

Patologie krve tvorby a lymfatického systému

Hand-out k přednášce

MUDr. Ludvík Kašpar

Zkouškové otázky

B5 - Anémie - projevy, základní typy a příčiny jejich vzniku.

B6 - Hematologické malignity - leukemie a lymfomy.

B7 - Záněty a nádory lymfatických uzlin.

1. Anémie

Anémie je velmi častý patologický stav, se kterým se setkáváme u pacientů všeho věku.

1.1 Erytrocyt a hemoglobin

Erytrocyt je nejpočetnější krevní buňka a hlavní nosič kyslíku v krvi. Jde o bezjadernou buňku tvořenou z většiny cytoplazmou vyplněnou hemoglobinem a na povrchu obalenou buněčnou membránou. Vzniká v kostní dřeni a za normálních okolností zaniká přibližně po 120 dnech ve slezině, kde je vychytána makrofágy a rozložena.

Hemoglobin je bílkovina složená ze čtyř globinových řetězců a hemu; právě hem s atomem železa Fe^{2+} umožňuje reverzibilně vázat kyslík. Hemoglobin je tedy stěžejní pro funkci erytrocytu jakožto přenašeče kyslíku v krvi.

1.2 Definice anémie

Anémie neboli chudokrevnost je definována jako snížení koncentrace hemoglobinu v krvi pod referenční hodnoty, orientačně jsou hranice anémie pod 120 g/l u žen a pod 135 g/l u mužů. Často je současně snížen i absolutní počet erytrocytů, ale definiční je především pokles hemoglobinu. Vzácně mohou totiž existovat stavy, kdy je koncentrace hemoglobinu v krvi snížena, ale celkový počet erytrocytů je normální nebo dokonce zvýšený.

1.3 Důsledky anémie a anemický syndrom

Základním důsledkem anémie je snížená kapacita krve pro přenos kyslíku, což vede k hypoxii tkání a v těžších případech až k poruše funkce orgánů. Organismus se snaží situaci kompenzovat zrychlením oběhu, redistribucí průtoku krve k důležitým orgánům a stimulací krve tvorby prostřednictvím erythropoetinu tvořeného v ledvinách. Z těchto dvou důsledků – hypoxie tkání a kompenzačních mechanismů – pak plynou klinické projevy anémie.

Klinicky se anémie projevuje takzvaným anemickým syndromem. Subjektivně dominují únava, slabost, dušnost, bolest hlavy, tíže na hrudi nebo pocit bušení srdce. Objektivně bývá patrná bledost (zvláště na spojivkách), tachykardie a někdy studené končetiny.

1.4 Morfologická klasifikace anémií

V praxi se anémie základně třídí podle výsledků vyšetření krevního obrazu, zejména podle hodnot středního objemu erytrocytu (MCV – mean cell volume) a středního obsahu hemoglobinu v erytrocytu (MCH – mean cell hemoglobin). MCV udává průměrný objem erytrocytu dle kterého rozlišujeme mikrocytární, normocytární a makrocytární anémie; MCH udává průměrný obsah hemoglobinu v erytrocytu dle něho rozlišujeme anémie hypochromní, normochromní a hyperchromní.

Tato klasifikace je užitečná proto, že nás rychle navádí k pravděpodobné příčině. Pro časté příčiny anémií orientačně platí, že mikrocytární hypochromní obraz nejspíš ukazuje na poruchu tvorby hemu, zejména z důvodu nedostatku železa, zatímco makrocytární obraz ukazuje spíše na poruchu syntézy DNA, tedy například deficit vitamínu B12 nebo kyseliny listové. Viz dále.

Přehled základních morfologických typů:

Typ anémie	Typický laboratorní obraz	Nejčastější příčina
Mikrocytární hypochromní	nižší MCV, nižší MCH	anémie z nedostatku železa
Normocytární normochromní	MCV a MCH v normě	akutní krvácení, anémie chronických chorob
Makrocytární hyperchromní	vyšší MCV, vyšší MCH	deficit vitamínu B12 nebo B9

1.5 Mechanismy vzniku anémie

Z patofyziologického hlediska vzniká anémie třemi hlavními mechanismy: sníženou tvorbou erytrocytů, zvýšenou ztrátou erytrocytů nebo zvýšeným rozpadem erytrocytů, tedy hemolýzou. Snížená tvorba může být způsobena poruchou syntézy hemu, globinu nebo DNA, případně poruchou kostní dřeně jako celku, kde pak bývá spojena i s nedostatkem leukocyte a trombocytů tzv. pancytopenie; zvýšená ztráta erytrocytů je způsobena akutním krvácením a rozpadem erytrocytů při hemolytickým anémiím.

