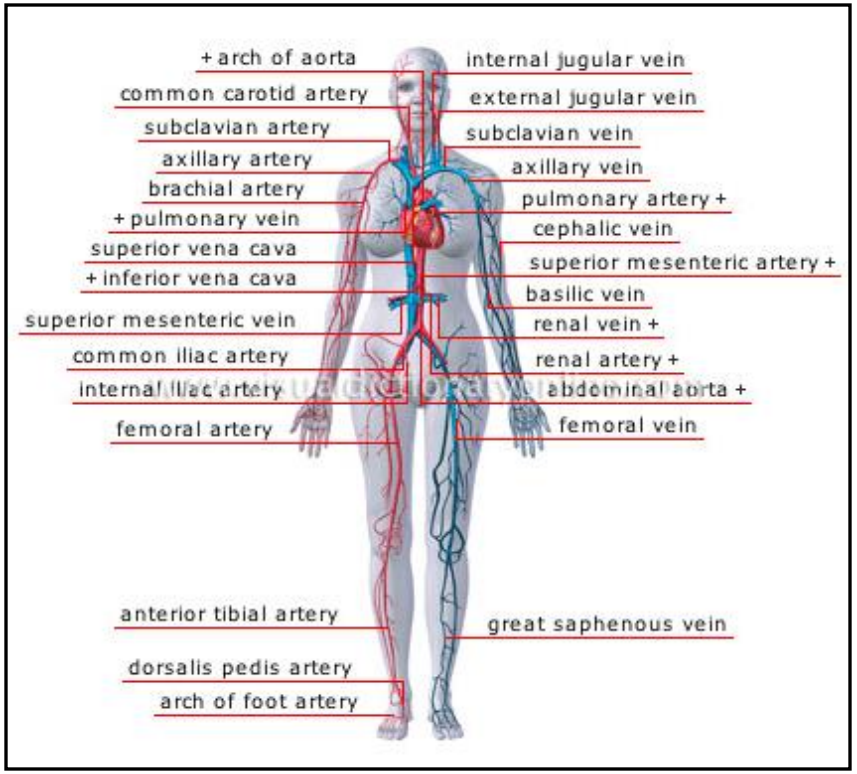
Komórki krwi, gospodarka żelazem i choroby układu czerwonokrwinkowego.

Wykład 5

Dr Agnieszka Jaźwa
agnieszka.jazwa@uj.edu.pl

Krew

Krew jest <u>płynną tkanką</u> złożoną z elementów morfotycznych i osocza.
W organizmie dorosłego człowieka znajduje się ok. 3,8-5,4 litrów krwi (ok. 8% wagi ciała).

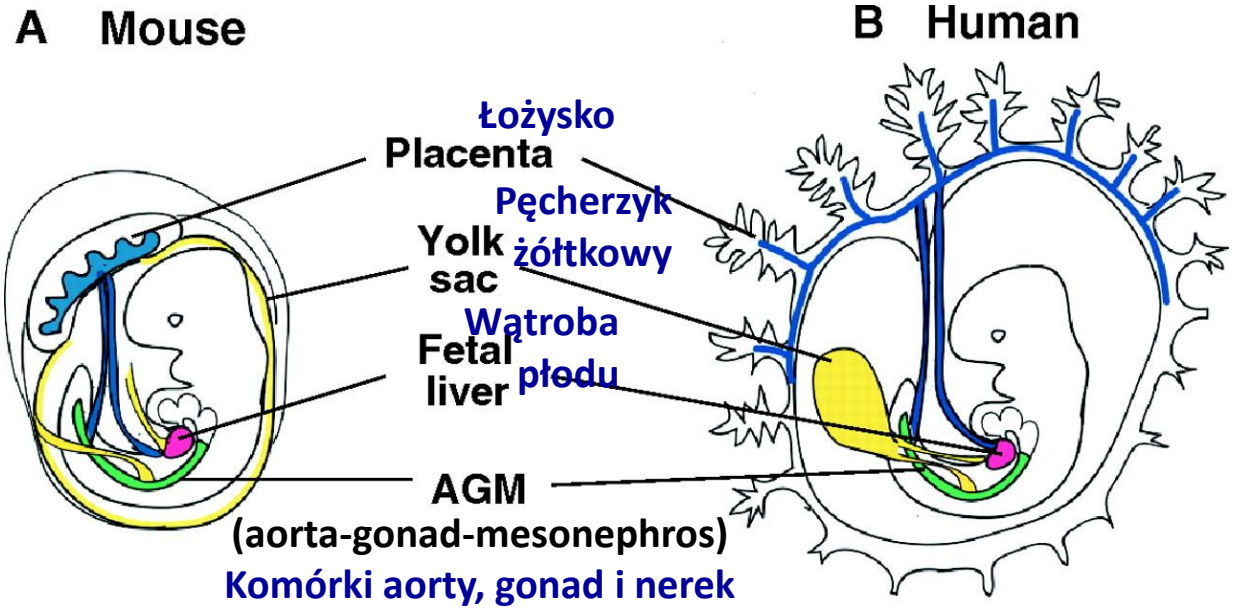


, enzymy, hormony, tłuszcze, elektrolity (sód, potas, chlorki, magnez, wapń, żelazo, i inne)

<u>Elementy morfotyczne krwi:</u>
erytrocyty – transportują tlen z płuc do tkanek;
leukocyty – chronią organizm przed zakażeniami;
płytki krwi – przez interakcję z naczyniami krwionośnymi i czynnikami krzepnięcia zapewniają integralność naczyń.

Narządy krwiotwórcze

W życiu płodowym:



Pod koniec rozwoju płód wykształca kości i szpik kostny

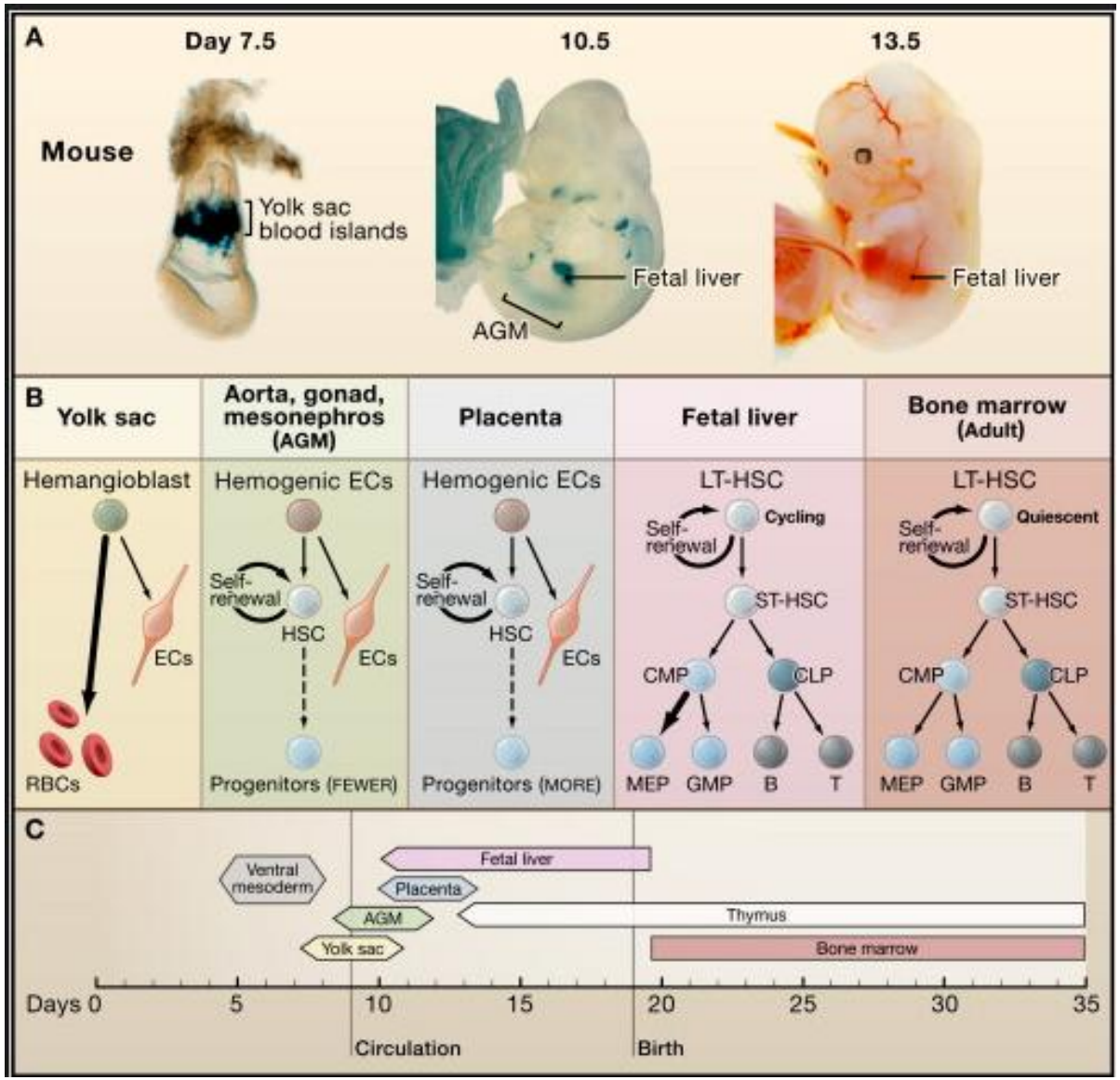
Po urodzeniu:

w kościach kręgosłupa, miednicy, mostka, żeber, obojczyków, czaszki, kości ramiennych i udowych

Hematopoeza płodowa i pozapłodowa

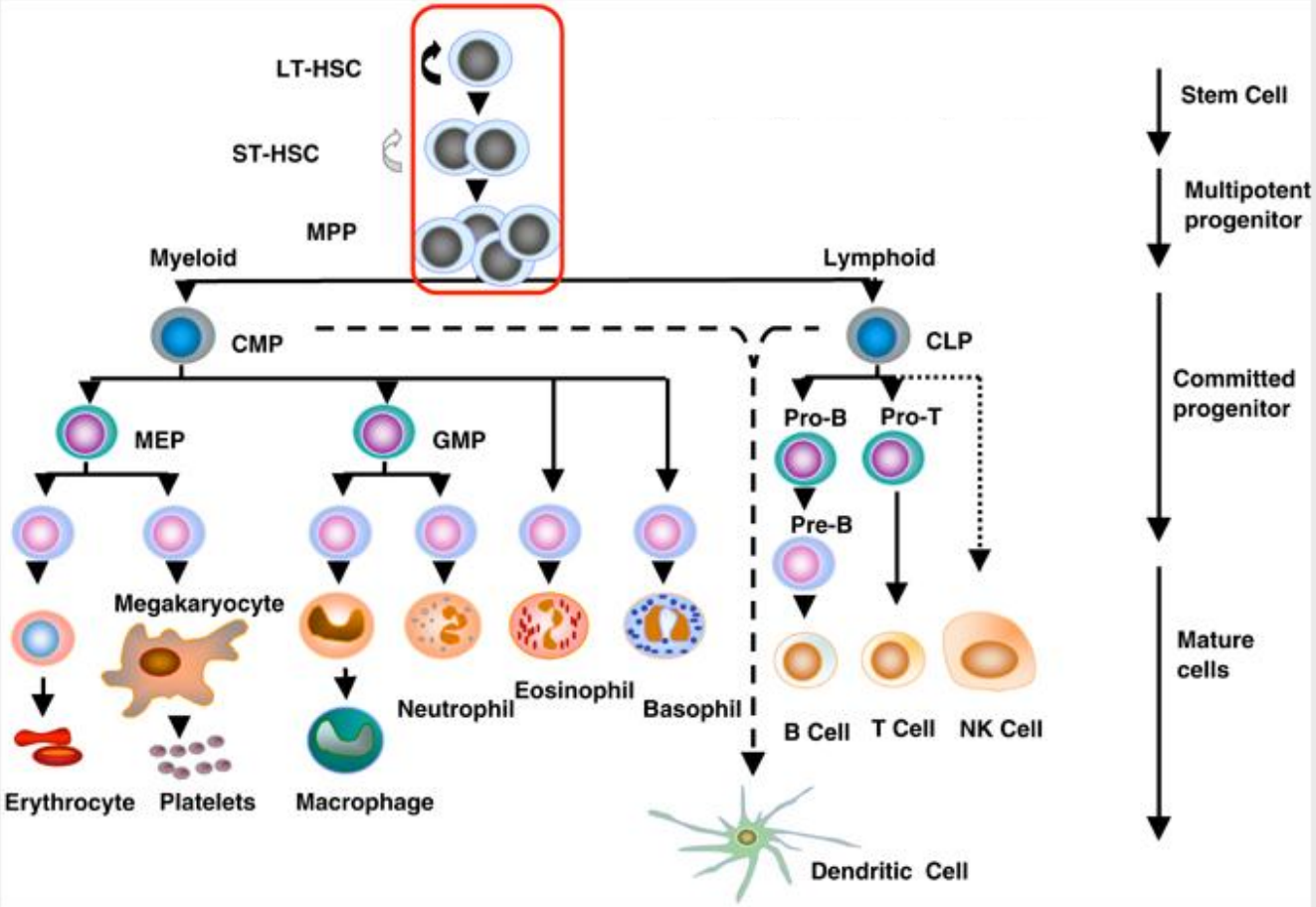
Ze względu na zdolność do różnicowania komórki macierzyste dzieli się na:

- **totipotentne** – mogą ulec zróżnicowaniu do każdego typu komórek, w tym komórek tworzących łożysko
- **pluripotentne** – mogą dać początek każdemu typowi komórek dorosłego organizmu z wyjątkiem komórek łożyska
- **multipotentne** – mogą dać początek kilku różnym typom komórek, z reguły o podobnych właściwościach i pochodzeniu embrionalnym
- **unipotentne** - mogą różnicować tylko do jednego typu komórek



