

ANEMIJE - KLASIFIKACIJA I TERAPIJSKE OPCIJE

Literatura za rešavanje tecta

UDRUŽENJE ZDRAVSTVENIH RADNIKA NIŠ

PRIPREMA I PRIMENA KONCENTRATA TROMBOCITA

Literatura za rešavanje testa

Reč autora

Poštovani polaznici kursa,

U toku izlaganja trudili smo se da predstavimo kliničke i laboratorijske odlike anemije, kao i njihovu klasifikaciju i dijagnostičke i terapijske metode.

Test se sastoji od 50 pitanja koja se zasnivaju na prezentovanom materijalu.

ŽELIMO VAM PUNO USPEHA U REŠAVANJU TESTA!

Doc. dr Nenad Govedarović
Klinika za hematologiju, KC Niš

www.uzrnis.rs

DEFINICIJA I PATOFIZIOLOGIJA

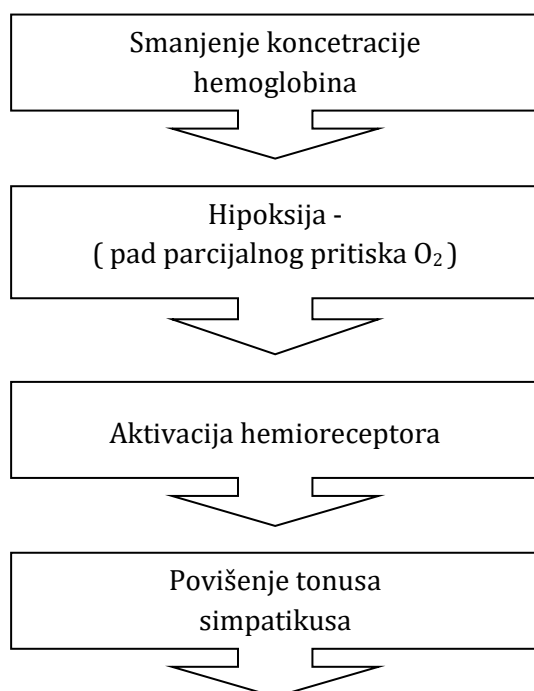
DEFINICIJA

Anemije se definišu kao stanja sa vrednostima parametara eritrocitne loze (broja eritrocita, hematokrita i hemoglobina) ispod donje granice referentnih vrednosti.

	Broj eritrocita $\times 10^{12}/L$	Hemoglobin (Hgb) u g/L	Hematokrit (HCT) u %
Muški pol	4,5 - 5,5	140	40
Ženski pol	4,0-5,0	120	36
Novorođenčad	4,1-61	150	37

PATOFIZIOLOGIJA

Glavna odlika anemija je smanjena sposobnost krvi da prenosi kiseonik, zbog smanjene koncentracije hemoglobina. Ovaj poremećaj izaziva tkivnu hipoksiju i pokreće kompenzatorne mehanizme u cilju sprečavanja nastajanja hipoksije. Kompenzatorni mehanizmi za sprečavanje tkivne hipoksije:



ODGOVOR KVS SISTEMA:

- Periferna vazokonstrikcija
- Redistribucija krvi u sve parenhimske organe (osim bubrega)
- Tahikardija
- Povećan sistolni volumen
- Povećanje min. volumena

ODGOVOR RESPIRATORNOG SISTEMA:

- Produbljeno disanje
- Tahipnoa

TKIVNE PROMENE:

- Povišenje parcijalnog pritiska CO₂ i ADP u tkivima
- Povećano predavanje O₂ iz oksihemoglobina tkivima
- Povećano stvaranje eritropoetina u bubrežima

*** Zahvaljujući ovim kompenzatornim mehanizmima, snabdevanje tkiva kiseonikom ostaje adekvatno čak i kod vrednosti hemoglobina do 70 g/L !**

KLASIFIKACIJA ANEMIJA

Anemije čine heterogenu grupu oboljenja te je neophodna njihova klasifikacija u srodne entitete. Na osnovu mehanizma nastanka napravljena je patofiziološka klasifikacija anemija.

Tabela 1. Patofiziološka klasifikacija anemija

I Anemije zbog bolesti matične ćelije hematopoeze
<ol style="list-style-type: none">1. Aplastična anemija (aplastična pancitopenija)2. Čista aplazija crvene loze
II Anemije zbog bolesti opredeljene matične ćelije za eritropoezu
<ol style="list-style-type: none">1. Anemija u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji2. Anemije u endokrinim bolestima
III Anemije zbog poremećenog sazrevanja eritrocita
<ol style="list-style-type: none">1. Poremećaj sinteze DNK<ul style="list-style-type: none">- Deficit vVitamina B12- Deficit folne kiseline2. Deficit gvožđa
IV Anemije višestrukog mehanizma nastanka
<ol style="list-style-type: none">1. Anemije u hroničnim bolestima2. Anemije zbog infiltracije kostne srži3. Anemije zbog nutritivnog deficita
V Anemije zbog povećane ili ubrzane razgradnje eritrocita (Hemolizne anemije)
<ol style="list-style-type: none">1. Zbog intraeritrocitnog poremećaja<ol style="list-style-type: none">a. Poremećaj opne eritrocitab. Poremećaj enzima eritrocitac. Poremećaj sinteze globinad. Poremećaj sinteze hema ili porfirina2. Hemolizne anemije zbog ekstraeritrocitnog poremećaja<ol style="list-style-type: none">a. Neiumune hemolizne anemijeb. Imune hemolizne anemije

Anemije mogu da se klasifikuju i prema zapremini eritrocita:

Tabela 2. Morfološka klasifikacija anemija

Mikrocitne (smanjen volumen)	MCV < 80 fL
Mormocitne (normalan volumen)	MCV 80 - 95 fL
Makrocitne (povećan volumen)	MCV > 95 fL

KLINIČKE ODLIKE ANEMIJE

Simptomi i znaci kod anemičnog pacijenta nastaju usled same anemije, a kod nekih bolesnika i poremećaja koji je izazvao anemiju.

