

Hematológia 1

Patofyziológia krvi

- Krv možno považovať za tekuté mezodermové tkanivo, ktoré neprestajne cirkuluje v uzavretom priestore a prichádza do styku so všetkými orgánmi a tkanivami organizmu

- Komunikatívne, transportné, regulačné, ochranné....funkcie

- Krvný systém
 - cirkulujúca krv
 - orgány zúčastňujúce sa na tvorbe a zániku krviniek (kostná dreň, slezina, týmus a lymfatické tkanivo)
 - regulačné mechanizmy ktoré riadia a koordinujú procesy v jednotlivých zložkách tohto systému

- Poruchy erytrocytov
- Poruchy leukocytov
- Poruchy koagulácie

Tab. 20.1	Funkcie krvi
1. Transportná funkcia	
Respiračná: transport kyslíka a oxidu uhličitého	
Nutričná: transport živín a ostatných látok z GIT, hormónov	
Exkrečná: odpad metabolizmu, toxíny (bilirubín, kyselina močová), degradačné produkty k likvidácii do pečene a obličiek	
2. Regulačná a homeostatická funkcia	
regulácia pH, hormonálna regulácia, iónové zloženie, tlak krvi, telesná teplota	
3. Obranná funkcia	
zrážanie krvi, obranyschopnosť organizmu	

Hematopoéza

- **Ontogenéza hematopoézy**

- **Mezoblastická**

Krvné ostrovy v **žltkovom vaku**

Primárna tvorba RBC

Embryonálna tvorba hemoglobínu

- **Hepatálna**

V 6. týždni sa bunky tvoria v **pečeňi**

Tvorba fetálneho hemoglobínu

Aktívna tvorba aj v slezine, týmuse a v lymfatických uzlinách

- **Myeloidná**

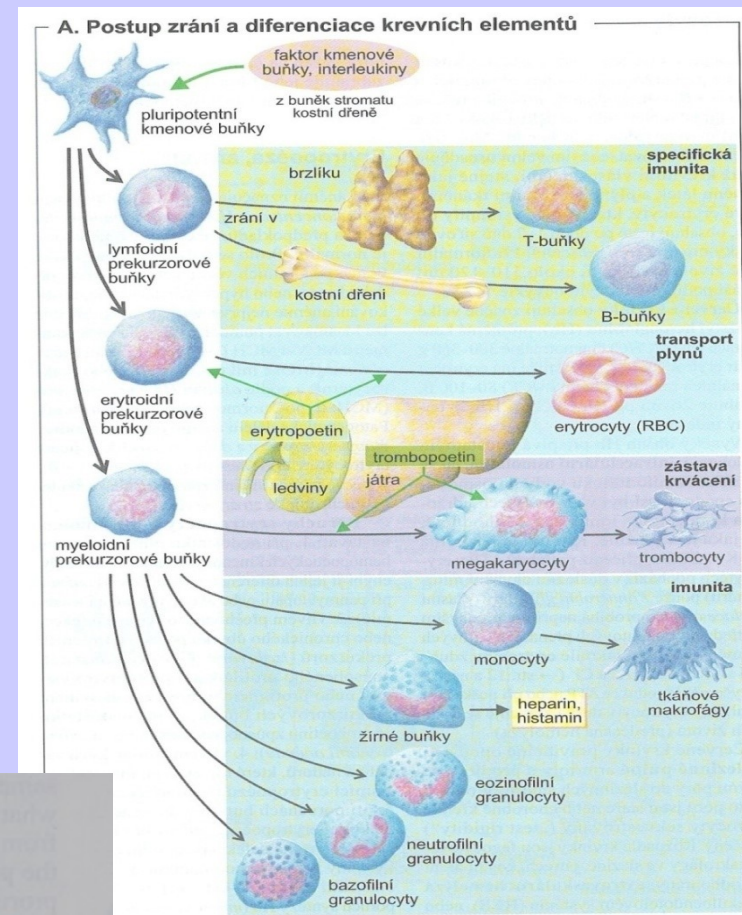
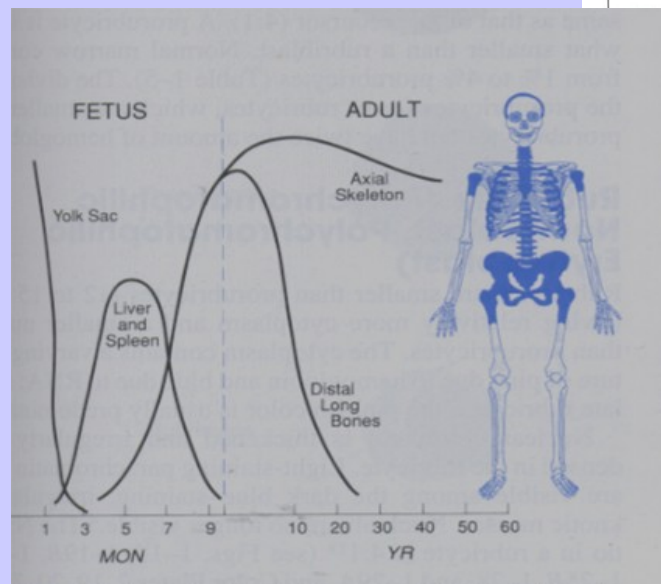
Od 5. mesiaca je miestom tvorby

kostná dreň

Pečeň a slezina

ešte extramedulárne

Hemoglobín A ($\alpha_2\beta_2$)



Množstvo leukocytov sa počas ontogenézy mení:

novorodenec 9-30. 10^9 leu / l krvi

3 ročné dieťa 18. 10^9 leu / l krvi

7 ročné dieťa 15. 10^9 leu / l krvi

13 ročné dieťa 13. 10^9 leu / l krvi

dospelý 10. 10^9 leu / l krvi

Hematopoéza

HSC

hematopoietic stem cell
krvotvorné pluripotentné kmeňové bunky

HGF

hematopoietic growth factor
hematopoetické rastové faktory

SCF

stem cell factor
rastové faktory pre kmeňové bunky

CSF

colony –stimulating factors
CSF-G, CSF-M

Interleukíny (IL-3, IL-6, IL-11)