Orkin S.H. and Zon L.I., Cell, 2008

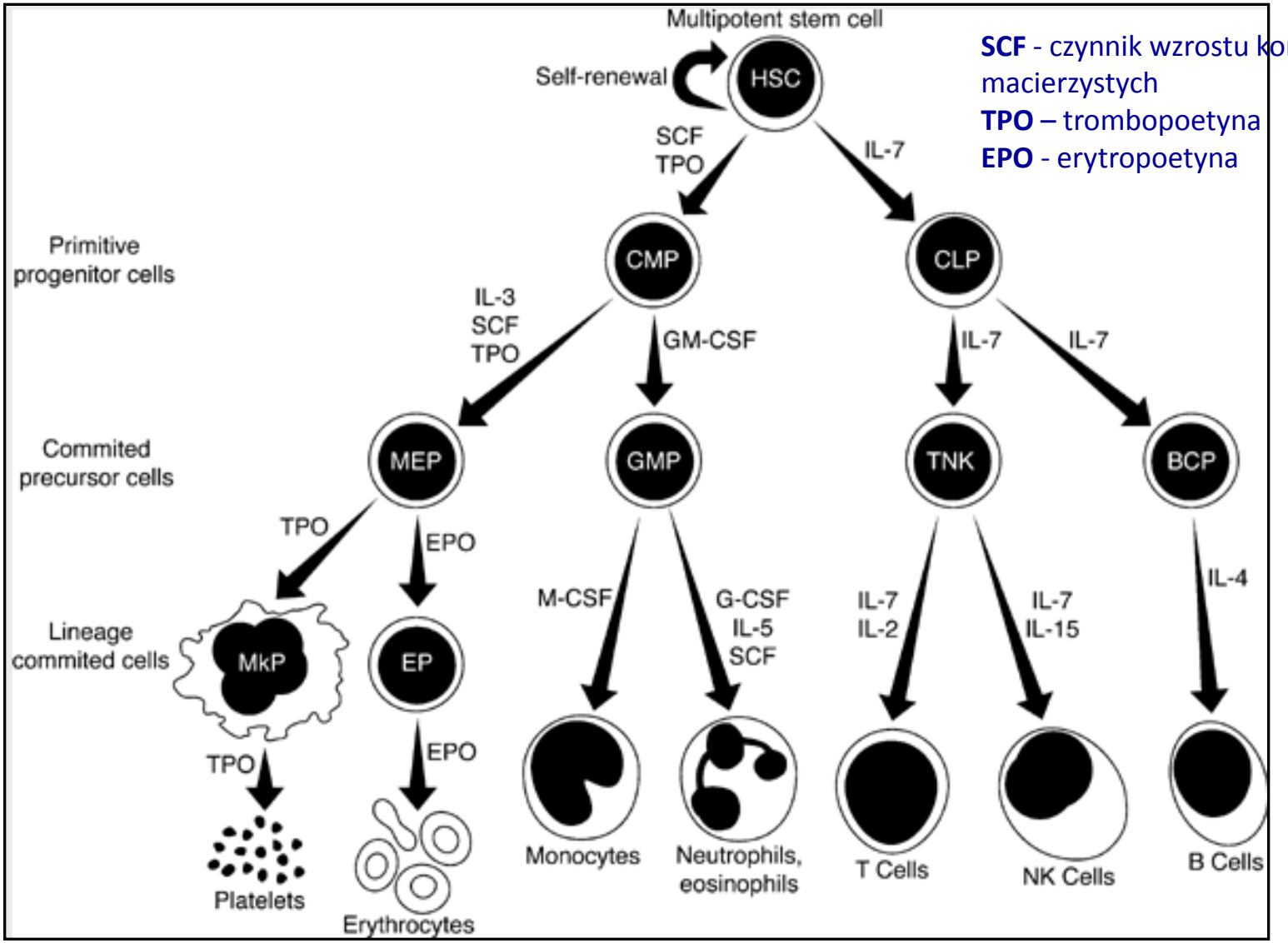
Hematopoeza w szpiku kostnym



The hierarchy of hematopoietic cells. LT-HSC, long-term repopulating HSC; ST-HSC, short-term repopulating HSC; MPP, multipotent progenitor; CMP, common myeloid progenitor; CLP, common lymphoid progenitor; MEP, megakaryocyte/erythroid progenitor; GMP, granulocyte–macrophage progenitor. The encircled pluripotent population, LT-HSC, ST-HSC and MPP are Lin$^-$, Sca-1$^+$, c-kit$^+$ as shown

Larsson J. and Karlsson S., Oncogene, 2005

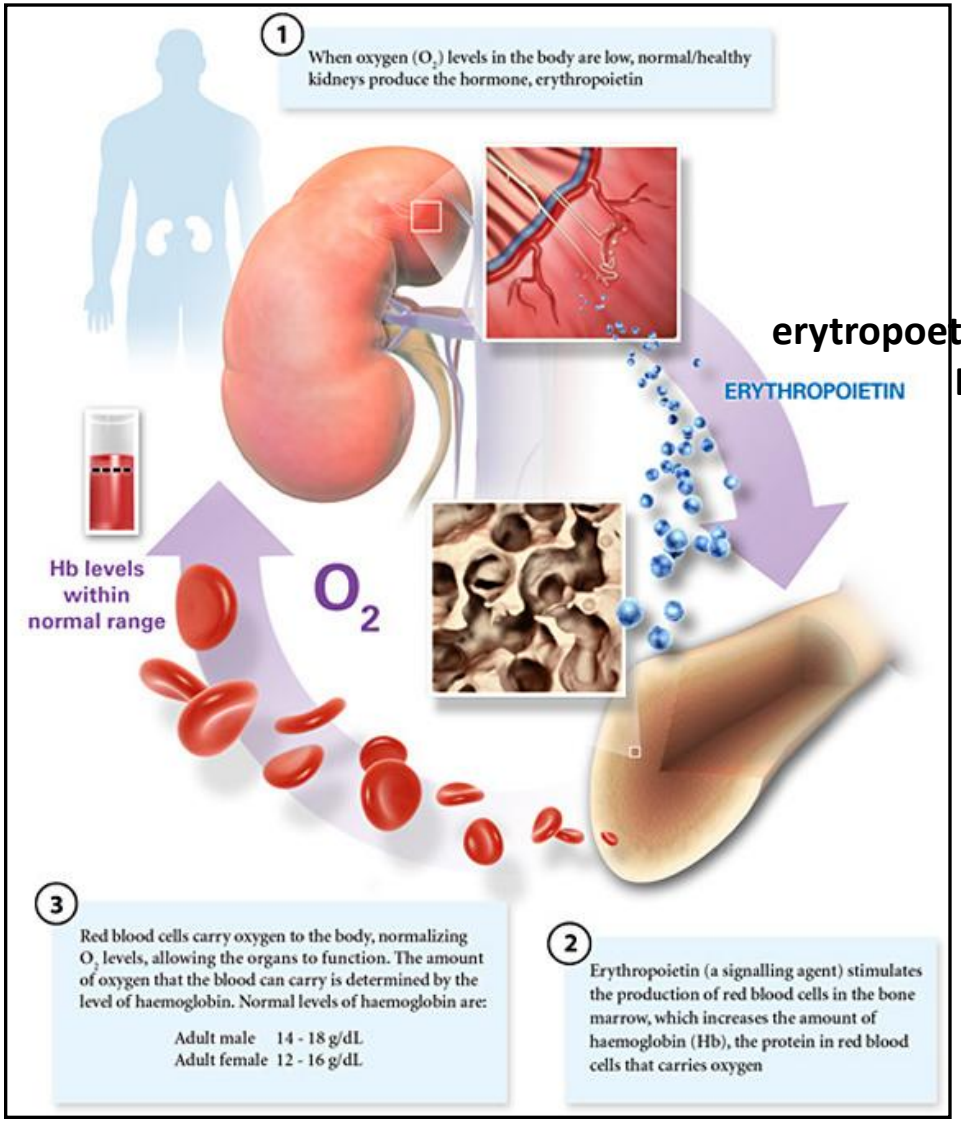
Czynniki wpływające na hematopoezę



SCF - czynnik wzrostu komórek macierzystych
TPO – trombopoetyna
EPO - erytropoetyna

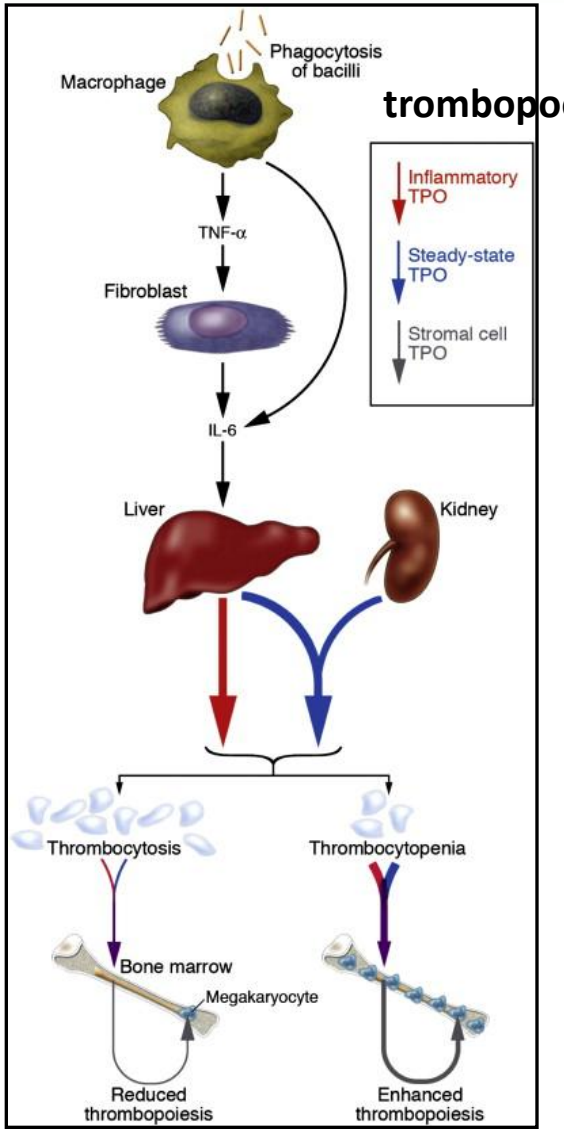
Robb L., Oncogene, 2007

Przykłady hormonalnej regulacji hematopoezy



erytropoetyna
EPO

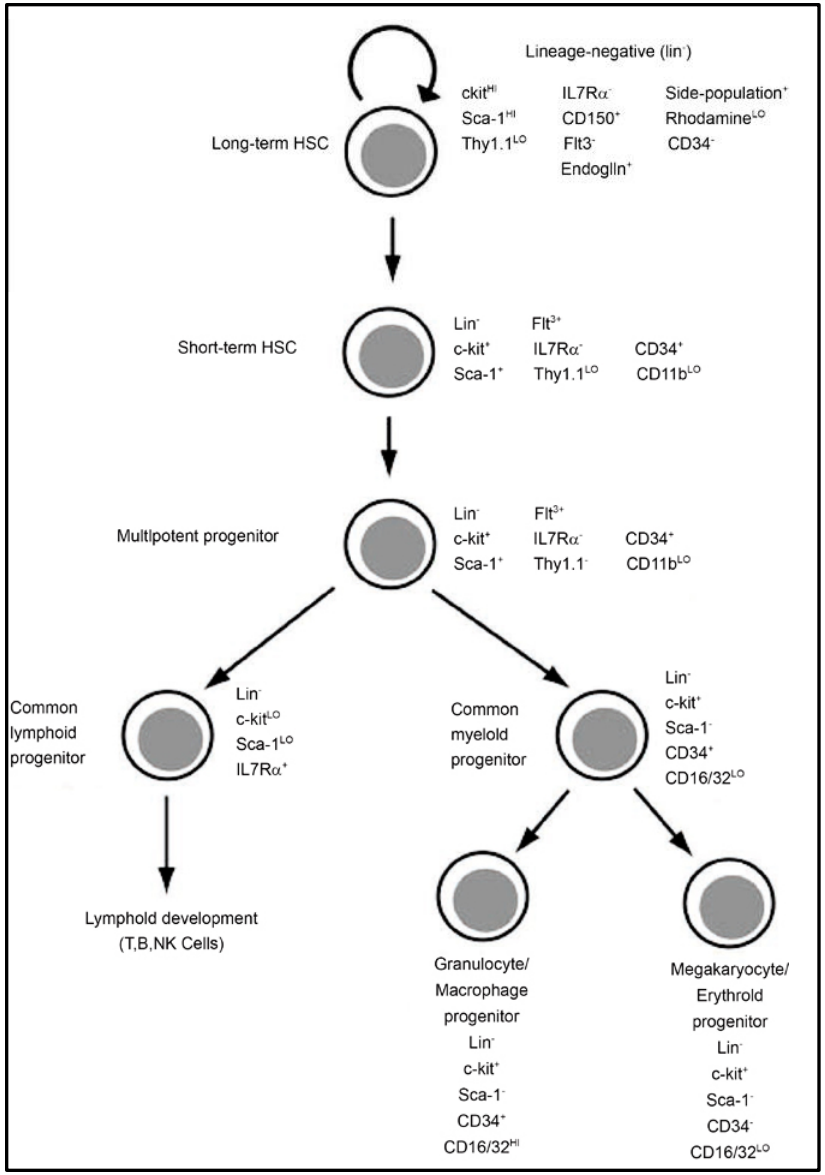
http://www.invivo.ca/illustration_and_print_oxygen_regulation_cycle.html



trombopoetyna
TPO

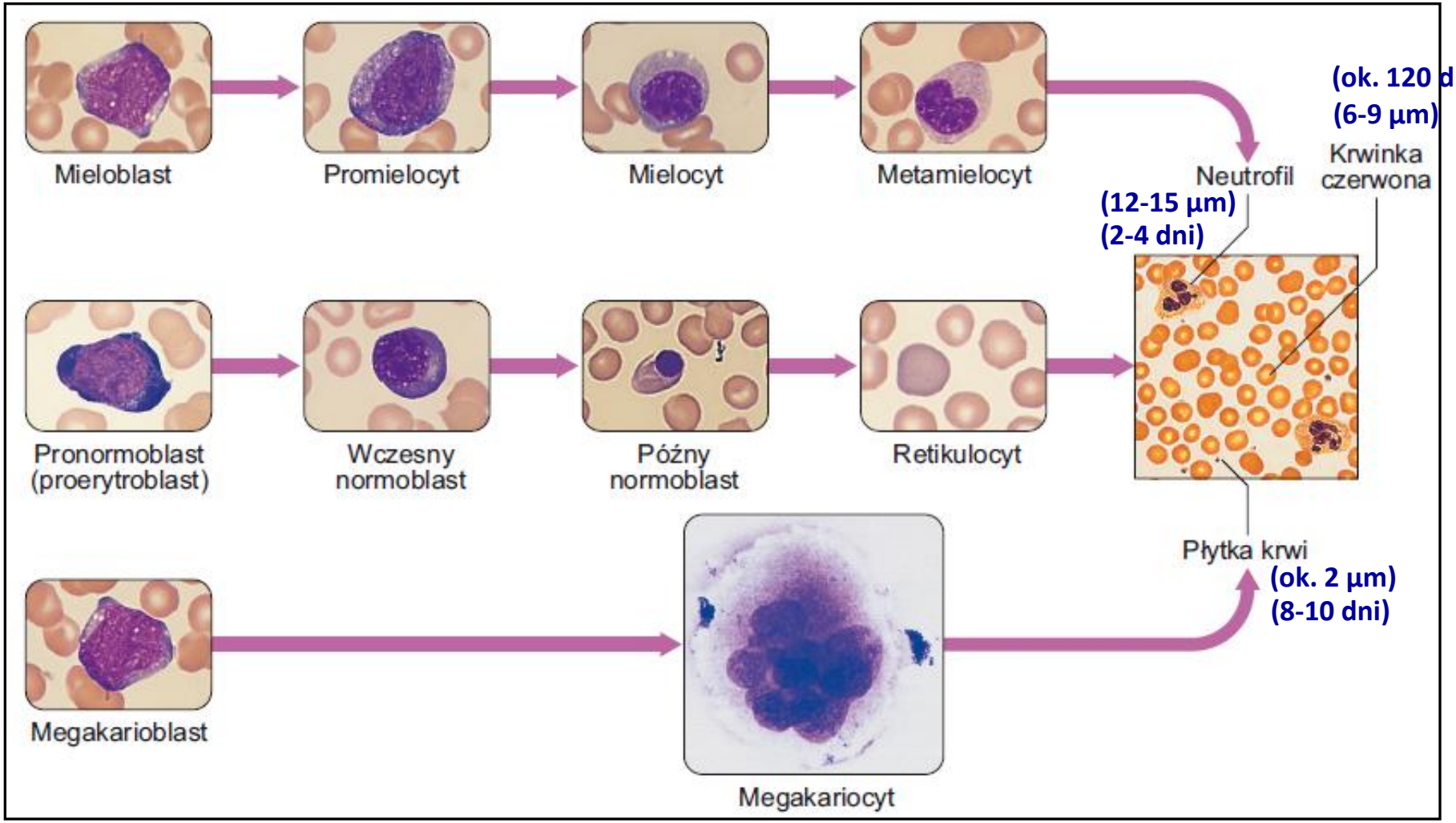
Stasi R. et al., Blood Reviews, 2010

Antygeny komórek układu krwiotwórczego



Nemeth M.J. and Bodine D.M., Cell Res, 2007

Szereg rozwoju krwinek czerwonych, granulocytów i płytek krwi



Davidson Choroby Wewnętrzne, Elsevier, 2010

Morfologia krwi (pełna)

- Podstawowe badanie diagnostyczne, polegające na <u>ilościowej i jakościowej ocenie elementów morfotycznych krwi</u>.
- Jest to badanie, które pozwala na ogólną ocenę układu czerwonokrwinkowego, białokrwinkowego i płytek krwi.
- Do standardowego badania składu krwi należą: RBC, MCV, MCH, MCHC, WBC, PLT, HGB, HCT.