Simptomi anemije

Simptomi, tj subjektivne manifestacije anemije nisu specifični u odnosu na tip anemije i nastaju kao posledica hipoksije svih tkiva, organa i organskih sistema.

Tabela 3. Simptomi anemije

Mišićni sistem	malaksalost, opšta mišićna slabost smanjena tolerancija na fizički napor, zamaranje parestezije grčevi u mišićima
Kardiovaskularni sistem	ubrzan rad srca subjektivni osećaj lupanja srca (palpitacije) anginozne tegobe kod izražene anemije
Centralni nervni sistem i čula	glavobolja nesvestica vrtoglavica zujanje u ušima nedostatak koncentracije mrlje pred očima
Digestivni sistem	gubitak apetita mučnina gađenje gubitak telesne težine
Genitalni sistem	poremećaji menstracionog ciklusa gubitak libida kod muškaraca

Znaci anemije

Bledilo

Bledilo predstavlja najkarakterističniji i najčešći nalaz kod bolesnika sa anemijom. Nastaje zbog vazokonstrukcije perifernih krvnih sudova i redistribucije krvi u unutrašnjost organizma, tj. centralizacije u unutrašnje organe. Najuočljivije je na koži, vidljivim sluznicama (konjuktivama), nokatnoj ploči i dlanovima. Koža i sluznice mogu biti subikterične kod hemolizne i megaloblastne anemije.

Trofičke promene adneksa kože

- Nokti su kruti, lako lomljivi, a u slučaju gvožđe-deficitarne anemije mogu imati konkavan oblik (oblik satnog stakla).
- Kosa je krhka, lako opada i bez sjaaja.

Mukoze

- Jezik bledo crven, gladak, sjajan, atrofičnih papila.
- U ustima se zapaža stomatitis.
- Sklere mogu biti subikterične kod izražene hemolizne anemije

Kardiovaskularni sistem

- Tahikardija
- Sistolni neorganski šum na srcu (2. međurebarni prostor parasternalno levo ili nad ictus-om)
- Ubrzan puls
- Ishemijske promene na EKG-u

Kod teških anemija sreće se i umereno povišena telesna temperatura i hepatosplenomegalija.

KLINIČKO - LABORATORIJSKE ODLIKE POJEDINIH TIPOVA ANEMIJE

I Anemije zbog bolesti matične ćelije hematopoeze

1. **Aplastična anemija (aplasična pancitopenija)**
2. **Izolovana aplazija crvene loze**

Aplastična anemija može biti kongenitalna kod anemije Fanconi, Dysceratosis congenita, Shwachman – Diamond sindroma. Stečena aplastična anemija se susreće kod

imunopresije koštane srži, toksičnih oštećenja, defekta matične stanice, te kod primene lekova koji oštećuju matičnu ćeliju. Kod jednog broja bolesnika, ne može se utvrditi uzrok koji je doveo do aplastične anemije (idiopatska aplazija koštane srži).

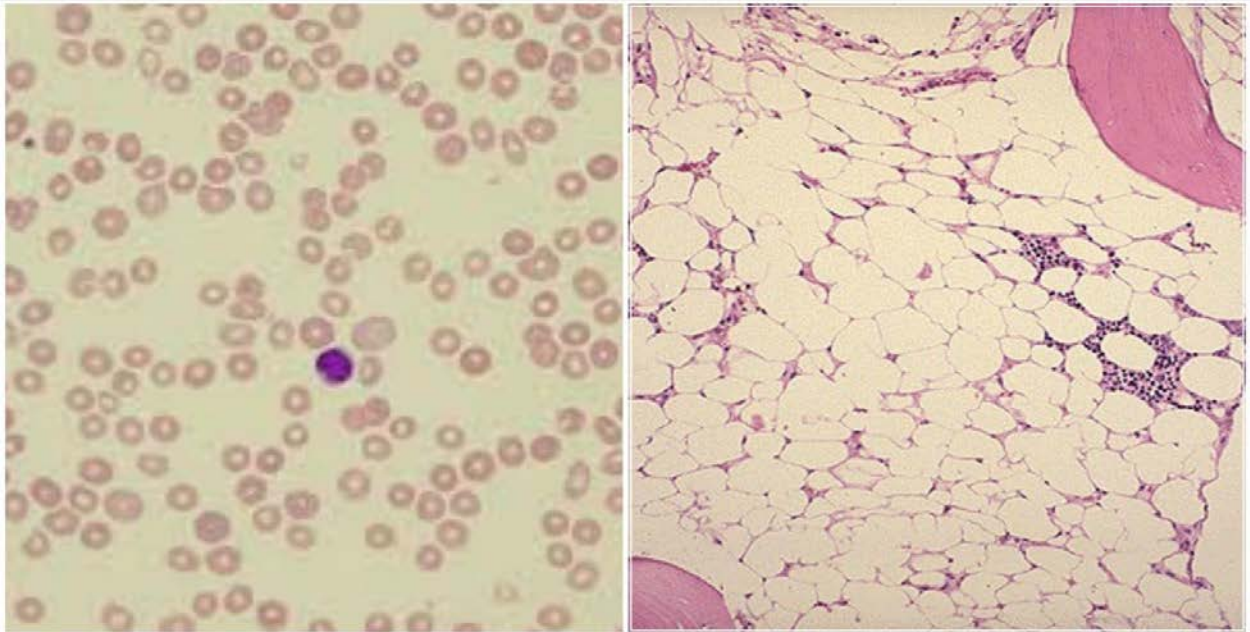
Klinički, u slučaju aplastične anemije detektuje se pancitopenija sa značajnom hipocelularnošću koštane srži i ispoljavanjem anemijskog, infektivnog sindroma ili purpura u različitom intenzitetu. U slučaju izolovane aplazije eritrocitne loze, ispoljava se anemijski sindrom, a nalaz u koštanoj srži pokazuje hipoplaziju eritroidne loze dok su ostale loze uglavnom očuvane.