1.6 Anémie z nedostatku železa

Sideropenická anémie je nejčastější anémie vůbec a typicky má obraz mikrocytární hypochromní anémie. Podkladem je porucha syntézy hemu, protože kostní dřeň nemá dostatek železa, a vznikají proto menší erytrocyty s menším množstvím hemoglobinu.

Nejčastější příčinou je chronická krevní ztráta, například silná menstruace, nádor tlustého střeva s krvácením do stolice nebo chronický krvácející žaludeční vřed. Další příčinou může být zvýšená fyziologická spotřeba v období růstu a v těhotenství nebo porucha vstřebávání ve střevě, například při celiakii nebo po střevních operacích. U pacientů s nedostatkem železa bez vysvětlující příčiny bychom měli vždy pátrat po nádorovém onemocnění, které může skrytě krváčet.

1.7 Anémie chronických chorob

Anémie chronických chorob je častá u pacientů s chronickými závažnými chorobami. Obvykle je tato anémie normocytární nebo lehce mikrocytární a normochromní až hypochromní. Vzniká kombinací sekvestrace (tedy uklízení) železa při zánětu a přímého útlumu erythropoézy zánětlivými mediátory. Tento mechanismus má význam při akutních onemocnění, kdy omezuje přístup bakterií k železu, které je pro bakterie esenciální pro růst. V případě chronických onemocnění však začíná kromě bakterií omezovat i kostní dřeň.

Vyskytuje se u pokročilých nádorů, chronických infekcí, autoimunitních onemocnění a také u chronického selhání ledvin, kde se navíc uplatňuje nedostatek erythropoetinu. Tato anémie je terapeuticky velmi obtížně zvládnutelná a vede k dalšímu zhoršení pacientova stavu.

1.8 Anémie z nedostatku vitamínu B12 a B9

Deficit vitamínu B12 nebo kyseliny listové vede k poruše syntézy DNA a typicky vyvolává makrocytární anémii. Buňky kostní dřeně se nedokážou normálně dělit, takže vzniká malé množství relativně velkých erytrocytů.

Příčinou může být nedostatečný příjem (typicky se B12 vyskytuje v mase), porucha vstřebávání po operacích střev nebo zvýšená spotřeba v těhotenství. U nedostatku vitamínu B12 je klasickým příkladem tzv. perniciózní anémie. Při této perniciózní anemii dochází vlivem autoimunitního zánětu žaludku k nedostatečné tvorbě vnitřního faktoru, který je esenciální pro vstřebávání B12, jehož nedostatek následně vede k anémii.

1.9 Další anémie při poruše tvorby erytrocytů

Mezi další anémie s poruchou tvorby erytrocytů patří talasemie, aplastická anémie a anémie při nádorovém postižení kostní dřeně. Talasemie je vrozená porucha tvorby globinových řetězců, se kterou se v našich zeměpisných šířkách nesetkáme; naopak je relativně častá na blízkém východě a v Africe. Aplastická anémie znamená úplné vymizení krvinek kostní dřeně (nejčastěji z autoimunitních důvodů), které vede k nedostatku všech krevních elementů. Nádorová infiltrace kostní dřeně při různých nádorových onemocněních podobně vede k vymizení zdravé kostní dřeně a tedy útlumu normální krvinek tvorby.

U aplastické anémie i při nádorovém postižení dřeně se často rozvíjí pancytopenie, tedy pokles všech krevních řad. To má velký klinický dopad, protože pacient není ohrožen jen anémií, ale také krvácením a infekcemi.

