

Projekt sponzorován z fondů FRVŠ
2334/2010 – G3



Anémie

Barbora Ludíková
Dagmar Pospíšilová

Dětská klinika – Fakultní nemocnice Olomouc
Lékařská fakulta – Univerzita Palackého v Olomouci

Copyright LF UPOL

Definice anémie

- ❑ Patologický stav charakterizovaný snížením hemoglobinu (Hb) pod fyziologickou mez pro daný věk a pohlaví s ohledem na nadmořskou výšku, stav a rasu
- ❑ Hb a Hct mohou být změněny v důsledku odchylek cirkulující plazmy



těhotenství, hypersplenismus –
relativní anémie



dehydratace, Addisonova choroba
normální hodnoty i přes anémii

Epidemiologie

- ❑ Patří k nejčastějším onemocněním vůbec
- ❑ Nutriční anemie až 30% světové populace

Klinika:

potíže odvozené od poruchy prokrvení tkání a zásobení kyslíkem

Příznaky:

- ❑ Subj.: únavnost, slabost, dušnost, palpitace, závratě
- ❑ Obj.: bledost, otoky, splenomegalie, popřípadě dle typu – icterus

Poznámky

- ❑ Klinické potíže– závisí na typu a stupni anémie a na vyvolávajícím onemocnění
- ❑ Součást jiných patologických stavů–důsledek základního onemocnění (krevní ztráty, onemocnění ledvin, porucha funkce kostní dřeně..atd.)
- ❑ Počet erytrocytů – může být normální dokonce i zvýšený při snížené hodnotě hemoglobinu

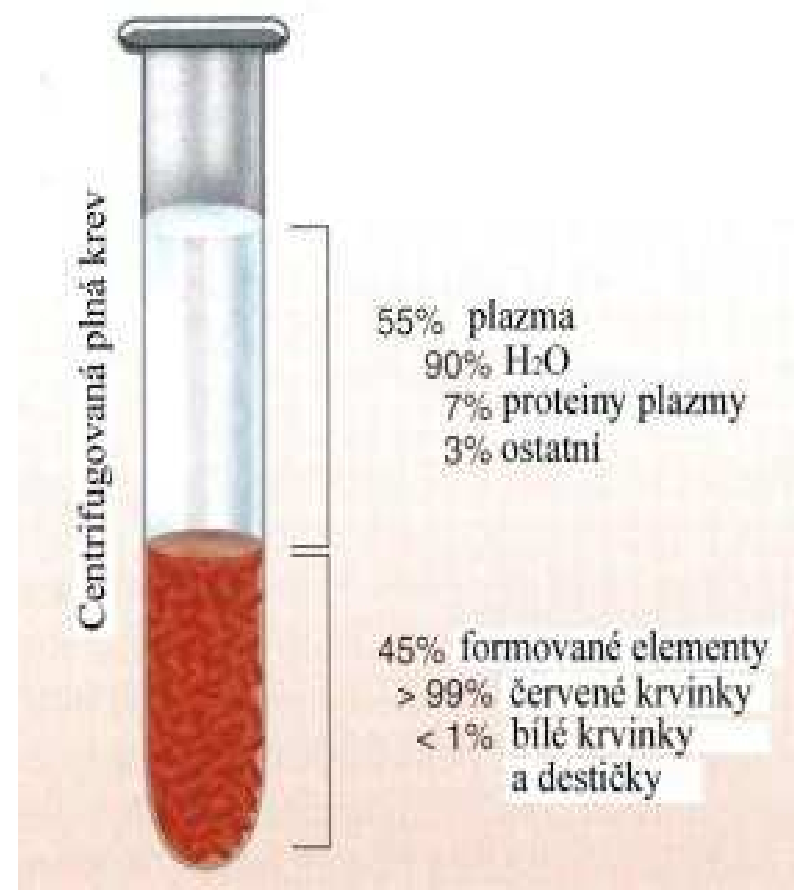
Anemický syndrom (AS)

- ❑ Soubor subjektivních příznaků a klinických projevů, které jsou důsledkem poruchy v zásobování tkání kyslíkem
- ❑ Vzniká v důsledku hypoxie podmíněné poklesem hodnoty hemoglobinu, který způsobuje pokles transportní kapacity krve pro kyslík

Tíže a rozvoj projevů AS závisí na tíži anémie, rychlosti vzniku, na věku, stavu kardiovaskulárního aparátu a charakteru a závažnosti event. dalších onemocnění

Hematokrit

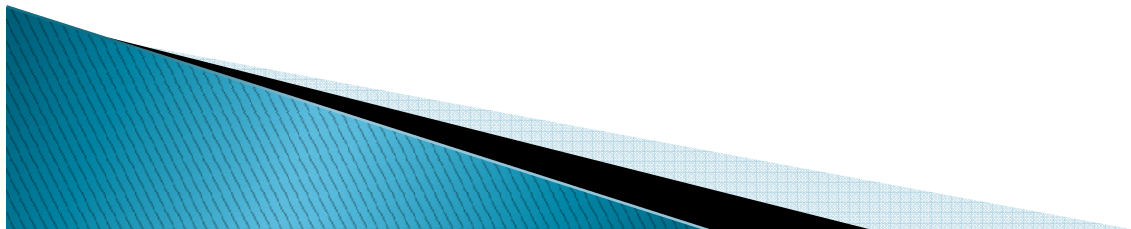
- ❑ Téměř polovina objemu krve je tvořena erytrocyty (ERY)
- ❑ Tato hodnota v % se nazývá hematokrit
- ❑ Fyziologické hodnoty:
u mužů: 45%, u žen: 40%



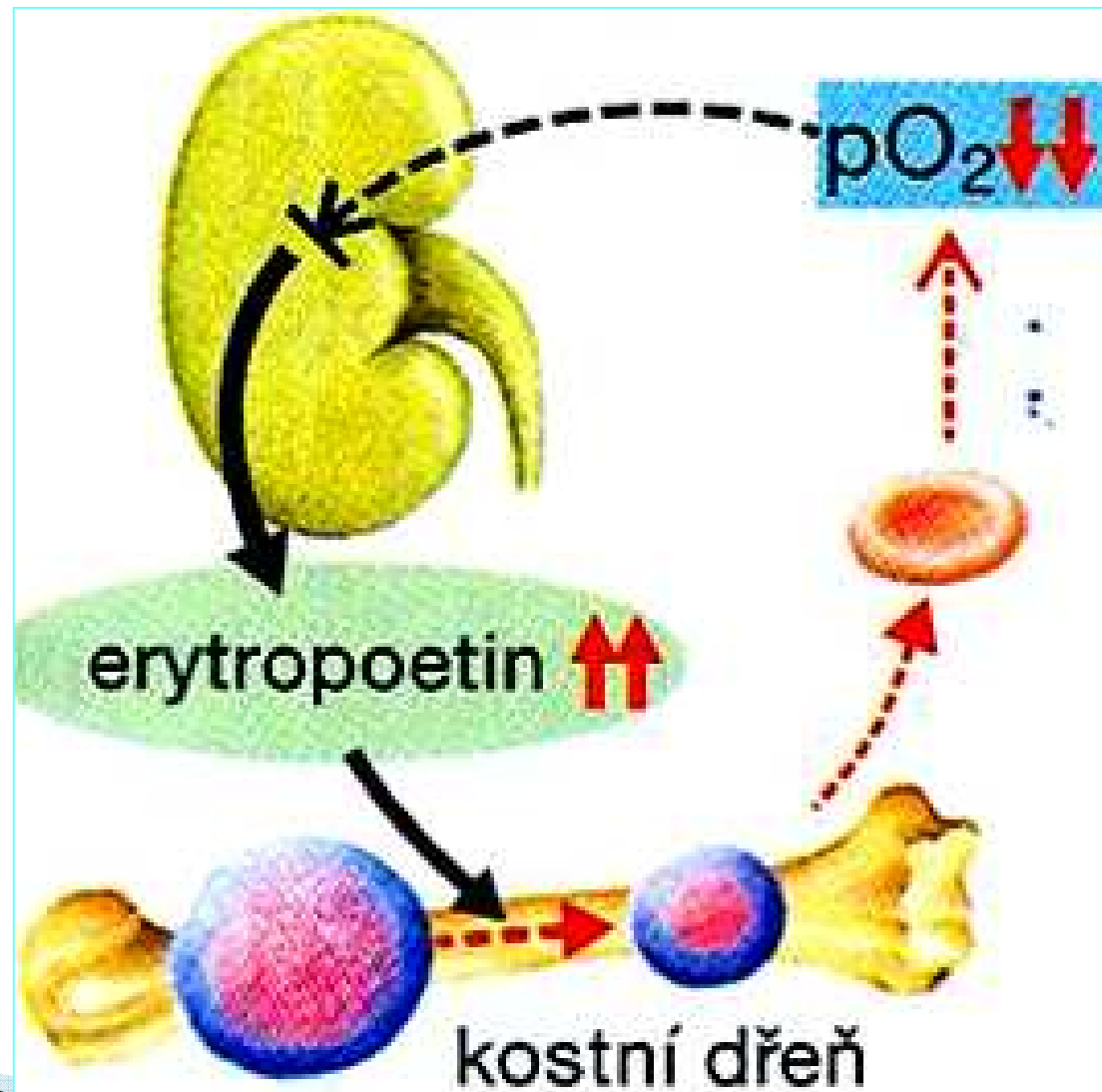
Zdroj: internetový vyhledávač
<http://is.muni.cz/elportal/estud/fsps/js07/fyzio/texty/ch05s03.html>

Erythropoetin (EPO)

- ❑ hormon regulující produkci ERY
- ❑ který vzniká v ledvinách
- ❑ Vyplavuje se při malém prokrvení ledvin (nedostatek O₂)
- ❑ stimuluje kostní dřeň, zvyšuje tvorbu erytrocytů
- ❑ zneužívá se jako DOPING



Erythropoietin



Zdroj: internetový vyhledavač – www.google.com-
MUDr. Vladimír Compeľ

Prezentace: Krev-Imunita,

Hemoglobin

- ❑ Složení Hb:
- ❑ bílkovina **HEM** (prostetická složka+Fe) a **globin**
- ❑ Na železo se váže O₂
- ❑ Vazba volná
- ❑ Kyslík se uvolňuje v plicích nebo tkáních difuzí
- ❑ 100ml krve : obsahuje průměrně 16 g Hb (1 litr krve = 160g Hb)