Tabela 4. Uzroci koji mogu dovesti do aplastične anemije

Hemijski agensi	<ul style="list-style-type: none"> • Benzen i njegovi derivati
Zračenje	<ul style="list-style-type: none"> • X zraci • Gama zraci
Infektivni agensi	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B virus • Hepatitis C virus • Parvo B19 virus
Metabolički	<ul style="list-style-type: none"> • Pankreatitis • Skleroza štitne žlezde
Lekovi	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotici <ul style="list-style-type: none"> - hloramfenikol - sulfonamidi
	<ul style="list-style-type: none"> • Nesteroidni antiinflamatorni lekovi <ul style="list-style-type: none"> - acetilsalicilna kiselina - ibuprofen - diklofen - naproksen
	<ul style="list-style-type: none"> • Citostatici <ul style="list-style-type: none"> - busulfan - ciklofosfamid - melfalan
	<ul style="list-style-type: none"> • Sedativi <ul style="list-style-type: none"> - hlorpromazin - litijum - meproamat
	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretici <ul style="list-style-type: none"> - acetazolamid - hlortiazid - furosemid
	<ul style="list-style-type: none"> • Ostalo <ul style="list-style-type: none"> - soli zlata - penicilamin - kolhicin

Dijagnoza aplastične anemije se postavlja na osnovu sledećih kriterijuma:

- 1) apsolutni broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/L$
- 2) trombociti $< 20 \times 10^9/L$
- 3) retikulociti $< 0,2\%$



Slika 1. U razmazu periferne krvi postoji pancitopenija, sa po kojim limfocitom, dok se u biopsatu kosti dokazuje izrazita hipocelularnost i zamena crvene kostne srži masnim tkivom

Terapija aplastične anemije uključuje:

- 1) Uklanjanje agensa za koji postoji sumnja da je uzrok aplastične anemije;
- 2) Potporna terapija derivatima krvi:
 - Transfuzije OEr kod Hgb $< 70g/L$
 - Transfuzije Tr kod Tr $< 10 \times 10^9/L$
- 3) Prevencija i lečenje infekcija:
 - Izolacija bolesnika
 - Antiinfektivni lekovi (antibiotici, antimikotici)
 - Nega kože, perianalne regije
- 4) Farmakološko stimulisanje hematopoeze
 - Sintetski androgeni (oksimetalon)
 - Kortikosteroidi
 - Imunosupresivi (antitimocitni ATG i antilimfocitni globulin -ALG, ciklosporin)
- 5) Transplantacija matične ćelije hematopoeze.

II Anemije zbog bolesti opredeljene matične ćelije za eritropoezu

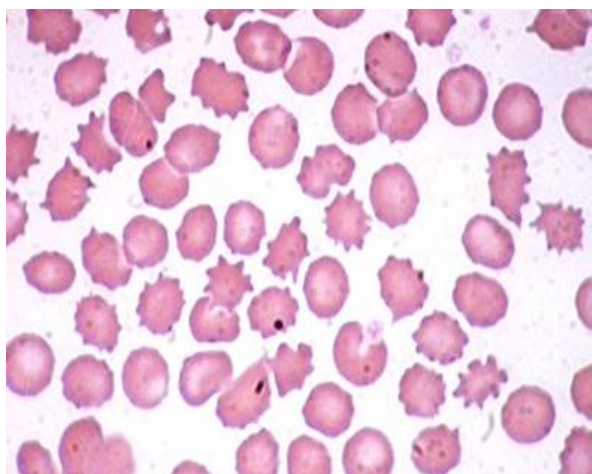
1. Anemija u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji
2. Anemije u endokrinim bolestima

1. Normohromna, normocitna anemija je redovan je pratilac hronične bubrežne insuficijencije (HBI). Težina anemije odgovara stepenu azotemije. U nastanku ove anemije ulogu imaju tri patofiziološka mehanizma:

- Nedovoljno stvaranje eritropoetina iz parenhima oštećenog bubrega;
- Inhibicija eritropoeze u kostnoj srži toksičnim metabolitima koji se, u HBI nedovoljno eliminišu zbog poremećene ekskretorne funkcije bubrega;
- Skraćen vek eritrocita u krvi zbog azotnih materija koje u HBI deluju kao ekstraeritrocitni hemolizni činioci;

U kliničkoj slici dominiraju simptomi i znaci bubrežne insuficijencije, a bledilo kože i vidljivih sluznica ukazuje na anemiju.