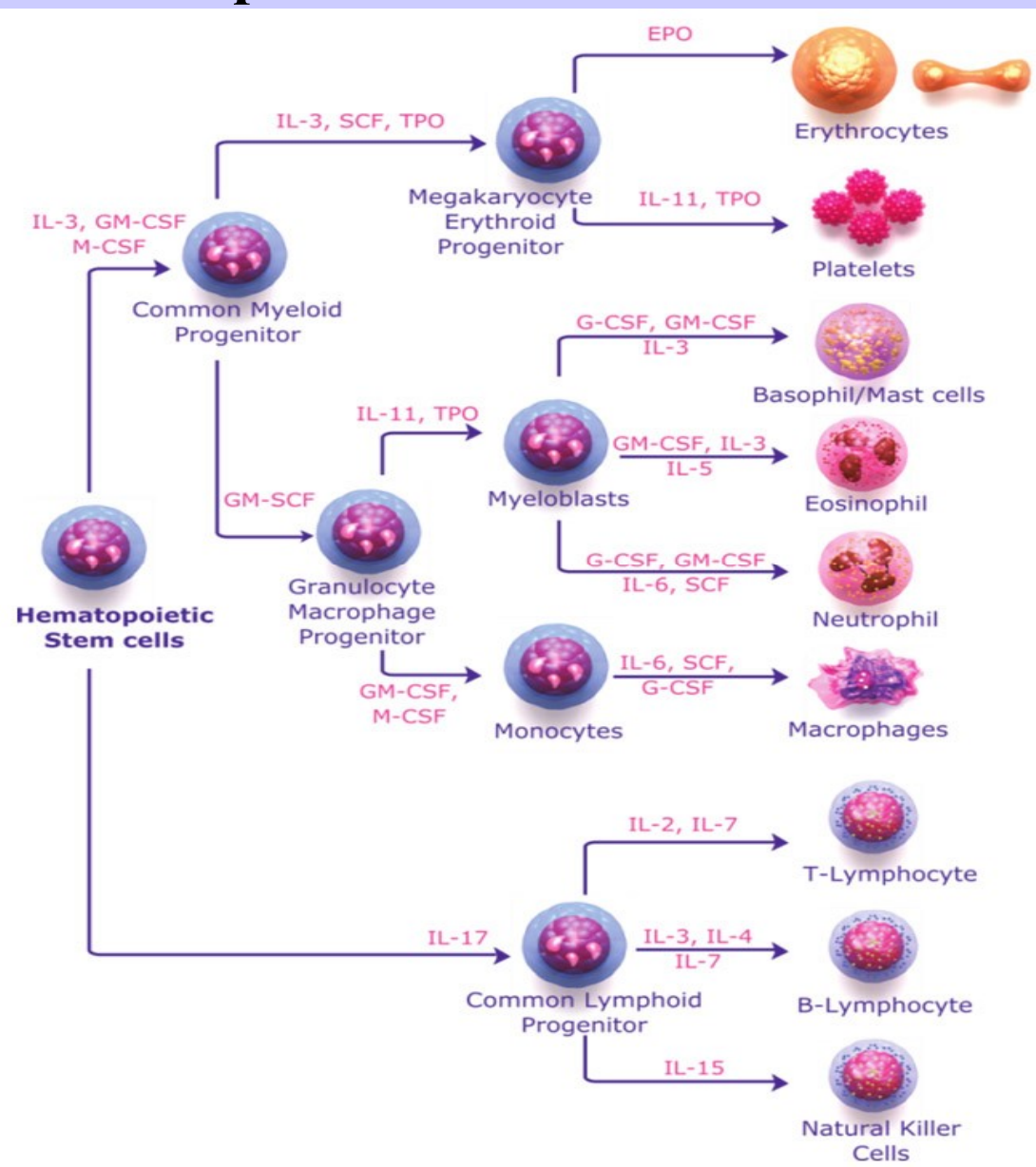
Erythropoetín

Trombopoetín

Inhibícia

TGF-beta

TNFalfa



Leukocyty

- **Rozdelenie bielych krviniek (leukocytov)**

1. **Granulocyty**

neutrofily (45-70%)
eozinofily (0-5%)
bazofily (0-2%)

2. **Agranulocyty**

lymfocyty (20-45%)
monocyty (2-12%)

Daný ako: množstvo x $10^9/l$, $10^6/ml$, $10^3/\mu l$

- **Norma:** 4,0-10,0 x $10^9/l$

- **Zvýšenie: leukocytóza**

granulocytóza, (neutrofilia)

monocytóza

lymfocytóza

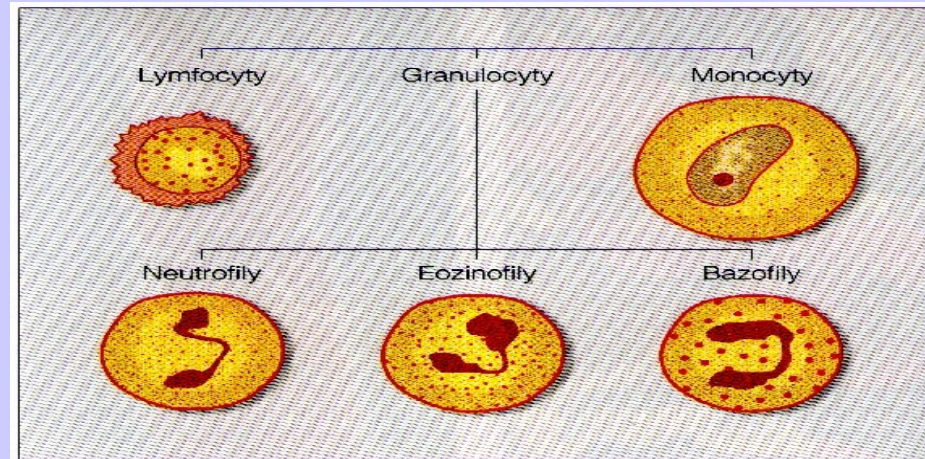
- **Zníženie: leukopénia**

Granulocytopenia (neutropénia)