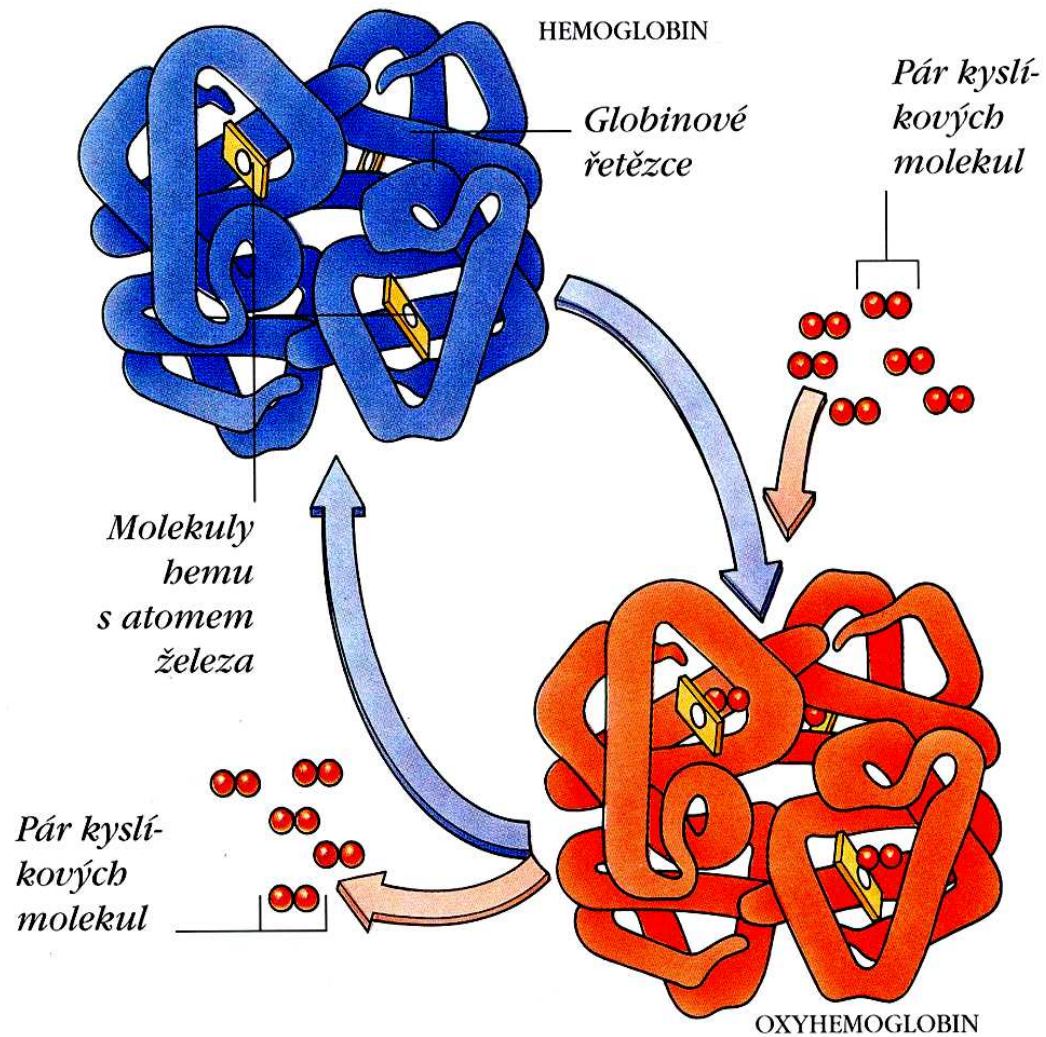
Syntéza hemoglobinu

- ❑ V prvních dvou týdnech gestace –erytroblasty žloutkového vaku syntetizují embryonální globinové řetězce epsilon a zeta – tvoří primitivní hemoglobin–GOWER ($\zeta_2\epsilon_2$)
- ❑ α γ – produkovány ve žloutkovém vaku minimálně
- ❑ Jsou tvořeny další dva embryonální hemoglobiny–Portland($\zeta_2 \gamma_2$) a Gower ($\alpha_2\epsilon_2$)
- ❑ V průběhu vývoje– ζ nahrazeny α a ϵ nahrazeny γ – fetální Hb
- ❑ Přesmyk k fetálnímu hemoglobinu ($\alpha_2\gamma_2$) není synchronní
- ❑ Embryonální i fetální – Hb Vysoká afinita ke kyslíku

Syntéza hemoglobinu

- ❑ Migrace pluripotentní kmenové buňky ze žloutkového vaku do jater – zvýšená tvorba fetálního hemoglobinu a zahájení syntézy β řetězců
- ❑ 12. a 13. týden nitroděložního života – HbF již 90 – 100% hemoglobinu fetu
- ❑ β řetězce tvoří asi 20% řetězců plodu ve 40. týdnu gestace
- ❑ Postnatálně se syntéza fetálního hemoglobinu snižuje
- ❑ Produkce β řetězců stoupá – v 6.–9. týdnu postnatálního života dosahuje hodnoty dospělých

Hemoglobin



Zdroj: internetový vyhledávač – www.google.com – Prezentace: Krev –
Imunita, MUDr. Vladimír Compeľ

Druhy hemoglobinu

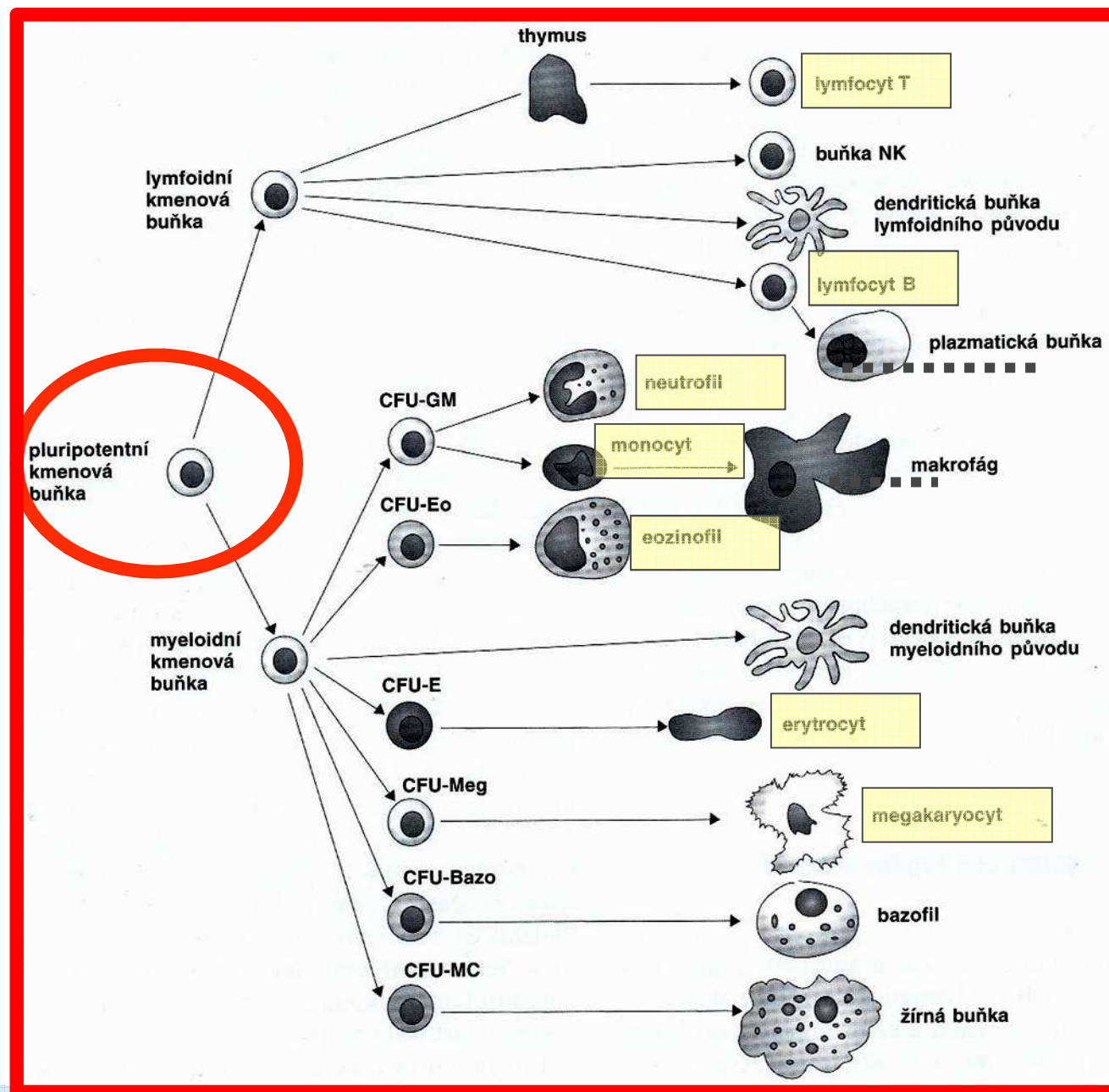
- ❑ 1. karbAMINOhemoglobin = Hb s navázaným CO_2
– odkysličená krev
- ❑ 2. OXYhemoglobin = Hb s navázaným O_2
okysličená krev
- ❑ 3. karbOXYhemoglobin = Hb s navázaným CO
(oxidem uhelnatým – otravy při topení pevnými palivy)
- ❑ 4. METHemoglobin = HB s navázaným Fe_3 –
vzniklé oxidací Fe_2

Vývoj krvetvorby

- ❑ Během nitroděložního života – 2 stádia krvetvorby
- ❑ 1.stádium – **extraembryonální**– lokalizované do žloutkového vaku– již v prvních 2týdnech gestace – charakter téměř čisté erythropoezy
- ❑ 2. stádium – **intraembryonální a fetální** – lokalizované do převážně do jater

Vývoj krvetvorby

- ❑ Od 3. trimestru – nástup dřevné krvetvorby
- ❑ Kostní dřev po porodu hlavní místem krvetvorby
- ❑ U novorozenců a kojenců – kostní dřev ve všech kostních dutinách
- ❑ S přibývajícím věkem – v plochých kostech: sternum, pánev, epifýzy dlouhých kostí, obratle, lebka
- ❑ Aktivní kostní dřev – nahrazována tukovou
- ❑ Při zvýšené krvetvorbě – zvýšení objemu hemopoetické tkáně – nahrazuje tukové buňky ve dřevu



