

UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH

Lekárska fakulta

IV. interná klinika



ANÉMIE

Zora Lazúrová

Košice 2025

Anémie

Skriptum

Autorka:

MUDr. Zora Lazúrová, PhD.

IV. interná klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Recenzenti:

prof. MUDr. Peter Jackuliak, PhD.

V. interná klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského a Univerzitná nemocnica Bratislava

doc. MUDr. Viera Fábryová, CSc, mim. prof.

Nemocnica sv. Michala, Bratislava

Tento text je publikovaný pod licenciou Creative Commons 4.0 license - CC BY-NC-SA ("Attribution-NonCommercial-ShareAlike").



Za odbornú a jazykovú stránku tejto publikácie zodpovedá autorka. Rukopis neprešiel redakčnou ani jazykovou úpravou.

Umiestnenie: www.unibook.upjs.sk

Dostupné od: 22.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.33542/ANM-0454-5>

ISBN 978-80-574-0454-5 (e-publikácia)

Obsah

1. Definícia	5
2. Epidemiológia	5
3. Klasifikácia.....	6
4. Erytropoéza	7
5. Klinický obraz	8
6. Laboratórna diagnostika anémie	9
6.1. Krvný obraz.....	9
6.2. Krvný náter.....	10
6.3. Biochemické parametre	11
6.4. Kostná dreň	12
7. Anémia z poruchy tvorby erytrocytov	13
7.1. Anémia z deficitu maturačných faktorov	13
7.1.1. Megaloblastová anémia.....	13
7.1.2. Sideropenická anémia	23
7.1.3. Anémia chronických ochorení.....	33
7.1.4. Anémia pri ochoreniach obličiek	36
7.2. Anémia z poruchy kostnej drene	38
7.2.1. Dyserytropoetická anémia.....	38
7.2.2. Aplastická anémia	39
8. Anémia z nadmerného zániku alebo strát erytrocytov	45
8.1. Hemolytická anémia.....	45
8.1.1. Korpuskulárna hemolytická anémia.....	50
Membranopatie.....	50
Enzymopatie.....	53
Hemoglobinopatie	56
Paroxysmálna nočná hemoglobinúria	62
8.1.2. Extrakorpuskulárna hemolytická anémia	64
Imunitne podmienená	64
Neimunitne podmienená	70
8.2. Akútna posthemoragická anémia	71

9. Diferenciálna diagnostika anémii.....	74
9.1. Mikrocytové anémie.....	74
9.2. Normocytové anémie	75
9.3. Makrocytové anémie	77
9.4. Laboratórne parametre pri jednotlivých typoch anémii	79
10. Indikácie k transfúznej liečbe.....	80
11. Zoznam použitej literatúry	81

1. Definícia

Denne vzniká v kostnej dreni 200 až 300 miliárd erytrocytov a rovnaké množstvo erytrocytov každý deň zaniká. Stabilné zloženie krvi je výsledok dynamickej rovnováhy tvorby a zániku červených krviniek.

Podľa WHO je anémia definovaná ako znížená **koncentrácia hemoglobínu (Hgb)** v objemovej jednotke krvi pod hodnoty pokladané za normálne v určitom veku daného pohlavia. Počet erytrocytov má pre definovanie anémie oveľa menší význam, keďže pri niektorých typoch anémie môže byť ich počet normálny alebo až zvýšený (napr. talasémia).

Hemoglobín Hgb (g/l)

DETI ½ - 6 ročné..... <110

6 -14 ročné..... <120

MUŽI <130

nad 70 rokov <120

ŽENY <120

tehotné <110

Hodnoty platia pre pacientov žijúcich v nadmorskej výške pod 1000 metrov nad morom a pre nefajčiarov (*fajčenie zvyšuje Hgb o 5-20 g/l, v závislosti od dĺžky a závažnosti fajčenia*).

2. Epidemiológia

Anémia patrí celosvetovo medzi ochorenia s najvyššou prevalenciou, dlhodobo je v rebríčku medzi Top 3 najčastejšími diagnózami. Podľa posledných dát z roku 2021, anémiou trpia vo svete takmer 2 miliardy ľudí, pričom najvyšší výskyt je v rozvojových krajinách a v krajinách s nižším a stredným príjmom. Najčastejšie sú postihnuté ženy vo fertilnom veku, deti a gravidné pacientky. Prevalencia na Slovensku je vyššia než je európsky priemer. V Európe je priemerne 14% žien anemických, zatiaľ čo na Slovensku až takmer 23%. U nás, rovnako ako aj vo svete, je najčastejšou príčinou anémie nedostatok železa. Na druhom mieste

je anémia chronických ochorení, nasledovaná megaloblastovou anémiou z deficitu vitamínu B12 alebo kyseliny listovej. Prevalencia niektorých druhov anémii je výrazne geograficky odlišná, predovšetkým niektoré vrodené typy hemolytických anémii, ako napr. talasémie alebo kosáčikovitá anémia, sú časté v tzv. malarických oblastiach.

3. Klasifikácia

Vyšetrenie krvného obrazu poskytuje informáciu pre **morfologickú (laboratórnu) klasifikáciu** anémii (podľa Wintroba z roku 1934). Podľa hodnoty stredného objemu erytrocytu (MCV – mean corpuscular volume), t.j. priemerného objemu jednej červenej krvinky, sa rozdeľujú anémie na mikrocytové (MCV<80 fL), normocytové (MCV 80-96 fL) a makrocytové (MCV>96 fL). S týmto parametrom často koreluje stredná koncentrácia hemoglobínu (MCH – mean corpuscular hemoglobin), t.j. priemerné množstvo hemoglobínu v jednom erythrocyte, podľa ktorého sa delia anémie na hypochrómne (MCH< 28 pg), normochrómne (MCH 28-34 pg) a hyperchrómne (MCH>34).

Na základe morfolologickej klasifikácie sa odhadujú príčiny anémie a stanovuje sa stratégia ďalšieho laboratórneho a klinického diagnostického procesu. Podľa ich výsledkov sa klasifikujú anémie etiopatogeneticky. **Etiopatogenetická klasifikácia** vychádza zo zmeny rovnováhy dvoch základných procesov - tvorby a zániku erythrocytov (Tab. 1).

Porucha tvorby		Predčasný zánik	
Deficit maturačných faktorov	Porucha kostnej drene	Hemolýza	Krvné straty
Deficit železa	Aplastická anémia	Korpuskulárne	Akútne
Deficit vit. B12	Infiltrácia drene		
Deficit folátu	Erytoblastopénia	Extrakorpuskulárne	Chronické = <i>sideropenická anémia</i>
Deficit erythropoetínu	Myelodysplázia (Dyserythropoéza)		
Anémia chronických chorôb			

Tab. 1. Rozdelenie anémii podľa etiopatogenetických mechanizmov.

Stupne závažnosti anémie

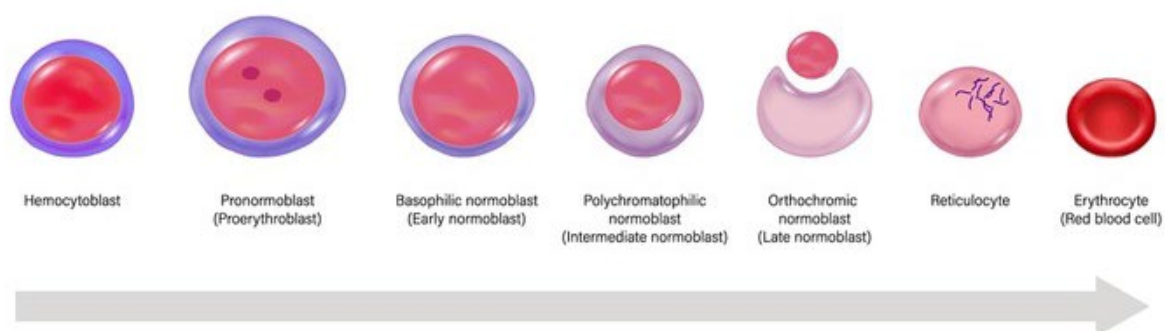
Podľa stupňa závažnosti rozdeľujeme anémiu na ľahkú (Hbg nad 100 g/l), stredne ťažkú (80-100 g/l) a ťažkú (Hbg pod 80g/l) (Tab. 2).

Stupeň anémie	Hodnota hemoglobínu
Ľahký stupeň	100-120 g/l
Stredne ťažký stupeň	80-100 g/l
Ťažký stupeň	<80 g/l

Tab. 2. Stupne závažnosti anémie.

4. Erytropoéza

Proces tvorby červených krviniek sa nazýva erytropoéza. Erytrocyty sa tvoria v kostnej dreni z kmeňových krvotvorných buniek cez vývojové stupne proerytroblast, bazofilný normoblast, polychromatický normoblast, ortochrómny normoblast (Obr.1). Do periférnej krvi sa vyplavujú retikulocyty, ktoré dozrejú na erytrocyty. Retikulocyty sú mladé erytrocyty obsahujúce ešte zvyšky bunkových organel, ktoré sa farbením brilantkrezylou modrou zobrazujú ako sieťovitovláknité štruktúry nazývané substancia retikulofilamentóza, odtiaľ názov retikulocyt. Počet retikulocytov zodpovedá intenzite erytropoézy. Erytropoéza je regulovaná erytropoetínom produkovaným peritubulárnymi bunkami obličiek, citlivými na hypoxiu.



Obr.1. Štádiá maturácie erytrocytu v kostnej dreni.

5. Klinický obraz

Anémie sa manifestujú tzv. anemickým syndrómom, t.j. súborom klinických a laboratórnych zmien pri anémii. Príznaky sú často interindividuálne rôzne vyjadrené a závisia od mnohých faktorov, ako je stupeň závažnosti anémie, rýchlosť vzniku anémie, vek pacienta a komorbidity, najmä zo strany kardiovaskulárneho systému.

Anemický syndróm:

A. Nešpecifické príznaky - spôsobené samotnou anémiou, bez ohľadu na jej príčinu

B. Špecifické príznaky - typické pre jednotlivé typy anémie

A. Nešpecifické príznaky:

Prejavy hypoxie tkanív: únava, malátnosť, zimomrivosť, hučanie v ušiach, ortostatická intolerancia, námahové dyspnoe, angina pectoris, intermitentná klaudikácia, zmätenosť

Prejavy kompenzačných mechanizmov:

a/ zvýšený srdcový výdaj: tachykardia, palpitácie, šelesty – hyperkinetická cirkulácia

b/ redistribúcia krvného prietoku: bledosť kože a slizníc (viditeľná pri Hgb <90 g/l) vzniká v dôsledku vazokonstrikcie ciev v koži, slizniciach, obličkách, s cieľom udržania adekvátnej perfúzie mozgu, srdca a svalov

B. Špecifické príznaky typické pre jednotlivé typy anémii, sú napr.:

Sideropenická anémia: pika, lámavosť nechťov až koilonýchia, znížená kvalita vlasov

Megaloblastová anémia: neurologické príznaky, mierny ikterus, nechutenstvo pri achlorhydrii, Hunterova glositída

Hemolytické anémie: ikterus, splenomegália

6. Laboratórna diagnostika anémie

6.1. Krvný obraz

- **Hemoglobín**

Pre stanovenie diagnózy anémie je kľúčové vyšetrenie krvného obrazu. Anémiu definuje znížená hodnota hemoglobínu (Hgb) pre daný vek a pohlavie pacienta. Podľa miery poklesu Hbg hodnotíme stupeň závažnosti anémie.

- **MCV, MCH, MCHC**

Etiológiu anémie pomôže predpokladať veľkosť erytrocytu – MCV a tiež koncentrácia Hgb v krvinke – MCH. Na základe týchto parametrov je založená morfológická klasifikácia anémie. Pre ďalšiu diferenciáciu je potrebné vyšetrenie ďalších parametrov krvného obrazu a biochemické, či imunologické vyšetrenia.

- **Erytrocyty**

Počet erytrocytov nie je diagnostický pre potvrdenie anémie, hodnota môže byť v niektorých prípadoch normálna, alebo dokonca zvýšená (talasémie).

- **Retikulocyty**

Nezrelé erytrocyty odzrkadľujú intenzitu erytropoézy. Znížené hodnoty svedčia pre poruchu tvorby červených krviniek v kostnej dreni, naopak zvýšené hodnoty hovoria o kompenzačne zvýšenej aktivite kostnej drene.

- **RDW (*red blood cell distribution width*)**

Distribučná šírka erytrocytov poukazuje na rozmanitosť veľkosti erytrocytov. Čím je vyšší, tým je variabilnejšia veľkosť erytrocytov.

- **Hematokrit (Hkt)**

Htk je laboratórny ukazovateľ, ktorý vyjadruje percentuálny podiel objemu erytrocytov na celkovom objeme krvi. Pri anémii býva znížený, falošne nízke hodnoty môžu byť pri hypervolémii. Naopak, zvýšená hodnota môže byť pri dehydratácii.

Hemoglobín (g/l)	Ženy: 120-160 g/l Muži: 130-170 g/l
Eytrocyty	Ženy: $3,8 - 5,2 \times 10^{12}/l$ Muži: $4,3 - 5,9 \times 10^{12}/l$
Retikulocyty (absolútny počet)	$0,025 - 0,100 \times 10^9/l$
Retikulocyty (%)	0,5 – 2,5%
MCV	80-96 fl
MCH	28-34 pg
MCHC	320 – 360 g/l
Hematokrit (Hkt)	Ženy: 36-48% Muži: 40-54%
RDW	11,5 – 14,5 %

Tab. 3. Fyziologické hodnoty základných parametrov krvného obrazu.

6.2. Krvný náter

Náter z periférnej krvi môže napomôcť v diferenciálnej diagnostike anémii. Zmeny v tvaroch erytrocytov sú niekedy diagnostické pre určitý typ anémie. Morfologické zmeny krvinky buď kauzálnie spôsobujú anémiu (napr. sférocyty, eliptocyty, kosáčikovité erytrocyty), alebo ide o sekundárne zmeny, ktoré sú dôsledkom ochorenia vedúceho k anémii (schistocyty – trombotické mikroangiopatie, dakryocyty - myelofibróza, anulocyty - sideropénia). Prehľad zmien morfológie erytrocytov je uvedený nižšie. Niektoré zmeny sú ilustrované na Obr. 2.

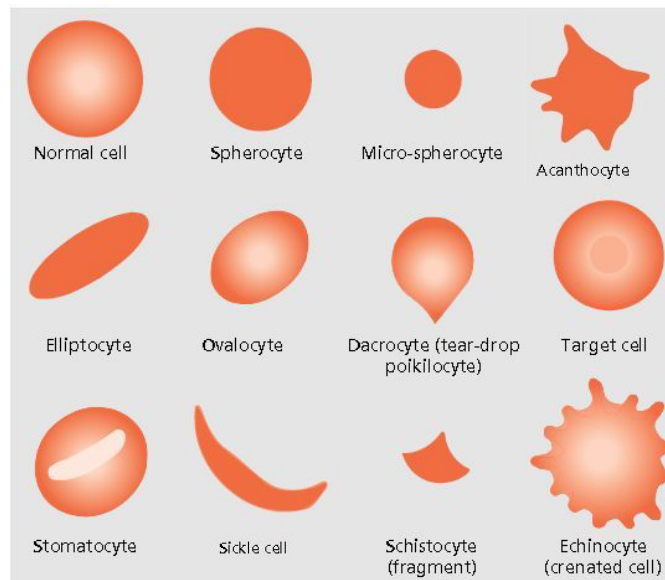
Bikonkávny disk	- norma
Echinocyt	- urémia
Acanthocyt (trň)	- hepatopatie, hypotyreóza
Stomatocyt	- alkoholizmus, hereditárna
Schistocyt (rozštiepené)	- trombotické mikroangiopatie (DIC, HUS, TTP)
Sférocyt	- hereditárna sférocytóza, autoimunitná hemolytická anémia
Eliptocyt	- hereditárna eliptocytóza

Drepanocyt (*sickle cell - kosáčik*) - kosáčikovitá anémia

Leptocyt (*target cell – terčovité bunky*) - talasémia

Dakryocyt (*slza*) - myelofibróza

Anulocyt (*tenké*) - sideropénia



Obr. 2. Patologické tvary erytrocytu.

Anizocytóza: prítomnosť erytrocytov nejednotnej veľkosti

Poikilocytóza: prítomnosť erytrocytov rôznych tvarov

6.3. Biochemické parametre

- **Metabolizmus železa:**

Železo, väzbová kapacita železa, feritín, transferín, saturácia transferínu železom, solubilný transferínový receptor

- **Maturačné faktory:**

Vitamín B12 – celkový, vitamín B12 – aktívna forma, kyselina listová

- **Erytropoetín**

- **Testy na hemolýzu:**

Bilirubín - celkový, laktátdehydrogenáza (LDH), haptoglobín, voľný Hbg v plazme

Vyšetrením uvedených parametrov vieme posúdiť, či sa jedná o hemolytickú anémiu. Na určenie príčiny hemolýzy existujú ďalšie špecifické testy (budú uvedené pri jednotlivých typoch hemolytických anémii v Kap. 8.1 Hemolytické anémie)

6.4. Kostná dreň

Indikácie na vyšetrenie kostnej drene pri anémii:

- anémia nejasnej etiológie
- anémia spolu s leukopéniou a/alebo trombocytopéniou (bicytopénia alebo pancytopénia)
- podozrenie na postihnutie kostnej drene (aplastická anémia, myelodysplastický syndróm, leukémia, infiltrácia kostnej drene pri iných malignitách)

Rutinné vyšetrenie kostnej drene nie je indikované pri diagnostike anémii.

