



PORUCHY ČERVENEJ A BIELEJ KRVNEJ RADY

ANÉMIE, POLYCYTÉMIE; LEUKOPÉNIE, LEUKÉMIE A LEUKOCYTÓZY

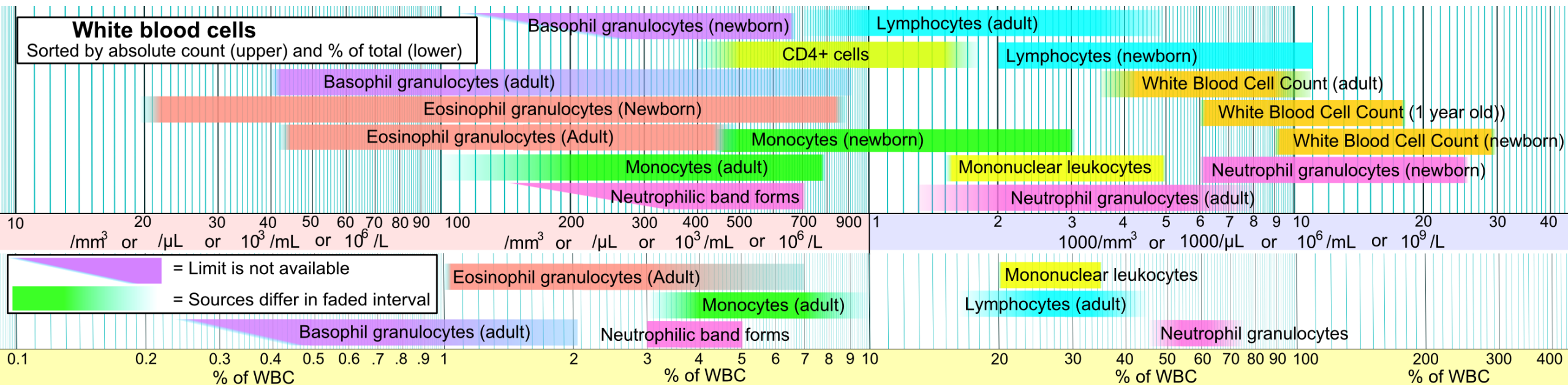
MUDr. Marek Brenišin, PhD.
Ústav patologickej fyziológie LF UPJŠ
2024/2025



BIELA RADA –
LEUKOPÉNIE, LEUKÉMIE, LEUKOCYTÓZY



REFEREČNÉ DÁTA BIELEJ KRVNEJ RADY



LEUKOPÉNIA, NEUTROPÉNIA, LYMFOPÉNIA

- Leukopénia - <4000 buniek/ μl
- Neutropénia - <1500 buniek/ μl
- Lymfocytopénia – dospelí <1000 buniek/ μl (symptomatická <300 buniek/ μl) vs. deti <3000 buniek/ μl

- Príčiny
 1. Znížená produkcia
 2. Zvýšená deštrukcia alebo utilizácia buniek

When you haven't been paying attention to the lecture and the professor asks you what labs you would like to order



LEUKOPÉNIA

- Pokles jednej alebo viacerých druhov bielych krviniek v periférnej krvi
- PRÍZNAK!!!
- Niekedy sa leukopénia a neutropénia zamieňajú -> neutrofily 50 – 75 % všetkých leukocytov u dospelého
- Agranulocytóza – klinické prejavy závažnej neutropénie
 - Vyčerpanosť, horúčky, závažný až fatálny priebeh (aj banálnych) ochorení
 - V ústnej dutine – ulcerácie mukózy – najmä gingíva a farynx

LEUKOPÉNIA PRÍČINY

Znížená produkcia

- Aplastická anémia
- Genetika
- Autoimunitné ochorenia
- Liekmi indukovaná
- Onkohematologické ochorenia
 - Leukémie a lymfómy

Zvýšená utilizácia alebo deštrukcia

- HIV infekcia
- Onkohematologické ochorenia
 - Leukémie a lymfómy

NEUTROPÉNIA A AGRANULOCYTÓZA

- Neutrofily
 - 50 – 75 % z dif. rozpočtu leukocytov
 - Súčasť nešpecifickej obrany, „prví na bojisku“
 - Expozícia vírusom, baktériám, niektorým fyzikálnym a chemickým činiteľom, malignity
 - Funkcie – DEGRANULÁCIA, fagocytóza, chemotaxia a regulácia zápalovej odpovede
- Stupne neutropénie
 - Mierna – 1000 – 1500 $\text{bb}/\mu\text{l}$
 - Stredná – 500 – 1000 $\text{bb}/\mu\text{l}$
 - Závažná - <500 $\text{bb}/\mu\text{l}$ (AGRANULOCYTÓZA, niektoré zdroje <100 $\text{bb}/\mu\text{l}$)
 - Kritická - <100 $\text{bb}/\mu\text{l}$ -> enormné riziko morbidity a mortality

AGRANULOCYTÓZA

- Vrodená (zriedkavo)
 - AD, ar, X-rec. – gény ELANE, HAXI, WAS (X-rec.), G6PC3 a p.
 - Autoimunitná neutropénia
- Znížená produkcia
 - Chemoterapia – deštrukcia/oslabenie hemopoetickej kmeňovej bunky – napríklad adriamycín, doxorubicín, cyklofosfamid, cisplatina, paklitaxel, karboplatina, etc.
 - Onkohematologické ochorenia – myelodysplastický sy., leukémie, lymfómy, etc.
 - Nedostatok nutrientov – vit. B9, B12
- Zvýšená deštrukcia
 - Autoimunitné ochorenia – napr. systémový lupus erythematosus, Crohnova choroba, reumatoidná aritída
 - Liekmi indukovaná – idiosynkratické liekové reakcie

The risk categories of chemotherapy regimen to induce febrile neutropenia (FN)

Cancer type	FN risk category (%)/Chemotherapy regimen		
	< 10	10-20	> 20
Breast cancer	AC	FEC/docetaxel	AC- docetaxel
	Epirubicin/cyclophosphamide ± lonidamide	FEC-120 FEC-100	Docetaxel-AC
	Doxorubicin/cyclophosphamide-paclitaxel	Cyclophosphamide/mitoxantrone	Doxorubicin/docetaxel
	CMF	Paclitaxel (every 21 days)	Doxorubicin/paclitaxel
	Doxorubicin/cyclophosphamide	DDG doxorubicin/Cyclophosphamide-paclitaxel	TAC TCH
	FAC 50	Doxorubicin/vinorelbine AC	
Small cell lung cancer	CAV - PE	Etoposide/carboplatin	ACE
		CAV	Topotecan
		Etoposide/carboplatin	ICE
		Paclitaxel/carboplatin	VICE
		Tirapazamine/cisplatin/etoposide/irradiation	DDG CAV -PE
		CODE	

The risk categories of chemotherapy regimen to induce febrile neutropenia (FN)

Cancer type	FN risk category (%)/Chemotherapy regimen		
	< 10	10-20	> 20
Non-small cell lung cancer	Gemcitabine/cisplatin	Paclitaxel/cisplatin	Docetaxel/carboplatin
		Vinorelbine/cisplatin	
		Paclitaxel/carboplatin	
		Cisplatin/docetaxel	
		Etoposide/cisplatin	
		Docetaxel	
Non-Hodgkin lymphoma		ACOD	DHAP
		(R)-CHOP	ESHAP
		Fludarabine/mitoxantrone	R-ESHAP
		Dose adjusted EPOCH	
		Mega dose-CHOP	VAPEC-B
		(R)-GEM-P	ACVBP
		(R)-GEMOX (elderly patients)	(R)-Hyper-CVAD
		GDP	ICE/R-ICE
		CHP	Stanford V
			MOPPEB-VCAD
Hodgkin's disease			FC
			FCR
			BEACOPP
			ABVD
			CEC
Ovarian cancer	Gemcitabine/cisplatin	Paclitaxel/carboplatin	IGEY
			Docetaxel
			Topotecan

The risk categories of chemotherapy regimen to induce febrile neutropenia (FN)

Cancer type	FN risk category (%)/Chemotherapy regimen			
	< 10	10-20	> 20	
Urothelial cancer		Paclitaxel/carboplatin	MVAC DDGc MVAC BOP--VIP-B46	DD, dose-dense; DDG, dose-dense with G-CSF; AC, Cyclophosphamide+Adriamycin; FEC, Epirubicin+Cyclophosphamide+Fluorouracil; CMF, Methotrexate+Cyclophosphamide+Fluorouracil; TAC, Docetaxel+Epirubicin+Cyclophosphamide; TCH, Docetaxel+carboplatin+trastuzumab; ACE, Etoposide+Epirubicin+Cyclophosphamide; CAV, Vincristine+Etoposide+Epirubicin; PE, Etoposide+Cisplatin; ICE, Ifosfamide+Epirubicin+Cyclophosphamide; VICE, Ifosfamide+carboplatin+etoposide+vincristine; CODE, Vincristine+Etoposide+Cisplatin+Epirubicin; CHOP, cyclophosphamide++vincristine+doxorubicin+ponisone; GDP, gemcitabine+dexamethasone+cisplatin/carboplatin; CHP, cyclophosphamide+doxorubicin,+prednisone; DHAP, cisplatin+cytarabine+dexamethasone; ESAP, cytarabine+etoposide+ 6-mercaptopurine+cisplatin; ABVD, doxorubicin+bleomycin+vinblastine+dacarbazine; BEACOPP, etoposide+doxorubicin+cyclophosphamide+vincristine+bleomycin+prednisone+procarbazine; EPOCH, etoposide+vincristine+cyclophosphamide+doxorubicin+prednisone; StanfordV, doxorubicin+vincristine+nitrogenmustard+vinblastine+bleomycin+etoposide+prednisone; MAID, mesner+doxorubicin+ifosfamide+dacarbazine; IGEV, Isophosphoramide+gemcitabine+vinorelbine+prednisone; FOLFOX, oxaliplatin+fluorouracil+calciumleucovorin; FOLFIRI, Irinotecan+fluorouracil+calciumleucovorin; DCF, Docetaxel+cisplatin+fluorouracil; TCF, Taxol+cisplatin+fluorouracil; ECF, Epirubicin+cisplatin+fluorouracil; EOF, Epirubicin+oxaliplatin+ fluorouracil; EOX, Epirubicin+oxaliplatin+capecitabine; ECX, Cisplatin+capecitabine+epirubicin; BEP, Bleomycin+etoposide+cisplatin; TPF, Taxol+cisplatin+fluorouracil; FOLFIRINOX, Irinotecan+oxaliplatin+fluorouracil + calcium leucovorin.
Germ cell tumours		Cisplatin/etoposide BEP - EP	VeIP	
Colorectal cancer	Irinotecan IFL	FOLFOX FOLFIRI		
Gastric cancer		Docetaxel-irinotecan FOLFOX LVFU-cisplatin LVFU-irinotecan	DCF TC TCF ECF ECX EOF EOX	
Esophageal cancer		Irinotecan/cisplatin		
Other malignancies	Doxorubicin/cisplatin (endometrial cancer) TAP (endometrial cancer) TPF (laryngeal cancer)	Gemcitabine/irinotecan (pancreatic cancer) FOLFIRINOX (pancreatic cancer) Stanford V (Hodgkin's lymphoma) Paclitaxel/cisplatin (cervical cancer) Gemcitabine/docetaxel (occult primary- adenocarcinoma)	TIC (head and neck cancers) MAID (sarcoma)	

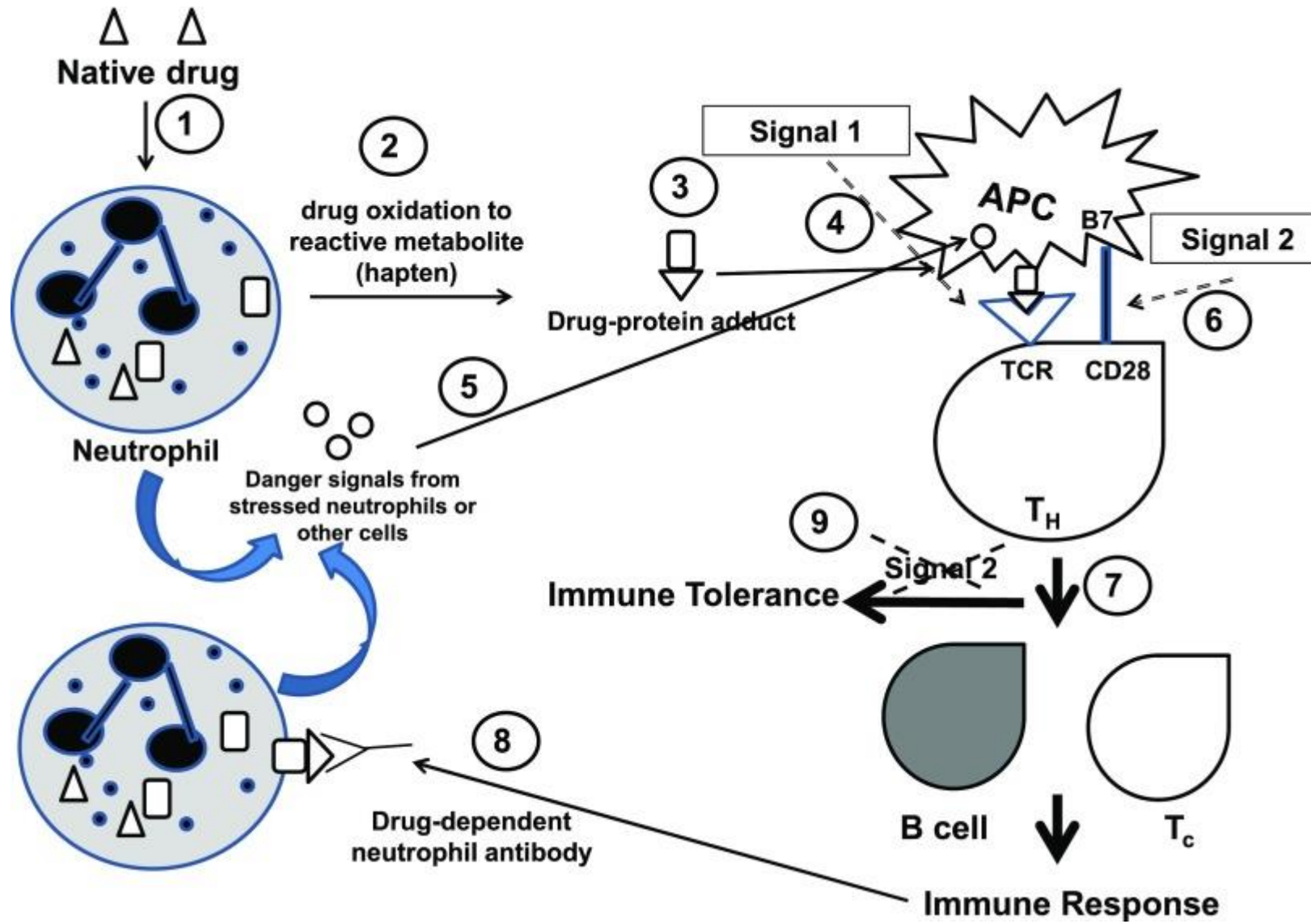
LIEKMI INDUKOVANÉ (IDIOSYNKRATICKÉ) NEUTROPÉNIE

1. Hapténová hypotéza

- Nutnosť vytvorenia kovalentnej väzby s glykoproteínmi na povrchu neutrofilov
- Liečivá, ktoré prechádzajú biotransformáciou -> reaktívnejšie metabolity, dlhší polčas prežitia
- Formovanie „allo-antigénu“ -> produkcia DDABs proti neutrofilom
- Hypotéza „myeloperoxidázy“ -> časť transformácie liekov môže prebiehať v neutrofiloch (zásah až po stupeň promyelocytu)

2. „Danger“ hypotéza – hypotéza „dvoch signálov“

- Haptén – signál 1, „danger“ signál 2 – HSPs, fragmenty hyalurónanov
 - Rozhoduje signál 2 – absencia -> navodenie imunotolerancie vs. prítomnosť -> deštrukcia neutrofilov
- „Stresované“ neutrofily -> produkcia „danger“ signálov
- Konjugáty liečiv -> aktivácia inflamazómu -> IL-1 β a IL-18



LIEKMI INDUKOVANÉ (IDIOSYNKRATICKÉ) NEUTROPÉNIE

- Asociácia s HLA antigénmi -> „vklad“ imunitnej zložky
 - Gravesova choroba -> HLA-B*38:02 ev. HLA-DRB1*08:03.
- CAVE! – nízky počiatkový počet neutrofilov - $<1500 \text{ bb}/\mu\text{l}$

PRÍZNAKY NEUTROPÉNIE A AGRANULOCYTÓZY

- Opakované a proťahované infekcie
- Horúčka (často nad 38 °C!)
- Slabosť
- Faryngitída
- Lymfadenopatie (často bolestivé)
- Ulcerácie v ústnej dutine a okolí anusu
- Bolesť, opuch a výsev v mieste infekcie
- Hnačka
- Pálenie pri močení, bolestivé močenie, nutkanie (urgencie); výtok z pošvy, pruritus, pálenie

VŠEOBECNÉ ZÁSADY PRE MANAŽMENT NEUTROPÉNIE/AGRANULOCYTÓZY

Všeobecné zásady

- Vysadiť liek, ktorý spôsobil neutropéniu/agranulocytózu (ev. zvážiť zmenu dávkovania, benefit vs. risk)
- Zvážiť nasadenie kortikosteroidov v prípade autoimunity
- Podávanie G-CSF
 - V niektorých štúdiách preukázaný benefit (skrátene neutropénie z cca priemerne 9 dní na 4 – 5 dní)
 - Kontroverzný, zvážiť prínos

Prevenca infekcií

- Dôrazne dodržiavať zásady hygieny
 - Vlastný príbor, riady, umývanie rúk, vlastné uteráky, etc.
- Absolvovať dostupné vakcinácie
- Pri práci v záhrade použiť rukavice
- Držať mäso od zeleniny, spracovať ho až po zelenine
- Vyhybať sa zvieraciemu trusu (mačky, psy, králiky...) a výmene plienok (použiť rukavice a rúško!)
- Užívanie profylaktických liekov (respiračné, urogenitálne, probiotiká!)
- V prípade závažnej agranulocytózy nutná hospitalizácia (prísna asepsa, antisepsa!)

LYMFOPÉNIA

- Pokles jednej alebo viacerých subpopulácií lymfocytov pod referenčnú hodnotu pre danú vekovú skupinu
 - Dospelí $< 1000 \text{ bb}/\mu\text{l}$
 - Deti mladšie ako 2 roky $< 3000 \text{ bb}/\mu\text{l}$
 - Dospelí majú prevahu neutrofilov, zatiaľ čo lymfocyty tvoria asi 25 % leukocytov v periférnej krvi vs cca 67 – 38 % u detí podľa vekovej skupiny
- Delenie
 - T-lymfo(cyto)pénia – CD4+ „dôstojníci“ a CD8+ „melee, špeciálne komandá, boj na blízko“
 - B-lymfo(cyto)pénia – tvorba protilátok „artiléria“
 - NK-lymfo(cyto)pénia – „polícia“ – likvidácia infikovaných, napadnutých a zmenených bb.

PRÍČINY LYMFOPÉNIE

Akútna lymfopénia

- Akútna vírusová infekcia (chrípka H1N1, SARS-CoV-2, hepatitída)
- Hladovanie
- Fyzický/psychický stres
- Užívanie kortikosteroidov
- Chemoterapia/Rádioterapia
- Expozícia ionizujúcemu žiareniu (havária atómovej elektrárne, „špinavá“ bomba)

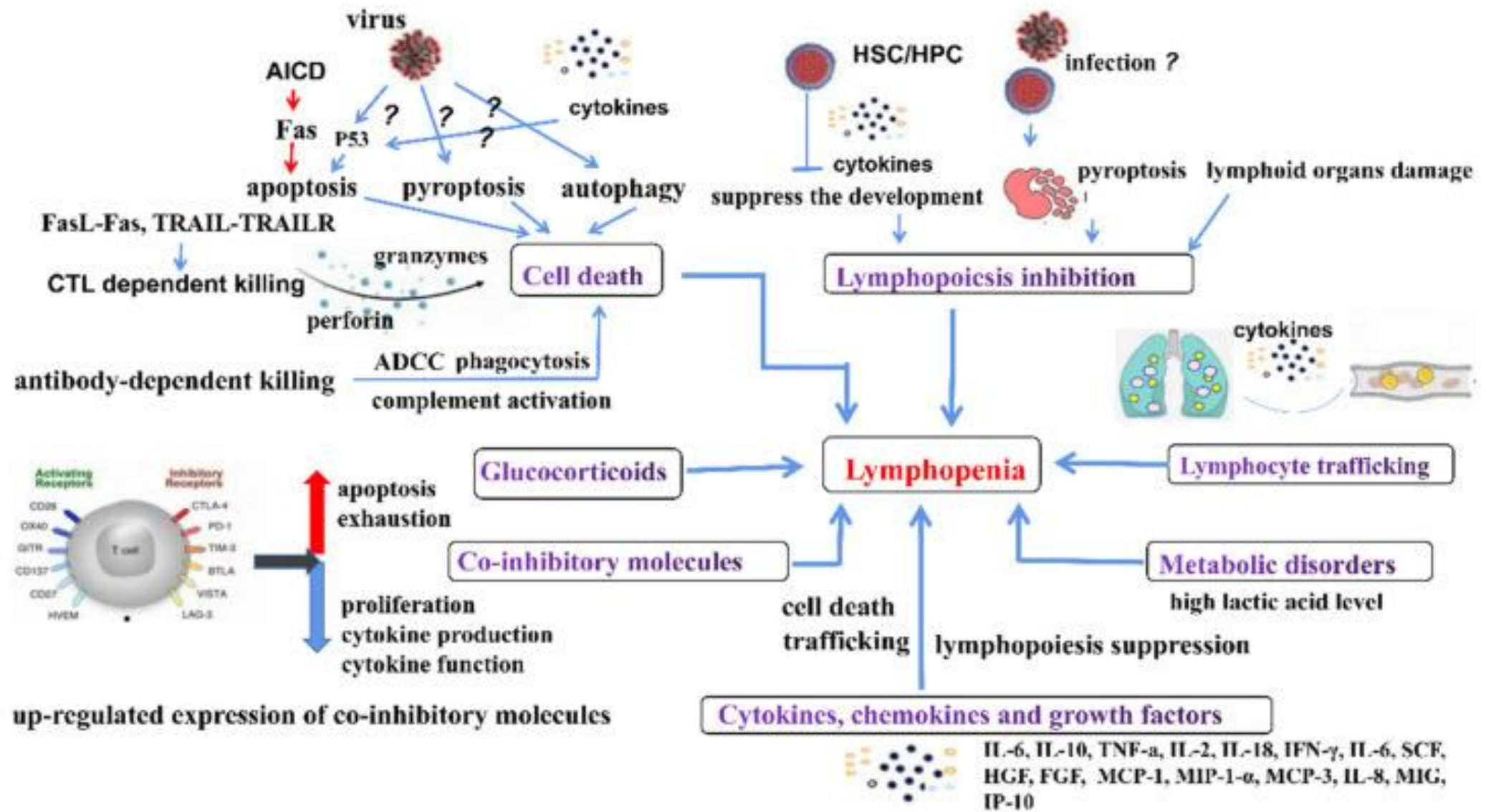
Chronická lymfopénia

- Genetika
 - Monozómia 22q11.2 (DiGeorgeov syndróm), Wiscott-Aldrichov syndróm, SCID, ataxia teleangiectatica, WHIMs
- Podvýživa
- Autoimunitné ochorenia – napr. lupus erythematosus, reumatoidná artritída, myasténia gravis
- Chronické infekcie napr. HIV, miliárna TBC
- Leukémie a lymfómy
- Dlhodobá kortikoterapia, m. Cushing
- Sarkoidóza

PATOMECHANIZMY VZNIKU LYMFOPÉNIE (VYBRANÉ PRINCÍPY)

I. Tranzientná lymfopénia pri vírusových ochoreniach

- Ovplyvnenie sekrécie cytokínov, blokáda lymfopoézy, indukcia bunkovej smrti
- Možné spôsoby zániku lymfocytov
 - Apoptóza – priama infekcia napr. MERS-CoV, HIV, osýpky
 - Pyroptóza – napr. HIV, SARS-CoV-2 ->↑↑↑IL-1 β
 - Autofágia – detekcia gp41 v neinfikovaných CD4+ lymfocytoch u HIV+ pacienta
 - ADCC – protilátky proti vírusovým antigénom zasahujú aj infikované bunky (rovnaký povrchový znak)
 - Vírus-špecifické CD8+ cytotoxické Ly -> FasL/FasR a TRAIL/TRAILR interakcia
 - Dendritické bunky – FasL/FasR – vírus chrípky H5N1 upreguloval FasL na dendritických bunkách -> zánik vírus-špecifických CD8+ Ly
 - Aktiváciou-indukovaná bunková smrť -> SARS-CoV-2, RSV, CDV -> expresia FasL nepriamo úmerná počtu CD4+ -> zánik okolitých T-Ly



VPLYV CYTOKÍNOV NA POTLAČENIE POČTU LYMFOCYTOV

- IL-6
 - Chronické infekcie, inhibícia hemopoézy – aktivácia STAT-3 kaskády
- IL-10
 - Supresia proliferácie T-Lymfocytov, navodenie „vyčerpania“ T-lymfocytov, aktivácia CD9+ regulačných B-lymfocytov
- TNF- α , interferóny
 - Indukcia apoptózy (TNF- α , IFN- γ), alebo redukcia recirkulácie lymfocytov (IFN- α)
- Limitácia hemopoézy a preferencia granulocytov, involúcia týmusu
- Redistribúcia lymfocytov do infikovaných miest a lymfatických uzlín
- Upregulácia ko-inhibičných molekúl – napr. CTLA-4, PD-1 (marker „vyčerpania lymfocytov“)
- CAVE! – užívanie glukokortikoidov u pacientov s lymfopéniou môže viesť k prechodnému zlepšeniu, ale ultimátne k zhoršeniu stavu („regulačné tyče v Černobyle“)

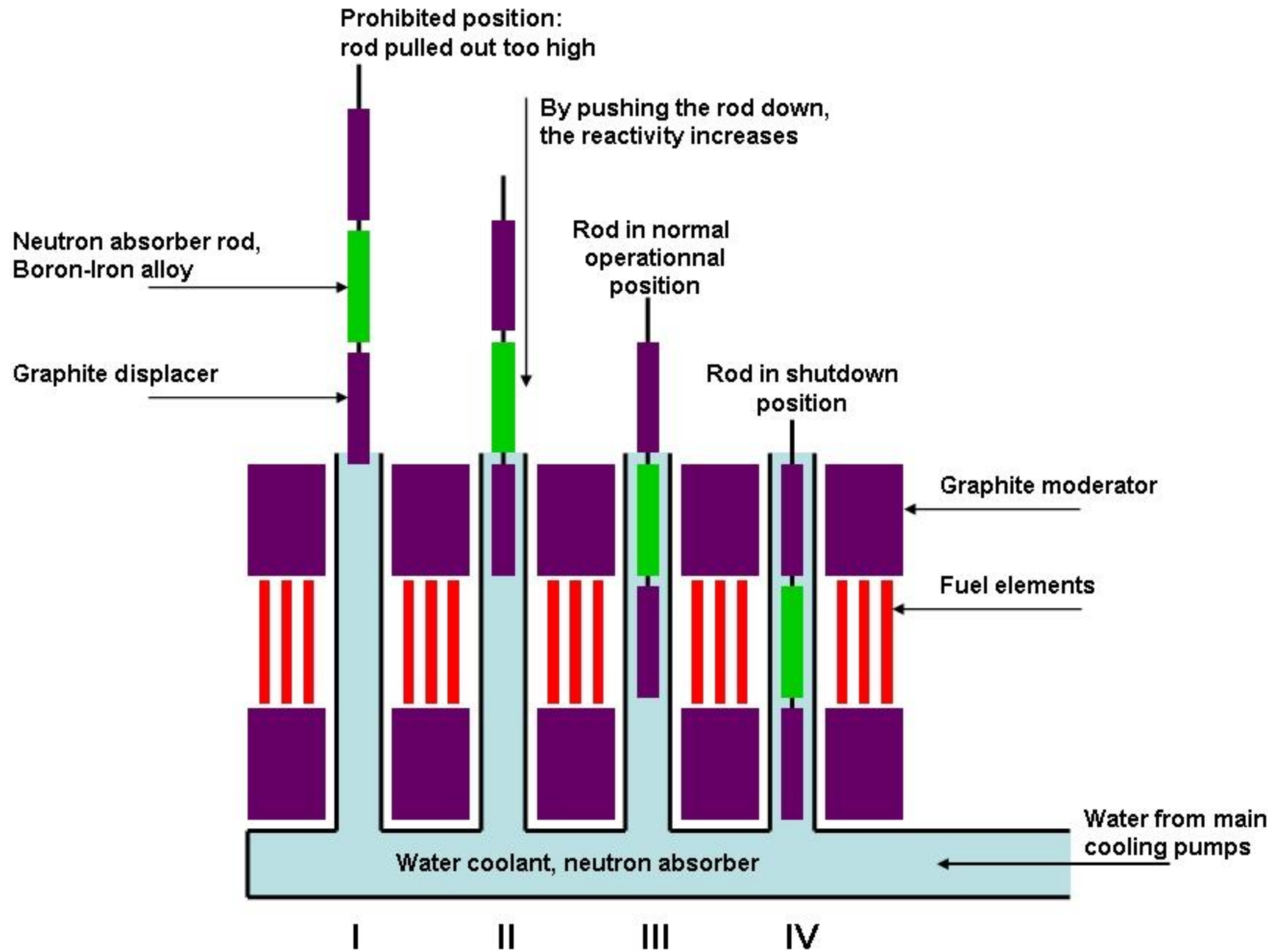
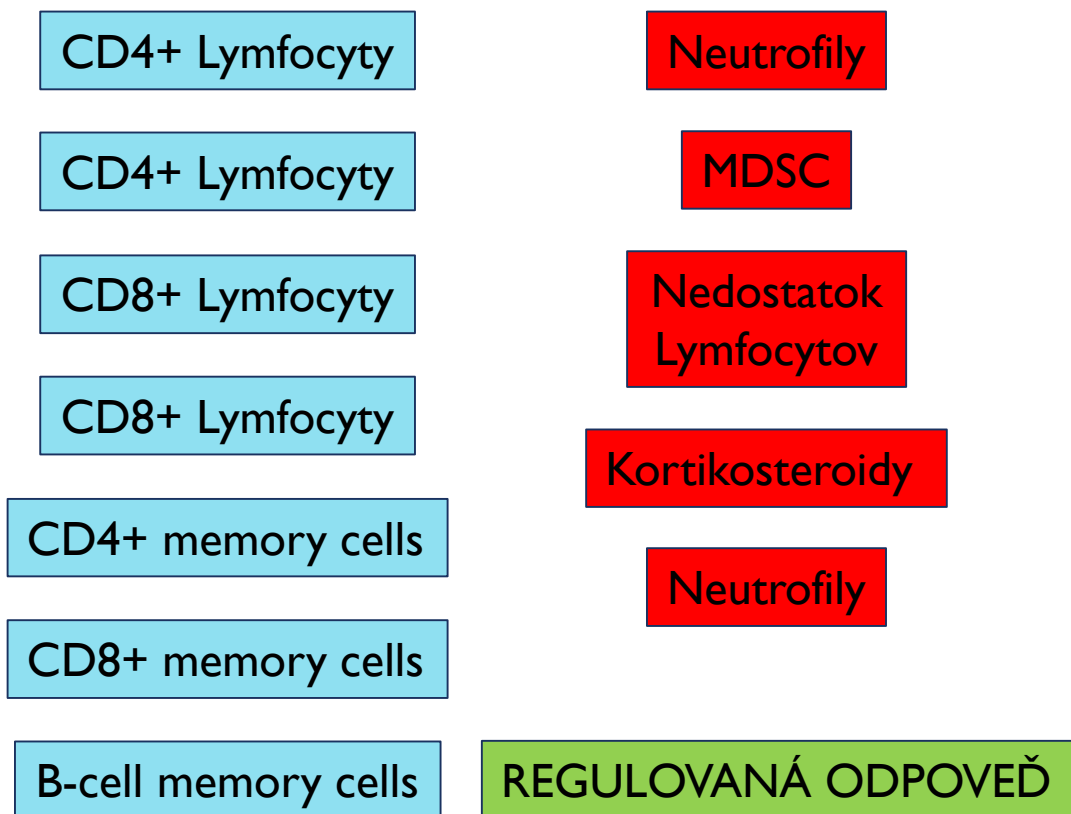