Zdroj: internetový vyhledávač – www.google.com – Prezentace: Krev-
Imunita, MUDr. Vladimír Compeľ

Regulační faktory hematopoezy

souhra působení faktorů autokrinních, parakrinních a endokrinních

- endokrinní

 - erythropoetin (ledviny)

 - trombopoetin (játra)

- para-/autokrinní

 - hematopoetické

 - růstové faktory (cytokiny)

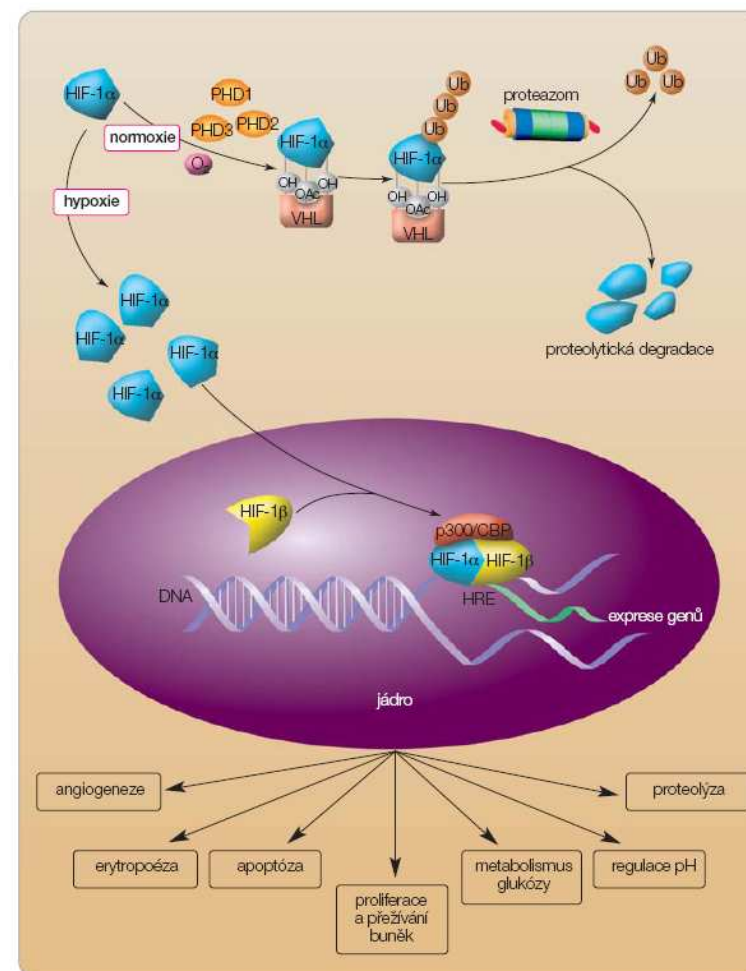
 - produkovány buňkami stromatu

 - např. CSFs (colonystimulating

 - factors),

 - interleukiny, chemokiny, ...

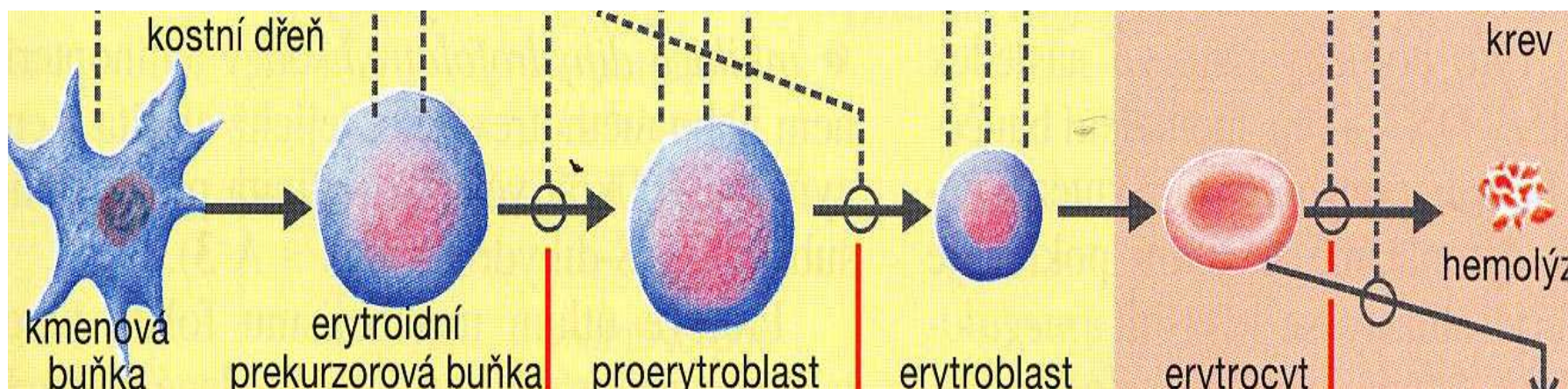
Zdroj: internetový vyhledavač – www.google.com - images -
<http://www.remédia.cz/Images/Articles/Main/vtextu20071201070518.jpg&imgrefurl=http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Hematologie/Molekularni-farmakologie-latek-stimulujících-erytropoezu>



Obr. 3 Schematické znázornění regulace syntézy erythropoetinu. Hlavní roli v regulaci syntézy erythropoetinu hraje transkripční faktor indukovatelný hypoxií, tzv. HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1). HIF-1 α je při hypoxii schopen proniknout do jádra ledvinné buňky, zde dimerizovat s podjednotkou β a v promotorové oblasti cílových genů rozpoznat a navázat se na specifickou sekvenci, tzv. responzivní element (HRE – hypoxia-responsive element). Navázáním na responzivní element spustí HIF-1 transkripci genů ležících za daným promotorem. HIF-1 je při hypoxii schopen aktivovat expresi celé řady genů a jedním z nich je i gen kódující erythropoetin. V případě normoxie je HIF-1 za katalýzy prolyl-hydroxylázy (PHD) oxidován a následně degradován ubiquitinovým/proteazomovým systémem.

Ub – ubiquitin; p300/CBP – komponenty transkripčního komplexu

Erytropoeza



Zdroj: internetový vyhledavač – www.google.com - Prezentace: Krev-Imunita,
MUDr. Vladimír Compeľ

Erythropoeza – proerytroblast

- ❑ Velikost: 14–19 μm
- ❑ Úzká cytoplasma, bazofilní
- ❑ Vysoký obsah RNA
- ❑ Při zrání bazofilie ustupuje
- ❑ Ve zralé krvi – vysoká afinita ke kyselým barvivům – eosinu
- ❑ Jaderňý chormatim – jemný, drobné hrudky, jedno nebo několik jadérek

Erythropoeza – proerythroblast



Erythropoeza – basofilní erytroblast

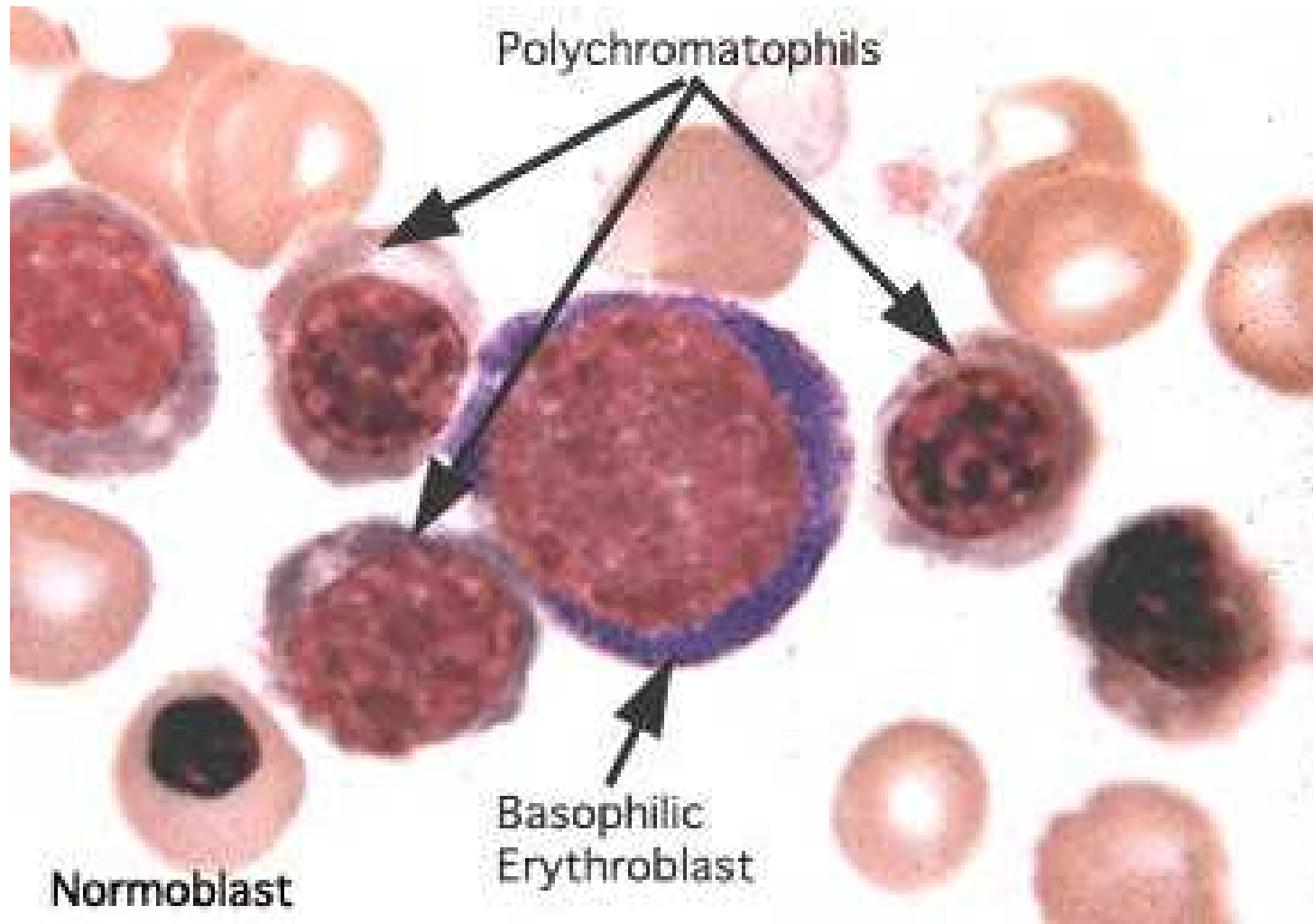
- ❑ Menší než pronormoblast
- ❑ Velikost: 12–17 μm – v průměru
- ❑ Bazofilní cytoplazma
- ❑ Jádro temně fialové
- ❑ Chromatin hrubší
- ❑ Jadérko chybí

