

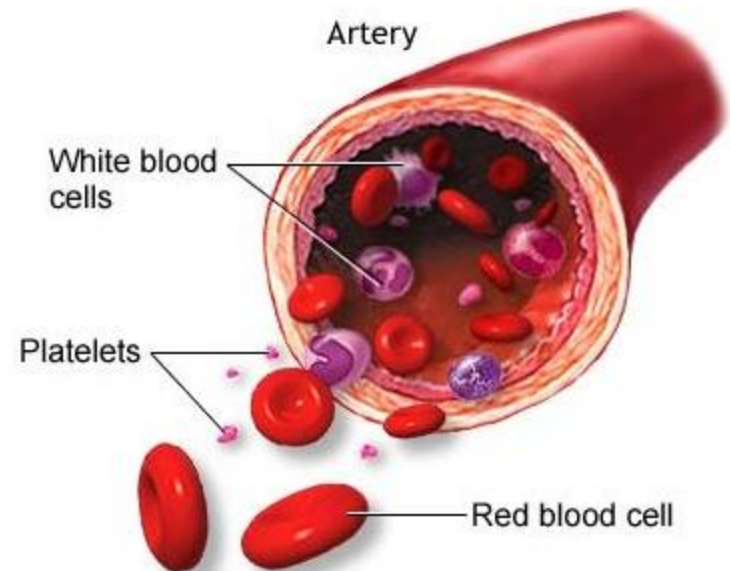
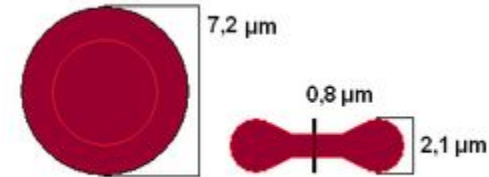


**Základy patologické
fyziologie, 17PBRZPF
Patofyziologie krve**

Radka Kejmarová
2. přednáška/a

Rozdělení

- poruchy červené krevní řady (+/-)
- poruchy bílé krevní řady (+/-)
 - granulocyty – neutrofilní, eozinofilní a bazofilní
 - agranulocyty – lymfocyty a monocyty.
- krvácivé stavy (poruchy hemostázy)
- trombofilní stavy



pluripotentní ("všeumozhující")
kmenová buňka kostní dřeně



leukopoéza

myeloblast



promyelocyt

granulocyty



eozinofilní

bazofilní
(žírné
buňky)

neutrofilní

monoblast



monocyt



makrofágy

lymfocyt



B-buňky



T-buňky

erytropoéza



proerythroblast



erythroblast

retikulocyt



erythrocyt

trombopoéza



megakaryoblast



megakaryocyt



trombocyty

podpora
odolnosti

nespecifická
odolnost

specifická
odolnost

transport O₂

srážení krve

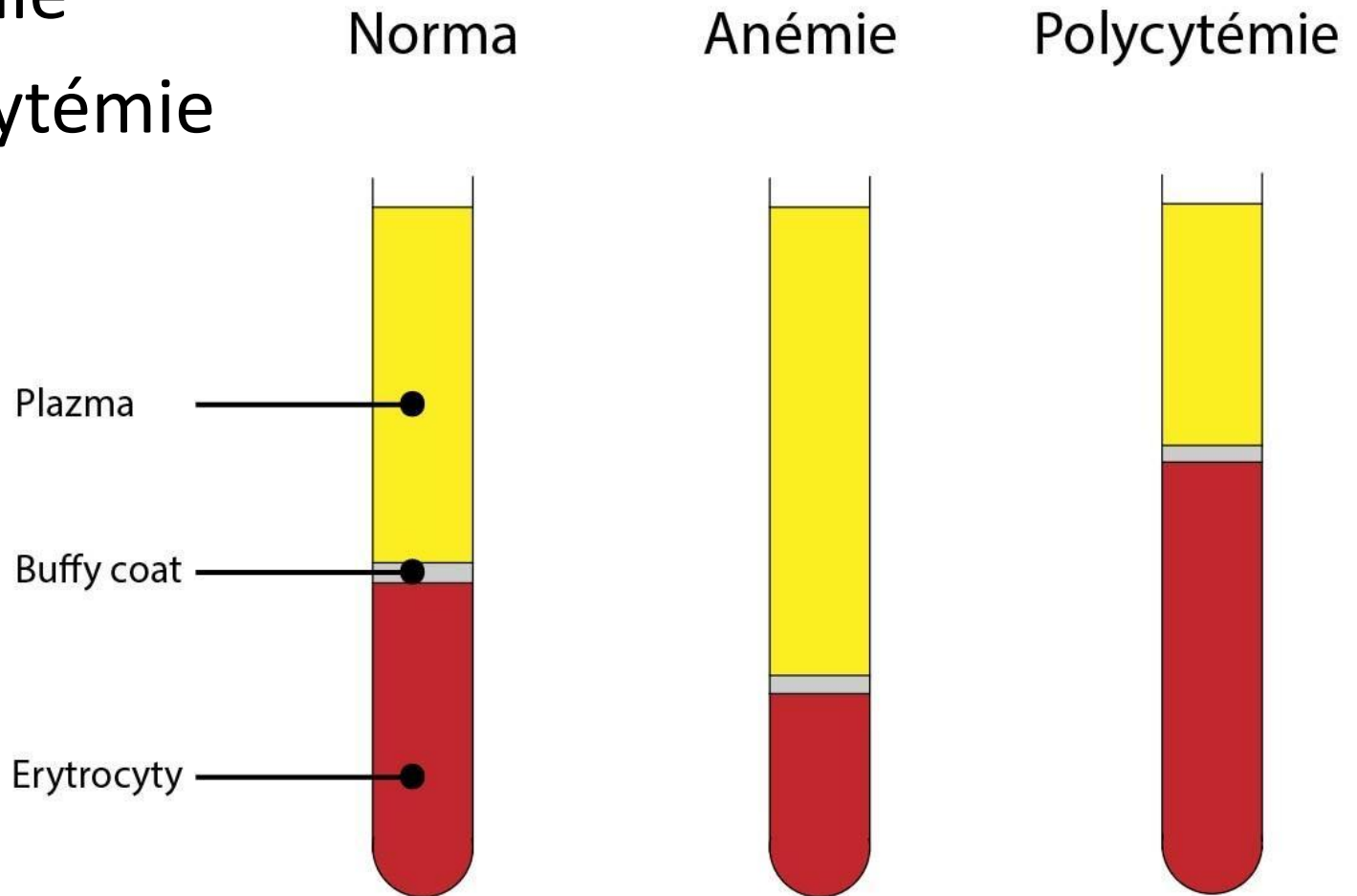
Přežívání buněk

- neutrofily 10 h
- trombocyty 10 dnů
- erytrocyty 100 dnů

Poruchy červené krevní řady

A. Anémie

B. Polycytémie



A. Anémie

= snížené koncentrace hemoglobinu v krvi

1. dělení dle etiologie

- Anémie ze snížené produkce ery
- Anémie ze zvýšených ztrát ery

2. dělení dle morfologie (velikosti) erytrocytů

- makrocytární
- normocytární
- mikrocytární

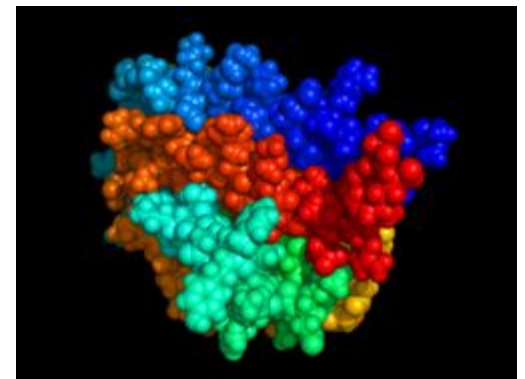
A. Anémie – ze snížené tvorby ery

1) Nedostatek erythropoetinu

Etiologie

- Chronické onemocnění ledvin (syntetizováno ↓ množství erythropoetinu)
- Proteinová malnutrice (chybí kyseliny pro syntézu erythropoetinu)
- ↓ funkce hypofýzy nebo št. žlázy (u nezralých novorozenců)