Monocytopenia

Lymfopénia

Relatívny %		Absolútny x $10^9/l$
Neutrofily	45-70	2,0-7,0
Lymfocyty	20-45	0,8-4,0
Monocyty	2-12	0,08-1,2
Eozinofily	0-5	0,0-0,5
Bazofily	0-2	0-0,02



- **Klasifikácie**

- Primárne a sekundárne
- Vrodené a získané
- Onkologické a neonkologické

- **Onkologické**

- **Lymfoidné neoplazmy**

- diseminované formy (leukémie)
 - solídne (lymfómy)

- **Myeloidné neoplazmy**

- myelodysplastický syndróm
 - akútna myeloidná (myeloblastová) anémia
 - chronická myeloidná leukémia
 - polycythaemia vera rubra
 - esenciálna (primárna) trombocytémia
 - myelofibróza
 - mastocytóza

- **Neonkologické**

- **Kvantitatívne poruchy**

- Diferenciálny rozpočet
 - **zvýšenie - leukocytóza**
granulocytóza, (neutrofília)
monocytóza
lymfocytóza

- **zníženie: leukopénia**

- Granulocytopénia (neutropénia)
 - Monocytopénia
 - Lymfopénia

- **Kvalitatívne poruchy**

- Poruchy adhézie
 - Poruchy chemotaxie
 - Poruchy fagocytózy (deštrukcia materiálu)

Neonkologické - kvantitatívne poruchy-leukopénie

▪ Neutropénia

redukcia absolútneho počtu neutrofilov

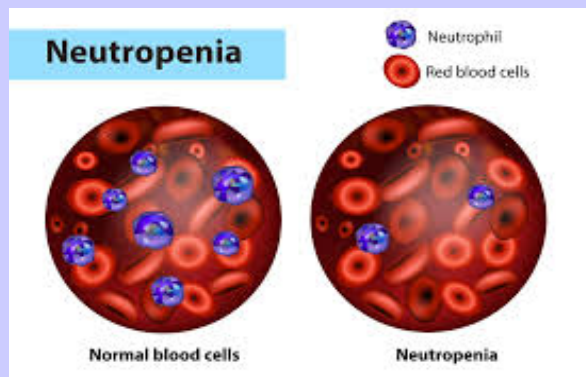
najzávažnejšia leukopénia

zníženie počtu neutrofilov pod $2,5 \times 10^9/l$

▪ Agranulocytóza

Pokles celkového množstva leukocytov s vymiznutím alebo značným poklesom granulocytov

zníženie pod $0,1 \times 10^9/l$



Determining the risk of infection

To find your neutropenic patient's risk of infection, use this table, which is adapted from the National Cancer Institute's toxicity scale.

Absolute neutrophil count	Risk rating	Risk of infection
Within normal limits	0	No risk
$\geq 1,500$ to $< 2,000/mm^3$	1	No significant risk
$\geq 1,000$ to $< 1,500/mm^3$	2	Minimal risk
≥ 500 to $< 1,000/mm^3$	3	Moderate risk
$< 500/mm^3$	4	Severe risk

Kvantitatívne poruchy-leukopénie

- **Príčiny**

- **Zníženie tvorby**

Iatrogénne poškodenie kostnej drene (lieky)

Primárna aplastická anémia

Myelofibróza

Deficity vitamínu B₁₂ a kyseliny listovej

Bakteriálne a vírusové infekcie

- **Zmena distribúcie**

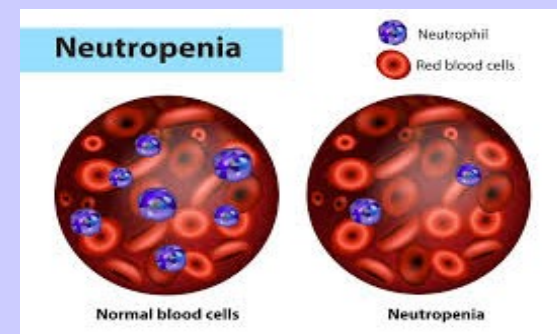
Hypersplenizmus - sekvestrácia

Infekcia a zápal – prechod do tkaniva

- **Zvýšený zánik v krvi**

Autoimunitná neutropénia

SLE, polyarteritis nodosa, lymfómy, HIV infekcia



Leukopénia - neutropénia

▪ Infekcie

vírusové - rubeola, mumps, chrípka, mononukleóza, CMV, AIDS, parvovírus

bakteriálne - týfus, paratýfus, brucelóza, miliárna TBC, neonatálne infekty

protozoálne - malária, toxoplazmóza

▪ Lieky

analgetiká, ATB, antihistaminiká, protizápalové (ibuprofen), diuretiká, sedatíva, cytostatiká, kardiotoniká...