Erytropoeza – polychromatofilní erytroblast

- ❑ velikost: 12–15um
- ❑ Cytoplazma méně bazofilní
- ❑ Jádro– hrubší struktura, více zralé
- ❑ Chromatin – modročerný, řídký a hrudkovitý
- ❑ Nad jedním pólem jádra– světlejší okrsek

Erytropoeza

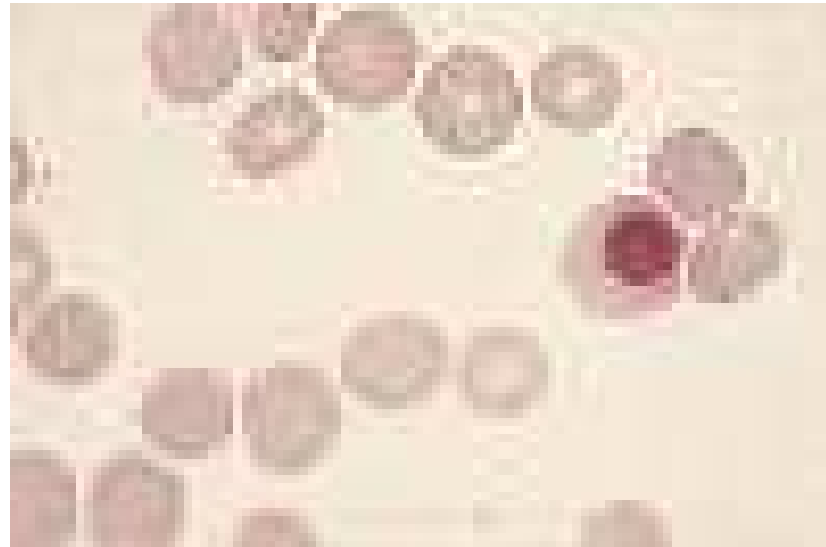
bazofilní a polychromatofilní erythroblast



Erytropoeza – oxyfilní normoblast

- ❑ Velikost: menší, 8–12 μm
- ❑ Cytoplazma téměř kompletně vyplněna hemoglobinem, zbarvena červeně – eosinofilní
- ❑ Chromatin jádra kondenzovaný, tmavý, homogenní, označovaný jako pyknotický

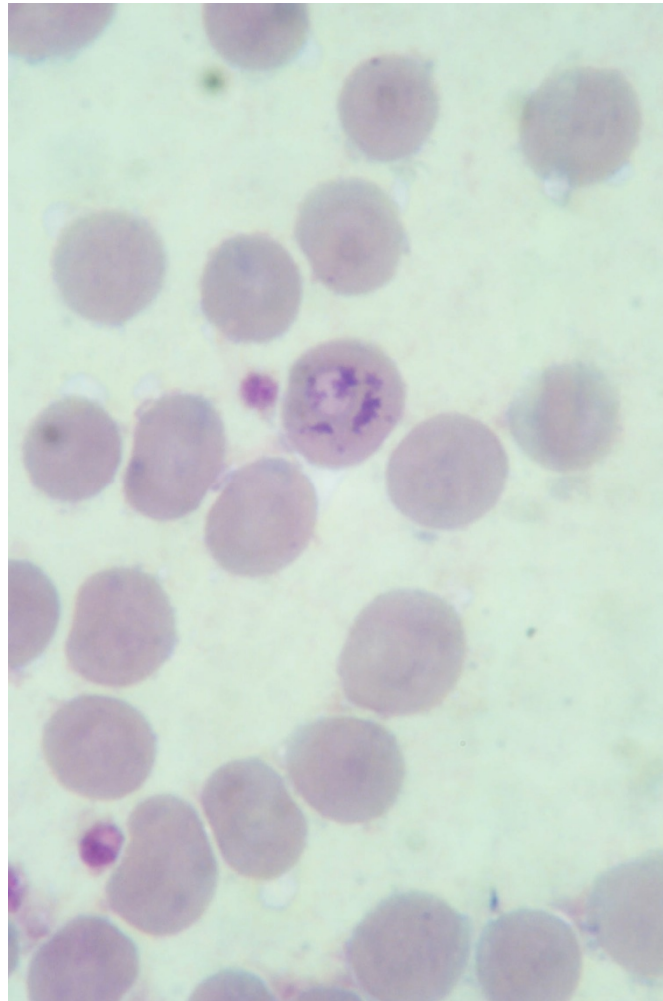
Erytropoeza – oxyfilní normoblast



Erythropoeza – retikulocyt

- ❑ Velikost: menší než erytrocyt
- ❑ Bezjaderný
- ❑ Obsahuje retikulum, filamentózní substance
- ❑ Retikulum – percipitovaná RNA
- ❑ Při supravitálním barvení se barví tmavě modře
- ❑ Retikulocyty prdukované v období urychlené produkce odlišné od od retikulocytů formovaných za standartních podmínek: 1–2 dny déle než ztratí retikulum, vykazují větší polychromazii

Erytropoeza – retikulocyt

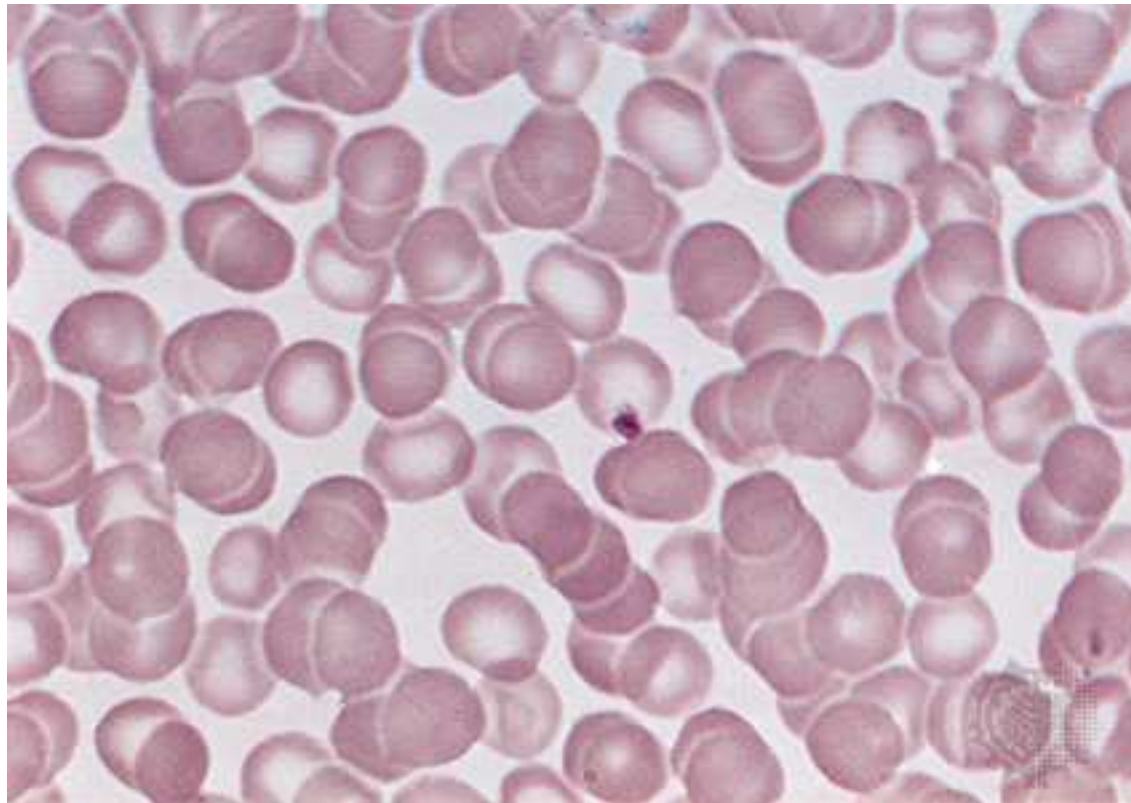


Zdroj: internetový vyhledávač – www.google.com- images-
<http://www.google.cz/imgres?imgurl=http://www.med.muni.cz/patfyz/fota/mikroskop/P0001841.JPG&imgrefurl=http://www.med.muni.cz/patfyz/fota/mikroskop/natery.html&usg>

Erythropoeza – erytrocyt

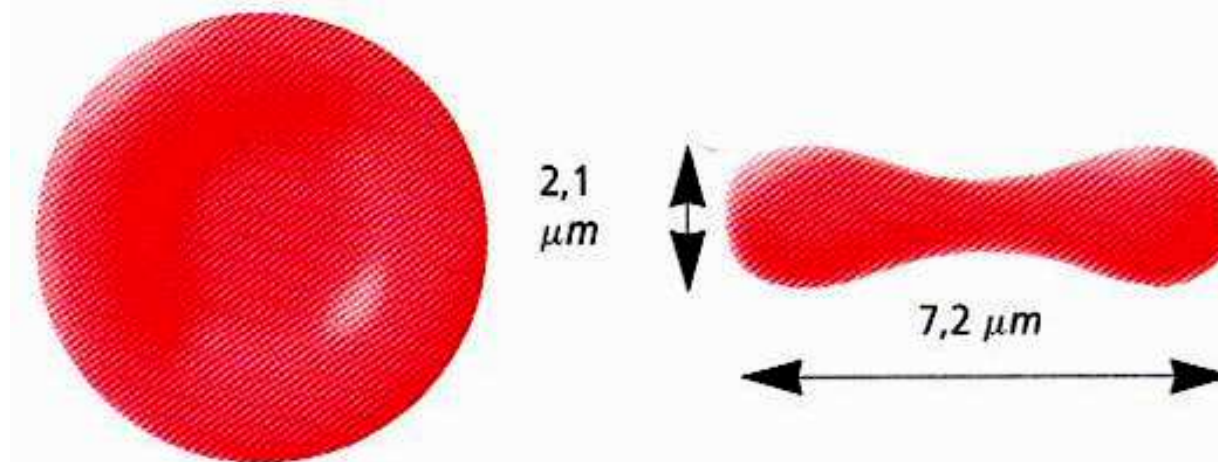
- ❑ Konečné stádium erythropoezy
- ❑ Oválný, plochý, bikonkávní
- ❑ Bezjaderný disk – průměr 7–8,5 μm
- ❑ Průměrný objem 87 fl
- ❑ Povrch 140 μm^2

Erytropoeza – erytrocyt



Zdroj: internetový vyhledávač – www.google.com- images-
<http://media.web.britannica.com/eb-media/45/12045-004-01098020.jpg&imgrefurl>

Erytrocyt



Obr. 6.7 (b) Červené krvinky (erytrocyty) jsou bezjaderné bikonkávní buňky obsahující pigment hemoglobin, který je důležitý pro přenos kyslíku.

