

# Патофизиологија анемија

Механизми настанка анемија

Подела анемија

Клиничка слика анемија

Дијагностика анемија

Владимир Јуришић

# Циљ предавања

- Да се разуме процес настанка и диференцијација зрелих ћелија из прекурсора (матичних ћелија костне сржи)
- Циљ је да се студенти упознају са механизмима настанка поремећаја нормалних регулационих процеса стварања ћелија крви
- Важно је да се проуче механизми који регулишу диференцијацију ћелија
- Важно је да се запамти да постоје бројни поремећаји диференцијације и да се препознају механизми настанка болести
- Разумевање поремећаја диференцијације ћелија крви
- Недостатак вит Б12, фолне киселине
- Недостатак гвожђа

Потребно је препознати клиничке манифестације болести крви од значаја у медицини

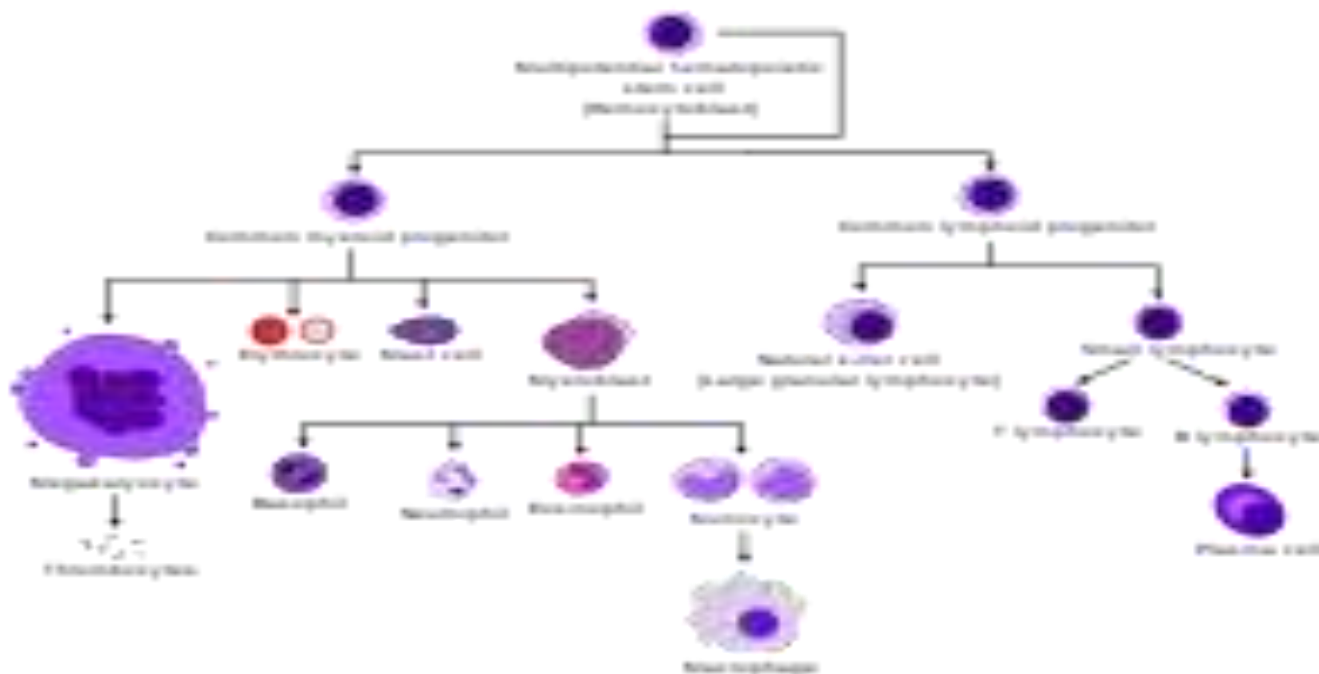
Потребно је знати дијагностичке поступке