7. Anémie z poruchy tvorby erytrocytov

7.1 Anémie z deficitu maturačných faktorov

1. Megaloblastové anémie (deficit vitamínu B12 a/alebo kyseliny listovej)
2. Sideropenická anémia (deficit železa)
3. Renálna anémia (deficit erytropoetínu)

7.1.1 Megaloblastové anémie

Anémie rôznej patogenézy, ktoré vedú k poruche syntézy DNA, spôsobujú tzv. megaloblastovú prestavbu kostnej drene, t.j. dochádza k spomaleniu zrenia prekursorov erytrocytov a k ich nadmernej deštrukcii (tzv. inefektívna erytropoéza). V periférnej krvi sa prejaví makrocytovou anémiou, v ťažších prípadoch až pancytopeniou. Najčastejšou príčinou je deficit vitamínu B12 a kyseliny listovej.

Epidemiológia

Celosvetovo postihujú megaloblastové anémie cca 2-4 % populácie. Prevalencia stúpa s vekom a o niečo častejšie sa vyskytuje u mužov. Z nutričných dôvodov je vysoké riziko manifestácie u vegetariánov a predovšetkým vegánov. Lederer et al dokumentujú pokles hladín vitamínu B12 už po 4 týždňoch vegánskej diéty.

Prvý toto ochorenie identifikoval Addison, ako závažnú anémiu bez zjavnej príčiny, neskôr Osler s Cabotom syndróm definovali ako trias príznakov: ikterus, glositída a myeloneuropatia. V roku 1926 Minot a Murphy zistili, že strava obsahujúca pečeň, dokáže zlepšiť príznaky tohto ochorenia.

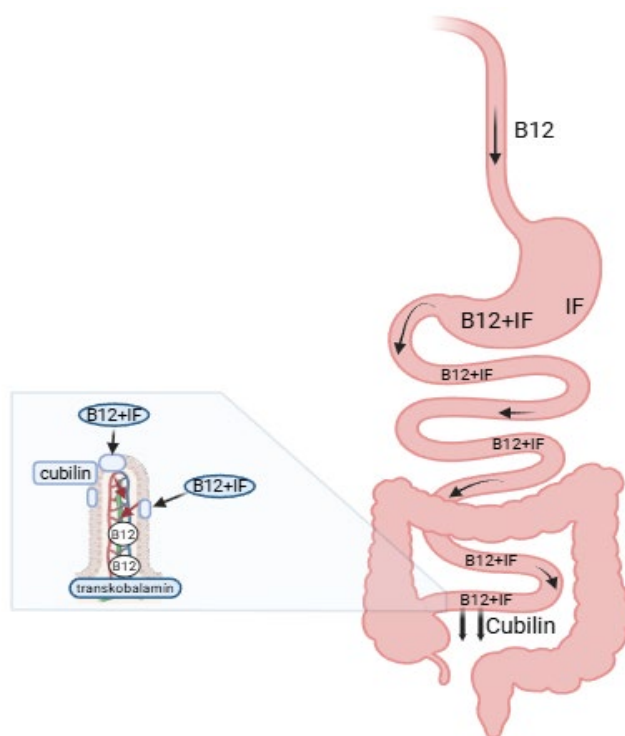
Etiopatogenéza

1. Deficit vitamínu B12

Medzi najčastejšie príčiny megaloblastových anémii patrí deficit vitamínu B12, ktorý môže byť buď nutričný (znížený príjem) alebo v dôsledku poruchy vstrebávania (atrofická gastritída, resekcia žalúdka alebo terminálneho ilea), alebo pri interferencii liekov

s metabolizmom vitamínu B12, či geneticky podmienené defekty v génoch pre transkobalamín (transportnú bielkovinu vitamínu B12).

Vitamín B12 sa nachádza predovšetkým v mäse, vnútornostiach, mlieku a vajciach. Po konzumácii sa molekuly vitamínu B12 viažu v ústnej dutine na **haptocorín**, transportnú bielkovinu, ktorá chráni vitamín B12 pred HCl. V duodene a proximálnych častiach jejuna sa haptocorín z väzby uvoľňuje a na vitamín B12 sa viaže **intrinsic factor (IF)** produkovaný parietálnymi bunkami žalúdočnej sliznice, ktorý predstavuje kľúčovú molekulu pri vstrebávaní vitamínu B12. Komplex vitamín B12 + IF sa ďalej posúva aborálnym smerom až do terminálneho ilea, kde sa na povrchu enterocytov nachádza bielkovina **cubilín**, na ktorý sa viaže komplex B12+IF (väzobné miesto je na IF, preto bez IF nedochádza k naviazaniu vitamínu B12). Prostredníctvom cubilínu sa vitamín B12 dostáva cez epitel čreva do cirkulácie, kde sa viaže na transportnú molekulu – **transkobalamín**. Receptor pre transportér majú všetky bunky organizmu, pomocou neho môže byť vitamín B12 zúžitkovaný alebo uložený vo forme zásob (Obr. 3). Denná potreba je len 5 ug, ale zásoby v pečeni sú okolo 3000 ug, t.j. na cca 600 dní. Fyziologická hladina vitamínu B12 je 150-600 ng/l.



Obr. 3. Metabolizmus vitamínu B12.

Vitamín B12 (t.j. kobalamín) je zohráva v organizme úlohu iba pri dvoch, avšak kľúčových, reakciách:

1. **v cytoplazme**, je kofaktor enzýmu *homocysteín-metyl-transferáza*, ktorá je zodpovedná za premenu 5-metyltetrahydrofolátu na tetrahydrofolát, z ktorého sa syntetizujú **nukleové kyseliny**
2. **v mitochondriách**, kde je kofaktorom enzýmu *metylmalonyl-CoA-mutáza*, ktorá premieňa metylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA

1. Dôsledkom deficitu vitamínu B12 je spomalenie syntézy DNA, zotrvanie bunky v S fáze mitotického delenia. Výsledkom je tvorba krátkych fragmentov DNA (tzv. Okazakiho fragmenty). Syntéza RNA a bielkovín je intaktná, preto vzniká asynchronia v dozrievaní jadra a cytoplazmy; kým dozreje jadro, bunka je veľká, má veľa cytoplazmy a obsahuje viac hemoglobínu (makrocytová /hyperchrómna/ anémia). V niektorých bunkách vedie defektná syntéza DNA k apoptóze, preto hovoríme o tzv. inefektívnej hemopoéze. Poruchy dozrievania postihujú nielen červenú radu, ale aj vývojové štádiá leukocytov a megakaryocyty, teda prekursorov trombocytov. Preto pri ťažšom deficite vzniká pancytopenia.

2. Chýbanie vitamínu B12 ako kofaktora v druhej uvedenej reakcii, prebiehajúcej v mitochondriách, má za následok neurologické prejavy. Zníženie aktivity metylmalonyl-CoA mutázy ovplyvňuje degradáciu niektorých aminokyselín a zasahuje do metabolizmu voľných mastných kyselín. Deficit vitamínu B12 tak vedie k tvorbe defektných mastných kyselín, ktoré sú insuficientné pri tvorbe myelínu.

Príčiny deficitu B12:

- **Znížený príjem** – vegetariáni a vegáni
- **Malabsorpcia**

Žalúdok: autoimunitná atrofická gastritída (perniciózna anémia)

gastrektómia

bariatrická chirurgia

vrodený deficit intrinsic faktorů

Črevo: postihnutie terminálneho ilea (resekcia, Crohnova choroba)

infekcia *Diphyllobotrium latum*

liečba metformínom

- **Ovplyvnenie metabolizmu vitamínu B12:**

Vrodené: deficit transkobalamínu

Získané: anestéza NO

2. Deficit kyseliny listovej

Druhou najčastejšou príčinou megaloblastovej anémie je deficit kyseliny listovej. Nachádza sa predovšetkým v listovej zelenine, ale aj v mäse a vnútornostiach. Denná potreba folátu je cca 1 mg, avšak zvyšuje sa pri vystupňovanej bunkovej proliferácii (gravidita, rast, hojenie rán, popáleniny, hemolytické anémie a pod.). Vstrebáva sa v tenkom čreve, zásoby sú cca 6-10 mg, a fyziologická hladina v krvi je 12-55 ug/l.

Kyselina listová je zdrojom dihydrofolátu, prekursoru pri syntéze nukleových kyselín. Finálne dôsledky na dozrievanie buniek sú identické ako pri deficite vitamínu B12. Neurologické prejavy sa však nevyskytujú, keďže folát nezasahuje do syntézy myelínu.

Príčiny nedostatku kyseliny listovej:

- **Znížený príjem:** chudoba, diéta
- **Malabsorpcia**
- **Zvýšené straty:** srdcové zlyhávanie, dialýza
- **Zvýšená spotreba:** gravidita, nádory, hemolytické anémie, zápalové ochorenia
- **Lieky:** - znížená absorpcia: barbituráty, antikonvulzíva, PPI, H2 blokátory, kolchicín, orálne kontraceptíva
- alterácia metabolizmu: metotrexát
- **Zmiešaný mechanizmus:** alkoholizmus, hepatálne ochorenia

3. Poruchy na úrovni syntézy DNA

Najzriedkavejšou príčinou megaloblastovej anémie je porucha priamo na úrovni syntézy DNA, ktorá môže byť spôsobená zriedkavými vrodenými chorobami, ako napríklad orotická acidúria alebo kongenitálna dyserytropentická anémia typ I (podrobnejšie uvedené

v Kap. 7.2.1.). Zo získaných príčin sa môže vyskytnúť pri liečbe hydroxyureou, a ďalšími cytostatikami ako napr. cytozínarabinozid, 6-merkaptopurín a 5-azacytidín.

Klinický obraz

Manifestácia závisí od závažnosti deficitu vitamínu B12 a/alebo folátu. Obvykle býva vývoj anémie pomalý, takže subjektívne ťažkosti si pacienti všímajú pomerne neskoro, v čase keď sú hodnoty hemoglobínu hlboko v pásme ťažkej anémie. Okrem nešpecifických príznakov spoločných pre všetky anemické syndrómy, sa stretávame s prejavmi špecifickými pre megaloblastové anémie:

A. Celkový vzhľad:

- subikterus až ikterus v kombinácii s bledosťou
- suchá koža, lokálne hyperpigmentácie
- chudnutie, subfebrility pri ťažkej anémii

B. Gastrointestinálne prejavy:

- Hunterova glositída – červený „vyhladený“ povrch celého jazyka, subjektívne pálenie
- nechutenstvo
- prejavy základného GIT ochorenia, ktoré vedie k poruche vstrebávania vitamínu B12, folátu

C. Hepatomegália, splenomegália

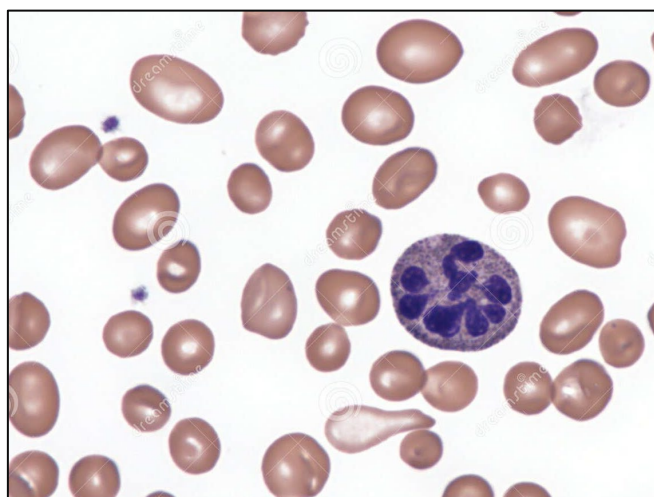
D. Neurologické prejavy – len pri deficite vitamínu B12!

- nekorelujú so závažnosťou anémie
- poškodenie bielej hmoty dorzálnych a laterálnych miechových povrazcov (spastická paraparéza)
- symetrické parestézie – rukavicovité a ponožkovité
- poruchy proprioreceptice, nestabilita
- postihnutie CNS – poruchy pamäti, „brain fog“, depresia až psychiatrické prejavy
- zrakové problémy (poškodenie zrakového nervu)

Diagnostika

Krvný obraz

Podozrenia na megaloblastvú anémiu by malo byť vyslovené v prípade makrocytózy, anémie, a prípadne aj súčasnej trombocytopénie a leukopénie v periférnej krvi. Retikulocyty sú znížené. Periférny krvný náter obsahuje makroovalocyty, neutrofily s hypersegmentovanými jadrami (Obr. 4).



Obr 4. Periférny krvný náter u pacienta s pernicióznou anémiou. Erytrocyty – makroovalocyty, Neutrofil – hypersegmentované jadro
(zdroj: europepmc.org/article/MED/27308258)

Biochemické parametre

Vitamín B12 – celkový: norma: 150-600 pmol/l

deficit: <150 pmol/l

Vitamín B12 – aktívna forma: norma: 50 -188 pmol/l

deficit: <50 pmol/l

Kyselina listová: norma: 12,2-55 nmol/l

hraničné hodnoty: 7,6 – 12,2 nmol/l

deficit: <7,6 nmol/l

Markery hemolýzy

V dôsledku inefektívnej hemopoézy dochádza s nadmernej apoptóze alebo poškodeniu buniek ešte na úrovni kostnej drene, ale taktiež sú makroerytrocyty fragilnejšie v periférii a náchylnejšie na hemolýzu. Prejavy hemolýzy bývajú mierne.

Laboratórne je prítomné zvýšenie LDH, hyperbilirubinémia (nekonjugovaná), zvýšený je voľný hemoglobín v plazme a konzumpčne znížená hodnota haptoglobínu.

Autoprotilátky pri pernicióznej anémii na potvrdenie atrofickej gastritídy

Autoprotilátky proti parietálnym bunkám sliznice žalúdka - APCA (anti-parietal cell antibodies)

Autoprotilátky proti intrinsic faktoru – anti-IF

Vyššiu špecifitu majú anti-IF protilátky než APCA, ktoré môžu byť častejšie falošne pozitívne. Pacienti s pernicióznou anémiou majú často aj iné autoimunitné ochorenia, napríklad autoimunitnú tyreoiditídu, vitiligo, Addisonovu chorobu alebo diabetes mellitus 1. typu eventuálne LADA.

Ďalšie parametre

Homocysteín

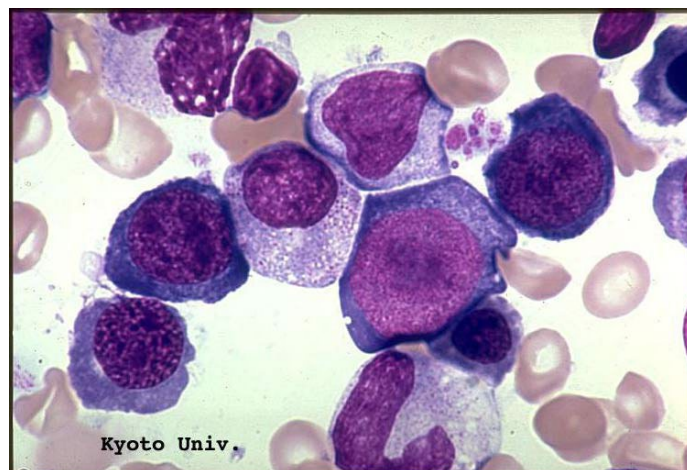
V dôsledku zníženia aktivity homocysteín-metyl transferázy dochádza k hromadeniu homocysteínu, ktorý má protrombogénny efekt. Vysoké hodnoty sú rizikom artériového ale aj venózneho tromboembolizmu.

Kyselina metylmalónová (na Slovensku málo dostupné)

Kostná dreň

Punkcia kostnej drene nie je paušálne indikovaná. V prípade nejasných nálezov, alebo inefektivity substitúcie vitamínom B12 a folátom je však v diferenciálnej diagnostike vhodné doplniť vyšetrenie kostnej drene.

Nález je typický, tzv. „modrá dreň“ (nezrelé bunky s veľkými jadrami), hypercelularita, zmnožená erytropoéza a megaloblastová prestavba. Granulopoéza: veľké „tyčky“ a metamyelocyty. Trombopoéza: hypersegmentácia megakaryocytov. (Obr. 5)



Obr. 5. Megaloblastová prestavba kostnej drene.

(zdroj: <https://labatlas.blogspot.com/2015/04/megaloblastic-anemia.html>)

Gastroskopické vyšetrenie

Gastroskopia je indikovaná v diferenciálnej diagnostike atrofickej gastritídy, predovšetkým pri negativite autoprotilátok. Dlhotrvajúca infekcia *Helicobacter pylori* môže tiež niekedy viesť k atrofii sliznice.

V prípade normálneho nálezu na žalúdku a po vylúčení nutričných deficitov alebo interferujúcich liekov, je vhodné gastroenterologické vyšetrenie so zameraním na terminálne ileum (miesto vstrebávania vitamínu B12).