Zdroj: internetový vyhledavač – www.google.com - Prezentace: Krev-Imunita, MUDr. Vladimír Compel'

Erytrocyty

- ❑ Erytrocyty mají na průřezu tvar piškotu– výhodný pro průnik O₂ a CO₂ membránou do červené krvinky a na navázání na hemoglobin
- ❑ Přežívají 120 dní
- ❑ Vznikají v červené kostní dřeni v procesu erythropoézy
- ❑ Zanikají apoptózou
- ❑ Počet erytrocytů se zvyšuje za určitých okolností:

Vysoká nadmořská výška

U sportovců

Při nedostatku kyslíku

Erythrocyt, trombocyt, leukocyt

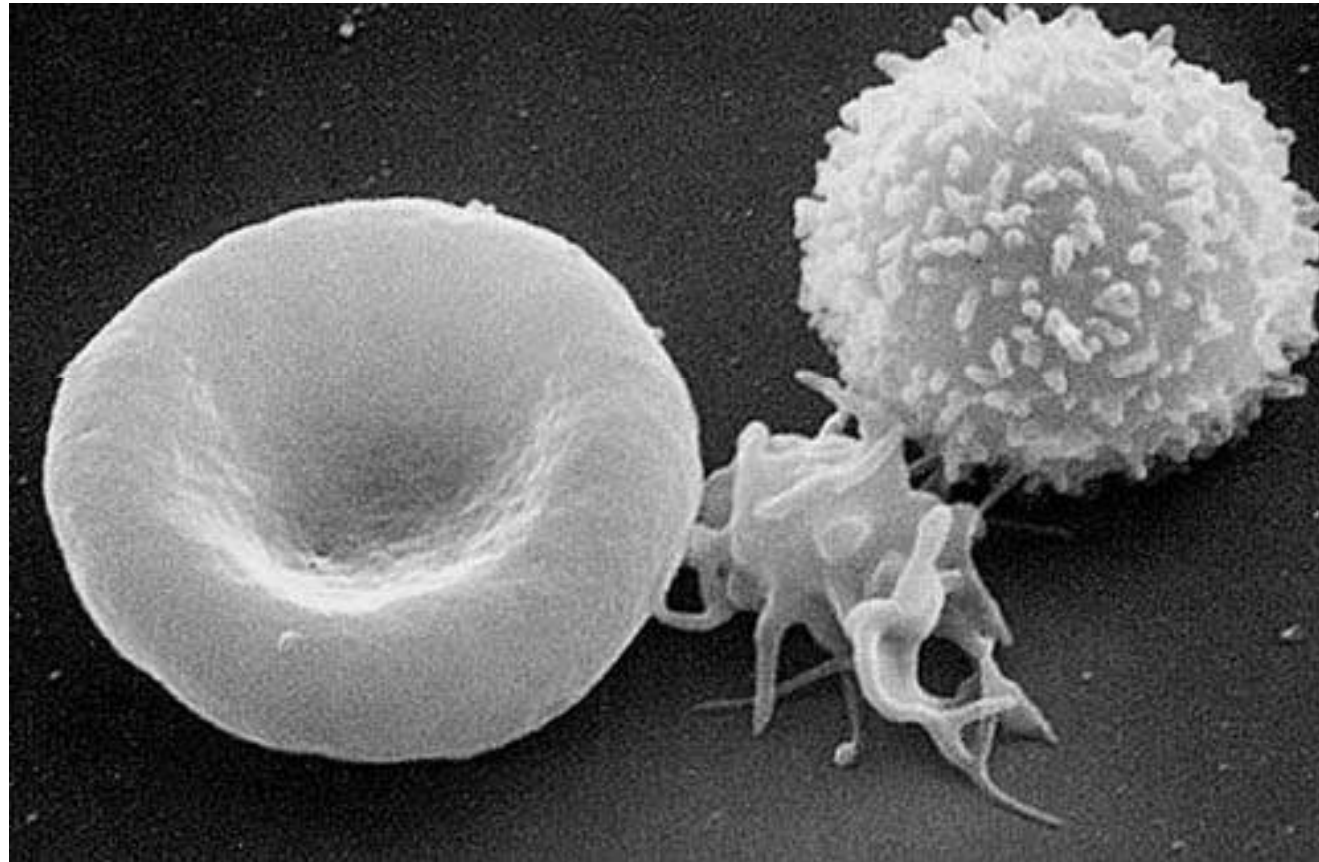


Photo from U. S. Federal Government courtesy of Wikipedia.

Fyziologické hodnoty

Dolní hranice normy pro Hb, hematokrit a MCV dle věku

	Hemoglobin	Hematokrit	MCV
Věk	(g/dL)	(%)	(μ^3)
novorozenec	14	40	100
0,5 - 1,9	11	33	70
2 - 4	11	34	73
5 - 7	11,5	35	75
8 - 11	12	36	76
15 - 17:			
Žena	12	36	79
Muž	13	38	78
18 - 49:			
Žena	12	37	80
Muž	14	40	80

Anémie – rozdělení

Podle stupně poklesu hodnot hemoglobinu

- ❑ lehké $> 100 \text{ g/l}$
- ❑ střední $70 - 100 \text{ g/l}$
- ❑ těžké $< 70 \text{ g/l}$.

Anémie – rozdělení

Podle středního objemu erytrocytu

- ❑ mikrocytární $MCV < 80$ fl
- ❑ normocytární $MCV 80 - 100$ fl
- ❑ makrocytární $MCV > 100$ fl

Mikrocytární anémie

- ☐ Anémie sideropenické z vyčerpání zásob železa
- ☐ Anémie chronických chorob z poruchy mobilizace železa ze zásobních orgánů
- ☐ Anémie sideroblastické z poruchy syntézy protoporphyrinu
- ☐ Thalasemické syndromy z poruchy syntézy globinových řetězců
- ☐ Chronická otrava Pb
- ☐ Nestabilní hemoglobinopatie

Normocytární anémie

- ☐ Kongenitální a získané hemolytické anémie
- ☐ Akutní ztráta krve
- ☐ Chronická onemocnění ledvin
- ☐ Hypersplenismus

Makrocytární anémie

- ☐ Deficit vit. B12 a kyseliny listové
- ☐ Orotová acidurie
- ☐ Aplastická anémie
- ☐ Diamondova–Blackfanova anémie
- ☐ Hypothyreóza
- ☐ Choroby jater
- ☐ Infiltrace kostní dřeně

Etiopatogenetická klasifikace anémií

- A. Anémie z poruchy krvetvorby
- B. Anémie ze zvýšené destrukce erytrocytů
- C. Anémie z krevních ztrát
- D. Anemie multifaktoriální ze sdružených příčin

A. Anémie z poruchy krvetvorby

1, Porucha proliferace a diferenciace

A, izolovaná aplazie erytropoezy (erytroblastoftíza)

- a. vrozené (Diamondova – Blackfanova anémie)
- b. získané, např. u thymomu

B, aplastické anemie

- vrozené– anemie Fanconiho
- získané (ionizační záření, léky a chemikálie, virové infekce, autoimunitní, event. idiopatická)

C, kongenitální dyserythropoetická anemie

D, myelodysplastický syndrom

A. Anémie z poruchy krvetvorby

2, Poruchy syntézy hemu

A, nedostatek železa

B, sideroblastové anemie (vrozené i získané)

3, porucha syntézy DNA

Megaloblastové anemie

A, Nedostatek vitamínu B 12

B, Nedostatek kyseliny listové

4, Porucha syntézy globinu (hemoglobinopatie)

A, talasemie (α , β aj.)

B, strukturální varianty hemoglobinu

- Hb S
- Hb se změnou afinity ke kyslíku
- Hb M

B. Anemie ze zvýšené destrukce erytrocytů (hemolytické, HA)

1, Korpuskulární HA

- A, defekt membrány erytrocytů – vrozená sféro-, elipto-, akanto- a stomatocytóza
- B, defektní enzymová výbava erytrocytů – enzymopatie a enzymopenie, např. glukózo-6-fosfátdehydrogenáza, pyruvátkináza aj.
- C, nestabilní strukturální varianty Hb – hemoglobinopatie
- D, paroxysmální noční hemoglobinurie

B. Anemie ze zvýšené destrukce erytrocytů (a.hemolytické, HA)

2, extrakorpuskulární HA

A, autoimunitní

- tepelné nebo chladové protilátky, např. u systémových chorob pojiva a idiopatické formy
- aloimunitní HA novorozenců
- potransfuzní HA s tvorbou izoprotilátek

B, neimunitní

- mechanické poškození erytrocytů, např. umělá srdeční chlopeň, mikroangiopatická HA aj.

