Aspekty kliniczne i laboratoryjne spadku stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej

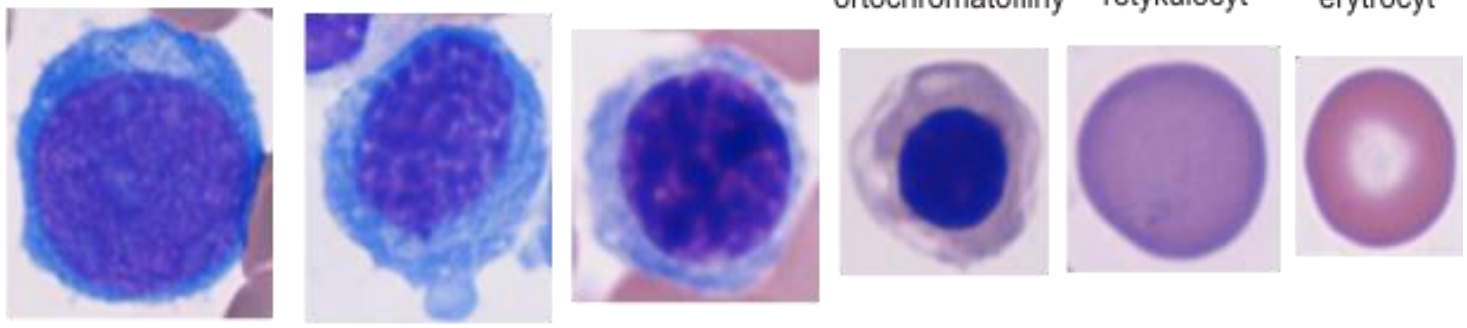
Szymon Fornagiel
Specjaistyczny Szpital
im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu

Katowice, 28.10.2023

Anemie – konspekt prezentacji

- 0. Fizjologia
  - 0. Erytropoeza
  - 1. Metabolizm żelaza
  - 2. Metabolizm wit. B12 i folianów
  - 3. Rozpad erytrocytów
- 1. Definicja i podziały
  - 0. Klasyfikacja etiologiczno - patogenetyczna
  - 1. Klasyfikacja morfologiczna
- 2. Epidemiologia
  - 0. Anemia w ogólnej populacji
  - 1. Anemia w populacji osób starszych
  - 2. Anemia u dzieci
- 3. Hipo-regeneracyjne
  - 0. Wrodzone zespoły niewydolności szpiku
  - 1. Aplastyczne
  - 2. Niedoborowe
    - 0. Sideropeniczne
    - 1. Z niedoboru wit. B12 i/lub folianów
    - 2. Z niedoboru erytropoetyny
- 4. Hiper-regeneracyjne
  - 0. Krwawienie
  - 1. Hemoliza
    - 0. Immunologiczna
      - 0. Autoimmunolohiczna
      - 1. Alloimmunologiczna
    - 1. Nieimmunologiczna
      - 0. Membranopatie
      - 1. Enzymopatie
      - 2. Hemoglobinopatie
- 5. Mieszane(=wieloczynnikowe)
  - 0. ACD
  - 1. PNH
  - 2. W chorobach wątroby
- 6. Algorytmy diagnostyczne
  - 0. Przewlekłej anemii

0.0. Erytropoeza



czas powstawania	60 h		30 h	50 h	48 h	188 h
ekspresja m-RNA dla globiny	+	+	+++	+++++	++	-
zawartość hemoglobiny	+/-	+	+++	+++++	+++++	+++++
Epo-receptor	++	++	+/-	+/-	-	-
TfR (Cd71)	+++	+++	+++++	++	+	-

1. DEFINICJA I PODZIAŁY

1. Definicja niedokrwistości

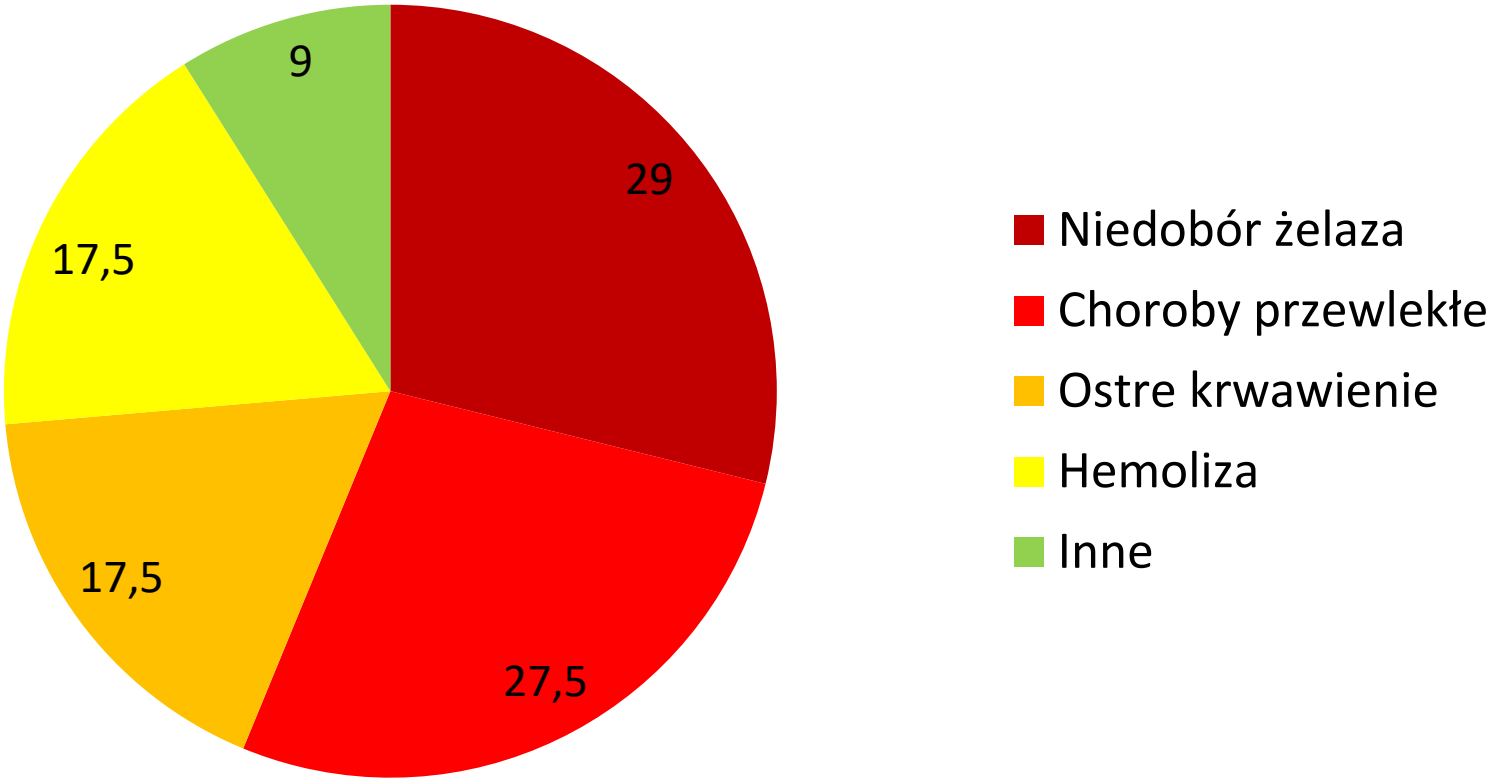
- Częste zjawisko, szczególnie u młodych kobiet i **w populacji geriatrycznej;** rosnący problem zdrowia publicznego w krajach rozwijających się
- Definicja wg WHO: Hb < **12**g/l u **kobiet**, Hb < **13**g/l u **mężczyzn**
- Tzw. „stany pseudo-anemiczne”: ← Hb rozcieńczona w zwiększonej objętości osocza
  - ciąża,
  - niewydolność krążenia,
  - Hiperproteinemia
  - „anemia” sportowców
- (ale: odwodnienie → „zagęszczenie”: tu Hb prawidłowa mimo obniżonej masy krwinek czerwonych)

1. Klasyfikacje niedokrwistości

- 1.0. Etiologiczna
  - Niedobór Fe
  - Niedobór witaminy b12, kwasu foliowego
  - AA
  - ACD
  - Anemia hemolityczna
- 1.1. Morfologiczna
  - Mikro-, makro-, normocytarny

2. EPIDEMIOLOGIA ANEMII

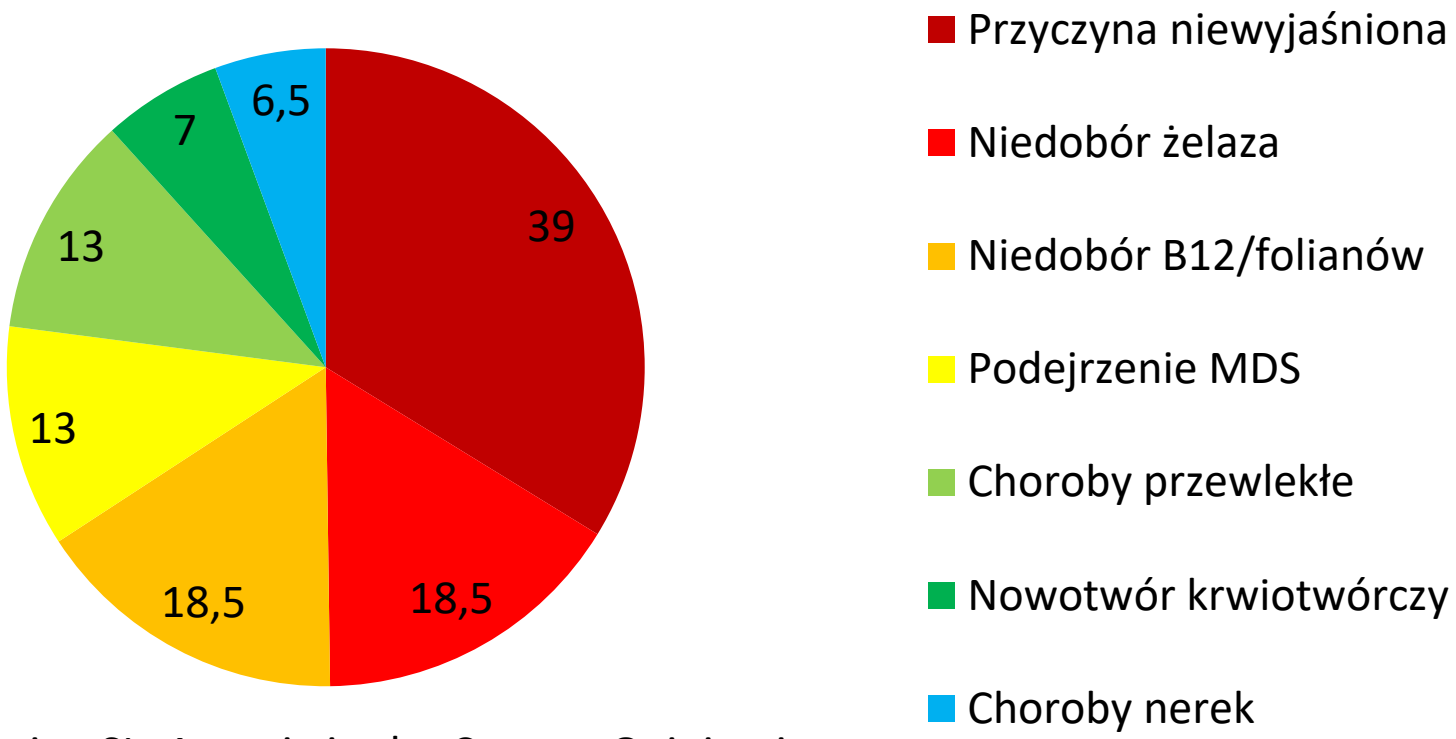
2.0. Przyczyny niedokrwistości [%]



Beris P, Tobler A: Differnetial diagnosis of anemia. Schweiz Rundsch Med. Prax 1997, 86: 1684-1686

2.1. Przyczyny niedokrwistości u osób **starszych** [%]

Analiza porównawcza badań epidemiologicznych na dużych grupach pacjentów w USA - podano wartości średnie



Pang WW, Schrier, SL: Anemia in the Current Opinion in Hematology:
May 2012 - Volume 19 - Issue 3: 133–140

3. ANEMIE HIPO-REGENERACYJNE

Niedokrwistości **hypoproliferacyjne** (=aregeneracyjne) – upośledzona produkcja erytrocytów

