



KONTINUIRANA EDUKACIJA

PERNICIOZNA ANEMIJA

Anaemia pernicioosa

Autor

SANELA JOUARA

lab. tehničar

Mentor

ZINETA SALKOVIĆ

dipl. ing. MLD

ANEMIJA

Anemija je stanje koje predstavlja smanjenje broja eritrocita u krvi, koje je praćeno i smanjenjem hemoglobina i hematokrita ispod normalnih vrijednosti. Ta stanja su praćena poremećenom ravnotežom između stvaranja eritrocita i hemoglobina u koštanoj srži i njihovog iščezavanja iz krvi.

Pri tome sniženje hemoglobina i eritrocita nije uvijek paralelno.



PODJELA ANEMIJA

Brojne su podjele anemija, a najviše se upotrebljavaju :

- **MORFOLOŠKE PODJELE**
(obojenost, veličina eritrocita)
- **ETIOLOŠKE PODJELE**
(prema uzročniku koji izaziva anemiju)

Kod morfološke podjele anemije se dijele u dvije velike grupe:

- **NORMOHROMNE ANEMIJE**
- **HIPOHROMNE ANEMIJE**

PODJELA ANEMIJA

Svaka od ovih grupa se na osnovu veličine eritrocita dijeli na:

- **NORMOCITNE ANEMIJE**
- **MIKROCITNE ANEMIJE**
- **MAKROCITNE ANEMIJE**

U etiološkoj podjeli anemija imamo sedam velikih grupa anemija.

- **ANEMIJA IZAZVANA POREMEĆAJEM MATIČNE ČELIJE HEMATOPOEZE**
- **SIDEROPENIJSKE ANEMIJE**
- **SIDEROBLASTNE ANEMIJE**
- **MEGALOBLASTNE ANEMIJE**
- **HEMOLIZNE ANEMIJE**
- **ANEMIJE U HRONIČNIM BOLESTIMA**
- **MIJELOFTIZNE ANEMIJE**

PERNICIOZNA ANEMIJA

(Addison-ova anemija, Biermer-ova anemija)

Perniciozna anemija je najčešći oblik megaloblastne anemije a uslovljen je nedostatkom vitamina B₁₂.

Do nedostatka ovog vitamina dolazi zbog odsustva unutrašnjeg (intrinzičnog) faktora (UF) želudačanog soka ili izostanka njegovog djelovanja i koji omogućava samu resorpciju vitamina B₁₂.

Oboljeli od perniciozne anemije imaju atrofiju sluzokože želuca.

Odsustvo lučenja unutrašnjeg faktora u pernicioznoj anemiji je posljedica autoimunog poremećaja.

PERNICIOZNA ANEMIJA

Unutrašnji faktor je glikoprotein kojeg sintetiziraju želučane parijetalne stanice i koji ne podliježe kataboličkom djelovanju proteaza.

U krvi oboljelih postoje antitijela protiv parijetalnih ćelija epitela sluzokože želuca, kao i antitijela protiv unutrašnjeg faktora.

Zbog odsustva unutrašnjeg faktora u želudačnom soku ili zbog njegovog inaktivisanja djelovanjem antitijela, vitamin B₁₂ iz hrane se ne apsorbuje u cirkulaciju.

Ovu anemiju prati usporena replikacija DNA, usporene diobe ćelije, remećenje sazrijevanja u eritrocitopoezi, granulocitopoezi i trombocitopoezi uz dominaciju megaloblastne eritropoeze.

UZROCI PERNICIOZNE ANEMIJE

Najčešći uzroci perniciozne anemije su:

- Genetski smanjeno stvaranje unutrašnjeg faktora
- Stvaranje defektnog unutrašnjeg faktora
- Destrukcija ili atrofija parijetalnih ćelija
- Djeinstvo antitijela prema unutrašnjem faktoru

U većini slučajeva može se reći da je perniciozna anemija autoimuna bolest zbog prisustva antiparijetalnih antitijela i antitijela prema unutrašnjem faktoru.