1.10 Hemolytické anémie

Hemolytické anémie vznikají zvýšeným rozpadem erytrocytů (tzv. hemolýzou), a kromě anemického syndromu se typicky projevují ikterem (z důvodu přeměny hemoglobinu rozpadlých erytrocytů na žlutý bilirubin) a splenomegalií. V těžších situacích může dojít až k hemolytické krizi, kdy masivní rozpad erytrocytů náhle zhorší anémii, zvýrazní ikterus a může poškodit ledviny, které se ucpávají hemoglobinem z rozpadlých erytrocytů.

Podle příčiny rozpadu erytrocytů dělíme hemolytické anémie korpuskulární (způsobené poruchou v erytrocytu) a extrakorpuskulární (rozpad erytrocytu je způsoben faktorem z vnějšku). Korpuskulární hemolytické anémie jsou prakticky vždy dědičné a tedy vrozené. Jedná se například hereditární sferocytózu, srpkovitou anémii nebo deficit Glukóza-6-fosfát-Dehydrogenázy. Extrakorpuskulární hemolýza je vyvolána například autoimunitním mechanismem, mechanickým poškozením o mechanické chlopně v srdci nebo trombotickou mikroangiopatií. Při trombotických mikroangiopatiích dochází ke vzniku malých trombů v cévách, o které se erytrocyty mechanicky rozbíjejí.

1.11 Posthemoragická anémie

Posthemoragická anémie vzniká ztrátou krve a typicky má obraz normocytární normochromní anémie. V časně fázi po akutním krvácení je koncentrace hemoglobinu ještě relativně normální, protože pacient ztrácí současně erytrocyty i plazmu a nedochází tedy ke změně koncentrace hemoglobinu; teprve po doplnění

objemu buď v nemocnici nebo samovolně se pokles hemoglobinu laboratorně projeví, protože hemoglobin se doplňuje z kostní dřeně výrazně pomaleji než krevní plazma.

Ještě jednou je dobré však zdůraznit, že dlouhodobé chronické krvácení vede sekundárně k vyčerpání zásob železa a může přejít v sideropenickou anémii.

Shrnutí

- Anémie je stav snížené koncentrace hemoglobinu v krvi, který vede ke snížení transportní kapacity pro kyslík a klinicky se projevuje anemickým syndromem s únavou, dušností a bledostí.
- K orientačnímu třídění anémií slouží krevní obraz, zejména MCV a MCH, které pomáhají rozlišit mikrocytární hypochromní, normocytární normochromní a makrocytární hyperchromní anémie a navést k jejich příčině.
- Anémie vznikají dvěma hlavními mechanismy: sníženou tvorbou erytrocytů nebo jejich zvýšenou ztrátou a rozpadem.
- Nejčastější anémií je sideropenická anémie, typicky mikrocytární hypochromní, která vzniká z nedostatku železa při chronickém krvácení, zvýšené spotřebě železa nebo poruše jeho vstřebávání.
- Anémie chronických chorob souvisí se zánětlivými mediátory a se sekvestrací železa, zatímco deficit vitamínu B12 a B9 vede k makrocytární anémii poruchou syntézy DNA.
- Hemolytické anémie se projevují kombinací anémie, ikteru a splenomegalie a rozdělují se na korpuskulární a extrakorpuskulární
- Posthemoragická anémie vzniká akutní ztrátou krve a následným doplněním tekutin, což vede ke snížení koncentrace hemoglobinu.

2. Hematologické malignity - leukemie a lymfomy

Hematologické malignity jsou nádory vznikající z krvetvorných buněk.

2.1 Základní dělení hematologických malignit

Hematologické malignity se tradičně dělí na leukemie a lymfomy. Leukemie jsou takzvané ‚tekuté‘ nádory postihující hlavně kostní dřeň, při nichž se nádorové buňky vyplavují do periferní krve (proto tekuté), zatímco lymfomy jsou spíše tuhé nádory (tvořící tuhou masu) z lymfocytů, typicky vznikající v lymfatických uzlinách nebo dalších lymfatických orgánech. Mohou ale vznikat i v ostatních orgánech.

Všechny tyto nádory jsou maligní, ale jejich biologické chování se liší. Některé mají průběh rychlý a agresivní tzv. agresivní, jiné pomalý a dlouho nenápadný tzv. indolentní.