D. Anemie multifaktoriální ze sdružených příčin

1, Anemie chronických chorob

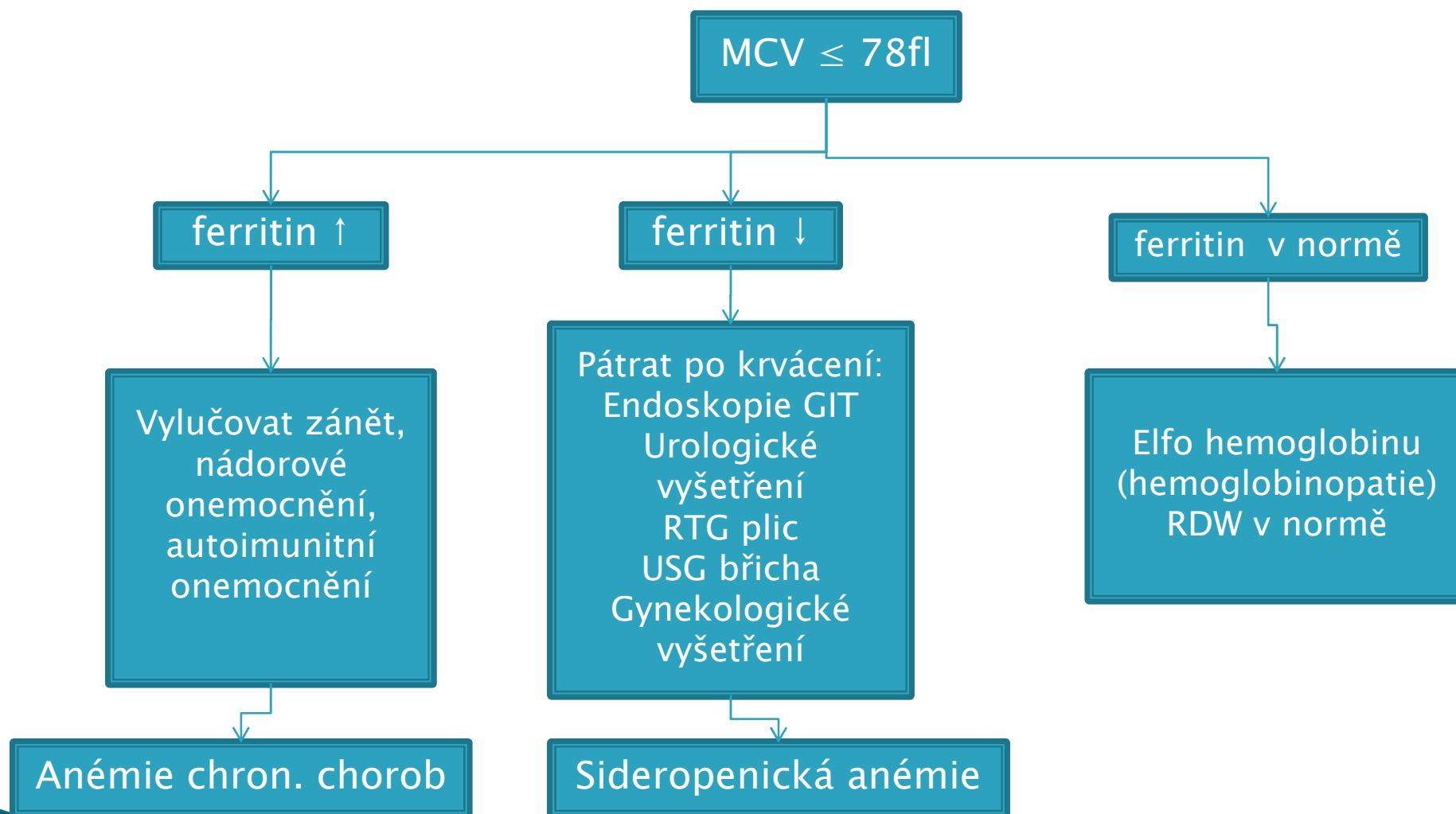
- nádorová onemocnění
- chronické infekce a záněty
- imunopatologické stavy

2, Patologická přestavba kostní dřeně např. fibróza, nádorová infiltrace aj.

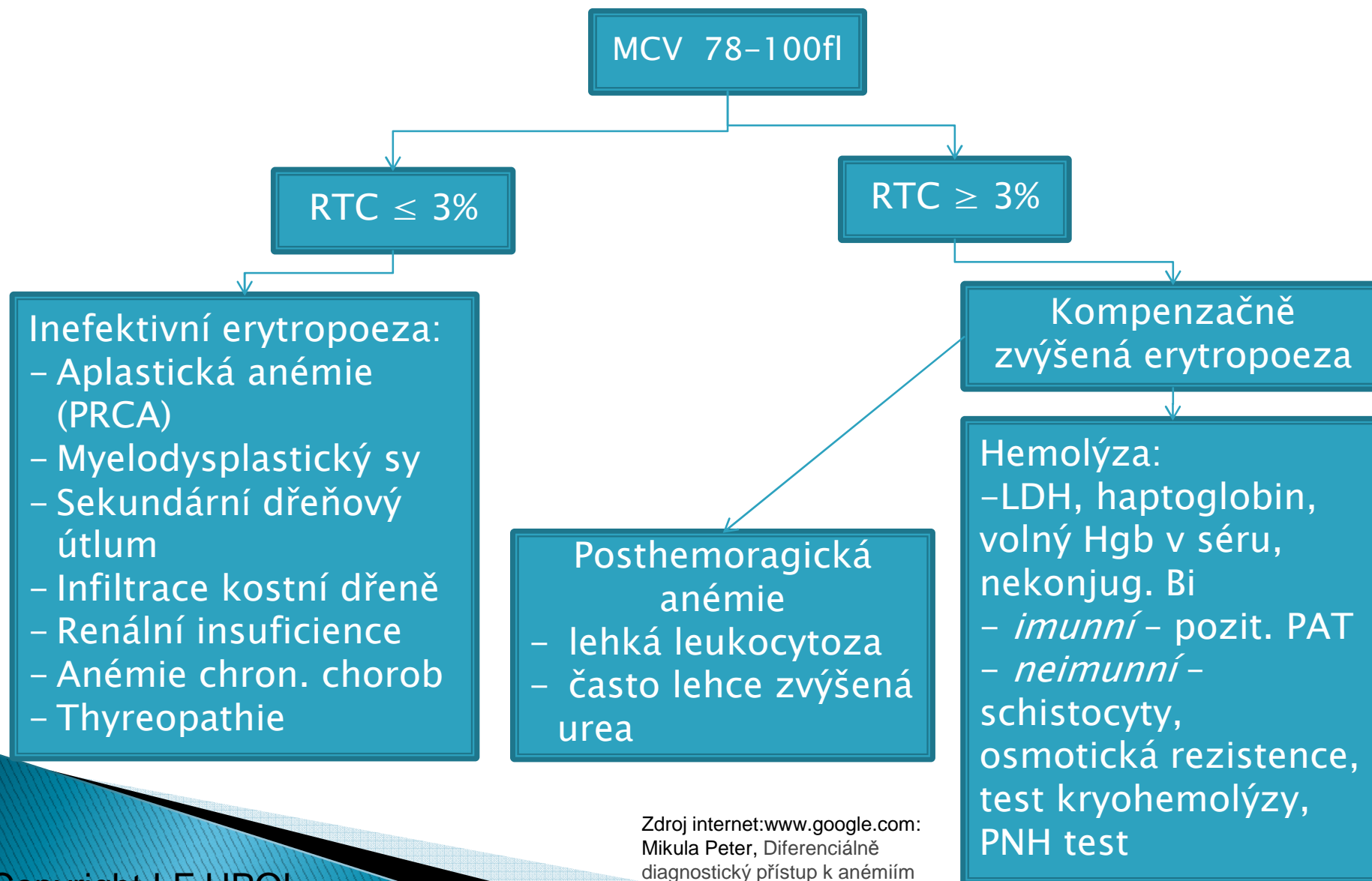
3, Hypersplenizmus

4, Porucha produkce erytropoetinu např. chronická renální insuficience, hypothyreóza aj.

Vyšetřovací algoritmus u pacienta s anémií

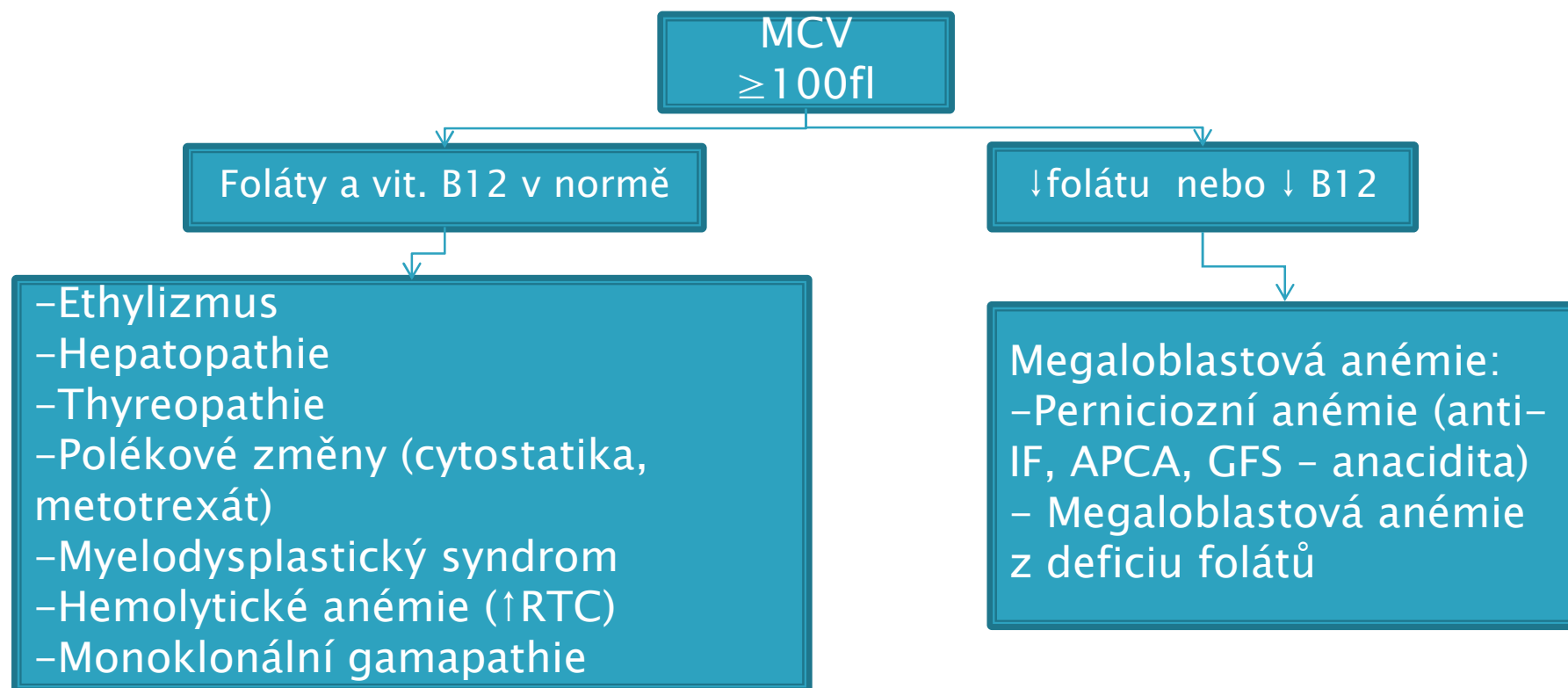


Vyšetřovací algoritmus u pacienta s anémií



Zdroj internet: www.google.com:
Mikula Peter, Diferenciálně
diagnostický přístup k anémiím