PATOGENEZA

Osnovni patogenetski markeri perniciozne anemije su :

- **Genetski mehanizmi**
- **Imunološki mehanizmi**

Genetski mehanizmi doprinose atrofiji želudačne sluzokože sa gubljenjem parijetalnih ćelija.

U prilog tome govori i česta pojava bolesti unutar porodice oboljelog kao i veća učestalost u osoba krvne grupe A.

Iako je perniciozna anemija otkrivena u pripadnika svih ljudskih rasa, ona je najučestalija među stanovnicima sjeverne Evrope naročito u životnom dobu poslije 50 godina.

PATOGENEZA

Autoimuna priroda se potvrđuje prisustvom antiparijetalnih antitijela i antitijela prema unutrašnjem faktoru, a postoji i udruženost sa drugim autoimunim oboljenjima (tireotoksikoza , Haschimotov tiroiditis, vitiligo, hipoparatireodizam).

Oko 90 % bolesnika sa pernicioznom anemijom ima cirkulirajuća antiparijetalna antitijela, a antitijela prema unutrašnjem faktoru (UF) su specifičnija i susreću se u oko 60 % pacijenata.

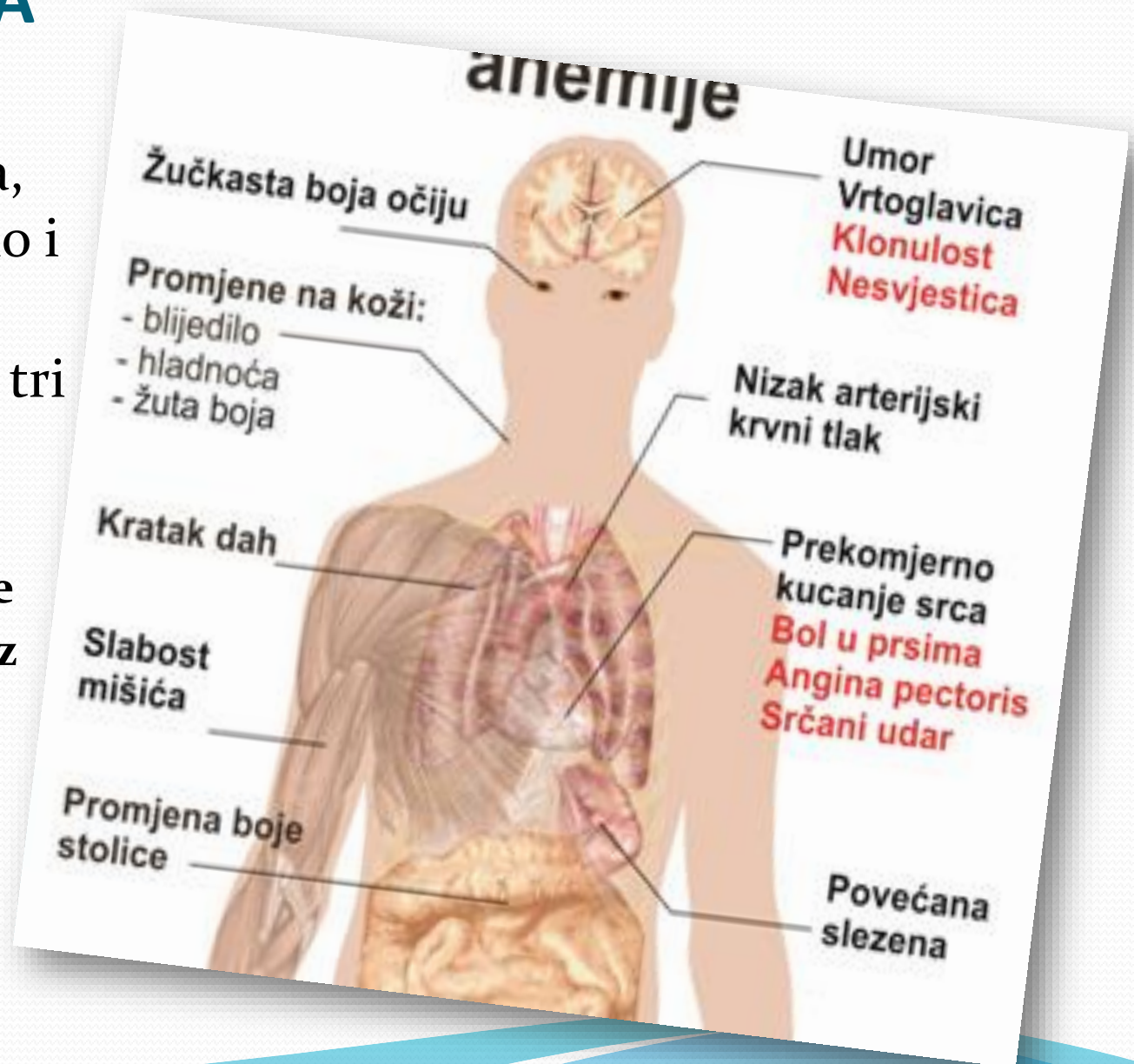
Smatra se da se antiparijetalna antitijela vezuju za membranu parijetalnih ćelija, što dovodi do njihove destrukcije i nastanka perniciozne anemije.