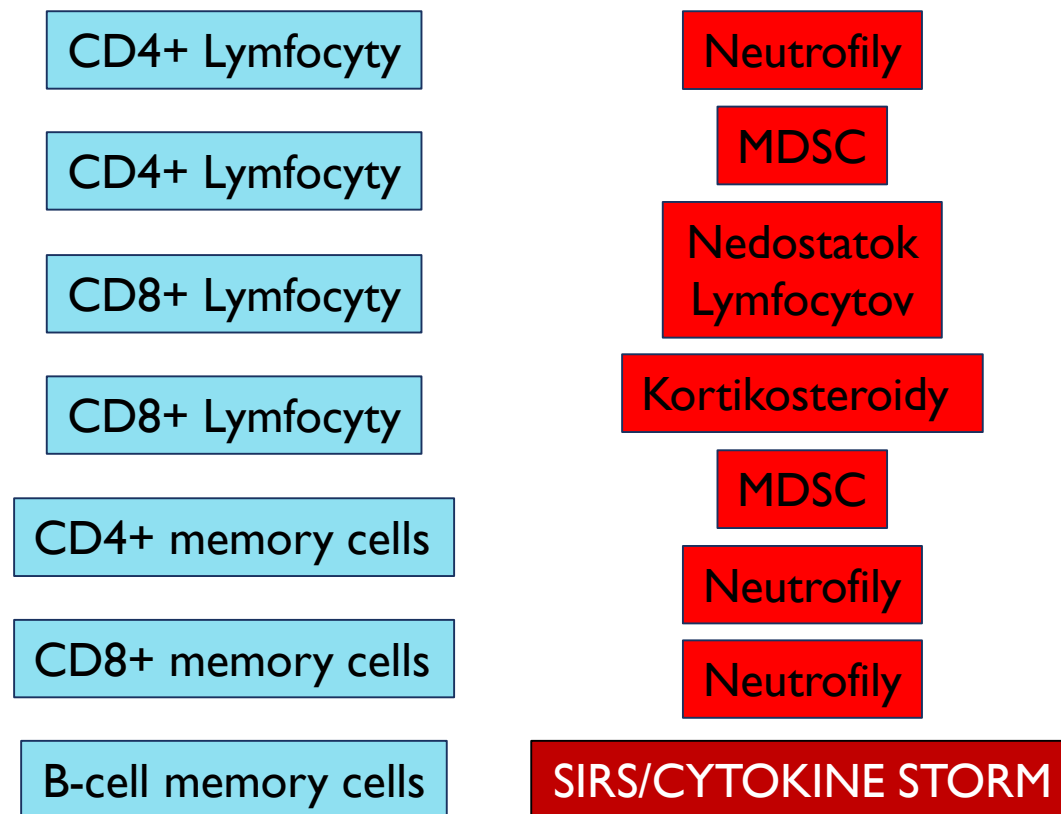
SCHÉMA VYČERPANIA LYMFOCYTOV A INDUKCIA CYTOKÍNOVEJ BÚRKY A NADMERNEJ AKTIVÁCIE NEUTROFILOV PRI PODÁVANÍ KORTIKOIDOV POČAS LYMFOCYTOPÉNIE

MDSC – supresorové bunky odvodené od myeloidnej línie

Dostatok lymfocytov na začiatku liečby



Prítomná lymfocytopénia na začiatku liečby



VYČERPANIE A SENESCENCIA LYMFOCYTOV

Senescencia

- Príliš veľa delení lymfocytu
- CD57 upregulácia -> predispozícia k apoptóze
- Znížená produkcia IL-2

- HIV+ pacienti majú veľa senescentných T-Ly, vplyv HIV infekcie otázný

Vyčerpanie

- Prolongovaná expozícia antigénu
- Upregulácia PD-I
 - Aj na APC ako makrofágy a dendritické bunky
- Downregulácia T-lymfocytov
- Downregulácia intracelulárnej signalizácie cez TCR (receptor T-buniek)
- Interferencia s imunologickou pamäťou a toleranciou
- HIV -> upregulácia PD-I v CD4+ a CD8+ bunkách
- Pokles populácie cirkulujúcej a efektorovej pamäte (Ki-67+)

PRÍZNAKY A MANAŽMENT LYMFOPÉNIE

Príznaky

- Všeobecné – opakované bakteriálne, vírusové, parazitické, fungálne infekcie, sklony k SIRS
- HIV/malignita -> zväčšené LU a slezina
- Respiračný infekť -> kašeľ, katarálny zápal, horúčka
- Poruchy imunity -> zmenšenie LU a tonzíl
- RA/SLE -> bolesti kĺbov, rash

Manažment

- Intervencia voči vyvolávajúcej príčine
- Gamaglobulíny pri nízkych hladinách protilátok
- Transplantácia kostnej drene (hereditárne stavy, onkohematologické ochorenia)
- HIV -> účinná antiretrovírusová terapia
- CAVE! -> lymfopénia môže viesť k rozvoju autoimunitného ochorenia (toleranciu-prelamujúci stav)

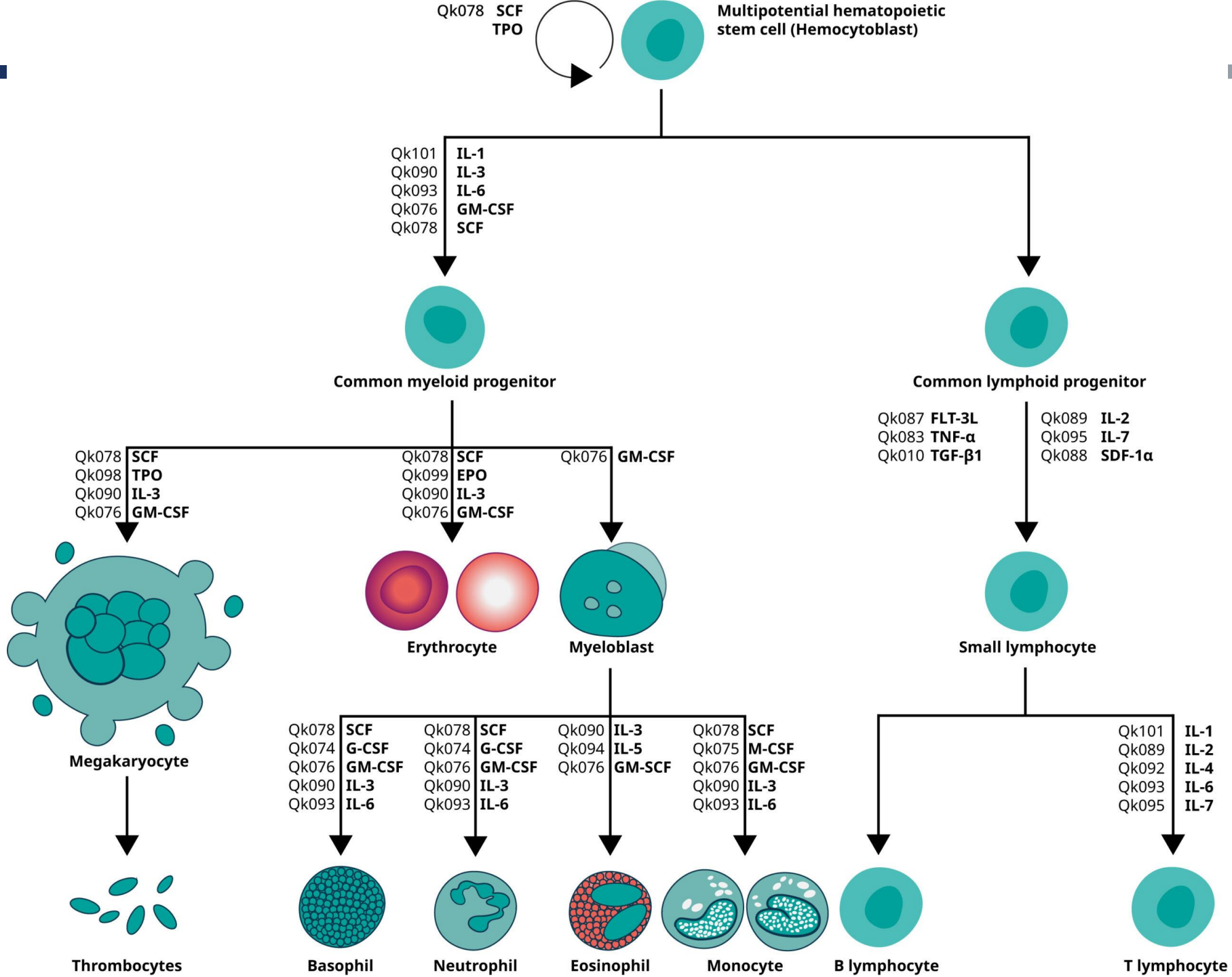
LEUKOCYTÓZA

- Vzostup leukocytov v periférnej krvi $> 10\ 000\ \text{bb}/\mu\text{l}$
 - Rovnomerne alebo selektívne (neutrofília, eozinofília, bazofília, lymfocytóza, monocytóza)
- Príčiny
 - Neutrofília – bakteriálne infekcie, pyogénne infekcie, sterilný zápal, MI, popáleniny
 - Eozinofília – alergie, parazitické infekcie, malignity (Hodgkin, non-Hodgkinove lymfómy), systémové autoimunitné ochorenia (SLE), vaskulitída,
 - Bazofília – CML (zriedkavo)
 - Monocytóza – chron. infekcie (TBC, bakt. endokarditída, rickettsióza, malária), systémová autoimunita (SLE), IBD (ulcerózna kolitída), chron. myelomonocytová leukémia (nezrelé)
 - Lymfocytóza – chron. infekcie (TBC, brucelóza), vírusové infekcie (hepatitída, CMV, EBV), pertusis, ALL a CLL (leukémie)
 - Nezrelé formy – leukémie a lymfómy*

*z didaktického hľadiska budú leukémie a lymfómy uvedené separátne

MECHANIZMY VZNIKU LEUKOCYTÓZY

1. Zvýšená syntéza v kostnej dreni a uvoľnenie zo „storage pools“
 - Metamyelocyt nie je schopný mitózy -> transformácia na „tyčku“ -> 3 – 5 % cirkulujúcich neutrofilov
2. Zníženie adherencie leukocytov k cievnej stene
 - 50 % neutrofilov cirkuluje a 50 % adheruje za fyziologických okolností
3. Znížená extravazácia leukocytov
4. Zvýšenie počtu prekursorov v kostnej dreni
 - Efektívnejšia reakcia na G-CSF, GM-CSF, vplyv cytokínov napr. TNF- α , IL-2, IL-7, TGF- β I; IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6



<https://421795589.r.directcdn.net/wp-content/uploads/2024/05/Hematopoiesis-graphic-final-scaled.jpg>

LEUKEMOIDNÁ REAKCIA

- Zvýšenie počtu leukocytov v periférnej krvi $>50\ 000\ \text{bb}/\mu\text{l}$
- Obvykle dočasný stav
- Príčiny
 - Závažné infekcie – *C. difficile*, miliárna TBC, Shigellóza (*S. dysenteriae*)
 - Zápalové markery - $\uparrow\uparrow\text{IL-6}$
 - Terapeutické (iatrogénne) – napr. podávanie kortikosteroidov, minocyklín, G-CSF, GM-CSF
 - Zriedkavé – mezenterický zápalový pseudotumor (benígna neoplázia), alkoholická steatohepatitída, hemorágie (masívne, retroperitoneálne)
 - Korelácia/nejasná kauzalita – ATRA-terapia, asplénia, diabetická ketoacidóza, hepatická nekróza, trizómia ch. 21 (cca. 10 % incidencia), paraneoplastický syndróm (veľmi zriedkavé)

LEUKEMOIDNÁ REAKCIA

- Charakteristika
 - V krvi prevažne **POLYKLONÁLNE** neutrofilny (aj nezrelé formy – metamyelocyty, „tyčky“)
 - Pri chronickej neutrofilovej leukémii su neutrofilny **monoklonálne** (nevyhnutná imunofenotypizácia)
 - Môže byť aj lymfoidná
 - ↑S-ALP (pri leukémiách je ↑ - CNL ale aj ↓ - CML)
 - Vit. B12 **v norme** (pri leukémiách a podávaní G-CSF je **zvýšený** – mobilizácia zo zásob v pečeni)
 - Biopsia kostnej drenej je **hypercelulárna**, ale ináč **fyzilogická**
 - Pri leukémiách alebo onkohematologických stavoch obvykle z **väčšej časti** okupovaná **monoklonálnym patologickým klonom**
- **CAVE!** – leukemoidná reakcia obvykle neznamená onkohematologické ochorenie, aj tak ale treba pacienta sledovať (možný počiatok leukémie)!

DIF. DG. MEDZI LEUKEMOIDNOU REAKCIOU A CNL RESP. CML

Parameter	Stav	Leukemoidná reakcia (LR)	Chronická myelocytová leukémia (CML)	Chronická neutrofilová leukémia (CNL)
Periférna krv		Neutrofily, posun „doľava“ („tyčky“)	Nezrelé prekursorzy a bb., Bazofily, eozinofily	Výrazná neutrofilia, Bez nezrelých bb!
S-Leu-ALP		↑	↓	↑
S-vit. B12		Varíruje alebo ↑	↑	↑
Biopsia kostnej drene		Myeloidná hyperplázia, fyziol. maturácia, morfológia	Bazofília, eozinofília, monocytóza, ↑ blasty, retikulínová fibróza	Podobná morfológia s (LR), „packed“ kostná dreň, ↑ retikulínu
Cytogenetická analýza		Bez genet. abnormalít	Bcr-abl	Rôzne genet. abnormality (cca 37 % prípadov)
Imunofenotypizácia		CD13+, CD15+, CD34-, HLA-DR-	CD13+, CD15+, CD34-, HLA-DR+	CD13+, CD15+, CD34-, HLA-DR+
Sérový G-CSF		↑	↓	↓
Klonalita buniek		Polyklonálne	Monoklonálne	Monoklonálne

LEUKOCYTY NAD
50000 BB/MICROL,
TAKŽE MÁ LEUKÉMIU!

KDE MÁŠ BIOPSIU
KOSTNEJ DRENE,
IMUNOFENOTYPIZÁCIU
A CYTOGENETIKU?



LEUKOSTÁZA (ALIAS SYMPTOMATICKÁ HYPERLEUKOCYTÓZA)

- Vzostup leukocytov a/alebo ich nezrelých prekurzorov $> 100\ 000\ \text{bb}/\mu\text{l}$ (def. hyperleukocytózy)
 - Pri akútnej myeloidnej leukémii (AML) sa môžu symptómy manifestovať pri aj pri nižších počtoch (už od $30\ 000\ \text{bb}/\mu\text{l}$) -> väčší celulárny objem leukemických buniek
- Vždy značí prítomnosť leukémie resp. onkohematologického ochorenia (leukemizácia!)
 - Prítomnosť pri diagnostikovaní
 - AML (10 – 20 %), ALL (20 – 30 %)
 - CML (zriedkavo, symptómy sa nemusia prejavit' ani pri $200\ 000 - 300\ 000\ \text{bb}/\mu\text{l}$), (CLL (? , zriedkavo) -> hyperleukocytóza je častá!
- Závažný až život ohrozujúci stav – vyžaduje okamžitú hospitalizáciu a intervenciu
 - Prognóza chabá – neliečená dosahuje mortalitu 20 – 40 % (najmä pulmonárne komplikácie, tranzitórny ischemický atak, cievna mozgová príhoda, ev. kolaps KVS)

HYPOTÉZY, MECHANIZMUS A MANIFESTÁCIA LEUKOSTÁZY

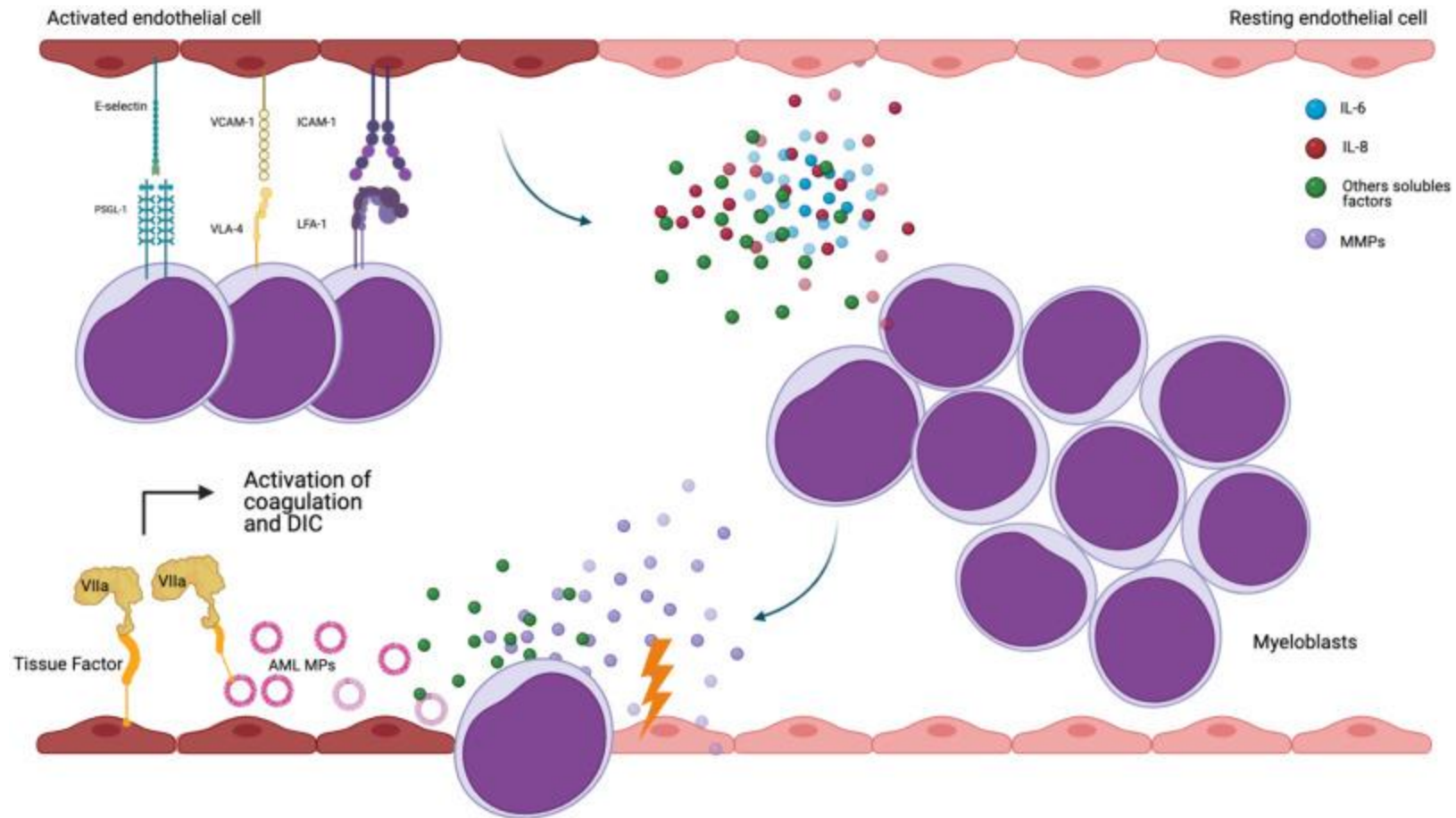
■ Hypotézy

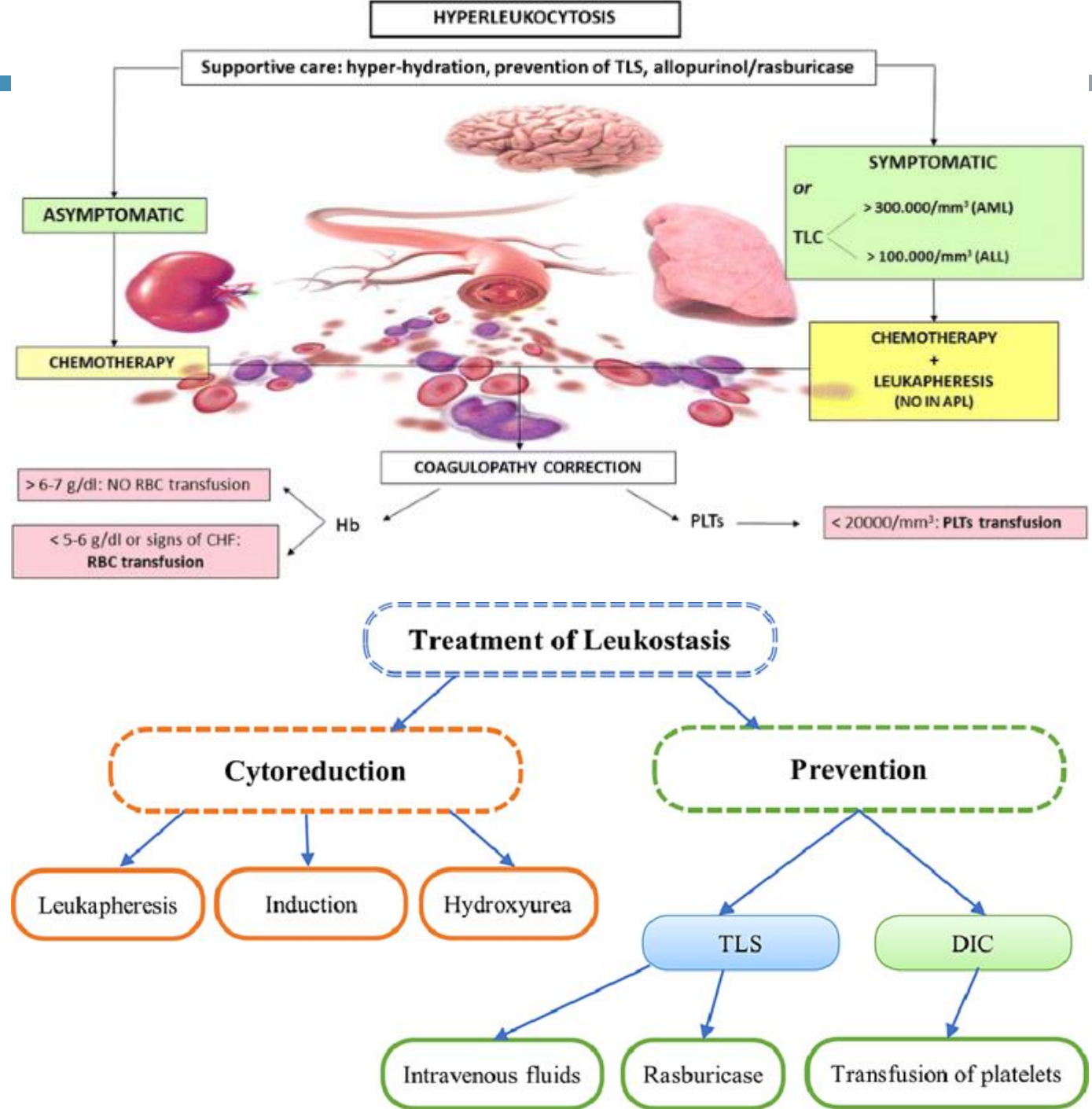
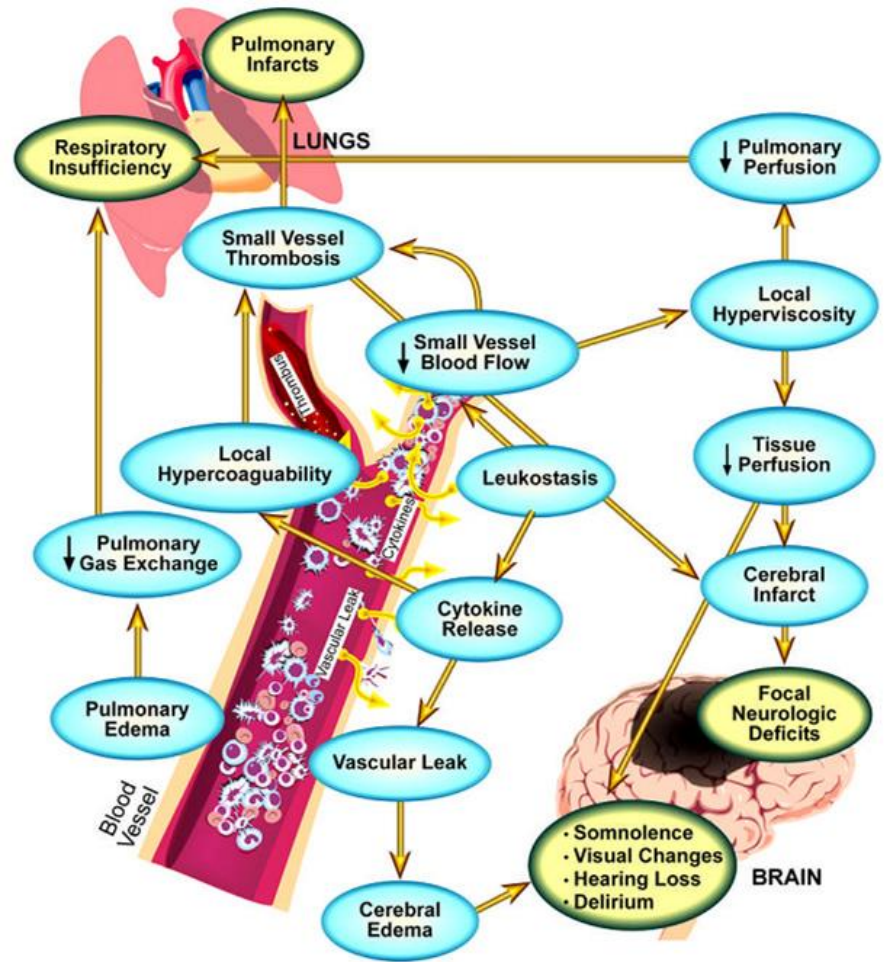
1. Zvýšenie počtu nedeformovateľných blastov -> obštrukcia mikrocirkulácie
2. „Hypoxická teória“ – tkanivová hypoxia -> ↑mitotická aktivita blastov -> ↑produkcia cytokínov -> endoteliálne poškodenie a subsekventné hemorágie -> ↑blasty smerujúce k mikrocirkulácii

■ Mechanizmus – obštrukcia kapilár a vznik tkanivovej hypoxie

■ Manifestácia

- Pľúcne – dyspnoe, kašeľ, hypoxia (často nutnosť umelej pľúcnej ventilácie); na RTG difúzne alveolárne alebo intersticiálne infiltráty; stetoskopicky – praskoty, rachoty
- CNS – zmätenosť, rozmazané videnie, závraty, ataxia, tinnitus, bolesti hlavy, poruchy vedomia (somnia až kóma); záchvaty, fokálne deficity neurologických funkcií (napr. ruka)
- Oftalmologické - Opuch retiny a retinálne hemorágie, dilatácia ciev
- Tkanivové – bolestivosť v rôznych častiach tela, (?)febrilita
- Zriedkavé – priapizmus (erekcia bez stimulácie alebo po jej uplynutí trvajúca hodiny)