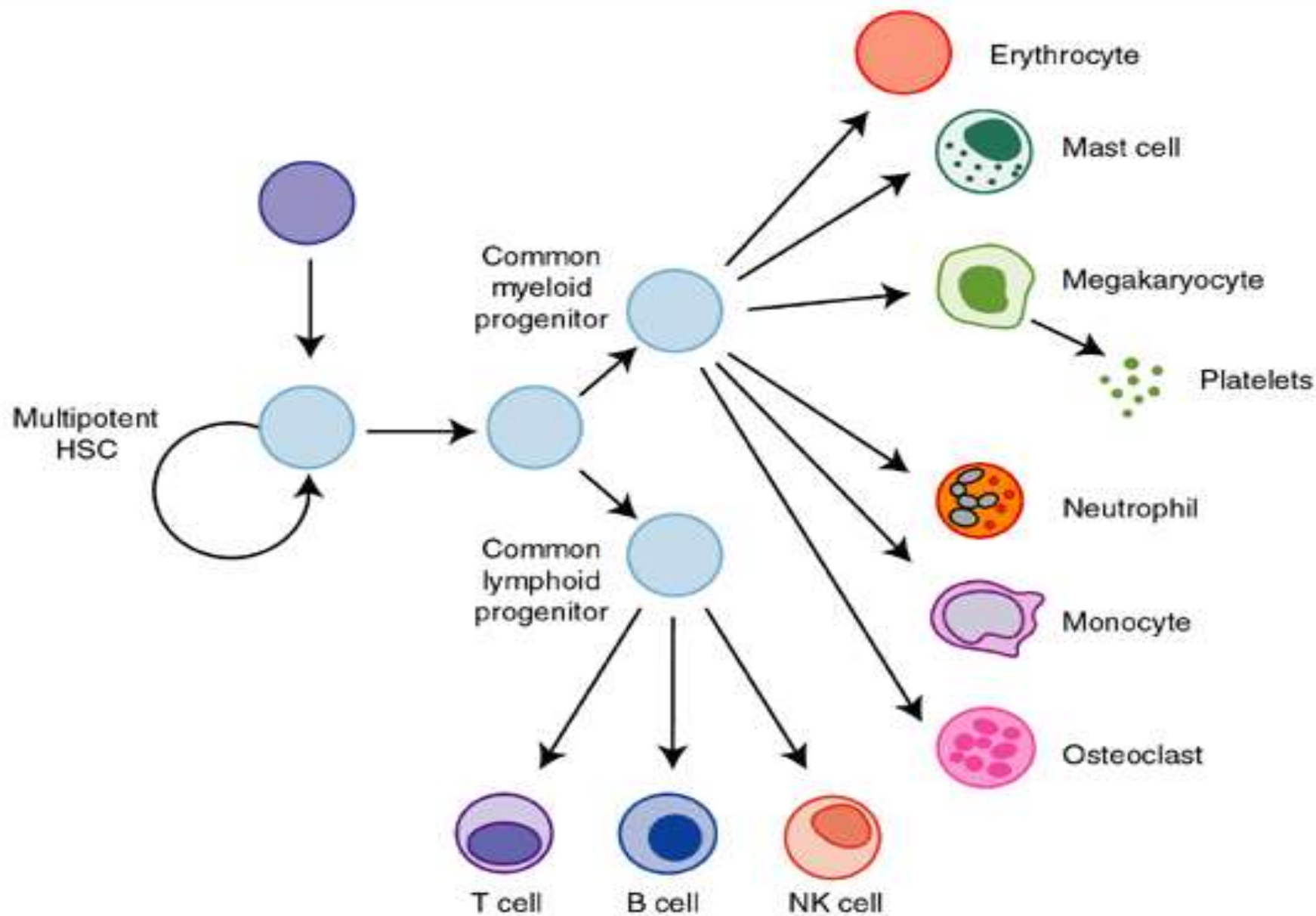
# Хематопоеза

Хематопоеза је процес стварања уобличених елемената крви

У физиолошким условима процесом пролиферације и диференцијације настају зреле ћелије крви

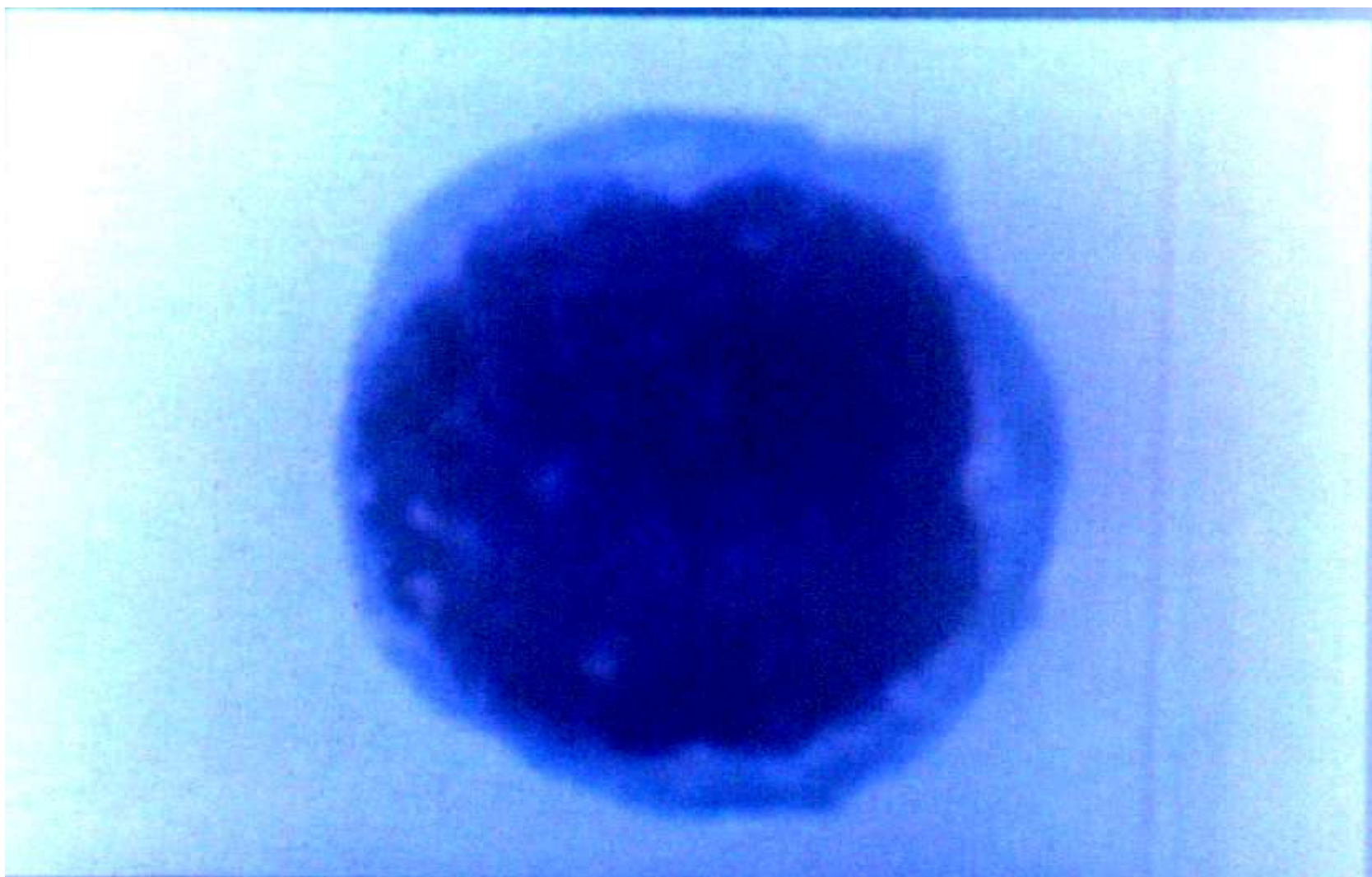
Све зреле ћелије у периферној крви потичу од матичне ћелије хематопоезе