KLINIČKA SLIKA

Bolest je podmukla, razvija se postepeno i sporo napreduje.

Bolest karakterišu tri grupe simptoma :

- Simptomi anemije
- Simptomi vezani uz probavni sistem
- Neurološki simptomi

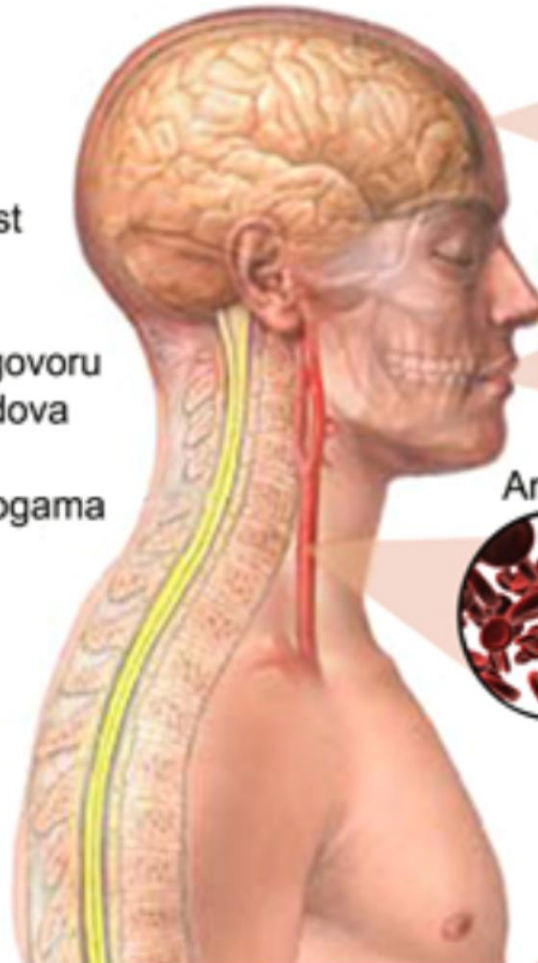


Simptomi nedostatka Vitamina B12

Neurološki poremećaji:

- osjetljivost i slabost
- smanjeni refleksi
- smanjeni osjeti
- teškoće u hodu i govoru
- grčevito trzanje udova
- bolovi u leđima
- trnci u rukama i nogama

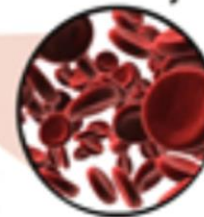
Neugodan miris tijela



Suha, lomljiva kosa koja brzo sijedi



Bolan jezik



Anemija i simptomi anemije:

- umor
- sklonost krvarenju
- bljedoća
- bolovi u trbuhu,
- razdražljivost i depresija



Oštećenje sluznice probavnog sistema

UČESTALOST

Perniciozna anemija pogađa jednu na 2500 osoba. Podjednako je zastupljena i kod žena i kod muškaraca.