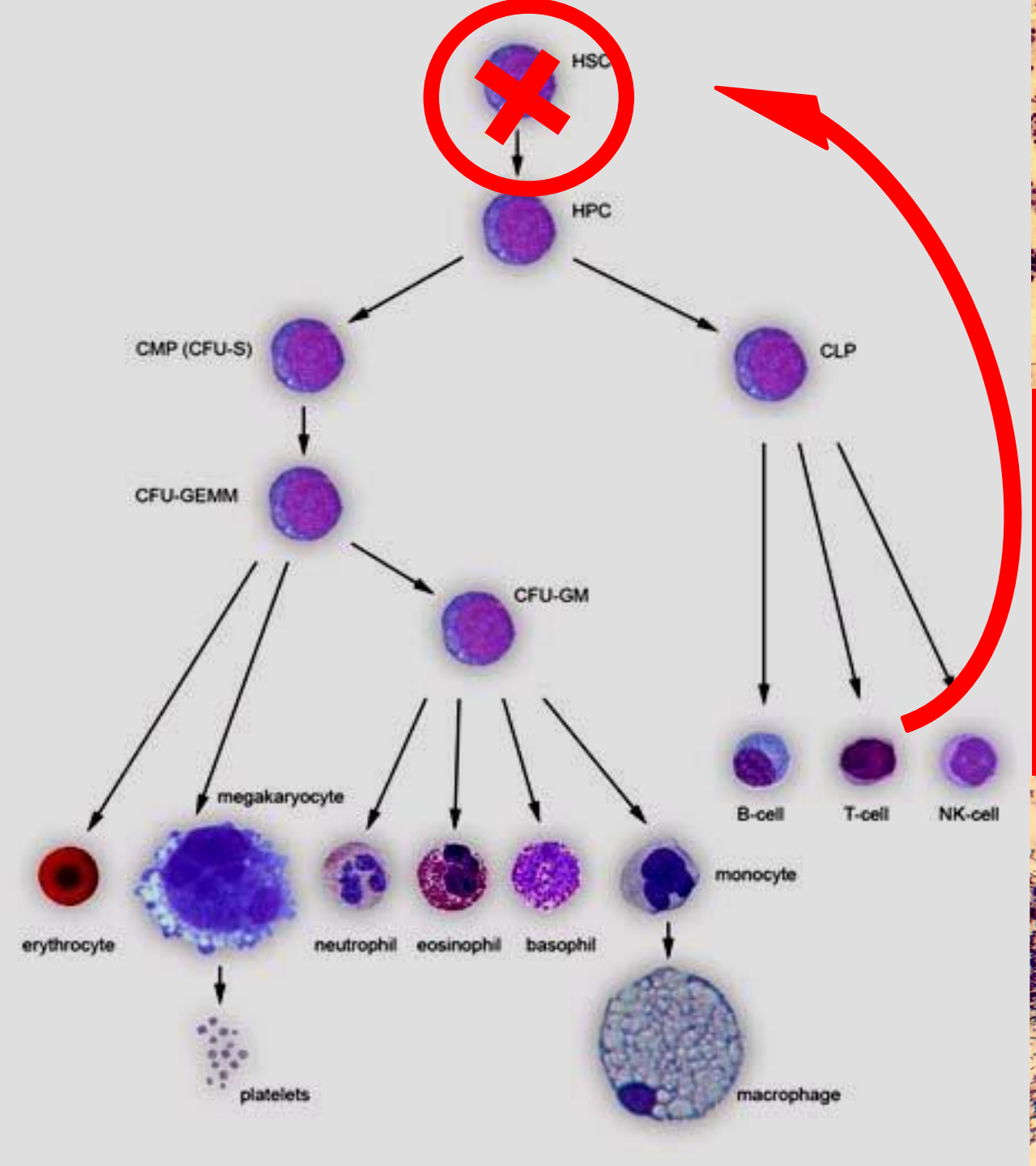
- Wywołane <u>niedoborem witamin / mikroelementów</u>
  - Niedokrwistość z niedoboru żelaza
  - Niedokrwistość chorób przewlekłych / zapalnych (zaburzenie utylizacji żelaza)
- <u>Megaloblastyczne</u>
  - Niedobór witaminy B12
  - Niedobór kwasu foliowego
  - Inne przyczyny niedokrwistości megaloblastycznej
  - Niemielodysplastyczne niedokrwistosci syderoblastyczne (=syderoachrestyczne)
  - Niedokrwistość z niedożywienia i głodu
  - Niedokrwistość u maratończyków

Niedokrwistości **hypoproliferacyjne** (=aregeneracyjne) – upośledzona produkcja erytrocytów – c. d.

- Wynikające z dysfunkcji różnych narządów
  - Przewlekła choroba nerek
  - Endokrynopatie
  - Zaburzenia przewodu pokarmowego
  - Choroby wątroby
- Niedomoga szpiku kostnego
  - Niedokrwistość czysto-czerwonokrwinkowa (*pure red cell aplasia*)
  - Aplazja szpiku (ciężka anemia aplastyczna, *severe aplastic anemia*)

Niedokrwistości **hypoproliferacyjne** (=aregeneracyjne) – upośledzona produkcja erytrocytów – c. d. (2)

- Niedokrwistość wtórna do nacieczenia szpiku komórkami nowotworowymi (np. ostra białaczka, ziarnica złośliwa, przerzuty guzów litych) lub zmian w podścielisku szpiku kostnego (np. choroby spichrzeniowe, osteomielofibroza)
- Niedokrwistości o wieloczynnikowym podłożu
  - Niedokrwistość w ciąży
  - Niedokrwistość wieku podeszłego
  - Niedokrwistość w chorobie nowotworowej
  - Niedokrwistość związana z infekcją HIV
  - Niedokrwistość sportowców


HSC
HPC
CMP (CFU-S)
CLP
CFU-GEMM
CFU-GM
megakaryocyte
B-cell
T-cell
NK-cell
monocyte
erythrocyte
neutrophil
eosinophil
basophil
platelets
macrophage

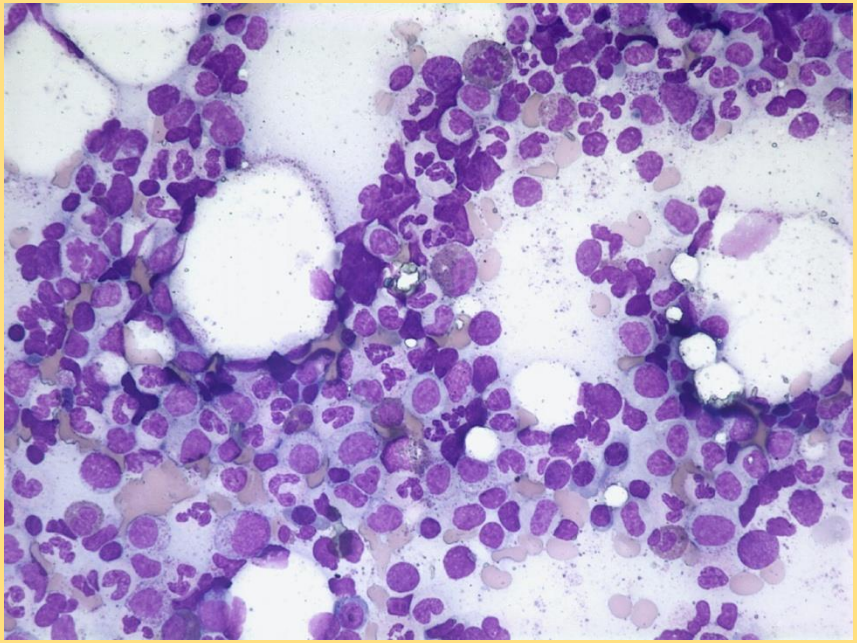
Niedokrwistość czysto-czerwonokrwinkowa

Pure red cell aplasia (PRCA)

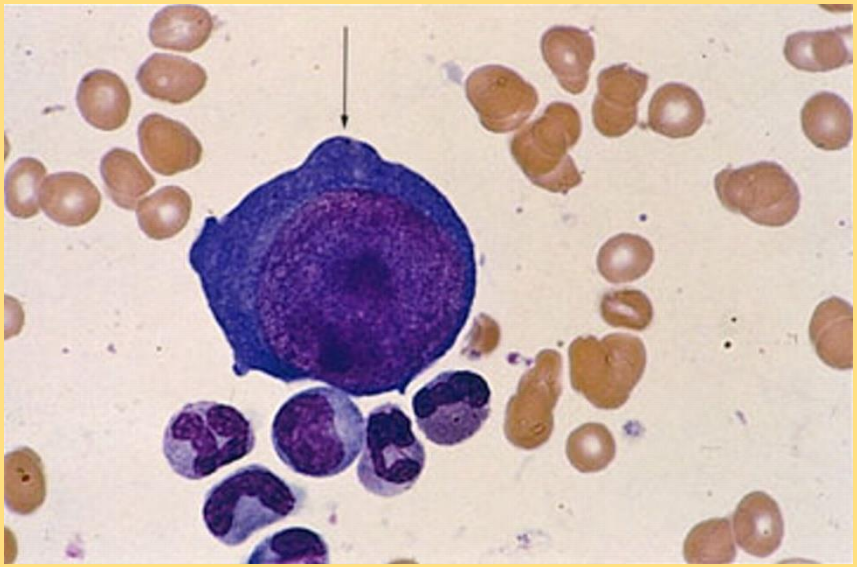
Niedokrwistość czysto-czerwonokrwinkowa

(Pure ed cell aplasia, PRCA)

Hipoplazja erytroblastów



Proerytroblast olbrzymi w infekcji parvowirusem B19



Niedokrwistość czysto-czerwonokrwinkowa *(Pure ed cell aplasia, PRCA)*

- Synonimy: erytroblastopenia, agenezja układu czerwonokrwinkowego
- Rzadka choroba
- Ważne, aby prawidłowo rozpoznać, ponieważ jest chorobą często uleczalną

Niedokrwistość czysto-czerwonokrwinkowa *(PRCA)*

- Niedokrwistość z prawidłowym lub zwiększonym MCV
- Retikulocytopenia (< 10 000/ul)
- Liczba płytek krwi prawidłowa
- Liczba leukocytów prawidłowa
- Szpik kostny:
  - Prawidłowa komórkowość
  - Niski odsetek erytroblastów (<5%)

Niedokrwistość czysto-czerwonokrwinkowa *(PRCA)* – diagnostyka różnicowa – c.d.

- Początkowa manifestacja MDS
- Nie można pomylić PRCA z MDS – tu:
  - Dysmielopoeza
  - Dysmegakariocytopoeza
  - Nieprawidłowości cytogenetyczne

Klasyfikacja *PRCA*

- Wrodzone: niedokrwistość Diamonda-Blackfana *(Diamond-Blackfan Anemia, DBA)*

- Nabyte: patofizjologia bardzo różnorodna
  - Wirusowa
  - Toksyczna
  - Preleukemia
  - Immunologiczne zahamowanie erytropoezy:
    - Humoralne
    - Komórkowe

Podsumowanie *PCRA*

- Jest rzadką chorobą, obarczającą pacjenta poważnymi konsekwencjami
- Kluczowe jest właściwe rozpoznanie choroby
- Należy rozróżnić defekt komórki pnia od PCRA mediowanej immunologicznie
- W leczeniu PCRA skuteczne okazały się: immunoglobuliny ludzkie i.v., kortykosteroidy, cyklosporyna A, cyklofosfamid
- Jeśli profil immunologiczny – leczenie jest skuteczne

3. ANEMIE HIPO-REGENERACYJNE

3.2. NIEDOBOROWE

ANEMIA SYDEROPENICZNA

Niedobór żelaza - definicje

Kolejne stadia niedoboru żelaza

- Erytropoeza w warunkach niedoboru żelaza, lub czynnościowy niedobór żelaza
- Zubożenie zapasów żelaza
- Niedokrwistość z niedoboru żelaza

Niedobór żelaza

- I faza – **zubożenie magazynów tkankowych** (ferrytyna < 20 µg/L; Hb – N; transferryna 3,6-3,8 g/L)
- II faza – **utajony niedobór** (ferrytyna < 12-20 µg/L; Hb – N; transferryna > 3,8 g/L)
- III faza – **klinicznie jawna** (ferrytyna < 12 µg/L; transferryna > 3,8 g/L; **anemia syderopeniczna**)

Grupy największego ryzyzka:
Nastolatki, krwiodawcy, wegeterianie, kobiety, osoby starsze

Niedobór żelaza – znaczna częstostliwość występowania tej nieprawidlowości szczególnie u kobiet w wieku od 16 do 45 lat

W tym: 37% kobiet 16-24 lat, 42.4% 35-44 lata (głównie obficie miesiączkujące),

50-60% kobiet w ciąży (około 37% kobiet w wieku rozrodczym ma zdiagnozowana anemie z niedoboru żelaza, bądź zapasy tergo pierwiastka są bardzo niewielkie)

Po porodzie 62% kobiet ma stwierdzona anemie poporodowa
W trakcie ciąży anemia (występuje) u około 60% kobiet (anemia uwarunkowana wieloczynnikowo)

Konsekwencje dla matki: przedwczesny poród, ryzyko krwawień, deficyty immunologiczne,
Konsekwencja dla dziecka: niska masa urodzeniowa, zaburzenie organogenezy – zaburzony rozwój systemu nerwowego.