=anémie normocytární

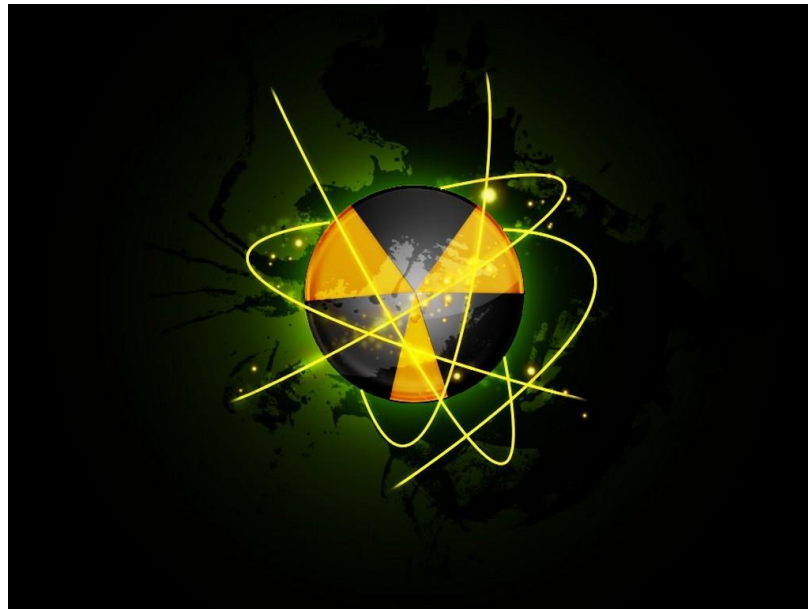


A. Anémie – ze snížené tvorby ery

2) buněčná porucha krvetvorné tkáně

Etiologie

- Ionizující záření (u aplastických A. - vyjma b. kostní dřeně jsou postiženy i krvetvorné kmenové b.)
- Toxické postižení buněk kostní dřeně



A. Anémie – ze snížené tvorby ery

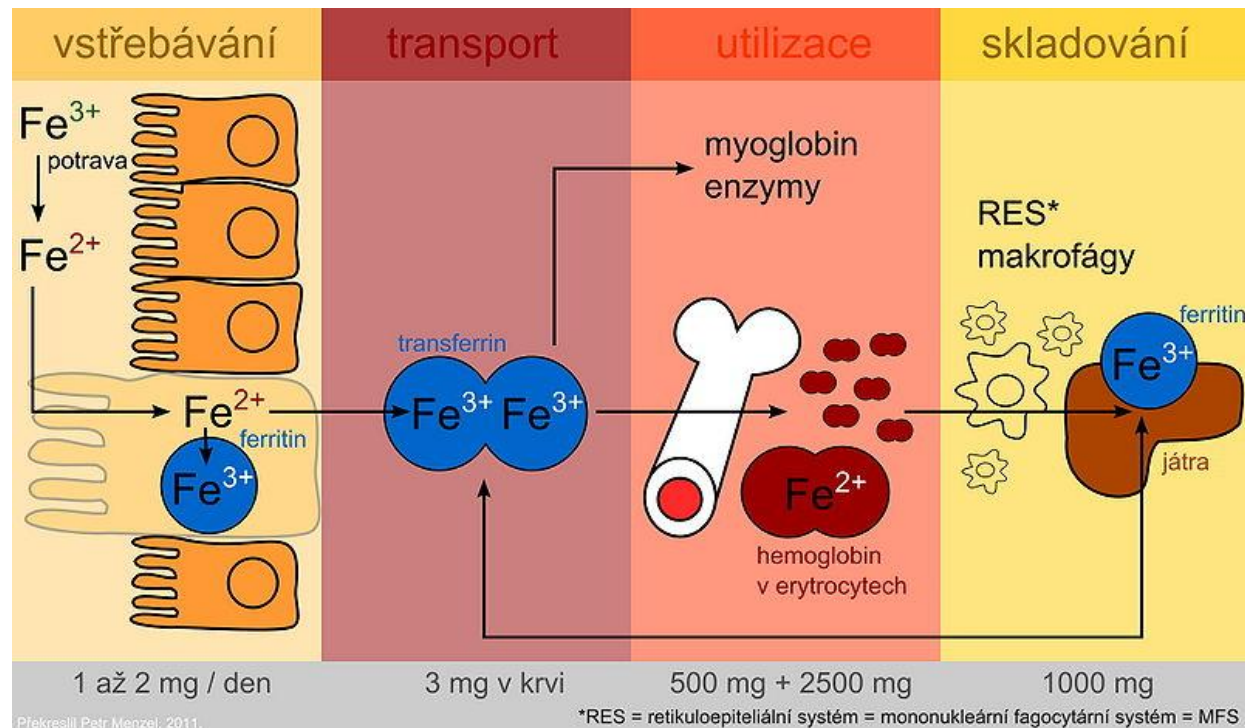
3) nedostatek Fe

- Vyznačuje se poruchou syntézy hemoglobinu v zárodečných buňkách erytroidní linie, které je způsobeno nedostatkem železa v organismu.
- Červené krvinky obsahují málo hemoglobinu, dochází ke snížení jejich středního objemu a rozvoji **hypochromní mikrocytární anémie**.
- Nedostatek železa v organismu je způsoben nerovnováhou mezi jeho příjmem a ztrátami z organismu

A. Anémie – ze snížené tvorby ery

3) nedostatek Fe

- Fe – resorbováno sliznicí tenkého střeva – přestup do krve – vázáno na transportní protein (tranferin) – transport do cílové tkáně (především kostní dřeň) a do zásobáren (ferritin/hemosiderin)



Tab. 14.1 Příčiny nedostatku železa

Ztráty železa	<ul style="list-style-type: none"> - urogenitálním ústrojím - trávicím ústrojím - při hemodialýze
Nedostatečný přívod železa	<ul style="list-style-type: none"> - nedostatečná výživa z hlediska Fe, tj. nedostatek masa, nadbytek fosfátů - porucha resorpce železa (nedostatek HCl v žaludeční šťávě, zánětlivá onemocnění tenkého střeva) - nedostatek transferinu
Zvýšená spotřeba železa	<ul style="list-style-type: none"> - gravidita - růst organismu - dárci krve

A. Anémie – ze snížené tvorby ery

3) nedostatek Fe

KO:

- Snížení zásob Fe - pokles hladiny sérového feritinu – dále ↓ hladiny Fe v séru
- V kostní dřeni klesá množství sideroblastů
(za normálních okolností asi 50 % erytroblastů obsahuje granula barvitelná na železo, nazývají se sideroblasty. Jejich pokles pod 10 % z celkového počtu erytroblastů charakterizuje snížení dodávky železa erytroidním buňkám)

A. Anémie – ze snížené tvorby ery

3) nedostatek Fe

- Vzhledem k velikosti erytrocytů a množství hemoglobinu v nich má anémie charakter **mikrocytární** a **hypochromní**.
- množství železa v kostní dřeni určuje velikost syntézy hemoglobinu
- pokles hemoglobinu v erytrocytech určuje velikost erytrocytů a podmiňuje porušení strukturální integrity buněk, které snadněji podléhají destrukci.
- Sideropenie rovněž omezuje dělicí schopnost buněk kostní dřeně = kompenzační zvýšení produkce buněk ve dřeni je malé.
- **Anémie vzniká tedy proto, že nedostatek železa snižuje syntézu hemoglobinu a také snižuje schopnost kostní dřeně odpovídat na anémii zvýšenou produkcí erytroidních buněk.**

A. Anémie – ze snížené tvorby ery

4) nedostatek kyseliny listové a B12

Kyselina listová

- nutná pro syntézu thymidinových nukleotidů, stavebních kamenů DNA.
- k zajištění funkce kyseliny listové je nezbytný vitamin B₁₂ - umožňuje zachování stálé hladiny tetrahydrofolátu.