Probówka do badań hematologicznych z K_3EDTA

Ewentualnie krew na heparynę.

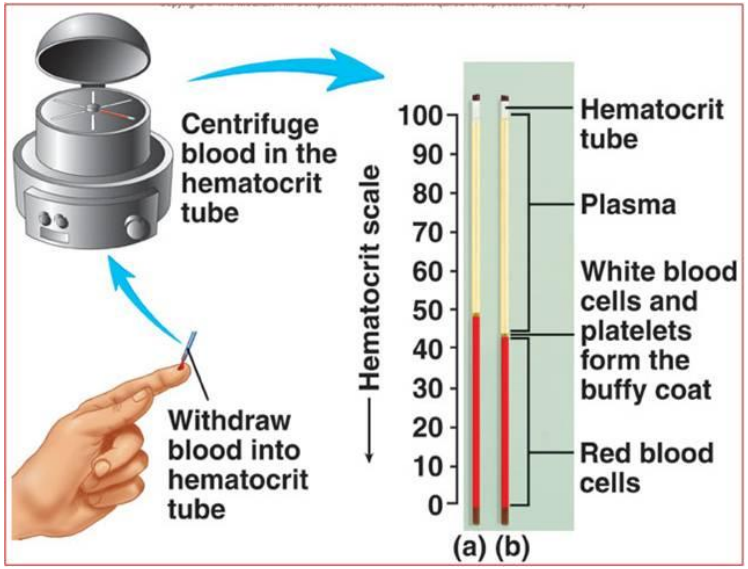
Tabela 1-4 Zakresy referencyjne parametrów morfologii krwi obwodowej w różnym wieku

Wiek	RBC ($\times 10^6/mm^3$)	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RDW (%)
Noworodki	4,1–6,7	15,0–24,0	44–70	102–115	33–39	13,0–18,0
Wiek 1–23 miesiące	3,8–5,4	10,5–14,0	32–42	72–88	24–30	11,5–16,0
Wiek 2–9 lat	4,0–5,3	11,5–14,5	33–43	76–90	25–31	11,5–15,0
Wiek 10–17 lat						
Mężczyźni	4,2–5,6	12,5–16,1	36–47	78–95	26–32	11,5–14,0
Kobiety	4,1–5,3	12,0–15,0	35–45	78–95	26–32	11,5–14,0
Wiek > 18 lat						
Mężczyźni	4,7–6,0	13,5–18,0	42–52	78–100	27–31	11,5–14,0
Kobiety	4,2–5,4	12,5–16,0	37–47	78–100	27–31	11,5–14,0

Hb – stężenie hemoglobiny; Hct – hematokryt; MCH – średnia zawartość hemoglobiny w erytrocycie; MCV – średnia objętość erytrocytu; RBC – liczba krwinek czerwonych; RDW – rozkład objętości erytrocytów (wskaźnik anizocytozy).
Średnia objętość płytki = 6,0–9,5 fl we wszystkich grupach wiekowych. Liczba płytek = 150 000–450 000/mm^3 we wszystkich grupach wiekowych. Średnie stężenie hemoglobiny w erytrocytach = 32–36 g/dl we wszystkich grupach wiekowych.
Źródło: Clinical Laboratories of Children's Hospital of Buffalo.

Jacques Wallach, Interpretacja badań laboratoryjnych. Medipage, 2011

Hematokryt (HCT)

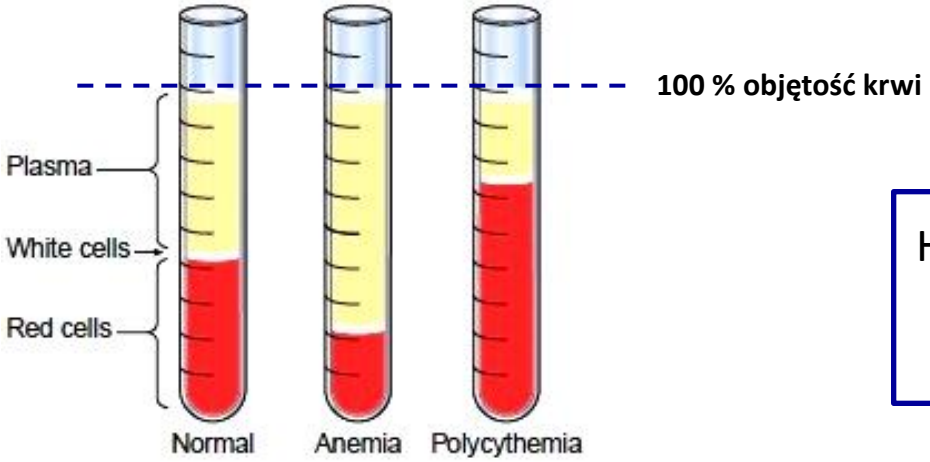


www.baileybio.com

Wartości referencyjne:

Mężczyźni: 42-52%

Kobiety: 37-47%



encyclopedia.lubopitko-bg.com

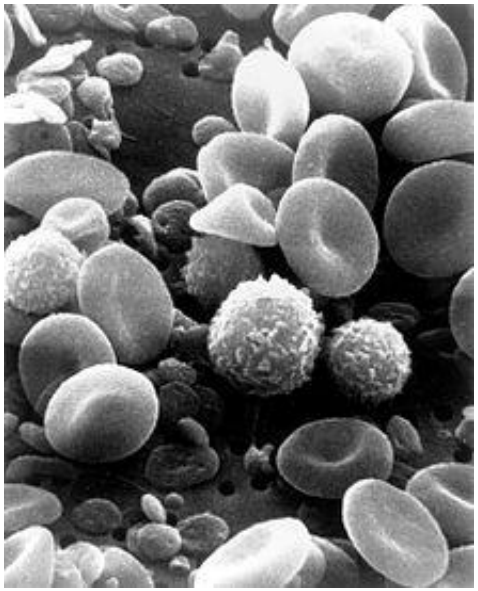
HCT = HGB (g/dl) x 2,8 + 0,8
lub
HCT = 3 x HGB

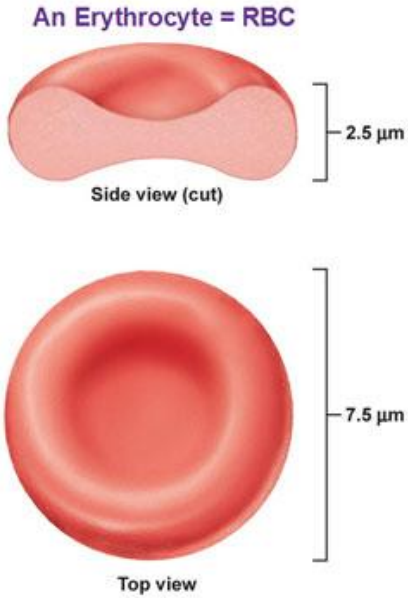
Układ czerwonokrwinkowy - erytrocyty

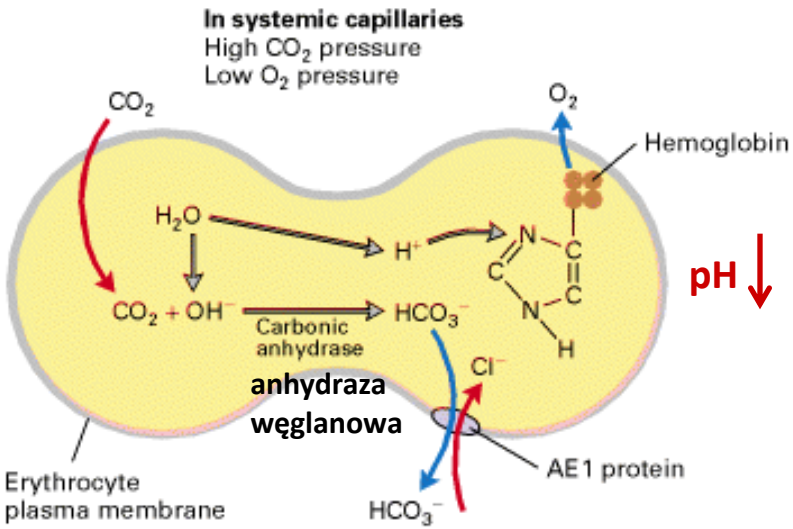
- Erytrocyty transportują tlen z płuc do tkanek oraz dwutlenek węgla w przeciwnym kierunku.

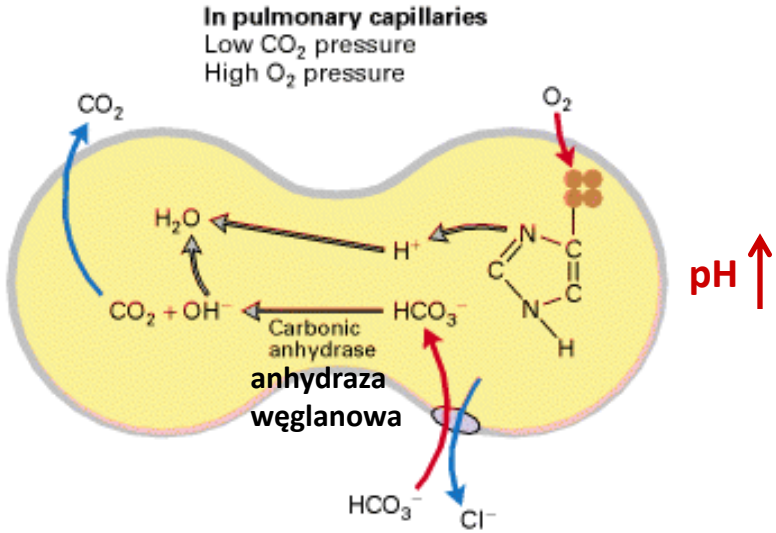
- W prawidłowych erytrocytach (dyskocytach) stosunek średnicy do grubości wynosi **2,5-4,2:1.**

Dwuwklęsły kształt erytrocytów widoczny w skaningowym mikroskopie elektronowym









Molecular Cell Biology, W. H. Freeman and Company, 2000

Antygeny grupowe na erytrocytach

Układ AB0

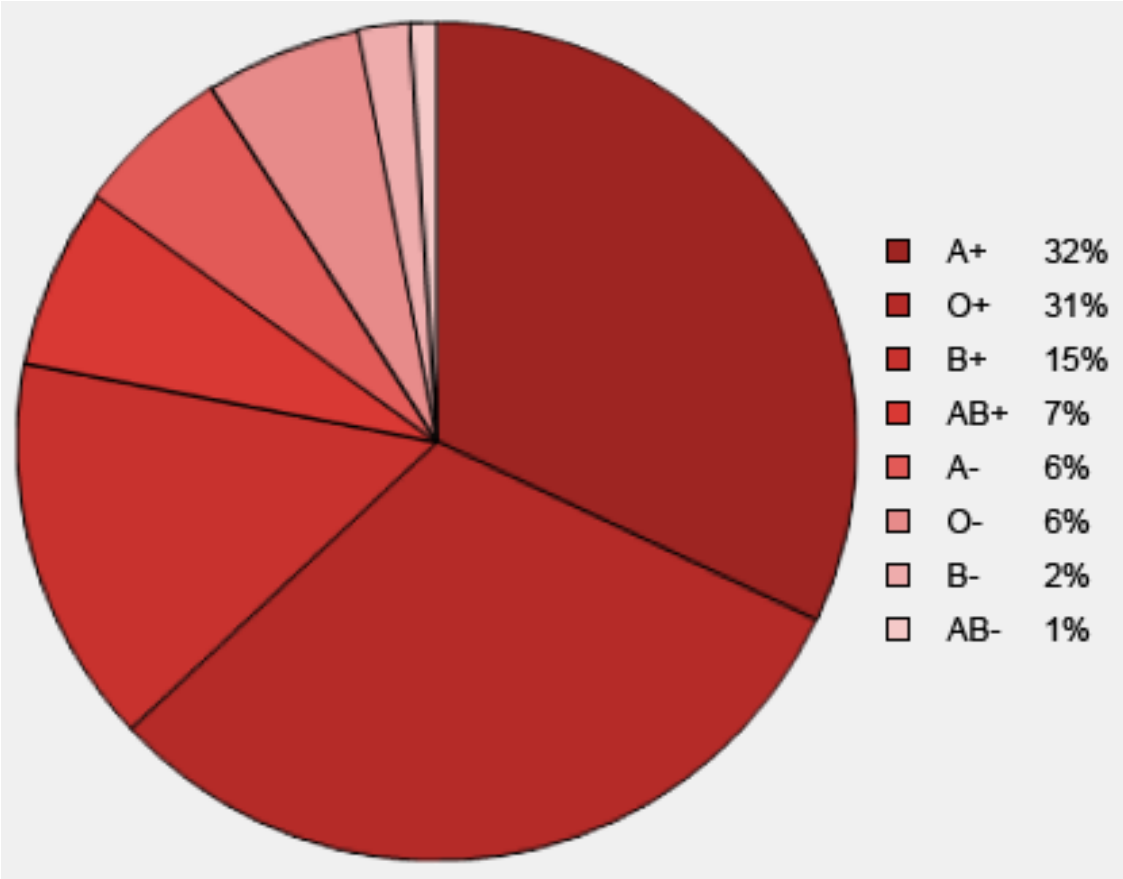
ABO Blood Types				
Erythrocytes	Antigen A	Antigen B	Antigens A and B	Neither antigen A nor B
Plasma	Anti-B antibodies	Anti-A antibodies	Neither anti-A nor anti-B antibodies	Both anti-A and anti-B antibodies
Blood type	Type A Erythrocytes with type A surface antigens and plasma with anti-B antibodies	Type B Erythrocytes with type B surface antigens and plasma with anti-A antibodies	Type AB Erythrocytes with both type A and type B surface antigens, and plasma with neither anti-A nor anti-B antibodies	Type O Erythrocytes with neither type A nor type B surface antigens, but plasma with both anti-A and anti-B antibodies

Układ Rh

Rh Blood Types		
Erythrocytes	Antigen D	No antigen D
Plasma	No anti-D antibodies	Anti-D antibodies (after prior exposure)
Blood type	Rh positive Erythrocytes with type D surface antigens and plasma with no anti-D antibodies	Rh negative Erythrocytes with no type D surface antigens and plasma with anti-D antibodies, only if there has been prior exposure to Rh positive blood

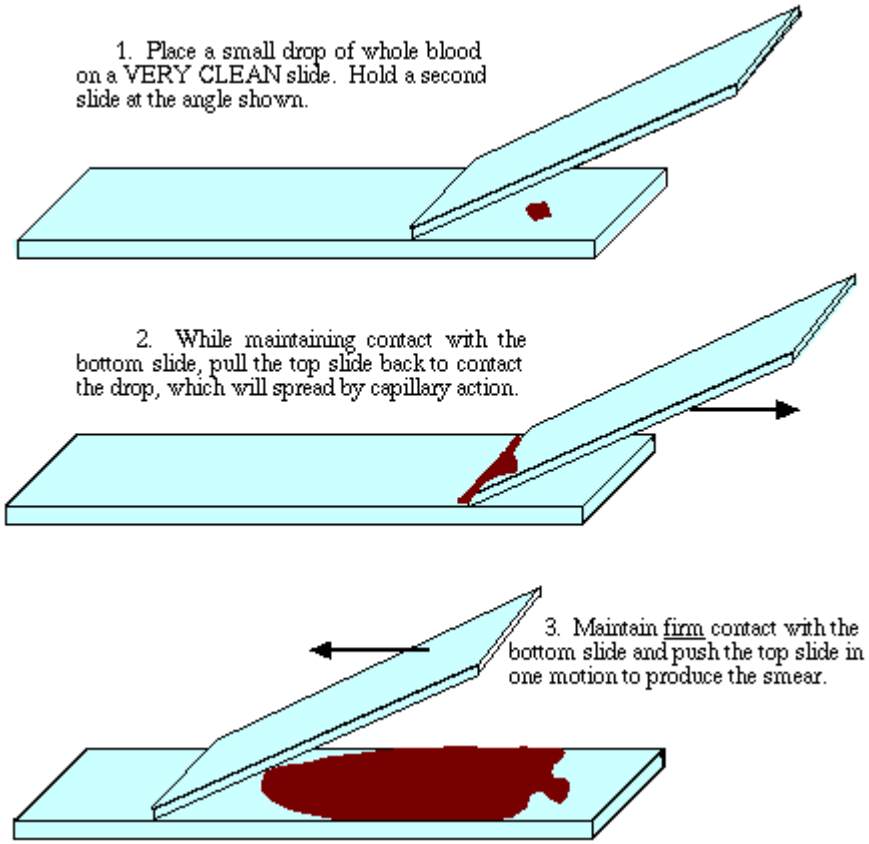
http://antranik.org/blood-components-hemoglobin-typerh-factor-agglutination/