Rjeđe se javlja ispod 40-te godine života.

Ako imate bliskog rođaka kod koga je ustanovljen nedostatak unutrašnjeg faktora prijeti vam natprosječna opasnost da ćete se razboljeti od iste bolesti.

DIJAGNOSTIČKI PROTOKOL

- Dijagnostički protokol kod perniciozne anemije obuhvata sljedeće:

1. CILJANI ANAMNESTIČKI PODACI:

- Deficit vitamina B₁₂ u ishrani
- Poremećaj organa za varenje
- Prisustvo trudnoće ili neoplazme
- Promjena lijekova koji dovode do megaloblastne anemije

2. KLINIČKI NALAZ KOJI OBUHVATA SIMPTOME I ZNAKOVE MEGALOBLASTNE ANEMIJE:

- Hematološki nalaz koji obuhvata standardne hematološke markere
- Biohemijske markere

DIJAGNOSTIČKI PROTOKOL

- Markeri hemolize
- Imunološki markeri (antiparijetalna antitijela, antitijela prema unutrašnjem faktoru)

3. DOPUNSKI HEMATOLOŠKI MARKERI:

- Serumna vrijednost vitamina B₁₂
- Vrijednost folata u serumu i eritrocitima
- Homocistein
- Metilmalonska kiselina
- Schillingov test
- Endoskopski i histološki pregled želudačne sluzokože
- Pregled želudačanog soka
- Terapijski test sa vitaminom B₁₂

LABORATORIJSKI NALAZI

Perniciozna anemija u odmaklom stadiju bolesti odlikuje se nesrazmjerno većim smanjenjem broja eritrocita nego hemoglobina jer njegova sinteza u megaloblastima nije poremećena.

Međutim, kod izrazito težih oblika anemije hemoglobin može biti niži od 80 g/l.

U perifernoj krvi se nalaze megalociti (veliki ovalni eritrociti koji imaju $MCV > 100 \text{ f/l}$).

Postoji izražena anizocitoza, poikilocitoza.

Broj retikulocita je normalan što pri postojanju anemije ukazuje na smanjenu regenerativnu sposobnost.

Prisutna je leukocitopenija sa granulocitopenijom, ali su vrijednosti rijetko niže od $2,0 \times 10^9/\text{L}$.

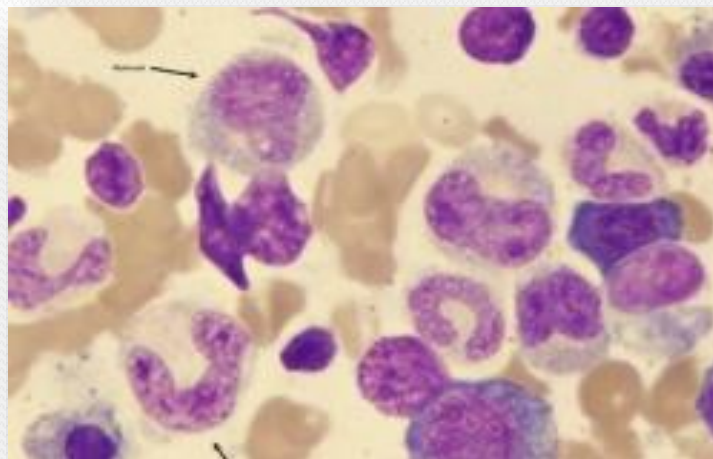
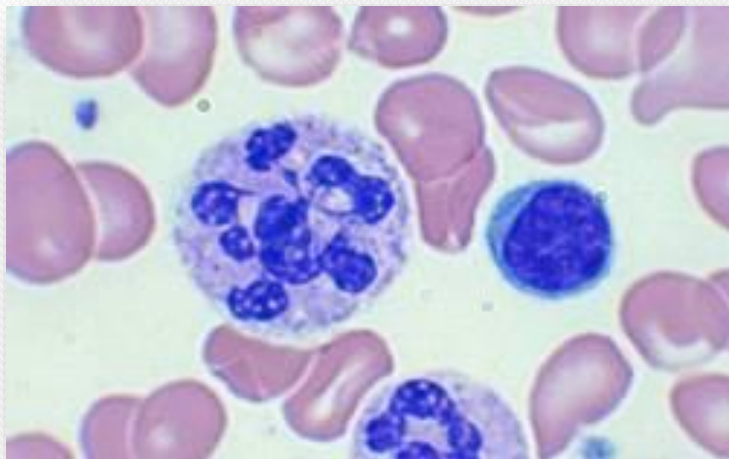
LABORATORIJSKI NALAZI