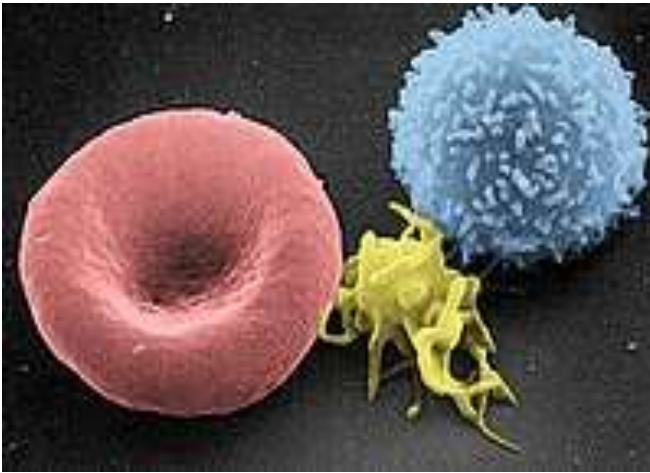
Normal haematopoiesis and the concept of stem cell transplantation

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2004 Cambridge University Press









Оштећење нормалне хематопоезе доводи до

Анемија

- слабост

Тромбоцитопенија

- крварење

Леукопенија

- инфекције

# Вредности у нормалним и патолошким стањима

Нормалне вредности

дефицит

хиперсидероза

- |                              |              |       |          |
|------------------------------|--------------|-------|----------|
| • Fe (serum)                 | 21,6 +/-5,6  | < 7   | 21,6- 50 |
| • TIBC $\mu\text{mol/l}$     | 46,3 - 69, 4 | 54-84 | < 54     |
| • Zasićenje transferina 35 % |              | <16 % | > 54 %   |
| • Feritin $\mu\text{g/l}$    | 100          | <10   | >250     |
- TIBC – укупна количина гвожђа коју везује трансферин



Анемије настале услед  
поремећене синтезе еритроцита

# Развој црвене крвне лозе

Плурипот мат. ћел, Мултипот мат. ћел ГЕММ лозе, **Опред.** мат. ћел.еритр. лозе,

- **Проеритробласт**
  - 20-25  $\mu\text{m}$ , базоф цитопл., Вел једро 2/3 ћелије, 2-3 једарца
- **Базофилни еритробласт**
  - 16-18  $\mu\text{m}$ , базоф цитопл, хроматин као паоке на точку, нема једарца
- **Полихроматофилни еритробласт**
  - 9-12  $\mu\text{m}$ , цитопл. Сиворужичаста због појаве Хб. Једро се смањ., хроматин у виду паока на точку
- **Ацидофилни еритробласт**
  - 8-9  $\mu\text{m}$ , цитопл. ацидоф., црвена, хроматин изгубио грађу и претворио се у тамнољубичасту масу.
- **Ретикулоцит**
- **Зрели еритроцит**

# Подела анемија

## **I Анемије претежно изазване смањеним стварањем еритроцита**

- Због поремећаја размножавања и диферентовања плурипотентне ћелије хематопоезе
- Због поремећаја размножавања и диферентовања унипотентне матичне ћелије опредељене за еритропоезу

## **II Анемије због поремећеног размножавања и диферентовања морфолошки познатих еритроцитопоезних ћелија**

- (мегалобласне анемије) због недостатка витамина Б
- (хипохромне, хипоседеримијске анемије), недостатак гвожђа и поремећај синтезе хемоглобина

## **III Анемије због убрзане разградње еритроцита (хемолитичке анемије)**

## **IV Анемије непознатог или вишечинилачког узрока**

# **Апластична анемија**

**Карактерише се хипоплазијом или аплазијом костне сржи и панцитопенијом у периферној крви**

**Дефект настаје на нивоу плурипотентне матичне ћелије**

**Као последица недостатка хематопоезног ткива долази до пролиферације масног ткива (масна костна срж)**

# Класификација апластичних анемија

- **Конгениталне апластичне анемије**
- **Стечене апластичне анемије**
  - примарне (идиопатске)
  - секундарне

# Конгениталне апластичне анемије

- Fanconi anemija
- Shwachman-Diamond sy.
- Diskeratozis kongenita
- Amegakariocitna trombocitopenija
- Drugi genetski sindromi
  - Dawnov sy.
  - Dubowitz sy.
  - Seckel sy.
  - Retikularna disgeneza