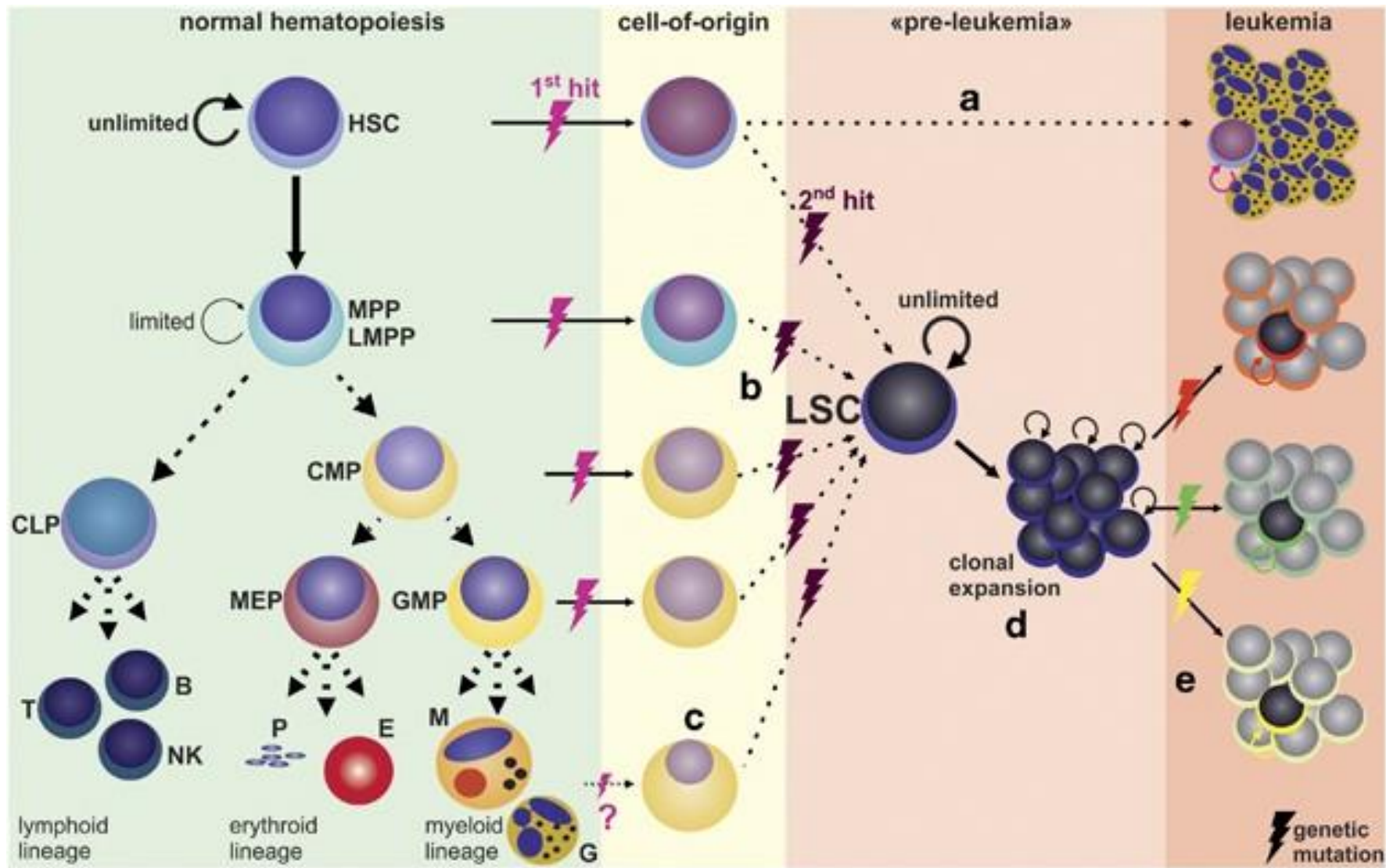
<https://www.researchgate.net/publication/379195520/figure/fig4/AS:1431281230993721@1711199151555/Treatment-of-leukostasis-the-arrows-indicate-based-on.png>

<https://telemedicina.med.muni.cz/pediatric-oncology/res/photogallery/1-hyperleukocytosis-02.jpg>

https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs11864-015-0387-8/MediaObjects/11864_2015_387_Fig1_HTML.gif

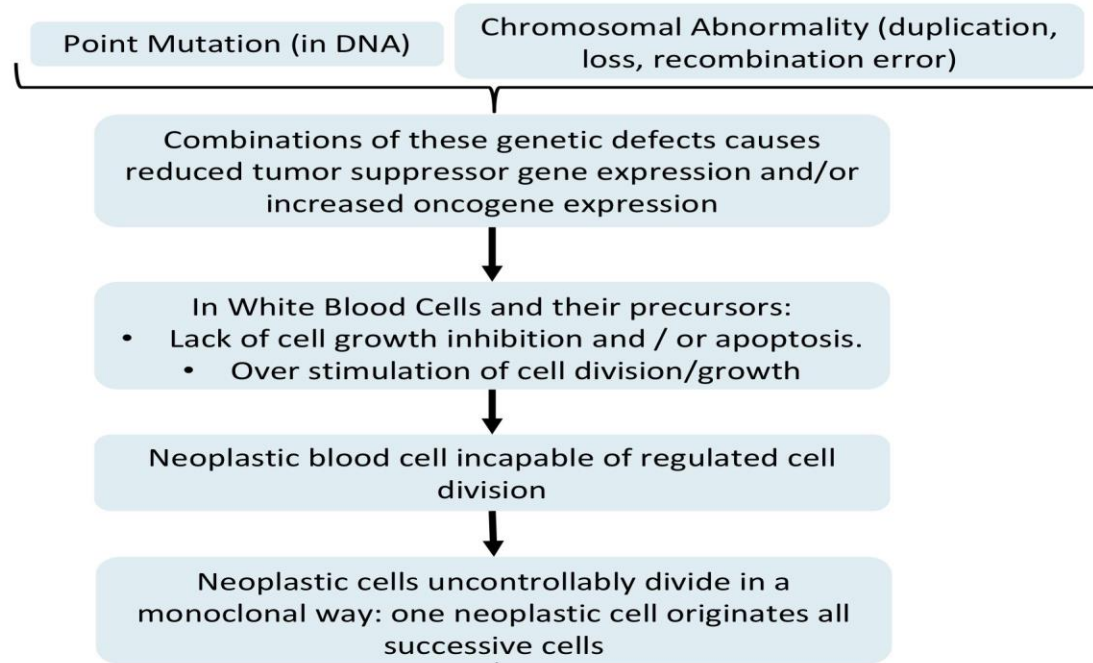
LEUKÉMIE A LYMFÓMY – VŠEOBECNÁ CHARAKTERISTIKA

- Patria medzi onkohematologické ochorenia
- „Founder cell“ – jeden klon
- Deštrukcia a okupácie kostnej drene -> útlm hemopoézy
- Prejavy sú obvykle nešpecifické
 - Únava, opakované subfebrility a febrility (ev. „night chills“ alebo periodické horúčky), nevysvetliteľné chudnutie až kachexia
 - Častejšie infekcie
 - Anémie – normocytová normochrómna (anemická hypoxia)
 - Poruchy funkcie trombocytov – petechie, purpury, ekchymózy, krvácavé stavy
 - Lymfadenopatia (jedna alebo viac skupín)
- BIOPSIA KOSTNEJ DRENE JE ROZHODUJÚCA PRE DG.!

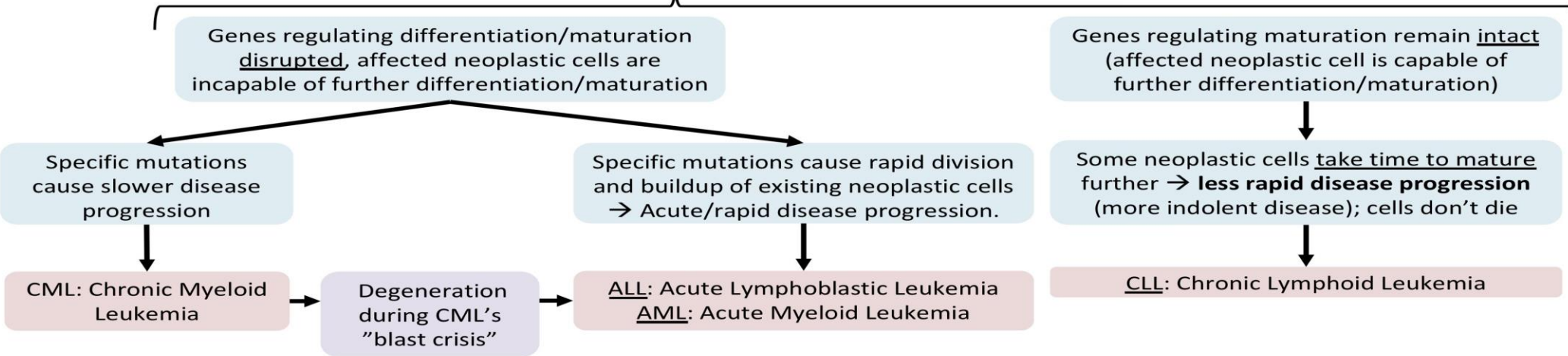


Pathophysiology Behind the Leukemias

* MD at time of publication



	Initiating Mutational Event
ALL	Any combination of mutations, chromosomal alterations, or other genetic abnormalities that creates a neoplastic cell (incapable of regulating cell growth/division).
AML	
CLL	
CML	Translocation between Chr 9 and Chr 22 → Philadelphia chromosome (abnormal Chr 22) → BCR-ABL1 oncogene (along with other genetic abnormalities)



Note:
Although it is tempting to group the leukemias together for study purposes, it is best to learn the 4 main types of leukemias independently of one another, as they have a uniquely different pathophysiology and clinical presentation



KLASIFIKÁCIA LEUKÉMII A ONKOHEMATOLOGICKÝCH STAVOV

Leukémie

1. Akútna myeloidná leukémia
2. Chronická myeloidná/myelocytová leukémia
3. Akútna lymfocytová/lymfoblastová leukémia
4. Chronická lymfocytová leukémia

Lymfómy a iné

- Hodgkinov lymfóm
- Non-Hodgkinove lymfómy
- Myelodysplastický syndróm
- Polycytémia vera rubra
- Esenciálna trombocytémia
- Myelofibróza
- Mastocytóza

AKÚTNA MYELOIDNÁ LEUKÉMIA

- Onkohematologické ochorenie vychádzajúce z nezrelých prekursorov myeloidnej rady v periférnej krvi a kostnej dreni
 - Patria sem aj stavy zahrňajúce nadmernú produkciu erytrocytov, trombocytov a ich prekursorov – megakaryocytov
- Epidemiológia a štatistika
 - Asi 22 000 pacientov dg. za rok 2025 v USA (asi 11 000 úmrtí)
 - 217 nových prípadov v SR za rok 2023 (incidencia 2,6/100000 obyv/ročne)
 - Mierne častejšia u mužov
 - Obvykle >45 rokov života
 - 33 % všetkých leukémií (ale cca 1 % všetkých malignít)

PATOMECHANIZMUS AML

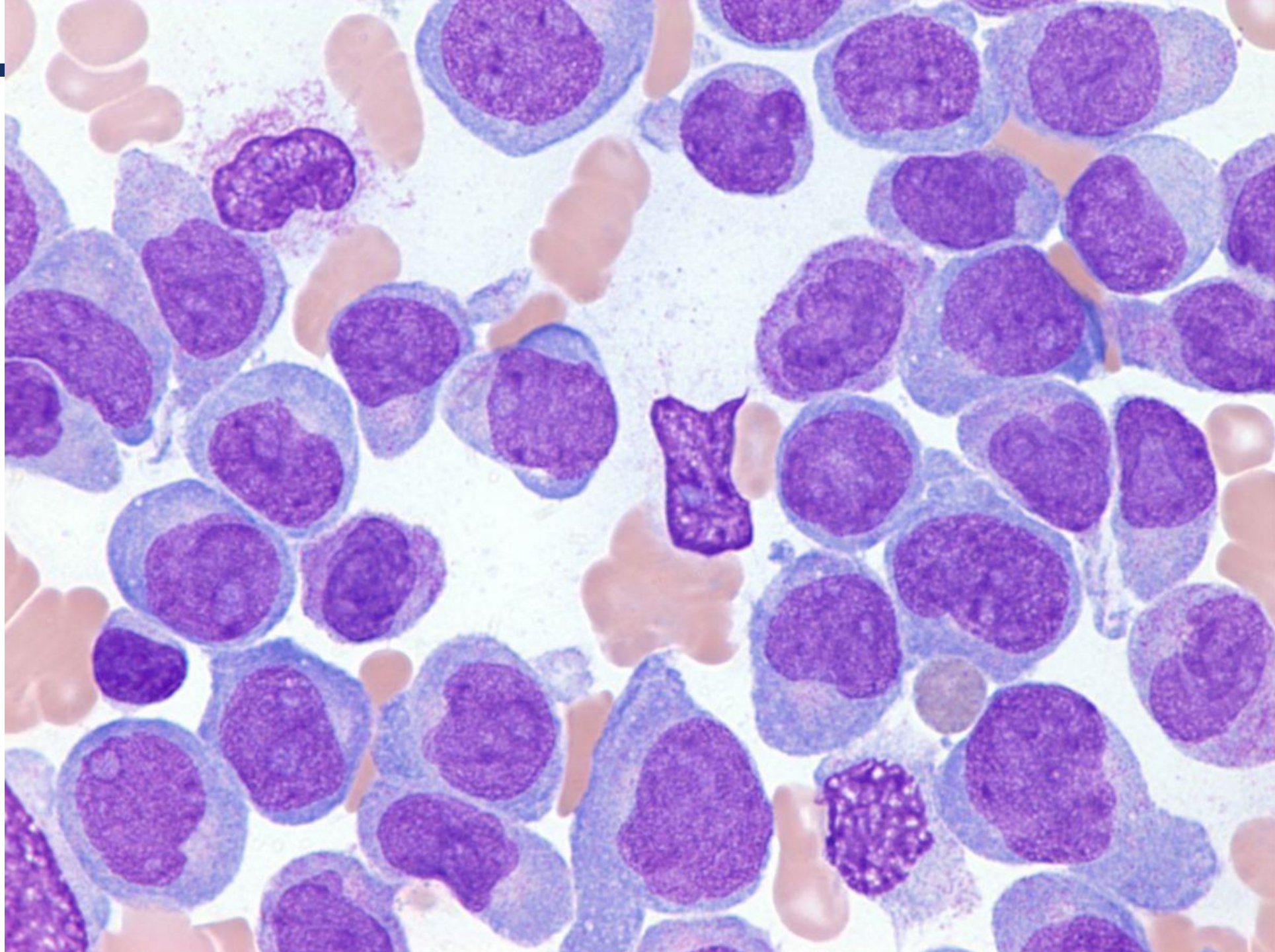
- Proces zahrňajúci niekoľko krokov
 - Vznik „preleukemických HSPC“ (NPM1, TET2, SMCI A) -> neskôr získanie kľúčových mutácií -> vznik leukemickej hematopoézy
- Genetické predpoklady
 - Nízka genetická záťaž oproti iným malignitám, ale mutácie majú vysokú penetranciu!
 1. Mutácie získané za života (somatické)
 - Signálne a kinázové kaskády (FLT3, „RASopatie“), epigenetické modifikátory (DNMT3A, TET2, IDH1, -2, MLL/KMT2A), transkripčné faktory (CEBPA, RUNX1), „RNA splicing“ faktory (SRSF2), tumor-supresorové gény (-TP53) a nukleofozmín (NPM1)
 2. Gametické/“germline“
 - M. Down (GATA1 gén), RUNX1, DDX41

PATOMECHANIZMUS AML

- Epigenetické mechanizmy
 - Dysregulácia metylácie - DNA – DNMT3A^{R882H} hypometylácia s „dominantným fenotypom“, strata funkcie TET2, hypometylácia fúzneho génu MLL (CpG sekvencie)
 - Zmeny v nekódujúcich RNA
 - Mikro-RNA – delécia miR-145 a miR-146, upregulácia miR-9 a miR-155 -> selekčná výhoda pre klony, adaptácia a regulácia zápalovej odpovede v prospech blastov
 - Dlhé nekódujúce RNA (LncRNA) – podľa konformácie slúžia ako „onkogény/TSG“ - HOTAIR (*cis-HOTAIRMI*), RUNXOR (interakcie a translokácie promotora RUNX1 k enhancerom, „looping“ chromozómov)
- Zmena mikroprostredia
 - Delécia Dicer I, sekrécia VEGF-A, interleukínov, redukcia CXCL12, upregulácia GAS6, WNT-ligandov

ÚNIK AML Z DOSAHU TERAPIE

- Blasty časom získavajú rezistenciu na ChT -> selekčný tlak -> vznik chemorezistentnej AML
- 1. Mikroprostredie bohaté na mastné kyseliny -> migrácia „leukemických kmeňových buniek“ do tukového tkaniva gonád
 - Expresia scavengerového receptora CD36 a FABP4 -> oxidatívny metabolizmus
- 2. Migrácia chemorezistentných LSC do endosteálneho regiónu kostnej drene
 - Expresia E-selektínu a CXCL12/SDF-1, expresia adhézných molekúl CD44, VLA4-VCAM1 osi, CXCL12R a CXCL4R
- Prognóza
 - Kompletná remisia u 50 – 80 % pacientov (relaps obvykle do 3 rokov, 60 % u typov s priaznivou prognózou, 85 % u typov s nepriaznivou prognózou)
 - 5-ročné prežívanie – cca 29,5 % (dospelí) vs. 66 % (deti a adolescenti do 19 rokov)

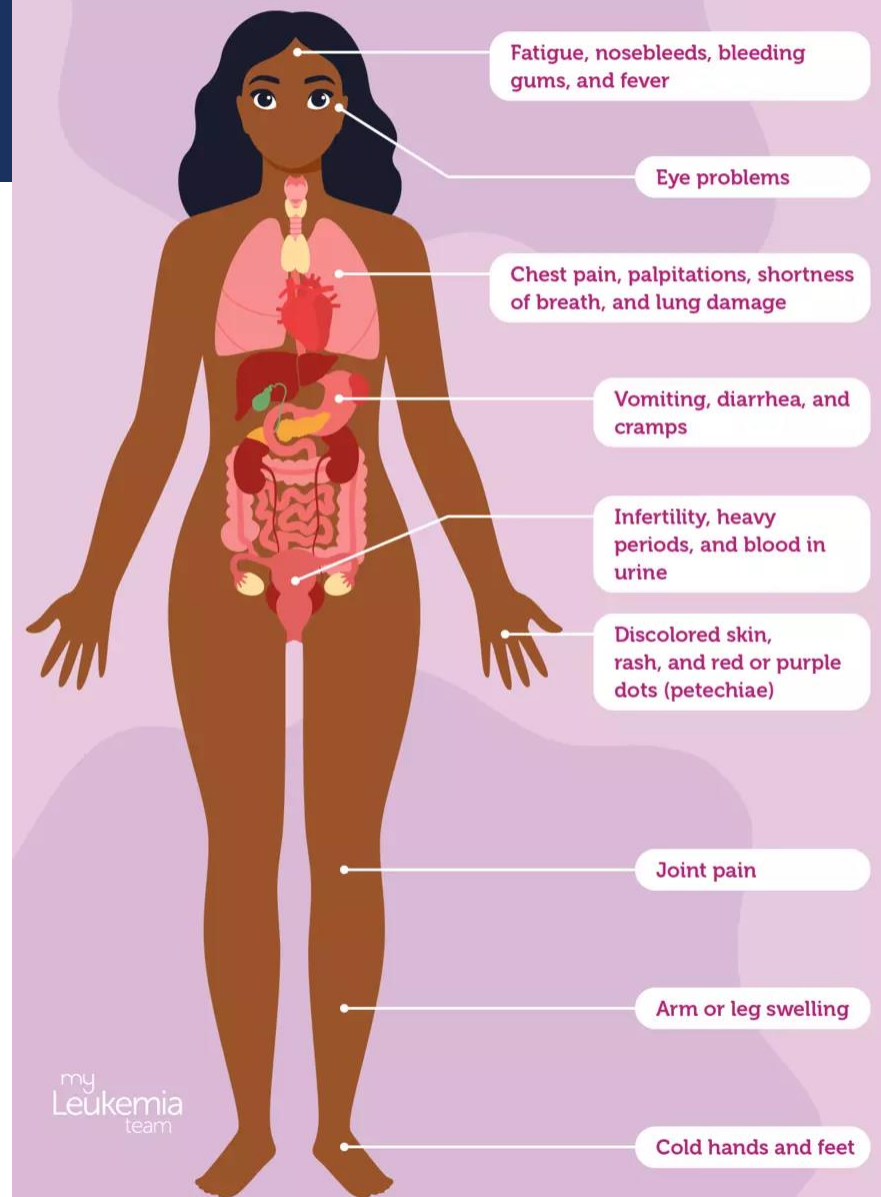


PREJAVY A MANIFESTÁCIE AML

- Poruchy hemopoézy
 - Normocytová normochrómna anémia
 - Leukocytóza s funkčnou leukopéniou
 - Náchylnosť na bakteriálne, plesňové infekcie kože slizníc a pľúc
 - Trombocytopénia -> krvácavé prejavy
 - Riziko DIC – prítomnosť blastov
- Leukemická invázia
 - Hepatomegália, splenomegália, lymfadenopatia
- Prejavy leukostázy

https://cdn.myhealthteams.com/graphic/65086ee7fe9c0e0a2fc68441/woriginal/MyLeukemiaTeam_ComplicationsFromAcuteMyeloidLeukemia_Graphic-8aa00c4332a348bf15e8bec3c81763cc.webp?1695051492

How AML Complications Affect the Body



AKÚTNA LYMFOCYTOVÁ/LYMFOBLASTOVÁ LEUKÉMIA

- Onkohematologické ochorenie typické vzostupom počtu nezrelých foriem lymfocytov v kostnej dreni a periférnej krvi
- Epidemiológia a štatistika
 - Maximum výskytu – 2 – 5 rokov života (USA – 2025 – incidencia 6100 prípadov, mortalita 1400 prípadov)
 - 2015 - 7,7/100000 detí ročne vs. 1/100000 dospelých ročne (CZE)
 - Mierne vyšší výskyt u chlapcov/mužov
 - Prognóza
 - Deti – priaznivejšia (60 % prípadov všetkých ALL)
 - Dospelí – chabá (80 % úmrtí na ALL napriek len 40% výskytu zo všetkých ALL)

FAKTORY VZNIKU ALL

■ Genetika

- Deti – hyperploidia (51 – 65 chromozómov v blastoch - 25 % deti vs 11 % dospelí), t(12,21)/TEL-AML1 (ETV6-RUNX1 – 20 – 25 % deti vs < 3 % dospelí)
 - Priaznivá prognóza uvedených mutácií
- Dospelí – Ph+ (filadelfský chromozóm, t(9,22 – BCR-ABL – 25 % dospelí vs 5 % deti), hypoploidia (<46 Ch v bb – 5 % dospelí vs. 5 % deti)
 - Nepriaznivá prognóza daných mutácií

■ Enviromentálne faktory

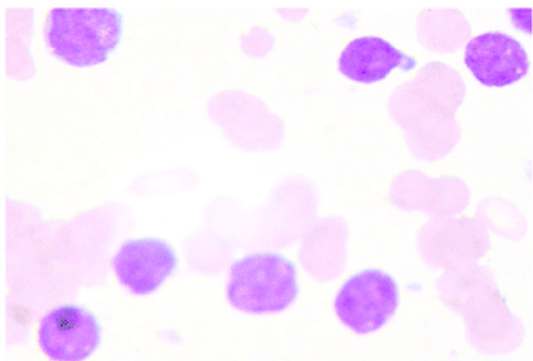
- Detský vek – neznáme, genetika (Downov sy, Klinefelterov sy, Fanconiho anémia, neurofibromatóza, ataxia teleangiectatica, Bloomov syndróm, Li-Fraumeniho sy – zdedená strata jednej alely p53)
- Dospelí – chemické (benzén), biologické (HTLV-I, EBV), radiácia, liečba malignity v detskom veku (chemoterapeutiká)

MECHANIZMUS VZNIKU A ROZVOJA ALL

1. Akumulácia genetických abnormalít v prekurzoroch B- a T-lymfocytov
2. Transformácia na „founder cell“ -> leukemické kmeňové bunky -> invázia a deštrukcia kostnej drene
3. Útlm fyziologickej hematopoézy -> leukocytóza (môže byť norma alebo znížené Leu) s funkčnou pancytopéniou
4. Invázia do periférnej krvi
5. Migrácia do lymfatických uzlín a sleziny -> lymfadenopatia a splenomegália
6. Vysoký „obrat“ nádorových buniek -> ↑LDH

CAVE! – možná migrácia blastov do CNS – intrakraniálne krvácanie, záchvaty, neuropátie, leukoencefalopátia, trombóza, meningitída (potenciálne letálne!) dlhodobé deficity kognitívnych funkcií -> intratekálna Cht profylakticky a liečebne

FAB classification of lymphoblastic leukaemia



L1 Lymphoblastic leukaemia with homogeneous structure

Frequency:

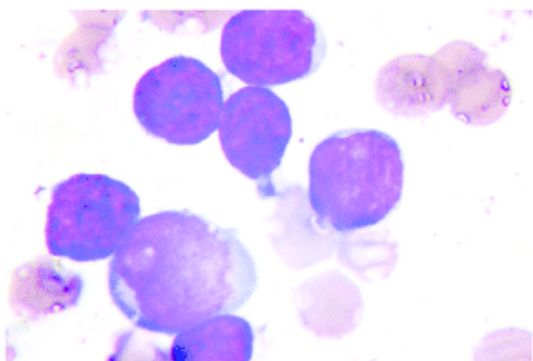
Between 25% and 30% of cases in adults, and 85% of cases in children.

Morphology:

Blasts are homogeneous, nucleus is regular, chromatin is homogeneous, small or no nucleoli, scanty cytoplasm, and mild to moderate basophilia.

Immunophenotype

B:	T:
• CD19	• CD3
• CD22	• CD7
• CD79a	• CD5
• CD10	• CD2
• CD20	• CD4
• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin	



L2 Lymphoblastic leukaemia with varied structure

Frequency:

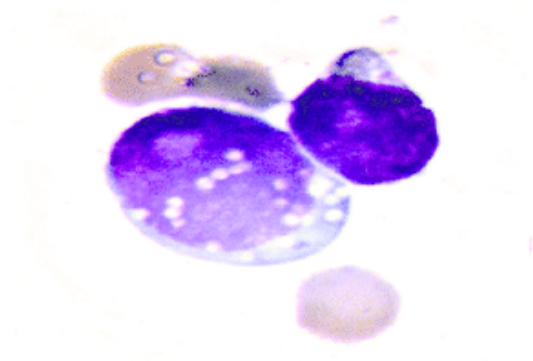
Accounts for 70% of cases in adults, and 14% in children.

Morphology:

Nucleus is irregular, heterogeneous chromatin structure, large nucleoli.

Immunophenotype

B:	T:
• CD19	• CD3
• CD22	• CD7
• CD79a	• CD5
• CD10	• CD2
• CD20	• CD4
• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin	



L3 Burkitt's leukaemia

Frequency:

Rare subtype, accounting for less than 1% to 2% of cases.

Morphology:

Large blasts, prominent nucleoli, stippled homogeneous chromatin structure, abundant cytoplasm, abundant cytoplasmic vacuolation (bubble type) covering the nucleus.

