při DIC je místně neohraničená a není primárně reakcí na poškození řečiště
- patogeneze
 - v cirkulaci není normálně přítomen TFIII
 - endotel ani kr. bb. jej na svém povrchu neprodukuje
 - při některých patologických stavech se vyskytuje a aktivuje faktor VII (a následně vnější cestu kr. srážení)
 - patologické zdroje TF
 - buňky jiných tkání – např. bb. plodu při porodu, rozsáhlá poranění, rozsev nádorových bb. 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. endotoxínem při sepsi
 - TF z cytoplazmy erytrocytů uvolněný při hemolyze
- důsledky
 - 1. fáze - tvorba mikrotrombů v mikrocirkulaci
 - ischemie až gangrény
 - 2. fáze - hypo- až afibrinogenemie, trombocytopenie
 - krvácení do orgánů
 - patologicky vystupňovaná fibrinolýza



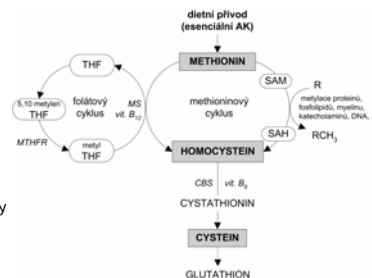
Hyperkoagulační stavy

- vedou ke zvýšení rizika nebo až spontánním a často opakovaným venózním trombózám a tromboembóliím (do plic nejčastěji), popř. ke komplikacím těhotenství a infertilitě
- (A) vrozené trombofilie
 - (1) poruchy tvorby inhibitorů srážení
 - defekt AT III (AR)
 - defekt proteinů C a S (AD)
 - syndrom rezistence IV k aktivovanému proteinu C (APCR)
 - nejčastější vrozená porucha ("Leidenská" mutace IV)
 - 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)
- (B) 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



Hyperhomocysteinemie

- homocystein je meziprodukt přeměny methioninu v methioninovém cyklu
 - je buď dále metabolizován na cystein
 - nebo remetylován zpět na methionin (ve folátovém cyklu)
- nutná přítomnost několika enzymů a jejich kofaktorů (vitaminů skupiny B, kyseliny listové)
- důvodem poruchy metabolismu homocysteinu a následně HHcy mohou být genetické a nutriční faktory
 - mutace v genech kódujících enzymy
 - snížený příjem vitaminu B6, B12 a kyseliny listové
- HHcy = patologické zvýšení plazm. koncentrace homocysteinu
- HHcy je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy a tromboembolizmu, poruch fertility a některých vývojových a neurologických abnormalit (rozštěpové vady páteře)
- homocystein způsobuje endotelovou dysfunkci a iniciuje apoptózu
- (A) monogenní homocystinurie
 - deficit cystathionin-β-syntázy vede v homozygotním stavu ke značné elevaci plazmatických hladin Hc
 - poměrně vzácné onemocnění
- (B) tzv. mírná hyperhomocysteinemie
 - polymorfismus v genu pro metylenetetrahydrofolátreduktázu (MTHFR)



Hluboká žilní trombóza a následná plicní embolie