Rozkład procentowy grup krwi w Polsce

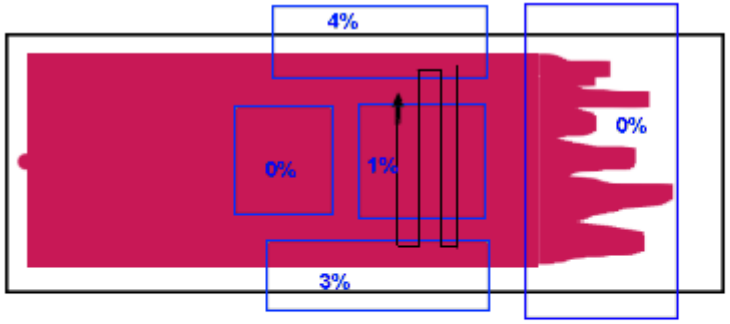


http://krwiodawcy.info/o-krwi-i-jej-grupach/

Rozmaz krwi obwodowej



www.ruf.rice.edu

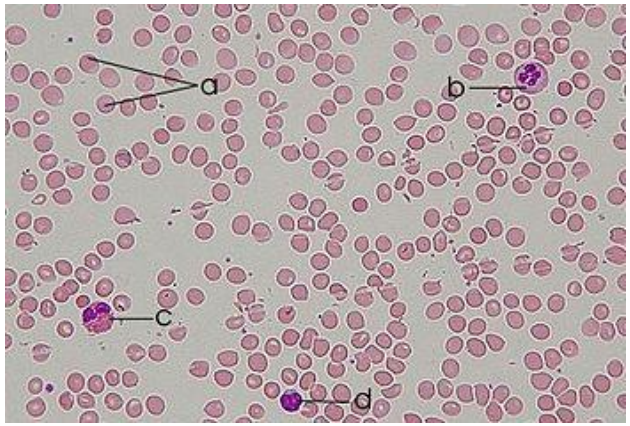


właściwy sposób oglądania preparatu podczas liczenia wzoru odsetkowego

x% - rozmieszczenie monocytów w preparacie krwi obwodowej, w zależności od obszaru oględzin preparatu uzyskuje się różne wyniki

www.enduro.idl.pl

Preparat wybarwiony barwnikami May Grunwalda i Giemsy



a – erytrocyty,
b - neutrofil,
c – eozynofil,
d - limfocyt

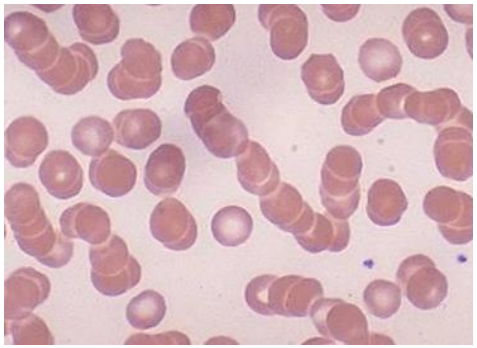
Występowanie nieprawidłowych erytrocytów

Oglądając erytrocyty w zwykłym, prawidłowo zabarwionym rozmazie krwi obwodowej, należy zwrócić uwagę na następujące ich cechy:

1. **Wielkość:** anizocytoza, normocytoza, mikrocytoza, makrocytoza.
2. **Kształt:** poikilocytoza, sferocyty, krwinki tarczowate, owalocyty, krwinki sierpowate.
3. **Barwę:** prawidłowo barwliwe, niedobarwliwe.
4. **Postacie nieprawidłowe:** polichromatofilia, wtręty wewnątrzerytrocytowe (nakrapianie zasadochłonne, pierścienie Cabota, ciałka Howella-Jolly'ego, ciałka Pappenheimera, ciałka Heinza), krwinki jądrzaste, krwinki zawierające pasożyty, tworzenie rulonów.

Wtręty wewnątrzerytrocytowe :

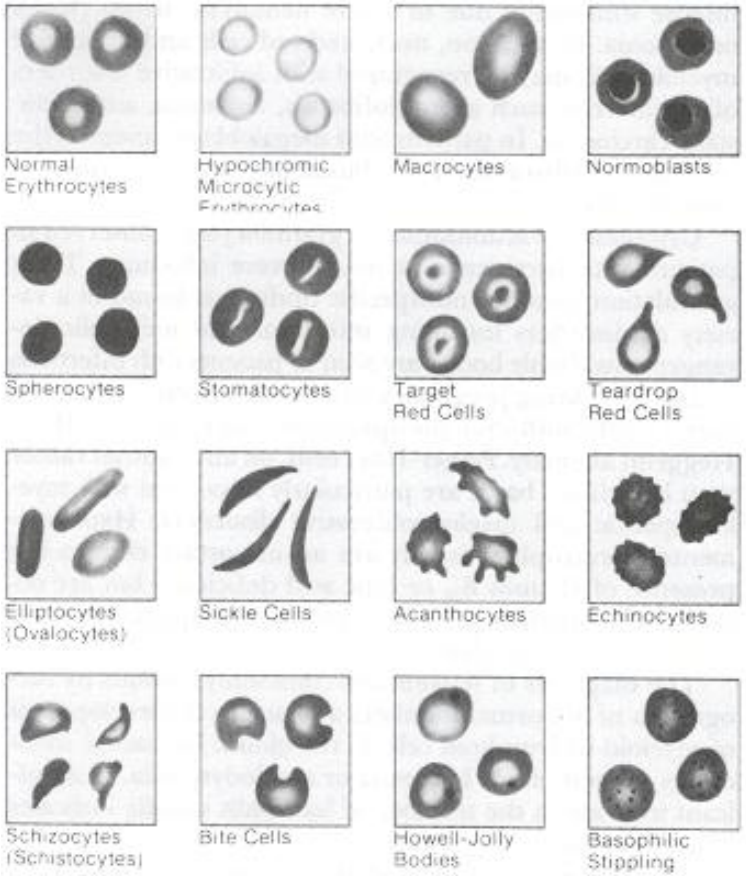
basophilic stippling	Howell-Jolly body	Cabot ring	Pappenheimer bodies
spontaniczna agregacja rybosomalnego RNA w cytoplazmie	pozostałości DNA	pozostałość wrzeciona podziałowego	agregaty ferrytyny, lizosomów, rybosomów



Rulonizacja erytrocytów w obrazie krwi obwodowej w przebiegu szpiczaka mnogiego

Zmiany morfologiczne erytrocytów

Mikrocyty
Niedobór żelaza, talasemie, niedokrwistość syderoblastyczna
Mikrosferocyty
Dziedziczna sferozytoza, niedokrwistość immunohemolityczna, hemoglobinopatia C, splenektomia, oparzenia, krew długo przechowywana
Makrocyty
Niedokrwistość megaloblastyczna (niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego), choroby wątroby, zwiększona retykulocytoza
Owalocyty
Dziedziczna owalocytoza, talasemia, niedokrwistość złośliwa, niedokrwistość z niedoboru żelaza, mielofibroza
Krwinki sierpowate
Hemoglobinopatia S i inne
Krwinki tarczowate
Talasemia, hemoglobinopatie C, S, E, niedobór żelaza, splenektomia
Schistocyty
Niedokrwistość hemolityczna mikroangiopatyczna, polekowa i mechaniczna, talasemia
Krwinki kolczaste
Niedokrwistość hemolityczna mikroangiopatyczna, choroby wątroby
Hipochromia
Niedobór żelaza, talasemia, niedokrwistość syderoblastyczna i w przebiegu przewlekłych zakażeń
Polichromazja
Niedokrwistość hemolityczna i megaloblastyczna, niedotlenienie, ostra utrata krwi
Nakrapianie zasadochłonne
Zatrucie ołowiem, talasemia
Ciałka Howella-Jolly'ego
Niedokrwistości hemolityczne i megaloblastyczne, splenektomia
Pierścienie Cabota
Niedokrwistość megaloblastyczna, zatrucie ołowiem
Ciałka Heinza
Niedobór G-6-PD erytrocytów, niedokrwistość toksyczna, niestałe hemoglobiny i HbH, splenektomia



http://www.mwap.co.uk/path_blood_cells_abnormal.html

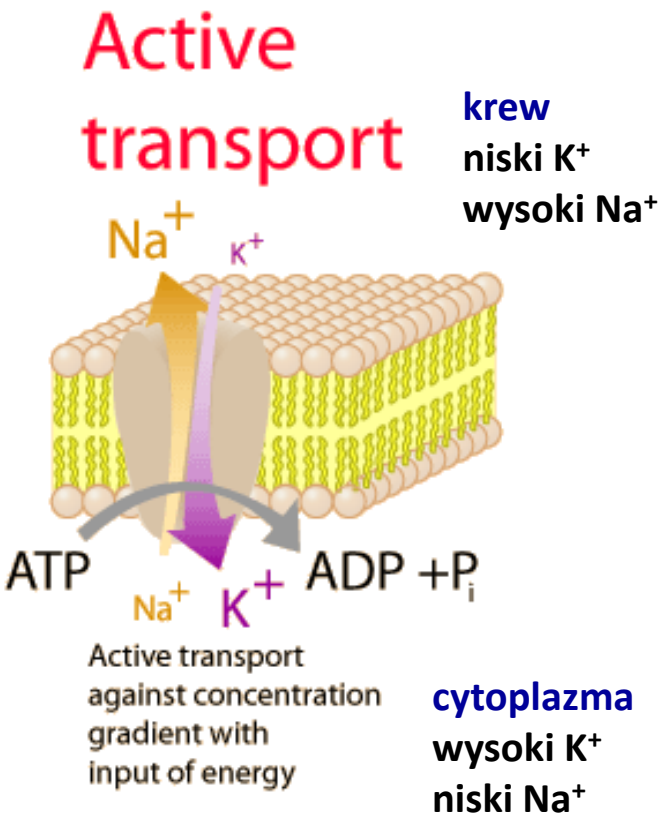
http://www.czelej.com.pl/images/media/fragmenty%20ksiazek/Podst%20hematologii%20rozdz7.pdf

Przezbłonowy transport jonów w erytrocytach

- Erytrocyty są narażone na stres osmotyczny w krążeniu płucnym oraz nerkowym.

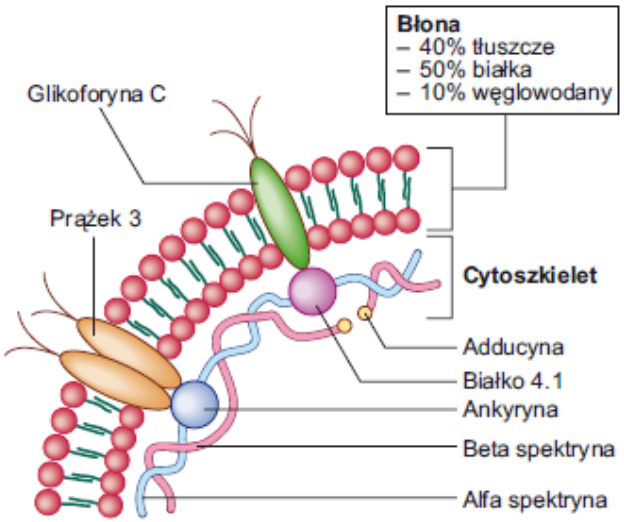
- W celu utrzymania homeostazy i odpowiedniego kształtu błona erytrocytu zawierająca poryny jonowe kontrolujące wewnątrzkomórkowe stężenie sodu, potasu (pompa sodowo-potasowa), chlorków i wodorowęglanów.

- Energia potrzebna do tego procesu pochodzi z cytosolowych szlaków metabolicznych: 90% energii powstaje na drodze **beztlenowej glikolizy**, która prowadzi do powstania adenozynotrójfosforanu (ATP), natomiast 10% z **cyklu pentozowego** wytwarzającego zredukowany dinukleotyd nikotynamidowy (NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate),* potrzebny do utrzymania optymalnego stężenia glutationu oraz do redukcji methemoglobiny.



Nieprawidłowości w budowie erytrocytów

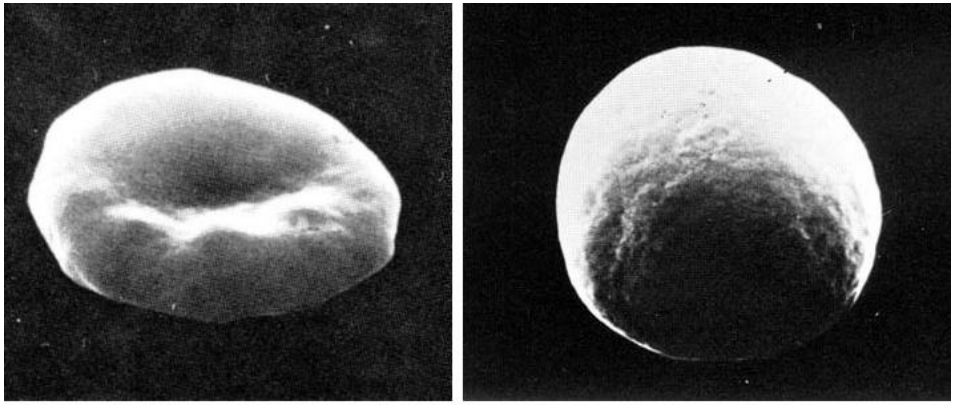
- Krwinki czerwone mogą przechodzić przez małe naczynia kapilarne, ponieważ struktura ich błony komórkowej jest przystosowana do zmiany kształtu. Błona erytrocytu składa się z podwójnej warstwy lipidowej oraz z włókienkowych białek, które tworzą „szkielet błonowy”.



Ryc. 17.4 Prawidłowa struktura błony krwinki czerwonej.