Immunophenotype

B:	T:
• CD19	• CD3
• CD22	• CD7
• CD79a	• CD5
• CD10	• CD2
• CD20	• CD4
• Cytoplasmic or superficial immunoglobulin	

Pôvod ALL podľa buniek	Percento všetkých ALL
Prekurzory B-lymfocytov	80 - 85 %
Prekurzory T-lymfocytov	10 - 15 %
Prekurzory NK-buniek	0 - 1 %

2015

<https://www.researchgate.net/profile/Adrian-Santoyo-Sanchez/publication/284069311/figure/fig1/AS:404129794019330@1473363459583/French-American-British-FAB-classification-of-acute-lymphoblastic-leukaemia-FAB.png>

4th edition	5th edition
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS	Unchanged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with high hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy	Unchanged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>iAMP21</i>	Unchanged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> fusion
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> -like features
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>KMT2A</i> rearrangement
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> fusion
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>TCF3::PBX1</i> fusion
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i>	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>IGH::IL3</i> fusion
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities

5th edition
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> -like features
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>TCF3::HLF</i> fusion

Zmeny v klasifikácii B-bunkových ALL podľa WHO (vľavo, 4. ed – 2017, resp. 5. ed. -2022)
 Nové jednotky v 5. edícii (vpravo hore)

WHO KLASIFIKÁCIA T-BUNKOVEJ-ALL (4. EDÍCIA – 2017, 5. EDÍCIA – 2022)

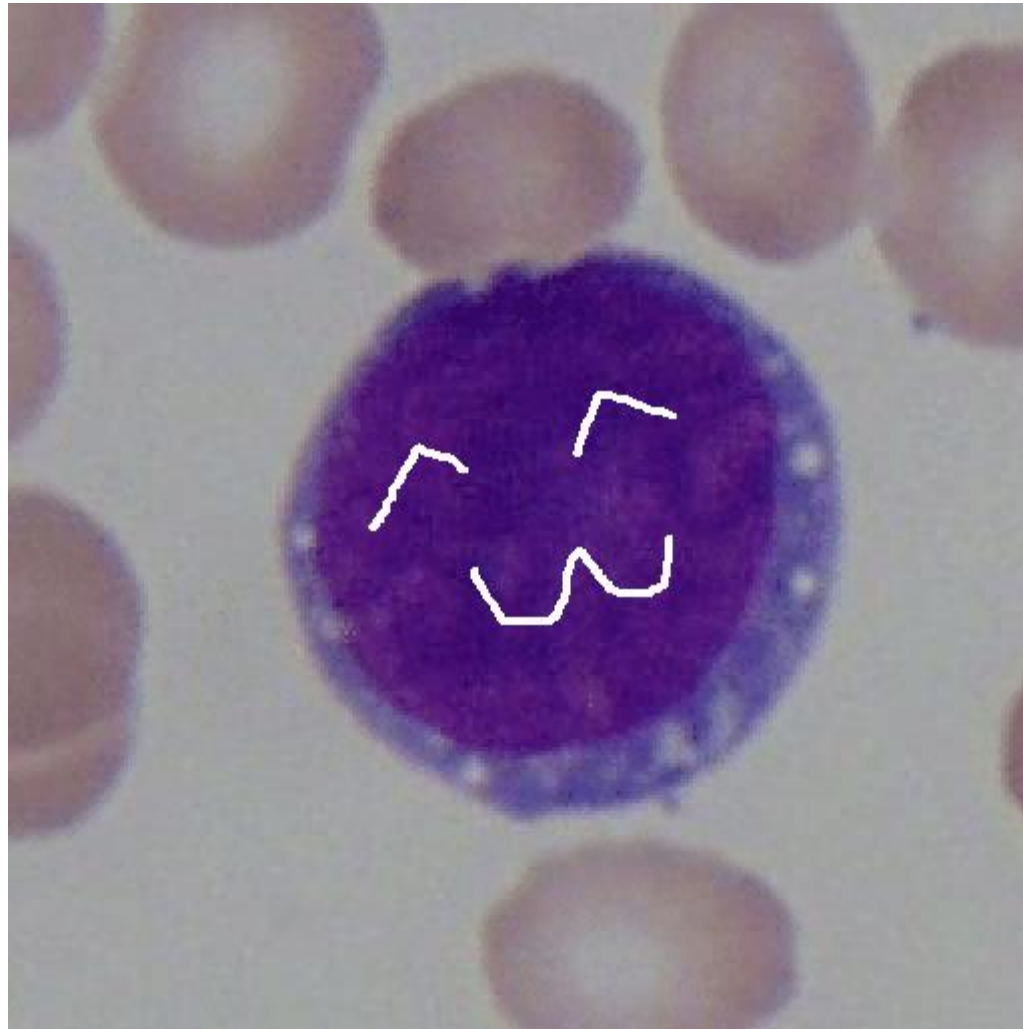
4th edition	5th edition
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma	T-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia	Early T-precursor lymphoblastic leukemia/lymphoma
NK-lymphoblastic leukemia/lymphoma	Entity deleted



<https://lymphoblastic-hub.com/media/images/aa/d0/who-all-figure3.png>

https://img.freepik.com/premium-vector/cartoon-cute-anime-girl-crying-illustration-creative_638892-439.jpg

ACH TIE PREKLEPY... – „A CUTE LYMFOCYTIC LEUKEMIA“



MANIFESTÁCIE ALL

- Ovplyvnenie hematopoézy
 - >20 % blastov v kostnej dreni a periférnej krvi
 - Funkčná pancytopenia -> anémia; náchylnosť na infekcie; krvácavé prejavy (pokožka, GIT)
 - Hrozí DIC! – blasty v periférnej krvi
 - Bolesti kostí – invázia kostnej drene
- Lymfadenopatia (obvykle viac skupín súčasne)
- Hepato- a splenomegália
- „Night chills“, subfebrility, febrility

LIEČBA ALL U DETÍ A DOSPELÝCH (JUST FYI) – PODĽA AMERICAN CANCER SOCIETY

Deti

1. Indukčná
 - L-asparagináza, vinkristín, dexametazón (ak vysoké riziko (HR) + antracyklíny – napr. daunorubicín)
 - Ak Ph-Ch+ - imatinib
2. Konsolidačná
 - Rôzne lieky podľa typu ALL – napr. metotrexát, 6-merkaptopurín, vinkristín, L-asparagináza (ak HR – doxorubicín, etopozid, cyklofosfamid, cytarabín)
 - Niekedy nutnosť „druhej vlny“ – oneskorená konsolidácia
3. Udržiavacia
 - 6-merkaptopurín (denne), metotrexát (týždenne) p.o.; vinkristin + kortikosteroidy i.v. (á 4 – 8 týždňov)
4. Rádioterapia (ablácia kostnej drene)
5. Transplantácia kostnej drene

Dospelí

1. Indukčná
 - Vinkristín + dexametazón/prednizón – doxorubicín/daunorubicín
 - Ak Ph-Ch+ - imatinib, dasatinib
2. Konsolidačná (intenzifikačná)
 - Imatinib
 - Imunoterapia - blinatumomab
3. Udržiavacia (2-roky)
 - 6-merkaptopurín, metotrexát (Ph-Ch+)
4. Rádioterapia (ablácia kostnej drene)
5. Transplantácia kostnej drene (môže počas fázy 2)

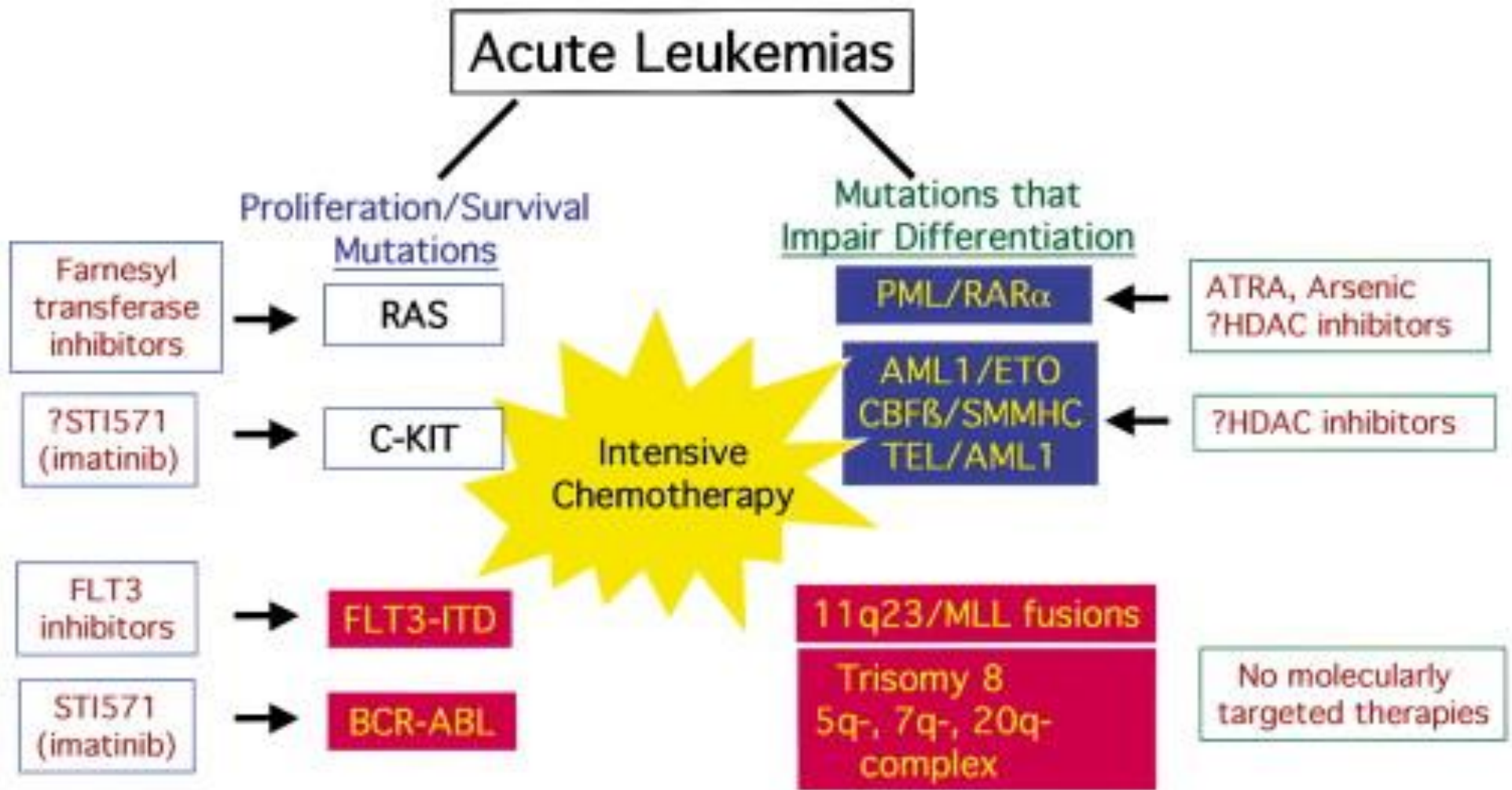
PROGNÓZA ALL A LIEČBA REKURENTNEJ A REZISTENTNEJ ALL

Deti

- Prognóza
 - Remisia – 90 – 98 %
 - Relaps – asi 10 %
- Liečba rekurentnej a rezistentnej ALL
 - CAR-T-bunková liečba (chimérický antigénový receptor)
 - Konjugát liečiva a protilátky – inotuzumab ozogamicín

Dospelí

- Prognóza
 - Remisia – 80 – 90 %
 - Relaps – 40 – 45 %
- Liečba rekurentnej a rezistentnej ALL
 - CAR-T – B-bunková-ALL
 - Ph-Ch+ - imatinib
 - KMT2A+ - revumenib
 - Nelarabín – T-bunková ALL



CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA

- Onkohematologické ochorenie charakterizované vzostupom myeloidných prekurzorov vyššieho stupňa zrelosti než pri AML
- Epidemiológia
 - Odhad USA 2025 – incidencia 9 500 prípadov, mortalita cca 1 300 prípadov
 - 50 % pacientov vek 65+, zriedkavo u detí, resp. pred 40 rokom života
- Charakterizovaná vznikom fúzneho génu BCR-ABL I
 - T(9;22)(q34;q31)
 - Chromozóm 22 má niekoľko možných bodov zlomu a translokácie – varianty e13a2 a e14a2 (210 kDa)
 - Varianty 190 kDa (e1a2 – B-bunková-ALL), resp. 230 kDa (chronické leukémie)
 - Prítomnosť tohto génu postačuje k leukemickej transformácii

PATOMECHANIZMUS CML

1. Fúzny gén BCR-ABL1

- Tyrozínkinázová aktivita
- Stimulácia kaskád JAK/STAT, PI3K/AKT, RAF, MYC a RAS/MEK -> výhoda v proliferácii, prežití buniek a rezistencii k apoptóze
- BCR-ABL negatívne CML -> mutácie v génoch SETBP1, ASX11, NRAS/KRAS, SRSF2, CSF3R, U2AF1 a p.

2. Vznik leukemických kmeňových buniek -> chronická fáza ochorenia

PRIEBEH CML

1. Chronická fáza (3 – 5 rokov, 85 % pacientov pri dg.)

- <10 % blastov v kostnej dreni, možné abnormality v periférnej krvi (\uparrow Tr, \uparrow Leu - \uparrow Neu, \uparrow Ba, \uparrow Eo, posun „doľava“)
- „Myelocyte bulge“ – myelocyty prevyšujú zrelšie metamyelocyty
- Pacienti asymptomatickí alebo nešpecifické príznaky – strata hmotnosti, horúčky/“night chills“, slabosť, splenomegália

2. Akcelerovaná fáza (7 – 12 mesiacov bez liečby)

- Zisk ďalších mutácií – *p53*-; *CDKN2A*-; *GATA2*-; *RUNX1*; *IKZF1*; *ASXL1*; *WT1*
- Aditívne cytogenetické abnormality (ACA) sú markerom progresie a zhoršovania prognózy (5 – 10 % v chronickej fáze vs. 80 % v blastической fáze)
- Rozvoj anémie, akcentácia predošlých príznakov, resp. ich manifestácia

PRIEBEH CML

3. Blastická fáza (blastická kríza; 3 – 6 mesiacov; medián prežitia 1,8 roku)
 - Blasty v kostnej dreni a krvi >20 %
 - Vysoký „obrat“ buniek -> $\uparrow K^+$, $\uparrow LDH$, \uparrow kyselina močová
 - Infiltrácia orgánov -> lymfadenopatia, splenomegália, bolesti kostí
 - „Mäknutie“ sterna -> expanzia hemopoetickej kostnej drene na ontogeneticky staršie miesta
 - Transformácia na AML/ALL

Chronic Myeloid Leukemia (CML): Pathogenesis and Clinical Presentation

Authors:
Yan Yu
Katie Lin
Reviewers:
Jennifer Au
Crystal Liu
Danielle Chang
Lynn Savoie*

*Indicates faculty member at time of initial publication

<https://calgaryguide.ucalgary.ca/wp-content/uploads/2015/05/CML.jpg>

Translocation of a Chr 9 segment onto Chr 22, creating a Philadelphia chromosome (Chr 22) containing the BCR-ABL1 fusion gene

Mutations from ionizing radiation

Other genetic abnormalities

These genetic abnormalities accumulate in the earliest cell of the blood cell differentiation sequence: the pluripotent hematopoietic stem cell

Hematopoietic stem cell division in the bone marrow becomes unregulated

Multifactorial causes, most with unclear mechanisms

Weight loss, malaise, fever/chills, night sweats

1. Chronic Stage (85% of clinical presentation): Hematopoietic stem cell division/differentiation in the bone marrow results in ↑ production of multiple blood cell lines (detectable on CBC, but patients are usually asymptomatic at this stage)

Neoplastic division of platelet precursor cells

Thrombocytosis

Neoplastic division of WBC precursor cells, especially neutrophil precursors

Leukocytosis:
· Neutrophilia, basophilia, & eosinophilia
· “Left shift”: ↑ neutrophil & band production
· Disorderly WBC differential: i.e. “myelocyte bulge”

Trapping of WBC’s in the spleen enlarges the spleen

Splenomegaly:
· Left upper quadrant pain
· Early satiety (large spleen compresses the stomach)
· Associated hepatomegaly (if spleen is overfilled & WBCs spill over into liver)

Acquired ↑ genetic abnormalities

2. Accelerated Stage
More and more immature precursor cells (“blasts”) divide and accumulate in bone marrow (where 10-19% of blood cells are “blasts”.) Blasts start to spill over into the peripheral blood

Dividing “blasts” limit the space and resources available for RBC synthesis

Anemia

↓ oxygenation of blood means blood is less red & body tries to compensate

Pallor
Dyspnea
Tachycardia

Acquired ↑ genetic abnormalities

3. Blast crisis (transformation into AML/ALL)
Neoplastic blast cells have filled up the bone marrow (where >20% of blood cells are blasts). More blasts spill out into the peripheral blood.

High turnover of these cancerous cells → excess cell lysis

Release of intracellular contents (uric acid, K+, LDH) into plasma

· Hyperkalemia
· High (LDH)

Gout

Hyperuricemia

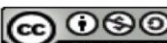
Acute Kidney Injury

Expanding marrow pushing on bone

Bone pain

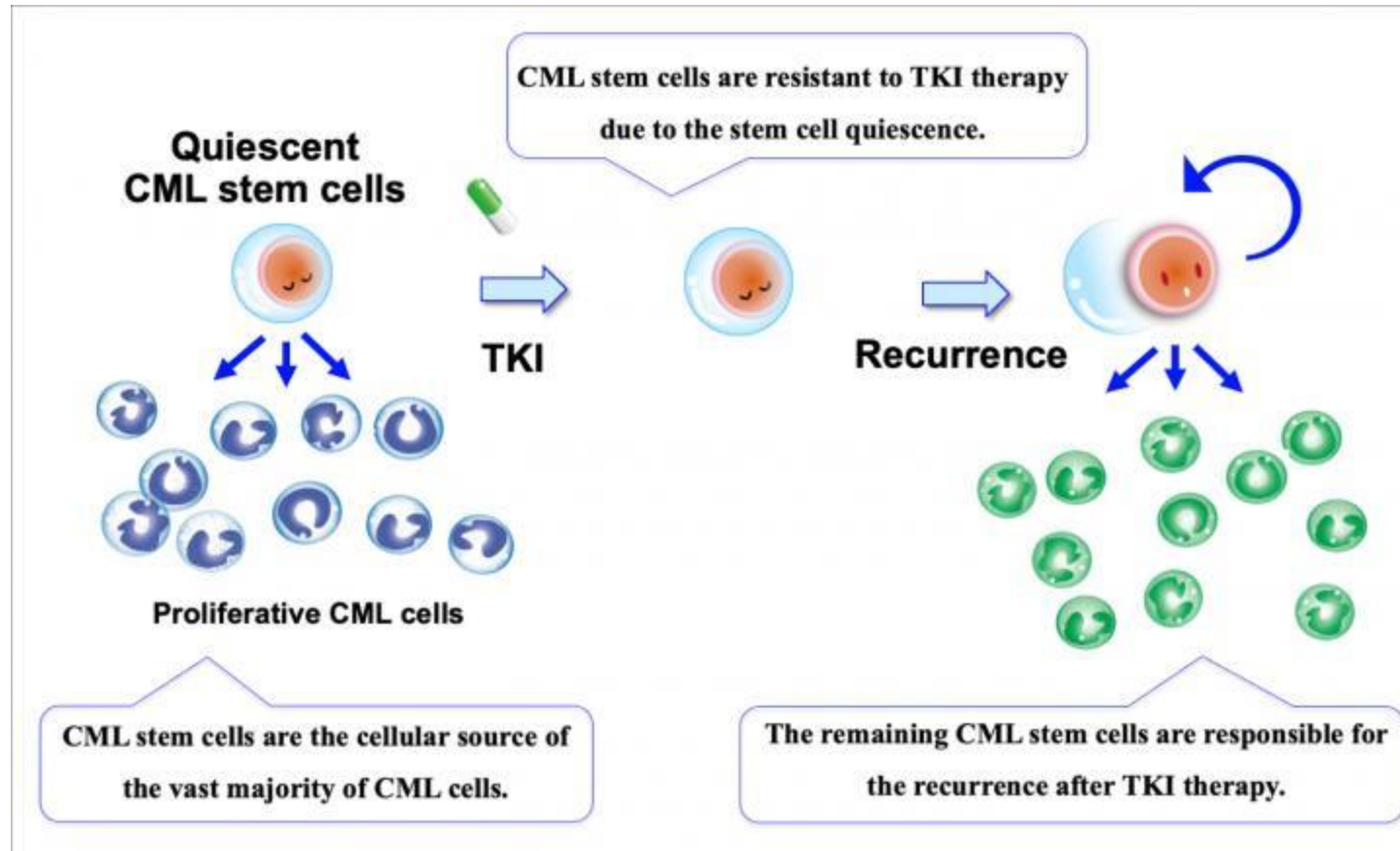
Bone marrow expands into sternum

Sternal tenderness



LIEČBA A PROGNÓZA CML

- Liečba
 - ZLATÝ ŠTANDARD - Inhibítory tyrozínkináz - Imatinib mesylate, dasatinib, nilotinib a p.
 - Chemoterapia, imunoterapia
 - Vysoké dávky ChT + transplantácia kostnej drene
 - Transfúzia lymfocytov od donora -> na zvýšenie úspešnosti transplantácie kostnej drene – „graft vs. host“ – lymfocyty darcu napádajú blasty príjemcu
 - Chirurgická – splenektómia
- Prognóza
 - 5-ročné prežívanie – 90 % (85 % prežíva 10 rokov)
 - Remisia – 40 – 60 %, relaps 60 % (väčšina po 6 mesiacoch od liečby, dobrá reakcia na imatinib)



CHRONICKÁ LYMFOCYTOVÁ LEUKÉMIA

- Onkohematologické ochorenie charakterizované vzostupom leukocytov v kostnej dreni a periférnej krvi (ev. s infiltráciou tretích orgánov) – prítomnosť monoklonálnych B-lymfocytov
 - Čiastočne zachovaná signalizácia, vrátane B-bunkového receptora (BCR)
 - Zhlukovanie monoklonálnych B-lymfocytov -> vytlačanie zdravých buniek, defektné obranné funkcie, CD5+, CD23+
- Základné delenie
 - Pomaly progredujúca CLL (indolentná)
 - Rýchlo progredujúca CLL (agresívna)
- Epidemiológia a štatistika
 - Odhad USA 2025 – incidencia 24 000, mortalita 4 500 prípadov
 - Priemerný vek dg. 70 rokov, zriedka pred 40-tkou

PATOMECHANIZMUS CLL

I. Rozvoj monoklonálnej-B-lymfocytózy – „pre-leukemický stav“

- Definícia – „low-grade“ (<500 MBLy-Ly/ μ l) vs „high-grade“ (500 – 5000 MBLy/ μ l)
- Genetika - „first hit“
 - Klasické faktory (SNP, parciálne monozómie) – lokus 13q21.33-22.2, m-del q11, m-delq13, m-del p17; 47, XX/XY,+12;
 - Mutácie vo faktoroch NOTCH1, BIRC3, SF3B1, MYD88, ATM a TP53
 - Mutácie v komponentoch V(D)J – napr. IGH4-59/61 („low-grade“) vs. IGHV1-69, IGH2-5, IGHV3-23, etc. („high-grade“) -> zlyhanie transformácie genómu (nutnosť tvorby protilátok) -> „second hit“
- Vplyv environmentálnych faktorov (benzén; EBV; chemoterapia v anamnéze)
- Vytvorenie zhlukov MBLy v kostnej dreni a ich postupné vyplavenie do periférie
- Asymptomatická, priemerný čas transformácie do CLL/SLL je cca 6,4 roka

PATOMECHANIZMUS CLL

2. Prechod do CLL

- CLL môže začať aj bez MBLy
- Akumulácia genetických a epigenetických abnormalít, zmeny mikroprostredia v kostnej dreni
- Enviromentálne vplyvy – ako MBLy + insekticídy, Agent Orange, radiácia
- Regulácia kaskád umožňujúca prežitie -> „Zlatovláska a tri medvede“ -> BCR, NF- κ B
- Okupácia kostnej drene, nastolenie „imunospresie“ -> leukocytóza s malígnymi B-Ly
- Pomerne dlho asymptomatická -> v krvi MBLy, „prasknuté/“košíkové – smudge/basket“ bunky, hypogamaglobulinémia

PREJAVY CLL

- Dlho asymptomatická
- Nízky počet funkčných Leu + hypogamaglobulinémia – častejšie infekcie
- Produkcia zápalových cytokínov -> horúčky, „night chills“, strata váhy, strata apetítu
- Splenomegália, lymfadenopátia
- ↓Ery -> normocytová normochrómna anémia
- ↓Tr – krvácavé prejavy

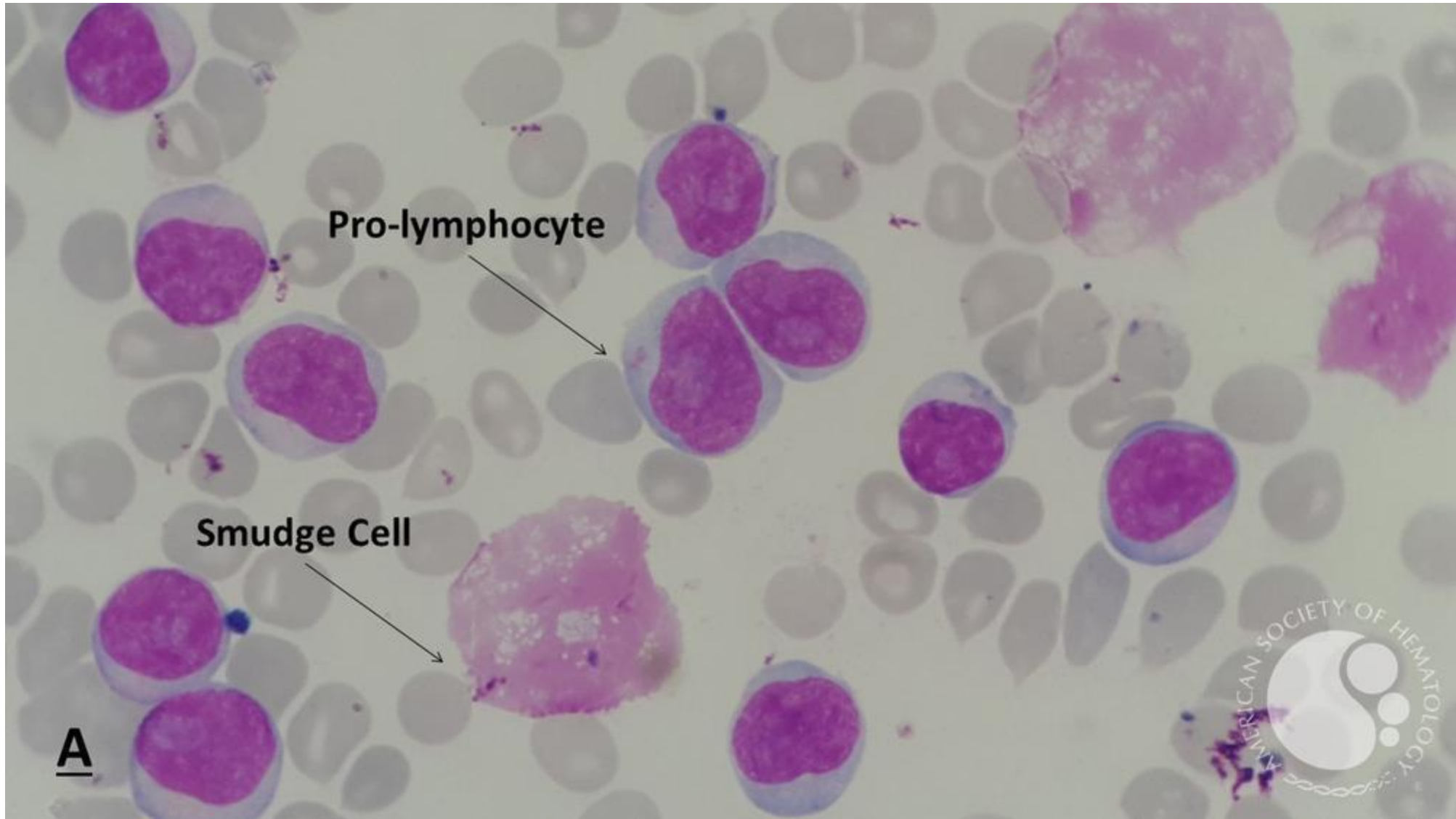
LIEČBA A PROGNÓZA CLL

Liečba

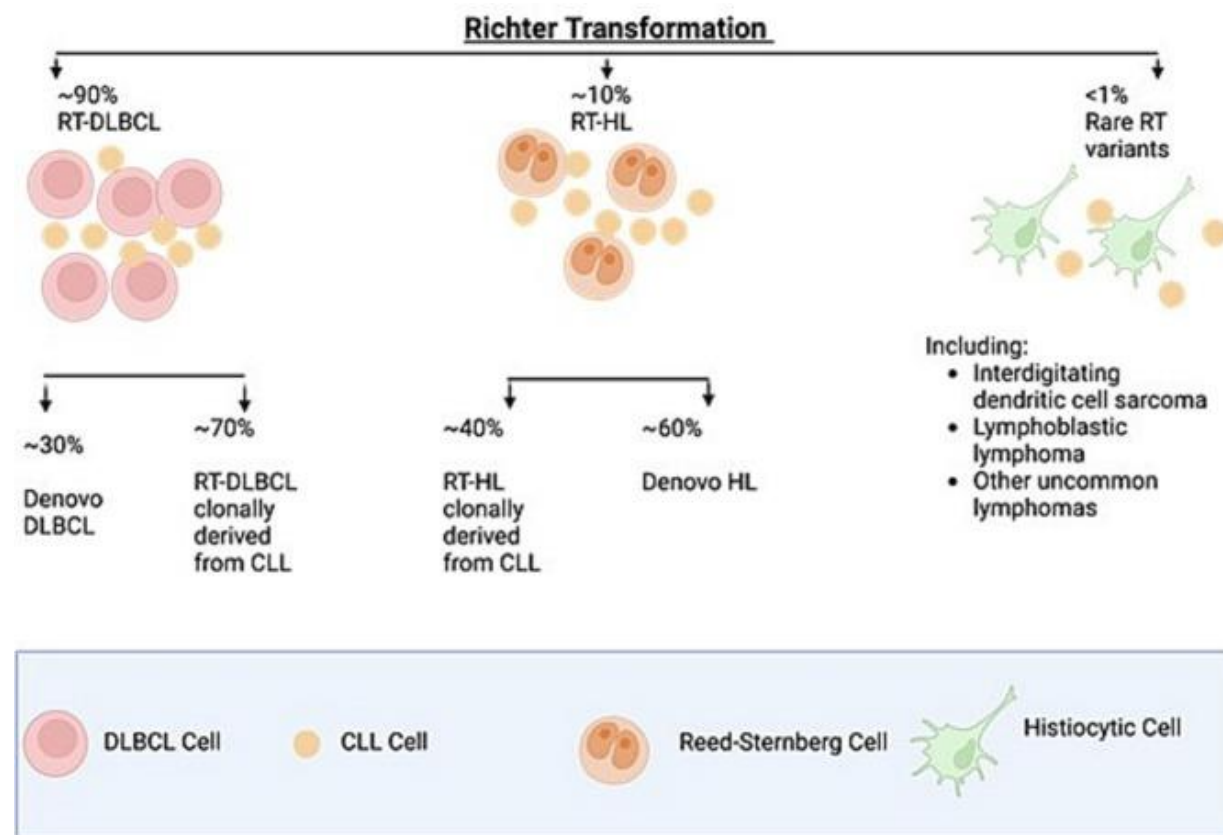
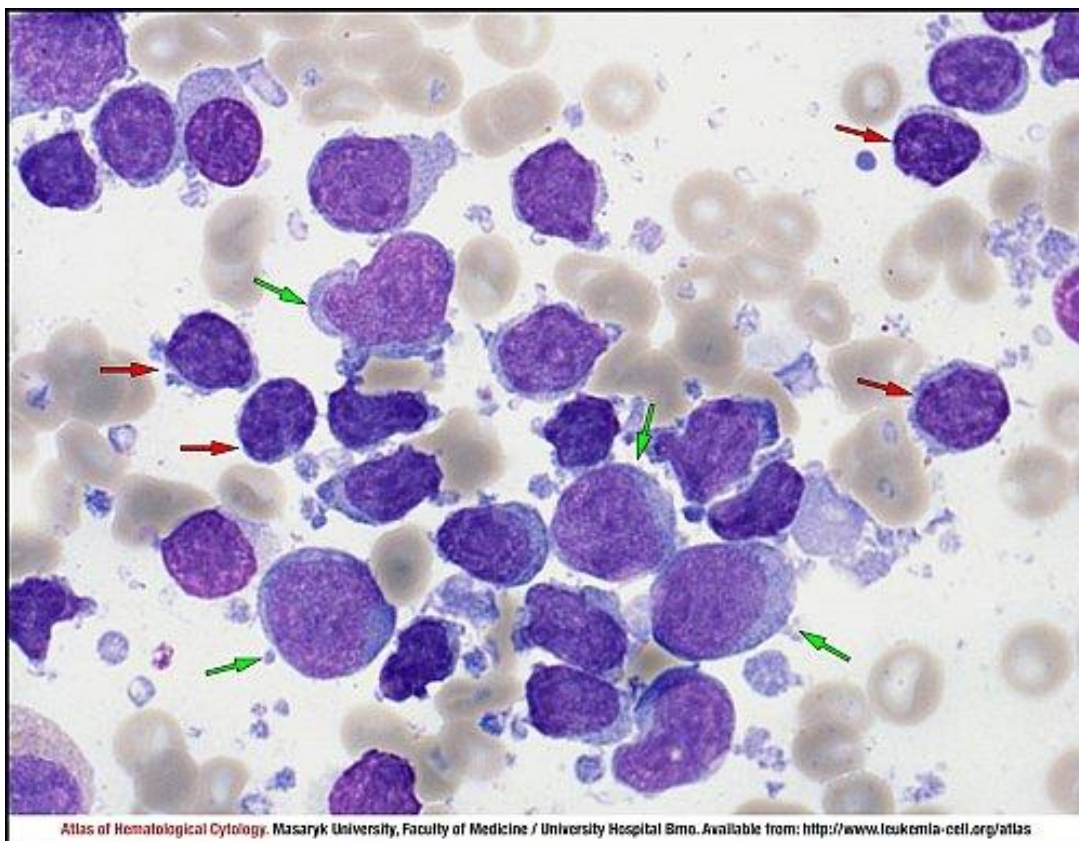
1. Inhibítory Brutonovej kinázy – napr. ibrutinib, zanubrutinib
2. Inhibítory Bcl-2 – venetoclax + obinutuzumab (anti-CD20)
3. Inhibítory Brutonovej kinázy + inhibítory Bcl-2

Prognóza a riziká

- Prognóza
 - 5-ročné prežitie – 87 % pacientov
 - Remisia - ? % (kompletná, parciálna), relaps – 20+ % (relaps od 6 mesiacov, obvykle ale po 7 rokoch)
- Riziká
 - Rozvoj autoimunitných ochorení – hemolytická anémia (5 – 10 %), trombocytopénia
 - Richterova transformácia -> na veľkobunkový B-lymfóm, Hodgkinov lymfóm (zriedkavo)
 - Transformácia na agresívny typ leukémie – lymfoblastický lymfóm, „vlasatá“ leukémia, T-bunkový lymfóm, AML, etc.