# Стечене апластичне анемије

- **Примарне (идиопатске)**
- **Секундарне**
  - **узоковане јонизујућим зрачењем**
  - **узоковане лековима и хемијским агенсима**
  - **узоковане вирусним инфекцијама**
  - **у имунолошким болестима**
  - **у трудноћи**
  - **у панкреатитису**
  - **haemoglobinuria paroxismalis nocturna**

# Патогенеза АА

## Директно

вируси, лекови  
зрачење, хемикалије



МАТИЧНЕ ЋЕЛИЈЕ  
ПРОГЕНИТОРСКЕ ЋЕЛИЈЕ



Апластична  
анемија АА

## Индиректно

имунсим механизмима  
(посредован Т- лимфоцитима)

Цитокини, интерферон, TNF супримирају  
пролиферацију стем ћелија и хематопоезних  
прогенитора, и индукују апоптозу стем ћелија

# Вируси

- **Virus hepatitisa (non A-E)**
- **EBV, HIV, B19 parvovirus**
- **Herpes virusi i dr.**

- **Вируси директно оштећују КС**
- **Цитолозом**
- **Индиректно индукују секундарне имунолошке механизме и запаљенске реакције**

## Клиничка слика

- Малаксалост, замарање, појава крвављења у кожи и слузницама
- Физикални налаз: бледило, крвављења у кожи и слузницама, фебрилност
- Најалармантнија: тешка крвављења из дигестивног тракта и генитоуринарна крвављења, крвављења у ЦНС

# КЛИНИЧКА СЛИКА

- Уобичајени симптоми анемије су:  
умор, поспаност, слабија концентрација, бледило коже, појава плавичастих склера, палпитације, главобоље и *tinnitus auris*.
- Хеилозис тј. фисуре на угловима усана, колилониhiја (кашикасто удубљена нокатна плоча) су знаци одмаклог недостатка Фе.



(a)



(b)



(c)

Глоситис,  
Дисфагиа

# Лабораторијске карактеристике

- **Анемија (нормохромна нормоцитна или макроцитна) у 66%**
- **Тромбоцитопенија у 60%**
- **Неутропенија**
- **Панцитопенија у 44%**
- **Аспирација и биопсија костне сржи (оскудна целуларност, хипоплазија и масна инфилтрација)**

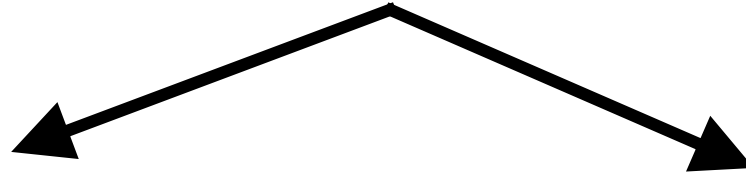


Анемије услед дефицита гвожђа

# Метаболизам гвожђа

- **Fe је битан елеменат свих ћелија**  
(лако се оксидише и редукује у многим метаболичким радњама).
- **У сисара - главна улога Fe је у транспорту O<sub>2</sub>**  
(део комплекса са хемом у Hb).
- **Синтеза Hb зависна од количине Fe у организму.**

- Ниво Fe се одржава у врло уским границама и тиме се избегавају две штетне појаве



**НАГОМИЛАВАЊЕ**  
**/СИДЕРОЗА/**

**СМАЊЕЊЕ**  
**/ХИПОСИДЕРОЗА/**

# Апсорпција Fe

- Fe се апсорбује у дуоденуму и проксималном јејунуму.
- Fe хране из миоглобина и хемоглобина се брзо апсорбује (искористљивост 1/2- 2/3) и то у облику ХЕМ-а.
- Нехемско  $\text{Fe}^{3+}$  се редукује у растворљив феро  $\text{Fe}^{2+}$  фероредуктазом.
- Транспорт Fe преко мембране епителских ћелија ГИТ помоћу ДМТ1 /дивалентни метални транспортер/.

## **ВЕЛИЧИНУ ПРЕЛАСКА Fe ИЗ ЕПИТЕЛСКИХ ЋЕЛИЈА ГИТ-а У КРВОТОК РЕГУЛИШЕ ФЕРИТИН.**

- “Глад” епителских ћелија за Fe (хипохромна анемија)  
⇒ ↓ апоферитин, ↑ апотрансферин ⇒  
 $\text{Fe}^{3+}$  + апотрансферин ⇒ прелазак Fe у циркулацију /FeTf/.
- Реоксидацију  $\text{Fe}^{2+}$  у фери облик  $\text{Fe}^{3+}$  потпомаже хефаестин /ферооксидаза/.
- Вишак Fe у организму ⇒ ↑ апоферитина + Fe ⇒ феритин ⇒ десквамација епител. ћелија ⇒ елиминисање вишка Fe.