Dijagnoza se postavlja na osnovu krvne slike i razmaza periferne krvi, uz znake HBI. Detektuje se normohromna normocitna anemija pri čemu je broj retikulocita normalan ili blago snižen. U razmazu periferne krvi zapažaju se eritociti sa više izdanaka u vidu čička, tzv ehinociti.



Slika 2: Ehinociti u perifernoj krvi

Terapija anemije u HBI podrazumeva:

- Nadoknadu transfuzijama opranih eritrocita (OEr), pri čemu dve jedinice OEr povećavaju vrednosti hemoglobina za oko 20g/L u odnosu na bazalne vrednosti.
- Folnu kiselinu treba davati rutinski kod svih bolesnika na hemodijalizi;
- Stimulaciju eritropoeze moguće je jedino postići davanjem rekombinantnog humanog eritropoetina (rhEPO) - 10 000 jedinica s.c., 3 x nedeljno;
- TRansplantacija bubrega predstavlja jedino uspešno lečenje anemije u HBI;

2. Anemija u endokrinim bolestima nastaje uglavnom dejstvom dva patofiziološka mehanizma:

- Direktnim dejstvom - hormoni prednjeg režnja hipofize i androgeni povećavaju lučenje eritropoetina i osetljivost matične ćelije na eritropoetin. U hipopituitarizmu i hipogonadiumu javlja se blaga do umerena normohromna normocitna anemija;
- Indirektno - u hipotireozi smanjen je zahtev za potrošnjom kiseonika u perifernim tkivima što se odlikuje i smanjenim stvaranjem eritropoetina i manjom eritroidnom masom;

Terapija

Anemije u endokrinim bolestima su umerene, ne zahtevaju nadoknadu transfuzijama, a uspešno s ekoriguju hormonskom supstitucijom osnovne bolesti.

III Anemije zbog poremećenog sazrevanja eritrocita

1. **Anemije zbog poremećene sinteze DNK usled deficit vitamina B12 ili folne kiseline**
2. **Anemije usled deficita gvožđa**

1. Anemije zbog nedostatka folne kiseline i/ ili vitamina B12 u osnovi su megaloblastne (makrocitne) i nastaju zbog poremećaja u sintezi dezoksiribonukleinske kiseline (DNK). Iako klinički dominira anemija poremećaj postoji i ćelijama drugih krvnih loza kao i tkiva čije se ćelije brzo dele - jezik, želudac, creva, materica i vagina.

U tabeli je dat pregled uzroka nastanka anemija zbog deficita folne kiseline / vitamina B12

Tabela 5. Etiološka klasifikacija megaloblastnih anemija

	Anemija zbog deficita vitamina B12	Anemija zbog deficita folne kiseline
Nedovoljan unos	- vegeterijanska ishrana	- dijeta bez povrća - alkoholizam
Poremećena apsorpcija	- deficit unutrašnjeg faktora (pernicioza, gastrektomija, korozivni gastritis) - bolesti terminalnog ileuma	- malapsorpcioni sindrom (tropski i netropski spru) - lekovi koji koče apsorpciju (oralni kontraceptivi, antikonvulzivi)

Povećane potrebe	- pubertet - trudnice - sportisti	- pubertet - trudnice - sportisti - solidni tumori - leukemije
Povećan gubitak	- crevni paraziti	- bolesnici na hemodijalizi
Drugi uzroci	- azotni oksid - nedostatak enzima transkobalamina II	- alkohol - lekovi koji koče metabolizam folne kiseline (metotreksat, baktrim)

Klinička slika

Najčešći oblik anemije zbog deficita vitamina B12 je perniciozna anemija (PA). U osnovi PA stoji nedostatak unutrašnjeg faktora bitnog za resorpciju vitamina B12 u jejunumu, a koji nastaje zbog hroničnog atrofičnog gastritisa nastalog dejstvom antiparijetalnih antitela. Bolest je često udružena sa drugim autoimunim bolestima - autoimuni tireoiditis, vitiligo.

Bolest je najučestalija oko 60. godine života, sa postepenim i podmuklim početkom. Kao specifični trijas u pernicioznoj anemiji navodi se:

- Opšta slabost
- Bolno pečenje jezika
- Parestezije u prstima ruku i nogu

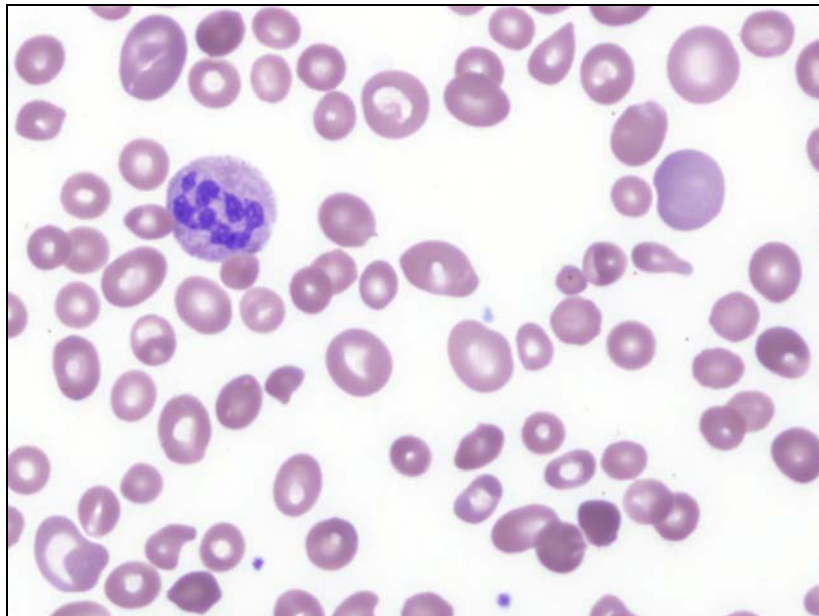
Opšta slabost je posledica anemije, tj. tkivne hipoksije, bolno pečenje jezika nastaje zbog atrofičnog glositisa, usled loše regeneracije ćelija sluzokože jezika, dok parestezije u vidu bockanja, paljenja ili trnjenja u vidu "čarapa ili rukavica" nastaju usled oštećenja perifernih nerava i demijelinizacije dorzalnih i lateralnih snopova kičmene moždine. Dok su anemijske tegobe i glositis reverzibilne prirode i povlače se na terapiju, neurološki poremećaji kod nelečenih bolesnika mogu biti ireverzibilne prirode.

Dijagnoza PA se postavlja na osnovu klasičnog kliničkog trijasa, dok u laboratoriji postoji sledeći nalaz:

Tabela 6. Laboratorijski nalaz u pernicioznoj anemiji

Periferna krv	makrocitna anemija anizocitoza i poikilocitoza Er retikulociti normalni ili sniženi hipersergmentovani neutrofil džinovski trombociti
Kostna srž	hiper celularna kostna srž megaloblastni tip eritropoeze

Biohemija	povišena LDH povišeno serumsko gvožđe blaga indirektna hiperbilirubinemija
Imunologija	prisutna antiparijetalna antitela antitireoidna antitela itd...
Histološki nalaz želudačne mukoze	hronični atrofični gastritis sa gubitkom parijetalnih ćelija



Slika 3. Razmaz periferne krvi u megaloblastnoj anemiji. Makrocitoza, anizopoikilocitoza eritrocitoza i hipersegmentovan neutrofilni granulocit.

Diferencijalno-dijagnostički PA treba odvojiti od megaloblastnih anemija zbog deficita unutrašnjeg faktora druge etiologije (metaplazija i neoplazme šelUCA, resekovan želudac, korozivni gastritis) i od megaloblastne anemije zbog deficita folne kiseline, pa pre uključenja terapije treba odrediti i vrednosti serumskog vitamina B12, odnosno folne kiseline.

Klinička slika anemije zbog deficita folne kiseline dovodi do sličnih hematoloških i kliničkih poremećaja, jedino izostaju neurološke promene.

Terapija opisanih megaloblastnih anemija podrazumeva uklanjanje etioloških faktora (povećani dijetalnih unos vitamina B12 / folne kiseline), lečenje osnovne bolesti (alkoholizma, malapsorpcionog sindroma, ulanjanje parazita itd.), ali je osnovna terapijska mera supstitucija ovim nutrijensima.

- Anemija zbog deficita vitamina B12 leći se parenteralnim davanjem ovog vitamina u vidu hidroskobalamina ili cijanokobalamina u vidu intramuskularnih injekcija 100 mikrograma:
 - svakodnevno do retikulocitne krize;
 - dva puta nedeljno do oporavka krvne slike;
 - jednom mesečno, doživotno.
- Anemija zbog deficita folne kiseline leći se peroralnim preparatima, tabletama u dozi 5-10 mg. Kod bolesnika sa teškim malapsorpcionim sindromom ili oni koji primaju antagoniste folne kiseline, supstitucija se sprovodi davanjem i.v. ili i.m. preparatima (Citrovorum, Leukovorin 3-6 mg).

2. Anemija zbog deficita gvožđa ili hiposideremijska anemija je u osnovi hipohromna mikrocitna anemija i ujedno najčeći vid anemije u opštoj populaciji. Nastaje zbog smanjene koncentracije hemoglobina usle nedostatka gvožđa potrebnog za ugradnju u hem koji čini prostetičnu grupu molekula hemoglobina. Gvožđe se ugrađuje i u mioglobin koji nse nalazi u skeletnim mišićima i miokardu gde služi kao rezervoar kiseonika.

Dnevne potrebe za gvoždem kreću se do 2 mg i zavise od pola i životne dobi. Rezervno gvožđe se nalazi u dva oblika - kao feritin i hemosiderin u jetri, kostnoj srži islezini. **Određivanje serumske koncentracije feritina je najbolji laboratorijski pokazatelj deficita gvožđa, jer koncentracija feritina korelira sa količinom gvožđa u depoima.**

Gvožđe u plazmi predstavlja najmanji odeljak u organizmu, a aprenosi ga belančevina transferin čije je glavno mesto sinteze jetra. Ukupni kapacitet vezivanja gvožđa (TIBC) je mera količine transferina u krvi. Normalno, jedna trećina transferina je zasićena gvoždem. Nezasićeni deo transferina (UIBC) i koncentracija gvožđa u serumu čine ukupnu sposobnost vezivanja gvožđa (TIBC). **Koncentracija serumskog gvožđa varira u toku dana i u raznim stanjima (infekcije, krvarenja, stres, fizička aktivnost, neoplazme) te ovaj parametar nije validan pokazatelj ukupnog gvožđa u organizmu.**

Etiologija

U tabeli su mehanizmi deficita gvožđa.