Vitamin B₁₂

- resorbován v tenkém střevě po vytvoření komplexu vit. B12- vnitřní faktor.
- Vnitřní faktor je secemován parietálními buňkami žaludeční sliznice a pro resorpci vitaminu B₁₂ je nezbytný.

Tab.14.2 Příčiny nedostatku kyseliny listové

Snížený přísun	<ul style="list-style-type: none"> - nedostatek v potravě - nevhodné zpracování potravy
Zvýšená potřeba	<ul style="list-style-type: none"> - gravidita - intenzivní krvetvorba - rychlý růst maligních nádorů
Porucha rezorpce	<ul style="list-style-type: none"> - glutenová enteropatie (malabsorpce) - tropická sprue (malabsorpce)
Další příčiny	<ul style="list-style-type: none"> - chronický alkoholismus - nedostatek vitamínu B₁₂ - zvýšený přívod živných roztoků (hyperalimentační terapie)

Tab.14.3 Příčiny nedostatku vitamínu B₁₂

<p>Snížený přívod vitamínu B₁₂</p>	<ul style="list-style-type: none"> - méně často, výskyt pouze u přísných vegetariánů - syndrom bakteriálního přebujení (viz kap. 18)
<p>Porucha syntézy a produkce vnitřního faktoru</p>	<ul style="list-style-type: none"> - autoprotilátky proti vnitřnímu faktoru - autoprotilátky proti komplexu vitamín B₁₂ - vnitřní faktor - atrofická gastritida - vrozené poruchy syntézy vnitřního faktoru
<p>Poruchy resorpce vnitřního faktoru</p>	<ul style="list-style-type: none"> - malabsorpční syndrom - zánětlivá onemocnění distálních částí tenkého střeva - poškození střevní sliznice zářením - snížená produkce HCO₃ pankreatem - snížená sekrece pankreatických enzymů - chronický alkoholismus - některá cytostatika

A. Anémie – ze snížené tvorby ery

4) nedostatek kyseliny listové a B12

- Klíčovým patogenetickým mechanismem je porucha syntézy DNA - část buněk červené řady zaniká v kostní dřeni před uvolněním do krevního oběhu (neefektivní erytropoeza).
- Porucha buněčného dělení je patrna nejen v krvetvorné tkáni, ale také v ústní dutině (vyhlazení povrchu jazyka) a ve střevní sliznici.
- Při nedostatku vitamínu B₁₂ je prodlouženo trvání S-fáze buněčného cyklu, syntéza RNA a proteinů probíhá normálně. To má za následek zvětšení objemu erytroblastů (tyto buňky se nazývají megaloblasty) a také erytrocytů (makrocyty).
- Výskyt megaloblastů a makrocytů řadí tento typ anémie mezi **megaloblastové** a **makrocytární** anémie.
- Koncentrace hemoglobinu v erytrocytech je normální (0,32-0,34), avšak množství hemoglobinu v makrocytech je zvýšeno (app. 14), proto se také tento typ anémie nazývá **hyperchromní**.

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

1) akutní krevní ztráta

- Akutní krvácení zmenší celkový objem erytromasy.
- **Zásadní význam má zmenšení náplně cévního řečiště.**
- Většina lidí dobře snáší krevní ztrátu 500 až 1000 ml krve (10 až 20 % krevního objemu).
- Pokud je ztráta krve větší, mohou se objevit příznaky nedostatečné činnosti kardiovaskulárního systému a při ztrátě kolem 40-50 % krevního objemu se rozvíjí hypovolemický cirkulační šok
- Velmi brzy po akutní krevní ztrátě (hodiny) je v plazmě možno zjistit zvýšenou hladinu erythropoetinu, nové erytrocyty se začínají objevovat přibližně za týden po krvácení.
- Z morfologického hlediska má anémie charakter **normochromní a normocytární.**

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

2) chronická krevní ztráta

- Chronické krvácení se často objevuje při krvácení do dutiny zažívacího traktu, vzniká však i z jiných příčin.
- V časných fázích se kompenzačně zvyšuje erythropoeza, což se projeví jen mírnou anémií s vysokým počtem retikulocytů.
- S erytrocyty ztracenými krvácením se však z organismu ztrácí železo a po vyčerpání zásob železa v organismu se anémie prohlubuje a mění charakter na **mikrocytární** a **hypochromní**.

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

3) hemolytická anémie

- **Hemolýza = rozpad červených krvinek.**
- Erytrocyty žijí přibližně za 100 až 120 dnů.
- Pokud je doba života erytrocytů zkrácena, hovoříme o hemolytickém stavu.

Erytrocyty mohou zanikat

- **extravaskulárně**, zejm. ve slezině, kde jsou pohlceny makrofágy (přirozený mechanismus likvidace **starých** buněk)
- nebo zanikají v cévách – **intravaskulárně**.

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

3) hemolytická anémie

Při extravaskulárním zániku

- v makrofázích odštěpen hem od globinu
- globin je degradován na jednotlivé aminokyseliny
- z hemové skupiny nakonec vznikne žlučové barvivo – bilirubin.

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

3) hemolytická anémie

Při intravaskulárním rozpadu

- globinová složka ve formě dimerů vázána na plazmatickou bílkovinu **haptoglobin**
- hemová skupina je vázána na další plazmatický protein - **hemopexin**.
- *Hemoglobin, který není navázán na haptoglobin, je filtrován v ledvinných glomerulech a je pak zpětně resorbován tubulárními buňkami. V nich dochází k degradaci globinu na aminokyseliny a uvolněné železo je skladováno ve formě hemosiderinu. Tubulární buňky se odlupují a s nimi přechází železo do moči (**hemosiderinurie**). Část přefiltrovaného hemoglobinu se může dostat do moči přímo, vzniká **hemoglobinurie**, která může ledviny poškodit.*

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

3) hemolytická anémie

- Pro většinu hemolytických anémií je charakteristická kompenzační odpověď krvetvorné tkáně = zvýšenou buněčností kostní dřeně, převažují buněčné prekurzory erytrocytů, v krvi se zvýšená tvorba buněk červené řady projeví zvýšeným počtem retikulocytů (retikulocytózou).
- Protože degradačním produktem hemu je bilirubin, **bývají hemolytické anémie provázeny žloutenkou - ikterem**

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

3) hemolytická anémie

Hemolytické anémie jsou způsobeny:

- vnitřním defektem erytrocytů
- poškozením erytrocytů zevními faktory

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

4) hemolytická anémie (vnitřní defekt ery)

=většinou vrozená x dědičná onemocnění

Příčinou zkráceného přežívání erytrocytů v krvi může být:

- porucha membrány erytrocytů (hereditární sférocytóza)
- porucha enzymatické výbavy erytrocytů,
- výskyt atypických hemoglobinů (hemoglobinopatie)
- získaná porucha (paroxysmální noční hemoglobinurie)

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

4) hemolytická anémie (vnitřní defekt ery)

Hereditární sférocytóza

- Základním defektem je porucha buněčné membrány vyvolaná deficitem membránových proteinů (spektrinu a ankyrinu)
- Kostní dřeň vytváří normální bikonkávní erythrocyty, které však při průchodu slezinou ztrácejí část své membrány, protože proteinový cytoskelet je menší než lipidová dvojvrstva membrány.
- Takto poškozená membrána je zvýšeně propustná pro natrium, které se v krvi hromadí spolu s vodou, a erythrocyt se postupně stává sférickým.
- Nejprve vznikají „makrosférocyty“, při opakovaném průchodu erythrocytů slezinou je ztrácena i část cytoplazmatických lipidů a nakonec vznikají mikrosférocyty.
- Vzhledem k částečné ztrátě membrány je zmenšena deformovatelnost erythrocytů, ty jsou pak ve slezině snadněji destruovány.
- Sférocyty mají výrazně sníženou osmotickou rezistenci.