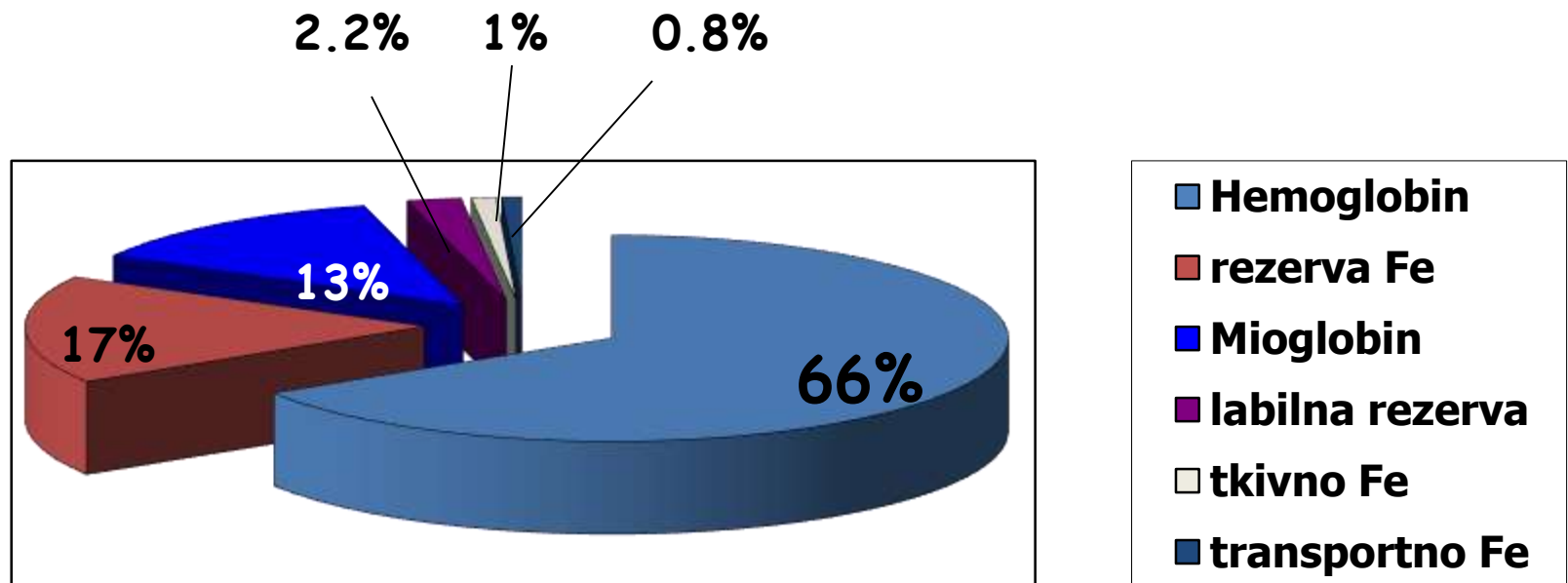
**Ендогени (ванцревни) фактори, који регулишу величину апсорпције Fe су:**

- **Обим еритроцитопоезе, хипоксија, анемија, ниво Еп, количина резервног Fe**



- Fe трансферина у облику FeTf, се везује за рецепторе на површини еритробласти, где ендоцитозом долази до митохондрија и ту се уграђује у протопрофирин *III*-синтеза хема.

# ОДРАСЛА ОСОБА / 170 цм, 70 кг/ 3,2-5 грама Fe



- **РЕЗЕРВНО Fe-** феритин и хемосидерин. Одељак са најпроменљивијим вредностима Fe.
- Зависи од величине апсорпције и губитка Fe.
- **ФЕРИТИН-** главно јед. за физиолошко нагомилавање Fe. Комплекс: апоферитина са Fe.
- **ХЕМОСИДЕРИН-** агрегати феритина, теже ослобађање Fe. У ћелијама моноцитно-макрофагне лозе /к. срж, Купферове ћ, слезини/.

## **Fe се губи у малим количинама:**

- Десквамацијом ћелија у дигестивном тракту
- Десквамацијом ћелија епидерма,
- Десквамација епитела бубреж. каналића
- Уклањањем длака, ноктију и секретима
- Менструалним и евентуално ГИ крварењем

*СИДЕРОПЕНИЈСКА  
АНЕМИЈА*

# ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Сидеропенијска (хипохромна) анемија - најраспрострањенија болест на Земљи.
- Пола милијарде људи болује од недостатка Fe.
- У земљама у развоју 40-70% становништа пати од неког облика недостатка Fe.
- У САД 1/3 жена има готово потпуно исцрпљене резерве Fe.

# ПОТРЕБЕ ЗА Fe

- Дневне потребе су 1mg елементарног Fe за мушкарце и 2 mg за жене у репродук. периоду.
- При сваком порођају жена губи од 680- 800mg Fe, а при дојењу још 140 mg.
- Новорођенчад на мајчином млеку добијају довољно Fe само до 4 месеца, а тада су потребе пропорционално највеће 1,5 mg/kg tt.

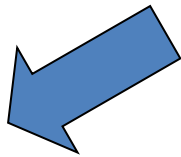
# БИОЛОШКА РАСПОЛОЖИВОСТ Fe

- Биолошка расположивост Fe зависи и од врсте хране.  
↓
- У вегетаријанској исхрани фосфати и фитати смањују апсорпцију Fe за око 50%.
- Fe из поврћа је доступно у само 1/20, гвожђе из јаја 1/8, гвожђе из јетре 1/2, а гвожђе у хему 1/2 – 2/3.
- Просечан унос Fe:  
мушкарци 15 mg - апсорпција 6%  
жене 11mg – апсорпција 12%
- у условима недостатка Fe повећава се апсорпција на 20% (у храни богатој месом)

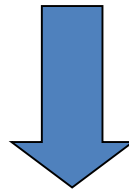


# УЗРОЦИ НЕДОСТАТКА Fe

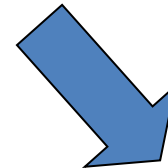
- Три су главне групе узрока недостатка Fe



Смањен унос,  
апсорпција или  
уградња Fe



Повећан захтев за  
Fe или хематопоезом



Повећан губитак Fe

# **I СМАЊЕН УНОС, АПСОРПЦИЈА ИЛИ УГРАДЊА Fe**

- неадекватна исхрана, посебно вегетаријанство
- атрофични гастритис
- парцијална гастректомија
- Поремећана апсорпција (брза перисталтика, гастроколичне фистуле, глутенска ентеропатија, амилоидоза црева и др)