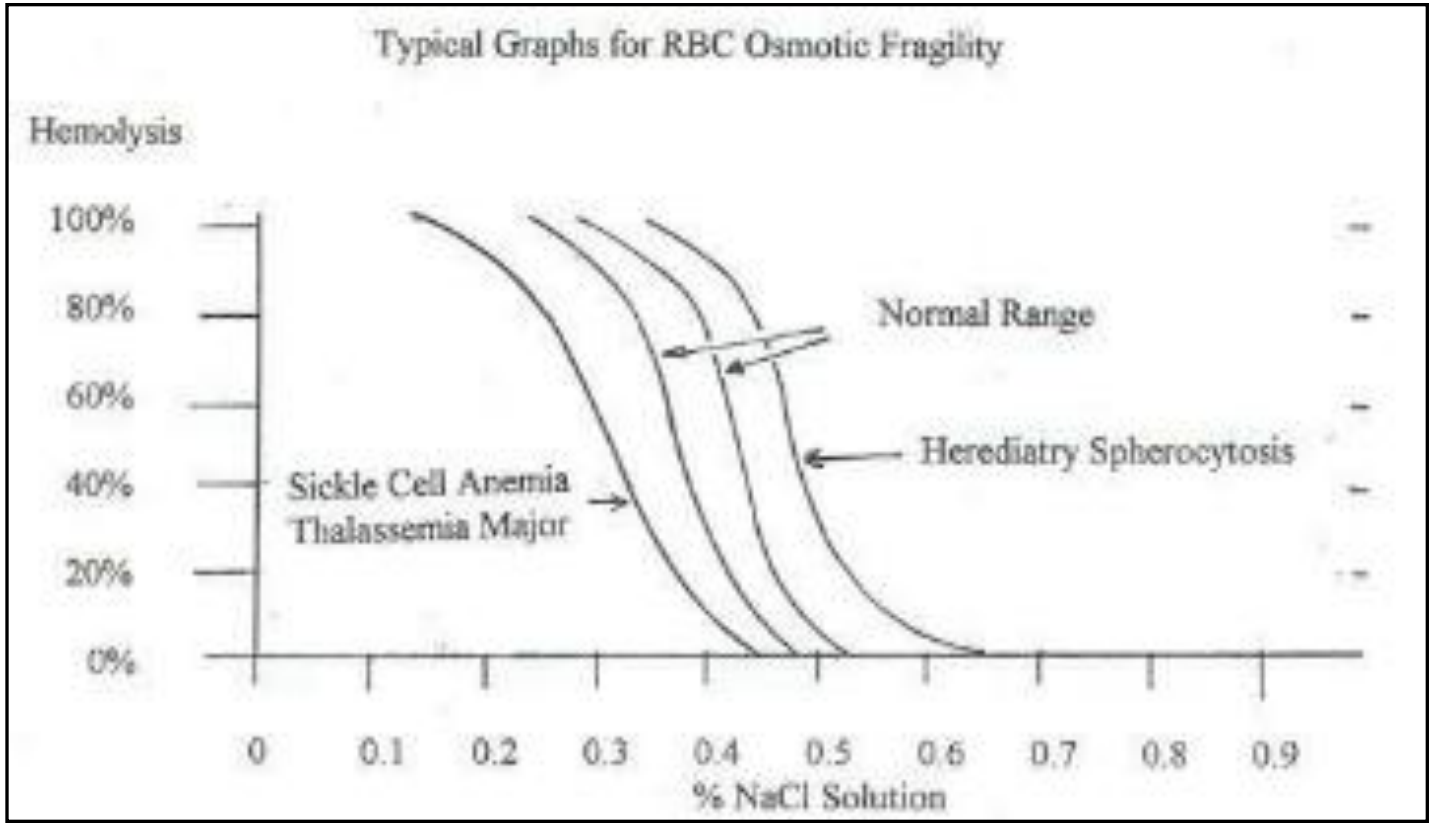
Davidson Choroby Wewnętrzne, Elsevier, 2010

- Wrodzone nieprawidłowości w obrębie białek błonowych erytrocytu prowadzą do tworzenia erytrocytów o nieprawidłowym kształcie, nazywanych **sferocytami**.



Scanning Electron Images of Normal (L) and Spherocytic Erythrocytes

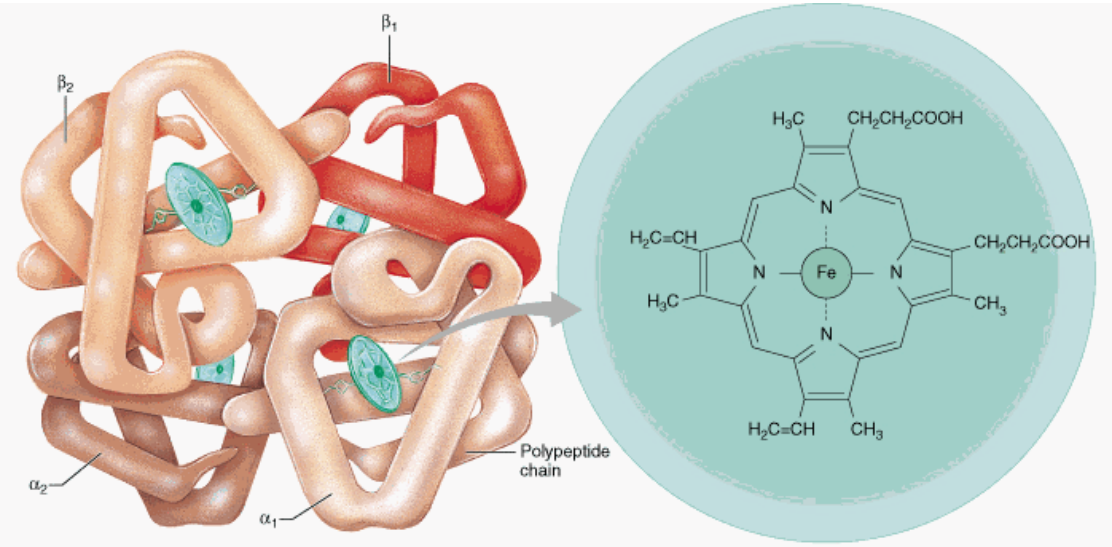
Badanie oporności osmotycznej krwinek czerwonych



<u>Wrodzona sferocytoza:</u> sferocyty maja zwiększony stosunek objętości do powierzchni krwinki → ograniczona zmiana powierzchni krwinki → większa wrażliwość na lizę osmotyczną (zmniejszona oporność osmotyczna)

Hemoglobina (HGB, Hb)

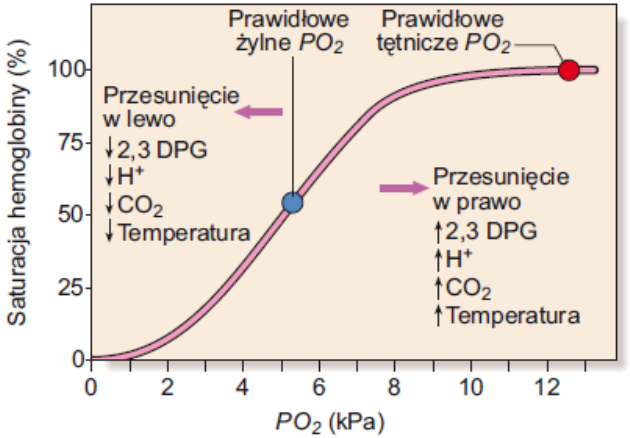
- HGB jest białkiem znajdującym się w erytrocytach, składa się z dwóch par łańcuchów białka globiny – α i nie-α (β, γ lub δ) – oraz hemu złożonego z pierścienia protoporfiryny IX i jonów żelaza (Fe2+), które w sposób odwracalny wiążą tlen.



(a) Hemoglobin (b) Iron-containing heme group

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

- Transportuje tlen z pęcherzyków płucnych do tkanek.



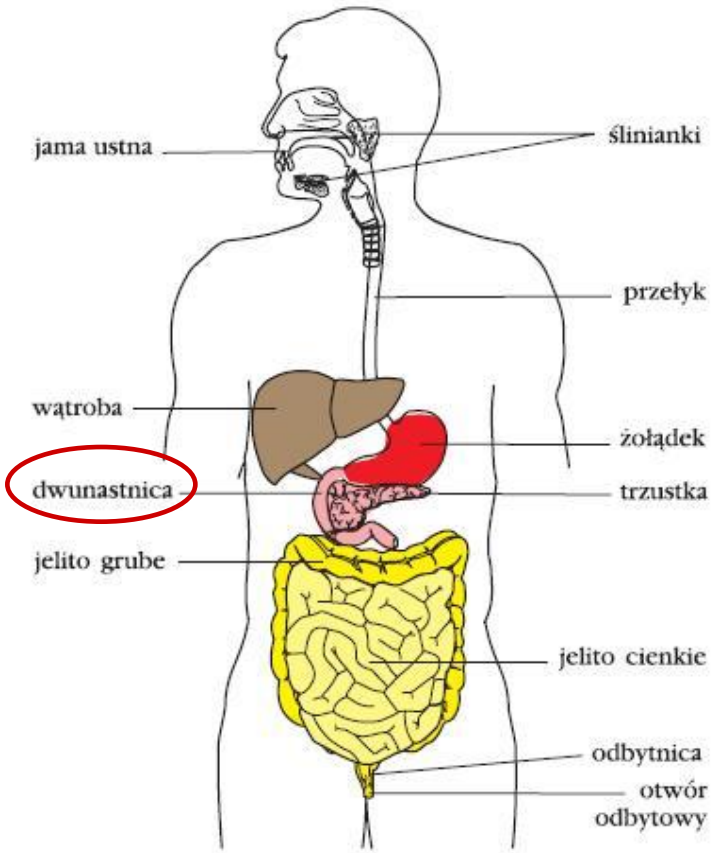
Ryc. 17.5 Krzywa dysocjacji hemoglobiny i czynniki, które przesuwają krzywą w prawo (większa ilość tlenu uwalniana z krwi) oraz w lewo (mniejsza ilość uwalnianego tlenu). (Aby zamienić kPa na mm Hg, należy tą pierwszą pomnożyć przez 7,5.)

2,3-DPG – 2,3-difosfoglicerynian; produkt metabolizmu krwinek czerwonych

Davidson Choroby Wewnętrzne, Elsevier, 2010

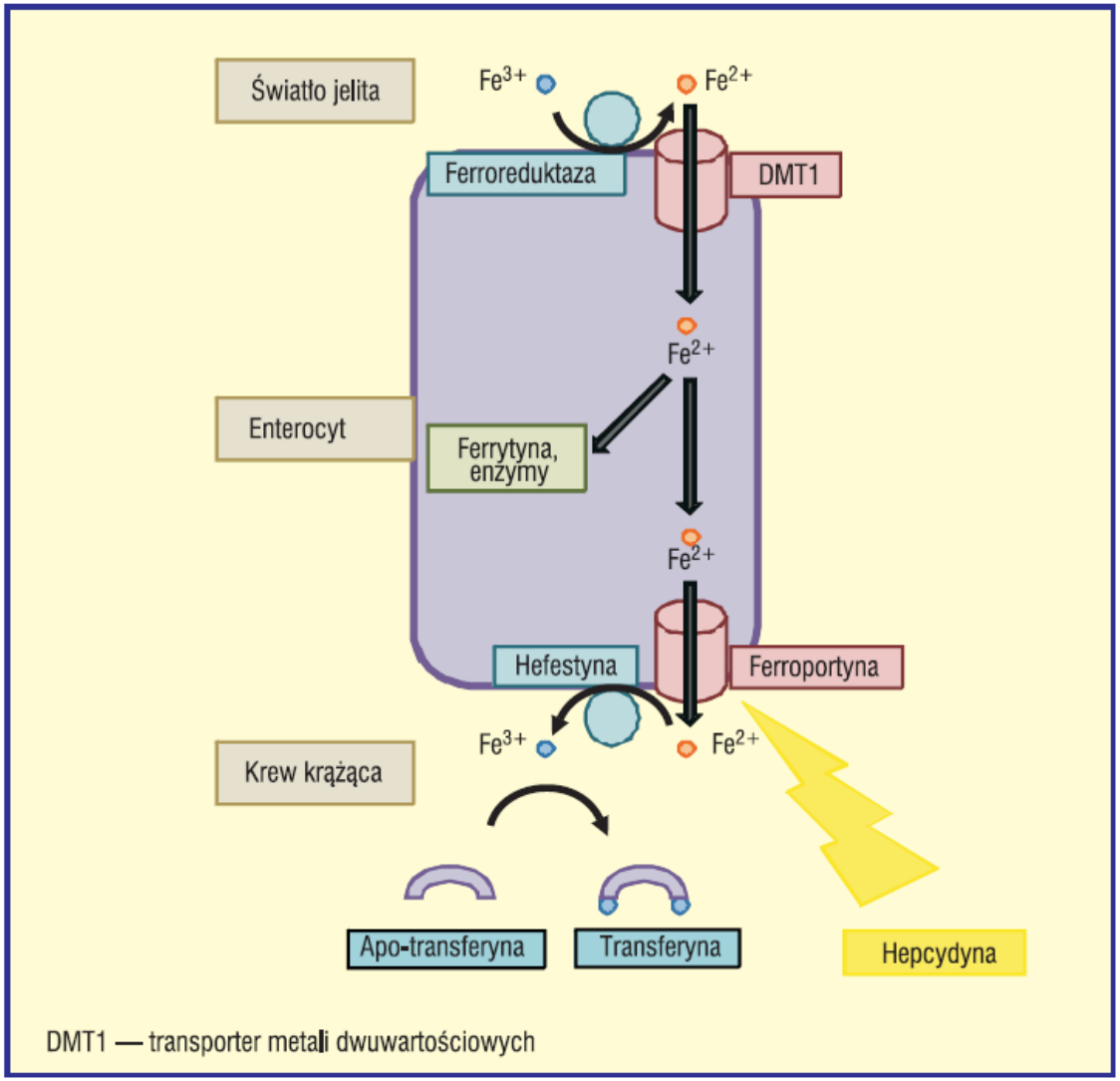
Wchłanianie żelaza

- Żelazo w diecie (i w środowisku) jest zwykle trójwartościowe (Fe^{3+}), czyli trudno rozpuszczalne i mało biodostępne.
- Pobieranie żelaza dostarczonego z jedzeniem zachodzi <u>głównie w dwunastnicy</u>.
- Zrównoważona dieta dostarcza zwykle 10–20 mg żelaza na dobę, z czego wchłania się około 10%.



Rys. 1.
Budowa układu pokarmowego

Wchłanianie żelaza

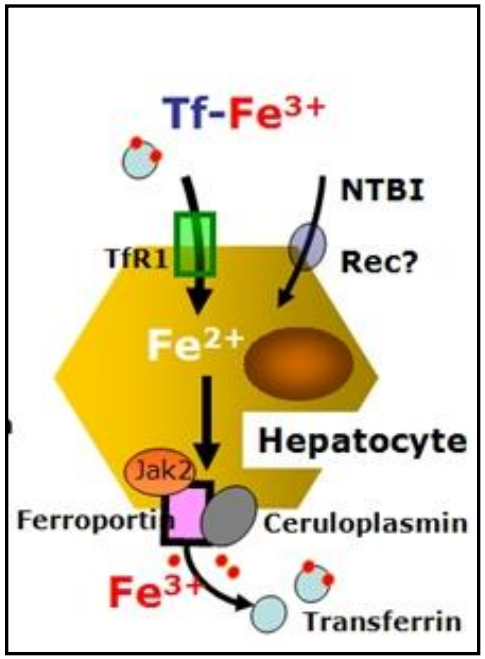


DMT1 — transporter metali dwuwartościowych

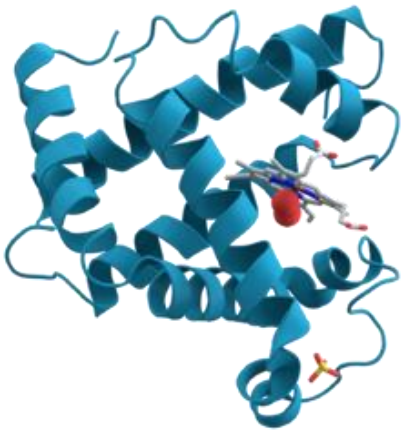
- Fe^{3+} w świetle jelita musi zostać zredukowane do Fe^{2+} przed pobraniem przez enterocyty.
- Żelazo w enterocytach wiązane jest przez **ferrytynę**, a jego nadmiar przekazywany jest do krwi.
- Ponowne utlenienie żelaza, przez **hefestynę** (białkowy homolog ceruloplazminy) jest niezbędne do jego związania z **apotransferyną** i utworzenia **transferyny** – główny transporter żelaza we krwi dostarczającym je do tkanek.

Filipczyk L. et al., Forum Nefrologiczne, 2010

Ferrytyna i mioglobina



- W hepatocytach żelazo zmagazynowane jest w specyficznych białkach (**ferrytyna**, **hemosyderyna**), a w mięśniach stanowi składnik **mioglobiny**.