RICHTEROVA TRANSFORMÁCIA (RT) – B-BUNKOVÁ-CLL NA DIFÚZNY VEĽKOBUNKOVÝ B-LYMFÓM



Červené šípky označujú monoklonálne B-lymfocyty, zatiaľ čo zelené šípky blastické bunky

<https://www.leukemia-cell.org/atlas/res/photogallery/th-richter1.jpg>

RT môže zahŕňať aj Hodgkinov lymfóm a iné typy, najčastejšie ale z mutácie v monokl. B-Ly (Bcl-2 susp.)

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0268960X23001339-gr1.jpg>

LYMFÓMY

- Onkohematologické ochorenia vychádzajúce z periférnych lymfocytov rôzneho stupňa zrelosti (B-, T-, NK-bunky)
- Heterogénna skupina ochorení (rôzny stupeň malignity a progresie)
- Môžu začínať aj v kostnej dreni, aj na periférii
 - Možná transformácia na leukémiu -> najčastejšie ALL
- Klasifikácia
 - Hodgkinove lymfómy
 - Non-Hodgkinove lymfómy

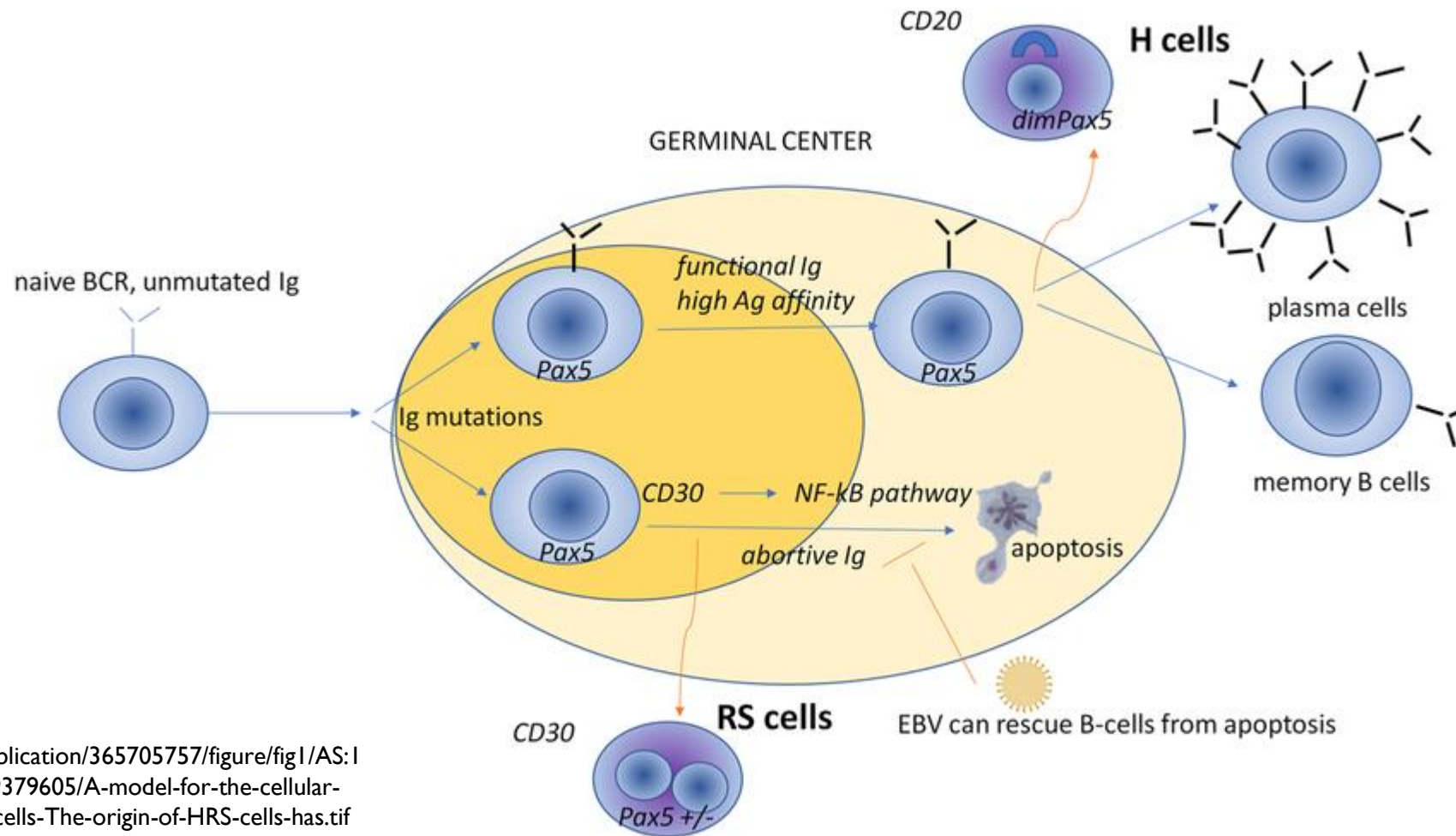
LYMFÓMY

- Epidemiológia a štatistika (cca 5 % všetkých malignít)
 - Hodgkinov lymfóm
 - Odhad USA za 2025 – incidencia 8 700 prípadov, mortalita 1 150 prípadov
 - Maximum výskytu (veková skupina) – 15 – 19 rokov a 55+ rokov
 - Non-Hodgkinove lymfómy
 - Odhad USA za 2025 – incidencia 80 400 prípadov, mortalita 19 400 prípadov
 - Maximum výskytu (veková skupina) – riziko narastá s vekom, 50 % prípadov je 65+ rokov

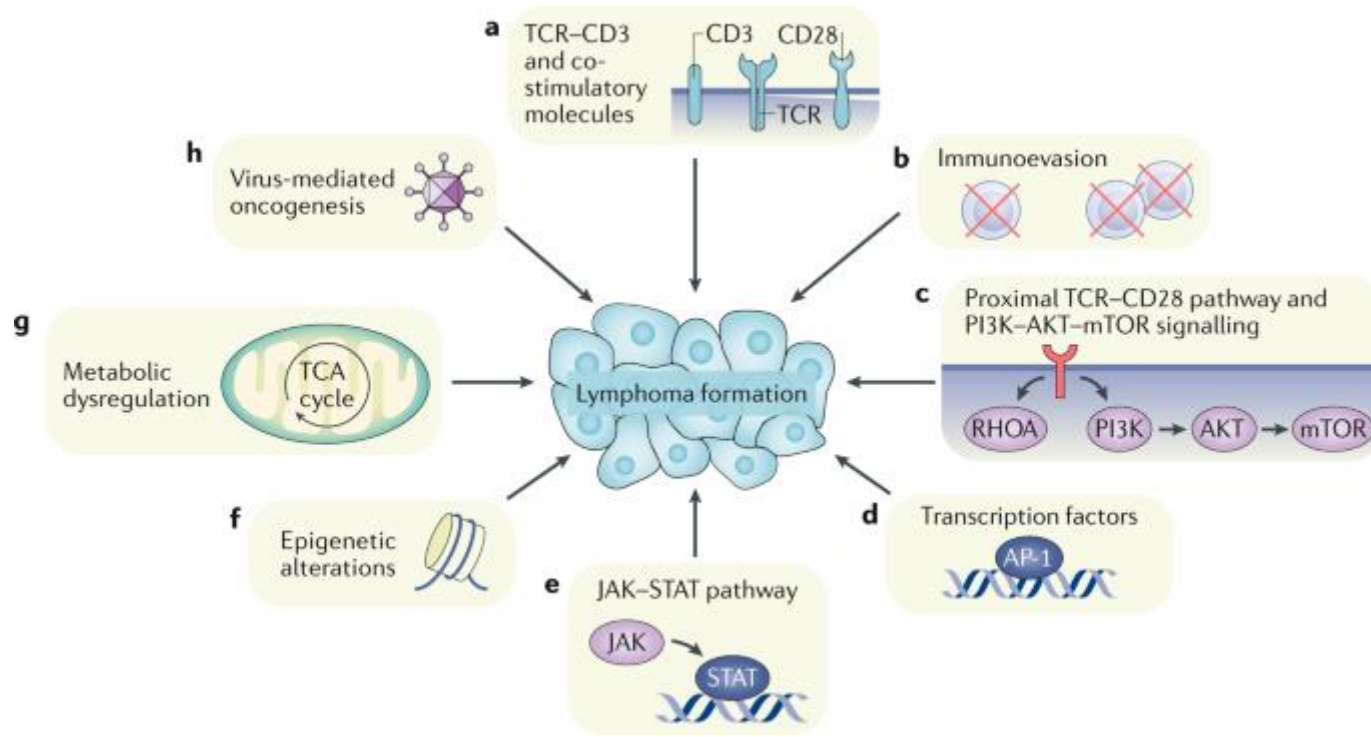
PATOMECHANIZMUS LYMFÓMOV

- Hodgkinov lymfóm
 - Zlyhanie transformácie B-lymfocyту na plazmatickú bunku -> mutácie v génoch pre Ig a únik z apoptózy
 - Genetické predpoklady sú neznáme – nie je dokázaná zvýšená incidencia u monozygotných dvojčiat
 - Vplyv EBV vírusu -> únik z apoptózy („bunková sudička“)
- Non-Hodgkinove lymfómy
 - Genetika – rôzne abnormality
 - B – t(14;18)/Bcl2, t(11,14)/Cyklín D1, t(8;14)/c-MYC, Bcl6
 - T – RASopatie, mutácie v PIK3R1, PIK3CA, PTEN, monozómie (45, X0; m-del-3p, Y-delécia, aneuploidie +3, +7, +21, +X, +Y), translokácie pre gény TCR δ (14q32) a TCR α (14q11)
 - Vplyv prostredia – onkogénne vírusy (HTLV-1, EBV, HIV), chemické (benzén, chemoterapia), fyzikálne (radiácia), etc.
 - Teória „dvoch“ až „troch“ zásahov – podľa typu lymfómu
 - Často dôležitá úloha „bystander“ buniek -> aktivácia lymfocytov bez stimulácie Ag (intercelulárne komunikácia)

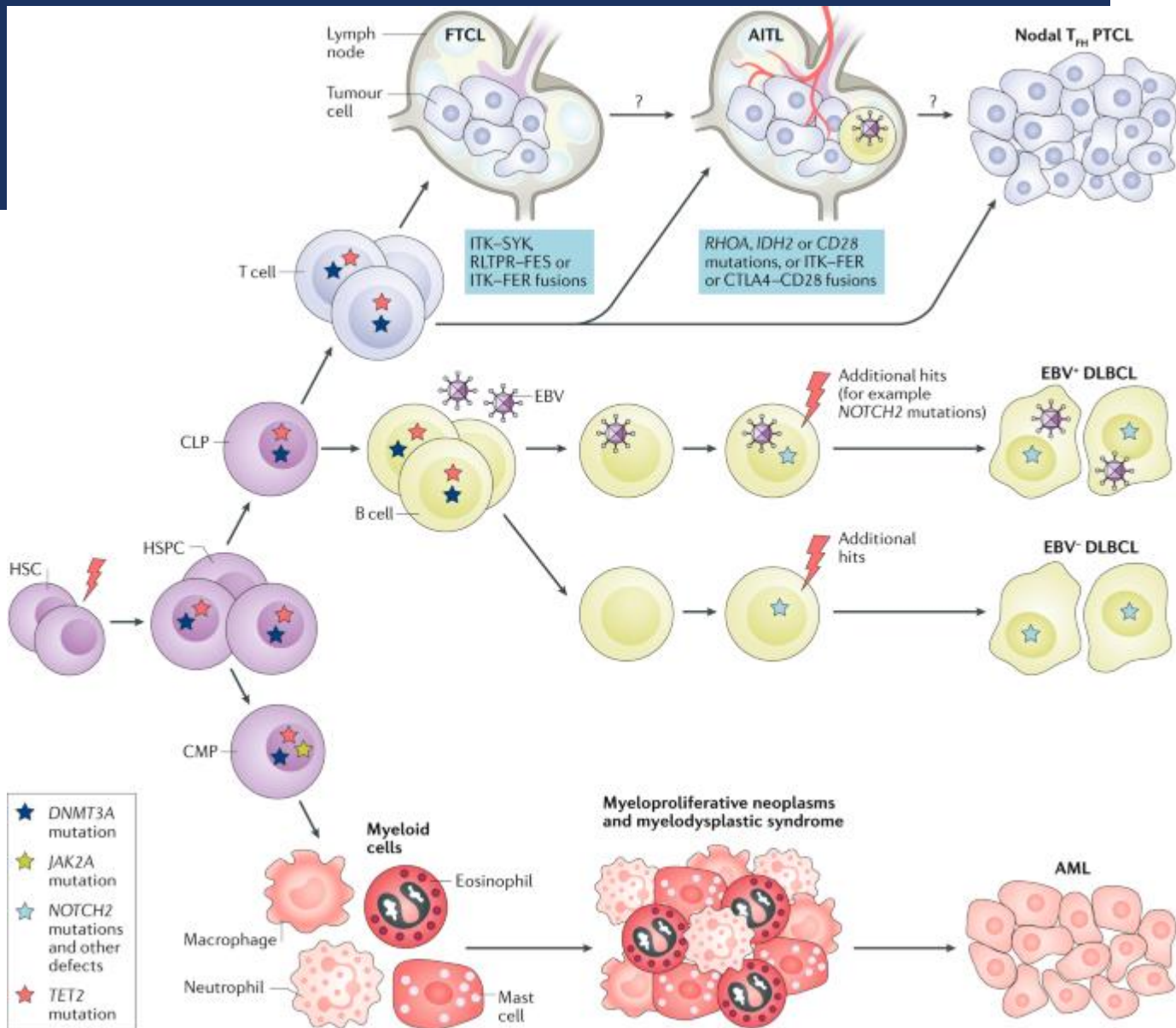
HODGKINOV LYMFÓM



NON-HODGKINOVE LYMFÓMY



NON-HODGKINOVE LYMFÓMY

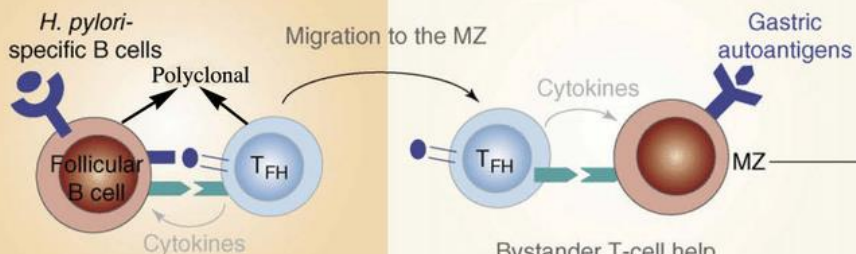


T-cell dependent immune responses in reactive components

Bystander T-cell help to malignant B-cells

GC or interfollicular zone

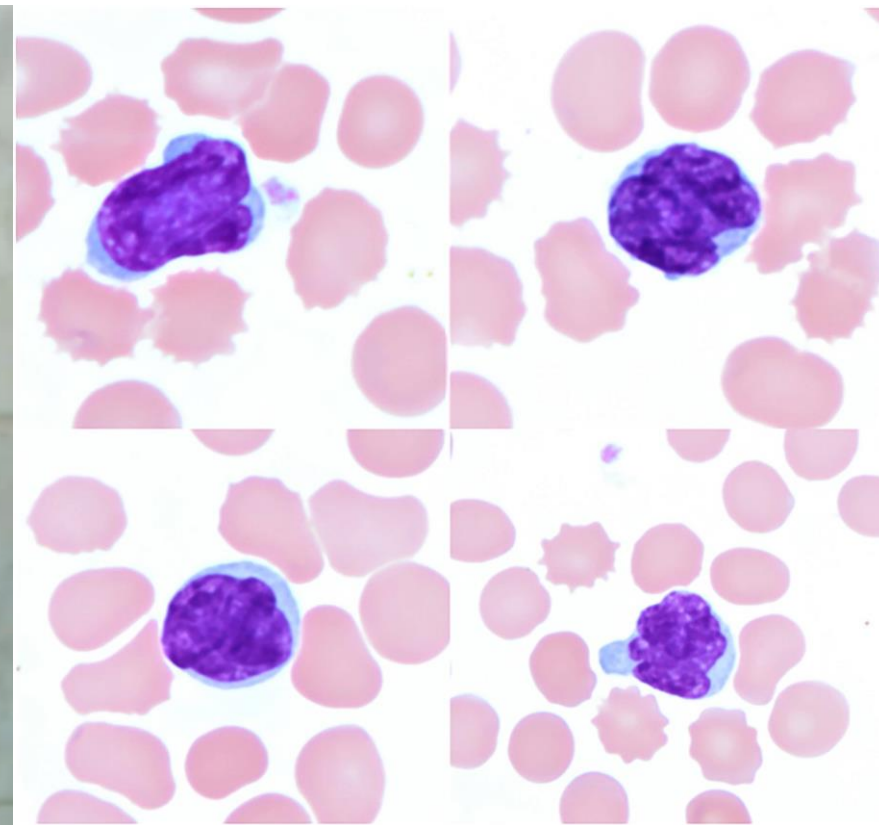
Marginal zone



- *H. pylori* antigens
- Gastric autoantigens
- CD40-CD40L
- TCR
- MHCII

https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/art%3A10.1038%2Fs41568-020-0247-0/MediaObjects/41568_2020_247_Fig5_HTML.png?as=webp
<https://www.researchgate.net/publication/303388820/figure/fig2/AS:651522887143450@1532346569265/The-role-of-T-and-B-cell-interaction-in-the-development-of-MALT-lymphoma-FH-Follicular.png>

T-LYMFÓM – MYCOSIS FUNGOIDES

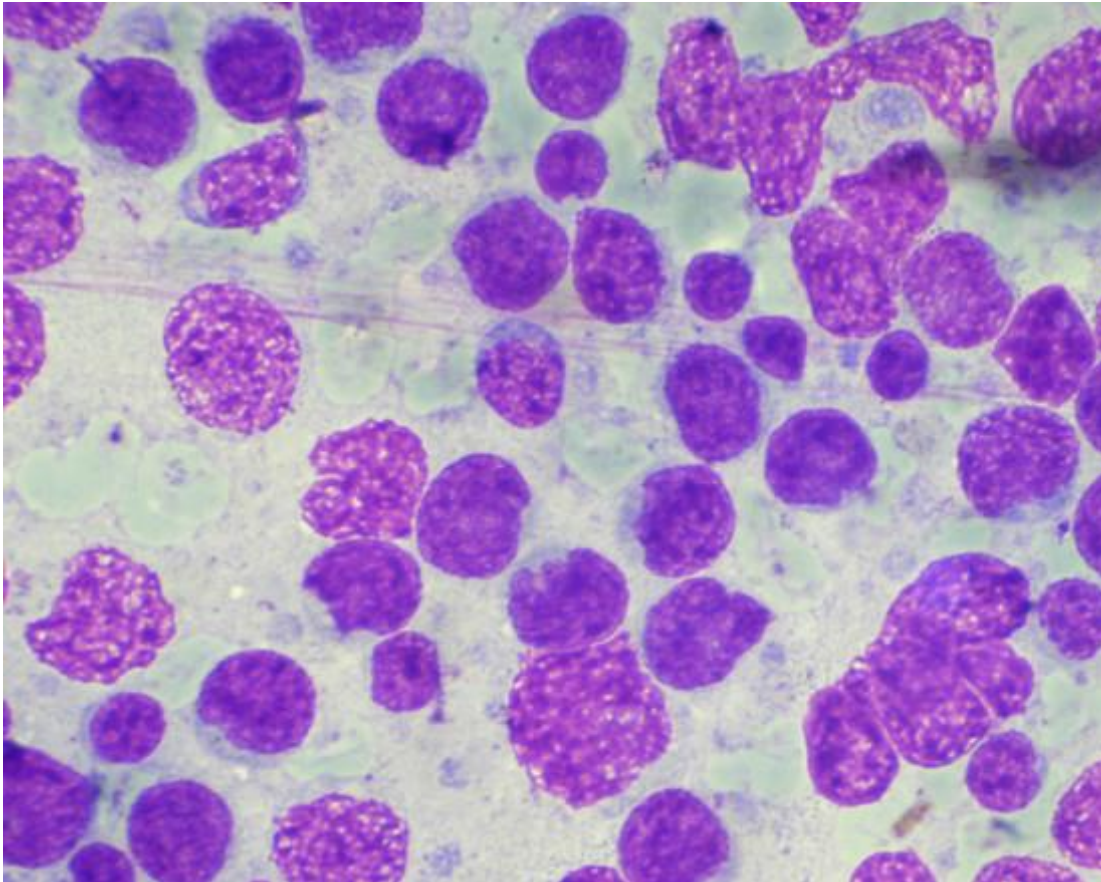


<https://www.skinmattersbristol.com/wp-content/uploads/2025/01/Understanding-Mycosis-Fungoides-How-UVB-Light-Can-Slow-Disease-Progression.jpg.webp>

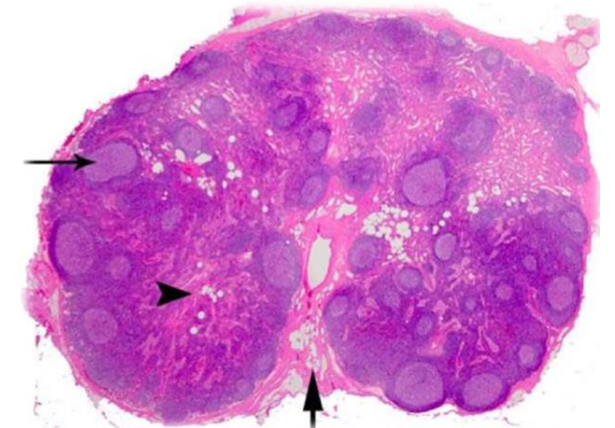
<https://www.pathologyoutlines.com/imgau/lymphomanonBsezaryMirandamicro1.jpg>

Sézaryho bunky v periférnej krvi
(„hemisférové“ jadrá)

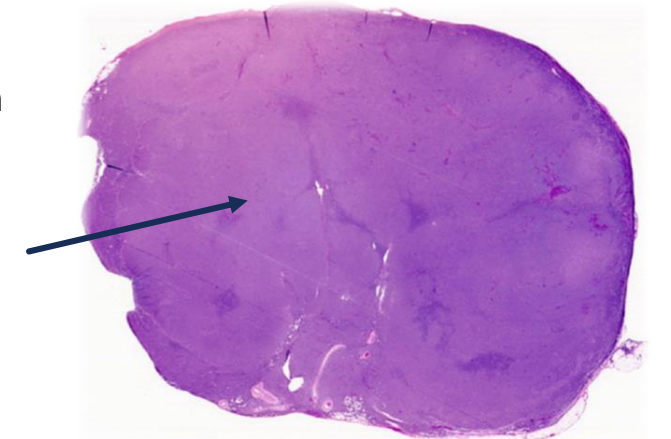
DIFÚZNY VEĽKOBUNKOVÝ B-LYMFÓM



Fyziologická lymfatická uzlina (šípky označujú germinatívne centrá)



Uzlina postihnutá lymfómom
Zánik germin. centier, dif.
rozptýlené blasty
Zriedkavo zasahuje kostnú
dreň (oproti Richterovej
transformácii)



MANIFESTÁCIA LYMFÓMOV

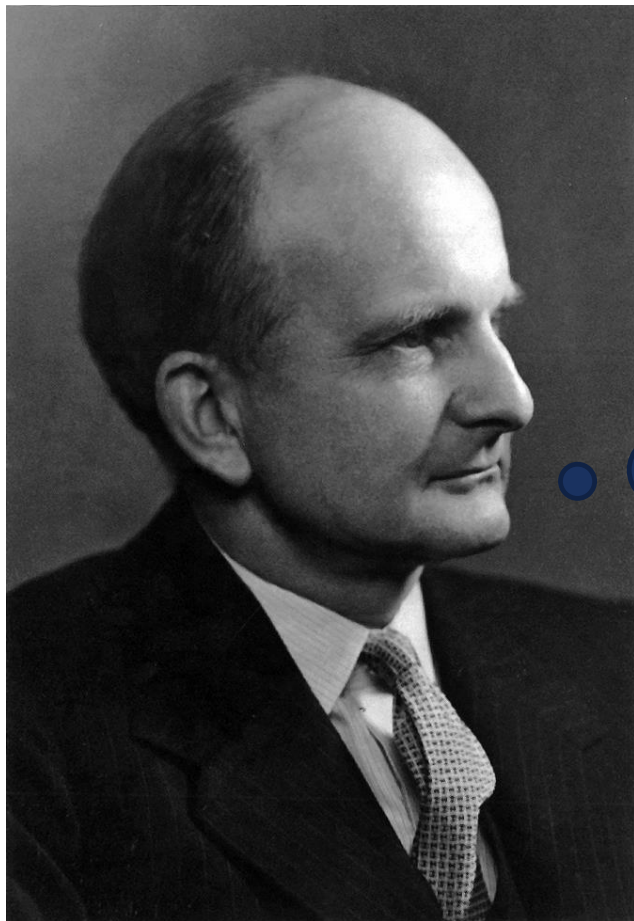
Hodgkinov lymfóm

- Lymfadenopatia
 - Obvykle jedna skupina LU, horná časť tela, nebolestivá
- Systémové príznaky
 - Pruritus, nočné potenie, strata hmotnosti, horúčka nízkej intenzity, slabosť
 - Hepato- a/alebo splenomegália
 - Pulmonálne, kardiovaskulárne, infiltrácia kostnej drene
- Pel-Ebsteinova horúčka?

Non-Hodgkinove lymfómy

- Lymfadenopatia
 - Môže byť viac skupín – pokožka, krk, axilla
- Systémové príznaky
 - Horúčky a zimnica
 - Slabosť, pocit „plnosti“ v bruchu
 - Bolesť hrudníka alebo tlak na hrudi

EXISTUJE VLASTNE PEL-EBSTEINOVA HORÚČKA? (FENOMÉN, KTORÝ JE, LEBO HO NIEKTO POMENOVAL)



"Every student and every doctor knows that cases of Hodgkin's disease may show a fever that is high for one week and low for the next week and so on. Does this phenomenon really exist at all?..."