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

4) hemolytická anémie (poškození ery zevními faktory)

Poruchy metabolismu erytrocytů

- Enzymatický defekt postihující anaerobní glykolýzu
- Anaerobní glykolýzou je zpracováno 90 % glukózy dodané erytrocytu = hlavní zdroj energie pro červenou krvinku
- Nejčastěji se vyskytuje defekt pyruvátkinázy... → hemolytický účinek

Th:

- Splenektomie - částečná úprava hemolýzy
- substituční léčba transfuzemi erytrocytů

A.Anémie – ze zvýšených ztrát ery

4) hemolytická anémie (poškození ery zevními faktory)

Hemoglobinopatie

- podmíněna změnami molekuly hemoglobinu.

Tyto změny mohou nastat:

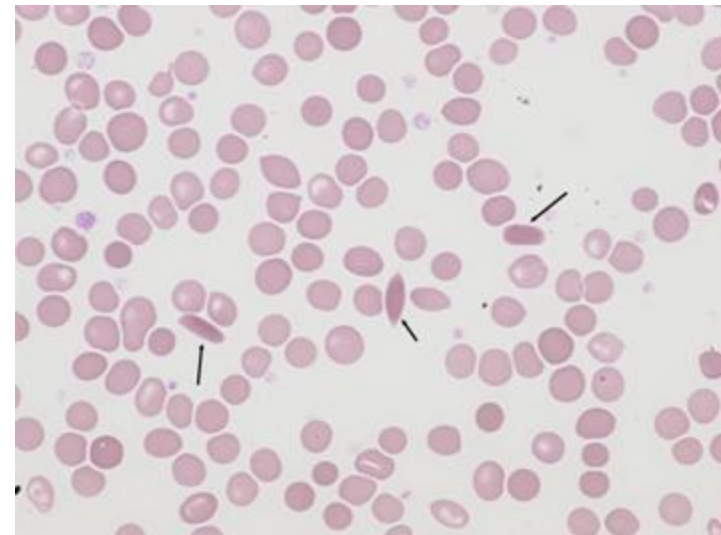
- poruchou syntézy globinových řetězců – těžká hemolýza
- přítomností abnormálních hemoglobinů – srpkovitá anemie

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

4) hemolytická anémie (poškození ery zevními faktory)

Hemoglobinopatie

- Hb napomáhá k udržení funkce a integrity erytrocytů. Při výskytu abnormálního hemoglobinu - **srpkovitá anémie**.
- Onemocnění je způsobeno záměnou aminokyseliny. Takto změněný hemoglobin za podmínek hypoxie a posunu pH krve na kyselou stranu (např. po tělesné námaze) v erytrocytech gelovatí, mění tvar erytrocytů, které mají zkrácenou dobu života a snadno hemolyzují.



A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

4) hemolytická anémie (vnitřní defekt ery)

Paroxysmální noční hemoglobinurie

- Čtvrtá skupina získaných hemolytických stavu

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

4) hemolytická anémie (poškození ery zevními faktory)

Hemolýza ze zevních příčin může vzniknout:

1. působením tepelných a chladových autoprotilátek proti erytrocytům = Autoimunitní hemolytické anémie

<ul style="list-style-type: none">• AUTOIMUNITNÍ CHOROBY systémový lupus erytematodes, revmatoidní arthritida, sklerodermie, ulcerózní kolitida, syndrom antifosfolipidových protilátek
<ul style="list-style-type: none">• HEMATOLOGICKÉ NÁDORY chronická lymfadenóza, maligní lymfomy, vzácně akutní leukemie
<ul style="list-style-type: none">• JINÉ NÁDORY karcinomy, thymom, Kaposiho sarkom, teratomy
<ul style="list-style-type: none">• INFEKCE EBV, HIV-1,2, HCV, vakcinace (difterie-pertuse-tetanus)
<ul style="list-style-type: none">• IMUNODEFICITNÍ STAVY kongenitální a získané hypogamaglobulinemie a dysgamaglobulinemie

A. Anémie – ze zvýšených ztrát ery

4) hemolytická anémie (poškození ery zevními faktory)

Hemolýza ze zevních příčin může vzniknout:

2. působením dalších příčin

- hemolýza po rozsáhlých popáleninách,
- po otravě např. arzenem, fenylhydrazinem,
- po aspirací vody,
- působením některých hadích toxinů
- erythrocyty mohou být poškozeny také mechanicky, např. umělými srdečními chlopněmi

B. Polycytémie

- Koncentrace hemoglobinu a erytrocytů v objemové jednotce krve může být zvýšena :
- **relativně** - při zmenšeném objemu plazmy = primární polycytémie
- **absolutně** - při zvýšení počtu erytrocytů v krvi, = sekundární polycytémie

B. Polycytémie - reaktivní

- Vzniká následkem dehydratace organismu
- zmenšení objemu extracelulární tekutiny
- nejedná o poruchu krvetvorby ale o poruchu regulace krevního objemu



B.Polycytémie - primární

= Vaquezova nemoc

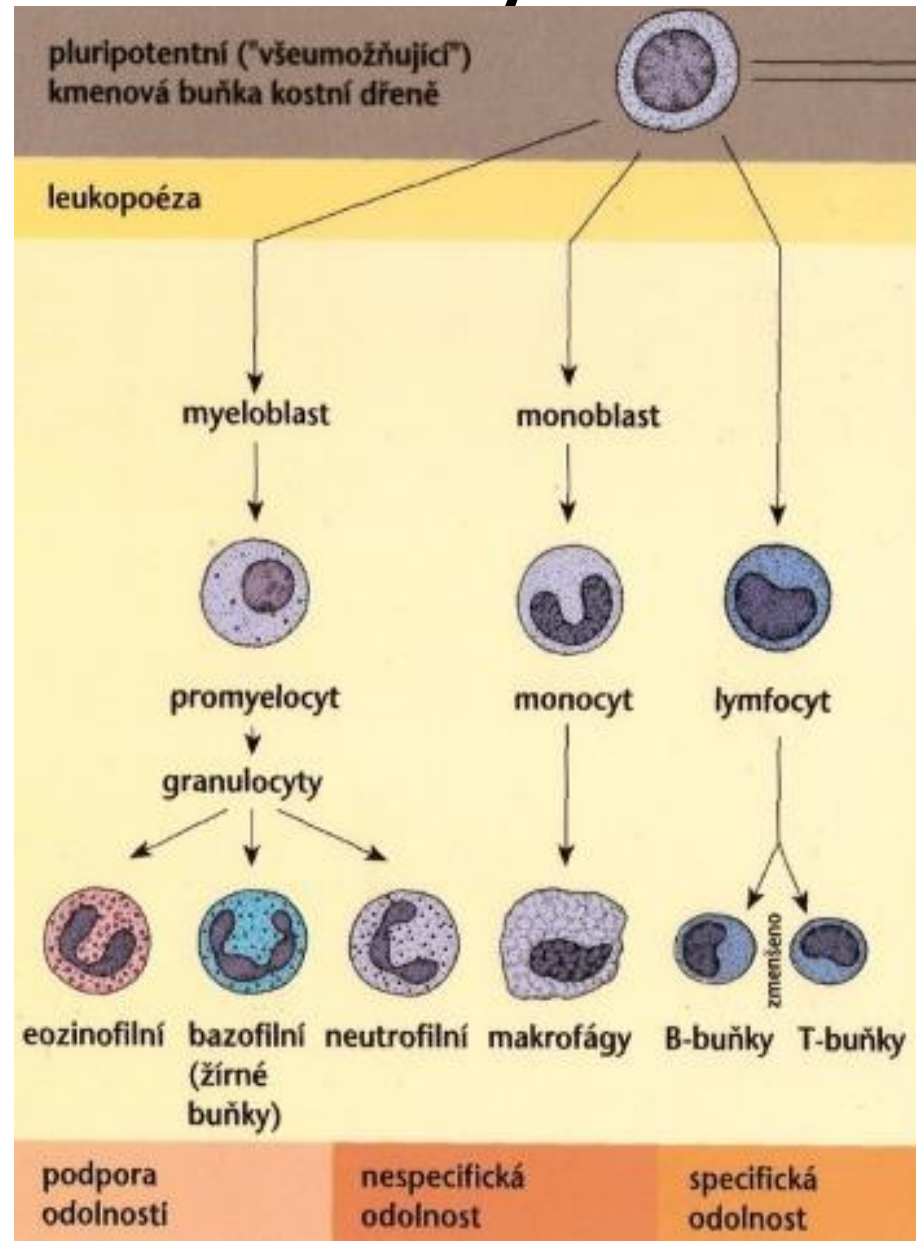
- zvýšení počtu erytrocytů v krvi
- zvyšuje se počet granulocytů, monocytů a trombocytů
- = klonální onemocnění - je postižena pluripotentní myeloidní kmenová buňka. Obě unipotentní buňky z ní vzniklé vykazují zvýšenou citlivost vůči erytropoetinu, což se projeví zejména zvýšenou produkcí erytrocytů, při čemž hladina erytropoetinu je snížena oproti jeho hladině u zdravých jedinců.
- → zvyšuje viskozitu krve + trombotizace arterií (příčinou smrti trombóza koronárních + mozkových tepen).