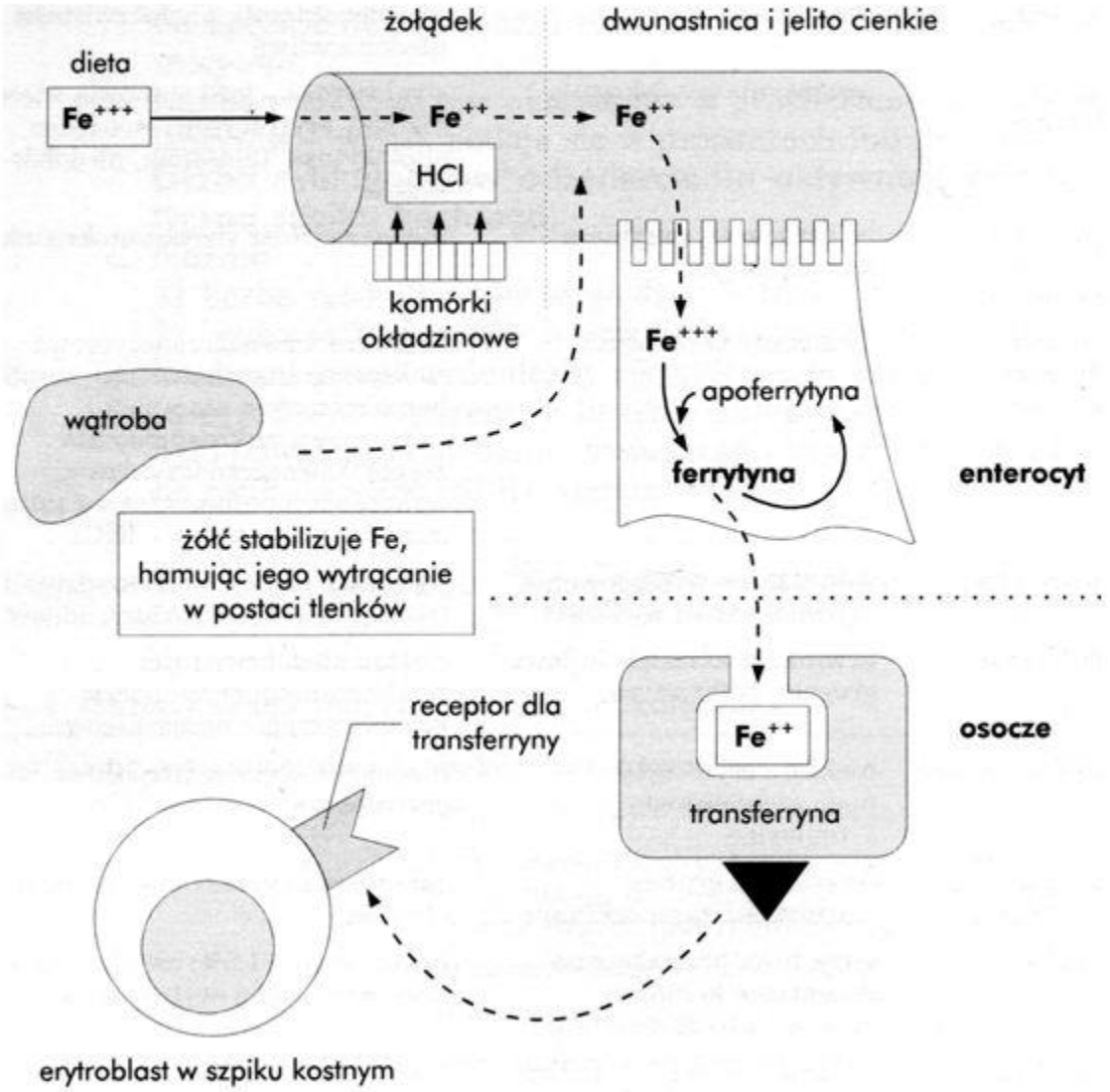
A case of Subacute Degeneration of the spinal Cord with Infective Endocarditis.
Huang XJ, He J, Qu WS, Tian DS.
Case Rep Neurol Med. 2015;2015:327046. doi: 10.1155/2015/327046. Epub 2015 Sep 7.

The effect of severe iron-deficiency anemia on maternal and neonatal outcomes.
Luis J, Fadel MG, Lau GY, Houssein S, Ravikumar N, Yoong W.
J Obstet Gynaecol. 2015 Sep 23:1-3

Iron deficiency anemia in pregnancy.
Di Renzo GC, Spano F, Giardina I, Brillo E, Clerici G, Roura LC.
Womens Health (Lond Engl). 2015 Oct 16. [Epub ahead of print]

Iron deficiency anemia in pregnancy.
Breymann C.
Semin Hematol. 2015 Oct;52(4):339-47. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.003. Epub 2015 Jul 10.

Wchłanianie i metabolizm żelaza



Dystrybucja żelaza

- 2,5 g w hemoglobinie
- 0,5 g w innych białkach i enzymach
- 0,5 – 2,0 g związane z ferrytyną w wątrobie, śledzionie, szpiku kostnym i innych tkankach
- 4 mg związane z transferryną
- 1 mg dziennie jest wydalane i absorbowane z pokarmu
- U osób czynnie/zawodowo uprawiających sport około 0.4 mg dziennie wydalana jest z potem; nawet 1.5 mg ulega „utracie” w wyniku hemolizy

Niedobór żelaza – przyczyny:

- Zwiększone zapotrzebowanie na żelazo i/lub wzmożenie krwiotworzenia
- Utrata żelaza
- Obniżona podaż żelaza lub upośledzenie jego wchłaniania

Niedobór żelaza – (zwiększona) utrata żelaza

- **W stanach fizjologicznych**
  - Krwawienie miesięczne
- **W stanach patologicznych**
  - Zabiegi chirurgiczne i położnicze
  - Krwiomocz, krwioplucie
  - Choroby przewodu pokarmowego
- **W wyniku procedur leczniczych**
  - Krwioupusty (np. w czerwienicy prawdziwej)
- **U krwiodawców**

Niedobór żelaza— obniżona podaż lub upośledzenie wchłaniania

- Wegetarianizm lub niedożywienie (dieta nisko-kosztowa)
- Zespoły upośledzonego wchłaniania
  - Celiakia, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna
- Po zabiegach resekcji żołądka lub jelita cienkiego
- Pasożyty jelitowe (tęgoryjec dwunastniczy)
- Zakażenie *Helicobacter pylori*
- Autoimmunologiczne zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka

Test doustnego obciążenia żelazem

Wyjściowo oznacza się stężenie żelaza w surowicy, a następnie podaje się badanemu 1 g siarczanu żelazawego doustnie i oznacza się stężenie żelaza po 60, 120, 180 i 360 minutach.

Niedobór żelaza

Objawy kliniczne (1)

- Osłabienie, męczliwość
- Obniżona tolerancja wysiłku
- Przyspieszenie akcji serca, szmer skurczowy wyrzutu
- Zmiany skórne
- Obniżenie możliwości intelektualnych
- Zaburzenia połykania (zespół Plummer – Vinson - Patterson – Kelly (*dysphagia sideropenica*)
- Depresja, zwiększona zapadalność na infekcje
- Zespół niespokojnych nóg

Niedobór żelaza

Objawy kliniczne (2)

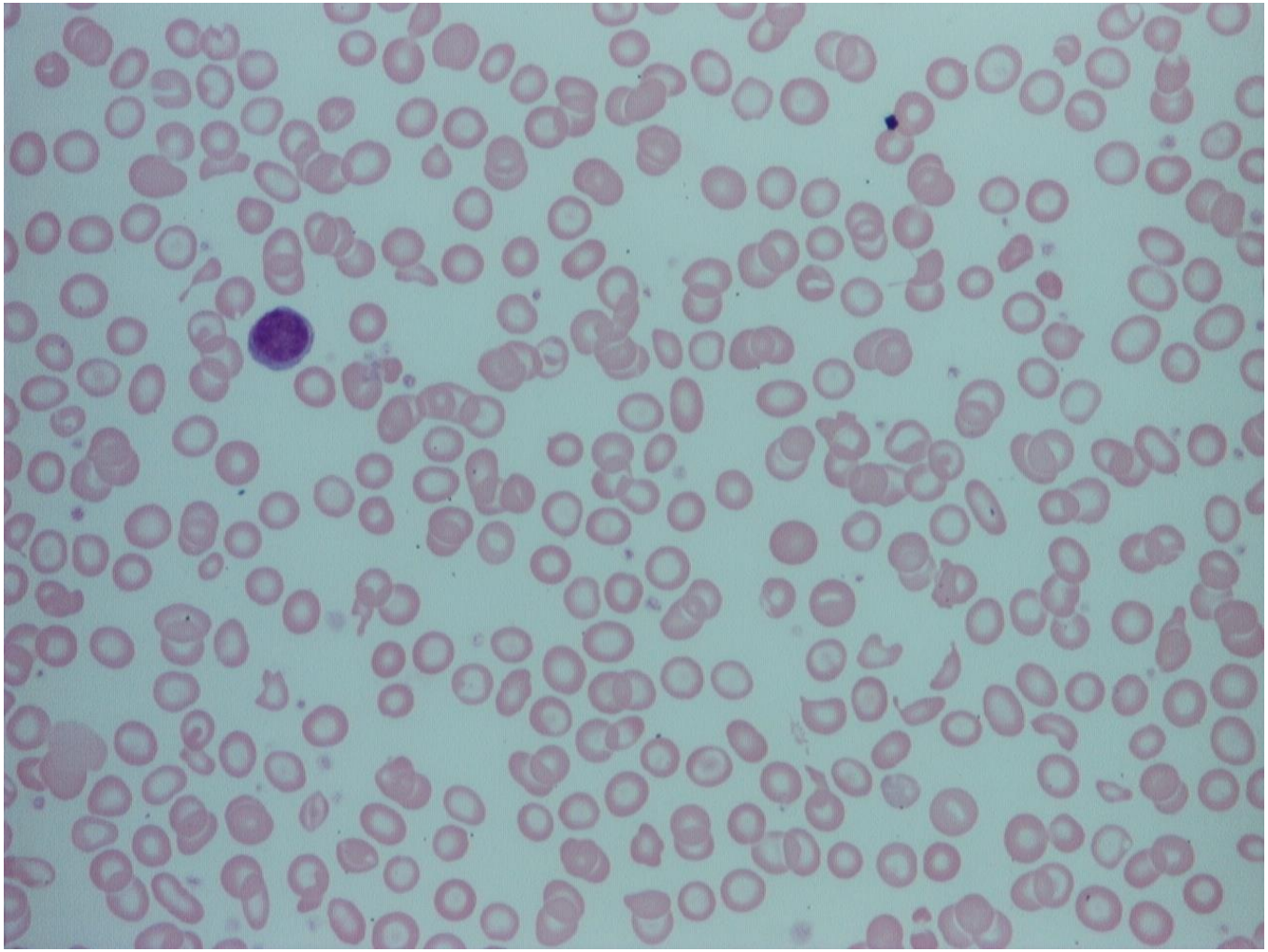


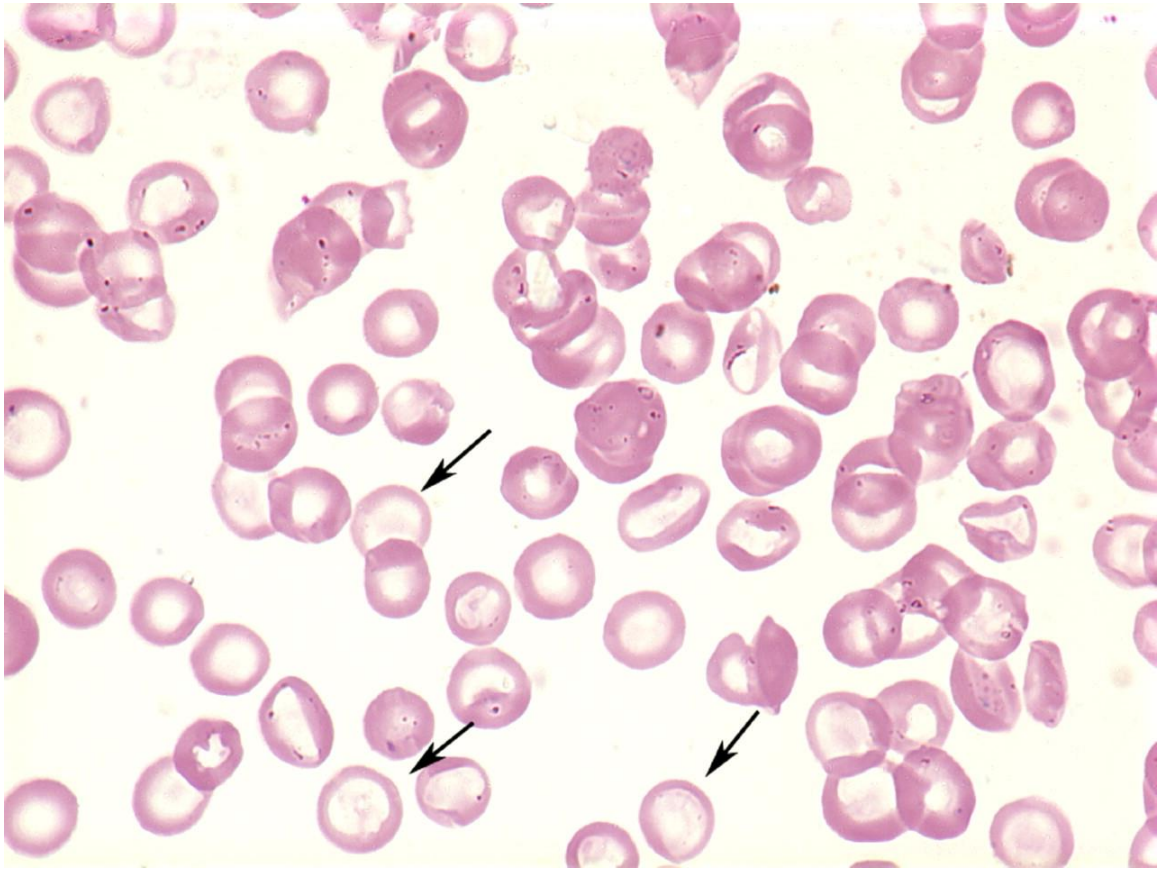


- Bladość skóry i spojówek
- *Koilonychia*
- *Cheilosis angularis*
- Pieczenie języka
- Zapalenie języka
- Łysienie plackowate (*alopecia areata*)