Richard Asher (GBR, endokrinológ a hematológ, 1912-1969)

PROGNÓZA LYMFÓMOV

Hodgkinove lymfómy

- Prognóza
 - 87 % prežíva 5 rokov
 - 25 % pacientov môže mať refraktérnu formu

Non-Hodgkinove lymfómy

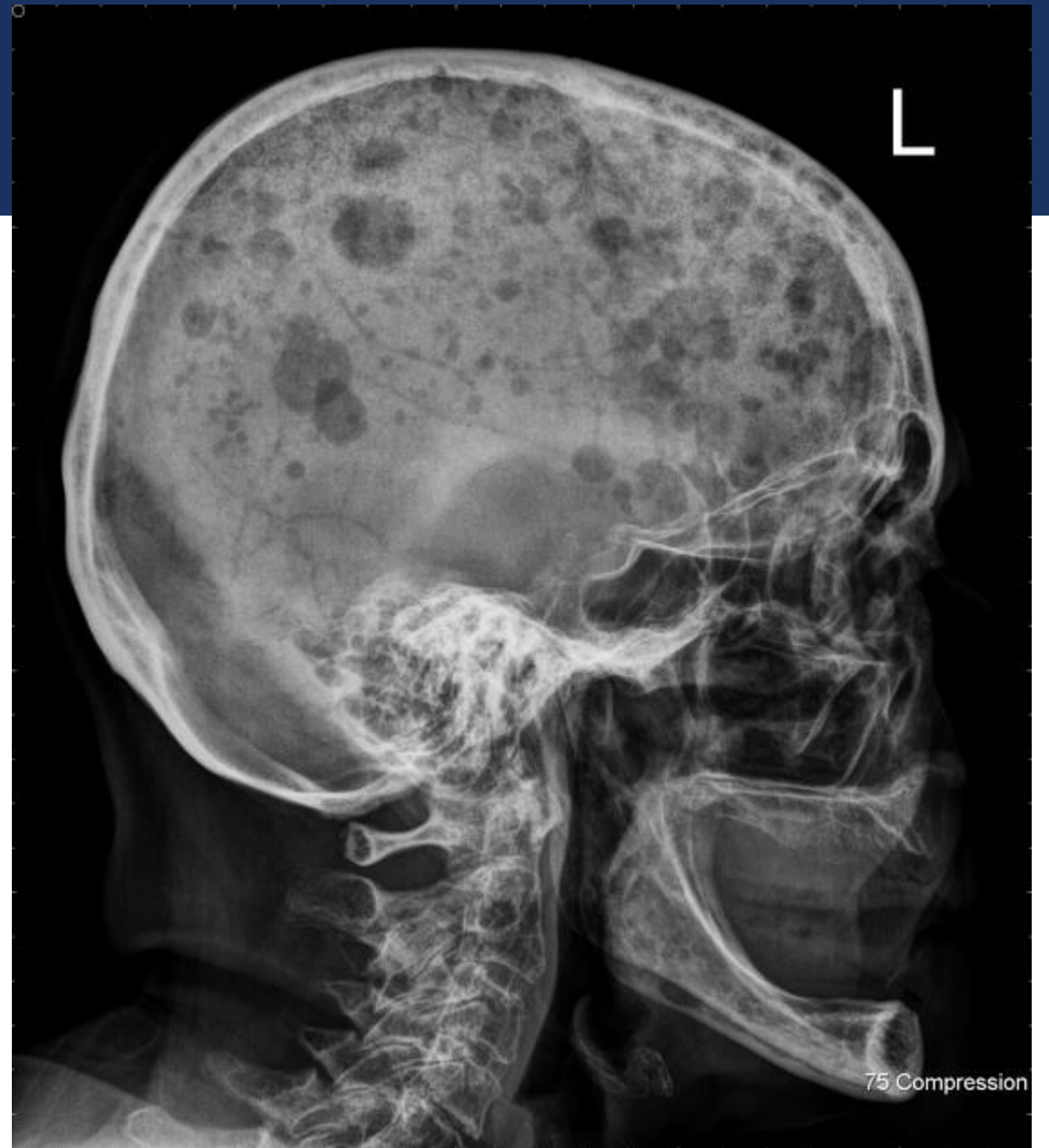
- Prognóza
 - Vysoké percento relapsov
 - Od 4 – 40 % (najhorší difúzny veľkobunkový B-lymfóm)

MYELÓMY

- Onkohematologické ochorenia vychádzajúce z plazmablastov (prekurzory plazmocytov) alebo aktivovaných B-pamäťových buniek
- Mnohopočetný myelóm (MM)
 - Genetické abnormality – translokácia medzi génom ťažkého reťazca (14q32) a onkogénom (napr. 11q13, 4p16.3, 6p21, 16q23 a 20q11)
 - Translokácia Ch14 -> vytvorenie skupiny plazmablastov -> monoklonálna gamapatia neurčeného významu (MGUS) -> „tlejúci“ MM -> MM -> leukémia z plazmoblastov
 - IL-6 -> rozhodujúci faktor
 - Prejavy – CRAB (hyperCalcémia, Renálna insuficiencia, Anémia, „Bone“ lézie -> patologické fraktúry)
 - Bence-Jonesova bielkovina prítomná v moču

MYELÓMY

- Iné významné myelómy a monoklonálne gamapatie
 - Waldenströмова makroglobulinémia
 - Primárna amyloidóza
 - Ochorenie ťažkých reťazcov
- Štatistika
 - Riziko 3 – 5 % nad 50 rokov života
 - Remisia a relapsy varíujú podľa typu
 - MM sa vráti takmer u všetkých pacientov po vyliečení



INÉ VÝZNAMNÉ ONKOHEMATOLOGICKÉ STAVY A OCHORENIA – MYELOIDNÝ PREKURZOR

- Významné ako preleukemické stavy alebo možné rizikové faktory vzniku leukémií
- Myelodysplastický sy.
- Polycytémia vera rubra
- Esenciálna (primárna) trombocytémia
- Myelofibróza
- Mastocytóza



ČERVENÁ RADA – ANÉMIE A POLYCYTÉMIE

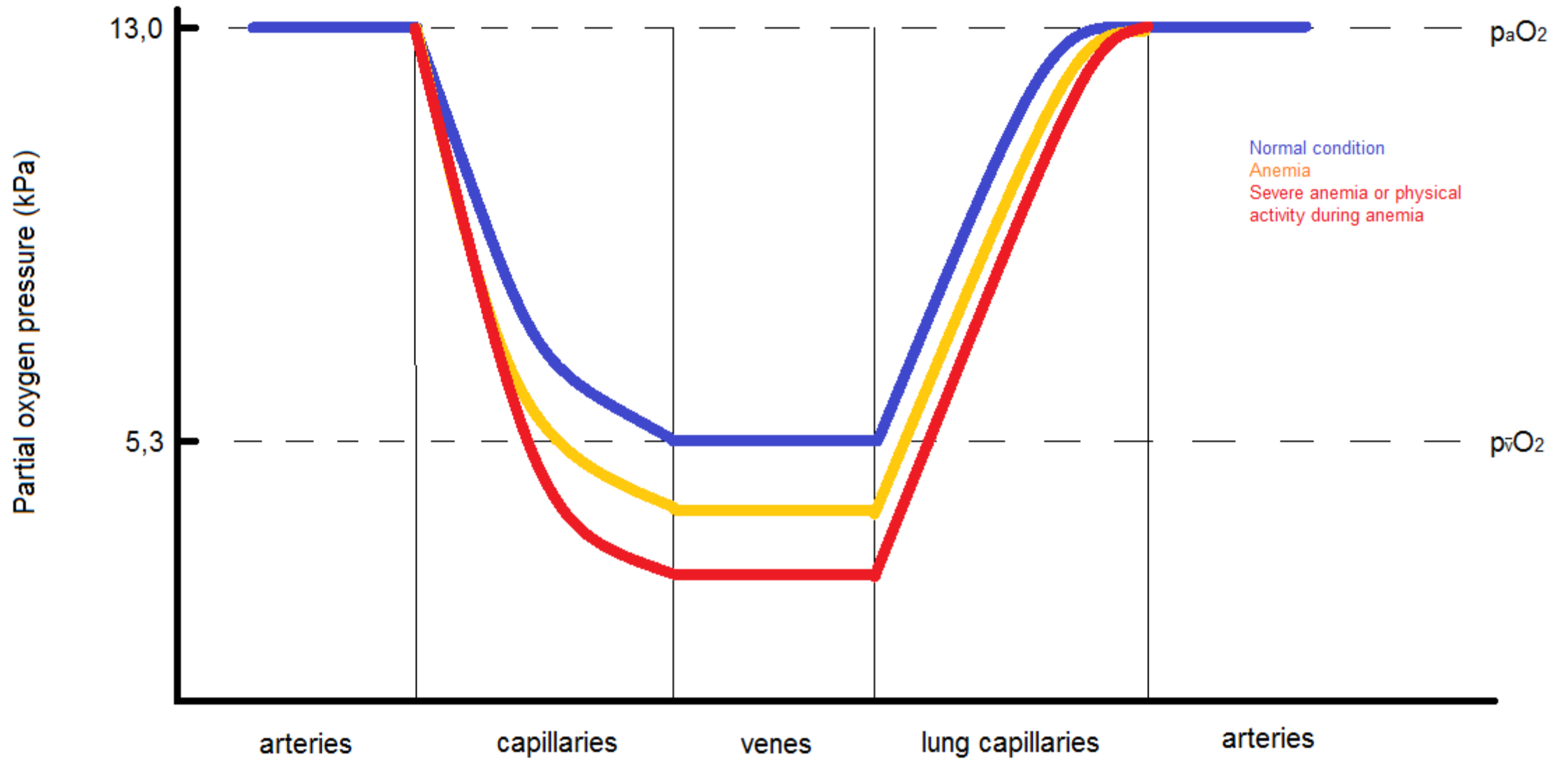


ANÉMIE

- Pokles koncentrácie hemoglobínu v periférnej krvi ($\sigma < 130$ g/l; $\text{♀} < 115/120$ g/l) -> zníženie schopnosti krvi udržať adekvátny parciálny tlak kyslíka v mikrocirkulácii
 - Pokles hodnoty Ery a/alebo hematokritu môže ale nemusí nastať
- Ide o SYMPTÓM! -> patologická príčina, zvýšenie objemu krvi, etc.
- Klasifikácia podľa závažnosti
 - Mierna - 90 - 130 (resp. 120) g/l
 - Stredne závažná – 60 – 90 g/l
 - Závažná - <60 g/l

ANEMICKÝ SYNDRÓM

- Vzniká následkom poklesu koncentrácie hemoglobínu a zvýšenej extrakcii kyslíka periférnymi tkanivami
- Symptómy
 - Všeobecné – bledé sliznice a pokožka, slabosť, pokles fyzickej aj psychickej výkonnosti, dyspnoe a tachykardia (zhoršenie počas fyzickej aktivity)
 - Špecifické – podľa daného typu anémie (napr. sideropenická anémia - koilonychia, pálenie jazyka, atrofická gastritída, anemická stomatitída, xerostómia, aftózne ulcerácie, orálna kandidóza, linguálne varikozity, angulárna cheilitída, pica syndróm)
- Anamnéza! (chronická je lepšie tolerovaná ako akútna, ale „nezaspať na vavrínoch“)
 - Tehotná pacientka trpela na chronickú sideropenickú anémiu (v čase pôrodu Hb 72 g/l), avšak asymptomatická
 - Počas pôrodu – strata krvi -> pokles Hb <50 g/l -> náhla manifestácia ťažkého anemického syndróm -> transfúzia



Anemia and hemoglobin changes in various part of circulation (Nečas, 2009)

**POV: KEĎ ŠTUDENT NA SKÚŠKE ZAČNE DELIŤ
ANÉMIE NA MIKROCYTÁRNE, MAKROCYTÁRNE, ETC.**

JA

**JE TO STARŠÍ KÓD,
PANE, ALE STÁLE PLATNÝ**

imgflip.com

KLASIFIKÁCIA ANÉMIIÍ

Morfologická

Velkosť b	Obsah Hb	Príklad
Mikrocyty	Hypochrómna	Sideropenická anémia
	Normochrómna	HIV, endokarditída
	Hyperchrómna	Vážna hered. sférocytóza
Normocyty	Hypochrómna	-
	Normochrómna	Chronické och., zlyh. obličiek, pečene
	Hyperchrómna	-
Makrocyty	Hypochrómna	Deficit vit. B9, B12
	Normochrómna	Perniciózna anémia
	Hyperchrómna	(?)Deficit vit. B9, B12

Patofyziologická

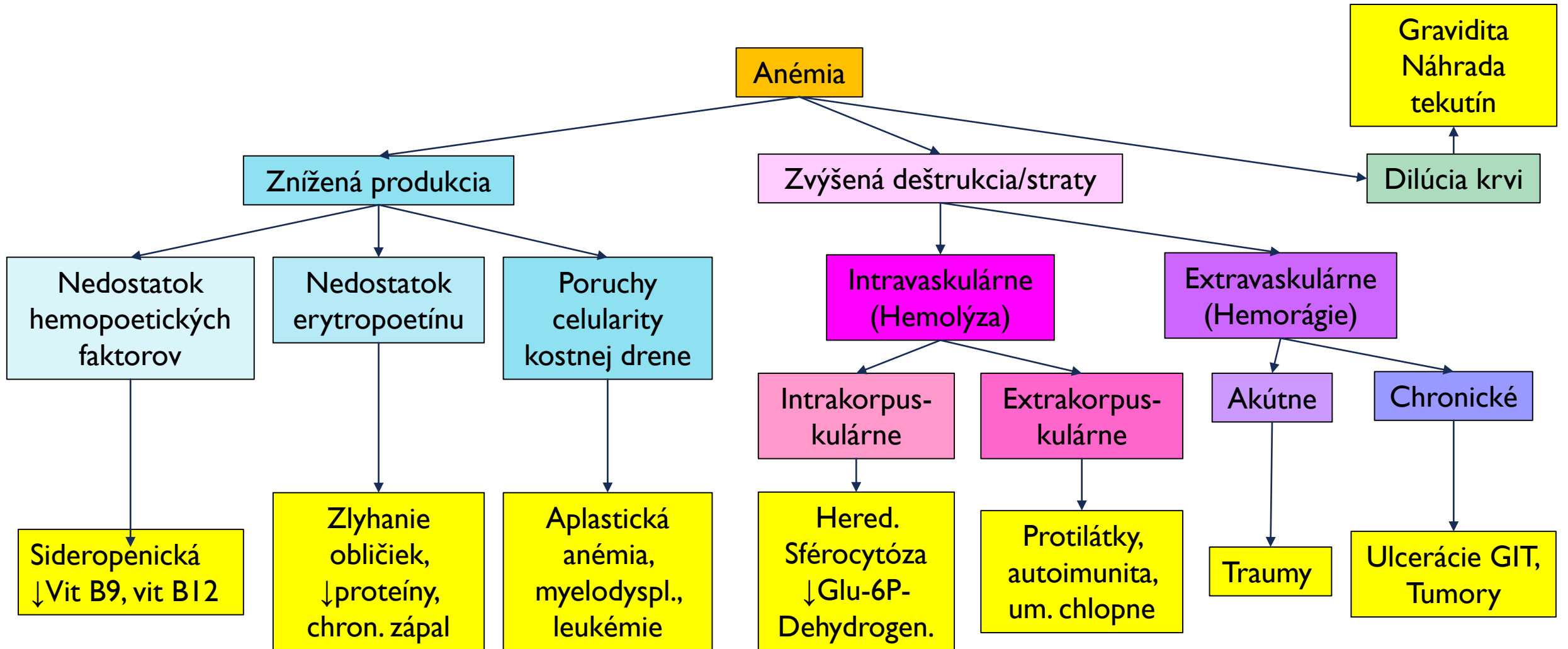
Typ anémie	Príklady
Znížená produkcia	Sideropenická, sideroblastická, nedostatok vit. B9, B12, zlyhanie obličiek
Zvýšená deštrukcia/straty	Hemorágie, hemolýza, dilučná anémia, hemoglobínopátie, iatrogénne, etc.

Časové hľadisko

Akútna

Chronická

PODTYPY ANÉMIE PODĽA ICH PATOFYZIOLÓGIE



SIDEROPENICKÁ ANÉMIA

- Príčina
 - Nedostatok železa k dispozícii v kostnej dreni (diétne, straty – menzes a i., zvýšené požiadavky, etc.)
- Patomechanizmus
 - \downarrow s-Fe²⁺ -> \downarrow IRP-I v obličkách -> \downarrow EPO -> neefektívna hemopoéza
 - \downarrow hepcidín (z pečene) -> \uparrow feroportín – snaha o zvýšenie absorpcie Fe²⁺ z čriev a uvoľnenie z makrofágov
 - (?) \downarrow hefestín -> \downarrow transport Fe³⁺ cez transferín
 - \downarrow s-Fe²⁺ -> \downarrow akonitáza v Ery -> \uparrow proteínkináza C - \uparrow erytroidný-inhibičný faktor (PU.I) -> \downarrow vývoj Ery prekurzorov
- Výsledok
 - \downarrow Ery, \downarrow MCH, \downarrow MCV, \downarrow Ret-Ery, \uparrow s-TFR, \downarrow Hb, \downarrow Ht

FÁZY SIDEROPENICKEJ ANÉMIE

1. Prelatentná sideropénia

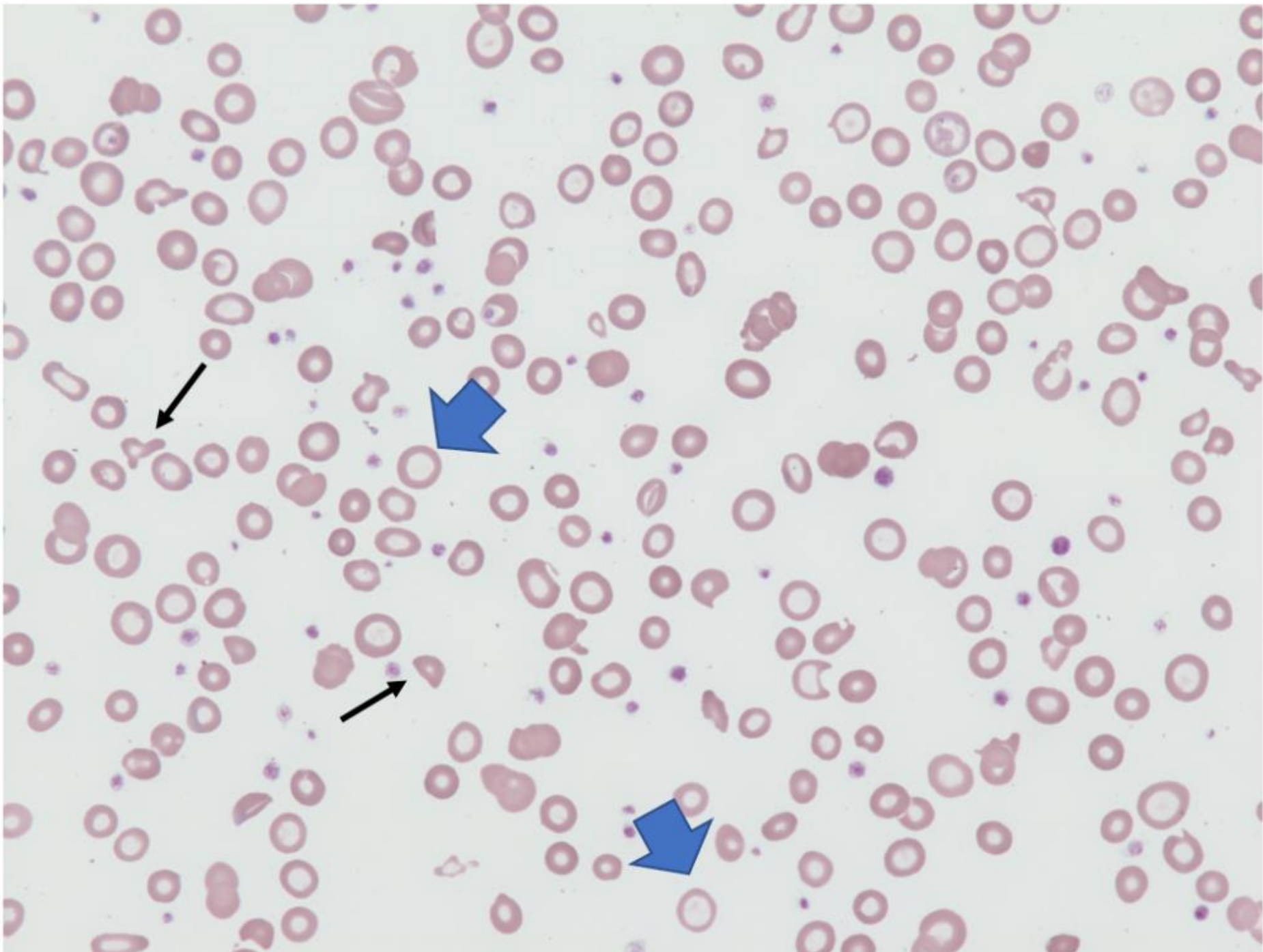
- Pokles zásob železa
- ↓Feritínu, ostatné parametre v norme

2. Latentný deficit železa

- Železo-deficitná hemopoéza bez anémie
- Zásoby železa spotrebované (makrofágy, kostná dreň – bb obsahujúce feritín, etc.)
- ↓feritín, ↓s-Fe, ↑s-TFR, ostatné v norme

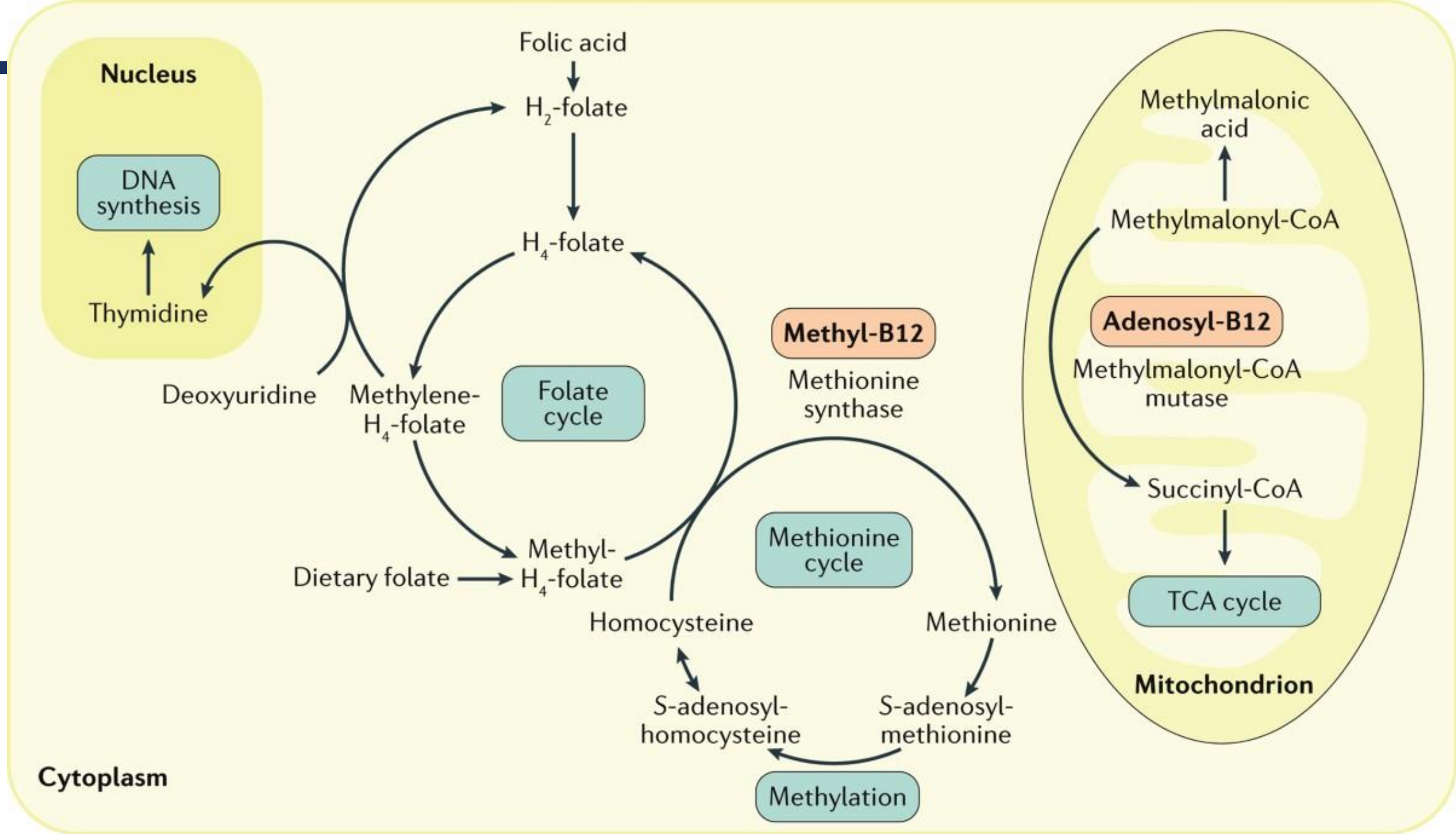
3. Sideropenická anémia

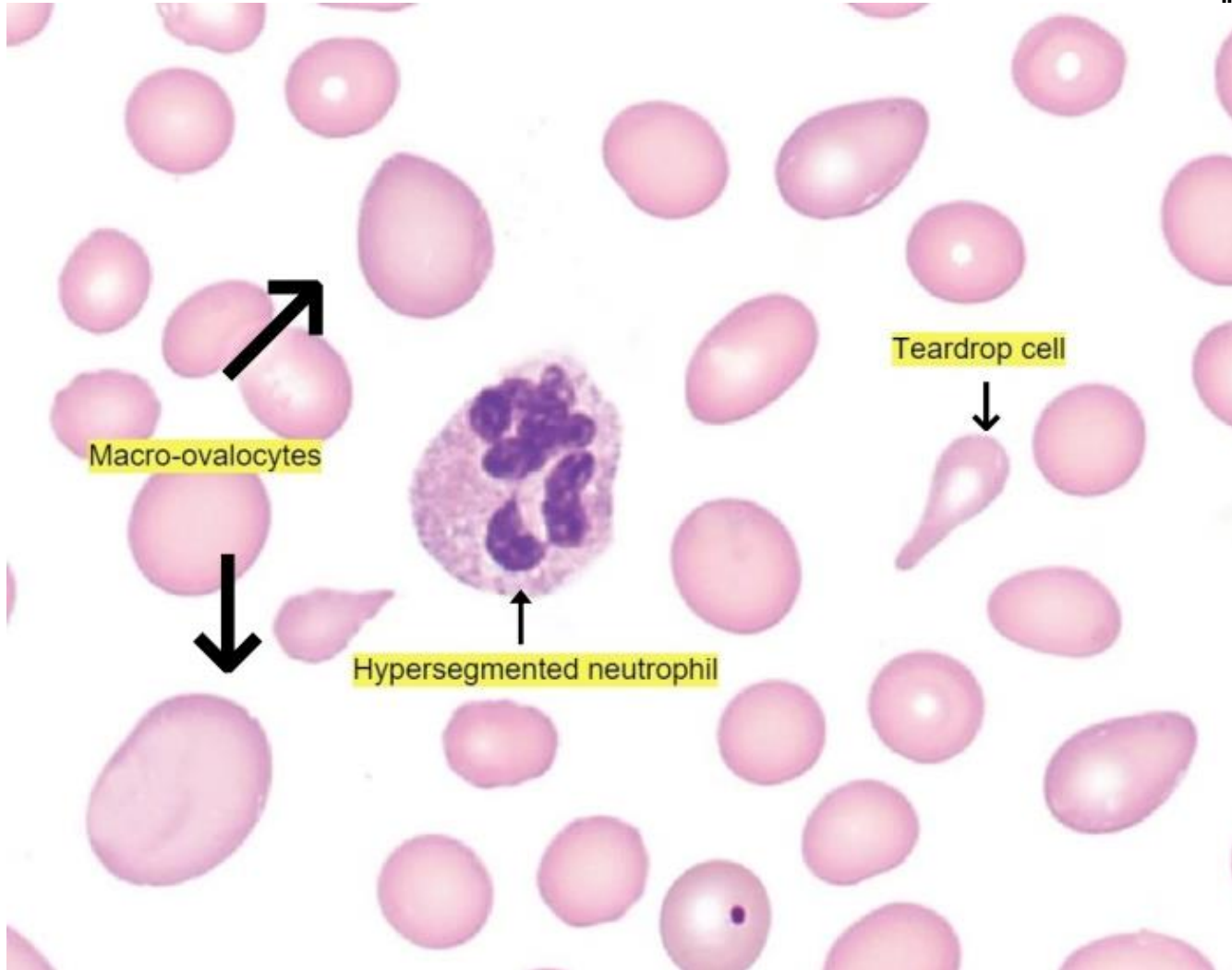
- ↓feritín, ↓s-Fe, ↓MCV, ↓MCH, ↓Hb, ↓Ht; ↑sTFR, ↑RDW
- Saturácia transferínu <16 %
- ↓hepcidín – môže byť včasným varovným príznakom!