U pacientov s pernicióznou anémiou, predstavuje autoimunitne podmienená atrofická gastritída prekancerózu, preto sa gastroskopické vyšetrenie odporúča v pravidelných intervaloch.

Schillingov test

Test používaný v minulosti, ktorý slúžil na dôkaz poruchy vstrebávania vitamínu B12 podaného perorálne. Vyšetrenie spočíva v podaní vitamínu B12 i.m., ktorý nasýti receptory v tkanivách, a následne sa podá rádionuklidom značený vitamín B12 p.o. Ak je vstrebávanie

neporušené, väčšina sa vylúči močom. V prípade poruchy vstrebávania sa do moču dostane menej ako 10% a zvyšok sa vylučuje stolicou. V súčasnosti sa nepoužíva pre náročnosť a nedostupnosť značeného vitamínu B12.

Liečba

1. Deficit vitamínu B12:

Základom je substitúcia vitamínu B12 vo forme, ktorá bude resorbovaná. Vo väčšine prípadov je zahájená substitučná liečba v parenterálnej forme intramuskulárnou injekciou. Dávkovacie schémy:

Iniciálna fáza: 1000ug i.m. 1.-3. deň, potom pokračuje 1000 ug obdeň 1-2 týždne

V prípade neurologických príznakov 1000 ug denne alebo obdeň do vymiznutia symptómov (aj dlhšie než 2 týždne)

Konsolidačná fáza: 1000 ug i.m. 1x týždenne 4-8 týždňov

Udržiavacia fáza: 1000 ug i.m. 1x mesačne dlhodobo (v niektorých prípadoch možná prolongácia na 1x za 2-3 mesiace)

V prípade kontraindikácie intramuskulárneho podania (napr. významná hemoragická diatéza) je možné podanie vysokých dávok vitamínu B12 perorálne v forme tablety 1000 ug denne. Aj pri chýbaní intrinsic faktoru sa cca 1% vstrebáva z gastrointestinálneho traktu cestou nezávislou na IF. Intravenózne podanie nie je možné pre iritáciu žíl.

Liečba pernicioznej anémie je doživotná.

Monitoring liečby:

- **Kontrola krvného obrazu s retikulocyty:**
 - 5.-7. deň – retikulocytová kríza (vzostup retikulocytov nad $0,1 \times 10^{12}$), vrchol dosahuje 10.-14. deň
 - obnovenie granulopoézy neskôr, po cca 10-14 dňoch
- **Kontrola hladín folátu a feritínu:**

Po stimulácii erytropoézy doplnením vitamínu B12 môže dôjsť ku konzumpcii folátu a železa, preto je niekedy potrebné do liečby prechodne pridať aj kyselinu listovú a/alebo preparáty železa.

2. Deficit folátu:

Substitúcia kyselinou listovou (Acidum folicum) 5-10 mg denne per os. Potreba doživotnej substitúcie býva narozdiel od deficitu vitamínu B12 zriedkavá. Odporúča sa liečba v trvaní 3-4 mesiace, potom liečbu prerušiť a ďalej manažovať podľa kontrolných výsledkov. Nevyhnutné je poučenie pacienta o diétnych opatreniach zameraných na zvýšený príjem listovej zeleniny, mäsa a vnútorností.

Pri deficite vitamínu B12, podanie iba kyseliny listovej bez vitamínu B12 môže viesť k zhoršeniu neurologických prejavov!

Tranfúzna liečba

Podávanie krvných transfúzií obvykle nie je potrebné pri anémii z deficitu vitamínu B12 alebo folátu, pretože vzhľadom na pomalý rozvoj anémie sú pacienti adaptovaní. Podanie transfúzií erytrocytov môže byť dokonca rizikové, keďže transfundované erytrocyty majú nižšiu schopnosť uvoľňovať kyslík v tkanivách, čo môže viesť u starších alebo predisponovaných pacientov ku kardiálnemu zlyhaniu.

7.1.2 Sideropenická anémia

Sideropenická anémia vzniká v dôsledku deficitu železa (sideropénie), ktoré je základnou stavebnou časticou molekuly hému. Prejavuje sa typicky mikrocytovou hypochrómnu anémiou, hoci vo včasných fázach môže byť anémia aj normocytová a normochrómna.

Epidemiológia

Sideropenická anémia patrí celosvetovo k jedným z najčastejších ochorení. Podľa údajov WHO trpí deficitom železa až tretina populácie. Výskyt je vyšší rozvojových krajinách, avšak vo vyspelých štátoch je prevalencia sideropénie taktiež nezanedbateľná, cca 5% mužov a 15-20% žien má nedostatok železa. Weyand et al v recentnej štúdii dokumentovali takmer 40% prevalenciu sideropénie u menštruujúcich adolescentiek a mladých žien. V gravidite trpí viac ako polovica pacientiek nedostatkom železa. Sideropenická anémia je najčastejším typom chudokrvnosti, cca 50% všetkých anémii je spôsobených deficitom železa.

Etioopatogenéza

Existuje veľmi tesná rovnováha medzi každodenným prívodom železa a jeho dennou spotrebou. Pri bežnej stredoeurópskej strave je denný príjem železa cca 10 až 20 mg, z toho je absorbovaných a využitých asi 5-10%, v prípade deficitu sa zvýši absorpcia kompenzačne až na 20-30%. Hlavným zdrojom železa je mäso, predovšetkým červené mäso. Absorpcia prebieha v duodene a v hornej časti jejuna.

Železo pri ceste z črevného lumenu do krvi prekračuje biomembrány enterocytu - apikálnu membránu a bazolaterálnu membránu. Vstrebáva sa ako **hémové železo** (Fe^{2+}) zo živočíšnych bielkovín (hemoglobín, myoglobín) pomocou transportéra HCP-1 (hem carrier protein-1). Intracelulárne sú atómy železa uvoľnené z hému za pomoci enzýmu hemoxygenáza. **Nehémové železo** (Fe^{3+}) pochádza z rastlinných potravín. Na apikálnej membráne enterocytov duodena sa **Fe^{3+} premieňa na dvojmocné Fe^{2+}** pomocou duodenálneho cytochrómu b a v dvojmocnej forme je transpotrované do cytoplazmy enterocytu. Na to aby bolo železo ďalej transportované z črevnej sliznice a využité v tkanivách, je nevyhnutá jeho **oxidácia späť na Fe^{3+}** sprostredkovaná enzýmom nazývaným **hefestín**. Následne je bielkovinovým

transportérom **ferroportínom** Fe^{3+} prenášané cez bazálnu membránu enterocytu do portálneho riečiska. Množstvo absorbovaného železa je priamoúmerné množstvu ferroportínu. Pri deficite železa dochádza k zvýšenej expresii ferroportínu. Na druhej strane v prípade nadbytku železa alebo pri chronických zápalových ochoreniach, kedy je železo nežiaduce, ferroportín je inhibovaný **hepcidínom**.

V cirkulácii sa železo viaže na **transferín** (transportnú molekulu železa), ktorý je schopný viazať dva atómy železa. Za fyziologických okolností, je železom obsadených 15-45% transferínu (tzv. saturácia transferínu). Železo naviazané na transferín je vychytávané bunkami pomocou **transferínových receptorov**. Po naviazaní dochádza k internalizácii receptora spolu s molekulou transferínu nesúcou železo. V endozóme sa oddelia atómy železa a „prázdna“ molekula transferínu je transportovaná späť k povrchu bunky a uvoľnená do cirkulácie a transferínový receptor sa vracia na povrch bunky. V prípade, ak bunka potrebuje viac železa, zvýši expresiu transferínových receptorov, aby sa prostredníctvom nich vychytalo viac molekúl transferínu so železom. Miera expresie transferínových receptorov teda vyjadruje tzv. „hlad bunky po železe“. Časť transferínových receptorov sa uvoľňuje do krvi ako **solubilné transferínové receptory**, ktorých hladina koreluje s mierou membránovej expresie. Stanovenie hladiny solubilných transferínových receptorov sa preto používa pri diagnostike sideropenickej anémie a patrí k najviac špecifickým laboratórnym parametrom na verifikáciu a určenie miery závažnosti deficitu železa.

V prípade dostatku eventuálne nadbytku železa, je aktuálne nepotrebné železo naviazané na **feritín**. Molekula feritínu dokáže uskladniť až cca 4300 atómov železa. Feritín sa nachádza vo všetkých bunkách organizmu a uchováva asi 70% zásob železa. Zvyšných 30% je naviazaných na **hemosiderín**, zásobnú molekulu železa v bunkách mononukleárneho fagocytárneho systému (MFS, napr. kostná dreň, pečeň a slezina). Pri sideropénii sú zásoby železa minimálne, preto sú hladiny feritínu nízke.

Nedostatok železa vedie k nedostatočnej syntéze hému a tým k útlmu celej erytropoézy. Pri ťažkom deficite, je namiesto atómu železa do hému inkorporovaný atóm zinku, za vzniku Zn-protoporfyrínu, ktorý je insuficientný z hľadiska transportu kyslíka.

Deficit železa môže byť spôsobený štyrmi mechanizmami, ktoré sa niekedy môžu navzájom kombinovať:

1. Nedostatočný príjem železa

2. Porucha vstrebávania

3. Zvýšená spotreba železa

4. Nadmerné straty železa

1. Nedostatočný príjem železa

- nedostatok železa v potrave (rozvojové krajiny)
- diéty (vegetariánstvo a vegánstvo)

2. Porucha vstrebávania

- ochorenia duodena a proximálneho jejuna
- celiakia, zápalové procesy, resekcie
- znížená tvorba HCl v žalúdku:
- achlorhydria, atrofická gastritída, resekcia žalúdka
- lieky inhibujúce tvorbu HCl: PPI, H2-blokátory

3. Zvýšená spotreba železa

- fyziologické okolnosti: rast, gravidita
- aktivovaná hemopoéza: liečba erytropoetínom, liečba anémie z deficitu vitamínu B12

4. Nadmerné straty železa

- **gynekologické príčiny:** menorrhagia, metrorrhagia

- **gastrointerstinálne ochorenia:**

ezofágus: ezofagitída, erózie pažeráka, nádory pažeráka, pažerákové varixy

žalúdok: vredy žalúdka/duodena, nádory žalúdka, erózie, gastropatie

tenké črevo: nádory, polypy, cievne anomálie

hrubé črevo: kolorektálny karcinóm, polypy, ulcerózna kolitída, Crohnova choroba

rektum: hemoroidy, karcinóm, fisúra ani

- **pľúcne choroby** vedúce k opakovaným hemoptýzam: karcinóm pľúc, metastázy, tuberkulóza

- **urologické ochorenia** vedúce k opakovaným hematúriám (mikroskopickým alebo makroskopickým): karcinóm močového mechúra, karcinóm prostaty

- **d'alsie:** iatrogénne straty krvi (darcovia krvi, opakované odbery krvi – najmä u detských pacientov), bežci na dlhé trate – subklinické straty krvi do moču a čreva v dôsledku mechanických otrasov a poruchy perfúzie

Faktory potencujúce chronické straty krvi, niekedy aj bez identifikácie zjavného origa klinického alebo subklinického krvácania:

- **lieky:** dlhodobá antikoagulačná alebo antiagregačná liečba

- **hematologické ochorenia:** trombocytopénie alebo hypokoagulačné stavy

Klinický obraz

Sideropenická anémia sa prejavuje podobne ako iné anémie **nešpecifickými príznakmi**, ako únava, závrate, bolesť hlavy, znížená výkonnosť, palpitácie, bledosť. Mnohí pacienti sú však klinicky asymptomatickí. Nebola dokázaná žiadna korelácia medzi hladinami hemoglobínu a závažnosťou týchto príznakov, pokiaľ mali pacienti anémiu v pásme ľahkom a stredne závažnom.

Špecifické príznaky, vyskytujúce sa typicky pri anémii z deficitu železa sú:

- **neuromuskulárne poruchy:** znížená svalová výkonnosť (niekedy už pri sideropénii s normálnym krvným obrazom), neuropsychiatrické prejavy (iritabilita, znížená pozornosť)

- **postihnutie epitelových tkanív:** lámanie nechťov až tzv. koilonychia (lyžičkovité nechty) (Obr. 6), vypadávanie vlasov, pálenie jazyka z atrofie sliznice až úplne vyhladenie jazyka (Kelly-Patersonov alebo Plummer-Vinsonov syndróm), dysfágia, angulárna stomatitída

- **poruchy rastu a vývoja plodu a dieťaťa**

- **poruchy imunity:** častejšie infekcie pre deficit bunkovej imunity

- **pika:** zriedkavý ale vysoko špecifický prejav, definovaný ako pojedanie neobvyklých vecí (ľad, vlasy) lebo potravinová pika – nadmerné pojedanie určitej potravy



Obr. 6. Koilonychia pri deficite železa (*zdroj: Science Photo Library, Merck Manuals*)

Diagnostika

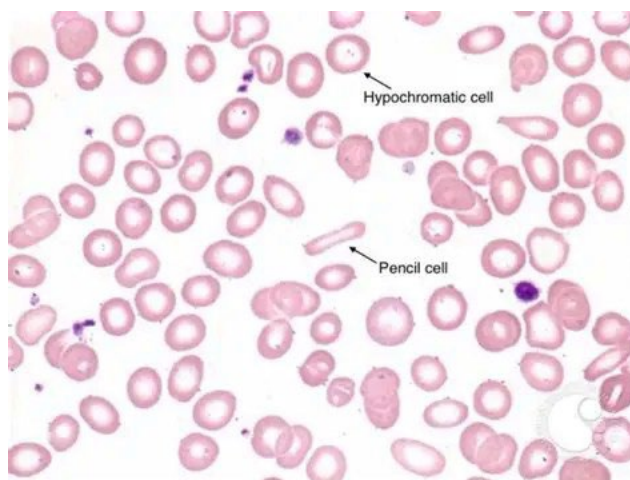
Po sideropénii aktívne pátrame u pacientov s rizikom chronicky zvýšených strát železa, ako napr. menštruujúce ženy, gravidne pacientky, a u pacientov, ktorí majú známe ochorenia vedúce k zníženému vstrebávaniu železa, napr. pacienti s celiakiou, ďalej u vegetariánov a vegánov. Nález sideropenickej anémie býva však častý aj u asymptomatických pacientov, v rámci preventívnych prehladiadok alebo vyšetrení z iných indikácií.

Krvný obraz

Na sideropenickú anémiu je potrebné myslieť v prípade mikrocytovej hypochrómnej anémie. Menej často môže byť v úvodných fázach prítomná normocytová normochrómna anémia (obvykle iba anémia ľahkého stupňa). Zriedkavejšie môže byť mikrocytóza a hypochrómia pri ešte normálnej hladine hemoglobínu. Retikulocyty bývajú v norme, alebo mierne zvýšené, čo odzrkadľuje kompenzačne vystimulovanú erytropoézu. Pri ťažkých deficitoch sú hodnoty retikulocytov už znížené.

Pre periférny krvný náter býva typický nález mikrocytózy a anizocytózy, t.j. erytrocyty sú menšie a nerovnakej veľkosti, čo sa odzrkadľuje vo zvýšení parametra RDW (distribučná šírka červených krviniek – red blood cell distribution width). Častá je aj

poikilocytóza, teda prítomnosť nepravidelných tvarov erytrocytov. Počet trombocytov býva normálny alebo mierne zvýšený – reaktívne v dôsledku chronických krvných strát. Hodnoty bielych krviniek nie sú ovplyvnené.



Obr. 7. Náter periférnej krvi pacienta so sideropenickou anémiou; prítomnosť hypochrómie, anizocytózy a poikilocytózy (zdroj: www.askhematologist.com)

Pri podozrení na sideropenickú anémiu je potrebné vyšetriť parametre metabolizmu železa (Tab. 4).

Parameter	Norma	Zmena pri sideropénii
Železo	Ženy: 9-27 umol/l Muži: 11-30 umol/l	↓
Väzbová kapacita železa (TIBC, UIBC)	TIBC 45-71 umol/l UIBC 16-62 umol/l	↑
Feritín	30-300 ug/l	↓
Transferín (TRF)	2-3,6 umol/l	↑
Saturácia transferínu (Sat TRF)	20-45%	↓
Solubilný transferínový receptor (sTRF receptor)	1,1 – 2,75 mg/l	↑
sTRF receptor/log feritín	Pod 1,5 – 2	↑

Tab 4. Parametre metabolizmu železa, ich fyziologické hodnoty a zmeny pri sideropénii.

Pri interpretácii výsledkov je potrebné brať do úvahy to, že feritín je reaktant akútnej fázy, preto pacient so závažnou sideropéniou môže mať pri zápale, malignite a pod. falošne normálne hladiny feritínu. Najspoľahlivejší marker na potvrdenie nedostatku železa je solubilný transferínový receptor, ktorý nepodlieha reaktívnym zmenám pri iných ochoreniach.

Kostná dreň

Na diagnostiku sideropenickej anémie nie je potrebné vyšetrenie kostnej drene. Zriedkavo, v nejasných prípadoch, pokiaľ ide o kombináciu viacerých príčin, atypickú manifestáciu alebo je inefektívna substitučná liečba, do úvahy prichádza aj vyšetrenie kostnej drene. Pri špecifickom farbení pruskou modrou na železo je **znížený počet sideroblastov** (t.j. erytroblastov obsahujúcich granuly so zásobným železom).