B. Polycytémie - sekundární

- Vznik podmíněn **zvýšenou tvorbou erytropoetinu**.
- Např. při poruše přísunu kyslíku tkáním
- případně (vzácněji) při jeho primárně zvýšené produkci u některých malignit a ledvinných poruch
- K polycytémii může také dojít po, často nekontrolovaném, **podání exogenního erytropoetinu** (doping u sportovců).
- Při polycytémii dochází ke zvětšení hematokritu
- Organismus je ohrožen především vzestupem viskozity krve → poruchy mikrocirkulace v životně důležitých systémech (myokard, CNS).

Poruchy bílé krevní řady

- A. Poruchy granulocytů
- B. Poruchy lymfocytů



Poruchy bílé krevní řady

- základních funkcí buněk bílé krevní řady = specifická a nespecifická imunitní odpověď jedince

Tj.

- likvidace korpuskulárních částic a bakterií,
- tvorba protilátek
- zprostředkování tkáňové imunity

- *Proliferace a diferenciací buněk bílé krevní řady je podmíněna účinkem cytokinů (růstový faktor)*

A. Poruchy granulocytů

- Účinkem růstových faktorů je pozitivně ovlivněna tvorba granulocytů a buněk monocyto-makrofágového systému

Mezi granulopoezou a erytropoezou existují významné rozdíly.

- **Množství granulocytů v krvi, na rozdíl od počtu erytrocytů, neukazuje míru produkce.**
- 1. v kostní dřeni existuje velká zásobní hotovost již vytvořených granulocytů, která se může rychle uvolnit do cirkulace.
- 2. granulocyty již vyplavené z kostní dřene se dělí na granulocyty v cirkulaci (intravazální hotovost) a granulocyty adherující k cévní stěně (marginální hotovost), při čemž marginální hotovost představuje přibližně 55 % všech buněk.

A. Poruchy granulocytů

- Účinkem růstových faktorů je pozitivně ovlivněna tvorba granulocytů a buněk monocyto-makrofá-gového systému

Mezi granulopoezou a erytropoezou existují významné rozdíly.

- Doba života erytrocytů je podstatně delší než doba života granulocytů. Granulocyty žijí přibližně 24-36 hodin, zatímco doba života erytrocytů je podle použité techniky stanovena na 100-120 dnů.
- Hlavní rozdíl mezi granulopoezou a erytropoezou *spočívá* v tom, že hlavním „pracovním místem“ erytrocytů je krev, pro granulocyty (stejně tak pro monocyty) představuje krev možnost transportu z místa vzniku do místa účinku, tj. do tkání.

A. Poruchy granulocytů

Funkce granulocytů a monocytů (makrofágy)

- Základní úlohou **neutrofilních granulocytů** je likvidace cizorodého materiálu, což je umožněno jejich schopností migrace k místu infekce, schopností fagocytózy a schopností ničit fagocytované bakterie.
- Hlavním úkolem **eozinofilních granulocytů** je odstranění látek uvolňujících se při setkání jedince s antigenem, tj. histamínu, 5-hydroxytryptofanu a bradykininu a fagocytóza imunokomplexů.
- Funkce **bazofiiných granulocytů** *není* úplně vyjasněna.
- **Monocyty** představují cirkulující část mononukleárního fagocytárního systému. Vznikají v kostní dřeni a přestupují do krve a migrují do tkání, kde se mění v tkáňové **makrofágy**

A.Poruchy granulocytů - Reaktivní změny bílých krvinek

Reaktivní změny bílých krvinek

=změny **počtu** bílých krvinek

- Při posuzování změn je hodnocen absolutní počet bílých krvinek
- mikroskopicky z diferenciálního obrazu odchylky jednotlivých typů od normy
- např. granulocytóza = \uparrow granulocytů, monocytóza = \uparrow monocytů
- např. granulocytopenie = \downarrow granulocytů, monocytopenie = \downarrow monocytů)

A.Poruchy granulocytů - Reaktivní změny bílých krvinek

Neutrofílie

Nejčastější leukocytóza =zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi

Hlavní příčiny neutrofílie jsou:

- z fyziologických příčin je patrna granulocytóza u novorozenců a malých dětí, v graviditě, při těžké fyzické práci a namáhavých sportovních výkonech;
- infekční onemocnění zejména bakteriálního původu nebo přítomnost zánětu;
- onemocnění provázená sterilním zánětem nebo nekrózou tkáně (infarkt myokardu, záněty svalů);
- endogenní intoxikace (diabetické koma, urémické koma, dna, otrava olovem, podání některých léků a hormonů);
- nádory;
- akutní krevní ztráta a hemolýza;
- stres.

A. Poruchy granulocytů - Reaktivní změny bílých krvinek

Neutrofílie

- Patogenní podnět vyvolá zvýšenou potřebu granulocytů ve tkáních. Tam přestupují buňky z marginální hotovosti a okamžitě jsou do krve vyplaveny již vytvořené granulocyty z kostní dřeně.
- V krvi se objeví mladé buňky, které adherují k cévní stěně a postupně se doplní i intravazální hotovost.
- V důsledku působení stresu přestupují marginální leukocyty do intravazální hotovosti, tak se zvýší množství cirkulujících granulocytů (granulocytóza po vyplavení adrenalinu, v časných fázích po ozáření apod.).
- Účinek ACTH a glukokortikoidů na zvýšení počtu granulocytů je způsoben tím, že je zrychleno vyplavení granulocytů z kostní dřeně a zpomalen přesun buněk do marginální hotovosti.

A.Poruchy granulocytů - Reaktivní změny bílých krvinek

Eozinofilie

- provází zejm. alergické reakce a parazitární infekce; nedostatečnou funkci kůry nadledvin, hypo- a hyperfunkci štítné žlázy a neoplazmatické procesy.

Bazofilie

- provází některá infekční a hematologická onemocnění (chronickou myeloidní leukémií, Hodgkinovu nemoc, pravou polycytémií a chronické hemolytické anémie).

A. Poruchy granulocytů - Reaktivní změny bílých krvinek

Monocytóza

- zvýšený počet monocytů v krvi
- důležitým diagnostickým znakem (endokarditida, tuberkulóza, infekční hepatitida, Hodgkinova nemoc...).

A.Poruchy granulocytů - Reaktivní změny bílých krvinek

Neutropenie

= Nedostatek neutrofilů

- Při **snížené produkci** nebo jejich **zvýšeným odstraňováním** z krve.

snížená produkce

- útlum kostní dřeně

zvýšené odstraňování z krve

- zvýšený přesunem buněk do marginální hotovosti v počátečních stadiích infekčních onemocnění
- zvýšenou aktivitou sleziny (hypersplenismus) při leukémiích, lymfomech a zvětšení sleziny (splenomegalie) různého původu
- tvorbou autoantilátok proti leukocytům.