MEGALOBLASTOVÁ ANÉMIA

- Príčina – nedostatok vitamínov B9, B12; (hereditárna) orotová acidúria, Fanconiho anémia
 - ↓Vit. B9 (folát; donor $-\text{CH}_3$ skupiny) \rightarrow ↓uracyl na tymín \rightarrow ↓syntéza a oprava DNA
 - ↓Vit. B12 \rightarrow ↓metionínsyntetáza \rightarrow ↑5-metyl-folát \rightarrow ↓folát
 - ↓metylmalonyl-CoA-mutáza \rightarrow ↓sukcinyl-CoA ale ↑metylmalonyl-CoA, ↑propionyl-CoA, ↑abnorm.-MK \rightarrow ↓(dys)myelinizácia
 - Orotová acidúria (ar)* \rightarrow ↓UMPS \rightarrow ↓syntéza pyrimidínov
 - Fanconiho anémia (ar)* \rightarrow defekt v klastroch zodpovedných za opravu DNA homologickou rekombináciou
- Patomechanizmus
 - Dysproporcja medzi maturáciou jadra a cytoplazmy \rightarrow predĺžená S-fáza a menej časté mitózy
- Perniciózna anémia – autoimunitné ochorenie – protilátky proti intrinsic faktoru





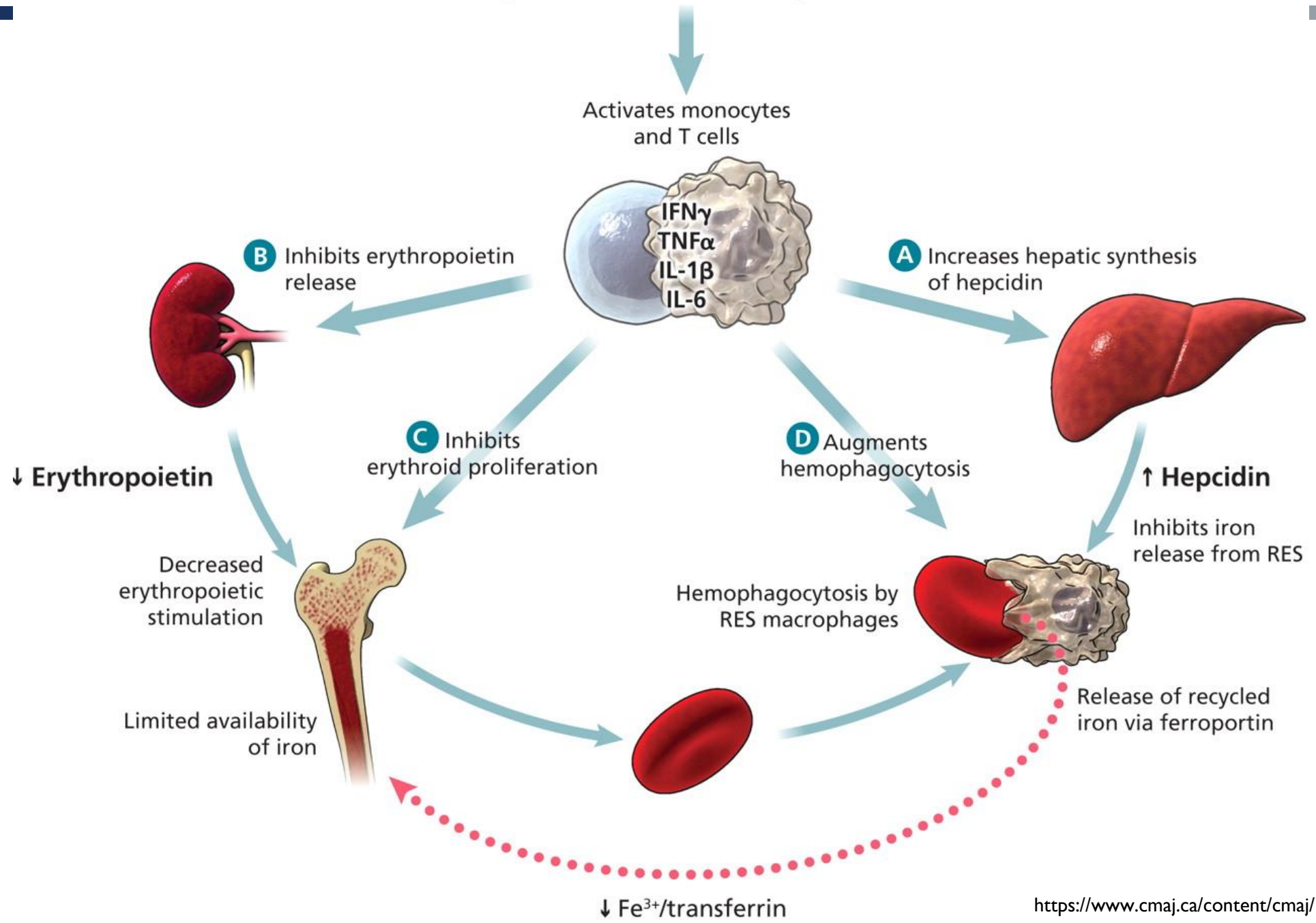
	B ₁₂ Deficiency	Folate Deficiency
Methylmalonic acid <0.4 umol/L	Elevated	Normal
Homocysteine 4-12 umol/L	Elevated	Elevated

Zvýšené KVS riziko

ANÉMIA CHRONICKÝCH CHORÔB (ZÁPALOVEJ ODPOVEDE)

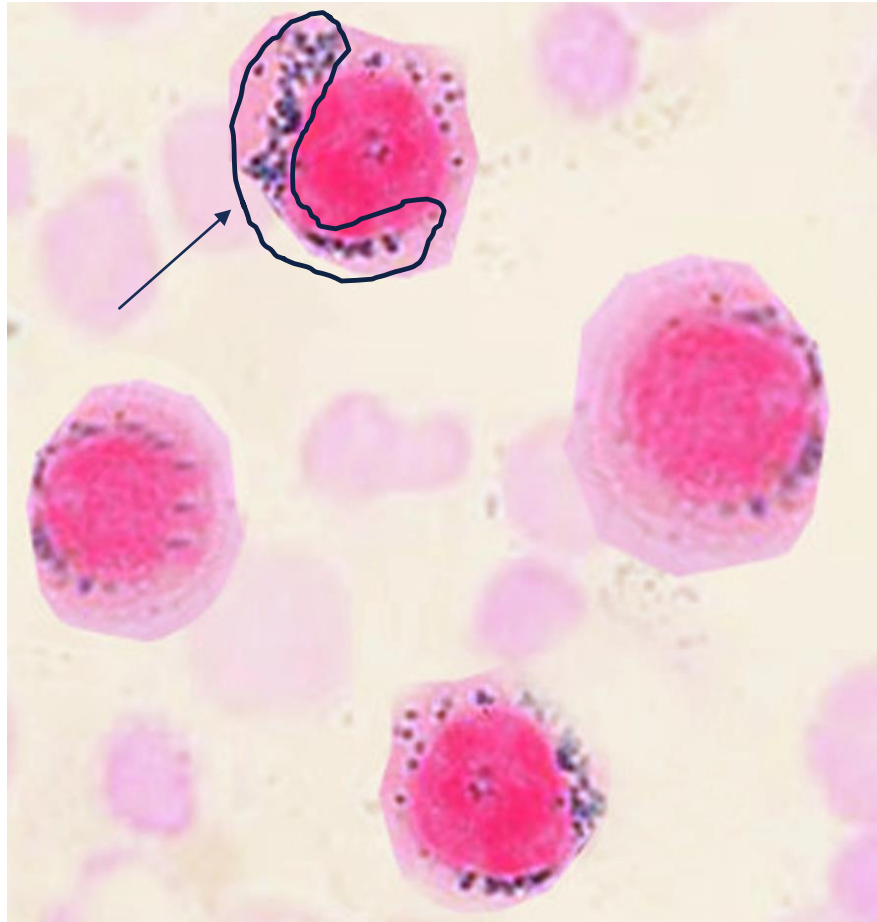
- Príčina – chronické ochorenie alebo perzistujúca zápalová reakcia s nadprodukciou IL-6
- Patomechanizmus
 - ↑IL-6 -> ↑hepcidínu -> ↓externalizácia ferroportínu -> sekvestrácia Fe v makrofágoch
 - Zápalové cytokíny -> ↓reaktivita kostnej drene na EPO -> zníženie efektivity hemopoézy
- Prejav
 - Normocytová (ev. mikrocytová) normochrómna anémia
 - Ferritín je **v norme alebo zvýšený** (reaktant akútnej fázy; pri **sideropenickej** je **znižovaný**)
 - TIBC je **v norme alebo znížená** (Fe je v bunkách; pri **sideropenickej** je **zvýšená**)
- Prognóza je chabá (vyžaduje vyliečenie ochorenia) – EPO + i.v. deriváty Fe kontroverzné
 - Antagonisti hepcidínu v budúcnosti?/je to vlastne problém?

Inflammatory stimulus
(e.g., infection, autoimmunity, cancer)

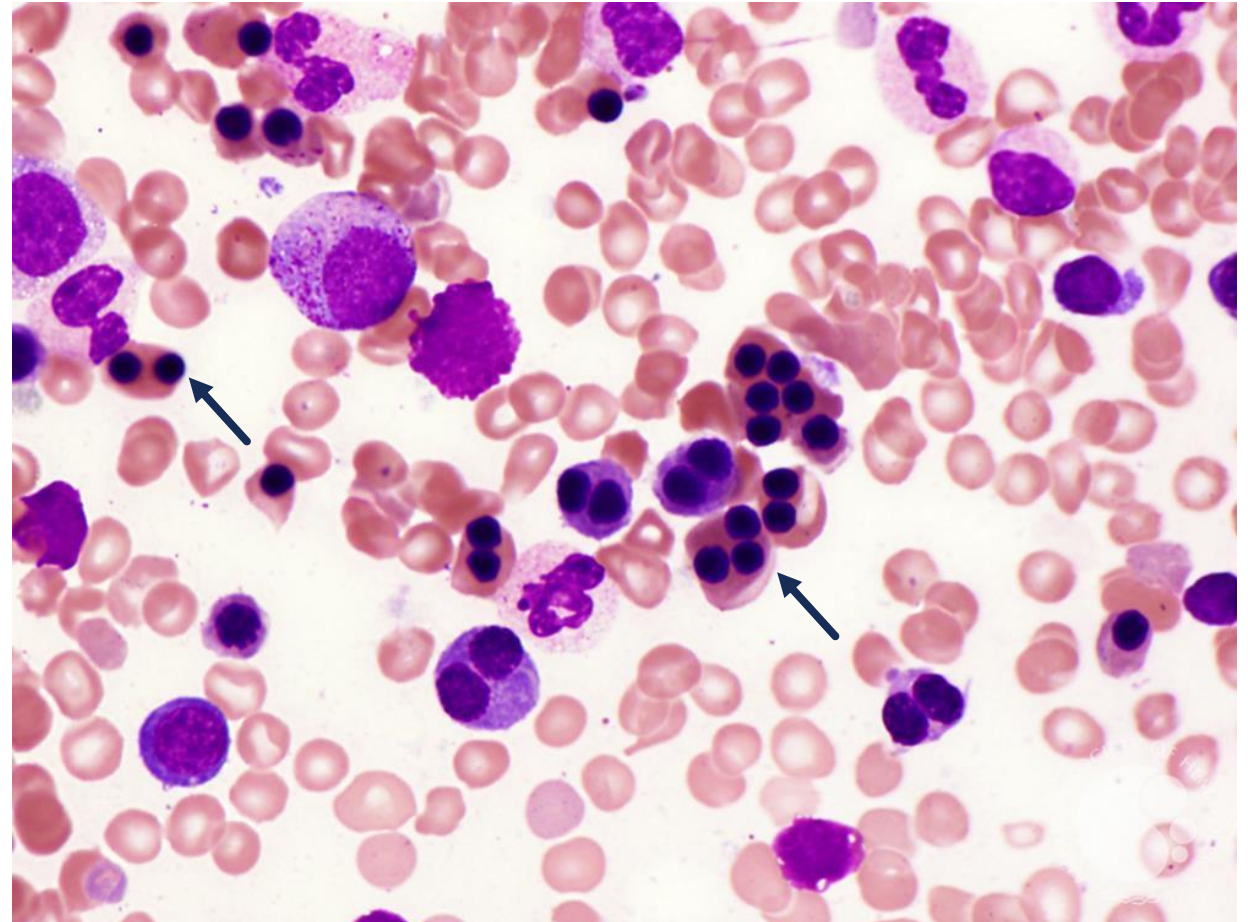


INÉ VÝZNAMNÉ ANÉMIE V DÔSLEDKU ZNÍŽENEJ PRODUKCIE

Typ anémie	Mechanizmus	Možné príčiny
Aplastická anémia	Porucha myeloidného prekursora alebo znížená celularita kostnej drene	Idiopatická, cytostatiká, parvovírus B19, benzén
Izolovaná aplázia červenej rady	Izolovaná porucha prekursora Ery	Vrodená – Diamondov-Blackfanov sy Získaná – idiopatická, tymóm, lymfóm, HIV, EBV, SLE, reumat. Artritída, protilátky proti EPO
Anémia v dôsledku ↓EPO	Zvýšená apoptóza prekursora Ery	Bilaterálna nefrektómia, zlyhávanie obličiek, hemodialýza, chronický zápal a malignity
Sideroblastická anémia	Neschopnosť inkorporovať železo do hému, hromadenie v mitochondriách -> prstenec okolo jadra	Vrodené – X-viazaná (ALAS2 gén), ar, Získané – klonálna sideropenická anémia; alkoholizmus, deficit vit. B6, otrava olovom, chloramfenikol, izoniazid, etc.
Kongenitálna dyserythropoetická anémia	Súbor porúch erytroidných prekursorov, inkompletné delenie, chromatinové mostíky, bi- a multijadrové prekursorov	Typ Ia – CDANI (15q15), Typ Ib – C15ORF41 (15q14), Typ II - SEC23B (20p11.2), Typ III – KIF23 (15q21), Typ IV – KLF (19p13.13-13.12)



Sideroblastická anémia- prstenec musí obkolesiť aspoň tretinu jadra a obsahovať aspoň 5 granúl



Kongenitálna dyserythropoetická anémia typu II – dvoj a viacjadrové prekurzory prítomné (šípky)

HEMOLYTICKÉ ANÉMIE - INTRAKORPUSKULÁRNE

- Pokles koncentrácie hemoglobínu v periférnej krvi v dôsledku hemolytických príčin vychádzajúcich priamo z erytrocytu
- Príčiny
 - Porucha cytoskeletu a erytrocytálnej membrány – hereditárna sférocytóza, eliptocytóza, paroxyzmálna nočná hemoglobínúria, etc.
 - Poruchy glycidového metabolizmu
 - Enzýmy pentózového cyklu – glukóza-6-fosfátdehydrogenáza (G6PD), glutatiónreduktáza
 - Enzýmy Embden-Mayerhofovho cyklu – hexokináza, 2,3-fosfoglycerátmutáza, pyruvátkináza
 - Hemoglobinopátie a poruchy hemoglobinizácie – talasémie, niektoré hemoglobinopátie, kosáčikovitá anémia

PATOMECHANIZMUS INTRAKORPUSKULÁRNÝCH ANÉMII PODĽA KATEGÓRIÍ PRÍČIN

I. Poruchy erytrocytovej membrány a cytoskeletu

- Chýbanie alebo strata štrukturálneho proteínu – napr. hereditárna sférocytóza – ankyrín, spektrín, proteín 3, proteín 4.1 -> odpojenie membrány od cytoskeletu -> zmena tvaru a rigidity -> sférický erytrocyt
- Problémy s prechodom cez kapiláry -> obštrukcie mikrocirkulácie
- Strata časti erytrocytu v slezine -> napr. bikonkávne erytrocyty
- Kostná dreň neporušená -> ↑retikulocyty
- Zhoršená osmotická stabilita -> ↓znížená odolnosť voči hypotonickému roztoku

- Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria -> porucha v PIG-A géne -> prevažne nočná hemolýza (strata ochrany voči komplementu)

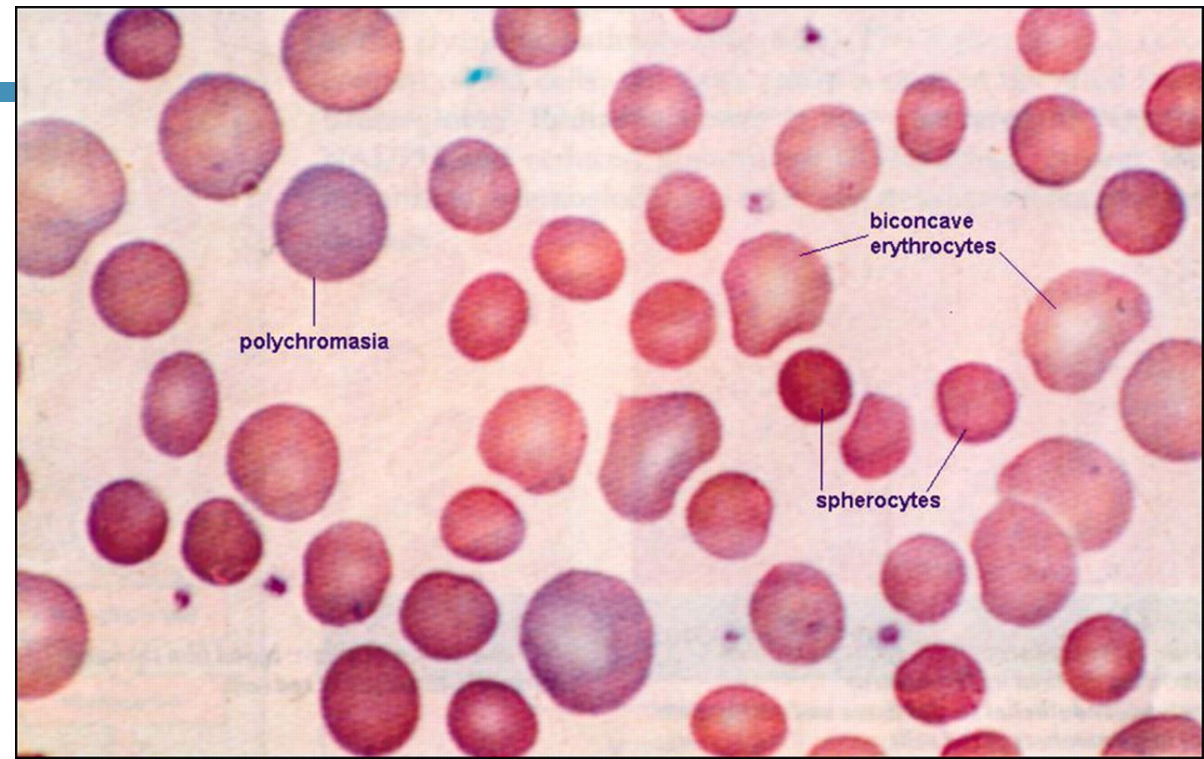
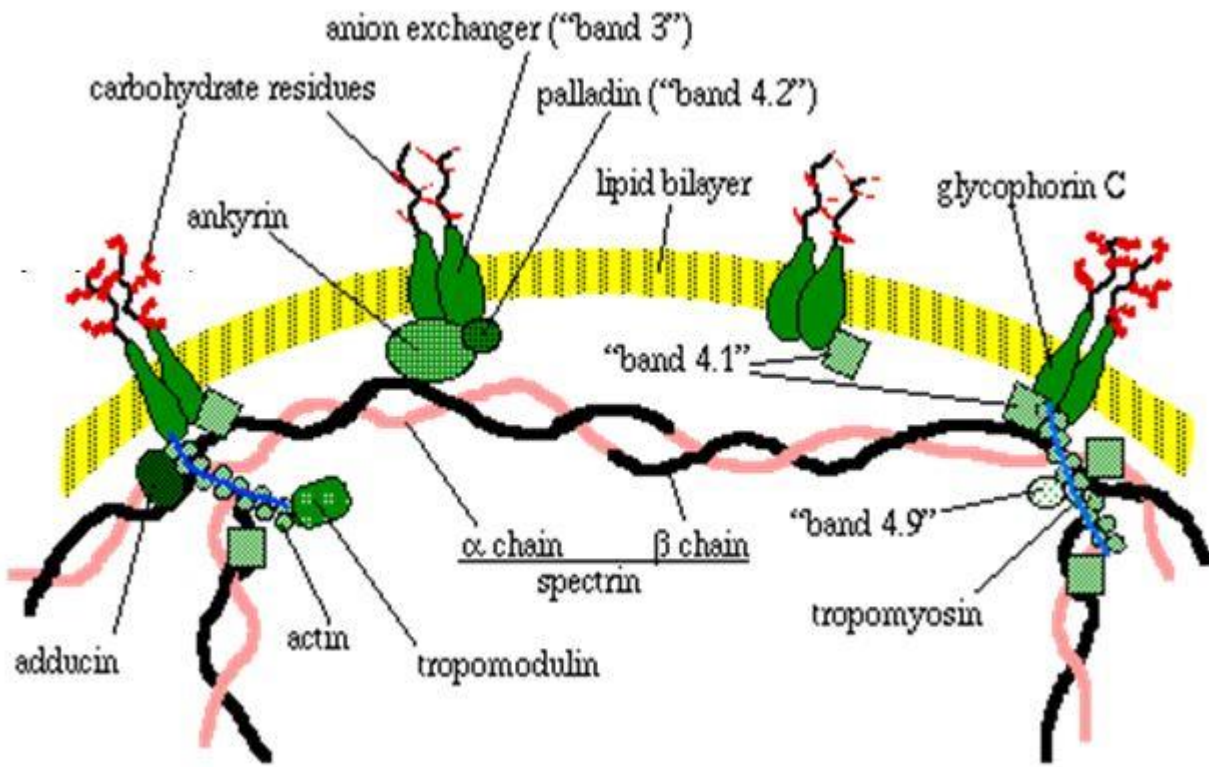
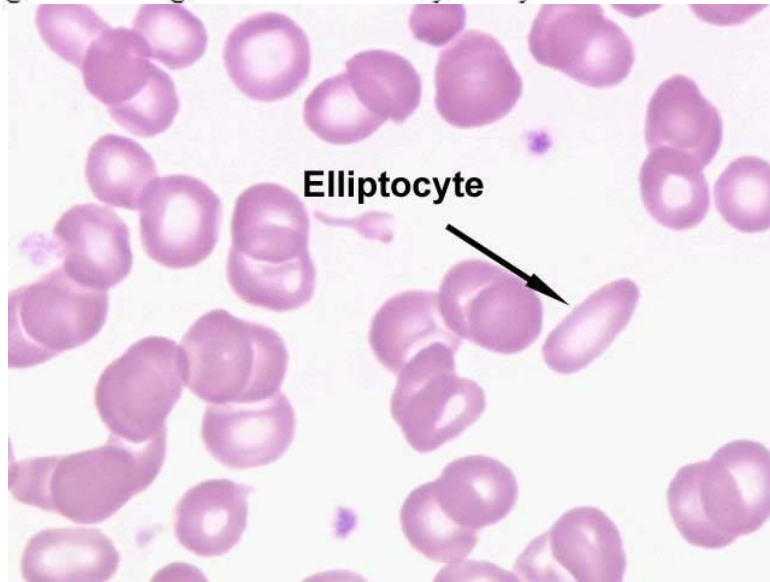


Figure: 4.1 Organization of the Erythrocyte Membrane

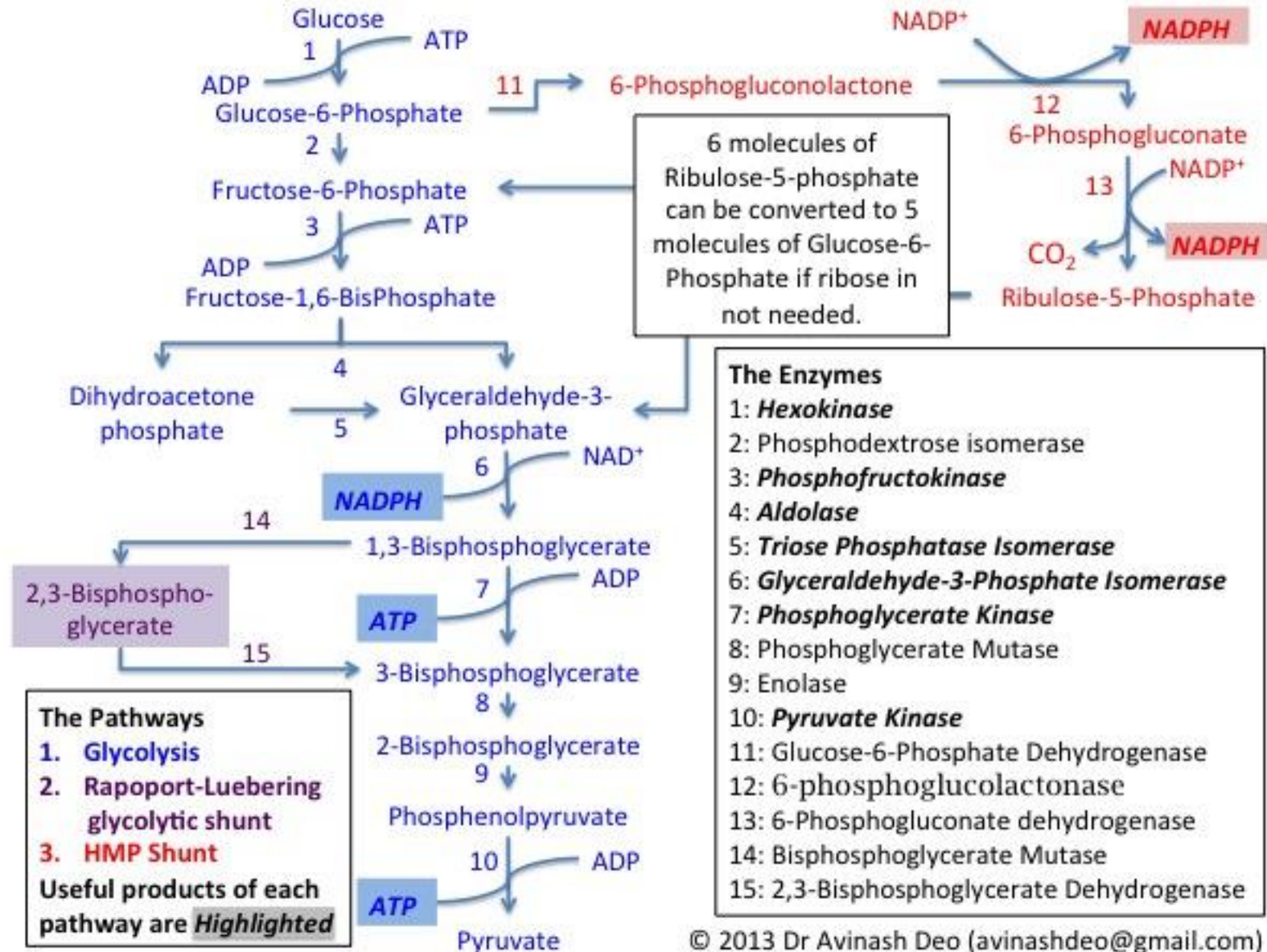


<http://2.bp.blogspot.com/-TDnSXSjNpuM/VXGnu9IC6nl/AAAAAAAAACM/Mg4RymQbzJM/s1600/001.JPG>
<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRLPTJzLcIQvF6-lf8jj2escXlplgVPUOyuYLvLCaWQtasrxlB34FtulGnU60N5xXbL9ko&usqp=CAU>
<https://www.stepwards.com/wp-content/uploads/2016/01/slide014ellipt2.jpg>

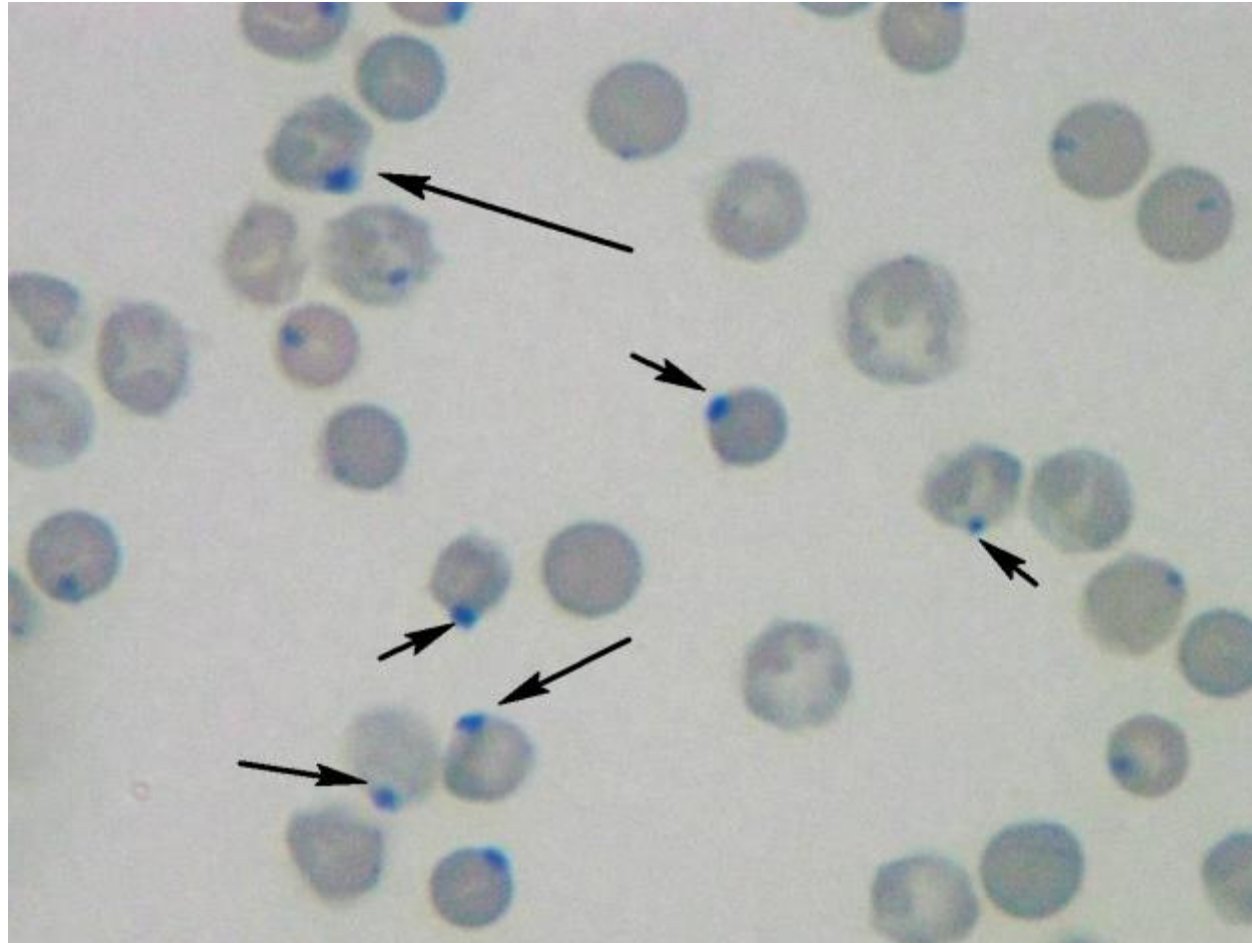
PATOMECHANIZMU INTRAKORPUSKULÁRNYCH ANÉMII PODĽA KATEGÓRIÍ PRÍČIN

2. Poruchy metabolizmu erytrocytu

- Erytrocyt nevie nahrádzať stratené a poškodené enzýmy (extrúzia jadra počas štádia ortochrómneho normoblastu)
 - Produkcia ATB anaeróbnou glykolýzou; produkcia red. glutatiónu, methemoglobínreduktáza, 2,3-bisfosfoglycerát
- Deficit G-6PD
 - X-recesívny -> ↓množstvo enzýmu -> ↓antioxidačná obrana -> hemolýza (pokles G-6PD pod 50 % fyziologickej kapacity)
 - Geografická lokalizácia -> Sardínia, centrálna Afrika, južná Čína
 - Kontraindikácia niektorých liekov – antimalariká, sulfonamidy, nitrofurantoín
 - Favizmus -> hemolýza po požití niektorých strukovín (Vicia fava - fazuľa)
 - Heinzove telieska -> denaturovaný hemoglobín v dôsledku oxidačného stresu
- Deficit pyruvátkinázy – AR – rigidné erytrocyty, bez sférocytózy