Tabela 7. Etiološki uzročnici deficita gvožđa

Nedovoljan unos	- jednolična ishrana
Smanjena apsorpcija	- ahlorhidrija - gastrektomija - celijačna bolest - bolesti duodenuma
Povećane potrebe	- odojčad - trudnice - sportisti
Povećan gubitak	skrivena ili manifestna krvarenje iz digestivnog, respiratornog urogenitalnog sistema (neoplazme, divertikulitisi, ciste)

Klinička slika

Simptomi i znaci bolesti uslovljeni su anemijom i osnovnom bolešću koja je dovela do anemije. Zbog opšteg deficita gvožđa u organizmu dolazi i do poremećaja enzimskih sistema u kojima učestvuje gvožđe u drugim tkivima, u prvom redu mukozni digestivnog trakta i adneksa kože. Klinički, uz bledilo se zapaža atrofični glositis, angularni stomatis (žvale), a moguće je i nalaz koilonihije - nokti dobijaju čunast izgled.

Dijagnoza

U krvnoj slici se dokazuje hipohromija i mikrocitoza eritrocita uz smanjenje svih parametara eritrocitne loze, u kostnoj srži hiperplazija eritroidne loze, dok su vrednosti serumskog Fe i feritina snižene.

Dalji dijagnostički naponi treba da budu na usmereni na utvrđivanje uzroka ove anemije što podrazumeva podrobnu eksploraciju po svim organskim sistemima.

Epidemiološki posmatrano, kod osoba muškog pola, starijih od 55 godina sa slikom gvožđe deficitarne anemije i bez podataka o vidljivom krvarenju na umu imati neoplazmu prostate i distalnog segmenta GIT-a (Ca rektuma / kolona), dok kod žena iste starosne dobi imati na umu neoplazme proksimalnog segmenta GIT-a (jednjak, želudac) i genitourinarnog trakta (Ca materice/ jajnika) !

Terapija se sprovodi lečenjem osnovne bolesti i nadoknadom gvožđa. Treba dati prednost oralnim preparatima gvožđa, a parenteralne preparate davati bolesnicima koji ne tolerišu oralno gvožđe ili imaju malapsorpcioni sindrom. Gvožđe (Ferro - fumarat a 200 mg, Ferro - succinate a 100 mg) se uzima 1-2 časa na prazan želudac uz vitamin C koji stabilizuje gvožđe u reduktivnom fero obliku čime se olakšava njegova resorpcija.

Za bolesnike sa anemijom usled akutnog gubitka krvi i vr4ednostima Hgb<70 g/L, treba dati transfuziju OEr.

IV ANEMIJE VIŠESTRUKOG MEHANIZMA NASTANKA

- 1. Anemije u hroničnim bolestima**
- 2. Anemije zbog infiltracije kostne srži**

1. Anemija u hroničnim bolestima je morfološki, normohromno - normocitna anemija umerenog stepena i najčešće ne zahteva terapiju. Značajna je zbog velike učestanosti i **ne treba je lečiti gvoždem.**

U osnovi ovih anemija je blok u predavanju gvožđa eritroblastima, tj. "zarobljavanje" gvožđa u makrofagima i njegovo oslabljeno otpuštanje u plazmu. Navedeni poremećaj je izazvan inflamatornim citokinima u brojim hroničnim obolje-njima navedenim u tabeli:

Tabela 8. Stanja u kojima se javlja anemija u hroničnim bolestima

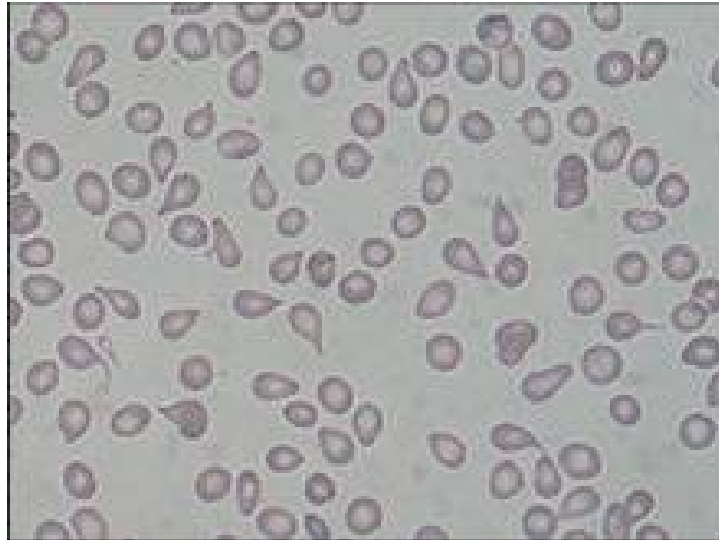
Hronične infektivne bolesti	- tuberkuloza - pneumonia, apsces pluća - osteomijelitis - hronične infekcije urinarnog trakta
Hronične inflamatorne neinfektivne bolesti	- reumatoidni artritis - lupus - ulcerozni kolitis - sarkoidoza
Neoplazme	- karcinomi - sarkomi - leukemije - limfomi

2. Anemija zbog infiltracije kostne srži se naziva još i mijeloftizna anemija i posledica je infiltracije kostne srži stranim tkivom. Strano tkivo remeti mikrookolinu (stromu) kostne srži, potiskuje normalnu hematopoezu a i postoji kompeticija za krvne sudove i hranljive materije između zdravog i malignog tkiva.