A.Poruchy granulocytů - Reaktivní změny bílých krvinek

Eozinopenie

= Nedostatek eosinofilů

- může být vyvoláno dřeňovým útlumem, zvýšenou produkcí ACTH a glukokortikoidů, eventuelně po terapii glukokortikoidy.

Bazopenie

= Nedostatek basofilů

- Vzhledem k malému množství bazofiiních granulocytů v krvi jsou úvahy o příčinách nepřesné.

A. Poruchy granulocytů – Poruchy funkce granulocytů

Kvalitativní změny leukocytů

- = poruchy migrace (chemotaxe) k místu infektu,
- = poruchy fagocytózy a schopnosti ničit fagocytované bakterie.

KO

- kožní infekce
- tvorba zánětových ložisek a abscesů v různých místech těla

A.Poruchy granulocytů – Leukémie

leukémie = maligní bujení krvetvorných buněk

- Za normálních okolností ztrácejí leukocyty v průběhu své diferenciaci proliferaci schopnost.
- U leukémií tomu tak není. Maturace je na určitém vývojovém stupni zastavena a v kostní dřeni a v krvi se objevují nevyzrálé buňky (různé typy blastů u akutních forem) nebo se u chronických forem v organismu hromadí buňky víceméně vyzrálé.
- Klasifikace leukémií vychází z morfologie buněk a přítomnosti specifických diferenciačních znaků.
- Z klinického hlediska jsou leukémie děleny na akutní a chronické

A.Poruchy granulocytů – Leukémie

Etiologie

- Genetické faktory - vrozené genetické defekty provázené chromozomálními aberacemi (např. Downův syndrom)
- Výskyt leukémií u dětí rodičů s leukémií je stejný jako v ostatní populaci
- Většina defektů zvyšujících možnost vzniku leukémií je získaná.
- Uplatňuje se vliv ionizačního záření
- Působení chemických látek
- Uvažuje se o působení virů

A.Poruchy granulocytů – Leukémie

KO

akutní leukémie se projevuje po nahromadění určitého počtu blastů (1×10^9 až 1×10^{12}), kdy se projeví infiltrace kostní dřeně nádorovými buňkami a infiltrace orgánů a tkání vedoucí k poruchám funkce.

A.Poruchy granulocytů – Leukémie

Myelodysplastický syndrom (MDS) = preleukemický stav

- vyvolán onemocněním kmenových buněk myeloidní řady, lymfoidní řada není postižena
- Syndrom je charakterizován vystupňovanou neefektivní krvetvorbou, neodpovídající na léčbu, pancytopenií a dysplazií kostní dřeně.
- Kostní dřeň je většinou hypercehilární, méně často je počet buněk normální nebo snížen.
- postihuje většinou pacienty starší 50 let
- U všech pacientů se leukémie objevit nemusí, tito pacienti umírají většinou na sepsi v důsledku nedostatku granulocytů a monocytů, krvácivé stavy (↓trombocytů)
- 30-50% - akutní ne-lymfoblastická leukémie (špatná prognóza)

A. Poruchy granulocytů – Leukémie

Chronická myeloidní leukémie (CML)

- v chronické fázi má relativně benigní průběh
- Patologický buněčný klon se po morfologické a funkční stránce téměř neliší od buněk normální granulocytární řady.
- Vznik onemocnění je podmíněn fúzí dvou genů za vzniku onkogenu
- Buňky patologického klonu exponenciálně zvyšují svůj počet.
- V kostní dřeni i v krvi jsou nalézány všechny vývojové formy granulocytů
- leukocytóza v krvi - extrémní hodnoty
- V kostní dřeni je patrna hyperplazie granulocytární řady
- Postupně se objevuje infiltrace kostní dřeně, jater a sleziny buňkami leukemického klonu → potlačení krvetvorby, hepatosplenomegalie → poruch fce jater, trombocytopenie, anemie

A. Poruchy granulocytů – Leukémie

Chronická myeloidní leukémie (CML)

- 80-90% přechází do akutní formy

KO

- Úbytek na váze
- ↑ TT
- Anémie
- Krvácivost
- Poruch jaterních funkcí

A.Poruchy granulocytů – Leukémie

Akutní myeloblastová leukémie (AML)

- charakterizována rychlým hromaděním blastů v kostní dřeni a v krvi.
- Blasty nacházející se v krvi mají delší dobu života než granulocyty a jejich funkce neplní.

KO:

- rychlý průběh
- granulocytopenie, anémie, trombocytopenie
- infekce, horečka, krvácení a anémie
- některých forem AML se rozvíjí diseminovaná intravaskulární koagulace

B.Poruchy lymfocytů

- Hlavní funkcí všech typů lymfocytů je uskutečnění specifických imunitních reakcí

Lymfocyty jsou děleny na dvě základní a funkčně odlišné kategorie

B-lymfocyty



T-lymfocyty



B.Poruchy lymfocytů – poruchy produkce

1. Nejčastější změny vznikají v souvislosti s přítomností cizích antigenů při místních nebo celkových infekcích (reaktivní změny).
 - Stav jsou většinou provázeny lymfadenopatií (zvětšením, případně bolestivostí mízních uzlin), zvýšeným množstvím plazmocytů v krvi a rovněž zvýšením množství lymfocytů v krvi.
2. Druhou příčinou změny produkce lymfocytů je nádorová (neoplastická) alterace s následkem zvýšené vnímavosti vůči infekcím

V praxi je někdy odlišení reaktivních změn od neoplastické alterace obtížné

B.Poruchy lymfocytů – poruchy produkce

Lymfocytóza

- Zvýšené množství lymfocytů v krvi je příznakem některých bakteriálních a zejména virových infekcí.
- Výrazným příznakem je u infekční mononukleózy.
- Lymfocytóza je také výrazným a důležitým příznakem lymfoproliferativních onemocnění (viz dále).

B.Poruchy lymfocytů – poruchy produkce

Lymfopenie

- Snížené množství lymfocytů v krvi je způsobeno jejich sníženou produkcí a zvýšenými ztrátami.

Snížená produkce

- ionizační záření a cytostatická léčba
- lymfocyty a lymfatická tkáň citlivě reagují na účinek hormonů kůry nadledvin, takže lymfopenie vznikne při nadprodukcí těchto hormonů a rovněž při léčbě ACTH nebo glukokortikoidy
- K lymfopenii dochází rovněž při nádorové infiltraci mízních uzlin, při níž mízní uzliny ztrácejí schopnost uvolňovat lymfocyty do cirkulace.

Zvýšené ztráty

- nejčastěji vyvolány rozšířením mízních cév (lymfangiektaziemi) v trávicím systému a také porušením celistvosti hrudního mízovodu (např. nádorem nebo tuberkulózním procesem).

B.Poruchy lymfocytů – Lymfoproliferativní onemocnění

Lymfoproliferativní onemocnění - tři skupiny chorob:

- Leukémie odvozené z lymfoidní řady - porucha vzniká v buňkách kostní dřeně (primární lymfatická tkáň)
- Lymfomy - vznikající převážně v mízních uzlinách (sekundární lymfatická tkáň).
- Monoklonální gamapatie

B.Poruchy lymfocytů – Lymfoproliferativní onemocnění

Akutní lymfoblastová leukémie (ALL)

- onemocnění převážně dětského věku.
- přibližně ve 20 % případů je prokázán filadelfský chromozom.
- ALL vzniká v kostní dřeni
- lymfoblasty nekontrolovatelně proliferují, většina blastů (podobně jako u AML) je však v klidové fázi buněčného cyklu.
- Postupně je utlačována normální krevetvorba
- U neléčené ALL pacienti umírají během několika měsíců v důsledku infekce, anemie, granulocytopenie a trombocytopenie.
- Závažnými komplikacemi jsou neurologické *poruchy* vznikající v důsledku infiltrace mozkových plen a různých oblastí CNS.