▪ Infiltrácia kostnej drene

Pri akútnej leukémii, myelóme, metastázach karcinómov, aplastickej anémii, megaloblastovej anémii

▪ Iné príčiny

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria

Hemodialýza

Endokrinopatie (Addisonova choroba)

Alkoholizmus

Deficit medi

Leukopénia (neutropénia, granulocytopénia)

Vrodená neutropénia

Kostmannov syndróm (agranulocytóza, infekcie kože a slizníc)

familiárna benígna neutropénia

asociovaná neutropénia s vrodenými poruchami metabolizmu (acidémia atď)

cyklická neutropénia

Chediakov-Higasiho syndróm

Asociovaná s agamaglobulinémiou viazanou na X –chromozóm

Blackfanov-Diamondov syndróm



Poruchy bieleho radu - neonkologické

- **Ostatné ...pénie**
- **Eozinopénie**
- Stanovenie celkového počtu eozinofilov

Závažné infekcie, virózy, febrilné periódy

- **Bazopénia**

- U detí

Reumatická horúčka, pneumónie, kortikoidy terapia, CML

- **Lymfocytopénie**

- Znížená produkcia, deštrukcia

Malígne ochorenia, rádio a chemoterapia, kortikosteroidy, urémia, TBC

- **Monocytopénia**

Kortikoidy terapia, aplastická anémia, niektoré leukémie

Leukocytóza - neutrofília, granulocytóza

- **Neutrofília**

Zvýšenie počtu neutrofilov nad $7,5 \times 10^9/l$

Za patologických stavov až na $40 \times 10^9/l$

- **Príčiny**

- Uvoľnenie granulocytov vplyvom adrenalínu v slezine a v pľúcnej cirkulácii
- Vyplavenie granulocytov z kostnej drene (glukokortikoidy a G-CSF)
- Zvýšená produkcia v kostnej dreni (G-CSF a GM-CSF)

vyššie zastúpenie nezrelých foriem granulocytov - "**Posun doľava**,"

- **Leukemoidná reakcia** –vystupňovaný posun doľava ($50 \times 10^9/l$)

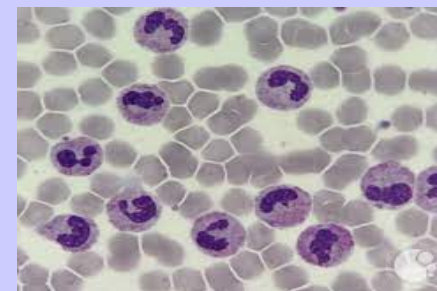
Reakcia na intenzívnu stimuláciu rastovými faktormi (infekcie, intoxikácie, malignity)

-vysoká aktivita leukocytovej alkalické fosfatázy

-prechodný reaktívny stav

- **posun doprava**

prítomnosť väčšieho počtu zreých foriem hypersegmentovaných granulocytov v periférnej krvi (Perniciózná anémia z nedostatku vitamínu B₁₂)



Leukocytóza (neutrofília, granulocytóza)

- **Akútne infekcie**

lokalizované alebo generalizované,

špeciálne koky, bacily, huby, parazity,

vírusy iba niektoré (herpes zoster, polyomyelitída) **Nie týfus, paratýfus, vírusy***

- **Iné zápal**

Porušenie tkanív-popáleniny, ischemická nekróza-IM, hypersenzitívne reakcie

- **Intoxikácie**

Metabolické-diabetická ketoacidóza, urémia, otravy chemikálie a lieky

- **Akútne krvácanie (interné, externé)**

- **Akútna hemolýza**

- **Malígne neoplázie**

- **Fyziologické**

Gravidita, prechodne u novorodencov, malé deti

Športový výkon (zvýšený prietok dreňou a vyplavenie už vytvorených leukocytov)

Ťažká fyzická práca

Leukocytóza (neutrofília, granulocytóza)

- Ostatné ...fílie, cytózy

- Eozinofília-($0,4 \times 10^9/l$ v dif. rozpočte)

- Alergické ochorenia

Senná nádcha, Astma bronchiale, urtikária, hypersenzitivita, vaskulitídy

- Parazity

protozoa, améby, malárie, toxoplazmóza, filarióza, scabies, askarióza..

- Kožné ochorenia

(atopická dermatitída, psoriáza, pruritus)

- Nádory

(lymfómy,myeloproliferatívne ochorenia)

- Hypereozinofilný syndróm

- GIT ochorenia

Ulcerózna kolitída, Crohnova choroba

- Vírusové ochorenia

Infekčná mononukleóza, CMV

- Iné

Kolagenózy, sarkoidóza



Bazofília ($0,15 \times 10^9/l$ v dif. rozpočte)

Myxedém

Ovulácia, tehotnosť, stres

Ulcerózna kolitída

Detské ochorenia (kiahne, osýpky)

CML

polycytémia vera

M. Hodgkin

Splenektómia

Chronické hemolytické anémie

Lymfocytóza ($4,0 \times 10^9/l$ v dif. rozpočte)

zotavovacia fáza bakteriálnych infekcií

Infekčná mononukleóza

Cytomegalovírusové infekcie

Tuberkulóza

Syfilis

Toxoplazmóza

Endokrinopatie (tyreotoxikóza, Addison)

Lymfoproliferatívne ochorenia (ALL, CLL)

Sprevádza lymfadenopatiu

Monocytóza ($0,95 \times 10^9/l$ v dif. rozpočte)

druhá fáza ochorení

Tuberkulóza

Bakteriálna endokarditída

Syfilis

Infekčná mononukleóza

Brucelóza

Listerióza

Infekčná hepatitída

Septikémia

Kvalitatívne poruchy leukocytov

- Vrodené alebo získané
- Porucha adhézie

zhoršuje schopnosť bielych krviniek (leukocytov) presúvať sa na miesta infekcie

- Porucha chemotaxie

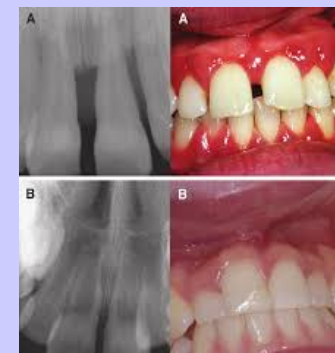
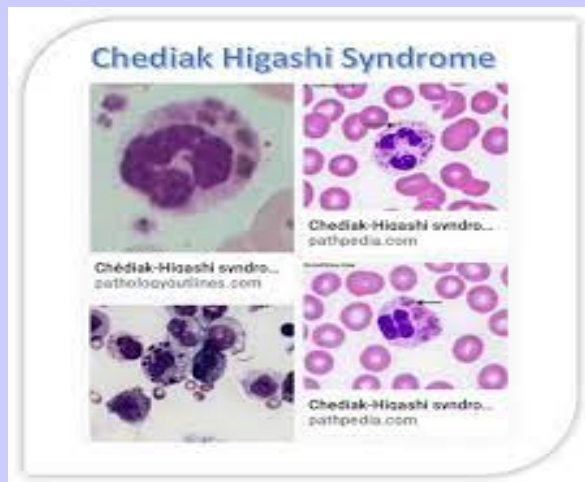
Chediakov-Higashiho syndróm