Ferrytyna tkankowa

ok. 1000 mg

Bierna podaż ferrytyny z cytoplazmy do krwi podczas odnowy komórek wątroby (30%)

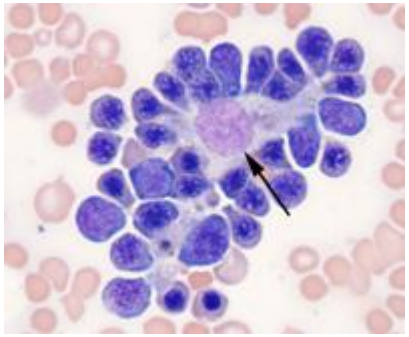
→

Czynna sekrecja komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego (70%)

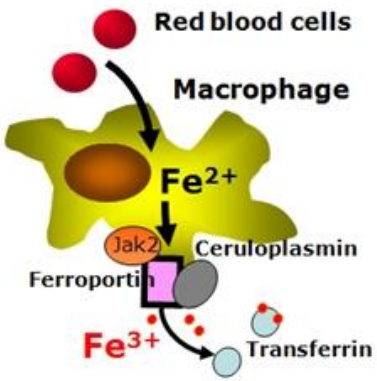
Ferrytyna krążąca

ok. 100 µg/L

Gospodarka żelazem a erytropoeza

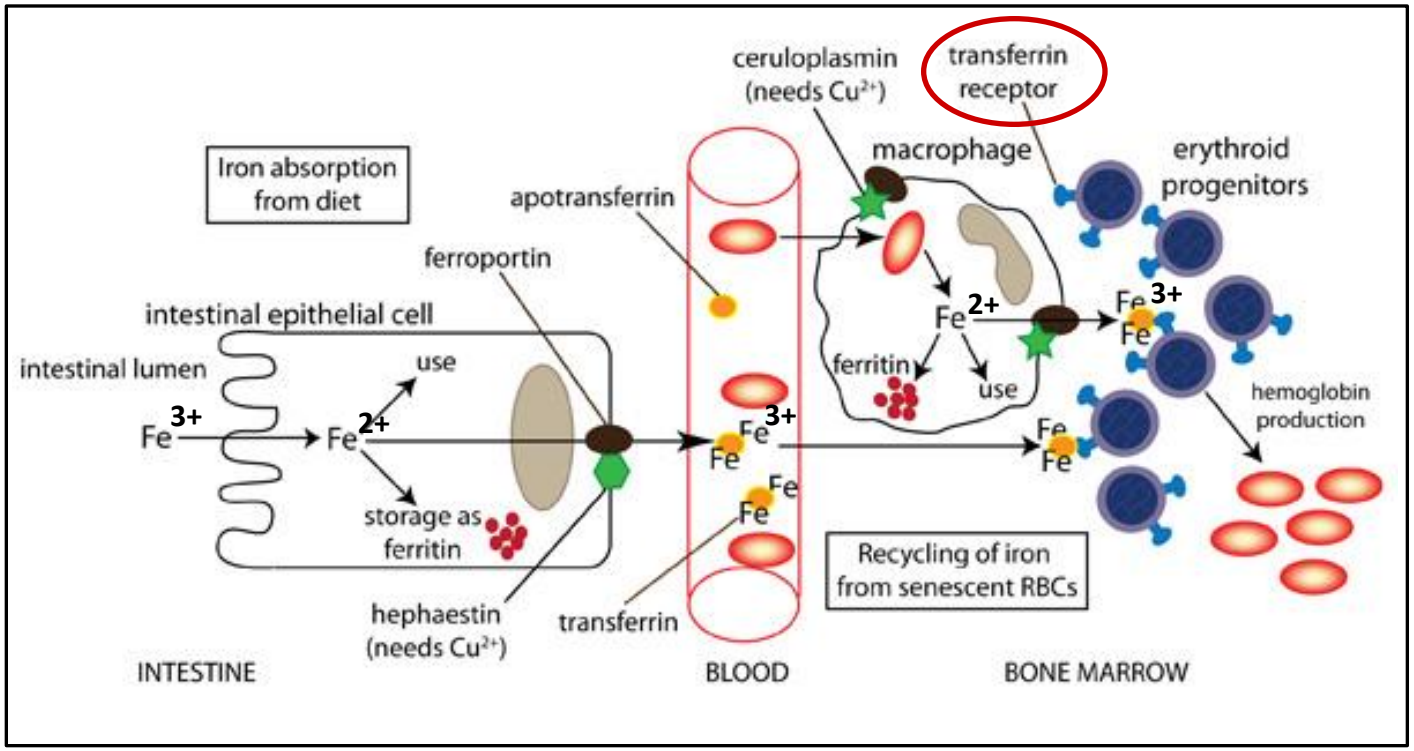


Wyspa erytroblastyczna w szpiku kostnym



Mariani R. et al., MJHID, 2009

- Ważną rolę w redystrybucji żelaza odgrywają <u>makrofagi układu siateczkowo-śródbłonkowego</u>, gdyż odzyskują żelazo ze starych, sfagocytowanych erytrocytów i są <u>głównym dostarczycielem żelaza dla erytropoezy</u>. Aby żelazo mogło związać się z transferyną musi w nich zostać utlenione przez **ceruloplazminę**.



http://ahdc.vet.cornell.edu/clinpath/modules/chem/iron.htm

Hepcydyna w regulacji gospodarki żelazowej

➢ Hepcydyna jest hormonem, który wiąże się z ferroportyną i wyzwala fosforylację jej reszt tyrozynowych, powodując jej internalizację i degradację w lizosomach.

➢ Przez usuwanie ferroportyny z błony komórkowej hepcydyna wyłącza komórkowy eksport żelaza w enterocytach i makrofagach.

↑ **hepcydyna**

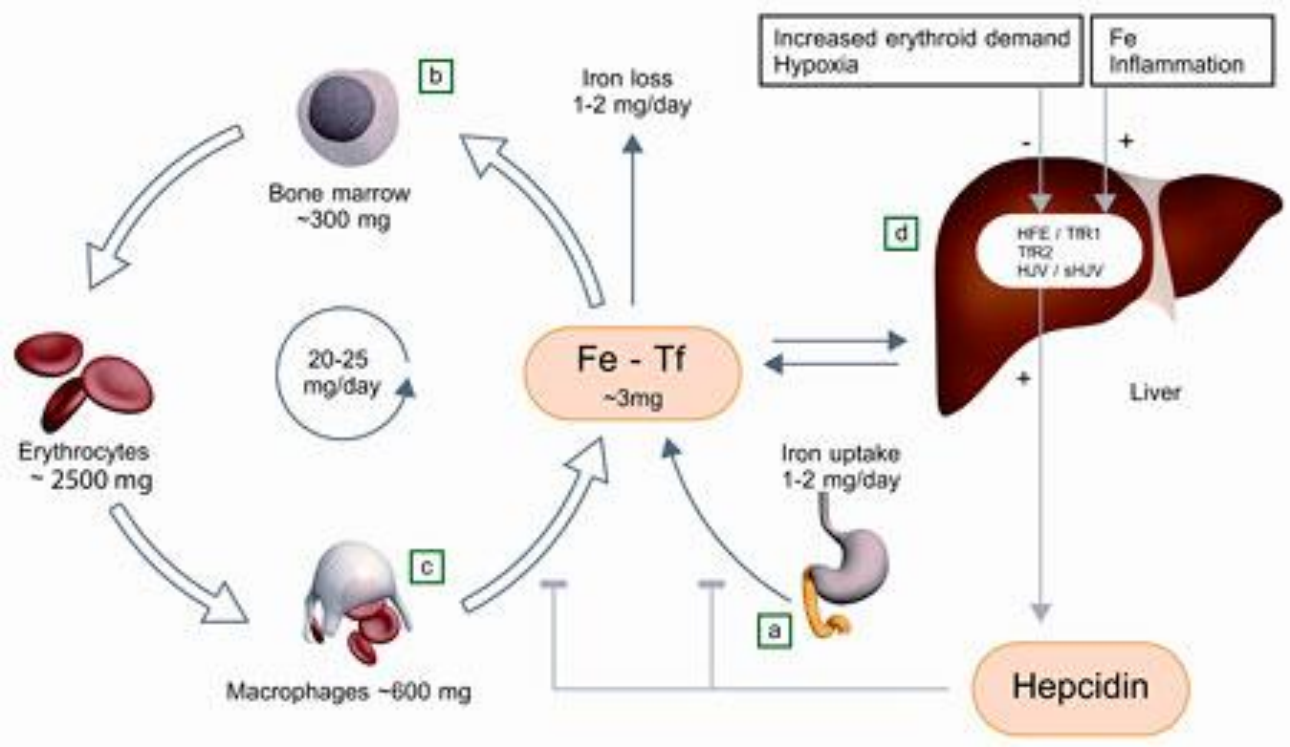
↓

↓ **ferroportyna**

↓

↓ **uwalniania żelaza przez enterocyty i makrofagi**

↓ **Fe we krwi**



Diagnostyka gospodarki żelazowej

- Stężenie żelaza zmienia się w ciągu doby (najwyższe jest rano, natomiast najniższe wieczorem), a także na przestrzeni dni, ponieważ zależy od suplementacji żelaza w diecie. Stężenie żelaza w surowicy waha się w granicach 70–200 µg/dl (13–36 µmol/l).

- Pomiar żelaza w surowicy obejmuje pulę żelaza związaną z transferyną. Stężenie transferyny jest bardziej stabilne, nie wykazuje istotnej dobowej zmienności.

- Oceniając gospodarkę żelazem, należy uwzględnić nie tylko jego stężenie w surowicy, ale także stężenie transferyny i stopień jej wysycenia żelazem (saturacja) w surowicy.

saturacja transferyny (%) = stężenie żelaza × 100/całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC)

Wartości prawidłowe w granicach 20–50%. Stopień saturacji transferyny zmniejsza się w przypadku niedoboru żelaza. TIBC wynosi prawidłowo 250–435 µg/dl (45–78 µmol/l).

TIBC (µmol/L) = stężenie transferyny (mg/L) × 0,025

- Obniżone stężenie ferrytyny jest dowodem wyczerpania zapasów żelaza . Prawidłowe lub podwyższone stężenie ferrytyny nie wyklucza niedoboru żelaza, gdyż ferrytyna jest białkiem ostrej fazy i jej stężenie zależy od wielu czynników.

- Rozpuszczalne receptory transferyny w surowicy.

Hemochromatoza

- Schorzenie charakteryzuje się <u>nadmiernym odkładaniem żelaza w tkankach i narządach</u>, co prowadzi do ich zniszczenia (marskość i nowotwory wątroby, choroby serca, cukrzyca).

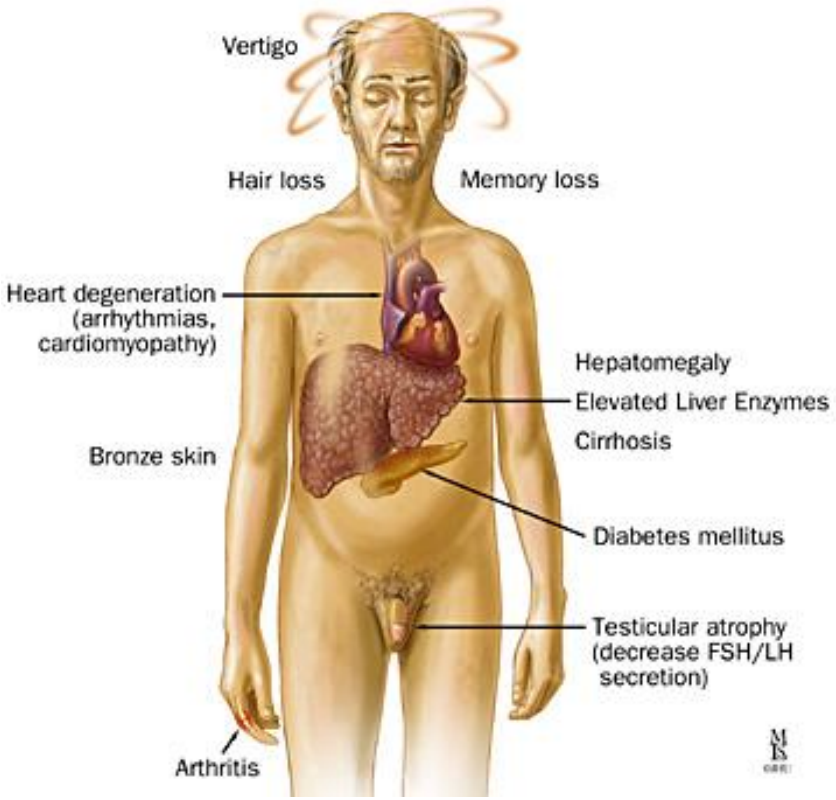
Hemochromatoza

pierwotna (dziedziczna)

dziedziczona autosomalnie recesywnie (w Europie 1 na 200 osób)

wtórna (nabyta)

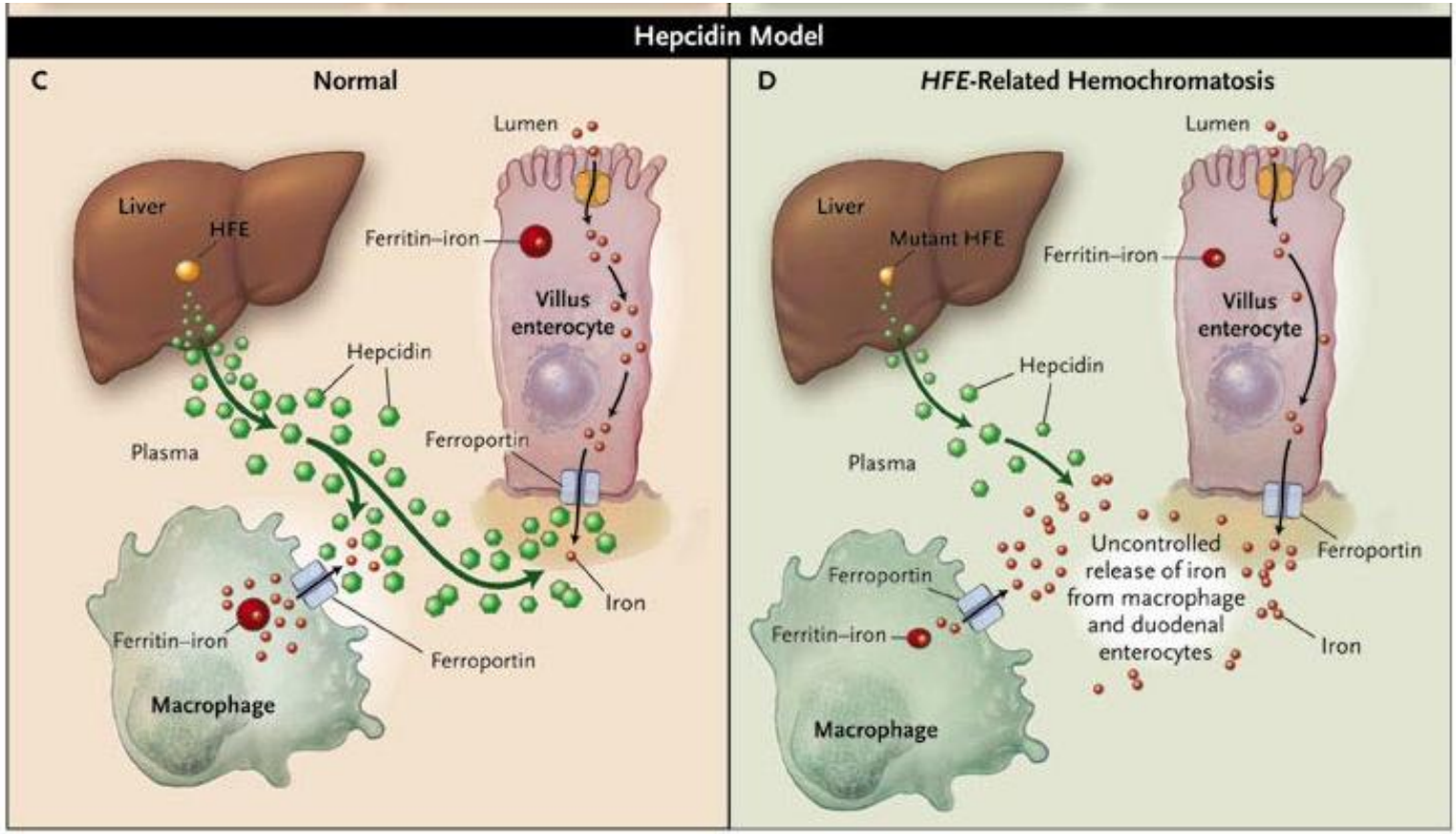
- nieefektywna erytropoeza
- duża liczba przetoczeń krwi
- podawanie doustnych preparatów żelaza



Hemochromatoza pierwotna

- Hemochromatoza jest skutkiem mutacji w genach kodujących białka regulujące gospodarkę żelazem: **HFE** (najczęstsza przyczyna) lub **hepcydyny** (rzadka, ale bardzo ciężka postać choroby)

- **HFE** to białko tworzące kompleks z receptorem transferyny (TfR1), które reguluje ekspresję hepcydyny.



http://www.humpath.com/spip.php?article1825

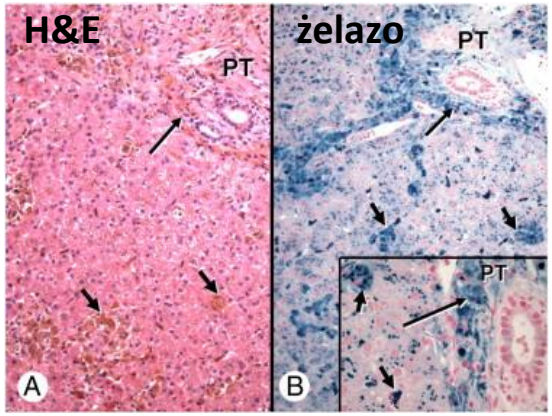
Diagnostyka i leczenie hemochromatozy

Diagnostyka:

1 Parametry krwi:

Fe
Saturacja transferyny
Ferrytyna w surowicy

2 Biopsja wątroby



3 Test wydalania deferoksaminy

- **Deferoksamina** to związek chelatujący żelazo tworzący ferroksaminę.
- Po domięśniowym podaniu 10 mg/kg m.c. oznacza się stężenie żelaza i kreatyniny w dobowej zbiórce moczu.