Rozpoznanie niedoboru żelaza w organizmie – badania hematologiczne

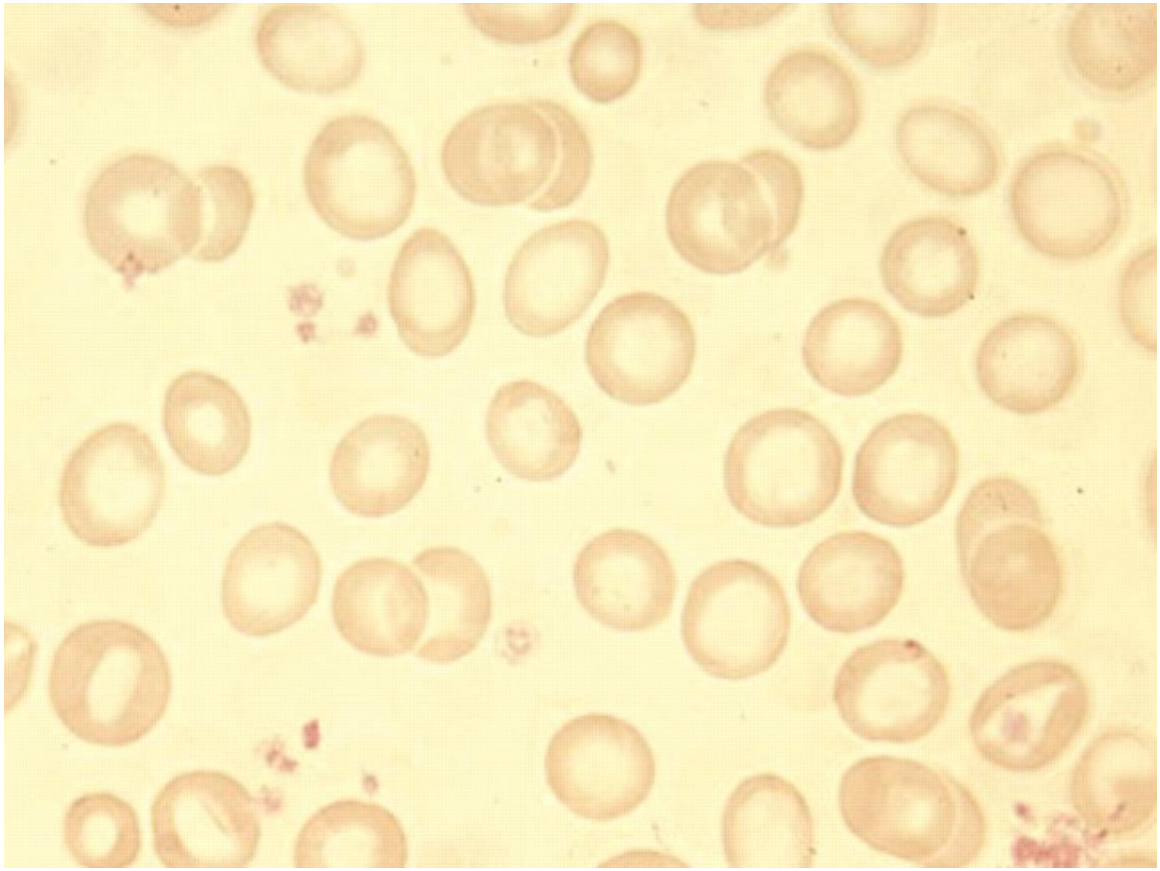
Rozmaz krwi obwodowej pacjenta z ciężką niedokrwistością z niedoboru żelaza. Znaczna mikrocytoza (erytrocyty znacznie mniejsze od małego limfocyta) podobnie jak niedobarwliwość, krwinki tarczowate i zaznaczona poikilocytoza





Erytrocyty hipochromiczne

Część to „annulocyty” (strzałki)



Hipochromia i mikrocytoza erytrocytów

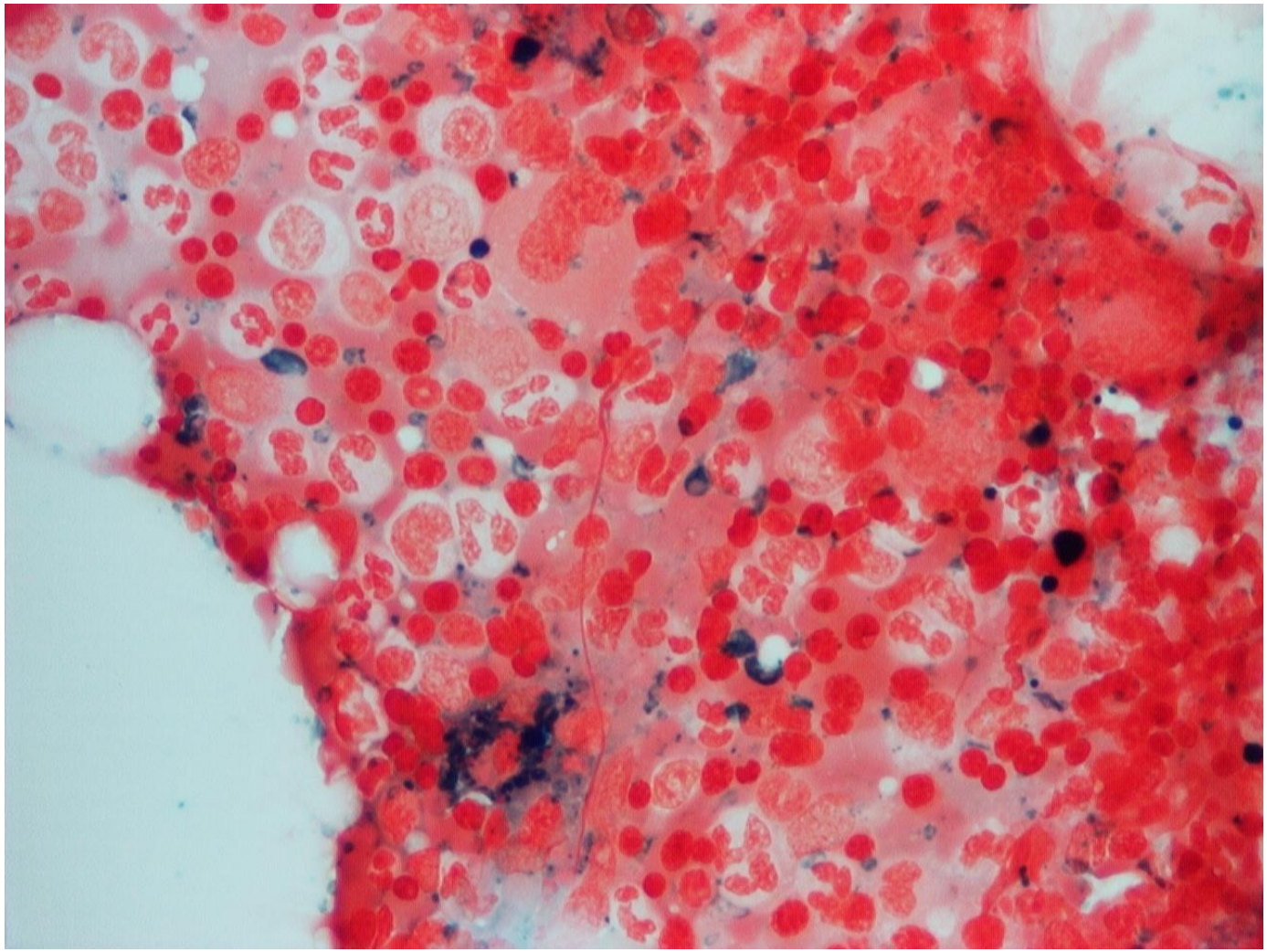
+ umiarkowana nadpłytkowość

Niedobór żelaza - rozpoznanie

- Barwienie rozmazu (lub skrawka) szpiku kostnego na żelazo było uznawane w przeszłości za „złoty standard” dla rozpoznania niedoboru żelaza
- Obecnie nie rekomenduje się tego badania w codziennej praktyce
  - Duża subiektywność oceny (duża zmienność wyników pomiędzy osobami oceniającymi dany preparat, a także w obrębie badań powtarzanych przez danego oceniającego)
  - Dyskomfort związany z procedurą

Niedobór żelaza - rozpoznanie

Barwienie rozmazu szpiku na żelazo błękitem Pruskim. Żelazo barwi się na niebiesko i występuje głównie w makrofagach (dolny lewy róg)



Zasoby żelaza w organizmie

Ferrytyna (24 podjednostki, zdolność magazynowania nawet 4500 atomów żelaza) jest miernikiem ustrojowych zapasów żelaza. Szczególnie ścisła zależność pomiędzy stężeniem ferrytyny w surowicy, a ilością zmagazynowanego w tkankach żelaza występuje przy:

- Prawidłowym metabolizmie żelaza
- Wszystkich stadiach niedoboru żelaza
- Wszystkich stadiach przeładowania żelazem
- Doustnej suplementacji żelaza.

Podobna zależność nie występuje przy:

- Dożylnej podaży żelaza
- Zaburzeniach dystrybucji i utylizacji żelaza

Ferrytyna

Wskazania do oznaczenia:

- Anemia z niedoboru żelaza.
- Niedobory tkankowe żelaza.
- Monitorowanie skuteczności doustnej terapii żelazem.
- Diagnostyka różnicowa anemii.
- Monitorowanie pacjentów z ryzykiem niedoboru żelaza (ciężarne, dawcy krwi, małe dzieci, hemodializowani).
- Przeładowanie żelazem.

Ferrytyna

Jest dodatnim białkiem ostrej fazy.

Niedobór żelaza - rozpoznanie

- Pacjenci z IDA i wysokim ryzykiem choroby leżącej u podłoża syderopenii (np. mężczyźni w każdym wieku i kobiety po menopauzie) powinni być zbadani endoskopowo celem wykluczenia utajonego krwawienia
- Wykonanie wideo-endoskopii kapsułkowej (*Video capsule endoscopy*, VCE) powinno być rozważone przy podejrzeniu guza jelita cienkiego

Anemia leczenie:
Po przeprowadzeniu odpowiedniej diagnostyki
należy rozpocząć od podawania preparatów żelaza doustnego +2 stopni
Żelazo w postaci siarczanu żelaza +2
Forma o przedłużonym uwalnianiu (zwiększa tolerancje leku i jego przyswajanie przez pacjenta; nawet kilkakrotnie mniejsza częstość występowania działań niepożądanych w odniesieniu do preparatów zawierających fumaran żelaza, glukonian żelaza, czy glicynian żelaza)

MJ Cancelo-Hidalgo et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic revive. Current Medical Research & Opinion 2013; 29:1

- SD Biofer tabl.: 1 tabl. zawiera: 9 mg żelaza (350 mg sproszkowanej hemoglobiny, 25 mg fumaranu żelazawego)
- Tardyferon tabl. o przedłużonym uwalnianiu: 1 tabl. zawiera 80 mg żelaza (II), w postaci siarczanu żelaza (II)
- Ascofer tabl. powl.1 tabl. zawiera 200 mg glukonianu żelaza II, co odpowiada 23,2 mg jonów żelaza
- Actiferol Fekaps.30 mg żalaza (pirofosforan żelaza)

Kontynuacja terapii do uzupełnienia żelaza elementarnego

(Wg WHO, British Colombia Guidelines, International Anemia Nutrition Group)

Sama terapia powinna obejmować podawanie dziennej dawki Fe ok 80 mg

U osób dorosłych wynosi ono od 1 mg/dobę u mężczyzn do 2 mg u kobiet, z zastrzeżeniem, że w okresie ciąży i karmienia powinno to być ok. 3 mg/dobę.

Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2012, s.

Źródła żelaza: mięso, wątroba, ryby, żółtko jaj, twaróg, orzechy, mleko, warzywa strączkowe, brokuły, krewetki.

Szpinak wbrew obiegowym opiniom, zawiera umiarkowane ilości żelaza i jest ono w formie słabo przyswajalnej przez człowieka.

W: Edward Bańkowski: *Biochemia. Podręcznik dla studentów uczelni medycznych*. Wyd. II. Elsevier Urban & Partner, 2009, s. 406.