Porušená funkcia lyzozómov a fagolyzozómov

- Porucha deštrukcie fagocytárneho materiálu

slizničné a kožné infekcie

zápaly



Poruchy bieleho radu - neonkologické

▪ Všeobecné príznaky a symptómy

Horúčka alebo zimnica

Časté alebo závažné infekcie

Chudnutie

Zväčšené lymfatické uzliny, pečeň alebo slezina

Ľahká tvorba modrín alebo krvácanie

Bolesti kostí

Nadmerné potenie

Petechie

▪ Doplnujúce príznaky

Bledosť kože a slizníc

Kašeľ alebo dýchavica

Zväčšenie brucha

Bolesti hlavy



Poruchy bieleho radu - onkologické

▪ **Lymfoidné neoplázie**

Diseminované formy (leukémie)

Solídne (lymfómy)

▪ **Myeloidné neoplázie**

myelodysplastický syndróm

akútna myeloidná (myeloblastová)
leukémia

chronická myeloidná leukémia

polycythaemia vera rubra

esenciálna (primárna) trombocytémia

myelofibróza

mastocytóza

▪ **Neoplazmy myeloidné a lymfoidné**

- sú v podstate nádorové ochorenia krvotvorného tkaniva

▪ **Myeloidné-myeloproliferačné**

granulocytopoéza, monocytopoéza,
erytropoéza a tvorba trombocytov

▪ **Lymfoidné-lymfoproliferačné**

T-, B- a NK-bunky a plazmocyty

- Často sa jedná o vznik a expanziu patologického klonu buniek v krvotvornom tkanive

- Príčina: somatická mutácia

- Patologický klon kvantitatívne expanduje a potláča tvorbu krvných buniek z normálnych klonov.

Lymfoidné-lymfoproliferačné syndrómy

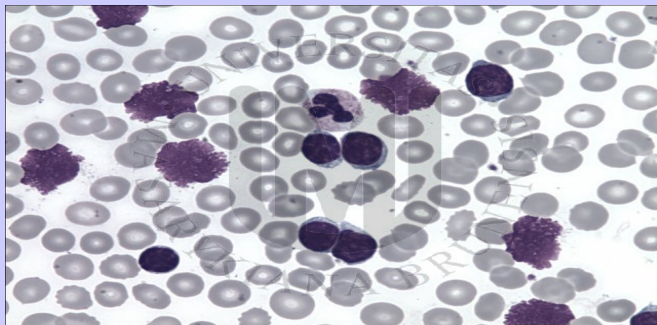
- Nádorové ochorenia lymfatickej vetvy krvotvorného tkaniva
- Kmeňová bunka, progenitorová a prekurzorová bunka
- Diseminovaná forma-**leukémie**
- Lokalizované formy-**lymfómy**

považuje sa tiež za systémové ochorenie lymfatického systému

- **Patria sem:**
- Akútna lymfatická leukémia (ALL)
- Chronická lymfatická leukémia (CLL)
- Hodgkinov lymfóm (Hodgkinova choroba)
- **Lymfoproliferačné syndrómy odvodené od plazmatických buniek**
- Mnohopočetný myelóm (plazmocytóm)
- Waldenströмова makroglobulinémia
- Primárna amyloidóza
- Ochorenie ťažkých reťazcov

Leukémie všeobecne

- Nádorové ochorenie krvotvorného systému (kostná dreň)
- ↑ určitého typu buniek na úkor ostatných typov
- ↑ nádorových buniek → abnormálne dcérske bunky
- Abnormálne bunky bránia normálnemu rozvoju ostatných krviniek
- Leukemické bunky vyplnia kostnú dreň
- ↓ počtu neleukemických buniek v krvi



▪ Diagnostika

Štúdium krvi a kostnej drene

leukemické bunky

nezrelé (blast) WBCs (60-100% buniek)

úbytok zrelých buniek

anémia

↓ počet trombocytov

Lymfoproliferačné syndrómy

▪ Klinické príznaky

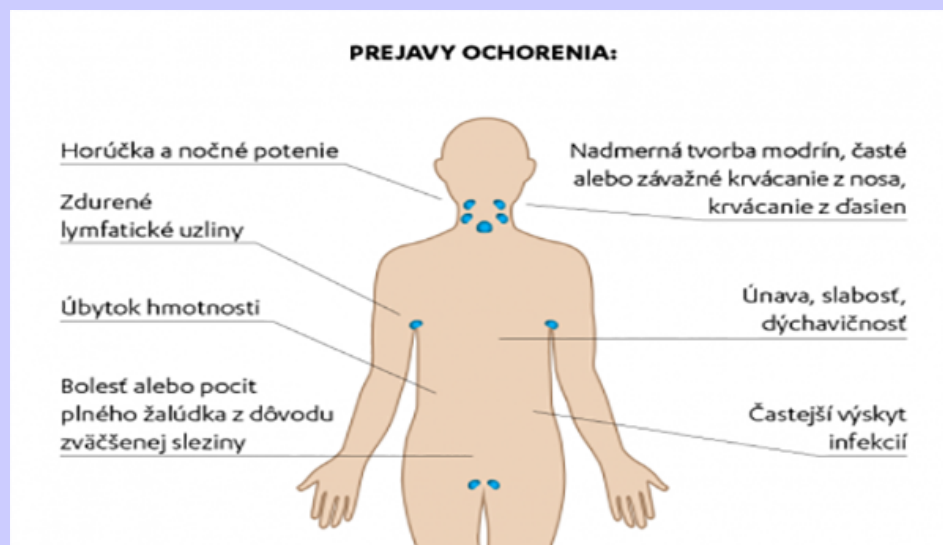
▪Potlačenie normálnej hematopoézy
Erytrocyty, trombocyty, leukocyty