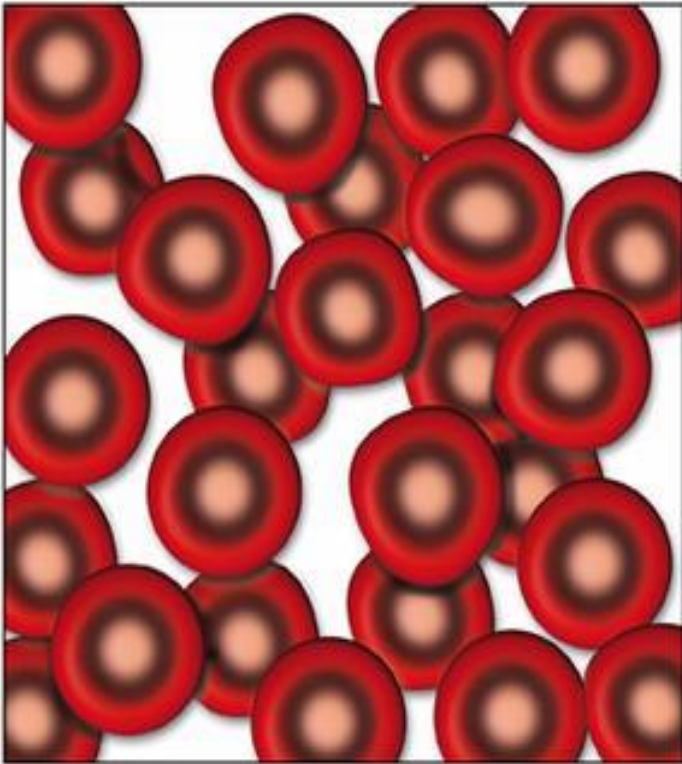
Trombocitopenija je najčešća ispod $100 \times 10^9/L$.

Koštana srž je hipercelularna sa umnoženim eritroblastima, tipa megaloblasta.