B.Poruchy lymfocytů – Lymfoproliferativní onemocnění

Chronická lymfatická leukémie (CLL)

- onemocnění převážně staršího věku
- tvoří asi 30 % všech leukémií
- charakteristickým obrazem je hromadění morfologicky diferencovaných lymfocytů v kostní dřeni, mízních uzlinách, histiocytomakrofágovém systému a v krvi.
- Leukemické lymfocyty vykazují zásadní funkční poruchy, velice slabě reagují s cizorodými antigeny, na druhé straně jsou zdrojem autoprotilátek reagujících s antigeny vlastních tkání.
- Onemocnění probíhá většinou pomalu, deset i dvacet let, někdy však choroba progreduje během několika málo let.

KO:

- Lymfocytóza
- Lymfatické uzliny jsou zvětšeny, stejně tak játra i slezina

B.Poruchy lymfocytů – Lymfoproliferativní onemocnění

Maligní lymfomy

skupina onemocnění = nekontrolovatelná proliferace mízních uzlin

Proces se šíří mízními cévami do kostní dřeně a dalších tkání.

Lymfomy jsou děleny :

- Hodgkinova nemoc (maligní lymfogranulom). Tvoří asi 30 % všech lymfomů;
- ne-hodgkinské lymfomy, které jsou klasifikovány podle morfologických a funkčních kritérií a podle membránových znaků.

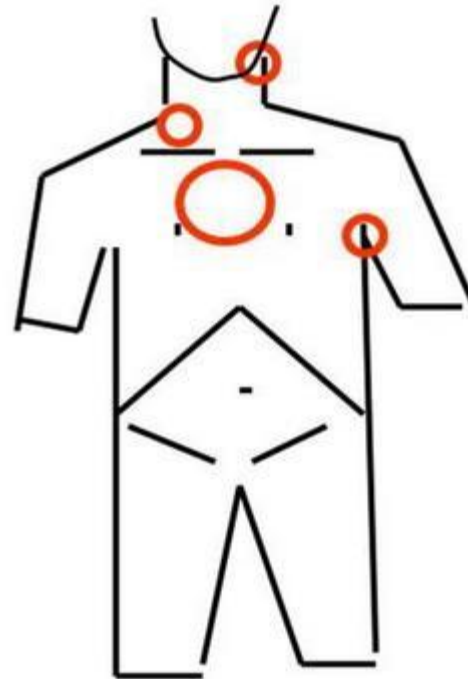
Etiologie lymfomů

- není zcela vyjasněna

B.Poruchy lymfocytů – Lymfoproliferativní onemocnění

Hodgkinova nemoc (maligní lymfogranulom)

- onemocnění postihující jedince mladšího věku (15-34 let) a dále kolem 50 let.
- začíná v krčních lymfatických uzlinách, šíří se na další oblasti lymfatických uzlin a v pozdějších stadiích je infiltrována kostní dřeň a nelymfatické orgány (kosti, plíce, játra).



B.Poruchy lymfocytů – Lymfoproliferativní onemocnění

Hodgkinova nemoc (maligní lymfogranulom)

KO:

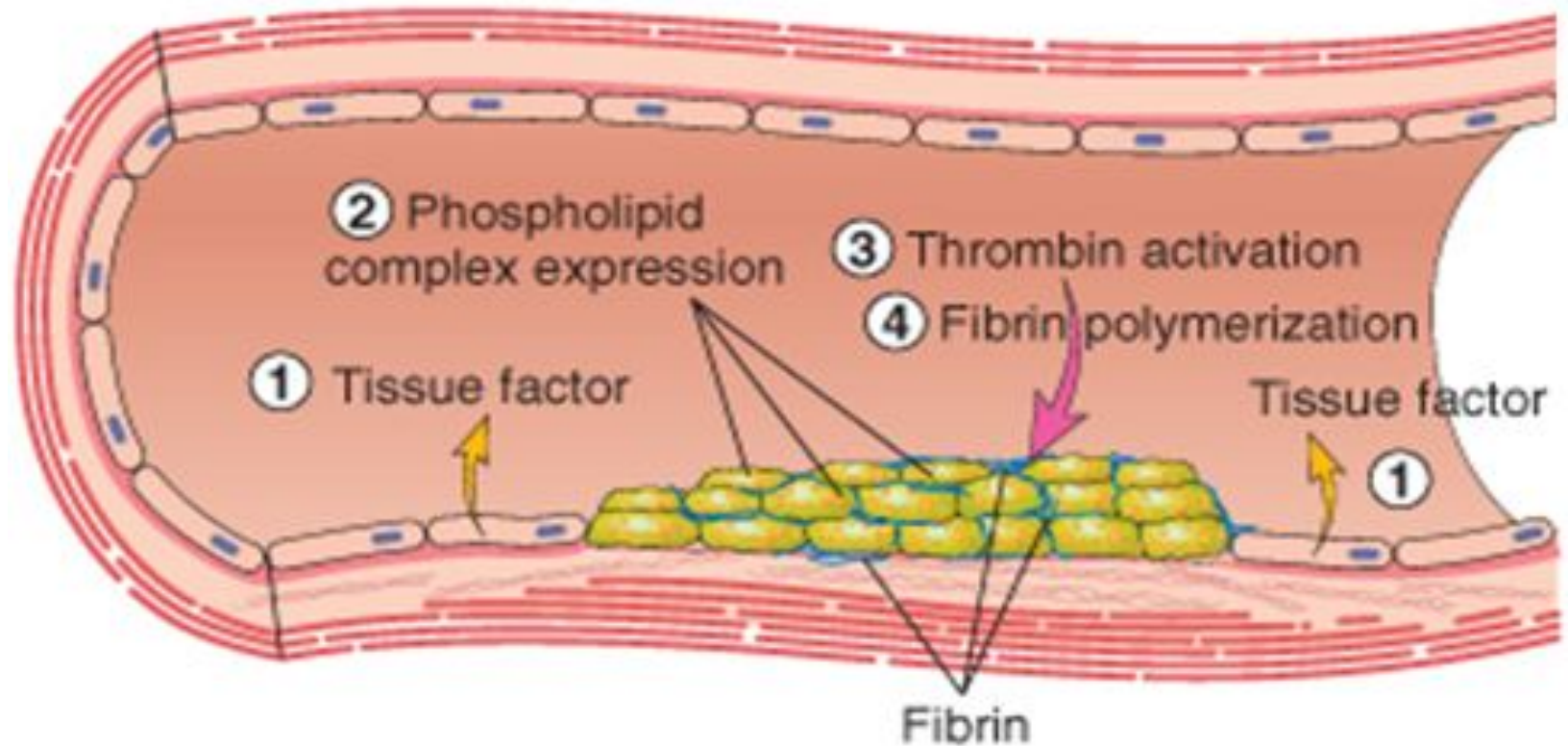
- Horečka
- komplikované infekce v důsledku defektu specifické imunity
- anémie a pancytopenie, lymfopenie
- **Přítomnost buněk Reedových-Sternbergových** - pravděpodobně transformované lymfocyty mající smíšené znaky T- i B-lymfocytů a vykazující i některé rysy makrofágů.

B.Poruchy lymfocytů – Lymfoproliferativní onemocnění

Non-hodgkinské lymfomy

- *Většina* odvozena od B-lymfocytů.
- Část lymfomů je odvozena od T-buněk (lymfoblastický lymfom), z T-lymfocytů vznikají rovněž kožní lymfomy, které se z kůže šíří do mízních uzlin a do dalších orgánů a tkání. Někdy vznikají primárně v lymfatické tkáni mimo mízní uzliny (např. ve sliznici trávicího ústrojí).

Poruchy hemostázy



Poruchy hemostázy – hemostatická rovnováha

= vzájemný poměr a rovnovážná aktivita mechanismů ovlivňujících zástavu krvácení.

- Hemostatické mechanismy - pro přežití jedince nezbytné.
- Hemostatická rovnováha je udržována v mezích, které na jedné straně zabraňují vzniku spontánní intravaskulární trombotizace, na druhé straně účinně staví krvácení (traumatické či spontánní) a omezují tak rozsah krevních ztrát.
- Hemostatické mechanismy - koagulační systém vč. jeho inhibitorů a fibrinolytického systému, trombocyty a reakce cévní stěny.