2.2 Leukemie - obecná charakteristika

Leukemie jsou nádory vycházející z kmenové buňky kostní dřeně. Nádorová populace postupně nahrazuje normální kostní dřeň, a tím narušuje tvorbu normálních erytrocytů, leukocytů i trombocytů.

Klinicky proto leukemie vedou k projevům pancytopenie: pacient je unavený z anémie, má sklon ke krvácení pro trombocytopenii a trpí infekcemi kvůli poruše bílé krevní řady. Časté jsou také teploty, bolesti kostí a zvětšení sleziny nebo uzlin.

2.3 Akutní leukemie

Akutní leukemie vznikají z buněk, které nejsou schopny vyzrát, a proto jsou v nádoru přítomny převážně blasty, tedy buňky kmenové, které se také dále mohou dělit. Nemoc má rychlý průběh v řádu dnů až týdnů a bez léčby rychle vede k selhání kostní dřeně a smrti pacienta.

Projevy obvykle vznikají náhle: únava a slabost při anémii, snadná tvorba modřin při nedostatku destiček a časté či závažné infekce při poruše bílé krevní řady. Akutní lymfoblastická leukemie je typická pro dětský věk (nejčastější dětská malignita), zatímco akutní myeloidní leukemie se vyskytuje u dospělých.

2.4 Chronické leukemie

Chronické leukemie tvoří buňky, které si částečně zachovaly schopnost zrání, takže do krve přecházejí relativně zralější, ale funkčně neúčinné elementy. Průběh je tedy pomalejší, často v řádu let, a nemoc může být dlouho málo nápadná.

Typické jsou plíživé obtíže, hyperviskózní syndrom (zvýšená hustota krve) s bolestmi hlavy, poruchami vidění nebo trombózami, později i známky útlumu kostní dřeně. Vyskytují se hlavně ve vyšším věku a některé z nich mohou časem progredovat do akutní leukemie.

2.5 Lymfomy - obecná charakteristika

Lymfomy jsou maligní nádory vycházející z lymfocytů. Nejčastěji vznikají v lymfatických uzlinách, ale přibližně třetina může vzniknout extranodálně, tedy mimo uzliny, například v orgánech GIT.

Typickým projevem je nebolestivé zvětšení uzlin a takzvané B symptomy, tedy noční pocení, úbytek hmotnosti a subfebrilie. Základní dělení je na B-lymfomy z B-lymfocytů, které jsou častější, a T-lymfomy z T-lymfocytů, které jsou vzácnější.

2.6 Vybrané typy lymfomů

Hodgkinův lymfom je typický zejména pro adolescenty a mladé dospělé a často se projevuje postižením nadklíčkových nebo mediastinálních uzlin. Další důležitý je difuzní velkobuněčný B-lymfom jako nejčastější agresivní lymfom vyššího věku a folikulární lymfom jako častý indolentní lymfom u dospělých. U dětského věku je významný T-lymfoblastický lymfom, který se často objevuje v předním mediastinu.

Praktická orientace - kdy myslet na hematologickou malignitu:

Typické varovné znaky	Možný význam
Nevysvětlitelná únava, bledost, dušnost	anémie nebo postižení kostní dřeň
Časté infekce, horečky, modřiny	útlum normální krvetvorby
Neobvykle zvětšené nebo bolestivé uzliny	lymfom nebo metastatické postižení
Noční pocení, hubnutí, subfebrilie	B symptomy, suspektní lymfom
Bolesti kostí a splenomegalie	možná leukemie nebo jiná hematologická malignita

Shrnutí

- Hematologické malignity dělíme na leukemie, které postihují kostní dřeň a krev, a lymfomy, které vycházejí z lymfocytů a často postihují lymfatické uzliny.
- Leukemie ničí normální kostní dřeň a vedou k pancytopenii, takže se kombinují projevy anémie, krvácivosti a infekcí.
- Akutní leukemie mají rychlý průběh a jsou tvořeny nezralými kmenovými buňkami (blasty), zatímco chronické leukemie probíhají pomaleji a tvoří relativně zralejší, ale nefunkční elementy.
- Lymfomy se typicky projevují nebolestivým zvětšením uzlin a B symptomy; základní dělení je na B- a T-lymfomy.
- Pro klinickou orientaci je důležité rozpoznat red flags, jako jsou nebolestivé uzliny, noční pocení, úbytek hmotnosti, modřiny nebo nevysvětlitelná únava.