Terapia preparatem leczniczym ma wyleczyć pewna nieprawidlowość (chorobą) lub znacznie zmniejszyć prawdopodobieństwo jej wystąpienia, podczas gdy suplement diety stanowi jedynie uzupełninie diety

W odniesieniu do preparatów będących na rynku zawierających żelazo
Wg WHO i FAO 2004 suplementy diety nie zapewniają pełnej dawki leczniczej (WHO zaleca ok 80 mg Fe/dobę w postaci siarczanu tego pierwiastka
Ponadto leki – substancje lecznicze charakteryzowane są poprzez pewne właściwości farmakologiczne a tym samym podlegają prawnie kontroli bezpieczeństwa.

Ze względu na fakt, ze wiele pierwiastków dwuwartościowych (Fe, Cd, Cu, Zn, Mn) wchłania się przez ten sam transporter metali dwuwartościowych (divalent metal transporter 1 (DMT1), natural resistance-associated macrophage protein 2 (NRAMP 2), divalent cation transporter 1 (DCT1)). Dlatego wspólne stosowanie tych mikroelementow w postaci preparatów wielowitaminowych powoduje zmniejszone wchłanianie każdego z nich – relacje kompetytywne w odniesieniu do tej samej cząsteczki transportującej (o ile są wskazania do ich suplementacji powinny one być przyjmowane w odtstępach 2 godzinnych)

He Q, Du T, Yu X, Xie A, Song N, Kang Q, Yu J, Tan L, Xie J, Jiang H (September 2011). "DMT1 polymorphism and risk of Parkinson's disease". Neurosci. Lett. 501 (3): 128–31.

IDA - podsumowanie

- Niedobór żelaza powoduje nie tylko niedokrwistość lecz także objawy pozahematologiczne
- Rozpoznanie niedoboru żelaza może być trudne w przypadku współistniejącego stanu zapalnego
- IDA oporna na leczenie doustnymi preparatami żelaza jest nową jednostka chorobową wymagającą szczególnego diagnostycznego opracowania

- Niedobór wit.B12 lub kwasu foliowego prowadzący do upośledzenia syntezy DNA we wszystkich proliferujących komórkach organizmu.
- Zaburzona synteza DNA=zaburzenia dojrzewania jąder komórkowych.
- Zaburzenie proporcji miedzy niedojrzałym jądrem a zwiększoną masą cytoplazmy nosi nazwę megaloblastozy
- Upośledzenie dojrzewania w szpiku dotyczy wszytkich linii komórkowych = pancytopenia

– Nieadekwatna podaż: wegetarianizm (rzadko)

– Upośledzone wchłanianie: gastrektomia, choroba Addisona-Biermera, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, przewlekłe zapalenie trzustki, zapalenie jelit, niepełnowartościowy IF

– Niepełne wykorzystanie: leki: neomycyna, cholestyranina, kolchicyna, biguanidy

- **.Bladość i zażółcenie powłok**
- **Zaburzenia widzenia**
- **Zaburzenia psychiatryczne**
  - **Drażliwość**
  - **Bezsenność**
  - **Demencja**
- **Obwodowa neuropatia**
  - **Parestezje**
  - **Zaburzenia czucia głębokiego**
  - **Zaburzenia czucia i dotyku**
  - **Zaburzenia orientacji**
  - **Zaburzenia czucia, ułożenia i wibracji**
  - **Dyzuria**
- **Zapalenie języka-Glossitis Hunteri**
- **Utrata apetytu**
- **Spadek wagi**
- **Zanikowe zapalenie żołądka**
- **Biegunki**
- **Achlorchydria**

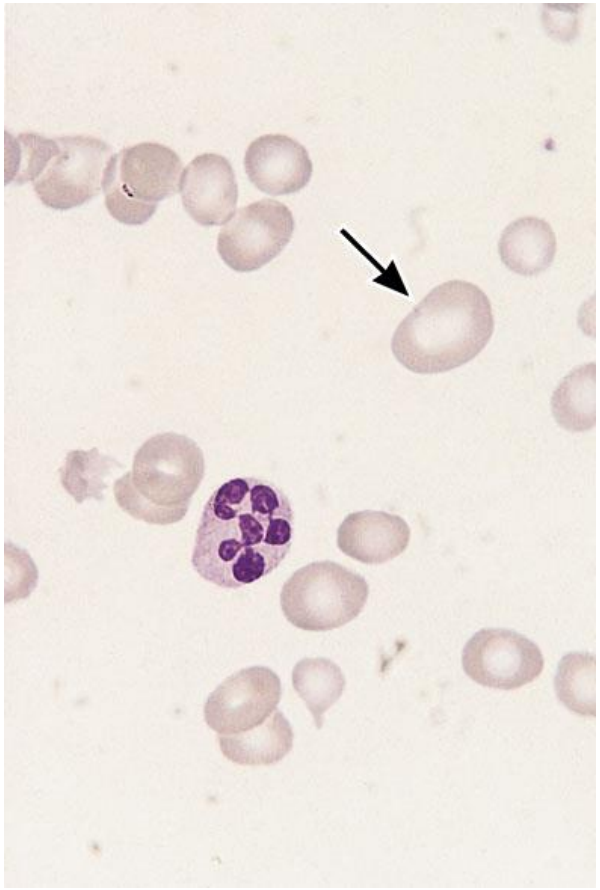
- Krew obwodowa

  - makrocytoza (MCV>100 fl) normochromia, znaczna anizocytoza i poikilocytoza, często megalocyty

  - retikulocytopenia

  - leukopenia z neutropenią, liczne granulocyty z hipersegmentacją jadra

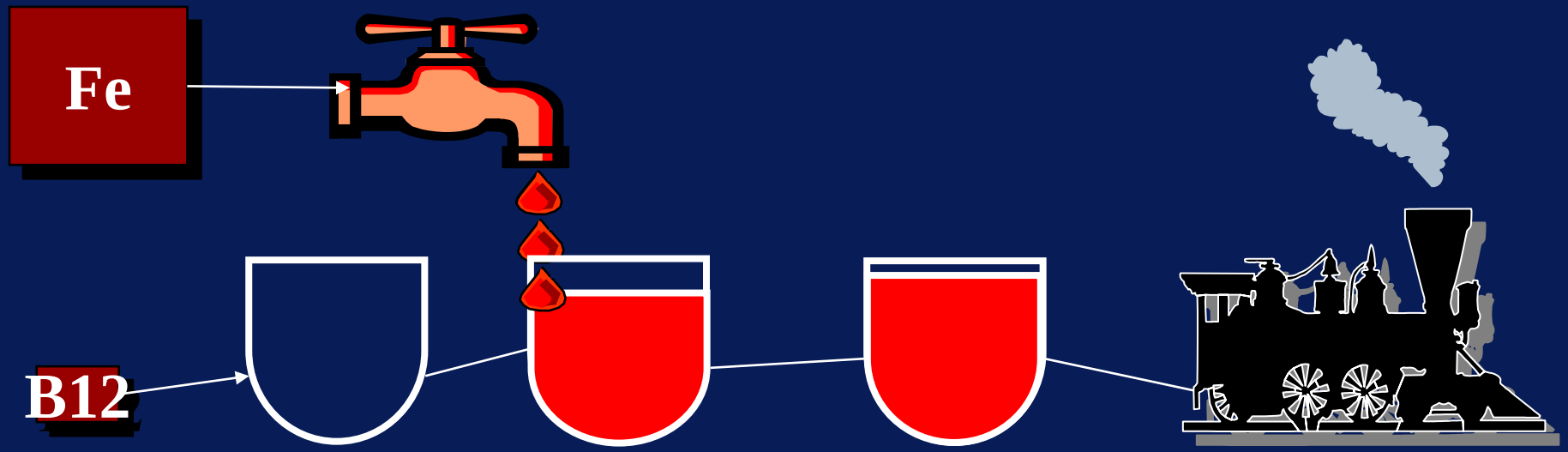
  - małopłytkowość umiarkowana (czasami obecne duże płytki)



Przyczyny makrocytozy

- **Leki**
- **Alkoholizm**
- **Retykulocytoza**
- **Choroby wątroby poalkoholowe i niealkoholowe**
- **Niedoczynność tarczycy**
- **Niedobór witaminy B12**
- **Niedobór kwasu foliowego**
- **Szpiczak mnogi**
- **Zespół mielodysplastyczny**
- **Anemia aplastyczna**