## **II ПОВЕЋАН ЗАХТЕВ ЗА Fe и/или ХЕМАТОПОЕЗОМ**

- брз раст детета или адолесцента
- трудноћа, нарочито у последњем триместру
- терапија еритропоетином

# III ПОВЕЋАН ГУБИТАК Fe

## *Гастроинтестинално*

- хиатус херниа
- езофагеални варикси
- пептички улкус
- ингестија: аспирина, кортикостероида и алкохола
- неоплазме
- улцерозни колитис
- телеангиектазије
- ангиодсплазије
- дивертикулоза
- хемороиди
- хелминтијаза  
(Schistosoma mansoni, Trichuris trichiura)

## *Утерино*

- менометрорагије
- поспартална крварења

## *Пулмонално*

- пулмонална хемосидероза
- Goodpasture-ov sindrom

## *Уринарни тракт*

- хематурија
- хронична дијализа
- хронична хемоглобинурија или хемосидеринурија

## *Остало*

- -давалаштво крви
- -самоповређивање

# СТЕПЕНИ НЕДОСТАТКА Fe

- Постоје најмање три степена недостатка Fe у организму:
  - 1<sup>o</sup> ↓резерве Fe
  - 2<sup>o</sup> ↓феремија, Hb i Hct
  - 3<sup>o</sup> дисеритроцитопоеза са појкилоцитозом

# 1° ↓ РЕЗЕРВЕ Fe (прелатентна фаза)

- Захтеви или губици Fe превазилазе способност апсорпције из хране.
- Физиолошки механизми: менструација, повећане потребе за Fe у трудноћи, брз раст у периодима адолесценције или услед неадекватног уноса Fe.
- Губитак крви већи од 10-20 ml на дан превазилази апсорпционе моћи организма.
- Дефицит Fe се надокнађује из PEC.
- Серумски ниво феритина или хемосидеринских гранула у костној сржи су смањени али, све док складишта Fe постоје и мобилна су, у границама нормале остају:  
серумско Fe, укупан капацитет за везивање Fe - TIBC,  
као и ниво протопорфирина у еритроцитима.
- На овом степену, морфологија и особине еритроцита су нормални.

## 2<sup>o</sup> латентна фаза

- Исцрпљење складишта Fe , брзо доводи до ↓Fe из крви.
- Расте TIBC и ниво протопорфирина у еритроцитима.
- Када је ниво серумског феритина мањи од 15μg/l, не постоје складишта Fe у костној сржи, убрзо пада ниво Fe у крви.
- Када сатурација трансферина падне на 15-20%, смањује се и синтеза хемоглобина.
- Појављују се микроцитни, хипохромни еритроцити.
- Постепено падају и хемоглобин и хематокрит → анемија услед недостатка гвожђа.

## 3<sup>o</sup> ДИСЕРИТРОЦИТОПОЕЗА СА АНИЗОПОИКИЛОЦИТОЗОМ

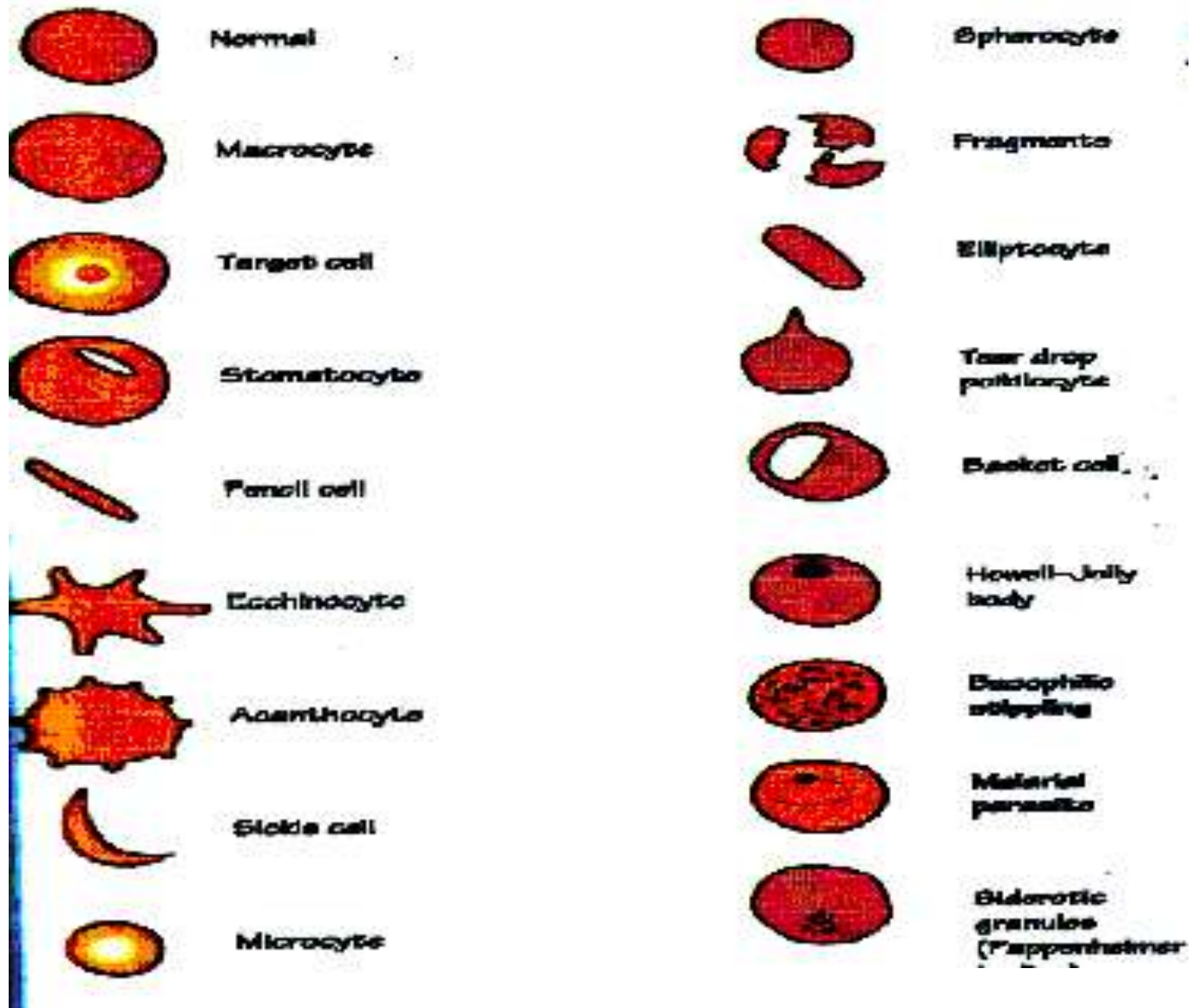
- Ако је анемија умерена, хемоглобин од 10-13g/dl, костна срж остаје хипопрولیферативна.
- Када хемоглобин пада на 7-8 g/dl, хипохромија и микроцитоза постају израженије, са поикилоцитозом (еритроцити облика цигаре, оловке или циља)  
→ неефективна еритроцитопоеза.
- У костној сржи се среће пре еритроидна хиперплазија, него хипопрولیферација