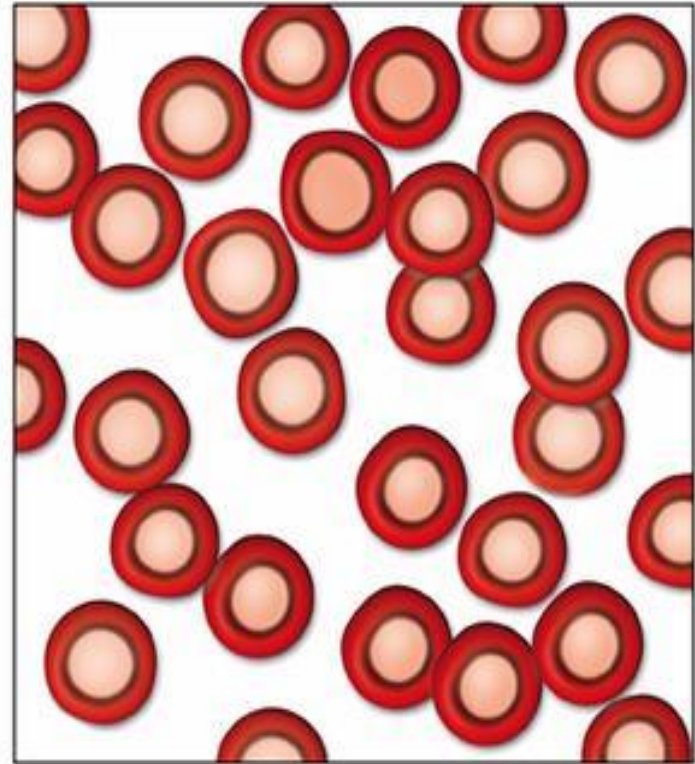
Sideroblasti su u koštanoj srži povećani i do 100 %.

U granulocitnoj lozi zapažaju se džinovski metamijelociti i hipersegmentirani granulociti, a megakariociti su hiperploidni.








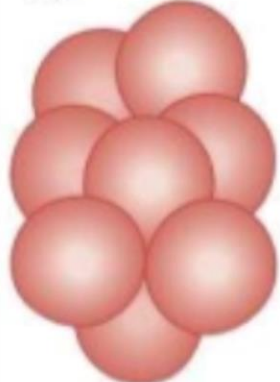










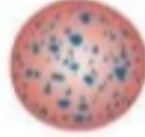




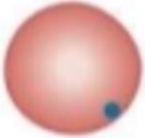








Normal erythrocytes



Hypochromic erythrocytes
containing less haemoglobin

RED BLOOD CELL MORPHOLOGY

Size variation	Hemoglobin distribution	Shape variation		Inclusions	Red cell distribution
Normal 	Hypochromia 1+ 	Target cell 	Acanthocyte 	Pappenheimer bodies (siderotic granules) 	Agglutination 
Microcyte 	2+ 	Spherocyte 	Helmet cell (fragmented cell) 	Cabot's ring 	
Macrocyte 	3+ 	Ovalocyte 	Schistocyte (fragmented cell) 	Basophilic stippling (coarse) 	
Oval macrocyte 	4+ 	Stomatocyte 	Tear drop 	Howell-Jolly 	
Hypochromic macrocyte 	Polychromasia (Reticulocyte) 	Sickle cell 	Burr cell 	Crystal formation	
				HbSC 	HbC 

LABORATORIJSKI NALAZI

U serumu je smanjena koncentracija vitamina B₁₂, a folati su normalni. Poremećaj resorpcije vitamina B₁₂ dokazuje se Schillingovim testom.

Željezo i feritin u serumu su povećani sa većim stepenom zasićenja transferina 70-100 %.

U serumu većine bolesnika se mogu dokazati antiparijetalna antitjela.

Želudačana sekrecija je smanjena.

Gastroskopski pregled otkriva atrofični gastritis.

U serumu se povećava vrijednost bilirubina i LDH zbog povećane hemolize megalocita i megaloblasta.

Smanjenje su vrijednosti triglicerida i holesterola, a mogu biti i smanjeni imunoglobulini.

Vrijednosti MCV, MCH, MCHC su povećane.

Prisutnost unutrašnjeg faktora (UF) i solne kiseline u želučanom soku isključuju dijagnozu perniciozne anemije.

ŽELJEZO (Fe)

Željezo se u našem organizmu apsorbuje u probavnom traktu, a najviše u duodenumu. Bez željeza se ne može stvarati hemoglobin, a bez hemoglobina se ne mogu stvarati ni kvalitetni eritrociti.

Željezo koje se u organizam unese hranom je uglavnom trovalentno (feri -željezo).

U kiselom mediju želuca ono se reducira iz feri-željeza u fero-željezo.