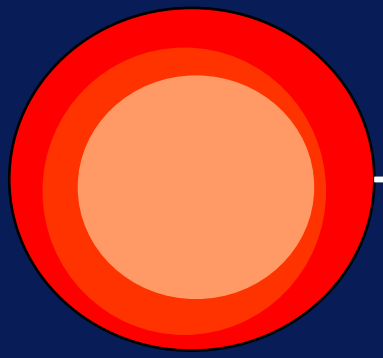
Erytropoeza w niedoborze wit. B12



hemoglobinizacja

Produkcja RBC

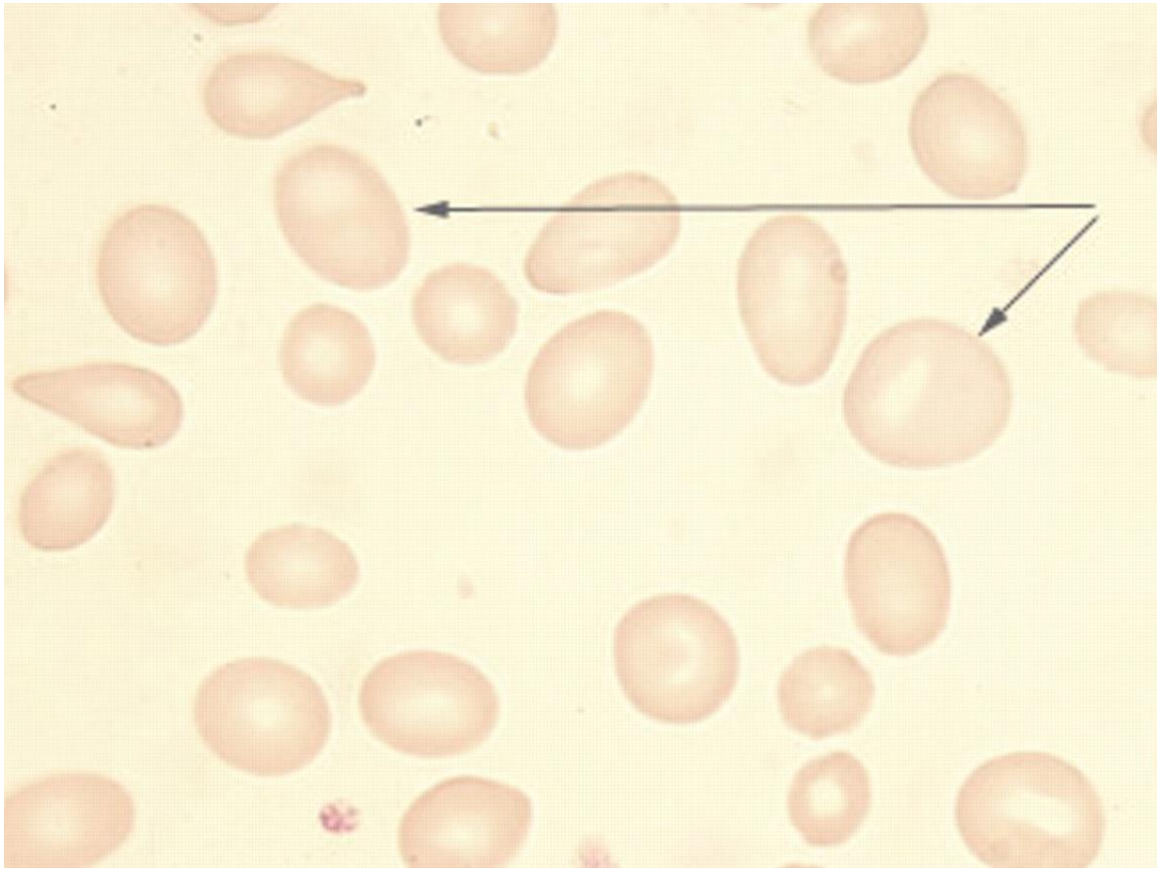
$$\frac{HB}{E} = \frac{N}{<N}$$



MCV=100 fl

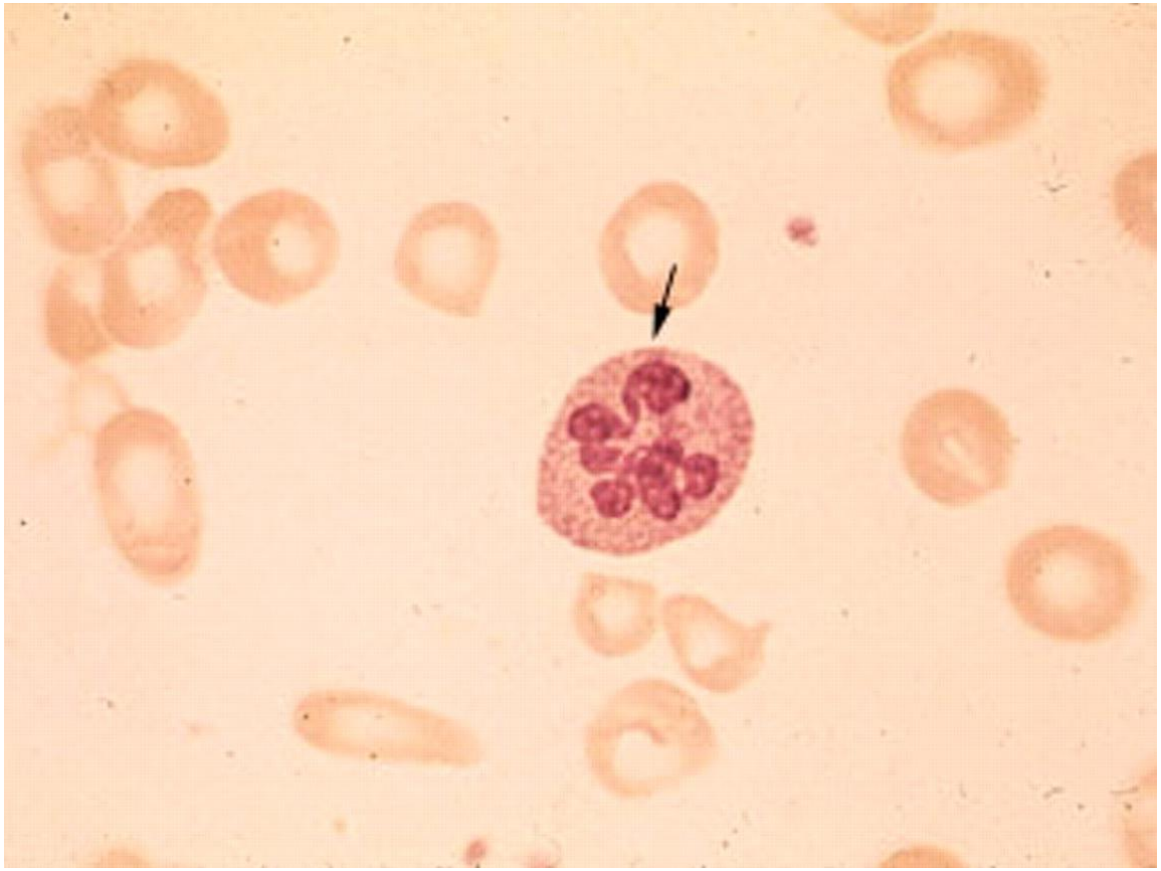
MCHC=32 g/l

MCH=40 pg



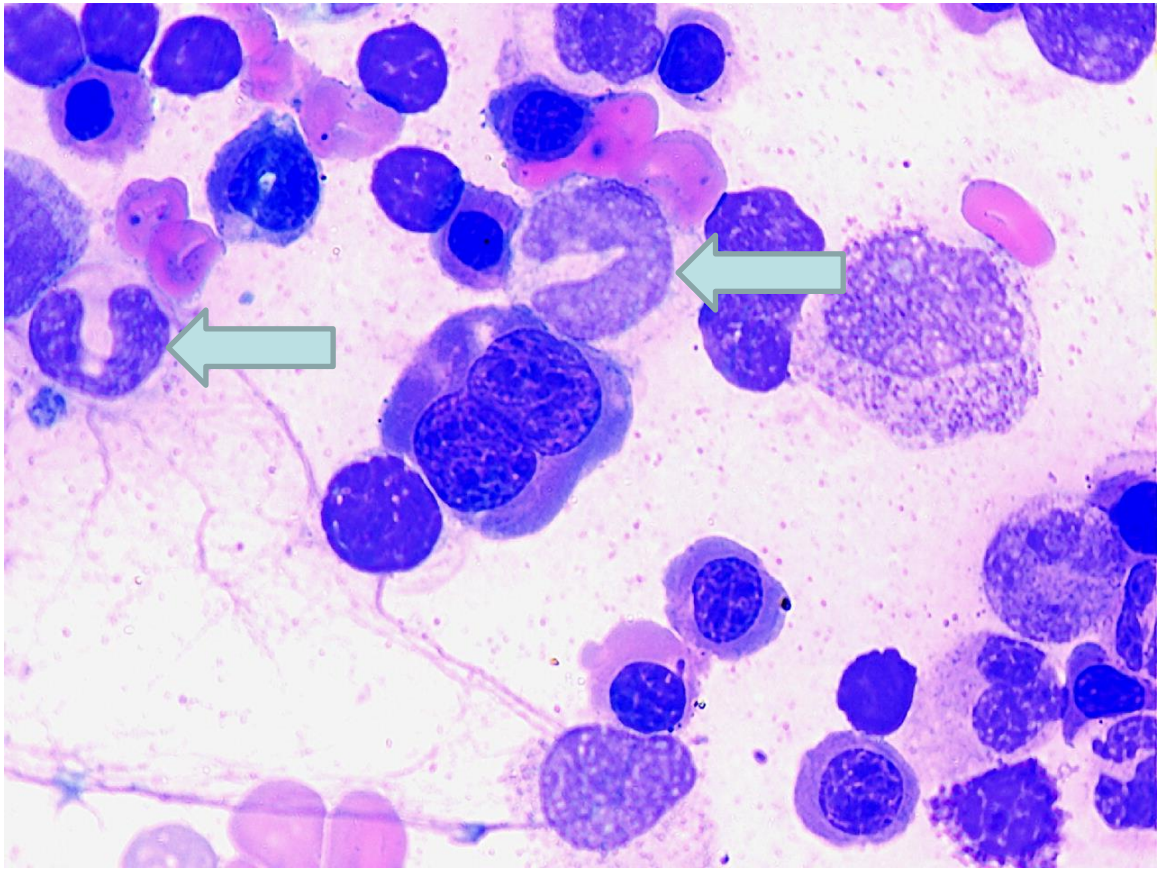
Niedokrwistość megaloblastyczna

Makrocyty



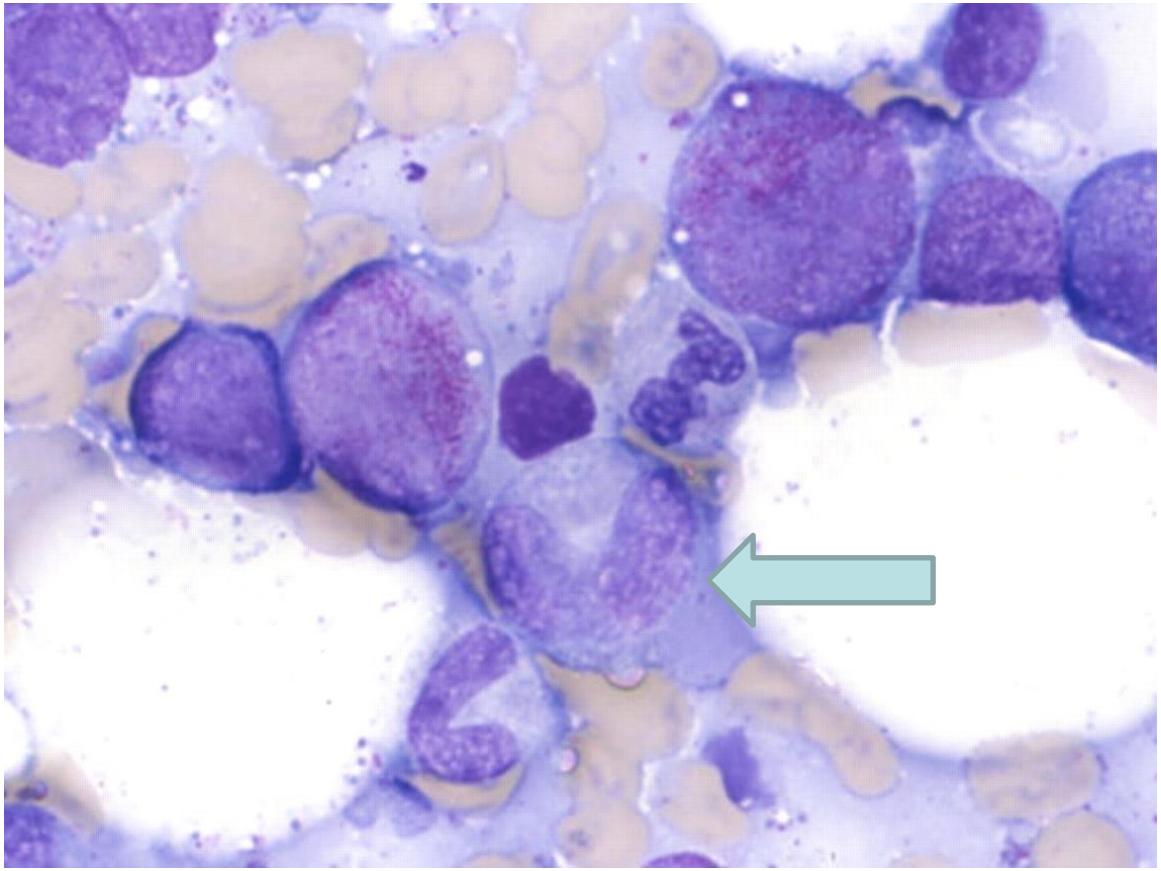
Niedokrwistość megaloblastyczna

Hipersegmentacja neutrofili



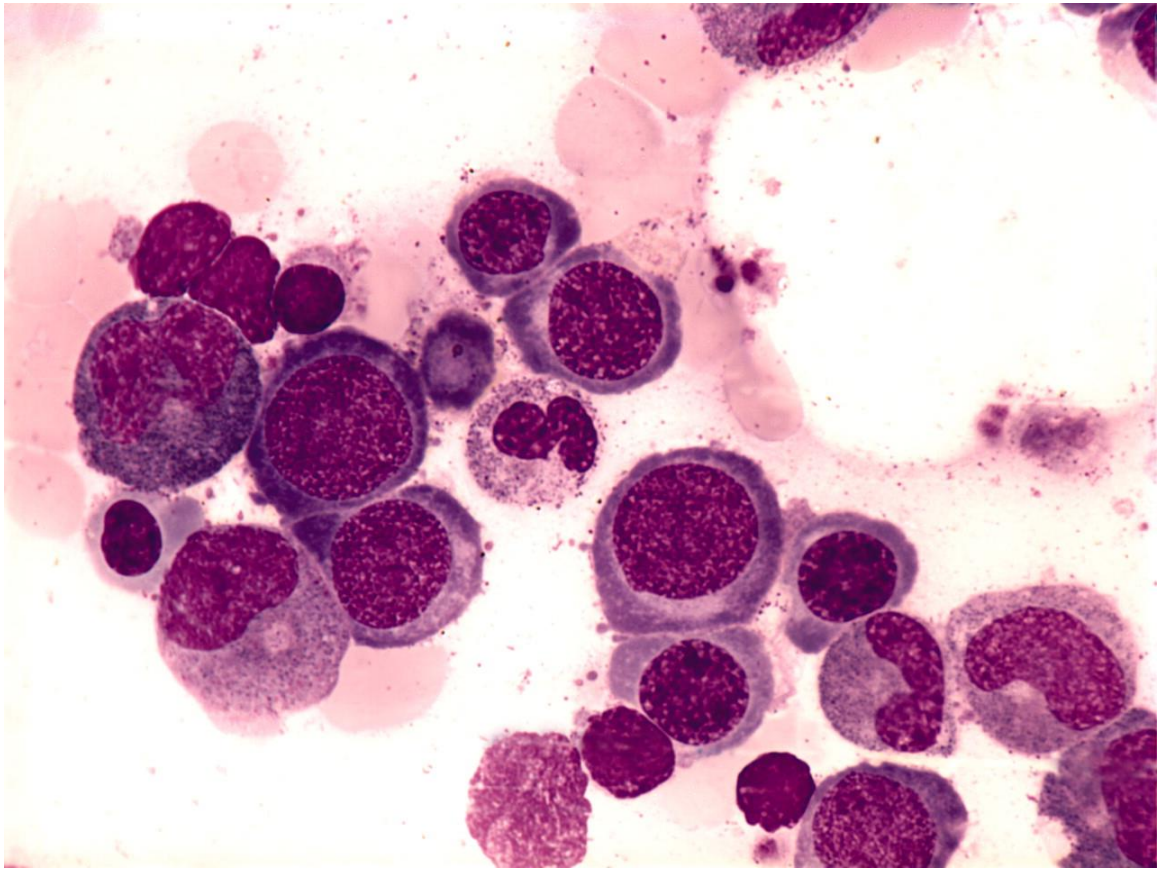
Niedokrwistość megaloblastyczna

Asynchronia dojrzewania jądra i cytoplazmy; metamielocyt olbrzymi



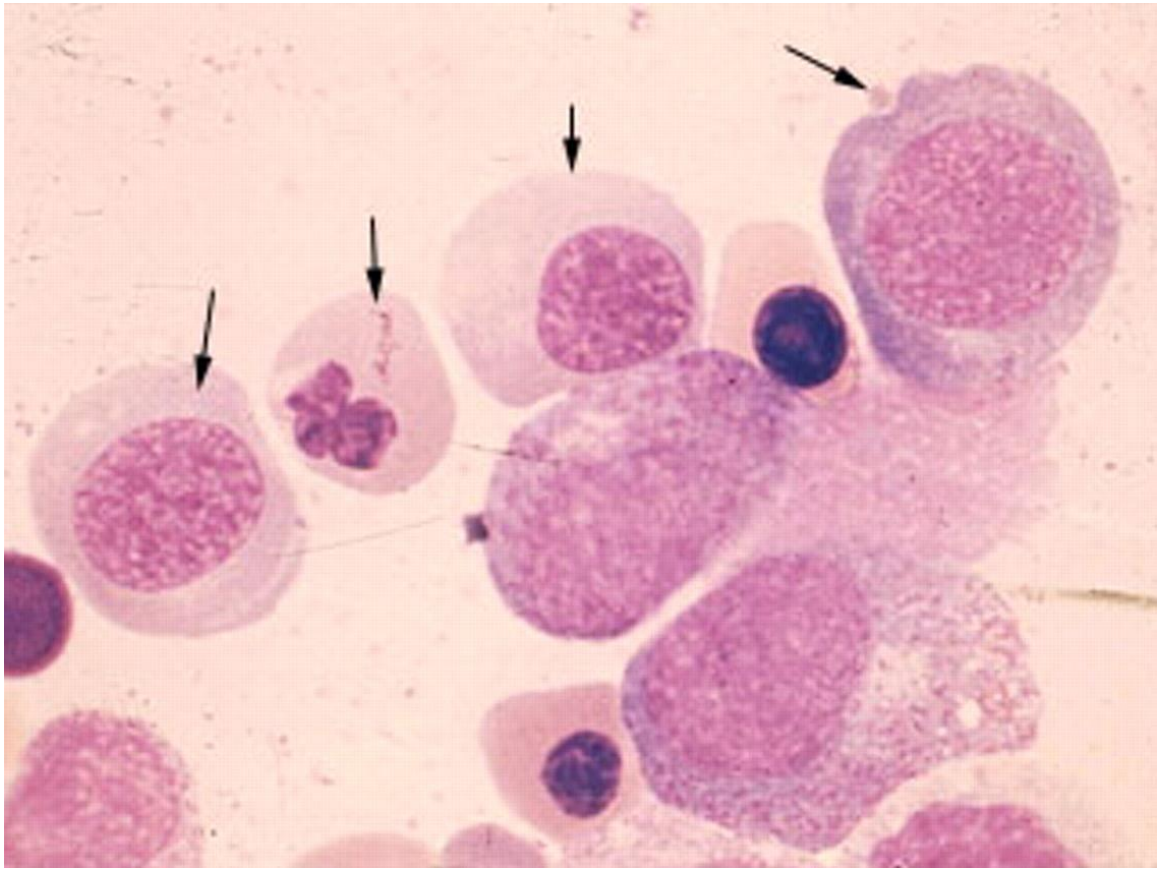
Niedokrwistość megaloblastyczna

Pałeczka Tempki – Browna („metamielocyt olbrzymi”)



Odnowa megaloblastyczna

„odczyn erytroblastyczny”



Odnowa megaloblastyczna

„duży nadmiar cytoplazmy”

4. ANEMIE HIPER-REGENERACYJNE

4. ANEMIE HIPER-REGENERACYJNE

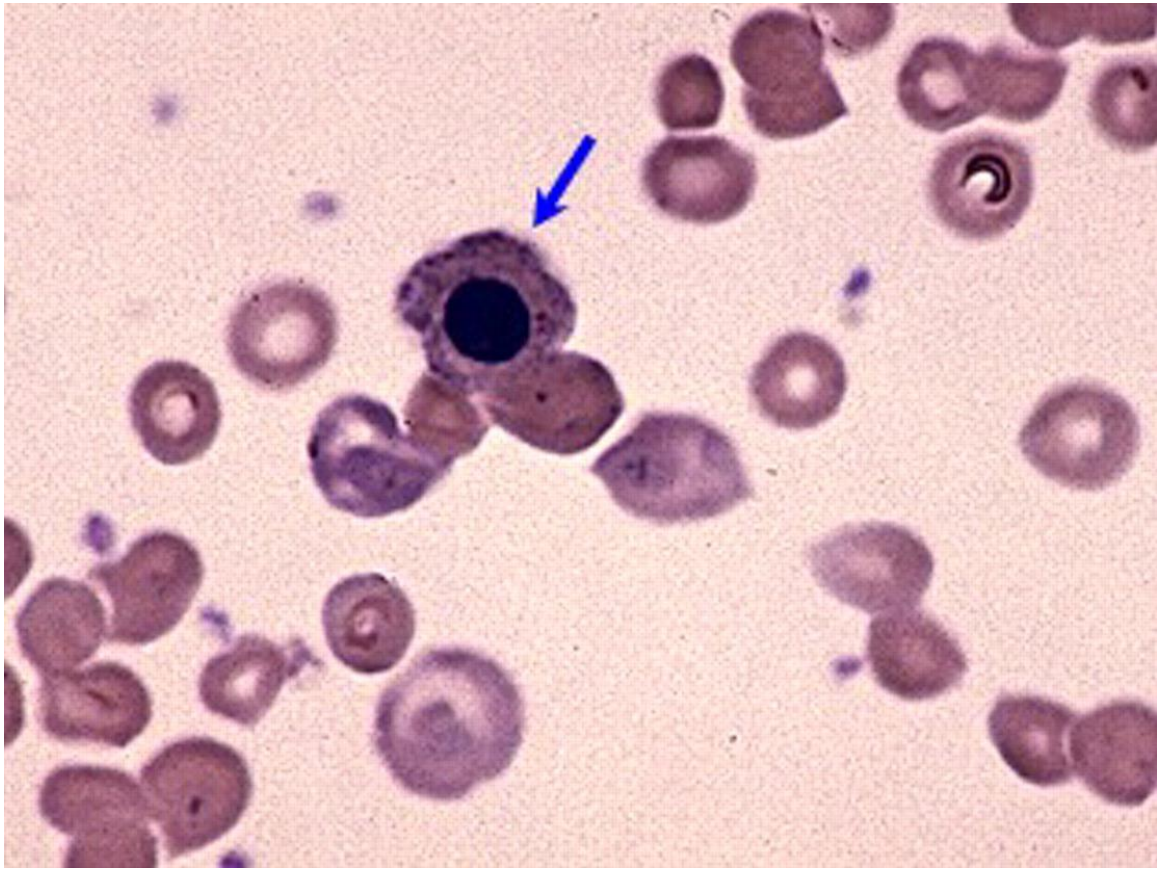
4.0. KRWAWIENIE

4. ANEMIE HIPER-REGENERACYJNE

4.1. HEMOLIZA IMMUNOLOGICZNA

Objawy kliniczne i laboratoryjne hemolizy

- Kliniczne:
  - Nieswoiste objawy niedokrwistości
  - Żółtaczka
  - Ciemny mocz (bilirubina lub wolna hemoglobina w moczu)
- Laboratoryjne:
  - Obniżenie Hb, Ht, RBC
  - Hyperbilirubinemia z przewagą bilirubiny wolnej, spadek stężenia haptoglobiny, wzrost aktywności LDH w surowicy
  - Wzrost odsetka retikulocytów w krwi obwodowej, odczyn erytroblastyczny w szpiku kostnym



Niedokrwistość autoimmunohemolityczna

Krążące erytroblasty w krwi obwodowej

Nocna napadowa hemoglobinuria (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH, = choroba Marchiafavy)