Vyšetrenia zamerané na diferenciálnu diagnostiku príčiny deficitu železa

Anamnéza je zameraná na prítomnosť chronických krvných strát alebo na prítomnosť ochorení potenciálne vedúcich k malabsorpcii železa. Z ďalších vyšetrení je potrebné zvážiť: gynekologické vyšetrenie, gastroenterologické vyšetrenie (gastroskopia, kolonoskopia, v ojedinelých prípadoch enteroskopické vyšetrenie), test na okultné krvácanie v stolici, vyšetrenie *Helicobacter pylori*, autoprotilátky na celiakiu a pod.

Stupne závažnosti deficitu železa:

1. Prelatentná sideropénia – znižovanie zásob železa,

- bez ovplyvnenia erytropoézy

2. Latentná sideropénia – vyčerpané zásoby železa,

- znížený prísun železa pre erytropoézu
- nie je ešte anémia

3. Sideropenická anémia – prehĺbenie deficitu, utlmená erytropoéza

- pokles hemoglobínu

	Prelatentná sideropénia	Latentná sideropénia	Sideropenická anémia
Feritín	Pod 20 ug/l	Pod 12 (15) ug/l	Pod 5 ug/l
Železo	N	Pod 6 umol/l	pod 4 umol/l
Sat. transferínu	N	Pod 15%	Pod 10%
sTRF receptor	N	Nad 5 mg/l	Nad 8 mg/l
Hgb	N	N	Znížený

Tab. 5. Definícia jednotlivých štádií sideropénie (*Klener et al, Vnitřní Lékařství, 2011, upravené podľa EHA guidelines*)

Liečba

Základom liečby v každom štádiu sideropénie je **substitúcia železa**. Preparáty železa môžu byť v **perorálnej** forme alebo **parenterálnej intravenózne**. Spôsob podania musí byť zohľadnený podľa príčiny sideropénie. Najčastejšie sú používané perorálne preparáty, avšak u pacientov s ťažkým deficitom je možné v úvode podať parenterálne väčšie množstvo železa a pokračovať vo forme tabliet. U pacientov po chirurgických resekciách tenkého čreva, alebo pri malabsorpcii, je vhodnejšie používať dlhodobú parenterálnu substitúciu.

- **Perorálne preparáty železa**

Iniciálna dávka: 150-200 mg elementárneho železa denne (do doplnenia zásob Fe – t.j. feritín nad 50 ug/l), v ťažkých prípadoch až maximálne 300 mg denne, následne prechod na dlhodobú udržiavaciu dávku.

Udržiavacia dávka: 100 mg denne eventuálne obdeň

Effekt liečby: zlepšenie výkonnosti – 4 dni

vzostup Hbg o 20 g/l - 3 týždne

normalizácia Hbg - 1-2 mesiace

doplnenie zásob železa (vzostup feritínu) - 3-6 mesiacov

Absorpcia perorálneho železa:

Lepšie sú vstrebávané preparáty obsahujúce dvojmocné Fe^{2+} . Absorpciu zlepšuje príjem tabletiek nalačno, súčasný príjem vitamínu C, kyslé pH žalúdka, ktoré možno potencovať zapitím lieku napr. pomarančovým džúsom. Vstrebávanie znižujú lieky a ochorenia vedúce k hypoacidite (PPI, antacidá, H_2 - blokátory; atrofická gastritída, *Helicobacter pylori*), z bežných potravín napr. mlieko, čaj, káva, cereálie. V prípade liečby PPI, je vhodné rozdeliť podanie liekov, napr. oddialiť podanie PPI o niekoľko hodín po užití preparátu železa, alebo ak je to možné (podľa indikácie PPI liečby), podávať lieky alternujúco obdeň.

Nežiaduce účinky:

Medzi hlavné nežiaduce účinky, ktoré limitujú compliance pacientov sú gastrointestinálne ťažkosti (obstipácia, hnačky). V prípade intolerancie je potrebné znížiť dávku na 100 mg denne, prípadne užívanie obdeň. Ak pacient netoleruje perorálne železo vôbec, indikované je parenterálne podanie.

- **Parenterálne preparáty železa**

Existuje viacero výpočtov potrebnej dávky železa. Menej exaktný algoritmus je napr. odhad, že na **zvýšenie hladiny hemoglobínu o 1 g/dl (t.j. 10 g/l) je potrebných 200 mg železa** (dostupnosť intravenózneho je 100%, perorálneho cca 10%). Ak má pacient hemoglobín 90 g/l, cieľová hodnota je 140 g/l, potrebných je 1000 mg železa na úpravu hladiny hemoglobínu plus asi 500 mg na vytvorenie zásob.

Presnejší vzorec na výpočet odhadovanej dávky intravenózneho železa je **tzv. modifikovaná Ganzoniho formula: $\text{Hmotnosť pacienta (kg)} \times (15 - \text{hodnota Hbg v g/dl}) \times 2,4 + 500$**

Niektorí autori odporúčajú paušálne podanie železa podľa závažnosti anémie:

Hgb pod 100 g/l – dávka 1000 - 1500 mg železa

Hgb nad 100 g/l – dávka 500 – 1000 mg železa

Parenterálne železo sa zvyčajne podáva v infúzii, zriedkavo ako intravenózný bolus. Medzi hlavné nežiaduce účinky patrí lokálne podráždenie až flebitída v mieste vpichu, z celkových prejavov sa pomerne často prejaví triaška a flush, obzvlášť pri rýchlejšej aplikácii, výnimočne až anafylaktická reakcia.

Efekt parenterálne podaného železa je rýchlejší než pri perorálnych preparátoch.

Transfúzia erytrocytov

Podanie transfúzie erytrocytov je indikované u pacientov s ťažkou anémiou, ak hodnota hemoglobínu poklesla **pod 60 g/l**. Keďže vývoj anémie je pozvoľný, pacienti bývajú pomerne dobre adaptovaní. V prípade, ak je pacient výrazne symptomatický, alebo ak má súčasne závažnejšie kardiovaskulárne ochorenie, transfúzia sú indikované aj pri vyšších hodnotách hemoglobínu (cca 80-90 g/l).

Kauzálna liečba

V neposlednom rade je nevyhnutné identifikovať príčinu sideropenickej anémie, a ak je to možné zahájiť cielenú liečbu, napr. liečba peptického vredu žalúdka, alebo kyretáž pri nadmernom dysfunkčnom krvácaní v perimenopauze a pod.

7.1.3 Anémia chronických chorôb

Anémia chronických ochorení (ACHO) patrí medzi najčastejšie príčiny anémie, hneď po sideropenickej anémii. Medzi hospitalizovanými pacientami ide o anémiu s najvyššou prevalenciou. Vzniká v dôsledku iného základného ochorenia, ktoré vedie ku chronickému infekčnému alebo neinfekčnému zápalu. Etiopatogeneticky ide o anémiu, ktorá vzniká zmiešanými mechanizmami, dominantná je porucha tvorby erytrocytov, ale zároveň je aj skrátené prežívanie erytrocytov.

K ACHO môžu viesť štyri skupiny ochorení:

- 1. Akútne a chronické infekcie*
- 2. Chronické zápalové ochorenia neinfekčného pôvodu*
- 3. Systemové ochorenia spojiva*
- 4. Maligne ochorenia*

Etiopatogenéza

ACHO je v podstate imunologicky podmienené ochorenie, ktorého etiológia je multifaktoriálna. Hlavnú úlohu zohráva aktivácia imunokompetentných buniek, monocytomakrofágového systému a cytokíny.

Existujú štyri patogenetické mechanizmy:

A. Porucha homeostázy železa

Železo je pre fungovanie buniek esenciálne, avšak zároveň môže indukovať tvorbu voľných radikálov (v tzv. Fentonovej reakcii) a zvyšovať oxidačný stres, preto musí byť prísun železa do buniek a celkové množstvo železa v organizme prísne regulované. Železo viazané na transportné alebo zásobné bielkoviny (transferin, feritín) je netoxické. Nadbytok železa vo voľnej podobe však môže potencovať zápalové procesy a poškodenie buniek. Metabolizmus železa je podrobne popísaný v Kap. 7.1.2 Sideropenická anémia. V patogenéze ACHO sú kľúčové dve molekuly: **ferroportín** a **hepcidín**.

Ferroportín je hlavný proteín zabezpečujúci export železa z enterocytov a makrofágov do krvného obehu. Aktivita ferroportínu je inhibovaná **hepcidínom**, bielkovinou ktorá je syntetizovaná v pečeni ako reaktant akútnej fázy. Zápalové cytokíny, predovšetkým interleukín 6, zvyšujú hladiny hepcidínu, ktorý následne blokuje ferroportín, čo vedie k inhibícii presunu železa zo zásob do krvného obehu. Železo tak ostáva v makrofágoch a enterocytoch. Enterocyty s retinovaným železom sa približne každé dva dni odlučujú do lumenu čreva, a železo je tak vylučované z organizmu stolicou. Niektorí autori definujú zmeny v metabolizme železa pri ACHO ako tzv. „funkčný deficit železa“, narozdiel do sideropenickej anémie, kde je absolútny deficit železa.

Železo je nevyhnutné pre rast mikroorganizmov a nádorových buniek, preto jeho akumulácia v makrofágoch a enterocytoch znižuje jeho dostupnosť pre baktérie a malígne bunky, tým ide o určitú obrannú reakciu organizmu.

B. Inhibícia erytropoézy

Cytokíny produkované imunitným systémom pri zápalovej reakcii, najmä IL-1, TNF-alfa a interferóny majú tlmivý efekt na proliferáciu a diferenciáciu erytroidných progenitorových buniek v kostnej dreni. Dochádza k ich nadmernej apoptóze, navyše cytokíny vedú k zníženiu expresie receptorov pre erytropoetín na kmeňových bunkách.

C. Inadekvátna produkcia erytropoetínu

Syntéza erytropoetínu je stimulovaná poklesom hladiny hemoglobínu a hypoxiou tkanív. Erytropoetín je síce pri ACHO zvýšený, avšak neadekvátne k závažnosti anémie. Cytokíny ako IL-2 a TNF-alfa pôsobia na viacerých úrovniach, jednak priamo inhibujú expresiu génu pre erytropoetín, ale zároveň aj blokujú aktiváciu erytropoetínového receptora, a tiež pôsobia inhibične na postreceptorovej úrovni prenosu signálu v bunke. Odpoveď erytropoetických progenitorových buniek na erytropoetín klesá úmerne k závažnosti zápalu a k hladinám cytokínov.

D. Skrátené prežívanie erytrocytov

Cytokíny a oxidačný stres pri zápalovej reakcii prispievajú k poškodeniu a zvýšenému rozpadu erytrocytov. Pri zápale je taktiež zvýšená aktivita makrofágov.

Klinický obraz

V klinickom obraze obvykle dominujú prejavy základného ochorenia. V niektorých prípadoch môže byť práve anémia prvým prejavom zápalového alebo malígneho ochorenia.

Pri chronických zápalových alebo malígnych ochoreniach sa často na anémii podieľajú aj iné mechanizmy, napr. chronické straty krvi, konzumpčný deficit vitamínu B12 alebo folátu pri rýchloproliferujúcich onkohematologických diagnózach, porucha vstrebávania vitamínu B12 pri črevných zápaloch, infiltrácia kostnej drene pri malignitách alebo v dôsledku chemoterapie a pod. V niektorých prípadoch je ťažké identifikovať dominantnú príčinu anémie.

Laboratórny nález

V krvnom obraze je **normocytová normochrómna anémia**, obvykle ľahkého alebo stredne ťažkého stupňa. Pri zmiešanej etiológii môže byť MCV zvýšené alebo znížené. Retikulyocyty sú znížené. Z parametrov metabolizmu železa je normálna alebo zvýšená hodnota feritínu (nie je nízka ako pri sideropénii), hladina voľného železa je znížená, saturácia transferínu je normálna alebo nižšia. Hodnota solubilného transferínového receptoru je normálna alebo znížená. Ešte špecifickejší než samotný transferínový receptor je index sTRF receptor/ log feritín. Vysoký index svedčí pre deficit železa, zatiaľ čo pri ACHO je index nízky.

Vyšetrenie kostnej drene nie je štandardne indikované, je vhodné iba v nejasných prípadoch. Pre ACHO je typický nález **normocelulárnej drene**, pri farbení Pruskou modrou na železo, sa na rozdiel od sideropenickej anémie, preukáže **veľké množstvo zásobného železa** v makrofágoch drene. Množstvo sideroblastov je však znížené, podobne ako pri deficite železa.

Liečba

Liečba základného ochorenia je pri ACHO kauzálna, ak je to možné. ACHO môže významne zhoršovať prognózu pacientov s chronickými ochoreniami, preto je potrebný vhodný manažment. V prípade symptomatickej anémie, alebo anémie ťažkého stupňa, je indikovaná

liečba **transfúziami erytrocytov**. Pri dlhodobo trvajúcom ochorení, pri ktorom nepredpokladáme významné zlepšenie, a opakované podávanie transfúzií predstavuje riziko preťaženia organizmu železom, je indikovaná dlhodobá liečba **erytropoetínom**. Erytropoetín má sám o sebe mierne protizápalové účinky a potláča syntézu niektorých cytokínov. Preparáty železa sú vhodné u pacientov s multifaktoriálnou etiológiou ACHO, ak potvrdíme aj podiel sideropénie.

7.1.4 Anémia pri obličkových ochoreniach

Renálna anémia je významná komplikácia chronickej obličkovej choroby (CKD), predovšetkým u pacientov v pokročilejších štádiách renálnej insuficiencie. V prvom štádiu CKD trpí anémiou iba cca 10% pacientov, zatiaľ čo v štádiu G3 asi polovica, v end-stage fáze 70-90%, a spomedzi dialyzovaných pacientov viac ako 90% pacientov je anemických.

Etiopatogenéza

Renálna anémia je multifaktoriálne ochorenie, na ktorom sa podieľa kombinácia viacerých mechanizmov. Dominantný je deficit erytropoetínu, hormónu stimulujúceho erytropoézu.

1. Pokles produkcie erytropoetínu - hlavný mechanizmus; má za následok nedostatočnú stimuláciu kostnej drene (hypoplastická dreň)

2. Metabolické zmeny – uremické toxíny poškadzujú membránové kanály na erytrocytoch a zasahujú do metabolizmu erytrocytu, čo vedie k vyššej fragilitate krvinky a k hemolýze. Toxíny a metabolická acidóza má aj priamy inhibičný efekt v kostnej dreni na erytropoézu.

3. Chronické straty krvi – bývajú typicky subklinické, v dôsledku zvýšenej fragility cievnej steny, trombycytopatie, pacienti sú náchylnejší k diskrétnym stratám krvi najmä gastrointestinálnych traktom. U dialyzovaných pacientov navyše bývajú malé straty krvi pri každej dialýze.

4. Deficit folátu – u dialyzovaných pacientov sú pri každej dialýze straty kyseliny listovej cez dialyzačnú membránu.

Klinické prejavy a laboratórny obraz

Anémia pri CKD je typicky normocytová normochrómna, obvykle ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Ak ide o ťažký stupeň anémie, je potrebné prešetriť aj iné príčiny (straty krvi, deficit folátu, vitamínu B12 a pod.). Hodnoty feritínu, ako reaktantu akútnej fázy, sú spravidla normálne, prípadne zvýšené (resp. falošne vyššie hodnoty vzhľadom k reálnej sideropénii). Hladina erytropoetínu je nízka (alebo normálna, ale nedostatočne zvýšená vzhľadom k závažnosti anémie). Sideropéniu pomôže oddiferencovať hladina solubilného transferínového receptoru. Ostatné parametre metabolizmu železa nie sú diagnostické. U dialyzovaných pacientov je potrebné monitorovať aj hladiny folátu.

Liečba

Erytropoetín:

Pacienti v terminálnych štádiách CKD a všetci dialyzovaní pacienti sú substituovaní parenterálne podaným erytropoetínom. Cieľová hodnota hemoglobínu pri liečbe je medzi 110-120 g/l, vyššie hodnoty nie sú potrebné, aby sa predišlo hypertenzii a nadmernej viskozite krvi.

Substitúcia železa:

Liečba závisí od štádia CKD a podielu sideropénie. Ak je hladina feritínu u pacientov v pokročilých fázach CKD pod 100 ug/l, je potrebné zahájiť substitučnú liečbu feropretarátom. V prvej línii je doporučená perorálna substitúcia, iba v prípade ak nie je tolerovaná alebo je nedostatočný efekt, je potrebné parenterálne podanie. U dialyzovaných pacientov môže byť pri ťažšom deficite podaný preparát železa intravenózne.

7.2 Anémie z poruchy kostnej drene

7.2.1 Dyserytropoetické anémie

Kongenitálne dyserytropoetické anémie (KDA) predstavujú skupinu vrodených ochorení charakterizovanú infekčnou erytropoézou a refraktérnou anémiou. Génová mutácia v membránových kanáloch, vedie k zmenám v kinetike, morfológii a zložení membrány a antigénov erytrocytu, rovnako je ovplyvnený aj metabolizmus erytrocytu, preto u väčšiny KDA dochádza aj k ľahkej hemolýze. Existujú tri typy KDA, ktorých charakteristiky sú uvedené v Tab. 6.