Leczenie:

- Unikanie alkoholu i pokarmów o dużej zawartości żelaza
- Upusty krwi – najefektywniejsza metoda usunięcia z organizmu nadmiaru żelaza
- Środki chelatujące żelazo (deferoksamina)

Niedokrwistość - stopień nasilenia i objawy

Niedokrwistość jest stanem patologicznym, wynikającym z dysproporcji między zapotrzebowaniem organizmu na tlen a ograniczonymi możliwościami krwinek czerwonych do zaopatrywania narządów w tlen.

Stopień nasilenia niedokrwistości	Stężenie hemoglobiny	
Stopień 0 (norma)	≥ 11,0 g/dl	W granicach normy
Stopień I (łagodna)	9,5–10,9 g/dl	10,0 g/dl — dolna granica normy
Stopień II (umiarkowana)	8,0–9,4 g/dl	8,0–10,0 g/dl
Stopień III (ciężka)	6,5–7,9 g/dl	
Stopień IV	< 6,5 g/dl	

WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; NCI (*National Cancer Institute*) — Narodowy Instytut Raka

Chełstowska& Warzocha, Onkologia w praktyce klinicznej, 2006

Patofizjologiczny podział niedokrwistości

1. Niedokrwistość związana z zaburzeniami produkcji erytrocytów:
   A. niedoborowa:
   — z niedoboru żelaza (syderopeniczna);
   — z niedoboru witaminy B_{12} lub kwasu foliowego (megaloblastyczna),
   B. inne:
   — niedokrwistość aplastyczna (czystoczerwonokrwinkowa lub aplazja szpiku);
   — niedokrwistość syderoblastyczna;
   — niedokrwistość chorób przewlekłych;
   — hemoglobinopatie;
   — niedokrwistość z wyparcia w przebiegu zespołów mielo- i limfoproliferacyjnych lub przerzutów nowotworowych do szpiku.

2. Niedokrwistość związana z utratą krwi.

3. Niedokrwistość związana ze skróceniem czasu przeżycia erytrocytów:
   A. wrodzone defekty wewnątrzkrwinkowe:
   — enzymopatie (niedobór kinazy pirogronianowej, niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej);
   — defekty błonowe (sferocytoza wrodzona);
   — hemoglobinopatie (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa),
   — talasemie,
   B. defekty zewnątrzkrwinkowe:
   — immunohemoliza (auto- i alloimmunologiczna);
   — mikroangiopatia;
   — sekwestracja krwinek czerwonych (hipersplenizm).

Chełstowska& Warzocha, Onkologia w praktyce klinicznej, 2006

Kliniczny podział niedokrwistości

Niedokrwistości przebiegające ze zmniejszoną produkcją erytrocytów

Niedokrwistość mikrocytowa
(MCV <80 μm^3)

- ❑ Niedobór żelaza
- ❑ Niedokrwistość syderoblastyczna
- ❑ Choroby przewlekłe (przewlekła utrata krwi, upośledzone wchłanianie)
- ❑ Talasemie

Niedokrwistość normocytowa
(MCV w normie)

- ❑ Pierwotne uszkodzenie szpiku kostnego:
  - niedokrwistość aplastyczna
  - osteomielofibroza
  - nabyte aplazje układu czerwonokrwinkowego
- ❑ Wtórne uszkodzenie szpiku kostnego:
  - mocznica
  - zaburzenia endokrynologiczne
  - HIV
  - choroby przewlekłe

Niedokrwistość makrocytowa
(MCV >94 μm^3)

- ❑ Niedokrwistości megaloblastyczne:
  - niedobór witaminy B_{12}
  - niedobór kwasu foliowego
  - niedokrwistości polekowe
  - zespół mielodysplastyczny
- ❑ Niedokrwistości niemegaloblastyczne:
  - choroby wątroby
  - niedoczynność tarczycy

Skotnicki & Nowak, Podstawy hematologii dla studentów i lekarzy, Medycyna Praktyczna, 1998

Kliniczny podział niedokrwistości –cd.

Niedokrwistości przebiegające ze zwiększoną produkcją erytrocytów

Ostra utrata krwi

Hemoliza

- o podłożu immunologicznym
- mechanicznym – sztuczne zastawki serca
- wrodzone niedokrwistości hemolityczne
  - hemoglobinopatie
  - niedobory enzymatyczne
  - zaburzenia kształtu erytrocytów, np. sferocytoza
  - niestabilna Hb
- nabyte uszkodzenia błony komórkowej
- infekcje – *Clostridium*, malaria

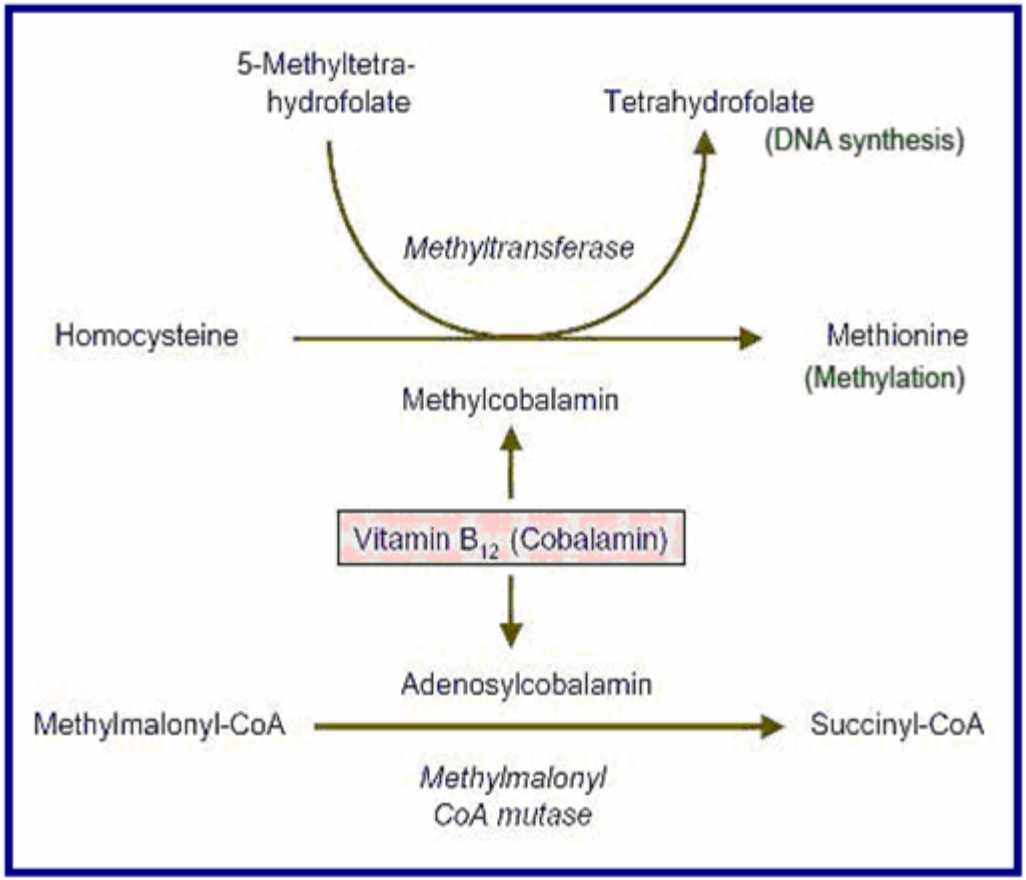
Zwiększona sekwestracja śledzionowa

Skotnicki & Nowak, Podstawy hematologii dla studentów i lekarzy, Medycyna Praktyczna, 1998

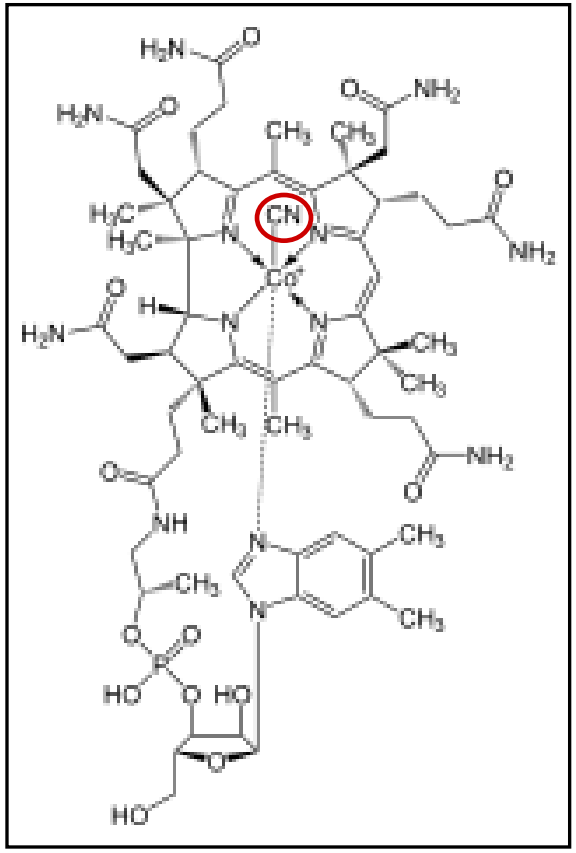
Rola witaminy B_{12} w organizmie

Witamina B_{12} jest bardzo ważnym <u>koenzymem</u> w reakcjach metylacji w organizmie:

Figure 1: The Biochemical Role of Cobalamin

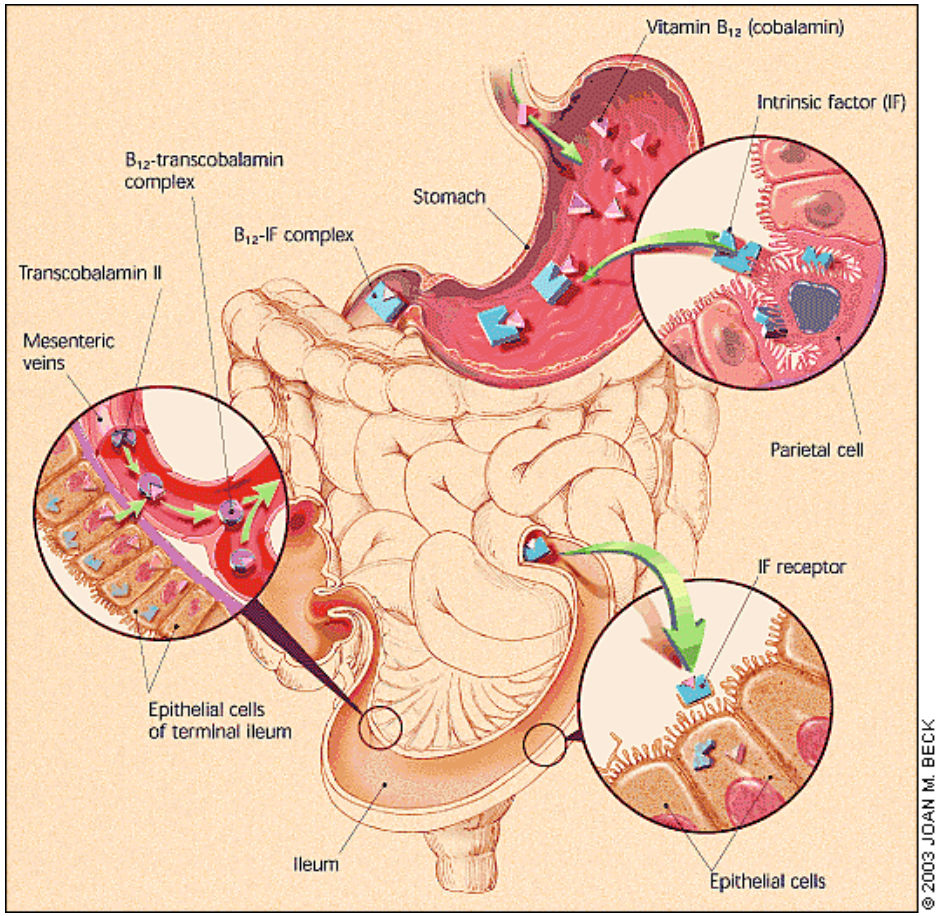


Cyjanokobalamina



Wchłanianie witaminy B_{12}

➢ U człowieka wit. B_{12} powstaje w symbiozie z bakteriami układu pokarmowego. Następuje to jednak dopiero w dystalnych częściach układu trawiennego, to jest w jelicie grubym, gdzie witaminy nie podlegają już wchłanianiu i wszystko co wyprodukują bakterie, zostaje wydalone wraz z kałem. Dlatego głównym źródłem wit. B_{12} jest pokarm.



➢W organizmie wit. B_{12} jest uwalniana w żołądku pod wpływem kwasu solnego i enzymów żołądkowych (pepsyny). Jednak wolna witamina narażona byłaby na szkodliwe, niszczące działanie enzymów trzustkowych i bakterii w jelicie cienkim. Dlatego jeszcze w żołądku wiązana jest przez tzw. **czynnik wewnętrzny Castle'a**. Chorzy na **chorobę Addisona-Biermera** nie wytwarzają tego czynnika (brak wchłaniania wit. B_{12}).

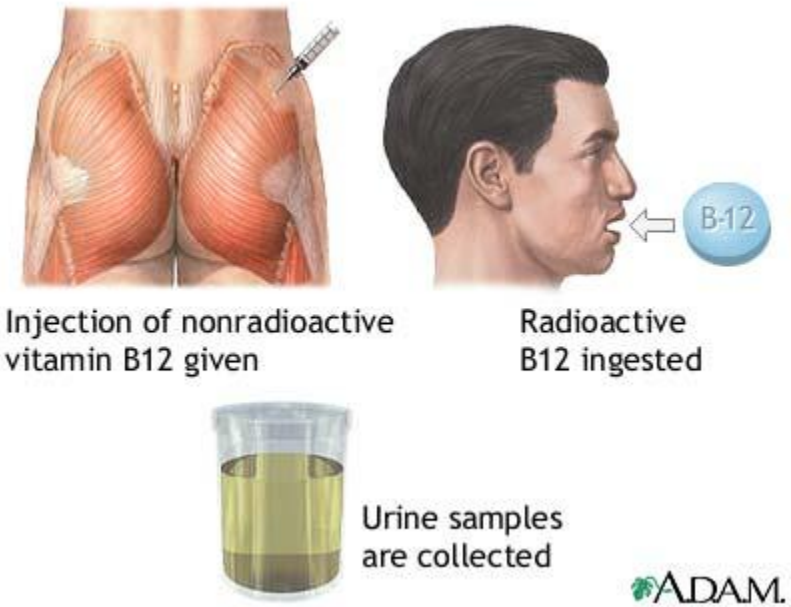
➢ Kompleks witamina + czynnik wewnętrzny (IF) swobodnie przechodzi przez początkowy odcinek jelita cienkiego i wchłania się do krwiobiegu razem z tzw. **transkobalaminą** - białkiem transportowym.