Tabela 9. Uzroci mijeloftizne anemije

Maligni tumori	- Ca prostate, dojke, pluća - leukemije - limfomi - melanom
Granulomske bolesti	- sarkoidoza - tuberkuloza - histiocitoza
Infekcije	- hronične gljivične infekcije - bakterijske infekcije

Klinička slika zavisi od bolesti koja je uzročnik anemije, a **dijagnoza** se postavlja pregledom periferne krvi gde viša normohromn-normocitna anemija, a kod nekih bolesnika anizocitoza i poikilocitoza i eritrociti u vidu suze (dakriociti), ponekad i mlađi elementi - (leukoeritroblastna reakcija usled oštećenih sinusoida kostne srži). Biopsijom kosti se dokazuje infiltracija stranim tkivom.



Slika 4. Dakriociti u perifernom razmazu kod bolesnika sa osteomijelofibrozmom

Terapija ovih anemija je usmerena na osnovnu bolest, a prognoza zavisi od prognoze bolesti koja je dovela do mijeloftizne anemije.

V Anemije zbog povećane ili ubrzane razgradnje eritrocita (Hemolizne anemije)

Glavna odlika hemoliznih anemija je skraćen vek eritrocita ispod 120 - 100 dana što se smatra normalnim vekom eritrocita. Anemija se klinički ispoljava tek kad je brzina destrukcije eritrocita veća od kapaciteta kostne srži da ubrzanom eritropoezom kompenzuje njihov gubitak, što odgovara skraćenju veka eritrocita na manje od 15 dana. Sve dok je hemolizna bolest kompenzovana, znaci anemije ne postoje ali klinički i laboratorijski znaci povećane razgradnje i ubrzanog stvaranja eritrocita:

Tabela 9. Laboratorijske odlike hemolize

Znaci povećane i ubrzane razgradnje eritrocita
<ul style="list-style-type: none"> • skraćen vek eritrocita • povišenje indirektnog bilirubina • povećanje urobilina i urobilinogena u u mokraći • povećanje sterkobilina i sterkobilinogena u stolici • povišena aktivnost izoenzima LDH-2 u serumu • znaci intravaskularne hemolize <ul style="list-style-type: none"> - povišen slobodni hemoglobin - hemoglobinurija - snižen haptoglobin

Znaci povećane i ubrzane eritropoeze

- povišen eritropoetin u plazmi
- hiperplazija eritroidne loze u kostnoj srži
- retikulocitoza >50%

Tabela 10. Klasifikacija hemoliznih anemija

Kosrupuskularne hemolizne anemije

NASLEDNE

- Poremećaj membrane eritrocita
 - nasledna sferocitoza
 - nasledna eliptocitoza
 - akantocitoza
- Poremećaj enzima eritrocita
 - deficit glukoza 6 fosfat dehidrogenaze
 - deficit piruvat kinaze
- Poremećaj sinteze globina
 - talasemije
 - hemoglobinopatije

STEČENE

- paroksizmalna noćna hemoglobinurija

Ekstrakosrupuskularne hemolizne anemije

NEIMUNE

- Mehanička HA
 - marš hemoglobinurija
 - mikroangiopatska mehanička hemolizna anemija
- HA izazvane infektivnim, hemijskim i fizičkim agensima

IMUNE

- Autoimune HA izazvane toplim antitelima
- Autoimune HA izazvane hladnim antitelima

1. Nasledne membranopatske anemije (sferocitoza, eliptocitoza) u osnovi imaju strukturni poremećaj membrane eritrocita koji ih čini nesavitljivima u mikrocirkulaciji što što vodi sekvestraciji u slezini. Bolest se otkriva u ranom dečijem dobu a klinički dominira trijas:

- anemija
- žutica
- splenomegalija

Dijagnoza se postavlja na osnovu biohumoralnog sindroma hemolize, nalaza karakterističnih eritrocita u perifernoj krvi i citogenetskim ispitivanjima kojima se uvrdjuje gen za postojanje ovih membranopatskih HA. **Terapija** rana splenektomija i , po potrebi transfuzije OEr.

2. Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH) je stečena membranopatska HA u čijoj osnovi stoji klonska bolest matične ćelije hematopoeze koja se karakteriše stvaranjem ćelija osetljivim na komplement. Bolest je posledica stečenog defekta gena na X hromozomu koji vodi manjku enzima holin-esteraze u opni eritrocitima što ih čini osetljivim na komplement i dovodi do lize eritrocita.