Vyšetřovací algoritmus u pacienta s anémií



Zdroj internet: www.google.com: Mikula Peter, Diferenciálně diagnostický přístup k anémiím

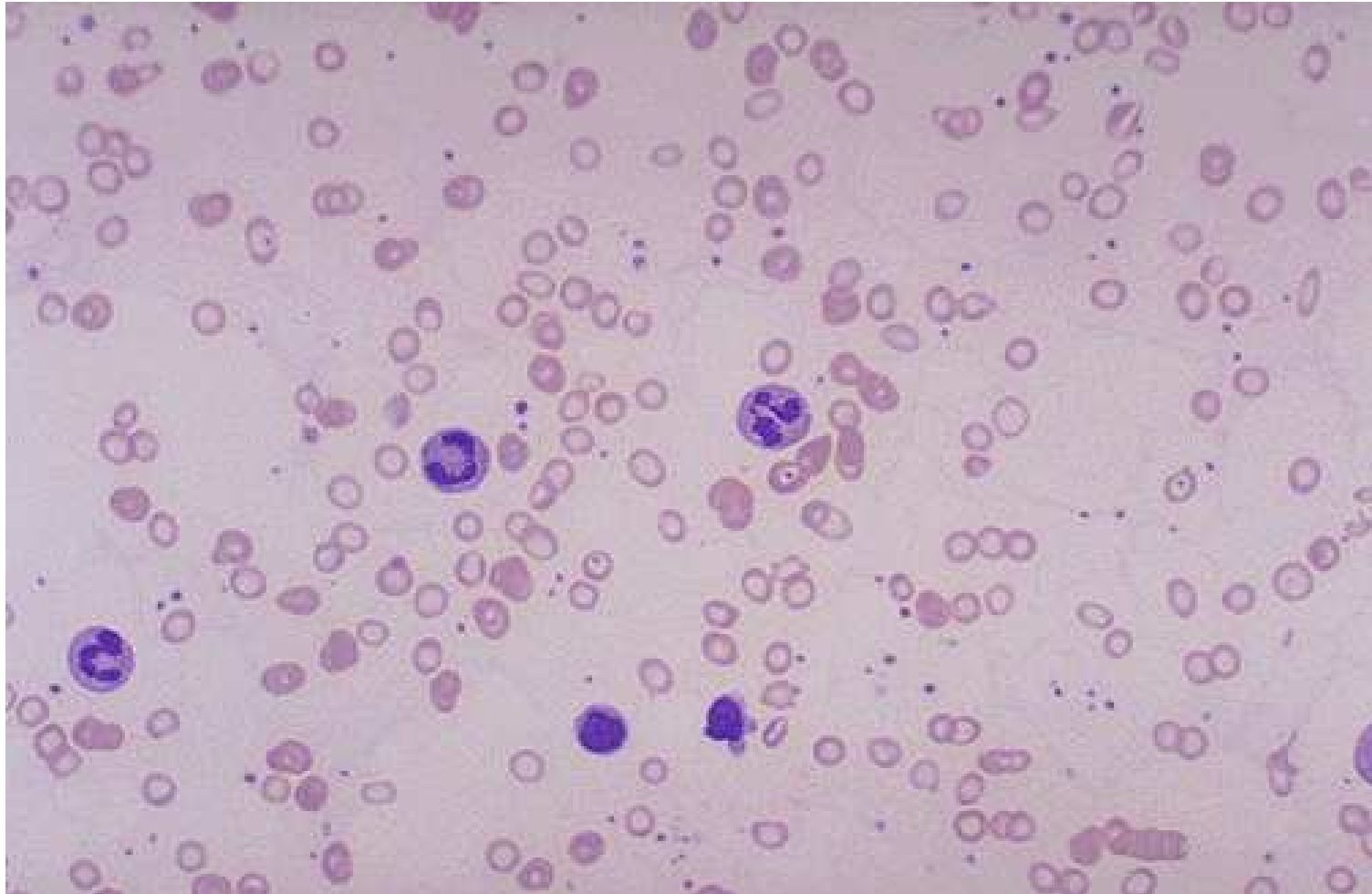
Anémie z nedostatečné tvorby

- ❑ **sideropenické** – nedostatek Fe (v potravě, krvácení, porucha vstřebávání atd.)
- ❑ **megaloblastové** – nedostatek vitamínu B₁₂, kyseliny listové či obou
- ❑ **aplastické** – dřevňový útlum (vrozený nebo získaný)
- ❑ při nedostatku jiných živin
- ❑ u chronických nemocí

Sideropenické anémie

- ❑ porucha resorpce Fe
- ❑ (průjem, malabsorpce, resekce žaludku či tlustého střeva)
- ❑ chronické krvácení
- ❑ (žaludeční vředy po medikamentech, menstruace, porody)
 - ↓ koncentrace Fe v plazmě
 - hypochromní mikrocytární anémie

Hypochromní mikrocytární anémie



Zdroj: internetový vyhledávač – www.google.com- images-
<http://webak.upce.cz/~kbbv/Student/Vyuka/Hematologie/Obrázky/HEM10A.JPG&imgrefurl>

Sideropenická anémie

Definice nedostatku Fe:

Deficit železa: nedostatek Fe způsobuje snížení produkce Hb a ostatních komponent obsahujících Fe, které jsou nutné pro metabolické a enzymatické pochody. Anémie je nejčastější manifestací nedostatku Fe.

Nedostatek Fe v dětském věku může narušit růst a intelektuální vývoj dítěte!

Sideropenická anémie

Etiologické faktory:

1. nedostatečný přísun Fe
2. malabsorpce Fe
3. zvýšená spotřebu Fe při rychlém růstu
4. ztráty krve

Incidence je do značné míry závislá na socioekonomické úrovni

Sideropenická anémie – etiologie

Nedostatečný přísun, malabsorpce

- ☐ neadekvátní dieta
- ☐ špatná biologická dostupnost (absorpce hemového Fe > Fe²⁺ > Fe³⁺)
- ☐ terapie antacidy /vysoké pH žaludku
- ☐ škrob, taniny, fytáty
- ☐ jiné kovy (Co, Pb)
- ☐ ztráta/dysfunkce absorpčních enterocytů

Většina světové populace jí málo nebo žádné maso, jejich strava je složena z obilovin (rýže aj.)

Sideropenická anémie – etiologie

Ztráty Fe: gastrointestinalní trakt

- ☐ epistaxe
- ☐ gastritis (*Helicobacter pylori*)
- ☐ vředová choroba
- ☐ Meckelův divertikl
- ☐ mlékem-indukovaná enteropatie
- ☐ parazitózy
- ☐ varixy
- ☐ tumory nebo polypy
- ☐ IBD
- ☐ arteriovenózní malformace
- ☐ divertikly
- ☐ hemeroidy