Badanie wchłaniania witaminy B_{12} w teście Schillinga

- Test pozwalający ocenić wchłanianie witaminy B_{12} z przewodu pokarmowego na podstawie jej wydalania z moczem.

- Jest pośrednią metodą ustalenia obecności czynnika wewnętrznego (IF) w soku żołądkowym.

- Test polega na podaniu *p.o.* 1 µg wit. B_{12} znakowanej radioaktywnie ^{57}Co lub ^{58}Co i określeniu radioaktywności moczu będącej miarą wydalania związku w ciągu 24 h.



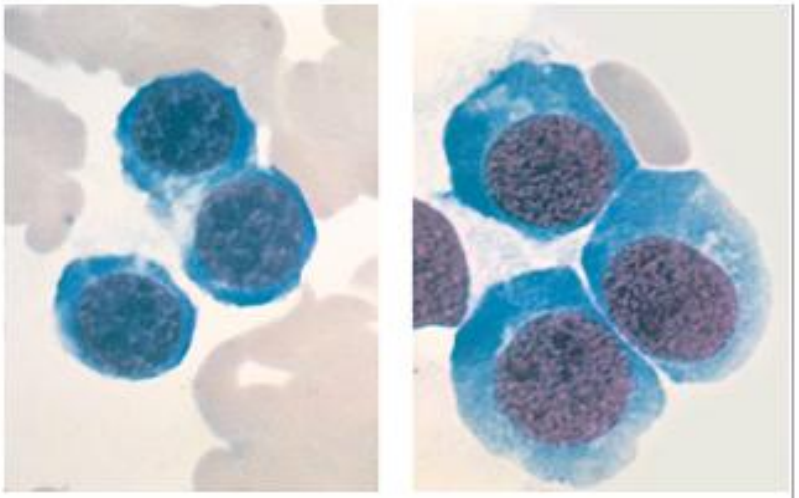
- Równocześnie w celu pełnego wysycenia białek wiążących podaje się 1000 µg wit. B_{12} *i.m.* nie znakowanej.

- Normalnie wydala się z moczem 10-40% podanej doustnie dawki witaminy, a w niedokrwistości złośliwej obserwuje się niemal całkowity brak wchłaniania.

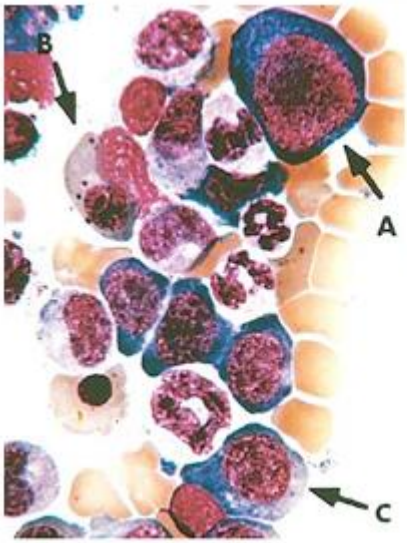
- W drugiej fazie testu witaminę B_{12} podaje się łącznie z czynnikiem wewnętrznym (IF) – w niedokrwistości Addisona i Biermera obserwuje się znaczący wzrost wchłaniania.

Niedokrwistość megaloblastyczna

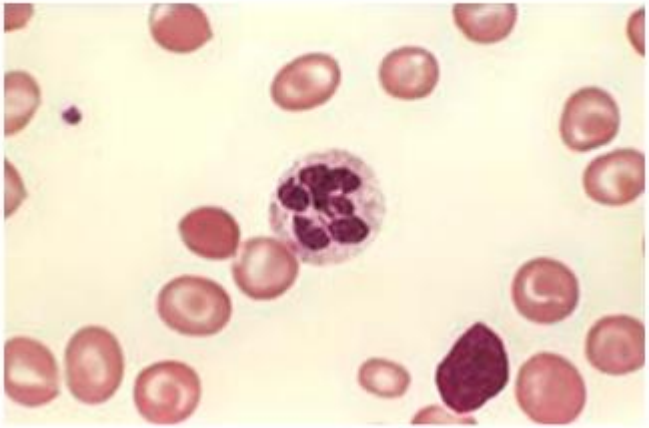
Niedobór witaminy B_{12}



Comparison of normoblasts (*left*) and megaloblasts (*right*). The megaloblasts are larger, have relatively immature nuclei with finely reticulated chromatin, and have an abundant basophilic cytoplasm



Megaloblastic anemia (bone marrow aspirate). A to C, Megaloblasts in various stages of differentiation



Erytroblasty megaloblastyczne są większe od prawidłowych i mają większy indeks cytoplazma-jądro .

Diagnostyka różnicowa niedokrwistości

Tabela 11-2 Porównanie niedokrwistości z niedoboru żelaza i niedokrwistości skojarzonych z talasemią mikrocytową lub niedokrwistością chorób przewlekłych

	Niedokrwistość z niedoboru żelaza	Niedokrwistość chorób przewlekłych	Niedokrwistość z niedoboru żelaza skojarzona z niedokrwistością chorób przewlekłych	Talasemia mikrocytowa	Skojarzenie niedokrwistości z niedoboru żelaza i talasemii mikrocytowej
MCV	↓	N lub ↓	↓	**Bardzo ↓**	Bardzo ↓
RDW	↑	↑ lub N	↑	↑ lub N	↑
Liczba RBC	↓	↓	↓	**N lub ↑**	N lub ↓
Żelazo w surowicy	↓	↓	↓	N	↓
Ferrytyna w surowicy	↓	**↑ lub N**	N lub ↑	N	↓
Barwienie szpiku na obecność żelaza	↓ do 0	N lub ↑	↓ do 0	N	↓ do 0
TIBC	↑	↓	↑ lub N	**N**	↑
Elektroforeza Hb	N	N	N	**Ab**[a]	**Ab**[a]
sTfR	↑	**N**	↑	↑	↑

0 – brak; Ab – nieprawidłowe; ↓ – obniżone; ↑ – podwyższone; N – prawidłowe; MCV – średnia objętość krwinki czerwonej; RDW – rozpiętość rozkładu objętości krwinek czerwonych; RBC – krwinka czerwona; TIBC – całkowita zdolność wiązania żelaza; Hb – hemoglobina; sTfR – rozpuszczalny receptor transferyny. Gruba czcionka wskazuje najbardziej istotne różnice.
[a] Elektroforeza hemoglobiny nieprawidłowa w beta-talasemii, ale nie w alfa-talasemii.

- W diagnostyce różnicowej niedokrwistości wykorzystuje się wywiad chorobowy oraz wyniki badania przedmiotowego i badań dodatkowych.
- Tylko w rzadkich przypadkach konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań specjalistycznych, w tym biopsji szpiku i biochemicznych badań enzymatycznych.
- Właściwe rozpoznanie różnicowe niedokrwistości jest podstawą skuteczności jej dalszego leczenia.

Jacques Wallach, Interpretacja badań laboratoryjnych. Medipage, 2011

Leczenie niedokrwistości

- Leczenie niedokrwistości bardzo różni się w zależności od jej rodzaju i ogólnego stanu zdrowia pacjenta → <u>ustalić przyczynę</u>

- Doustne preparaty żelaza (np. Ascofer, Actiferol) – w niedokrwistości z niedoboru żelaza

- Domięśniowe podawanie wit. B_{12} – w niedokrwistości megaloblastycznej z niedoboru wit. B_{12}

- Doustne preparaty wit. B_{12} w połączeniu z IF – w niedokrwistości Addisona i Biermera; niestety preparaty te są mało skuteczne i często immunogenne

- Leki immunosupresyjne (glikokortykosteroidy, cytostatyki) - w niedokrwistościach autoimmunologicznych

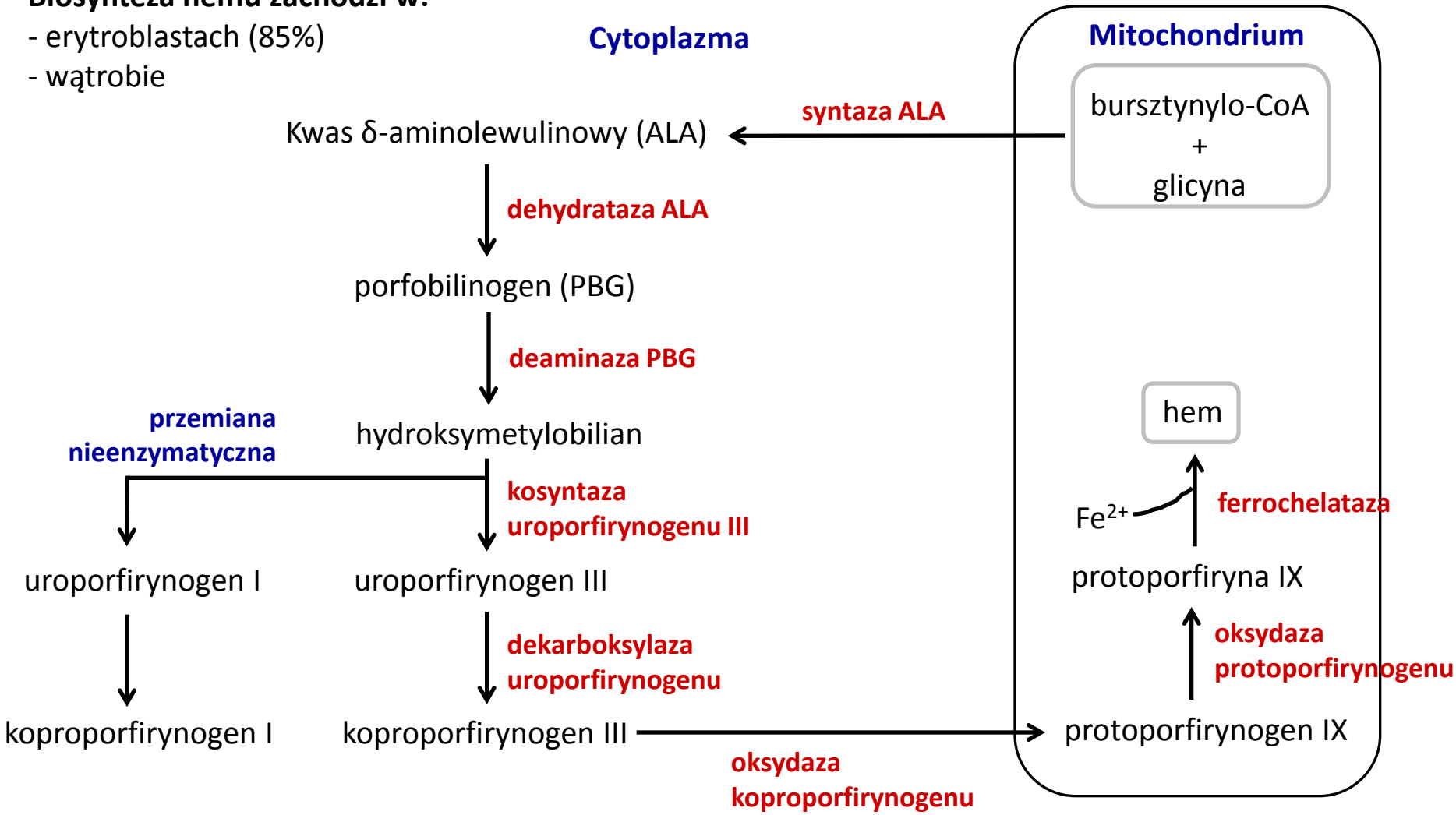
- Transfuzje krwi - w niedokrwistościach autoimmunologicznych

- Przeszczep szpiku – w niedokrwistości aplastycznej

- Leczenie choroby podstawowej (zakażenie, zapalenie, nowotwór) – w niedokrwistości chorób przewlekłych

Biosynteza hemu

Biosynteza hemu zachodzi w:
- erytroblastach (85%)
- wątrobie



Porfirie

- Porfirie to grupa dziedzicznych chorób metabolicznych spowodowanych przez defekty enzymów biorących udział w syntezie hemu.

- Schorzenia te związane są ze zwiększonym tworzeniem, gromadzeniem i wydalaniem z moczem i kałem porfiryn lub ich prekursorów.

- W zależności od rodzaju defektu enzymatycznego – zaburzenia neurologiczne, nudności, wymioty, bóle brzucha, niedrożność jelit, fotouczulenie, zmiany skórne (pęcherze, blizny, rumień, obrzęk), anemia hemolityczna.

- Diagnostyka opiera się na oznaczeniu porfiryn i ich metabolitów w moczu, kale, erytrocytach i osoczu, poprzez fluorescencyjne badanie przesiewowe osocza, przez pomiar aktywności enzymu oraz testy genetyczne.

- Ponad 80% heterozygot jest bezobjawowych.

Schemat wydalania porfiryn i ich prekursorów w zależności od typu porfirii

SZLAK SYNTEZY HEMU	ENZYM	TYP PORFIRII	ALA	PBG	URO	KOPRO	PROTO
glicyna + bursztynylo-CoA							
↓	syntaza kwasu delta-aminolewulinowego						
kwas deltaaminolewu-linowy (ALA)							
↓	dehydrataza kwasu delta-aminolewulinowego	porfiria z niedo-boru ALA-dehydratazy (ADP)	+ (mocz)	N (mocz)	+ (mocz) N (kał)	+ (mocz) + (kał)	+ (kał)
porfobilinogen (PBG)							
↓	deaminaza porfobi-linogenu	ostra porfiria przerywana (AIP)	+ (mocz)	+ (mocz)	+ (mocz) N/+ (kał)	+ (mocz) N/+ (kał)	N/+ (kał)
hydroksymetylobilan							
↓	kosyntetaza uropor-fobilinogenu	wrodzona porfi-ria erytropo-etyczna (CEP)	+ (mocz)	+ (mocz)	+ (mocz)	+ (mocz)	
uroporfirynogen (URO)							
↓	dekarboksylaza uroporfobilinogenu	porfiria późna skórna (PCT)*			+ (mocz) + (kał)	+ (mocz) + (kał)	
koproporfirynogen (KOPRO)							
↓	oksydaza kopropor-fobilinogenu	dziedziczna koproporfiria (HC)* HCP	N/+ (mocz)	N/+ (mocz)	+ (mocz) + (kał)	+ (mocz) + (kał)	N/+ (kał)
protoporfirynogen (PROTO)							
↓	oksydaza protopor-firynogenu	porfiria miesza-na (VP)*	+ (mocz)	+ (mocz)	+ (mocz) N (kał)	+ (mocz) + (kał)	+ (kał)
protoporfiryna							
↓	ferrochelataza	protoporfiria erytropoetyczna (EPP)					+ (kał)
hem							

HEP – porfiria wątrobowo erytropoetyczna

Wasilewski & Windyga, Acta Haematologica Polonica 2010

Leczenie porfirii

- Porfiria wrodzona jest nieuleczalna.

- Podawanie we wlewie **hematyny** (roztwór bardzo niestabilny, często powoduje zapalenie żyły) lub **argininianu hemu** (lepszy preparat) skutkujących zmniejszeniem syntezy porfiryn - w ADP, AIP, HCP i VP.

- Unikanie słońca (filtry), urazów skóry i infekcji - CEP, HEP i EPP.

- Upusty krwi – w PCT

- Unikanie czynników i leków wywołujących napady porfirii (alkohol, estrogeny, barbiturany, sulfonamidy)