Željezo se fiziološki uvijek veže za specifične proteine pri čemu se stvaraju spojevi željeza i proteina (proteinski kompleksi).

Iz lumena crijeva protein mukoze crijeva (apoferitin) preuzima željezo i predaje ga proteinu plazme transferinu koji ga odvodi svim stanicama.

U spoju sa specifičnim proteinima nastaje: hemoglobin, mioglobin, feritin, hemosiderin, razni enzimi itd.

METODA ODREĐIVANJA ŽELJEZA

U kiseloj sredini (pH=4,5) i u prisutnosti surfaktanta željezo se oslobodi proteinskog nosača transferina.

U drugoj fazi reakcije željezo se reducira askorbinskom kiselinom i prelazi u Fe⁺⁺ i pod djelovanjem ferena (3-(2-piridil)-5,6-bis2-(5-furil sulfonska kiselina)-1,2,4-triazin, dinatrijeve soli) daje kompleks Fe⁺⁺-Feren čija je apsorbanza direktno proporcionalna koncentraciji željeza.

Metoda je bihromatska, apsorbanza se mjeri na 600 i 700 nm.

Fe⁺⁺⁺-Transferin



Fe⁺⁺⁺ +Transferin

2Fe⁺⁺⁺ +askorbinska kiselina



Fe⁺⁺ +dehidroaskorbinska kiselina +2H⁺

Fe⁺⁺ + 3 Feren



Fe⁺⁺-Feren₃ kompleks

TRANSFERIN

Transferin je transportni protein plazme koji omogućava prenošenje željeza do jetre i ćelijskih skladišta.

Sniženo Fe u krvi → povećana sinteza transferina.

Povećano Fe u krvi → smanjena sinteza transferina.

Normalno je $\frac{1}{3}$ željeza vezana za transferin, dok su preostale $\frac{2}{3}$ slobodne za dodatno vezivanje željeza.

TRANSFERIN

TIBC-UKUPNI KAPACITET VEZIVANJA ŽELJEZA (TOTAL IRON- BINDING CAPACITY)

je maksimalna koncentracija željeza koju transferin može da veže.

Njegovo određivanje ima veliki značaj kod raznih vrsta anemija.

UIBC-SLOBODNI KAPACITET VEZIVANJA ŽELJEZA (UNSATURATED IRON-BINDING CAPACITY)

predstavlja količinu željeza koja još može da se veže za transferin i pored količine koja je vezana za njega.

U suštini to je količina slobodnog transferina.

$$\text{TIBC} = \text{UIBC} + \text{Fe u krvi}$$

FERITIN

Feritin je kompleksni spoj željeza i apoferitina i predstavlja skladišne rezerve željeza u jetri.

Kada su količine dostupnog željeza nedovoljne, ono se oslobađa iz feritina, zalihe željeza se smanjuju i nivo feritina opada.

Obzirom da feritin predstavlja depo željeza kao takav ima izvanredan klinički značaj u anemijama sa deficitom željeza i anemijama u hroničnim bolestima.

Feritin je reaktant akutne faze. Njegova se koncentracija povećava kod infekcija, autoimunih bolesti kao i kod nekih oblika karcinoma.

Određivanje koncentracije feritina vrši se metodom **heterogene nefelometrije**.

Nefelometrija je optička metoda kojom se mjeri intezitet svjetlosti rasute od strane čestica suspendovanih u fluidu ili makromolekula u rastvoru.

FERITIN

Bazirana je na principu da razblažena suspenzija malih čestica rasipa svjetlost (obično lasersku svjetlost) propuštenu kroz nju umjesto da je jednostavno apsorbuje. Količina rasute svjetlosti se mjeri i poredi sa rasutom količinom standardne disperzije.

Za razliku od turbidimetrije, mjerenje intenziteta svjetlosti se vrši pod uglom u odnosu na pravac izvora svjetlosti.