- Nabyty zespół hemolityczny, wywołany przez niedobór glukozylo-transferazy fosfatydylo-inozytolowej (gen PIG-A)
- → Zaburzone mocowanie białka typu III do błony erytrocyta za pomocą kotwicy G-P-I → upośledzenie czynności wielu białek błonowych
- m.in. białka błonowe CD59 (=protektaza) i CD55 są odpowiedzialne za ochronę erytrocytów przed lizą za pośrednictwem układu dopełniacza (końcowy kompleks C5b-C6-C7-C8 współdziałając z C9 – dziurawi błonę erytrocyta)
- PNH manifestuje się jako ostre epizody hemolizy wewnątrznaczyniowej, w wyniku czego dochodzi do hemoglobinuria, głównie w nocy (spowodowane to jest większą aktywnością układu dopełniacza, spadkiem pH??)

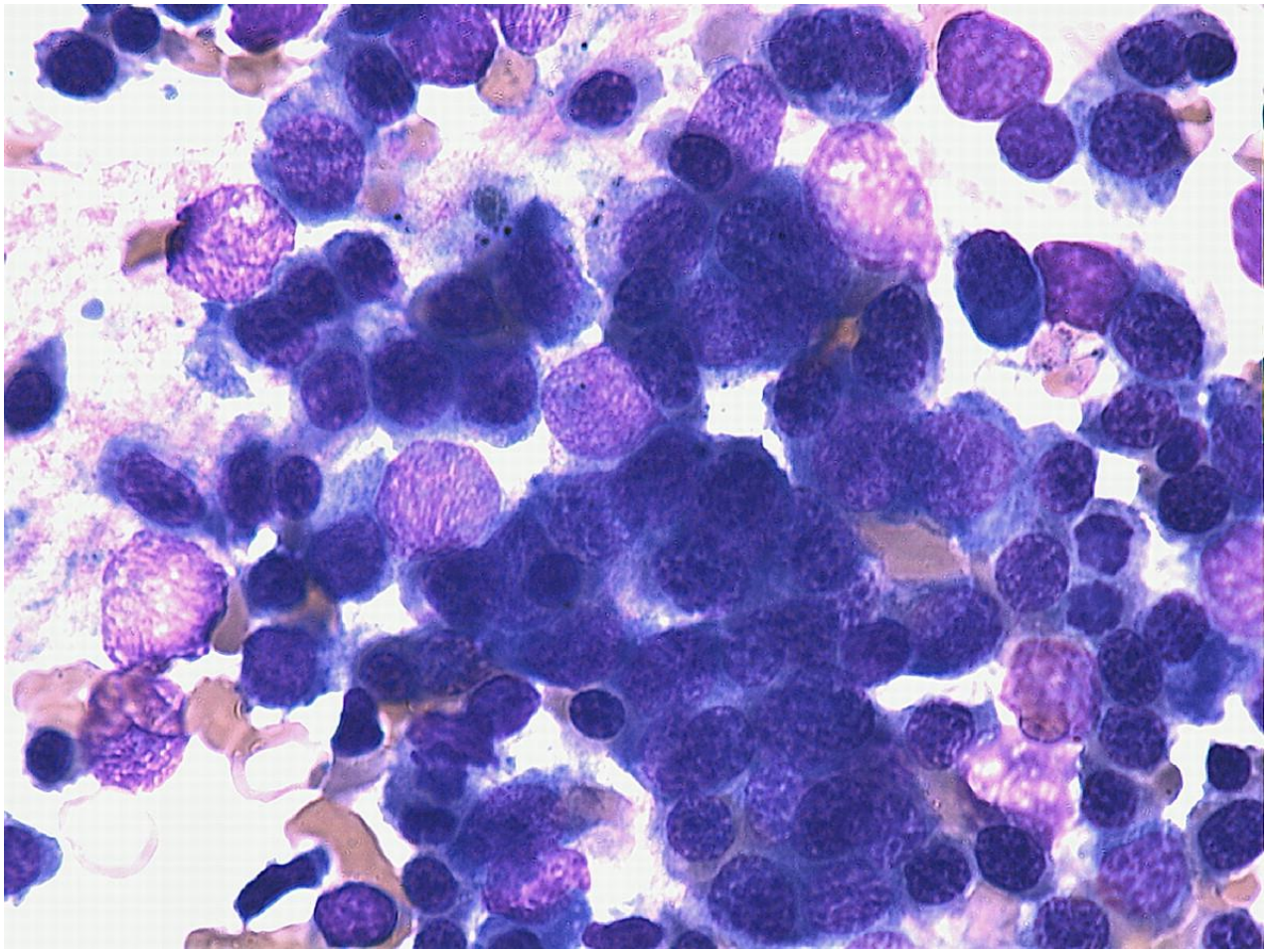
Nocna napadowa hemoglobinuria (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH, = choroba Marchiafavy)- c. d.

- Erytrocyty nie posiadają CD59 i Cd55 na swej powierzchni; limfocyty, monocyty i neutrofile nie posiadają CD56 i CD57 (wszystkie te antygeny białkowe są zakotwiczone w błonie erytrocytów za pośrednictwem kotwicy G-P-I)
- => PNH jest pierwotną chorobą komórki hematopoetycznej pnia, a więc chorobą klonalną, powstającą na skutek mutacji somatycznej w komórce pnia (duże prawdopodobieństwo transformacji do zespołu mielodysplastycznego, a w następnej kolejności do ostrej białaczki mieloblastycznej)
- Diagnostyka: testy przesiewowe MIRL (*Memebran Inhibitor of Reactive Hemolysis*) = CD59 i DAF (*Decay Accelerating Factor*) = CD55 – w Punkcie Krwiodawstwa

Nocna napadowa hemoglobinuria (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH, = choroba Marchiafavy)- c. d.