	Gén	Výskyt	Porucha	Lab. nález	Priebeh
1. typ	CDAN 1 „codanin-1“	Sporadicky, Izrael	V syntéze nukleoproteínov alebo membrány erytrocytu	Makrocytová anémia, ľahká	Mierny, len občas transfúzie
2. typ	CDAN 2 Tzv. HEMPAS Syndróm	Najčastejší typ Západ Európy, Sever Afriky	Glykozylácie membránových proteínov	Ľahká normocytová anémia (1/4 stredne ťažká až ťažká) + hemolýza	Mierny, u ¼ pacientov ťažký
3. typ	CDAN 3	Najraritnejší typ Švédsko, USA	Neznáme	Ľahká anémia, normocytová alebo ľahko makrocytová	Bez príznakov/ mierny priebeh, občas ataky hemolýzy, bez potreby liečby

Tab. 6. Porovnanie charakteristík jednotlivých typov KDA.

HEMPAS – Hereditary Erythroblastic Multinuclearity, Positive Acidified Serum test
(hemolýza pri okyslenej plazme zdravých jedincov, ale nie pri svojej vlastnej)

Spoločným znakom všetkých KDA je **megaloblastová prestavba kostnej drene s viacjadrovými erytroblastami**, pri type 3 môže dreň pripomínať až erytroleukémiu. V krvnom obraze býva v závislosti od typu, rôzne závažná **normocytová alebo makrocytová anémia**, s prejavmi, obvykle iba miernej, hemolýzy. Počet retikulocytov je u všetkých typov KDA nízky.

Liečba je individuálna, u mnohých pacientov nie je potrebná žiadna, u pacientov so závažnejším priebehom sú potrebné transfúzie. Polytransfundovaní pacienti sú ohrození preťažením železom. Splenektómia môže mať parciálny efekt u niektorých pacientov s druhým typom KDA. V najťažších prípadoch HEMPAS (typu 2) bola realizovaná transplantácia hemopoetických buniek.

7.2.2 Aplastické anémie

Aplastické anémie (AA) predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré sú charakterizované poruchou normálnej hemopoézy v dôsledku zlyhania funkčnej kostnej drene a manifestujú sa **cytopéniou v periférnej krvi (anémia, neutropénia, trombocytopénia)**. Ide o pomerne zriedkavý typ anémie, ktorého odhadovaná incidencia je 2 prípady/ milión obyvateľov ročne. Vyššia incidencia je v Ázii, čo je spôsobené predovšetkým environmentálnymi faktormi. Postihuje rovnako mužov aj ženy.

Klasifikácia a etiopatogenéza

Podľa závažnosti klasifikujeme aplastickú anémiu na:

1. chronickú cytopéniu
2. ťažkú aplastickú anémiu
3. veľmi ťažkú aplastickú anémiu

Aplastické anémie môžu byť vrodené a získané (Tab. 7).

Vrodená AA	Fanconiho anémia Vrodená dyskeratóza Diamondova-Blackfanova anémia
Získaná AA	Idiopatická, v.s. autoimunitná Sekundárna Lieky: chemoterapeutiká, chloramphenicol, sulfonamidy tyreostatiká, penicilamín, tolbutamid, cimetidín, soli zlata, fenylbutazón, hydantoíny, nesteroidové antireumatiká, alopurinol a ďalšie. Fyzikálne faktory: ionizujúce žiarenie Chemické faktory: organické rozpúšťadlá, insekticídy, Trinitrotolúén Biologické faktory: infekcie - parvovírus B19, hepatitída A, C, HIV, Epstein-Barrovej vírus, a i.

Tab. 7. Rozdelenie a príčiny aplastických anémii

Pri vzniku **vrodených foriem AA** hrajú najvýznamnejšiu úlohu genetické faktory a vyskytujú sa prevažne u detí. Ide o vzácne ochorenia, charakterizované periférnou cytopéniou a viacerými somatickými zmenami, ako napr. abnormity skeletu, pigmentácia a ďalšie. Patrí sem Fanconiho anémia, kongenitálna dyskeratóza, Diamond-Blackfanova anémia, familiárna AA.

Fanconiho anémia je autozómovo recesívne ochorenie spojené s genómovou nestabilitou a vývojovými abnormalitami kostí, kože a vnútorných orgánov. **Diamond-Blackfanova anémia** je väčšinou autozómovo dedičná čistá aplázia erytropoézy, spôsobená mutáciami v génoch kódujúcich ribozomálne proteíny. Okrem anémie je prítomná hepatosplenomegália a abnormity kostí. **Kongenitálna dyskeratóza** je genetické ochorenie charakterizované cytopéniou, pigmentáciou kože, dysplastickými nechtami a zvýšeným rizikom vzniku malígnych ochorení.

Získané AA tvoria asi 80% všetkých prípadov aplastických anémii a sú spôsobené faktormi fyzikálnymi, chemickými, biologickými ako aj rôznymi liekmi (najčastejšie z nich sú

uvedené v Tab. 8). Získaná AA je obvykle považovaná za autoimunitnú chorobu, ktorá je výsledkom autoimunitného ataku proti kmeňovým a progenitorovým bunkám kostnej drene. Ako efektorové bunky tejto imunitnej reakcie sa uplatňujú cytotoxické T-lymfocyty a spúšťačom tejto imunitnej reakcie môžu byť vírusy, napr. vírusy hepatitídy A a C, EB vírus, HIV, parvovírus a ďalšie.

Antibiotiká	Chloramfenikol, sulfónamidy, zriedkavo aj penicilíny a cefalosporíny
Cytostatiká	Cyklofosfamid, busulfán, melfalán, cisplatina
Antireumatiká a protizápalové lieky	Soli zlata, fenylobutazón, metotrexát
Antikonvulzíva	Karbamazepín, fenytoín
Tyreostatiká	Metimazol, propyltiouracil

Tab. 8. Lieky, ktoré najčastejšie spôsobujú k aplastickú anémiu.

Klinický obraz

Klinický obraz vyplýva z cytopénie a závažnosť jednotlivých príznakov závisí od stupňa anémie, leukopénie a trombocytopénie. Anémia sa prejaví nadmernou únavou, slabosťou, nevýkonnosťou, cefaleu, palpitáciami. V objektívnom náleze nechádzame bledosť kože a slizníc a môže byť prítomná tachykardia. Pri trombocytopénii dominujú prejavy krvácania do kože a slizníc (petechie, sufúzie, hematómy, episaxis, menometrorágie) avšak pri ťažkej trombocytopénii môže dôjsť aj k závažnému krvácaniu z gastrointestinálneho traktu, či do CNS. Neutropénia vedie k častým bakteriálnym alebo mykotickým infekciám (pneumónia, nekrotizujúce ulcerácie v dutine ústnej, erysipelas a pod), aj oportúnne infekcie, ktoré postihujú výlučne imunokompromitovaných ľudí. Pri aplastickej anémii sa nevyskytuje splenomegália a ani lymfadenopatia.

Diagnostika

Krvný obraz a periférny náter: je prítomná normocytová a normochrómna anémia s nízkym počtom retikulocytov (< 0,1%). Pri izolovanej aplázii erytropoézy sú leukocyty a trombocyty

bez zmeny. Pri získanom útlme kostnej drene však býva prítomná leukopénia s neutropéniou obvykle $< 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytopénia $< 50 \times 10^9/l$.

Pri ťažkej aplázii kostnej drene je počet polymorfonukleárov menej ako 0,5 a pri veľmi ťažkej aplázii menej ako $0,2 \times 10^9/l$.

Vyšetrenie kostnej drene: pri aspirácii kostnej drene býva často punkcia suchá, prípadne sa aspiruje len veľmi málo materiálu (**punctio sicca**). Cytologicky buď vidíme len ojedinelé lymfocyty, prípadne plazmatické bunky a makrofágy.

Nevyhnutná je však diagnóza histologická, t.j. trepanobiopsia kostnej drene s cieľom histologického vyšetrenia, ktoré preukáže **zníženú celularitu kostnej drene** pod 30% k veku primeranému priemeru.

Vyšetrenia na vylúčenie iných príčin cytopénie: vitamín B12, folát, sérológia na vírusy, hepatálne testy, prípadne vyšetrenia prítomnosť autoimunitných chorôb. Zobrazovacie vyšetrenia prichádzajú do úvahy, ak je podozrenie na lymfoproliferácie, onkologické choroby, ale aj infekčné komplikácie neutropénie, prípadne hemoragické komplikácie trombocytopénie.

Diferenciálna diagnostika

Pri prejavoch útlmu kostnej drene je potrebné vylúčiť iné príčiny cytopénie, napr. deficit vitamínu B12 a kyseliny listovej, myelodysplastický syndróm, leukémie, vrátane hairy cell leukémie, hypersplenizmus, infiltráciu kostnej drene malígnymi bunkami pri onkologických ochoreniach, prípadne lymfómy.

Liečba

U ľahších foriem hypoplastickej anémie, je indikovaná podporná liečba. Zároveň sa používajú **anaboliká**, ktoré zvyšujú telomerázovú aktivitu v kmeňových bunkách, nízkodávkované kortikosteroidy, prípadne **cyklosporín A**.

U stredne ťažkých foriem môže byť **použitá monoklonálna protilátka daklizumab**, čo je protilátka proti receptoru pre interleukin-2. tento receptor je prítomný iba na T-lymfocytoch a je nevyhnutný pre ich klonálnu proliferáciu. Cieľom tejto liečby je zabrániť proliferácii T-lymfocytov.

Pre pacientov s ťažkou a veľmi ťažkou apláziou kostnej drene je **potrebná alogénna transplantácia krvotvorných buniek**, čo je jediná potenciálne kurabilná liečba. Je vhodná hlavne u mladších pacientov, kde sú aj najlepšie výsledky, ale používa sa aj u starších, ktorí nereagujú na liečbu.

Imunosupresívna liečba je dnes štandardnou liečbou u pacientov so získanou závažnou AA, ktorí nemôžu podstúpiť transplantáciu kostnej drene. Používa sa **cyklosporín A**, ktorý blokuje funkciu T-lymfocytov a **antitymocytový globulín**, ktorý spôsobuje lýzu lymfocytov.

Symptomatická liečba je dôležitou súčasťou liečby AA počas pancytopenie. Podávajú sa deleukotizované krvné preparáty erytrocytov a /alebo trombocytov. **Transfúzie erytrocytov** sa podávajú tak, aby sa udržiavala hladina hemoglobínu nad 70 g/l, u symptomatických pacientov nad 80g/l. **Transfúzie trombocytov** sú indikované profylakticky pri počte trombocytov pod $10 \times 10^9/l$, pri vyššom počte len pri prejavoch krvácania.

Podporná liečba zahŕňa aj podávanie **širokospektrálnych antibiotík**, antimykotík u pacientov s leukopéniou. Krvotvorné rastové faktory, napr. G-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov), erytropoetín je možné, no nie je všeobecne akceptované.

Pri refraktérnej aplázii kostnej drene so závažnou trombocytopeniou, možno použiť trombopoetínové mimetiká (eltrombopag), ktoré môžu navodiť hematologickú odpoveď dokonca vo všetkých troch bunkových líniiach.

Monoklonálne protilátky, napr. alemtuzumab, sa používajú pri relapse AA, ktorý môže nastať u približne 30-40%,

AA môže prechádzať do paroxyzmálnej nočnej hemoglobuinúrie, ale môže mať aj klonálny vývoj (MDS/AML), pričom riziko je vyššie u pacientov liečených imunosupresívami.

Erytroblastopénie

Pojmom aplastická anémia sa nazýva celkový útlm kostnej drene s pancytopeniou. **Izolovaný útlm erytropoézy** sa nazýva erytroblastopénia alebo „pure red cell aplasia“.

Erytroblastopénia je patologický stav charakterizovaný znížením alebo **absenciou erytroblastov** (prekursorov červených krviniek) v kostnej dreni, pričom ostatné bunkové línie

(granulocytárna, megakaryocytová) bývajú zachované. Počet retikulocytov v krvi klesá pod 0,1 % a počet erytroblastov v kostnej dreni pod 0,5%

- **Vrodená** – Diamond-Blackfanova anémia (extrémne vzácna)
- **Získaná** - akútna alebo chronická

Akútnu spôsobujú najmä vírusové infekcie (**parvovírus B19**) u detí a u pacientov s chronickými hematologickými chorobami, najmä hereditárnou sférocytózou (tzv. aplastické krízy). Spontánna remisia nastáva zvyčajne do jedného týždňa.

Chronická môže byť **idiopatická** alebo **sekundárna** a vzniká na **imunitnom podklade**.

Sekundárne sú často pri thymóme alebo pri autoimunitných ochoreniach.

Prvou líniou liečby sú **kortikosteroidy**, v druhej línii sú **imunosupresíva** (ciklosporin, azatioprin, cyklofosfamid). Niekedy je účinná monoklonová protilátka **anti-CD20 (rituximab)** alebo anti-CD25 (daklizumab).

8. Anémie z nadmerného zániku alebo strát erytrocytov

1. Hemolytické anémie
2. Akútna posthemoragická anémia

8.1 Hemolytické anémie

Hemolytické anémie predstavujú skupinu ochorení, ktoré vedú k nadmernej deštrukcii erytrocytov, teda ku hemolýze. K zániku erytrocytu môže dôjsť priamo v krvnom riečisku – **intravaskulárna hemolýza**, alebo sú erytrocyty vychytávané bunkami monocytomakrofágového systému v slezine, v menšej miere aj v pečeni alebo kostnej dreni – vtedy ide o **extravaskulárnu hemolýzu**.

Epidemiológia

V našich zemepisných oblastiach je najčastejším typom autoimunitná hemolytická anémia, ktorej ročná incidencia sa odhaduje cca na 1-3 nové prípady na 100 000 obyvateľov. Výskyt vrodených foriem je u nás zriedkavý, avšak v oblastiach Stredomoria, Afriky a Blízkeho východu ide o časté ochorenia. Spomedzi vrodených foriem je celosvetovo najčastejší deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy. Na Slovensku sa vyskytujú ľahké formy talasémie a tiež sú pacienti so sférocytózou a eliptocytózou.

Etiopatogenéza

Príčina predčasného zániku môže byť priamo na úrovni samotného erytrocytu (porucha membrány, metabolizmu alebo hemoglobínu) – tzv. **korpuskulárne hemolytické anémie**, ktoré sú typicky geneticky podmienené, až na jedinú výnimku, ktorou je paroxyzmálna nočná hemoglobinúria (PNH). Pri **extrakorpuskulárnych hemolytických anémiách** je príčina mimo erytrocytov. Deštrukcia je spôsobená buď imunitne (autoprotílátky, aloprotílátky, lieky) alebo neimunitne (mechanicky, chemicky, biologicky). Extrakorpuskulárne hemolytické anémie sú všetky získané. Prehľad typov korpuskulárnych a extrakorpuskulárnych hemolytických anémii je uvedený v Tab. 9.

Korpuskulárne		Extrakorpuskulárne	
Membranopatie	Sférocytóza	Imunitné	Autoimunitná hemolytická anémia
	Eliptocytóza		Aloimunitná hemolytická anémia
Enzymopatie	Deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy		Liekmi-indukované
	Deficit pyruvátkinázy	Neimunitné	Mechanické Trombotické mikroangiopatie (DIC, HUS, TTP) Chlopňové protézy Pochodová hemolýza
Hemoglobinopatie	Kvantitatívne Talasémia		Chemické Toxíny, lieky, jedy
	Kvalitatívne Kosáčikovitá anémia		Biologické Malária
Paroxysmálna nočná hemoglobínúria			

Tab. 9. Rozdelenie hemolytických anémii.