METODA ODREĐIVANJA KRVNIH ČELIJA NA HEMATOLOŠKOM BROJAČU CELL-DYN 3200

Hematološki analizator Ceel-dyn 3200 koristi tečnu citometrijsku tehniku za određivanje kompletne krvne slike i diferencijalne formule.

Princip ove tehnike je da obojene ćelije dispergovane u tečnom mediju prolaze kroz snop laserske svjetlosti, a rasipanje svjetlosti se mjeri iz dva različita ugla.

Aparat, uzimajući u obzir veličinu ćelija, obojenost i neobojenost, kao i intenzitet obojenja, automatski izračunava rezultate WBC, RBC, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT.

**METODA ODREĐIVANJA KRVNIH
ĆELIJA
NA HEMATOLOŠKOM BROJAČU CELL-
DYN 3200**

$$\mathbf{HCT = (RBC \times MCV) / 10}$$

$$\mathbf{MCH = (HGB / RBC) \times 10}$$

$$\mathbf{MCHC = (HGB / HCT) \times 10}$$

Na aparatu se hemoglobin mjeri spektrofotometrijom. Kad je nalaz krvne slike abnormalan treba pregledati razmaz periferne krvi. Kod anemičnih bolesnika bitno je i odrediti broj retikulocita jer time dobivamo uvid u sposobnost koštane srži da stvara zrele eritrocite kao i samu učinkovitost terapije u liječenju bolesti. U tim situacijama se u razmazu često nađu morfološke abnormalnosti koje ne mogu otkriti automatski brojači. Ni jedna obrada anemije nije potpuna bez pregleda razmaza periferne krvi, jer se tim nalazom može otkriti uzrok anemije.

LIJEČENJE PERNICIOZNE ANEMIJE

Bolest je hroničnog toka i dovodi do smrti ako se ne liječi. Liječenje se provodi primjenom vitamina B₁₂.

Dnevna potreba za vitaminom B₁₂ je **2,5 µg**.

U početnoj fazi liječenja daje se parenteralno **100 µg** vitamina B₁₂ dnevno.

Ukoliko postoje izraženi neurološki simptomi doza je **1000 µg** dnevno tokom nedelju dana, a zatim u istoj dozi jedanput nedeljno kroz četiri nedelje odnosno do normalizacije krvne slike.

Faza održavanja je jedanput mjesečno do kraja života u istoj dozi.

Desetak dana po početku terapije vitaminom B₁₂ dodaje se i preparat željeza.

LIJEČENJE PERNICIOZNE ANEMIJE

Učinak liječenja se očituje veoma brzo. Najbolji pokazatelj oporavka je porast broja retikulocita u perifernoj krvi, tzv. **retikulocitna kriza**.


Poslije postizanja retikulocitne krize povećava se i hematokrit, hemoglobin a i broj eritrocita.

Nakon 1-2 mjeseca vrijednost eritrocita i hemoglobina se normalizira.

Već 6-8 sati nakon prve doze vitamina B₁₂ smanjuje se broj megaloblasta.

Poslije 24-48 sati izgled koštane srži je normalan.

Simptomi anemije kao i simptomi vezani uz probavni trakt u cijelosti se normaliziraju, dok se neurološki simptomi samo poboljšaju i prestaju se pogoršavati.



Anemija je najčešći poremećaj krvnih loza i jedno od najčešćih patoloških stanja, jer se u nekom obliku javlja gotovo u svakoj ljudskoj bolesti.

Stoga u najvećem broju slučajeva anemiju ne treba shvaćati kao posebnu dijagnozu, nego kao klinički znak, putokaz koja vodi prema postavljanju dijagnoze osnovne bolesti.

A photograph of a fluffy golden retriever puppy and a small tabby kitten sitting together in a grassy field with pink flowers. The puppy is on the right, looking directly at the camera, and the kitten is on the left, looking slightly to the left. The background is a soft-focus green field with several bright pink flowers.

HVALA ZA VAŠU
PAŽNJU