Poruchy hemostázy – krvácivé stavy

Zvýšení krvácivosti je způsobeno:

- dysfunkcí některého hemostatického mechanismu (koagulační kaskáda, počet a funkce trombocytů, vlastnosti cévní stěny)
- hyperstimulací antagonistických mechanismů (zvýšená aktivita inhibitorů koagulace, aktivace fibrinolytického systému).

Etiologie:

- vrozené, geneticky podmíněné abnormity (hemofie A, B, C, dysfibrinogénémie);
- získané choroby, většinou součástí širšího patologického obrazu (avitaminóza K);
- iatrogenní (lékařem záměrně navozené) odchylky (léčba heparinem, antagonisty vitamínu K, fibrinolytiky).

Poruchy hemostázy – krvácivé stavy

Koagulopatie

- nedostatečnost jednoho nebo více faktorů koagulační kaskády

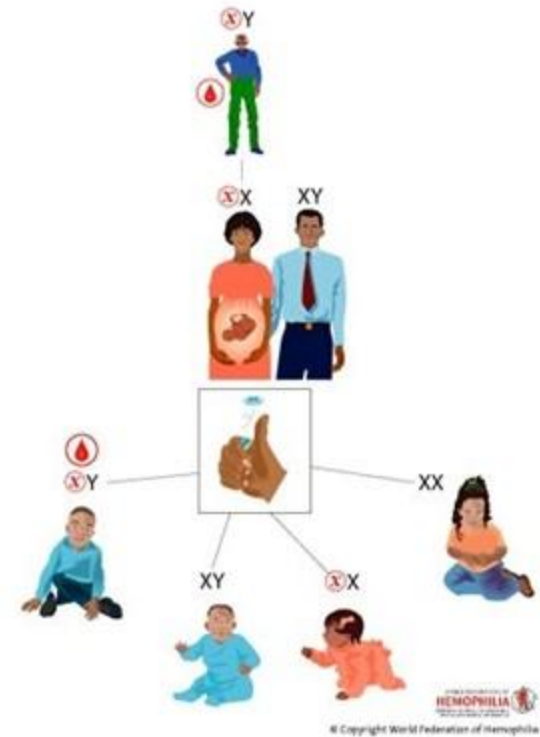
KO:

- při větších poraněních, kdy se tvoří rozsáhlé hematomy s protrahovaným krvácením
- spontánní krvácení do kloubů vede často už v mladém věku ke vzniku artropatií až ankylózy

Poruchy hemostázy – krvácivé stavy

Koagulopatie

- **Hemofilie A.** Vrozený nedostatek faktoru VIII.
Choroba je geneticky vázaná na X chromozom.
Znamená to, že postiženi jsou muži,
zatímco ženy - heterozygotky jsou přenašečky
změněné alely bez klinických projevů.
- **Hemofilie B.** Vrozený nedostatek faktoru IX.
Choroba je rovněž vázána na chromozom X,
je 10x vzácnější než hemofilie A.
- **Hemofilie C.** Vrozený deficit faktoru XI.
Je to vzácné onemocnění.



Poruchy hemostázy – krvácivé stavy

Koagulopatie

Koagulopatie při hypovitaminóze K.

- Vitamin K je endogenně syntetizován střevní flórou, nicméně alespoň malý exogenní přívod potravou je nezbytný.
- Je rozpustný v tucích, proto je jeho resorpce závislá na přítomnosti žluči.
- Při malabsorpci (nedostatek žluči při obstrukčním ikteru) a při jaterních onemocněních.
- Při narušení střevní mikroflóry - ATB

KO:

Zpomalené srážení krve

Krvácení z nosu



Poruchy hemostázy – krvácivé stavy

Vaskulopatie - PURPURY

- Při poruše cévní stěny nejsou obvykle krvácení závažná. Nejčastějším projevem je kožní purpura a drobné slizniční krvácení.
- **Hypovitaminóza C** (kurděje, scorbut). Nedostatečnost cévní stěny vede ke krvácení z dásní, bolestivému krvácení do svalů zejména dolních končetin a ke vzniku drobných podkožních hematomů. Hypovitaminóza C je vzácná a setkáváme se s ní především u osaměle žijících starých lidí nebo u alkoholiků.

Poruchy hemostázy – krvácivé stavy

Trombocytopenie a trombocytopatie

- Projevem nedostatku (trombocytopenie)
- nebo funkční méněcennosti trombocytů (trombocytopatie)

KO:

- mnohočetné petechie
- krvácení ze sliznic
- v nejzávažnějších stavech krvácení do sítnice a do CNS
- běžná drobná krvácení se spontánně nezastavují.

Poruchy hemostázy – krvácivé stavy

Trombocytopenie a trombocytopatie

Trombocytopenie

- krvácivé projevům až při poklesu pod 30000 / mm³.

Příčina:

- může být nedostatečná tvorba trombocytů v kostní dřeni při jejím toxickém, infekčním, radiačním nebo nádorovém postižení.
- vzácnější jsou vrozené stavy.
- Druhou možnou příčinou je zvýšený zánik cirkulujících trombocytů na podkladě autoimunitním, alergickým nebo konzumpčním (spotřeba trombocytů při DIC)

Poruchy hemostázy – krvácivé stavy

Trombocytopenie a trombocytopatie

Trombocytopatie

většinou geneticky podmíněná onemocnění postihující některou z funkcí trombocytů:

- defekty adheze (von Willebrandova choroba),
- defekty agregace nebo
- defekty prokoagulační funkce trombocytů.

Existují i získané trombocytopatie doprovázející urémii, krevní malignity nebo polékové trombocytopatie.

Za iatrogenní trombocytopatii lze považovat léčbu kyselinou acetylsalicylovou (ireverzibilní blokáda syntézy tromboxanu v membráně destiček! nebo dalšími antiagregačními léky v prevenci ischemické choroby srdeční a dalších cévních onemocnění.

Poruchy hemostázy – Zvýšení krevní srážlivost

Zvýšení krevní srážlivost

- **hyperkoagulační stavy (trombofilie)** výsledkem narušené rovnováhy hemostatických a antihemostatických mechanismů.

Klinicky může hyperkoagulační stav vyústit v:

- **postižení makrocirkulace** (tromboembolickou příhodou) nebo
- generalizované **postižení mikrocirkulace** (diseminované intravaskulární koagulaci).

Poruchy hemostázy – DIC

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DÍK)

- Zvláštní klinickou situací se uplatní:

1. zvýšená srážlivost
2. následně zvýšená krvácivost

=dvoufázový proces

Poruchy hemostázy – DIC

- **Diseminovaná intravaskulární koagulace (DÍC)**

první fáze

- generalizovaná aktivace koagulační kaskády - nejčastější masivním uvolněním faktoru ÍH z poškozené tkáně (polytranma, operace, embolie plodové vody).
- Dochází k diseminované koagulaci v kapilárním řečišti za vzniku mikrotrombů.
- Narušení mikrocirkulace vede k ischemizaci tkání a k obrazu jatemího, renálního nebo nadledvinového selhávání.
- Tyto síťovitě utvářené mikrotromby představují překážku prostupu erytrocytů.
- Dochází k jejich poškození, fragmentaci a rozvoji hemolytické anémie. Cirkulující koagulační faktory jsou prakticky spotřebovány.

Poruchy hemostázy – DIC

- **Diseminovaná intravaskulární koagulace (DÍC)**

Druhá fáze

- dochází k aktivaci fibrinolytického systému a mizí mikrotromby.
- Protože aktivovaná fibrinolýza není vyvažována koagulační kaskádou, došlo již ke spotřebě (konzumpci) koagulačních faktorů a destiček a současně je narušena cévní stěna, nastává *slizniční a orgánové krvácení*, které může být fatální.

Děkuji za pozornost