▪Leukémie

Bledosť, slabosť, krvácanie, vysoká teplota,
anémia, strata hmotnosti

▪Lymfómy

periférna lymfadenopatia, strata hmotnosti



Akútna a chronická lymfatická leukémia (ALL-CLL)

- **Akútna lymfatická leukémia (ALL)**

90 % ALL a nehodgkinské lymfómy odvodené od B-bunky

Deti, mladí dospelí, starší nad 60 rokov

- **Etiológia**

Chromozómové zmeny - Downov sy, Klinefelterov sy

Imunodeficiencie, autoimunita,

vírusy (EB, HTLV, HIV)

- **Vonkajšie prostredie**

žiarenie, chemické karcinogény, priemysel, chemoterapia, imunosupresívna terapia

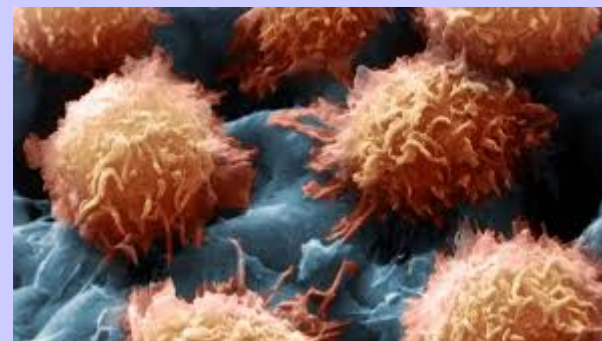
- **Chronická lymfatická leukémia (CLL)**

Najčastejší typ u dospelých

- **klonálne pomnoženie malých B-lymfocytov (T, NK)**

- **leukocyty mierne alebo abnormálne zvýšené, Ig znížené**

- **podtypy (Leukémia z vlasatých buniek, Hairy cel leukemia)**



Hodgkinova choroba-Hodgkinov lymfóm

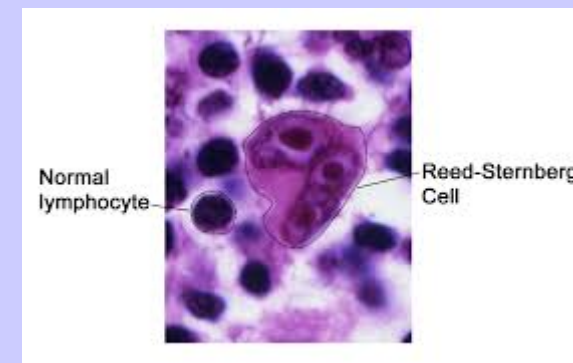
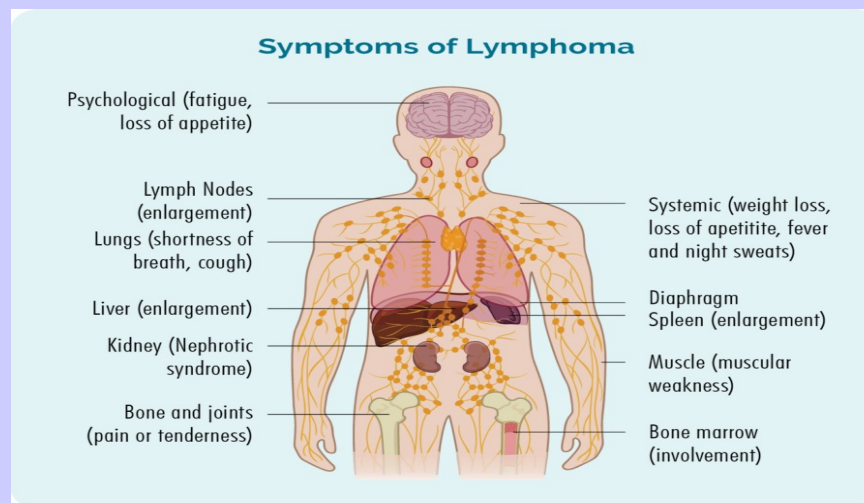
- **Patofyziológia**

- **Etiológia:**

pôvod malígnych buniek nie je známy

klonálna porucha, B bunky, menej často T bunky alebo monocyty
neoplastické bunky nazývané Reed-Sternbergove bunky

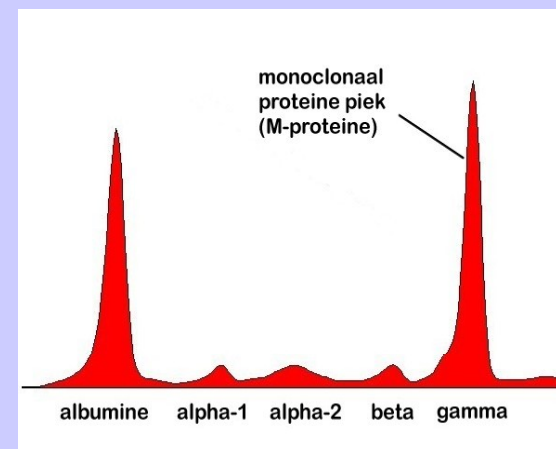
- Neprítomné pri non-Hodgkinovej chorobe
- Reed-Sternbergove bunky sa roztrúsia v normálnom lymfoidnom tkanive
- Vírus, imunopresia, autoimunita