Sideropenická anémie – etiologie

Gynekologické příčiny

- metroragie
- tumory

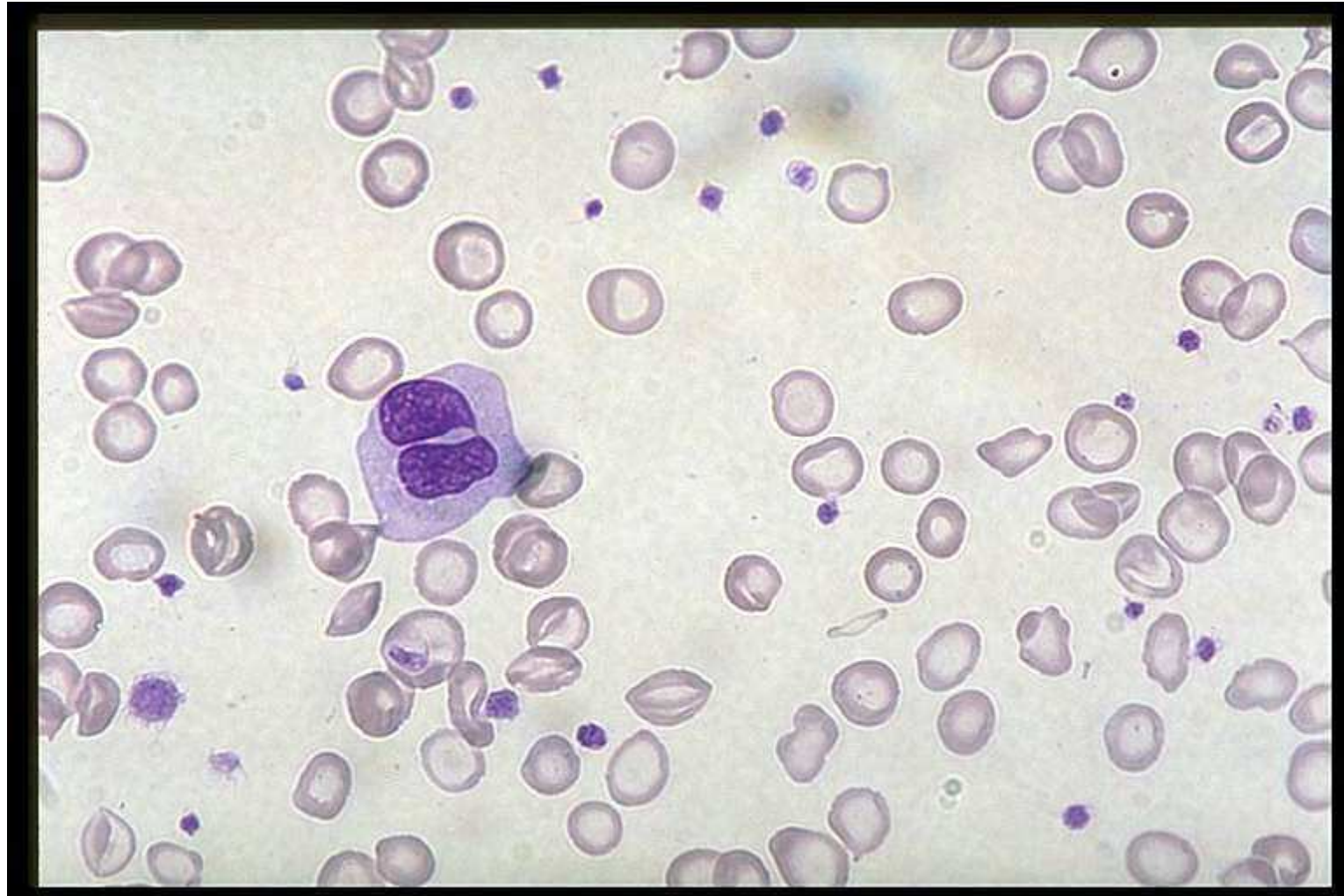
Urologické příčiny

- chronické infekce
- tumory

Plicní etiologie

- plicní hemosideróza
- tuberkulóza
- bronchiektazie
- záněty/ infekce

Anémie z nedostatku železa

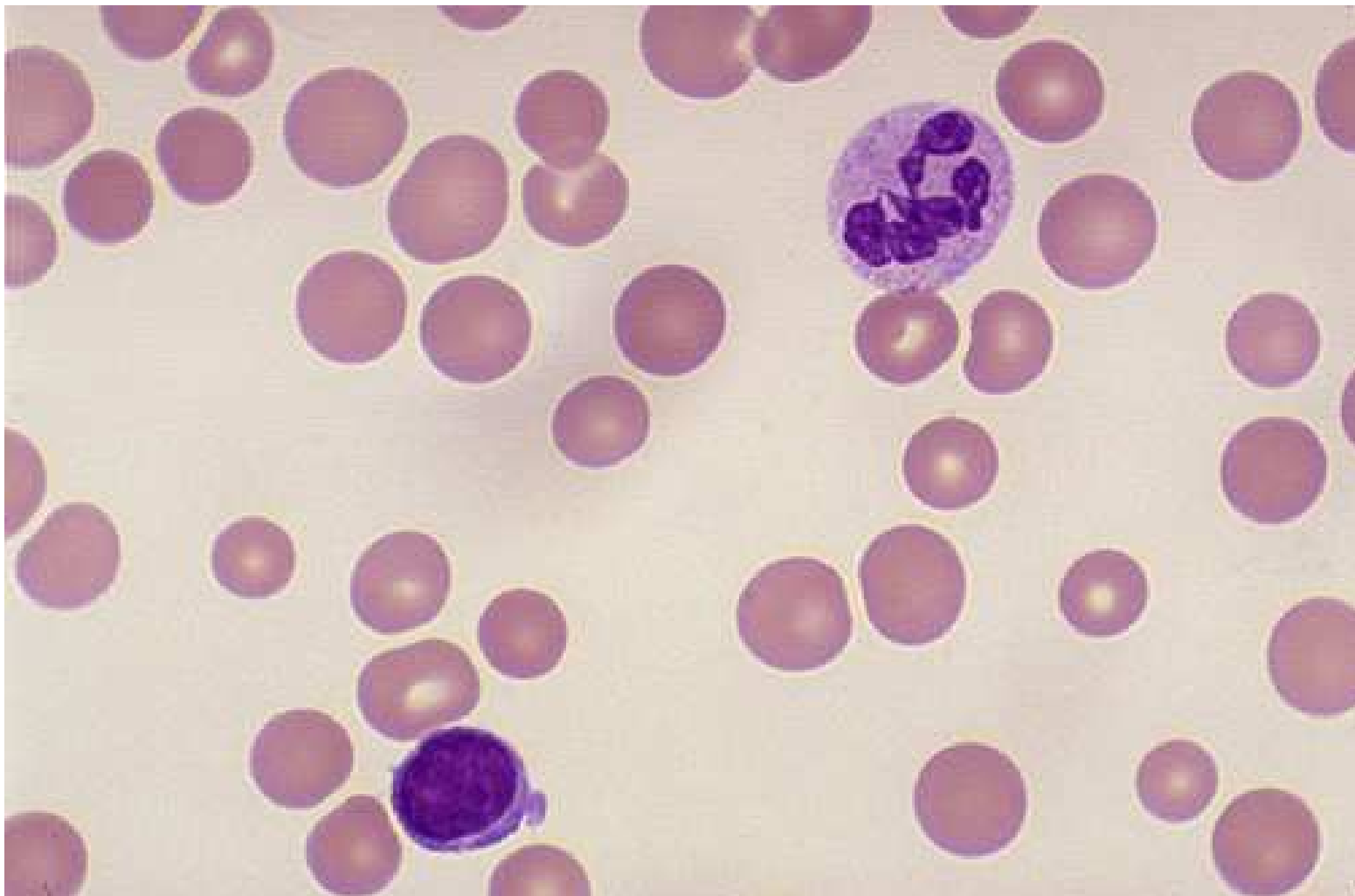


Zdroj: internetový vyhledavač – www.google.com- images-
<http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/img/t4/img0002.jpg&imgrefurl>

Megaloblastové anémie

- ❑ **perniciózní anémie** – nedostatek produkce „vnitřního faktoru“ v žaludku → ↓ vstřebávání B_{12} vitamínu
- ❑ anémie z nedostatku kyseliny listové
 - B_{12} a kyselina listová jsou důležité pro syntézu DNA (purinových nukleotidů)
 - **hyperchromní makrocytární anémie**

Perniciózní anémie



Zdroj: internetový vyhledávač – www.google.com- images-
[http://webak.upce.cz/~kbbv/Student/Vyuka/Hematologie/Obrázky/
HEM14A.JPG&imgrefurl](http://webak.upce.cz/~kbbv/Student/Vyuka/Hematologie/Obrázky/HEM14A.JPG&imgrefurl)

Aplastická anémie

- ❑ útlum tvorby Ery v kostní dřeni
- ❑ **pancytopenie** – snížený počet ostatních krevních buněk

Typy:

- ❑ vrozená – **Fanconiho anémie**
- ❑ získaná – celotělové ozáření
 - léky a chemikálie (cytostatika)
 - infekční nemoci
 - útlak dřeně malignitami
 - osteomyelofibróza, osteomyeloskleróza (nahrazení kostní dřeně vazivem)

Anémie z nadměrných ztrát

- ❑ krvácení – akutní, chronické
- ❑ **hemolytické anémie** – předčasný a nadměrný zánik erytrocytů
 - vrozené (porucha struktury Ery)

Anémie hemolytické

z abnormit erytrocytů (korpuskulární)

❑ Vrozené:

1. patologická struktura membrány erytrocytů
–hereditární sférocytóza
2. enzymatické defekty erytrocytů
3. poruchy syntézy Hb: hem+globin
–thalassemie
–srpkovitá anémie (drepanocytóza, sickle cell disease)

❑ Získané

defekt erytrocytární membrány (paroxysmální noční hemoglobinurie)

Defekty membrány erytrocytu

- ☐ Hereditární sférocytóza
- ☐ Eliptocytóza
- ☐ Stomatocytóza
- ☐ Pyropoikilocytóza

Hereditární sférocytóza

- ❑ nejčastější typ dědičné hemolytické anémie v Severní Evropě, autozomálně dominantní dědičnost
- ❑ způsobená defekty proteinů zahrnutých ve vertikálních interakcích mezi skeletem membrány a lipidovou dvouvrstvou (spektrin, ankyrin, pallidin)
- ❑ sférické erytrocyty– sférocyty (při ztrátě povrchové plochy relativně k objemu)
- ❑ sférocyty nejsou schopny průchodu splenickou mikrocirkulací, kde předčasně zanikají

Hereditární sférocytóza

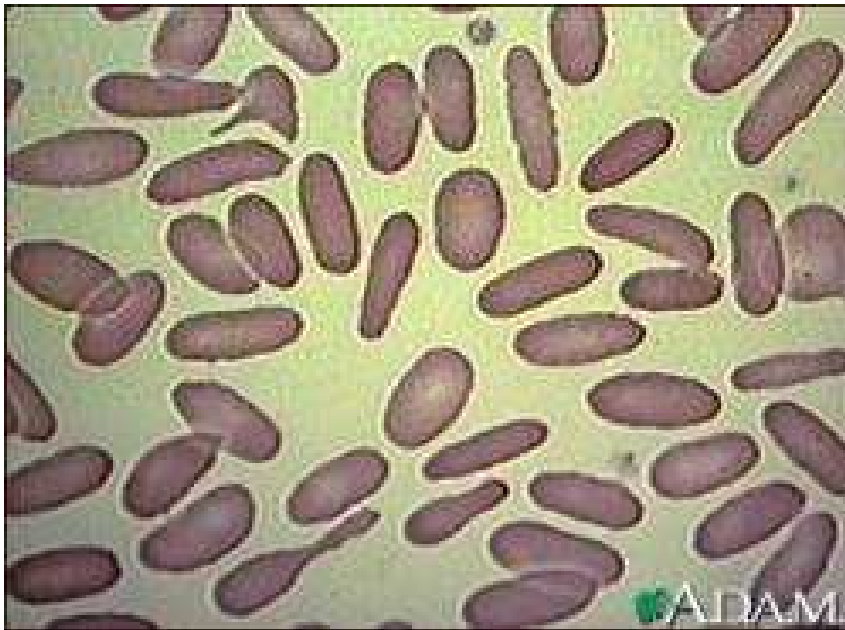
Klinické příznaky:

- ☐ anémie různého stupně
- ☐ fluktující ikterus
- ☐ splenomegalie
- ☐ žlučníkové kameny

Léčba:

splenektomie

Defekty membrány erytrocytu



Eliptocyty

Zdroj: internetový vyhledávač – www.google.com- images -
[//www.pennmedicine.org/encyclopedia/ency_images/encymulti/print/1219.jpg&imgrefurl](http://www.pennmedicine.org/encyclopedia/ency_images/encymulti/print/1219.jpg&imgrefurl)



Sférocyty

Zdroj: internetový vyhledávač – www.google.com-
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/images/ency/fullsize/1220.jpg&imgrefurl>

Hemolytické anémie extrakorpuskulární

- ❑ z tvorby autoantilátok proti erytrocytům
autoimunitní hemolytická anémie
- ❑ fetální erythroblastóza
přenos protilátek (Rh nebo ABO inkompatibilita mezi matkou a plodem) z oběhu matky do oběhu plodu
- ❑ z mechanické traumatizace erytrocytů
 - mikroangiopatická hemolytická anémie
 - mechanická traumatizace erytrocytů
- ❑ při infekcích
- ❑ přímé chemické poškození

Anémie ze snížené erytropoézy

1. v kombinaci se snížení produkce jiných krevních elementů při aplastické anémii
2. čistá aplazie erytropoezy **Diamondova–Blackfanova anémie**
3. myelofibróza
4. snížení zásob Fe
5. megaloblastická anémie
 - nedostatek kys. listové
 - perniciózní anémie (nedostatek vitamínu B12)
6. nedostatek erythropoetinu