# Размаз периферне крви

- Хипохромија
- Микроцитоза
- Анизоцитоза
- Поикилоцитоза
- Анулоцитоза
- Еритроцити у целини  
блеђи
- Ситнији еритроцити
- Варијације у величини  
еритроцита
- Варијације у облику  
еритроцита
- Повећано централно  
расветљење  
еритроцита

# Поремећаји облика еритроцита



# КЛИНИЧКА СЛИКА

- Уобичајени симптоми анемије су:  
умор, поспаност, слабија концентрација,  
бледило коже, појава плавичастих склера,  
затим палпитације, главобоље и *tinnitus auris*.
- Хеилозис тј. фисуре на угловима усана, колилонихија (кашикасто удубљена нокатна плоча) су знаци одмаклог недостатка Фе.

Може се јавити глоситис као и  
дисфагија (због појаве набора  
посткрикоидне хрскавице  
Plummer- Vinsonov ili  
Peterson- Kelly sy)

Анемије због поремећаја  
синтезе ДНК  
(мегалобластне)

# Анемије због поремећаја синтезе ДНК (мегалобластне)

- термин мегалобластна анемија се користи за групу болести одређених ћелијских морфолошких карактеристика.
- заједничка биохемијска одлика је поремећај у синтези ДНК, са мањим променама у РНК и синтези протеина.
- мегалобластна хематопоеза се најчешће манифестује као анемија, али се ДНА дефекти дешавају на свим пролиферишућим ћелијама.
- најчешћи узроци мегалобластозе су дефицити витамина Б12(кобаламина) и фолата, витамина есенцијалних за ДНА синтезу.

# Витамин Б12

- код човека производе га бактерије дебелог црева, али дистално од места апсорпције
- у исхрани, највише га има у јетри, рибљем месу, млеку, животињском месу и јајима
- просечна невегетеријанска исхрана садржи 5-30  $\mu\text{g}$  вит Б12/дан.
- Дневна апсорпција је између 1 и 5  $\mu\text{g}$
- Дневни губитак је око 1-1,5  $\mu\text{g}$

- у телу човека се налази у форми коензима
- у одрасле особе износи 2-5mg, од тога 1mg је у јетри
- потребне су 3-4 године за деплецију кобаламинских складишта, у случају малапсорпције вит Б12
- у храни је обично у форми коензима (5'-deoxyadenosyl cobalamin i methyl cobalamin) неспецифично везан за протеине

# Фолати

- синтетишу их биљке и микроорганизми
- природни извор фолата су поврће (спанаћ, броколи, пасуљ), воће (банане, диње, лимун), пшеница, јетра, бубрези
- Минимална дневна потреба је 100-200  $\mu\text{g}$ .
- Укупне резерве фолата су око 5  $\mu\text{g}$
- Деплеција фолата настаје после 3-4 месеца



# Апсорпција фолата

- апсорбују се у форми (Pte Glu) птероил-моноглутамата у танком цреву ( $\text{pH}=5.5$ ) у присуству Zn.
- полиморфизам цревних ензима (неки људи имају снижену апсорпцију фолата).
- танко црево има велику способност апсорпције фолата (пасивна дифузија можда је главни механизам апсорпције).
- после 1-2h "peak" фолата у плазми и започињање ентерохепатичне циркулације ( $90\mu\text{g}$ ).