3. Záněty a nádory lymfatických uzlin

Zvětšená lymfatická uzlina je častý klinický nález, a právě zde je důležitá základní orientace. Nejčastější příčinou je zánětlivá reakce, ale část případů představuje nádorové postižení, buď primární ve smyslu lymfomu, nebo sekundární jako metastáza nádoru vzniklého jinde.

3.1 Úloha lymfatické uzliny při zánětu

Lymfatická uzlina funguje jako filtr lymfy ze spádové oblasti a je důležitým místem imunitní odpovědi. Zachycuje cizorodé antigeny a podílí se na tvorbě protilátek a aktivaci dalších složek imunity.

Právě proto jsou uzliny při zánětlivých procesech často zvětšené - buď reaktivně, nebo přímo při vlastní lymfadenitidě.

3.2 Reaktivní lymfadenopatie a lymfadenitida

Reaktivní lymfadenopatie znamená, že uzlina reaguje na zánět ve spádové oblasti, aniž by byla sama přímo infikována. Prostá lymfadenitida znamená, že se cizorodé agens dostalo přímo do uzliny a vyvolalo v ní zánět.

Po odeznění původního onemocnění by se měla uzlina zpátky zmenšit. Nicméně někdy může přetrvávat zvětšení v podobě chronické reaktivní lymfadenopatie. To je důležité pro klinickou praxi, protože ne každá delší dobu zvětšená uzlina musí automaticky znamenat nádor.

3.3 Projevy a příčiny zánětlivě zvětšených uzlin

Zánětlivě změněná uzlina bývá zvětšená, měkká a bolestivá a může být přítomno i zarudnutí kůže nad uzlinou. Jako orientační hranice je často uváděna velikost nad 10 mm.

Typickými příčinami jsou infekty horních cest dýchacích s postižením krčních uzlin, zubní infekce se submandibulární lymfadenopatií nebo infekční mononukleóza s generalizovaným zvětšením uzlin.

3.4 Nádory lymfatických uzlin

Lymfatické uzliny jsou častým místem nádorového postižení. Sekundární nádory, tedy metastázy z jiných orgánů, jsou častější než primární nádory vznikající přímo v uzlině.

Příklady metastatického postižení zahrnují adenokarcinom prsu s postižením axilárních uzlin, adenokarcinom plic s mediastinálními uzlinami nebo dlaždicobuněčný karcinom tonzily s postižením krčních uzlin. Primární nádory uzlin představují hlavně lymfomy.

3.5 Klinický rozdíl mezi zánětlivou a nádorovou uzlinou

Zánětlivá uzlina bývá obvykle měkká, bolestivá a vzniká rychle v souvislosti s infekcí, zatímco nádorová uzlina je spíše tuhá, nebolestivá, perzistující a může být spojena s celkovými příznaky nebo známkami primárního nádoru. Toto rozlišení není absolutní, ale jako základní klinická orientace je velmi užitečné.

Vlastnost	Zánětlivá uzlina	Nádorová uzlina
Bolestivost	často bolestivá	většinou nebolestivá
Konzistence	měkká až elastická	tuhá
Vznik	rychlý, dny	spíše plíživý, týdny až měsíce
Kůže nad uzlinou	může být zarudlá	obvykle bez zánětlivých změn
Souvislost s infekcí	ano	obvykle chybí

Shrnutí

- Lymfatické uzliny reagují na záněty ve spádové oblasti a jejich zvětšení je nejčastěji způsobeno reaktivní lymfadenopatií nebo lymfadenitidou.
- Zánětlivě zvětšené uzliny bývají typicky měkké, bolestivé a často souvisejí s infekcí v okolí.
- Nádorové postižení uzlin může být sekundární ve formě metastáz nebo primární při lymfomu.
- Nádorová uzlina bývá spíše tuhá, nebolestivá a přetrvávající; pozornost vzbuzuje zejména v kombinaci s B symptomy nebo známkami primárního nádoru.