- Triada diagnostyczna: hemoliza + cytopenia + zakrzepica (występujące ze zmiennym natężeniem)
- Napadowy przebieg (objawy prowokują: zakażenie, stress, leki)
- Bóle głowy, dysfagia, bóle brzucha i okolicy lędźwiowej, zaburzenia erekcji, leukopenia, małopłytkowość)
- Przewlekła niedokrwistość hemolityczna
- Niedokrwistość sideropeniczna ← ciągła utrata żelaza
- Zaznaczona hepatosplenomegalia
- Powikłania: zespół Budd – Chiari, MDS, AML
- Diagnostyka : złotym standardem – cytofluorymetria przepływowa: brak CD16, 55, 56, 57, 58, 59 na różnych krwinkach – Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
- Stare testy: test Hama, test sacharozowy
- Badania molekurane (mutacja genu kodujacego G-P-I), cytogenetyczne

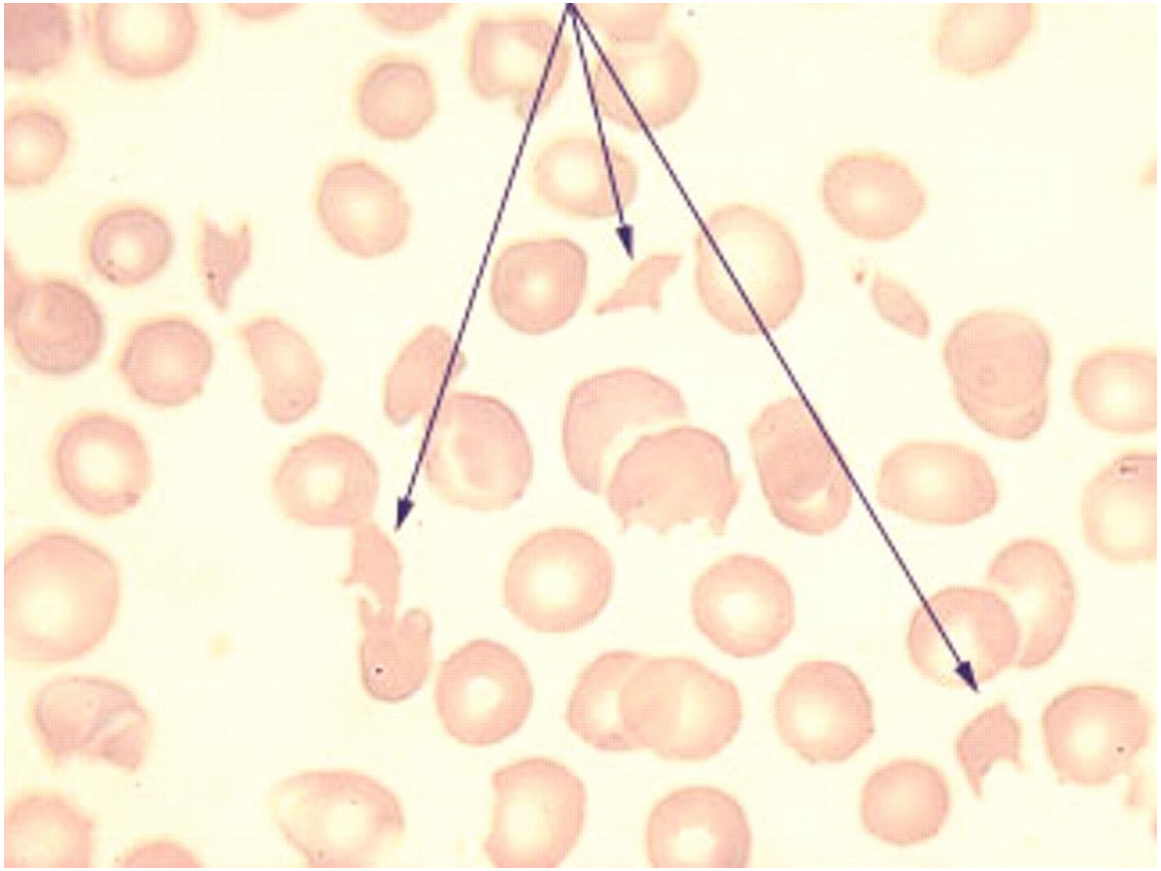
Nocna napadowa hemoglobinuria (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH)



Odczyn erytroblastyczny szpiku w nocnej napadowej hemoglobinurii

Niedokrwistości mikroangiopatyczne

- Zakrzepowa plamica małopłytkowa (*Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, TTP) – zespół hemolityczno- mocznicowy (*Haemolytic Uraemic Syndrome*, HUS)
- Mikroangiopatia paranowotworowa (rodzaj zlokalizowanego wewnątrz guza rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego z następową koagulopatią ze zużycia)
- Sztuczne zastawki serca, hemoglobinuria marszowa / maratończyków



Niedokrwistość mikroagiopatyczna

Schistocyty (= fragmentocyty) „helmet cells”

5. ANEMIE WIELOCZYNNIKOWE (=MIESZANE)

Niedokrwistość chorób przewlekłych

(Anemia of Chronic Disease, ACD)

= „niedokrwistość zapalenia”

(„Anemia of Imflammation, AI”)



Niedokrwistość chorób przewlekłych

- Najczęstsza po niedokrwistości z niedoboru żelaza
- Występuje u pacjentów z ostrym lub przewlekłym zapaleniem
- Najczęstsza u pacjentów hospitalizowanych

Za rozwój ACD odpowiadają 3 główne mechanizmy:

1. Zatrzymanie żelaza w obrębie mononuklearnych fagocytów (=makrofagów), => hypoferremia, niższe niż zwykle wysycenie transferryny → ograniczona dostępność żelaza dla progenitorów erytroidalnych (=proerytroblastów i erytroblastów) => „czynnościowy niedobór żelaza” (=„względny niedobór żelaza”)

Za rozwój ACD odpowiadają 3 główne mechanizmy:

2. Cytokiny takie jak: czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor, TNFα), interferon gamma (IFNγ), interleukina 1 (IL-1) – wywierają hamujący wpływ na namnażanie i dojrzewanie komórek progenitorów erytroidalnych oraz indukują apoptozę

Niedokrwistość chorób przewlekłych – *leczenie*: uzasadnienie celowości

- Jednakże nie dążymy do uzyskania zupełnie prawidłowych wartości Ht.

- Prospektywne, wieloośrodkowe badanie dotyczące pacjentów , którzy byli dializowani – badanie, w którym zakładano osiągnięcie prawidłowego Ht (>42%), co miało być porównane do Ht <30%, za pomocą kombinacji Epo i żelaza i.v. – zostało przerwane z powodu zwiększonej śmiertelności w ramieniu z wysokim Ht.

Pułap tlenowy (VO2 max) jest to maksymalna ilość tlenu, jaką organizm może pobrać przy maksymalnym wysiłku fizycznym, przy obciążeniu supramaksymalnym

Istnieje korelacja między wysokim VO2 max a osiąganiem wysokich wyników w sportach o charakterze wytrzymałościowym.

The Effects of Rest Interval Length on Acute Battling Rope Exercise Metabolism.
Ratamess NA, Smith C, Beller NA, Kang J, Faigenbaum AD, Bush JA.
J Strength Cond Res. 2015 May 30

Sprawność zaopatrzenia tlenowego organizmu zależy od:

- sprawności układu oddechowego

- pojemność minutowej (liczba skurczów serca pomnożona przez objętość wyrzutową)

- stężenia hemoglibiny, wysycenia hemoglobiny tlenem oraz jej dyfuzji i utylizacji tlenu na obwodzie

Czynnikiem związanym z funkcjonowaniem układu oddechowego jest maksymalna wentylacja minutowa płuc, czyli maksymalna ilość powietrza, która przepływa przez układ oddechowy podczas skrajnego wysiłku fizycznego. Jest ona **ilorazem głębokości pojedynczego wdechu oraz częstości oddechów na minutę.** Maksymalna wentylacja minutowa płuc wśród przedstawicieli sportów wytrzymałościowych (biegi narciarskie, biegi średnio- i długodystansowe, kolarstwo szosowe i torowe, pływanie) może wynosić nawet 200 litrów. Oznacza to, że podczas jednej minuty przez układ oddechowy zawodnika, przy jego maksymalnym zmęczeniu, przepływa aż 200 litrów powietrza!

Czynnikiem wpływającym na wielkość pułapu tlenowego, związanym z układem krążenia, jest maksymalna pojemność minutowa serca, czyli maksymalna ilość krwi, którą pompuje serce w ciągu minuty podczas maksymalnego wysiłku. Maksymalna pojemność minutowa serca jest **ilorazem maksymalnej objętości wyrzutowej serca oraz maksymalnej częstości skurczów serca.** U bardzo dobrze wytrenowanych zawodników maksymalna pojemność minutowa serca może wynieść nawet 40 litrów.

Blood pressure and heart rate responses in volunteer firefighters while wearing personal protective equipment.
Feairheller DL.
Blood Press Monit. 2015 Apr 4

Kolejny czynnik dotyczący układu krążenia to **pojemność tlenowa krwi**. Informuje on, jaka ilość tlenu transportowana jest do pracujących mięśni w 100 ml krwi. Wielkość pojemności tlenowej krwi związana jest z **ilością erytrocytów oraz hemoglobiny we krwi.** U zdrowego mężczyzny wartość erytrocytów powinna mieścić się w granicy 5-6 mln w mm^3, natomiast poziom hemoglobiny 14,5-16,0 g w 100 ml krwi. Wiemy, że 1 gram hemoglobiny może transportować 1,34 ml O_2, stąd też możemy wyliczyć, że pojemność tlenowa krwi u sportowca, który ma ok. 16 g Hb w 100 ml krwi, wynosi ok. 20%. Oznacza to, że w 100 ml krwi transportowane jest 20 ml tlenu.

W odróżnieniu od sportowców uprawiających dyscypliny wytrzymałościowe zawodnicy dyscyplin szybkościowo-siłowych, z punktu widzenia energetyki wysiłku kluczową rolę w pozyskiwaniu energii do pracy mięśniowej czerpią z procesów beztlenowe. Wydolność beztlenowa determinuje wykonywanie wysiłków krótkotrwałych o supramaksymalnej intensywności. Procesy anaerobowe zakładają wykonanie pracy o dużej mocy w krótkim okresie czasu (sprinty, skoki, sporty siłowe).

The effects of strength **training** on some parameters of aerobic and anaerobic endurance.

Sentija D, Marsić T, Dizdar D.

Coll Antropol. 2009 Mar;33(1):111-6.

Energia do skurczu mięśniowego w wysiłkach krótkotrwałych o maksymalnej intensywności jest czerpana niemal wyłącznie z przemian na drodze beztlenowej, czyli na drodze rozpadu ATP (2 sekundy), fosfokreatyny (6 sekund) oraz glikolizy beztlenowej (45 sekund). Należy jednak pamiętać, że nawet w wysiłku trwającym 10 sekund w około pięciu procentach źródłem energii do pracy są procesy tlenowe. Wraz z wydłużeniem czasu wysiłku wzrasta udział procesów aerobowych kosztem anaerobowych.

Creatine loading elevates the intracellular phosphorylation potential and alters adaptive responses of rat fast-twitch muscle to chronic low-frequency stimulation.

Putman CT, Gallo M, Martins KJ, MacLean IM, Jendral MJ, Gordon T, Syrotuik DG, Dixon WT.

Appl Physiol Nutr Metab. 2015 Feb 13:1-12.

W odniesieniu do uprawiania sportów wytrzymałościowych:

wraz ze wzrostem intensywności wysiłku wzrasta zapotrzebowanie organizmu na tlen.

Jednocześnie czynnikiem limitującym wydolność tlenową organizmu są możliwości transportu tlenu.

The Effects of Rest Interval Length on Acute Battling Rope Exercise Metabolism.
Ratamess NA, Smith C, Beller NA, Kang J, Faigenbaum AD, Bush JA.
J Strength Cond Res. 2015 May 30

Anemia skutkuje pogorszenie możliwości transportowych krwi a tym samym upośledzenie zaopatrzenia tkanek obwodowych (mięśni) w tlen; zmniejszenie VO2 max; stymulacja mechanizmów kompensacyjnych (podobnych do tych w niewydolności krążenia – tachykardia); zmniejszenie **wydolności AEROBOWEJ (około 20% przy spadku stężenia Hgb o około 1-2 g/dl).**

Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease.

AFerrari M, Manea L, Anton K, Bruzzone P, Meneghello M, Zamboni F, Purgato L, Cazzoletti L, Ferrari P, Testi R.

BMC Pulm Med. 2015 May 8;15(1):58. doi: 10.1186/s12890-015-0050-y.

Treningi wytrzymałościowe (biegi długodystansowe, kolarstwo szosowe, biegi narciarskie) skutkują wzrostem objętości osocza krwi (poxtexercise overhydratation).

Wzrost PV (plasma volume) po około tygodniu treningu zwiększa się o około 300 – 900 ml, co skutkuje spadkiem parametrów czerwonokrwinkowych (HCT, Hgb) o mniej więcej 10%.

Effect of overhydration on time trial swim performance

Maresh CM, Bergeron MF, Kenefick RW, Castellani JW, Hoffman JR, Armstrong LE.

J Strength Cond Res. 2001 Nov;15(4):514-8.

Taka „pseudoanemizacja” jest w kontekście wytrzymałości w uprawianiu sportów aerobowych korzystną zmiana adaptacyjną (poprawa parametrów reologicznych krwi).

Dziękuję za uwagę