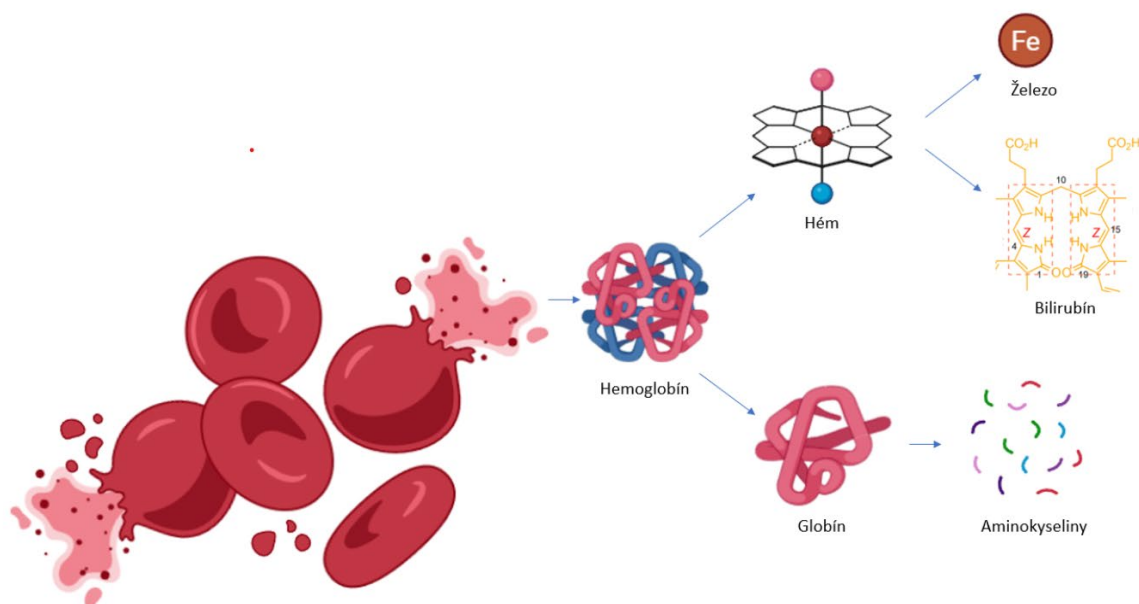
Za fyziologických okolností je dĺžka života erytrocytu približne 120 dní a denne zaniká cca 1% erytrocytov, z nich je väčšina deštruovaná extravaskulárne monocyto-makrofágovým systémom prevažne v slezine. Pokiaľ sú erytrocyty štrukturálne alebo metabolicky poškodené (korpuskulárne hemolytické anémie) dochádza k predčasnej deštrukcii. Pri imunitných hemolytických anémiách po naviazaní autoprotilátky sú takto „označené“ erytrocyty buď vychytávané monocyto-makrofágovým systémom, alebo sú komplementom zničené priamo v cirkulácii.

Po rozpade erytrocytu dochádza k uvoľneniu intracelulárnych komponentov do krvi. Uvoľní sa hemoglobín, ktorý je možné stanoviť ako tzv. **voľný hemoglobín v plazme** (hemoglobín vyšetrovaný z krvného obrazu je hemoglobín v erytrocytoch). Časť sa viaže na transportnú bielkovinu **haptoglobín**, ktorého hladina sa pri hemolýze konzumpčne znižuje. Hemoglobín sa v cirkulácii ďalej štiepi na hém, ktorý vyviaže a zbiera k recyklácii bielkovina **hemopexín**.

Z hému sa uvoľňujú atómy železa, ktoré ďalej transportujú molekuly transferínu. Po odštiepení železa ostáva z hému protoporfyrínový kruh, ktorý je štiepený na **bilirubín**. Molekula globínu sa štiepi na aminokyseliny, ktoré sú transportované do poolu v pečeni a využité na syntézu nových bielkovín. Okrem hemoglobínu sa z erytrocytu uvoľňujú aj iné intracelulárne zložky, napr. intracelulárny enzým **laktátdehydrogenáza (LDH)** alebo **draslík** (ako dominantný intracelulárny ión).

Uvedené laboratórne zmeny sú výraznejšie pokiaľ ide o intravaskulárnu hemolýzu s priamym rozpadom červenej krvinky v cirkulácii. Pri extravaskulárnej hemolýze dochádza k deštrukcii erytrocytu v makrofágoch, preto hemoglobín ani hém nie je v takej miere vychytávaný haptoglobínom a hemopexínom. V laboratórnom obraze preto nemusia byť ich hodnoty veľmi významne znížené.

Hemolýza môže byť **kompenzovaná**, pokiaľ vystimulovaná erytropoéza dokáže dopĺňať nadmerný zánik (**zvýšenie retikulocytov**), u pacienta teda sú laboratórne známky hemolýzy, ale nie je prítomná anémia. Ak novotvorba erytrocytov v kostnej dreni nestačí na pokrytie strát krviniek pri hemolýze, dochádza k poklesu hodnôt hemoglobínu a erytrocytov, a manifestuje sa anémia. Schématické znázornenie hemolýzy je na Obr. 7.



Obr. 7. Schématické znázornenie hemolýzy (*Obr. vytvorený v programe Biorender*)

Klinický obraz

Príznaky varíujú podľa závažnosti hemolýzy a sú viacmenej univerzálne pre všetky druhy hemolytických anémii. V klinickom obraze dominuje **ikterus** (pri miernejších formách subikterus), zároveň je pacient bledší. Metabolity bilirubínu (urobilinogén) sfarbiajú **moč do tmavohneda**. Pri vyšetrení brucha môžeme nájsť **splenomegáliu** (hlavne pri extravaskulárnej hemolýze je to miesto najvýraznejšej hemolýzy), čo sa subjektívne môže prejavovať pocitom plnosti, **bolesťou brucha** alebo tlakom pod ľavým rebrovým oblúkom. V niektorých prípadoch môže byť prítomná aj mierna **hepatomegália**. U vrodených foriem hemolytických anémii, keď je erythropoéza vystimulovaná už od detstva, môžu byť prítomné **kostné deformity** alebo bolesti skeletu. Všeobecné príznaky ako slabosť, únava, potenie, palpitácie sú identické ako pri ostatných druhoch anémii, a sú spôsobené samotným poklesom hemoglobínu.

Pri niektorých typoch hemolytických anémii sa môže po určitých stimuloch manifestovať **hemolytická kríza**, pri ktorej dochádza k vystupňovaniu hemolýzy a môže byť v najzávažnejších prípadoch až fatálna, pokiaľ nie je adekvátne liečená. Masívna intravaskulárna hemolýza môže viesť k aktivácii koagulácie a konzumpciou oxidu dusného (NO) potencuje vznik vazospazmov.

Diagnostika

Krvný obraz

Pre väčšinu hemolytických anémii je typická **normocytová normochrómna anémia**, ktorej závažnosť závisí od stupňa hemolýzy. U niektorých vrodených korpuskulárnych hemolytických anémii môžu byť prítomné mikrocyty (talasémia, sférocytóza). Ľahká makrocytóza sa môže vyskytnúť pri chronickej hemolýze, kedy pri dlhodobo vystupňovanej hemopoéze môže dôjsť k deficitu folátu alebo vitamínu B12 (nebýva závažný) a zároveň retikulocytóza zvyšuje priemerné hodnoty MCV.

Hodnoty **retikulocytov sú zvýšené**, v extrémnych prípadoch až o 700% a reflektujú kompenzačne vystimulovanú krvotvorbu. Ak kostná dreň „stíha“ dotvárať nové erytrocyty, ide o kompenzovanú hemolýzu bez anémie.

Počty leukocytov nebývajú zmenené, pri akútnych hemolytických stavoch môže byť reaktívna leukocytoza. Trombocyty sú v norme, pokiaľ sa nejedná o hemolýzu pri trombotických mikroangiopatiách (DIC, HUS, TTP), kedy sú konzumpčne znížené.

Náter periférnej krvi

Mikroskopický obraz periférnej krvi obsahuje väčšie množstvo retikulocytov. Kľúčové je v rámci diferenciálnej diagnostiky identifikovanie napr. sférocytov, eliptocytov, alebo kosáčikových buniek, ktoré priamo verifikuje príčinu hemolýzy. V prípade nálezu schistocytov je potrebné myslieť na trombotické mikroangiopatie.

Biochemické parametre

Z biochemických parametrov je pre hemolýzu typický nález **hyperbilirubinémie**, zvýšená je frakcia voľného, nekonjugovaného bilirubínu. Konzumpčne je **znížený haptoglobín a hemopexín**, pri intravaskulárnej hemolýze bývajú hodnoty často až nulové. Ďalší parameter vysoko špecifický pre hemolýzu je **zvýšený voľný hemoglobín v plazme**.

Nešpecifické, avšak vysoko senzitívne, je zvýšenie hladín **LDH**, ktoré potvrdzuje rozpad buniek. Pri masívnejšej hemolýze môže byť prítomná hyperkaliémia.

Ostatné laboratórne parametre, ktoré bývajú zmenené, aj keď nie sú špecifické pre potvrdenie hemolytickej anémie, sú napr. železo, ktoré je pri hemolýze zvýšené, taktiež saturácia transferínu železom je zvýšená. Hodnota solubilného transferínového receptora býva mierne zvýšená, keďže erytrocytové prekursor potrebuje intenzívne vychytávať železo pre hyperaktivovanú erytropoézu, a tiež sa do krvi uvoľňujú transferínové receptory z rozpadnutých membrán erytrocytov.

Kostná dreň

Vyšetrenie kostnej drene nie je štandardne indikované pri podozrení na hemolytické anémie, avšak v prípade nejasného obrazu sa môže realizovať. Pri hemolytických anémiách je typická **hypercelularita** kostnej drene, dominuje **normoblastová erytropoéza**.

Ďalšie špeciálne vyšetrenia na určenie príčiny hemolýzy:

Coombsov test (priamy): dôkaz autoprotilátky naviazanej na erytrocyte

- test potvrdzujúci AIHA

Elektroforéza (ELFO) hemoglobínov: pri podozrení na hemoglobinopatie (talasémie a pod.)

Genetické vyšetrenie: pri podozrení na enzymopatie (deficit glukóza-6 fosfát dehydrogenázy alebo pyruvátkinázy), alebo identifikácia mutácie presnej bielkoviny bunkovej membrány pri membranopatiach

Test osmotickej rezistencie erytrocytov: potvrdenie hereditárnej sférocytózy

Imunofenotypizácia: pri podozrení na PNH (vyšetrenie CD 55 a CD 59)

Schistocyty v nátere krvi: diagnostické pre skupinu trombotických mikroangiopatií

Liečba

Terapeutický manažment je špecifický pre jednotlivé typy hemolytických anémii, preto bude podrobnejšie rozobratý pri konkrétnom druhu hemolytickej anémie.

8.1.1 Korpuskulárne hemolytické anémie

Ak je príčinou hemolýzy primárne zmena v štruktúre alebo vlastnostiach erytrocytu, hovoríme o korpuskulárnych hemolytických anémiách. Väčšinou ide o vrodené mutácie vedúce k zmene membrány, metabolických enzýmov alebo hemoglobínu. Jedinou získanou korpuskulárnou hemolytickou anémiou je paroxysmálna nočná hemoglobínúria, ktorá vzniká na podklade získanej mutácie v kmeňovej hemopoetickej bunke.

A. Membranopatie

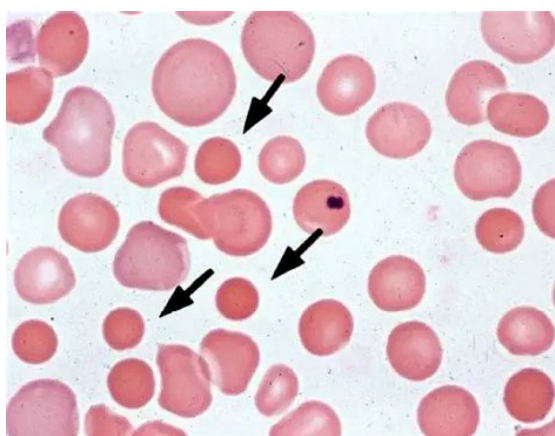
Bunková membrána erytrocytu je tvorená lipidmi a bielkovinami, ktoré za normálnych okolností navzájom vertikálne a horizontálne interferujú tak, aby udržiavali fyziologický bikonkávny tvar bunky. Pri vrodenej mutácii niektorého zo stavebných proteínov (spektrín, ankyrín, glykoforín) dochádza k zmene tvaru erytrocytu, ktorý sa stáva fragilnejším a skôr sa poškodí pri prechode tenkými kapilármi. Medzi najčastejšie typy patrí:

- **Hereditárna sférocytóza**

- Hereditárna eliptocytóza
- Hereditárna stomatocytóza
- Hereditárna akantocytóza
- Hereditárna pyropoikilocytóza

Hereditárna sférocytóza

Najčastejšou membranopatiou je sférocytóza, celosvetová prevalencia je asi 1 prípad na 2000-2500 jedincov. Ide o najčastejšiu vrodenú hemolytickú anémiu v strednej a severnej Európe, kde je prevalencia 1:5000. Dedičnosť je autozomálne dominantná. Sférocytóza je najčastejšie spôsobená mutáciou v géne pre spektrín, narušené sú vertikálne interferencie. Tvar erytrocytu je guľatý, má menší povrch a kratšiu životnosť. V krvnom nátere sú viditeľné menšie, okrúhle erytrocyty, bez centrálneho prejasnenia – **sférocyty** (Obr. 8). Okrem zvýšenej mechanickej fragility je bunková membrána viac citlivá na osmotické podnety, ktoré navodia autohemolýzu. Na základe tejto špecifickej vlastnosti sférocytov je založený diagnostický test – tzv. **test osmotickej rezistencie erytrocytov** (vystavenie erytrocytov hypoosmolárnemu roztoku NaCl v klesajúcich koncentráciách od 0,7 do 0,3%; za normálnych okolností dochádza k hemolýze pri koncentrácii cca 0,46 – 0,42% NaCl, sférocyty sú fragilnejšie, lyzujú už v roztoku 0,7% NaCl).



Obr. 8. Náter periférnej krvi u pacienta s hereditárnou sférocytózou.
(zdroj: <https://labatlas.blogspot.com/2015/04/spherocyte.html>)

Klinický obraz môže byť variabilný, od asymptomatických pacientov s normálnou hodnotou hemoglobínu až po ťažké formy hemolytickej anémie. Medzi najčastejšie prejavy

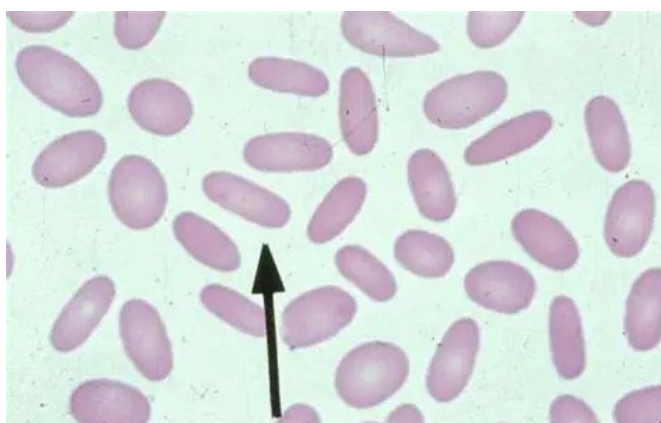
patrí splenomegália, pomerne frekventné sú aj žľzníkové kamene (v dôsledku dlhodobej hyperbilirubinémie). Pri vážnejších formách môže dlhodobo hyperaktivovaná hemopoéza od detského veku viesť ku kostným deformitám a poruchám rastu, niekedy sa tiež vyskytuje mentálna retardácia, nazývaná ako tzv. „lienálny infantilizmus“.

Hlavnou terapeutickou modalitou je **splenektómia**, po ktorej dochádza k úprave krvného obrazu a redukcii autohemolýzy až o 50%. U detí sa odporúča ešte pred nástupom puberty. Pri ľahších formách nie je chirurgická liečba indikovaná.

Hereditárna eliptocytóza

Narozdiel od sférocytózy, eliptocyty majú poruchu v **horizontálnych interakciách** medzi membránovými proteínmi (najčastejšie mutácie v génoch pre alfa a beta spektrín alebo glykoforín). Dedičnosť je taktiež autozómovo dominantná. Eliptocyty sú **mechanicky fragilnejšie** než normálne erytrocyty, avšak narozdiel od sférocytov, nemajú zvýšenú osmotickú fragilitu. Hemolýza preto býva miernejšia, väčšia pacientov je asymptomatických. V prípade infekcie, gravidity alebo iných spúšťačov sa môže rozvinúť hemolytická kríza. Mutácia je veľmi rozšírená najmä v malarických oblastiach.

Na potvrdenie diagnózy postačuje **krvný náter**, kde sú zjavné eliptocyty (Obr XX). Genetické testovanie je možné, avšak neprináša žiadne zmeny v klinickom manažmente pacienta.



Obr. 9. Krvný náter pacienta s eliptocytózou.

(zdroj: labatlas.blogspot.com/2015/04/elliptocytes.html)

B. Enzymopatie

Poruchy metabolizmu erytrocytu môžu viesť k skrátenému prežívaniu bunky. Znížená aktivita enzýmov *pentózafosfátového cyklu*, zodpovedného za syntézu glutatiónu, vedie k zvýšeniu oxidačného stresu a následne k autohemolýze. Deficit enzýmov *Embden-Meyerhofovho cyklu* anaeróbnej glykolýzy zasa môže viesť k energetickej dysbalancii. Najčastejšie hereditárne defekty v metabolizme červených krviniek:

- **Deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy** (*pentózafosfátový cyklus*)
- **Deficit pyruvátkinázy** (*Embden-Meyerhofov cyklus*)

Deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy

Najčastejšie vrodené hemolytické ochorenie, ktoré sa vyskytuje najmä v malarických oblastiach, s prevalenciou 10-20% v africkej, blízkovýchodnej a mediteránskej populácii. V strednej Európe ide skôr o náhodné de novo mutácie, ktoré sú veľmi zriedkavé. Dedičnosť je viazaná recesívne na X chromozóm, postihnutí sú muži alebo ženy homozygotky, ale ochrana pred maláriou je aj u heterozygotných žien.