Lymfoproliferačné od plazmatických buniek monoklonálne gamapatie

Lymfoproliferačné syndrómy odvodené od plazmatických buniek

- Mnohopočetný myelóm (plazmocytóm)
 - Waldenströmová makroglobulinémia
 - Primárna amyloidóza
 - Ochorenie ťažkých reťazcov
-
- Etiológia:
 - monoklonálne malignity pôvodom z B-lymocytov
 - so sekréciou molekúl Ig alebo ich podjednotiek
 - ELFO sérových bielkovín „M”-komponenta (paraproteín)
 - IgG, IgM, IgA
 - Bence-Jonesova bielkovina, ľahký reťazec, ide do moču



Lymfoproliferačné od plazmatických buniek monoklonálne gamapatie

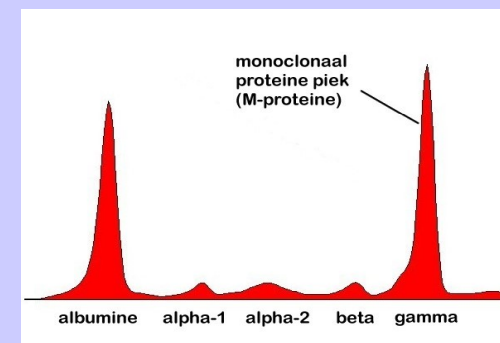
- Mnohopočetný myelóm (myeloma multiplex, plazmocytóm, myelóm)

- Patogenéza a príznaky:

Bolesti kostí, osteolytické lézie, patologické zlomeniny, hyperkalcémia;
Renálne komplikácie (hyperurikémia, tubulopatie vyvolané ľahkými reťazcami);
syndróm hyperviskozity (retinopatia, bolesti hlavy)

Dg: plazmocytóza v kostnej dreni, prederavené kosti,
v sére „M”-komponenta

Bence-Jonesova bielkovina, ľahký reťazec, ide do moču



punktát kostnej drene
myelómová bunka s početnými vakuolami

Lymfoproliferačné od plazmatických buniek monoklonálne gamapatie

- **Waldenströмова makroglobulinémia**

- Patogenéza a príznaky:

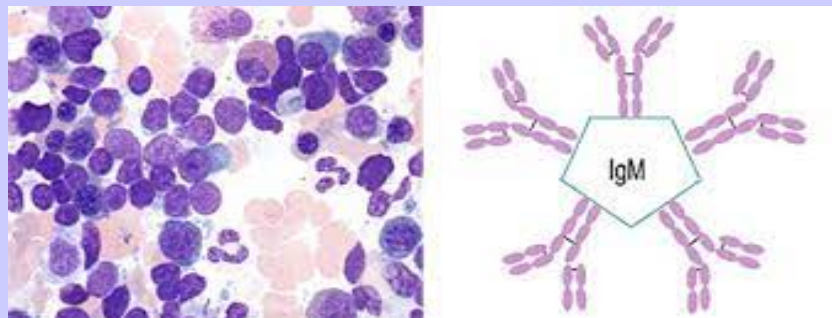
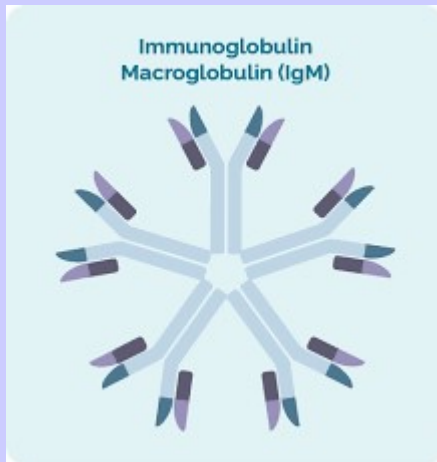
Malignóm pôvodom z lymfoplazmocytoidnej bunky so sekréciou IgM

Hepatomegália, splenomegália, lymfadenopatia

Syndróm hyperviskozity (retinopatia, bolesti hlavy)

Renálne komplikácie sú zriedkavé, IgM neprejde cez glomeruly

- Infekcie



Myeloproliferačné syndrómy-myeloidné neoplázie

1. Akútne myeloidné leukémie

2. Myeloproliferačné neoplázie (MPN)

Klasické MPN

BCR-ABL pozitívna chronická myeloidná leukémia (CML)

Polycytémia vera (PV)

Esenciálna trombocytémia (ET)

Primárna myelofibróza (PMF)

Neklasické MPN

Chronická neutrofilná leukémia (CNL)

Chronická eozinofilná leukémia (CEL)

Mastocytóza

Myeloproliferatívna neoplázia, neklasifikovateľná

3. Myelodysplastický syndróm (MDS)

4. Myelodysplastický-myeloproliferatívny syndróm

MDS/MPN

Chronická myelomonocytová leukémia (CMML)

Atypická chronická myeloidná leukémia

5. Myeloidné a lymfoidné neoplazmy s eozinofíliou a abnormalitami s PDGFRB prestavbou

▪ Myeloidné neoplázie

myelodysplastický syndróm

akútna myeloidná

(myeloblastová) leukémia

chronická myeloidná leukémia

polycythaemia vera rubra

esenciálna (primárna)

trombocytémia

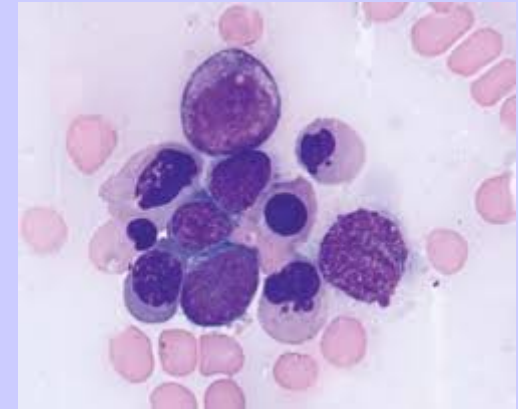
myelofibróza

mastocytóza

Myeloidné neoplázie

▪Myeloidná vývojová rada

- Vyššia proliferčná aktivita,
- odolnosť voči apoptóze,
- nižšia adhezivita k stróme krvotvorného tkaniva,
- nedokonalé funkčné vyzrievanie