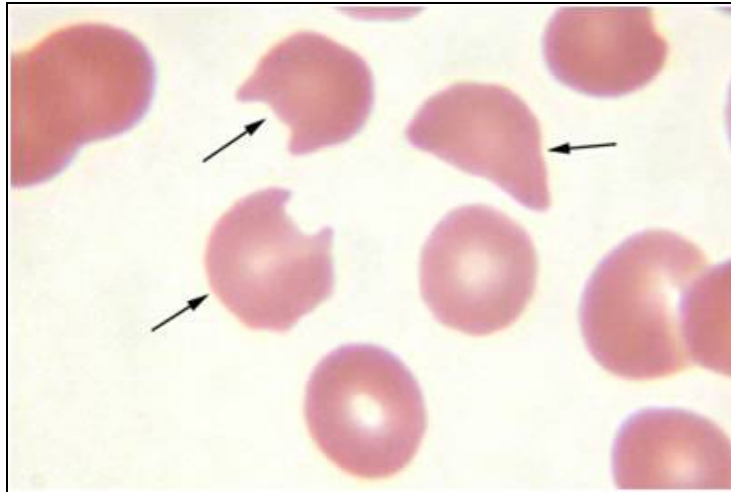
Klinička slika se odlikuje znacima hemolize i pojavom tamne jutarnje mokraće, dok su kod nekih bolesnika detektovane vazookluzivne klize nastale aktivacijom tromboicita komplementom. **Dijagnoza** se postavlja citogenetskim ispitivanjem na mutirani gen na X hromozomu, HAM-ovim testom kojim se provocira liza eritrocita osetljivih na komplement i biohumoralnim nalazom hemolize. terapija PNH uključuje transfuzije OEr, antiagregacionu terapiju i transplantaciju kostne srži.

3. Enzimopatske hemolizne anemije (deficit G6PD ili PK) su nasledne bolesti sa poremećajem metabolizma u eritrocitu što dovodi do njegove povećane razgradnje - hemolize. Bolest s eklinički ispoljava u vidu hronične hemolize ili akutne hemolizne reakcije, najčešće u tok uinfekcije ili izazvana uzimanjem lekova.

4. Talasemije su nasledne hemolizne anemije u čijoj osnovi stoji neuravnotežena sinteza pojedinih globinskih lanaca hemoglobina. Bolest dobija ime po lancu koji se sintetiše u manjku tako da razlikujemo alfa i beta talasemiju, a obe se mogu ispoljiti kao heterozigotni ili homozigotni oblik bolesti. U kliničkoj slici dominira anemija, žutica i splenomegalija, a u kasnijem dobu i hepatosplenomegalija usled sideroze tkiva. terapija uključuje transfuzije OEr i uklanjanje prekomernog gvožđa u tkivima desferioksaminom.

5. Hemoglobinopatije su nasledni poremećaji sinteze globinskog dela hemoglobina, a najčešća je anemija srpastih ćelija (drepanocitoza). Glavna patološka pojava u ovoj anemiji je stvaranje nenormalnog - HbS hemoglobina koji dovodi do pojave srpastih eritrocita, koji s epojačano skevestriraju u slezini čime se skraćuje njihov vek. **Klinički** dominira anemija, splenomegalija i bolne okluzivne krize zbog okluzije krvnih sudova srpastim eritrocitima. **Terapija** uključuje davanje OEr, i analgetike.

6. Mehaničke hemolizne anemije nastaju usled oštećenja opne eritrocita udarom u tvrdu podlogu (marš hemoglobinurija, HA kod ugrađivanja veštačkih valvula) ili prolaskom kroz delimično trombozirane sitne krvne sudove (mikroangiopatska hemolizna anemija). **Dijagnoza** se postavlja na osnovu biohumoralnog sindroma hemolize, osnovnog oboljenja i nalazom fragmentisanih eritrocita - shizocita u perifernoj krvi. Terapija mikronagiopatske HA usmereno je na lečenje osnovnog oboljenja.



Slika5. Shizociti u perifernoj krvi

7. Autoimune hemolizne anemije (AIHA) izazvane toplim antitelima su izazvane antieritrocitnim antitelima koji najveću aktivnost pokazuju na temperaturi od 37C⁰. Mogu biti bez jasnog uzroka (primarne ili idiopatske) ili sekundarne, tj. udružene sa drugim bolestima (limfomi, leukemije, virusne infekcije, sistemske bolesti vezivnog tkiva).

Klinički, bolest se ispoljava kao hronična hemoliza sa umerenom kliničkom slikom ili kao akutna hemolizna reakcija koja počinje naglo, s apovišenom telesnom temperaturom, drhtavicom, bolovima u krstima, žuticom i šokom. **Dijagnoza** s postavlja na osnovu laboratorijskog sindroma hemolize dok se direktnim Coombs-ovim testom dokazuju antieritrocitna antitela klase IgG vezana za eritrocite, odnosno indirektnim Coomb-ovim testom slobodna antitela u serumu. Terapija AIHA podrazumeva kortikosteroide (1-3 mg po kg TT), plazmaferezu kojom s euklanjaju antitela iz plazme, dok s etransfuzije OEr daju samo u vitalnim indikacijama.

8. Autoimune hemolizne anemije (AIHA) izazvane hladnim antitelima su izazvane antieritrocitnim antitelima koji najveću aktivnost pokazuju na temperaturi nižoj od 32C⁰. Na ovoj temperaturi antieritrocitna antitela klase IgM prave agregate koji se talože u jetri ili u zidu krvnih sudova pri čemu nastaju znaci hemolize i Raynaud-ovog fenomena zbog poremećene mikrocirkulacije na delovima tela sa nižom temperaturom.

Klinički bledilo i cijanoza prstiju koja prestaje sa zagrevanjem i laboratorijskim znacima hemolize. Coombs-ov test je negativan, a test hladnih aglutinina pozitivan.

Terapija uljučuje utopljavanje u blažim oblicima, dok se kod izražene bolesti daju imunosupresivi.