Existuje viac ako 400 mutácií, prevažne bodových, v géne pre enzým glukóza-6-dehydrogenáza, ktoré vedú k zníženej aktivite tohto enzýmu (aktivita je odstupňovaná do 5 tried podľa závažnosti deficitu). Premena glukóza-6 fosfátu na 6-fosfoglukonát za súčasného vzniku NADPH je znížená. V bunke tak vzniká **deficit NADPH** a následne aj glutatiónu, ktorý je zodpovedný za **ochranu pred oxidačným stresom**. Oxidovaný hemoglobín preto precipituje v erytrocytoch v podobe tzv. **Heinzových teliesok**, a oxidované lipidy membrány vedú k jej narušeniu a **zvýšenej fragilitě**. Aktivita enzýmu je v mladých erytrocytoch vyššia, ale pomerne rýchlo klesá s vekom krvinky, preto je celková životnosť erytrocytov skrátená. Stavy spojené so zvýšením oxidačného stresu – infekcie, zápaly, lieky, toxíny, a pod. navodzujú u týchto pacientov hemolytické krízy.

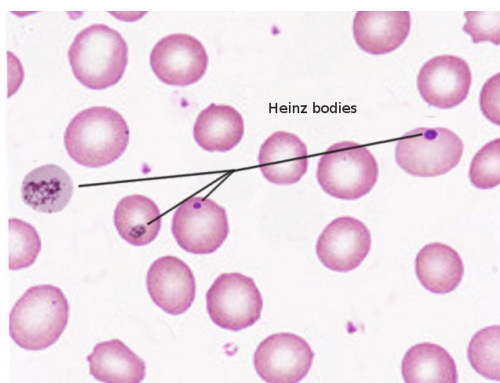
Klasický typ B je narozšírenejší variant, vyskytuje sa najmä u černochoch, v kaukazskej populácii a u Aziatov, pacienti sú prakticky asymptomatickí, ku klinicky manifestným hemolýzám obvykle nedochádza.

Typ A má zníženú aktivitu enzýmu na cca 10-15%, vyskytuje sa u časti africkej populácie a u Afroameričanov, spája sa najmä s poliekovou hemolýzou, ale aj infekcie a

zápalové ochorenia môžu viesť k hemolýze, ktorá typicky býva mierna, self-limited. Prechodne je potrebná väčšia hydratácia, pacienti obvykle nevyžadujú podanie transfúzií.

V Európe je najčastejší **Mediterránsky typ** (najmä Grécko, Taliansko), s výrazne redukovanou aktivitou enzýmu iba na 1%. Prudké ataky hemolýzy sú spúšťané infekciami, liekmi a špecifickým spúšťačom pre tento variant je konzumácia bôbu alebo inhalácia peľu bôbu (*Vicia faba*) – tento jav je nazývaný **favizmus**.

V diferenciálnej diagnostike je potrebné informovať sa o **rodinnej anamnéze** pacienta, obvykle prítomnosť tohto ochorenia je už v rodine známa. Mikroskopicky diagnózu verifikuje nález **Heinzových teliesok** v cytoplazme erytrocytu. Samotné stanovenie **aktivity enzýmu** je najpresnejšia metodika (doporučené vyšetrovať až po odoznení hemolytickej krízy), k dispozícii je tiež elektroforéza erytrocytových enzýmov, alebo **fluorescenčný test**, ktorý preukáže znížené množstvo NADPH v erytrocytoch.



Obr. 10. Heinzove telieska – denaturovaný hemoglobín u pacienta s deficitom glukóza-6-fosfát dehydrogenázy. (zdroj: ar.inspiredpencil.com/pictures-2023/heinz-bodies-g6pd)

Chronická liečba obvykle nie je potrebná, iba zriedkavo v prípadoch ťažkej protrahovanej hemolýzy od narodenia je nutná transfúzna liečba. U väčšiny pacientov je postačujúca prevencia situácií, ktoré môžu navodiť hemolytickú krízu; vyhýbať sa liekom (Tab. 10), bôbu a podobne. Ľahké hemolýzy u A alebo B typu obvykle nevyžadujú lekársku intervenciu, pacientov je nutné poučiť o kludovom režime a dostatočnej hydratácii najbližší týždeň. Pri ťažších formách, ako napr. mediteránska forma, sú hemolytické krízy závažnejšie, hospitalizácia s parenterálnou hydratáciou a podaním transfúzií býva často potrebná. Kauzálna liečba nie je dostupná, splenektómia nemá efekt.

Tab. 10. Sedem hlavných liekov, ktoré sú kontraindikované u pacientov s deficitom glukóza – 6 – fosfát dehydrogenázy. Ostatné lieky pri štandardnom dávkovaní podľa Youngster I et al (2010), neprinášajú riziká hemolytických kríz.

Dapson	Sulfónamidové antibiotikum
Nitrofurantoin	Antibiotikum
Fenazopyridín	Analgetikum
Primaquin	Antimalarikum
Rasburikáza	Liečba hyperurikémie
Metylénová modrá	Diagnostické farbivo
Toluidínová modrá	Diagnostické farbivo

Deficit pyruvátkinázy

Geneticky podmienené ochorenie, ktoré vedie k zníženej aktivite enzýmu Embden-Meyerhoffovho cyklu **anaeróbnej glykolýzy**. Pyruvátkináza je enzým katalyzujúci premenu fosfoenolpyruvátu na pyruvát za súčasnej fosforylácie ADP na ATP, ktorý predstavuje hlavný zdroj energie pre erytrocyt. Energeticky náročná je napr. membránová pumpa, ktorá zabezpečuje aktívny transmembránový prenos látok, a tým aj deformovateľnosť erytrocytu. Pri energetickom deficite sa tak erytrocyt stáva **rigídnejší, menej deformovateľný**, skôr sa membrána poškodzuje, preto sú erytrocyty predčasne vychytávané v slezine.

Ide o zriedkavé ochorenie, s najvyššou prevalenciou v severnej Európe. Predpokladá sa značná poddiagnostikovanosť pre častý asymptomatický priebeh. Dedičnosť je autozómovo recesívna. Klinická manifestácia je variabilná, od úplne asymptomatických jedincov, až po ťažké hemolytické anémie od detstva vyžadujúce chronickú transfúziu liečbu. V závažnejších prípadoch môže mať čiastočný efekt splenektómia.

C. Hemoglobinopatie

Zmeny v hemoglobíne môžeme rozdeliť do dvoch skupín, podľa toho či mutácia vedie k zníženej tvorbe niektorého globínového reťazca (**kvantitatívne hemoglobinopatie**), alebo k syntéze zmeneného patologického globínového reťazca, ktorý je dysfunkčný (**kvalitatívne hemoglobinopatie**).

V dospelosti za normálnych okolností tvorí 95-98% hemoglobínu **HbA**, ktorý pozostáva z **dvoch alfa a dvoch beta reťazcov ($\alpha_2\beta_2$)**. Minoritné množstvo (2-3%) je **HbA₂**, zložený z **dvoch alfa a dvoch delta reťazcov ($\alpha_2\delta_2$)**. Počas prenatálneho vývoja je dominantný hemoglobín F – **HbF** (80-90%), pozostávajúci z **dvoch alfa a dvoch gamma reťazcov ($\alpha_2\gamma_2$)**. V dospelosti môže byť detekovateľný v množstve menej ako 1%.

- **Kvalitatívne hemoglobinopatie**

Kosáčikovitá anémia

Ochorenie spôsobené obvykle bodovou mutáciou v gené pre beta-globínový reťazec, ktorá mení vlastnosti celej molekuly hemoglobínu. Ide teda o kvalitatívnu hemoglobinopatiu. Dedičnosť je autozómovo recesívna, heterozygotný stav je benígny nález, ktorý nevedie ku klinickým prejavom, naopak prináša ochranu pred maláriou.

Ochorenie je typické pre malarické oblasti, v niektorých častiach Afriky je prevalencia heterozygotov až 45%. V Európe je výskyt najmä v stredomorských krajinách, v ostatných geografických častiach s touto diagnózou je potrebné počítať skôr u imigrantov.

V dôsledku mutácie dochádza k zámene kyseliny glutámovej za valín na šiestom mieste beta-globínového reťazca za vzniku **hemoglobínu S (HbS)**. Kyseliná glutámová je hydrofilná, polárna, zatiaľ čo valín je hydrofóbny a nepolárny. To spôsobuje, že v deoxygenovanom stave je HbS menej rozpustný než normálny hemoglobín A (HbA). Po uvoľnení kyslíka dochádza k polymerizácii molekuly HbS, ktorá mení celý tvar krvinky na kosáčikovitý – tzv. **drepanocyty**. Spočiatku ide o reverzibilný stav po deoxygenácii na úrovni drobných kapilár. Každou deoxygenáciou a prechodom kapilármi je stav menej reverzibilný v dôsledku poškodeniu membrány krvinky, jej dehydratácii (tým k vzostupu MCHC). Kosáčikovité erytrocyty sú potom vychytávané slezinou, ale čiastočne dochádza aj k intravaskularnej hemolýze. Ku kosáčikovateniu erytrocytov dochádza v drobných kapilárach, a keďže

drepanocyty sú rigidnejšie než normálne bikonkávne červené krvinky, môžu mikrocirkuláciu upchávať. Membrána drepanocytov obsahuje viac fosfatidylserínu, čo zvyšuje trombogénnosť, preto ich hemolýza navodzuje trombofilný stav.

Klinické prejavy sú iba u homozygotov (heterozygoti sú asymptomatickí, navyše sú chránení pred infekciou Plasmodiami), obvykle sa hemolytická anémia prejaví už v 10.-12. týždni života (po vymiznutí fetálneho hemoglobínu HbF) a splenomegália približne v 6. mesiacoch.

Vazookluzívne prejavy má polovica pacientov už počas prvého roka, u zvyšku sa prejavia najneskôr do šiestich rokov. U menších detí sa klinicky manifestuje vazookluzívna choroba ako tzv. **hand-foot syndróm**, t.j. edémy dorzálnych častí rúk a nôh. Vystupňované poškodenie mikrocirkulácie vyúsťuje až do **vazookluzívnej krízy**, ktorá sa prejaví bolesťami kostí a neurologickými prejavmi z postihnutia CNS. Ischemizácia až infarkty mezenteria sa prejavia **abdominálnou krízou**, ako silné bolesti brucha imitujúce náhlu brušnú príhodu. Tzv. „**acute chest syndrome**“ je definovaný ako postihnutie mikrocirkulácie pľúc. Opakované mikrotrombotizácie a vazokonstrikcia v pľúcnom riečisku vedie časom ku fixovanej pľúcnej hypertenzii. **Akútny koronárny syndróm** môže byť tiež závažnou komplikáciou kosáčikovitej anémie.

Hemolytická kríza sa prejaví pri vystupňovaní hemolýzy z iných príčin, napr. koincidencia s deficitom glukóza-6-fosfát dehydrogenázy, ktorý je tiež častý malarických oblastiach; alebo postinfekčne, poliekovo a pod.

Kríza zo sekvestrácie v slezine je definovaná ako prudký pokles hladiny hemoglobínu o viac ako 20 g/l, a zároveň kompenzačne aktivovaná erytropoéza, a náhle zväčšenie sleziny s bolesťami brucha. Zriedkavo môže dôjsť až k ruptúre sleziny alebo k hypovolemickému šoku pri redistribúcii krvi do sleziny. Kríza z náhlej veľkej sekvestrácie erytrocytov v slezine sa vyskytuje hlavne u detí, keďže vekom dochádza k fibrotizácii sleziny, ktorá nedovoľuje jej náhle zväčšenie.

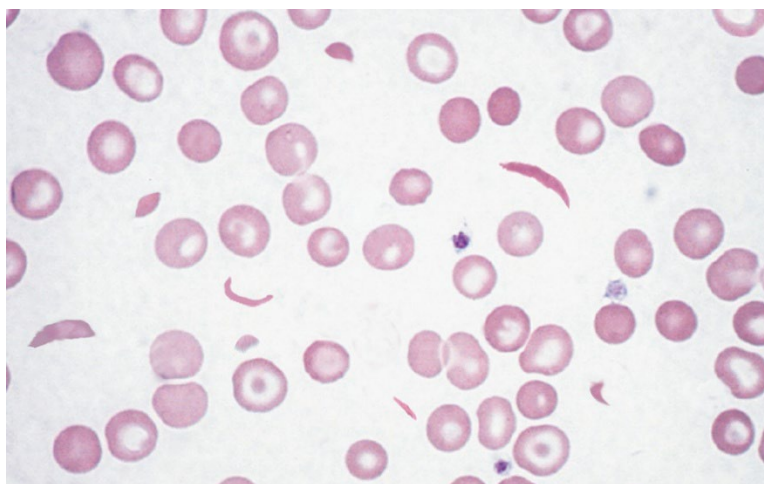
Aplastická kríza sa môže vyskytnúť u pacientov s kosáčikovitou anémiou najmä pri infekcii parvovírusom B19, alebo inými infekciami, vedúcimi k útlmu krvotvorby. Utlmená hemopoéza pri zároveň vystupňovanej hemolýze môže viesť k závažným anémiám.

Ďalšou komplikáciou kosáčikovitej anémie je tzv. **autosplenektómia**. Vzniká pri ischemizácii a nekróze sleziny, ktorá sa následne zmenší, sfibrotizuje a takmer zmizne.

Diagnostika je založená na prítomnosti variabilného množstva **kosáčikovitých erythrocytov**, okrem toho je popisovaná poikilocytóza, anizocyóza, prítomnosť **Howel-Jollyho teliesok**. (Obr. 11).

Ďalšie testy používané na potvrdenie diagnózy sú: **test kosáčikovatenia erythrocytov** (test s chemickou deoxygenáciou hemoglobínu, pri ktorom sa vytvoria drepanocyty) alebo dnes častejšie používaná metóda je **elektroforéza hemoglobínu**, ktorá preukáže abnormálny pruh **HbS**.

Kauzálna liečba zatiaľ nie je dostupná, výskum je v súčasnosti zameraný na prípadnú génovú liečbu. Z režimových opatrení sa doporučuje vyhýbať sa infekciám (prevencia a vakcinácia), adekvátne hydratácia, snaha eliminovať chlad a stres, čo sú najčastejšie spúšťače vazookluzívnej krízy. Akútna vazookluzívna kríza sa manažuje podaním transfúzií, hydratáciou a podaním heparínu. Na molekulárnej úrovni je možné redukovať dehydratáciu erythrocytu ovplyvnením iónových kanálov pomocou co-trimoxazolu. V chronickej liečbe sa môže používať hydroxyurea, ktorá inhibuje polymerizáciu HbS a zvyšuje syntézu HbF. Potenciálne kuratívna je transplantácia kmeňových buniek kostnej drene, avšak následná dlhodobá imunosupresívna liečba prináša svoje riziká, ktoré často prevyšujú benefity, preto pri vysokej prevalencii tohto ochorenia je nutná prísna selekcia vhodných kandidátov na transplantáciu.



Obr. 11. Náter periférnej krvi pacienta s kosáčikovitou anémiou.
(zdroj: labatlas.blogspot.com/2015/04/drepanocytes.html)

- **Kvantitatívne hemoglobinopatie**

Poruchy syntézy hemoglobínových reťazcov môžu postihnúť alfa alebo beta reťazce, vtedy hovoríme o alfa alebo beta talasémii. V zriedkavých prípadoch môže byť mutácia v géne pre gama reťazec, ktorá však nie je zlúčiteľná so životom, keďže hemoglobín z dvoch alfa a dvoch gama reťazcov – t.j. HbF, je hlavným hemoglobínom fetálneho vývoja. Porucha syntézy delta reťazcov je klinicky asymptomatická, jedinec má zachovaný HbA ($\alpha_2\beta_2$), chýba mu minoritný HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), čo nevedie ku klinickým prejavom.

Alfa talasémia

Alfa reťazec hemoglobínu je kódovaný až dvoma génmi na 16 chromozóme, to znamená že človek má za fyziologických okolností štyri funkčné gény (dva na každom chromozóme). Mutácia vedúca k zníženiu (α^+) alebo úplnému chýbaniu (α^0) syntézy sa prejaví podľa toho, koľko génov je dysfunkčných. Pri alfa-talasémiách ide obvykle o delécie v géne. Mutovaný gén buď vôbec neprodukuje alfa globínový reťazec (α^0) alebo je syntéza iba redukovaná (používa sa označenie α^+), preto dole uvedené rozdelenie môže svojou závažnosťou ešte v rámci jednotlivých tried variovať (Tab. 11)

Genotyp	Klinický dopad
$\alpha, \alpha / \alpha, \alpha$	Zdravý jedinec
$\alpha, \alpha / \alpha, -$	Silent carrier
$\alpha, \alpha / -, -$	Talasemia minor
$\alpha, - / -, -$	Talasemia major (choroba HbH - β_4)
$-, - / -, -$	Choroba hemoglobínu Barts (γ_4)

Tab. 11. Prehľad typov alfa talasémie podľa závažnosti (- znamená dysfunkcia jednej alely).

- **Silent carrier**

Pacienti sú klinicky asymptomatickí, nemajú prejavy hemolýzy ani vystupňovanej erytropoézy. Laboratórne môže byť prítomná mikrocytóza, ale bez anémie. V diferenciálnej diagnostike sideropenickej anémie je preto potrebné zvažovať aj ľahké formy talasémie.