▪Myelodysplastický syndróm

dysplastické formy (prekursori krvných buniek v kostnej dreni) pancytopénia

neefektívna hematopoéza

kostná dreň nie je aplastická

mutácia myeloidnej kmeňovej bunky

Downov sy, Fanconiho anémia, cytostatiká, žiarenie

preleukemický stav-prechod do akútnej myeloidnej leukémie

Myeloidné neoplázie

- **Akútna myeloidná leukémia**

atypické nezrelé formy myeloidných buniek, patologických blastov, v kostnej dreni
slezine, krvi

nízke až minimálne funkčné vyzrievanie

Le ich počet je rôzny - zvýšený minimálne, znížený, ale aj 100x zvýšený

- **klinické prejavy:**

potlačenie erytropoézy

náchylnosť na infekcie

trombocytopénie

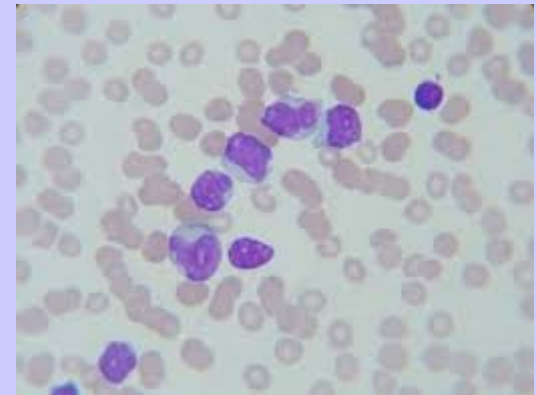
splenomegália, hepatomegália, lymfadenopatia

- vrodené predispozície-chromozomálne aberácie

Downov syndróm, m. Recklinghausen, Fanconiho anémia

- mutagénne faktory

žiarenie, chemikálie-benzén, cytostatiká



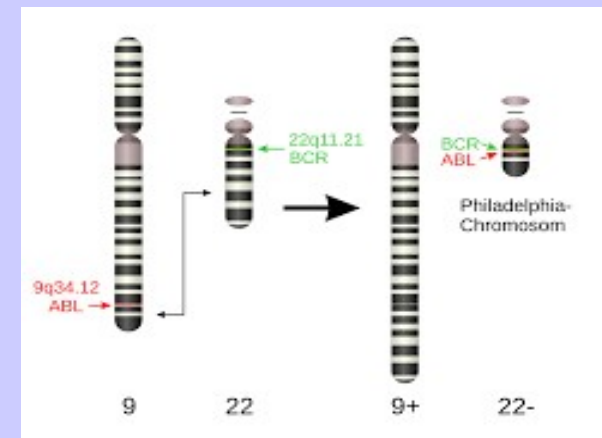
Myeloidné neoplázie

■ Chronická myeloidná leukémia (CML)

vyšší stupeň funkčného vyzrievania myeloidných buniek
vyššie hodnoty leukocytov (nad 100), granulocytov,
leukostáza a zvýšená viskozita krvi
infekcie, tkanivová ischemia

■ Philadelfský chromozóm (translokácia medzi ramienkami (9, 22))

vzniká fúzny gén bcr/abl
vyššia proliferačná aktivita,
odolnosť voči apoptóze,
nižšia adhezivita k stróme krvotvorného tkaniva
nedokonale funkčné vyzrievanie



Myeloidné neoplázie

▪ Polycythaemia rubra vera (pravá polycytémia)

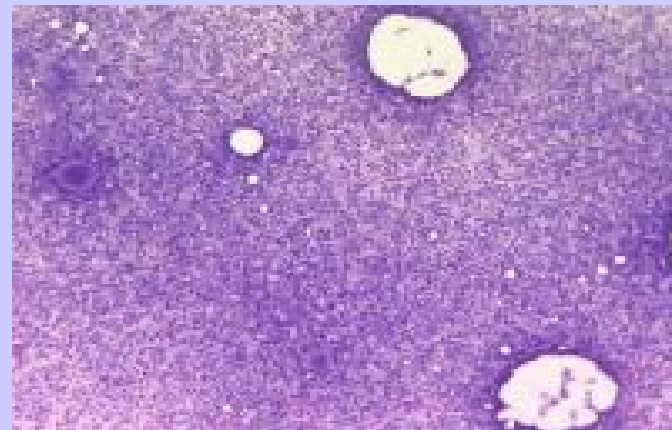
Patologický klon buniek

-zvýšená citlivosť erytroidných progenitorov k účinkom erytropoetínu
a následná nadmerná tvorba erytrocytov

-hladina erytropoetínu je nízky

-polycytémia (↑ Ery, Hb, Ht, ale aj Le a Trom, nie síce až tak výrazné)

-hypervolémia, TK, krvácania, viskozita, práca srdca



Polycythemia vera

Hypercellularita, zvýšenie počtu megakaryocytov

Kostná dreň-vyšetrenie

- **Sternálna punkcia:** manubrium sterni

aspirácia krvi kostnej drene-cytologický rozbor

- **trepanobiopsia:** spina iliaca superior poster.

dreňová krv a vzorka kostného tkaniva na histologický rozbor

- **Kostná dreň-hodnotenie**

normo-hypo-hypercelularita, dysplázia kostnej drene

množstvo blastov, normálnych a patologických sideroblastov

rozlíšenie normálnych a leukemických blastov-dôkaz

enzymatických aktivít, chromozómových zmien,

membránových diferenciačných znakov, onkogénov a pod.