# Етиопатофизиолошка класификација дефицита кобаламина (вит. Б12)

- Смањен унос (вегетеријанци, дојенчад мајки са пернициозном анемијом)
- Повећане потребе Б12 (трудноћа, растење, хипертиреоза)
- Поремећена апсорпција
  - атрофични гастритис
  - гастректомија
  - спру (тропски и нетропски)
  - регионални ентеритис
  - инфилтрације танког црева
  - паразити
  - Синдром слепе вијуге и дивертикулоза
- Болести плазма кобаламин транспортера
  - Наследни дефицит транскобаламина II

# Етиопатофизиолошка класификација дефицита фолата

- Смањен унос
- Повећане потребе  
(трудноћа, раст, хемолиза, малигне болести, хемодијализа, ексфолијативне болести коже)
- Малапсорпција фолата  
(спру, лекови - фенитоин, барбитурати)
- Поремећај метаболизма фолне киселине  
(МТХ, алкохол, бактрим и др)

# Патофизиолошки механизам настанка анемије

- Поремећена синтеза ДНК
- Очувана синтеза и преписивање РНК
- Асинхронизам у сазревању једра и цитоплазме
- Асинхронизам доводи до смрти ћелије (неефективна еритропоеза) или изостанак последње деобе (морфолошке промене)
- Погођене ћелије које се интензивно деле (хематопоезне, језик, танко црево, материца, вагина)

# Морфолошке промене у мегалобластози због дефицита Б12 и фолата

## Периферни размаз

- повећан MCV
- хиперсегментација ПМН
- тромбоцитопенија

## Костна срж

- повећана целуларност
- пролиферација свих лоза
- абнорм. еритропоеза: ацидофилни мегалобласти
- абнорм. леукопоеза: џиновски метамијелоцити и штапови, хипесегментовани ПМН
- абнорм. Мк: псеудохипердиплоидија

# Размаз периферне крви

- **Мегалоцити** крупнији еритроцити 10-12  $\mu\text{m}$ , овалног облика, без централног расветљења (мегалоцити) Они изгледају као да су јаче обојени јер немају централно расветљење (**хиперхромија**)
- еритроцити различите величине (изразита **анизоцитоза**-преовлађују мегалоцити)
- различитог облика (изразита **покилоцитоза**).
- **Број ретикулоцита** је обично **снижен**
- **хиперсегментовани гранулоцити** - гранулоцити код којих једро има више од 3 сегмента, (најчешће 5-6 сегмената а понекад и више од 10 сегмената)

# Хемолитичке анемије

# Хемолитичке анемије

- **Корпускуларне**

1. Поремећаји мембране еритроцита

*Наследна сфероцитоза*

*Наследна елиптоцитоза*

2. Поремећаји синтезе хемоглобина

*Анемија српастих еритроцита*

*Нестабилни хемоглобин*

3. Поремећаји ензима у еритроцитима

*Дефицит гликоза 6 фосфат дехидрогеназе*

*Дефицит пируват киназе*

- **Екстракорпускуларне**



# Наследна сфероцитоза

Најчешћи урођени поремећај мембране еритроцита

- **Поремећаји грађе** и функције **спектрина** и других беланчевина које су неопходне за одржавање нормалне градје и функције **цитоскелета**.
- **Мембрана** еритроцита је **пермеабилнија за натријум** него мембрана нормалних еритроцита
- Еритроцити нису способни да одржавају нормалан биконкаван облик. **Еритроцити постају лоптасти-сферични** и лакше подлежу хемолизи када пролазе кроз венске синусе спленичне циркулације.

# Анемија српастих ћелија HbS

Квалитативни поремећаји синтезе глобина

- **глутаминска киселина** је замењена **ВАЛИНОМ** на **6 позицији** од N терминалног краја **бета** ланца глобина
- Анемија српастих ћелија је болест која се карактерише хемолитичком анемијом, повратним епизодама бола и грознице и патолошким захватањем многих органа.
- HbS се полимеризује и формира нерастворљиве влакнасте структуре које узрокују српасту деформацију и повећавају ригидност еритроцита. Деформисани еритроцити могу изазвати обструкције крвних судова у микроциркулацији.
- Фактори који фаворизују полимеризацију-перципитацију HbS су напори, инфекције, друге болести, хипоксија, ацидоза дехидратација или чак и тривијални поремећаји као што је редукована тензија кисеоника у току сна. спавања.

# Екстракорпускуларне хемолитичке анемије

- Физички фактори
- Хемијски фактори
- Биолошки фактори
- Имуни механизми

# Физички фактори

## Траума и топлота

- **Микроангиопатске** оштећење еритроцита због неравне површине ендотела
- **Марш хемоглобинурија** При дуготрајном ходању или трчању. У крви знакови хемолизе, а у мокраћи хемоглобин.
- **Трауматска кардијална хемол. анемија**  
Код болесника са стееним оштећењем валвула или валвуларним грешкама и код пацијената са вештачким валвулама. Обично се ради о благој хемолизи..
- **Топлота** Код опсежних опекотина

# Хемијски агенси

- Тровања арсеном,
- Тровања оловом
- Тровања солима бакра.
- Након уједа змија, паукова , пчела или оса.

# Хемолитичке анемије услед Инфекција

- Маларија (најчешће)
- Анаеробне бактерије (*Clostridium Welchii*)
- Салмонеле
- Шигеле
- Вируси (coxsackie, citomegalovirus, varicela, herpes simplex и др.)

# Опште појаве код хемолизних анемија

- Хиперплазија костне сржи Повећан број ретикулоцита \*до 60%, полихроматофилија, појава еритробласта
- Знаци регенерације еритроцитне лозе
- Стимулација гранулоцитопезе
- **Жутица**
- Хемоглобинурија