© 2013 Dr Avinash Deo (avinashdeo@gmail.com)



HEMOLYTICKÉ ANÉMIE EXTRAKORPUSKULÁRNE

- Pokles koncentrácie hemoglobínu v periférnej krvi v dôsledku rozpadu červených krviniek zavineného príčinami mimo erytrocytu
- Príčiny
 - Mechanické – náhrady chlopní, hemodialýza
 - Toxíny a parazity – bakteriálne, malária; popáleniny, cirhóza pečene, poruchy metabolizmu medi
 - Poškodenie protilátkami a komplementom
 - Protilátky proti antigénom erytrocytov

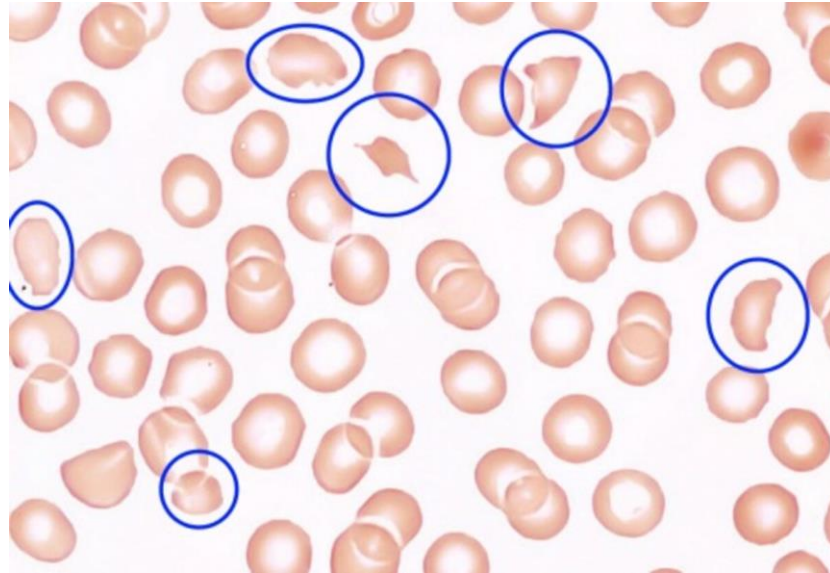
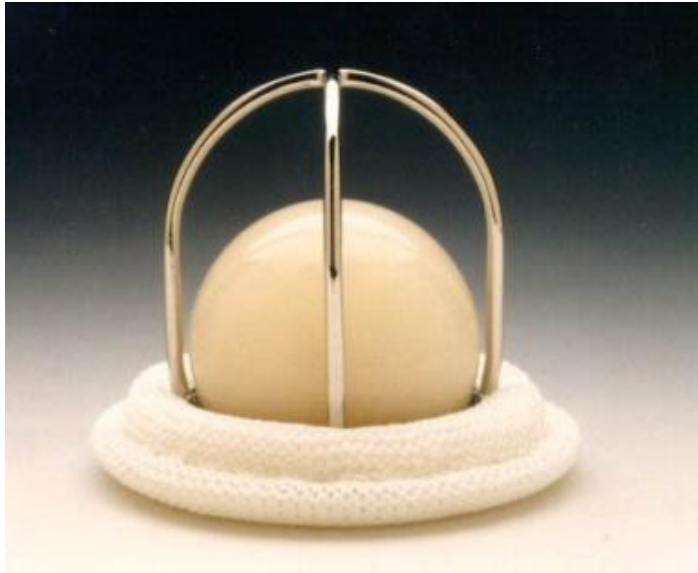
PATOMECHANIZMUS EXTRAKORPUSKULÁRNYCH ANÉMII PODĽA KATEGÓRIÍ PRÍČIN

I. Mechanické poškodenie

- Prechod mikrocirkuláciou v prípade fibrínu alebo trombotických agregátov
- Trombotická trombocytopenická purpura -> Erytrocyty mechanicky poškodzované ako sa snažia pretláčiť okolo zrazenín
- Hemolyticko-uremický syndróm
 - Staršia hypotéza „zúžených ciev“
 - Novšia hypotéza – Shiga (Shiga-like) toxín sa viaže na membrány Ery a prispieva k aktivácii komplementu
- DIC
- Umelé chlopne, etc.
- Spoločný znak – prítomnosť schistocytov a fragmentocytov

PATOMECHANIZMUS EXTRAKORPUSKULÁRNYCH ANÉMII PODĽA KATEGÓRIÍ PRÍČIN

2. Baktérie – α -hemolýza (viridujúce baktérie), β -hemolýza (kompletná), γ -hemolýza (žiadna)
 - Clostridium welchii, Staphylococcus spp., Streptococcus pneumonia, E. coli, Haemophilus influenzae
3. Parazity – malária
 - Plasmodium falciparum, vivax, ovale, malariae -> merozoity napadnú Ery a množia sa v nich -> periodické „praskanie“ Ery -> periodické horúčky -> poškodenie mikrocirkulácie a adherencia Ery ku kapilárom
4. Med' – hemodialýza, m. Wilson
5. Popáleniny
6. Cirhóza pečene -> \uparrow LDL v cirkulácii -> rigidnejšia membrána Ery



beta-hemolysis
Streptococcus pyogenes



alpha hemolysis
Escherichia coli



gamma hemolysis (no hemolysis)
Staphylococcus epidermidis

<http://img.medscapestatic.com/pi/meds/ckb/71/40471tn.jpg>
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/25/Blood_smear_with_typical_schistocytes_in_TTP_marked_in_blue_l.tif/lossy-page1-1200px-Blood_smear_with_typical_schistocytes_in_TTP_marked_in_blue_l.tif.jpg
<http://i.stack.imgur.com/pGhk0.jpg>

PATOMECHANIZMUS EXTRAKORPUSKULÁRNYCH ANÉMÍI PODĽA KATEGÓRIÍ PRÍČIN

7. Protilátkové poškodenie – slezina zadržáva Ery obalené protilátkami vďaka FcR -> mikrosférocyty
 - Protilátky tepelného typu -> lieky formujúce haptény – 1- 2 týždne po terapii produkcia IgG, IgA -> hemolýza a hemoglobinúria (napr. alfa-metyldopa)
 - Chladové aglutiníny -> vírusové infekcie (CMV, EBV, chrípka), baktérie (M. pneumoniae) -> prevažne IgM – manifestácia v akrách (teplota <math>< 30\text{ }^{\circ}\text{C}</math>, optimum 0 – 4 °C) -> poškodenie Ery komplementom
 - Chladové hemolyzíny – paroxyzmálna chladová hemoglobinúria -> u detí po vírusových ochoreniach -> protilátky sa naviažu v akrálnych častiach -> pôsobenie v centrálnych častiach obehu
8. Izoaglutiníny proti darčovským Ery
 - AB0 – vrodené -> inkompatibilná krv -> akútna hemolýza
 - Rh-systém -> nutnosť senzibilizácie -> hemolytická choroba novorodencov (opakovane matka Rh-, plod Rh+)
 - Pri prvom tehotenstve – Ery plodu do cirkulácie (obvykle pôrod, potrat) -> produkcia IgM (neprejdú placentou), tvorba pamäťových bb.
 - Druhé+ tehotenstvo – produkcia IgG -> prechod placentou -> deštrukcia Ery plodu
9. Oneskorená hemolytická reakcia, hemolýza v anamnéze

RECYKLÁCIA HEMOGLOBÍNU – PREČO JE INTRAVASKULÁRNA HEMOLÝZA TAKÝ PROBLÉM?

1. Extravaskulárna hemolýza

- Zapojenie makrofágov -> pečeň, slezina, kostná dreň -> železo a globín reutilizované
- Hém -> bilirubín (hrozba konkrementov)

2. Intravaskulárna hemolýza

- Väzba hemoglobínu na haptoglobín (1 g/l)
- Nadbytok hemoglobínu -> $\alpha\beta$ -dimér -> hemoglobinúria
- Čiastočná reabsorpcia tubulárnymi bunkami -> zmena na hemosiderín -> po 3 – 4 dňoch -> hemosiderínúria
 - Poškodenie tubulárnych buniek -> \downarrow haptoglobín
- V krvi -> \uparrow Ery-laktátdehydrogenáza

HEMORÁGIE AKÚTNE VS. CHRONICKÉ

1. Akútna hemorágia

- Strata 500+ ml krvi -> môže viesť k rozvoju hypovolemického šoku -> strata 10 % všetkých Ery
- Strata 1000 ml krvi -> strata 500 mg železa
- Z krátkodobého hľadiska -> dilučná anémia (fyziologický roztok, etc.) -> hrozí transformácia na sideropenickú

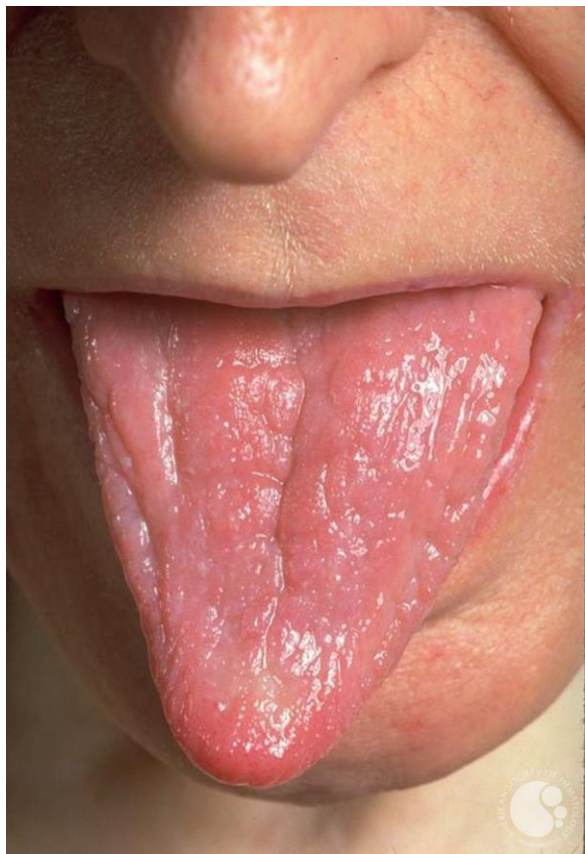
2. Chronické hemorágie -> kumulatívna strata železa

- Pri hemolýze klesá frekvencia deštrukcie Ery v slezine, na hemorágie reaguje slezina pomalšie -> pri náraste produkcie Ery v kostnej dreni aj slezina zvýši odbúravanie starých Ery (takmer okamžite)

ŠPECIFIKÁ A ÚSKALIA ANÉMIE V GRAVIDITE

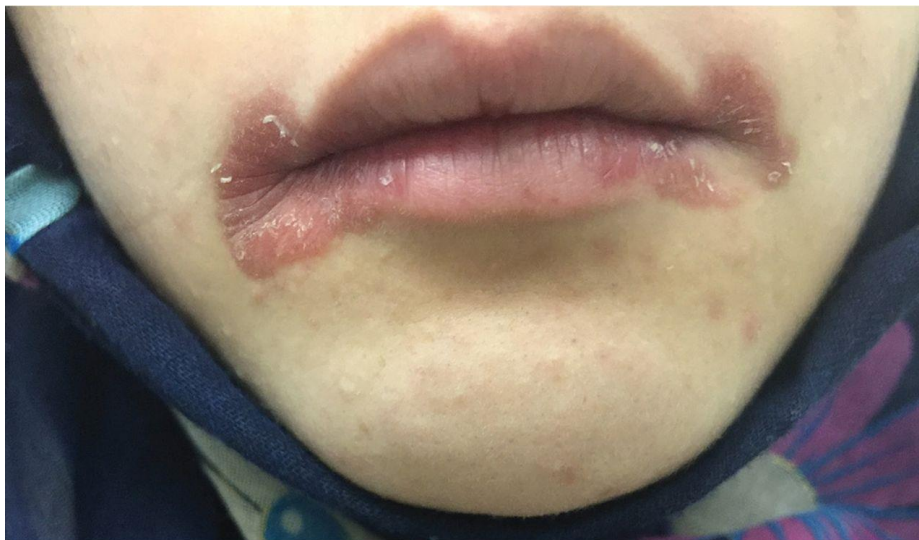
- Gravidita predstavuje zvýšené nároky na organizmus ženy
- Železo presúvané pre potreby plodu
- Vit. B9, B12 – pre plod -> vyžadované pre intenzívne delenie buniek
- Objem cirkulujúcej krvi u matky narastá o 500 – 1000 ml -> nutnosť zásobovať placentárnu cirkuláciu
- Gravidná žena môže trpieť na **sideropenickú**, **megaloblastickú**, **dilučnú** anémiu alebo ich kombináciu!
 - „Ste tehotná, preto ste unavená“ -> HELL NO!
- Sledovať parametre
 - Pacientka – Hb 108 g/l, Ery $3,33 \cdot 10^{12}/l$, MCV 98 fl, MCH 32,1 pg -> dostala železo (nepomôže, neuškodí?)

PREJAVY ANÉMII V ÚSTNEJ DUTINE - SIDEROPENICKÁ



Atrofická glositída

<https://imagebank.hematology.org/getimagebyid/60222?size=3>



Angulárna cheilitída

<https://www.ccjm.org/content/ccjom/85/8/581/F1.large.jpg>



Koilonychia (lyžičkové nechty)

<https://i.insider.com/56a3a18edd0895ad088b45cb>

PREJAVY ANÉMII V ÚSTNEJ DUTINE – NEDOSTATOK B12

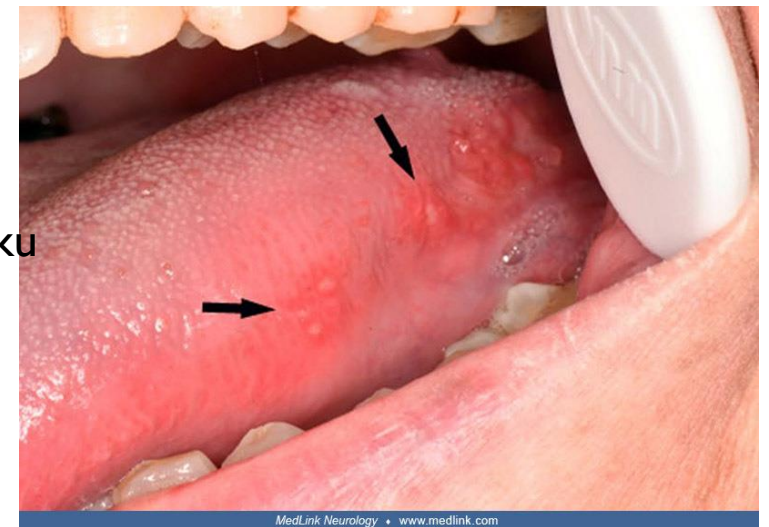


Frekventné ulcerácie a zapálený, červený, často vyhladený jazyk (glositída)

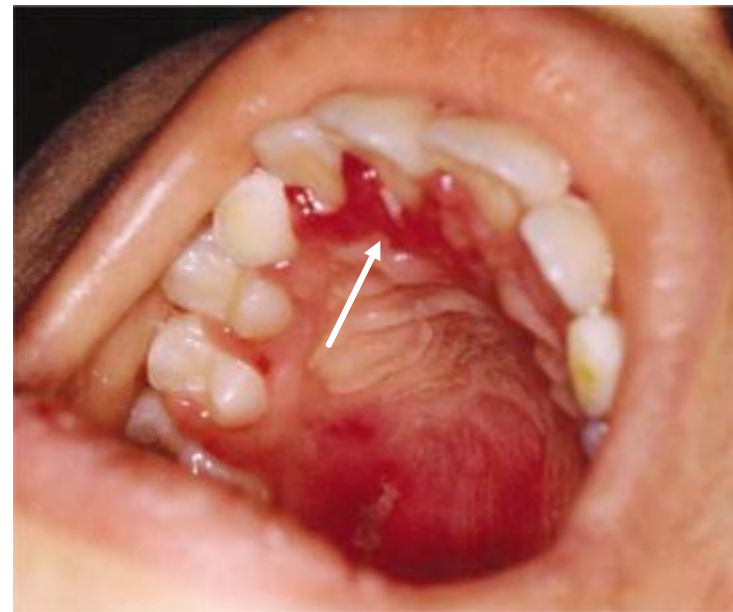
Cheilitída



Ulcerácie na boku jazyka

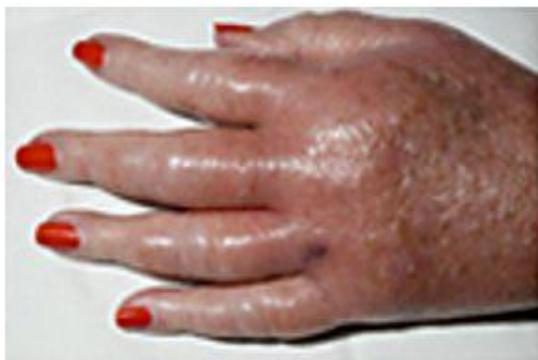


PREJAVY ANÉMII V ÚSTNEJ DUTINE – APLASTICKÁ ANÉMIA, HEMORÁGIE



POLYCYTÉMIE

- Primárna (polycythemia vera, m.Vasquez)
 - Somatická mutácia v JAK2 (V671F) -> nadmerná proliferácia myeloidného prekursora -> ↑Ery, Tr, Leu (panmyelóza) -> bunky dozrievajú
 - ↓EPO -> feedback na nadmernú tvorbu Ery
 - Manifestácie -> asymptomatická, ev. pruritus, dna, ulcerácie, končatiny môžu byť opuchnuté, začervenané, cyanóza častá (viskozita krvi a veľa hemoglobínu)
- Sekundárne
 - Hypoxia, zlyhávanie srdca, doping – exogénny testosterón, „krvný doping“, EPO
 - Paraneoplastický syndróm – nádory produkujúce EPO alebo EPO-like látky (napr. „renal cell“ karcinóm)





TROMBOCYTY

TROMBOCYTOPÉNIE, TROMBOCYTOPÁTIE; TROMBOCYTÓZA



TROMBOCYTOPÉNIE (POČET)

- Pokles hodnoty trombocytov v periférnej krvi $<50\,000\text{ bb./}\mu\text{l}$ (tabuľkovo $<150\,000\text{ bb./}\mu\text{l}$)
- Príčiny
 - I. Znížená produkcia
 - Dehydratácia, nedostatok vit. B9 a B12
 - Leukémie, myelodysplastický syndróm, aplastická anémia
 - Zlyhanie pečene \rightarrow \downarrow trombopoetín
 - Sepsa, systémová vírusová/bakteriálna infekcia, leptospiróza
 - Vrodené – napr. Bernard-Soulierov syndróm, Fanconiho anémia, Glanzmannova trombasténia, May-Hegglinova anomália

TROMBOCYTOPÉNIE (POČET)

- Príčiny (pokračovanie)

- 2. Zvýšená deštrukcia

- Imunitná (idiopatická) trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura, antifosfolipidový syndróm, horúčka Dengue, Gaucherova choroba, vírus Zika, DIC

- 3. Indukované liekmi

- Valproát, metotrexát, karboplatina, interferón, izotretinoin, blokátory protónovej pumpy

- 4. Iné

- Laboratórna chyba, hadí jed, lymfská choroba, trombocytferéza, Niemann-Pickova choroba

IDIOPATICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA

- Autoimunitné ochorenie charakterizované nízkym počtom trombocytov a poruchami hemostázy pri absencii iných príčiny
- Formy
 - Akútna – najmä detský vek, často po vírusových infekciách
 - Chronická – častejšie u dospelých, nejasný mechanizmus
- Patomechanizmus
 - ? -> tvorba IgG proti glykoproteínu IIb-IIIa alebo Ib-IX -> opsonizácia Tr -> vychytávanie Tr makrofágmi (slezina) a pečeňou (Kupfferove bb)
 - Protilátky poškodzujúce megakaryocyty, zníženie produkcie trombopoetínu (možná hyperaktivita T-lymfocytov)

IDIOPATICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA

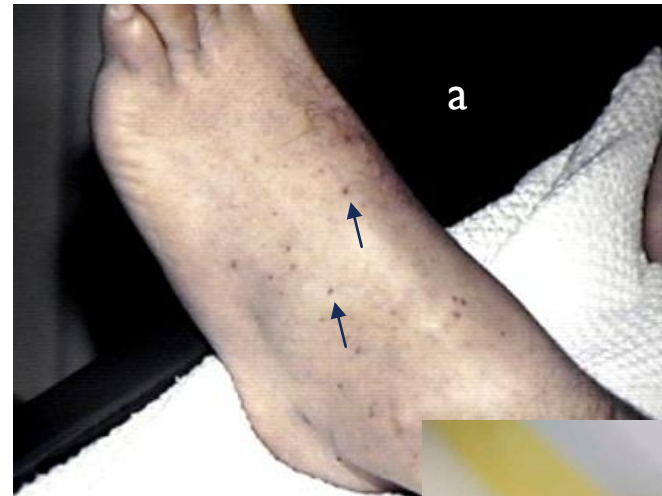
- Prejavy
 - Tr <50 000 bb./ μ l – petechie a purpury
 - Tr <20 000 bb./ μ l – epistaxa, krvácanie z úst, menorágia
 - Tr <10 000 bb./ μ l – spontánna tvorba hematómov (ústna dutina, sliznice), predĺžený čas krvácania z odrenín a drobných rán
 - Tr <5 000 bb./ μ l – spontánne subarachnoidálne/intracerebrálne krvácanie, straty krvi z dolného GIT, vnútorné krvácanie
- Prognóza
 - Dobrá, len malé percento pacientov zažije fatálnu epizódu krvácania

IDIOPATICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA



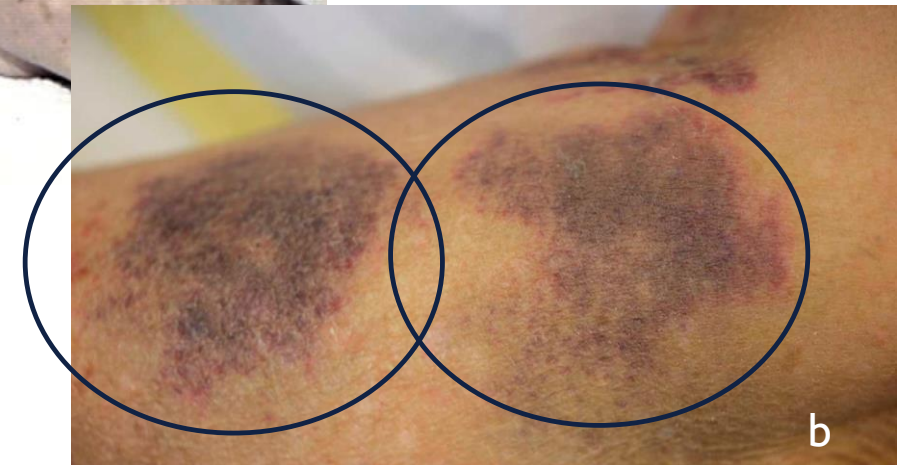
Makrotrombocyty (Giemsovo farbenie)

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9a/Giant_platelets_in_ITP.jpg



<- Petechie

Purpura ->



<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/13/Petechiaesmall.jpg>
<https://media.post.rvohealth.io/wp-content/uploads/sites/3/2022/12/purpura-skin-slide1.jpg>

TROMBOCYTOPÁTIE (PORUCHA FUNKCIE)

- Porucha funkcie trombocytov, pričom ich počet môže/nemusi byť znížený
- Príčiny
 1. Vrodené
 - Poruchy adhézie – Bernard-Soulierov syndróm
 - Poruchy aktivácie – Hermansky-Pudlakov syndróm, syndróm šedých trombocytov
 - Poruchy agregácie – Glanzmannova trombasténia, Wiskott-Aldrichov syndróm
 - Poruchy koagulačnej aktivity - Scottov syndróm
 2. Získané
 - Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria, astma, aspirín, nádory, malária...

ASPIRÍNOM INDUKOVANÁ TROMBOCYTOPÁTIA

- Aspirín (kys. acetylsalicylová) -> blokáda enzýmu cyklooxygenáza
 - Inhibícia syntézy prostaglandínov v trombocytoch
- Inhibícia produkcie ADP a reakcia trombocytov na uvoľnenie granúl po expozícii kolagénu
- Aspirín neznižuje počet trombocytov!

- Aspirín môže indukovať tvorbu autoprotílátok – auto-anti-gp-IIb/IIIa, auto-anti-gp-Ia/IIa -> zvýšená deštrukcia trombocytov -> trombocytopenia

TROMBOCYTÓZA (TROMBOCYTÉMIA)

- Zvýšenie počtu trombocytov v periférnej krvi $>750\ 000\ \text{bb./}\mu\text{l}$ (tabuľkovo už $>420\ 000\ \text{bb./}\mu\text{l}$) s alebo bez ovplyvnenia funkcií trombocytov
- Príčiny
 - Myeloproliferačné stavy - primárna (esenciálna), CML, polycytémia vera, primárna myelofibróza
 - Reaktívna – 88 – 97 % trombocytémií u dospelých (takmer 100 % u detí)
 - Akútna infekcia, chronická infekcia, poškodenie tkaniva, malignity; SARS, postoperačné stavy, lieky, nedostatok železa, „rebound“ fenomén po supresii kostnej drene, fyzická aktivita
 - Prakticky bezpríznaková
 - Falošná – prítomnosť elementov pripomínajúcich trombocyty – kryoglobulínové kryštály, fragmenty leukemických buniek, baktérie, mikrovezikuly červených krviniek
- Erytromelalgia – páľčivý pocit v končatine, začervenaná -> úľava aspirín a/alebo chlad
- Trombofília neznamená automaticky trombocytémia!

ABOUT 23.5% OF PEOPLE WITH MYELOFIBROSIS AND ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA HAVE A MUTATION CALLED CALRETICULIN, OR CALR.



THIS GENETIC MARKER WAS DISCOVERED IN 2013 BY TWO INDEPENDENT LABORATORIES, INCLUDING ONE FUNDED BY MPN RESEARCH FOUNDATION.

SOME EPIDEMIOLOGICAL RISK FACTORS ASSOCIATED WITH ET INCLUDE THE FOLLOWING:



GENDER

WOMEN ARE 1.5 TIMES MORE LIKELY THAN MEN.



AGE

PEOPLE 60+ ARE MOST LIKELY TO DEVELOP THE CONDITION.

MANY PATIENTS ARE ASYMPTOMATIC. HOWEVER SOME COMMON ET SYMPTOMS INCLUDE:

THROMBOTIC COMPLICATIONS CAN ALSO OCCUR, resulting in stroke, transient ischemic attack (TIA), heart attack, deep vein thrombosis or pulmonary embolus (blood clot in the lung) and blood clotting in unusual locations.



HEADACHE



VISION DISTURBANCES OR SILENT MIGRAINES



DIZZINESS OR LIGHTEADEDNESS



BURNING, REDNESS AND PAIN IN THE HANDS OR FEET



COLDNESS OR BLUENESS OF FINGERS OR TOES



MILDLY ENLARGED SPLEEN

ET is often diagnosed after a routine blood test shows that a PATIENT HAS A HIGH PLATELET COUNT.



PREJAVY PORÚCH POČTU A FUNKCIE TROMBOCYTOV V ÚSTNEJ DUTINE – ERYTROMELALGIA (PLUS RUKA NA POROVNANIE)



https://opendentistryjournal.com/contents/volumes/VI3/TODENTJ-13-61/TODENTJ-13-61_F1.jpg

<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTF5bHOwDD-JINt4zel88s1NH2kwY4yP3EF2Q&s>

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/72/Erythromelalgia_in_hands.jpg/220px-Erythromelalgia_in_hands.jpg

Otázky?