- **Alfa talasémia minor**

Dysfunkčné sú dva gény pre alfa globínový reťazec. Pacienti majú významnú mikrocytózu a ľahkú anémiu. Tvorba beta reťazcov je rýchlejšia než alfa, preto beta- globínové reťazce sa spájajú do Hb zloženého zo 4 beta reťazcov – t.j. **HbH (β_4)** a tvoria inklúzie v cytoplazme, avšak v minimálnom množstve.

- **Alfa talasémia major (Choroba HbH)**

Tvorba alfa reťazcov pri dysfunkcii troch génov je významne redukovaná, preto sa tvoria veľké množstvá **HbH**, ktorý je nestabilný a tvorí intracelulárne precipitáty. Celkové prežívanie erytrocytu je tak významne skrátené. Laboratórne je stredne ťažká až ťažká mikrocytová anémia, už v priebehu prvého roka po narodení je prítomný ikterus a splenomegália, kompenzačne vystimulovaná hemopoéza navodzuje u detí deformity kostí – tzv. **facies talasemica**, často sa aktivuje aj extramedulárna hemopoéza. Pri elektroforéze hemoglobínov nachádzame nízky HbA, a zvýšené množstvá HbH a Hb Barts (γ_4).

- **Choroba Hb Barts**

Najzávažnejšia, so životom nezlúčiteľná, je mutácia vo všetkých štyroch génoch pre alfa globínové reťazce. Syntéza hemoglobínov obsahujúcich alfa reťazec úplne chýba, nevzniká ani HbA, HbA₂, ani HbF. Vzniká hemoglobín Barts (tatramér zo 4 gamma reťazcov), ktorý má veľmi vysokú afinitu ku kyslíku, čo spôsobuje nedostatočné odovzdávanie kyslíka do tkanív, tkanivovú hypoxiu, v dôsledku čoho je postihnutý vývoj plodu. Stav obvykle končí ako hydrops fetalis okolo 24-34. týždňa gravidity.

Beta talasémia

Beta globínový reťazec je komponent HbA, hlavného hemoglobínu v dospelosti, ktorý pozostáva z dvoch alfa a z dvoch beta reťazcov. U beta talasémii fetálny vývoj teda nie je postihnutý, syntéza HbF ($\alpha_2\gamma_2$) je intaktná, príznaky sa prejavujú až po narodení, v závislosti od miery zníženia syntézy beta reťazca. Beta reťazec je kódovaný jedným génom na 6. chromozóme, človek má teda dva gény (po jednom na každom chromozóme). Pri beta talasémiách ide obvykle o bodové mutácie. Podobne ako pri alfa talasémiách, mutácia môže gén úplne inaktivovať (β^0), alebo len spomaliť a znížiť syntézu beta globínového reťazca (β^+). Možné genotypy sú uvedené v Tab. 12.

Genotyp	Fenotyp
β/β	Zdravý jedinec
$\beta +/\beta$	Talasemia minima
$\beta 0/\beta$	Talasemia minor
$\beta +/\beta +$	Talasemia intermedia
$\beta 0/\beta 0$; $\beta 0/\beta +$	Talasemia major

Tab. 12. Prehľad typov beta talasémie v závislosti od genotypov.

Beta talasémia minor

Ide o heterozygotnú formu s miernymi príznakmi, ľahkou anémiou a len miernou splenomegáliou. Ak funkcia génu nie je úplne vyhasnutá, ide o tzv. **talasemia minima**, pri ktorej sú pacienti úplne asymptomatickí. Typická je ľahká hypochrómna mikrocytová anémia, pričom počet erytrocytov je normálny alebo mierne zvýšený. V laboratórnych výsledkoch sú zmeny typické pre ľahkú hemolýzu, v krvnom nátere sú prítomné terčovité erytrocyty. Hladiny HbA₂ a HbF sú zvýšené, v kostnej dreni je mierna hyperplazia erytropoézy. Liečba väčšinou nie je potrebná.

Beta talasémia major

Ochorenie s ťažkým priebehom vzniká vtedy, keď sú obe alely dysfunkčné. Beta reťazce sa tvoria minimálne alebo vôbec, zatiaľ čo syntéza alfa reťazcov je neporušená, preto nadbytok alfa reťazcov precipituje v erythrocyte, čo vedie k hemolýze. Dominuje syntéza **HbF ($\alpha_2\gamma_2$)**, ktorý má vysokú afinitu ku kyslíku, preto ho neodovzdáva adekvátne do tkanív a dochádza k tkanivovej hypoxii, čo ďalej navyšuje nároky na krvotvorbu. Hyperkompenzačná erytropoéza v nezrelých kostiach vedie k deformitám, rozširujú sa dreňové dutiny a vznikajú tak typické zmeny skeletu: prominujúce líčne kosti, maxilla, nadočnicové obluky, zanikajúci nos a protrúzia zubov – **tzv. facies talasemica**. Dochádza k rastovej retardácii v dôsledku chronickej hypoxie, hepatosplenomegália vzniká pre chronickú hemolýzu a extramedulárnu hemopoézu. Väčšina pacientov je polytransfundovaných, preto nadbytok železa môže viesť k preťaženiu kardiovaskulárneho systému. Typické sú aj endokrinné ochorenia, predovšetkým v zmysle hypofunkčných syndrómov.

Ochorenie sa manifestuje v priebehu prvých mesiacov po narodení ťažkou hemolytickou anémiou a neprospievaním. K ostatným zmenám dochádza v priebehu prvých rokov života. Laboratórne je prítomná ťažká mikrocytová anémia s anizocytózou, terčovitými erytrocytmi s početnými Howell-Jollyho telieskami (precipitované alfa reťazce v cytoplazme). Diagnózu potvrdí elektroforéza hemoglobínov, ktorá dokáže minimálne množstvo HbA; HbF tvorí viac ako 30% (obvykle však tvorí väčšinu – až 90%). Potvrdenie mutácie je možné genetickým vyšetrením.

Liečba spočíva v substitúcii anémie s udržiavaním cieľových hodnôt hemoglobínu nad 100 g/l, čo postačuje na zabránení porúch rastu a endokrinopatiám. Keďže ide o polytransfundovaných pacientov od detstva im hrozí preťaženie železom, preto sa súčasne podáva chelatačná liečba (desferoxamín). Splenektómia zmierni hemolýzu. Transplantácia hemopoetických buniek je jediná kuratívna liečba. Z ďalších modalít je použitie rekombinantneho erytropoetínu, deriváty mastných kyselín s krátkym reťazcom, alebo hydroxyurea, ktoré nepriamym mechanizmom stimulujú syntézu fetálneho hemoglobínu.

D. Paroxyzmálna nočná hemoglobinúria

Paroxyzmálna nočná hemoglobinúria (PNH) je jediná forma získanej korpuskulárnej hemolytickej anémie. Ide o veľmi vzácne ochorenie, s prevalenciou 1-2 prípady na milión obyvateľov. Ochorenie postihuje kmeňovú bunku kostnej drene, ktorá proliferuje a vytvára patologický klon buniek, z ktorých dozrievajú erytrocyty náchylné na hemolýzu pri poklese pH (obvykle v noci, po tranzientnom miernom poklese pH v dôsledku diskrétného zvýšenia CO₂). Pacienti majú preto ráno hemoglobinúriu, čo sa klinicky manifestuje tmavým močom.

Klasifikácia

A. primárna PNH – vzniká klon de novo v doposiaľ zdravej kostnej dreni

B. sekundárna PNH – vzniká v dôsledku predošlého ochorenia postihujúceho kostnú dreň, najčastejšie ide o myelodysplastický syndróm alebo aplastickú anémiu

Etiopatogenéza

Ochorenie spôsobuje získaná mutácia v géne pre fosfatidylinozitol (**PIG-A gén**), ktorý je esenciálny pre tvorbu glykozylofosfatidyl inozitolových (GPI) kotiev v membráne erytrocytu. Mutácia vzniká v jednej kmeňovej hemopoetickej bunke, z ktorej vzniká klon s mutovaným génom. Defekt v GPI vedie k deficitu povrchových membránových markerov **CD 55, CD 58, CD 59**, ktoré sú zodpovedné za reguláciu komplementu. Pri deficite týchto CD markerov **erytrocyty nie sú chránené pred komplementom** a dochádza tak k **intravaskulárnej hemolýze**. Komplement je ľahšie aktivovaný za určitých okolností, akou je napr. acidóza. Za fyziologických okolností k miernemu poklesu pH dochádza počas spánku, kedy sa prechodne diskkrétne zvyšuje koncentrácia CO₂. Aj minimálny výkyv pH v rámci normy dokáže u pacientov s PNH navodiť ataky hemolýzy. Závažnosť klinických prejavov závisí od zastúpenia mutovaných klonálnych erytrocytov v pomere ku zdravým erytrocytom. Čím je klon väčší, tým sú prejavy výraznejšie.

Klinický obraz

Klinické prejavy varujú podľa početnosti PNH klonu a tým aj závažnosti hemolýzy. **Ranná hemoglobínúria** môže byť jeden z prvých príznakov, avšak niekedy sú pacienti dlho asymptomatickí, a na podozrenie poukážu len laboratórne výsledky.

Trombózy bývajú častou komplikáciou PNH (cca 40% pacientov). Mutácia postihuje aj trombocyty, ktoré sa tak stávajú senzitívnejšie na aktiváciu komplementu. Typické lokalizácie trombóz sú pri PNH vena portae a mozgové splavy.

PNH môže progredovať do **aplastickej anémie**, ale aj naopak, u cca 10% pacientov s aplastickou anémiou vznikne časom PNH klon.

Diagnostika

Imunofenotypizácia: potvrdenie diagnózy PNH je pomocou prietokovej cytometrie, ktorá verifikuje a zároveň aj kvantifikuje klon CD 55 a CD 59 negatívnych erytrocytov.

Hamov test: test zameraný na hemolýzu indukovanú *in vitro* v kyslom prostredí. Pre nízku senzitivitu sa od testu v klinickej praxi v súčasnosti upúšťa a imunofenotypizácia prietokovou cytometriou je považovaná za zlatý štandard v diagnostike.

Liečba

Kortikosteroidy: v súčasnosti rozporuplné názory na efekt, ale pravdepodobne zmierňujú hemolýzu a aktivitu komplementu v čase akútnych atakov

Transfúzna liečba: symptomatická liečba pri anemizácii, a zároveň potláča proliferáciu patologického klonu, čím inhibuje ďalšiu hemolýzu

Špecifická liečba: Eculizumab – humanizovaná monoklonálna protilátka proti C5 zložke komplementu, blokuje aktiváciu komplementu, a tým aj komplementom indukovanú hemolýzu

Novšie inhibítory komplementu: **crovalimab, danicopan, pegcetacoplan, iptacopan**

8.1.2 Extrakorpuskulárne hemolytické anémie

Extrakorpuskulárne príčiny hemolýzy môžu byť **imunitne** a **neimunitne** podmienené. Z imunitných je najčastejšia autoimunitná hemolytická anémia, ktorá je v našich zemepisných šírkach najčastejšou príčinou hemolytickej anémie vôbec. Neimunitné mechanizmy sú mechanické, chemické, alebo biologické.

Imunitne mediované hemolytické anémie:

a/ autoimunitné: tepelné protilátky

chladové protilátky

bifázické protilátky

b/ alloimunitné: hemolytická choroba novorodencov

potransfúzne

c/ poliekové: typ penicilínový (*hapten-bunkový*)

typ chinidínový (*imunokomplexový*)

typ metyldopový (*autoimunitný*)

A. Autoimunitná hemolytická anémia (AIHA)

Strata imunotolerance, ktorá vedie k tvorbe autoprotílátok proti antigénom erytrocytu môže byť spôsobená podobne ako iné autoimunitné choroby stratou centrálnej (strata regulácie T- buniek na úrovni tímu) alebo periférnej (odstraňovanie autoreaktívnych T- lymfocytov) tolerance, defektom programovanej bunkovej smrti, zmenou v pomere Th1 a Th2 lymfocytov s dominanciou produkcie prozápalových cytokínov. Autoimunita vzniká častejšie u pacientov s genetickou predispozíciou, najviac sa dávajú dosúvislosti niektoré HLA gény, konkrétne s autoimunitnou hemolytickou anémiou (AIHA) je najviac asociovaný gén HLA DQ6. Manifestácii autoimunitného ochorenia často predchádza ešte nejaký imunitný „trigger“, ako napríklad infekčné ochorenie, najmä vírusové, alebo vakcinácia, ktoré mechanizmami tzv. molekulárnych mimikry môžu u predisponovaných pacientov viesť ku vzniku autoimunitnej choroby.

- **AIHA s tepelnými protílátkami**

Najčastejším typom je AIHA s tepelnými protílátkami. Tvorí asi 70% všetkých autoimunitných hemolytických anémii. Vo väčšine prípadov ide o autoprotílátku triedy **IgG**, ktorá je namierená proti antigénom Rh systému, najčastejšie ide o **anti-e autoprotílátku**. Zriedkavo sú protílátky namierene proti antigénom iných systémov krvných skupín. Názov tepelná je odvodený od vlastnosti tejto autoprotílátky. Najväčšiu afinitu má k erytrocytom pri teplote **37°C**. Najagresívnejšie sú protílátky podtriedy IgG3, z ktorých už niekoľko stoviek molekúl spôsobí klinicky manifestnú hemolýzu. IgG1 sú slabšie, na rovnaký efekt je potrebných asi 10 000 molekúl. Autoprotílátky IgG podtriedy 2 a 4 obvykle nevedú k manifestnej hemolytickej anémii. Po naviazaní tepelnej autoprotílátky na povrch erytrocytu – proces nazývaný opsonizácia, je bunka rozpoznávaná makrofágmi sleziny a pečene. Makrofág nie je schopný zdeštruovať naraz celú krvinku, odstráni len protílátku s časťou priliehajúcej bunkovej membrány, čím sa zmení tvar erytrocytu na mikrosférocyt, a ten je následne lyzovaný pri ďalšom prechode slezinou. Pri AIHA s tepelnými protílátkami dominuje **extravaskulárna hemolýza**.

Klinické prejavy závisia od rýchlosti nástupu ochorenia a od titra protílátok. U dospelých a starších pacientov sa stretávame skôr s pozvoľným začiatkom, prvé prejavy bývajú slabosť, únava, dyspnoe, ikterus býva iniciálne mierny, pacienti si všimnú tmavší moč a môžu mať bolesti brucha alebo pocit tlaku pod ľavým rebrovým oblúkom so zväčšenia sleziny. U postinfekčnej AIHA, a tiež u detí, sa častejšie stretávame s akútnejším priebehom, ktorý sa

prejaví ikterom, slabosťou, febrilitami, bolesťami hlavy a brucha, nechutenstvom. V extrémnych prípadoch, keď denne dôjde k hemolýze viac ako 20% všetkých erytrocytov, môže nastať hypovolemický šok.

- **AIHA s chladovými protilátkami**

Zriedkavejší typ je AIHA s chladovými protilátkami (10% pacientov s AIHA), ktoré sú triedy **IgM** a sú namierené proti **antigénu I** (90%) – t.j. vzniká anti-I protilátka. U detí a mladých pacientov typicky vzniká po infekcii (*Mycoplasma pneumoniae* alebo mononukleóza), kedy sú IgM protilátky polyklonálne. U starších pacientov sa častejšie stretávame s monoklonálnou produkciou chladových protilátok pri súčasnom onkohemotologickom ochorení (lymfómy, myelóm).

Molekuly IgM sú schopné aktivovať komplement, ktorý deštruuje červené krvinky okamžite v krvnom riečisku. Názov „chladová“ definuje maximálnu afinitu protilátky k antigénu erytrocytu v chlade – max. pri teplote **4°C**. Afinita perzistuje aj pri vyšších teplotách okolo 20°C, aktivita siaha až do 32°C, ktorá sa bežne nachádza v akrálnych častiach tela v chlade. Z toho sa odvíjajú aj typické klinické prejavy chladovej AIHA. Aglutinácia erytrocytov na chladnej periférii vedie k príznakom **akrocyanózy**. Prejavy hemolýzy sú vyjadrené v rôznej miere, postinfekčný typ býva často prechodný. Ku zhoršeniu môže dochádzať hlavne v zimných mesiacoch. Okrem klasických laboratórnych prejavov **intravaskulárnej hemolýzy**, bývajú konzumpčne znížené hodnoty komplementu.

Špecifické vyšetrenie pre **potvrdenie AIHA oboch typov** je dôkaz naviazaných autoprottilátok na erytrocytoch v **priamom Coombsovom teste**.

- **AIHA s bitermickou protilátkou**

Najzriedkavejší typ je AIHA s tzv. bifázickou protilátkou. V dospelosti je to veľmi vzácne ochorenie, ale u detí do 5 rokov predstavuje takmer polovicu **prípadov AIHA**. **Bifázická alebo bitermická protilátka** (Donath-Landsteinerova protilátka) sa viaže na erytrocyty v chladnejších oblastiach tela, ale hemolýza je spôsobená aktiváciou komplementu pri telesnej teplote 37°C, kedy dochádza k okamžitej **intravaskulárnej hemolýze**.

Ochorenie vzniká náhle po vírusovej infekcii alebo vakcinácii a prejaví sa horúčkou, bolesťami chrbta a končatín, cefaleou, nauzeou a zvracaním, a hemoglobínúriou po expozícii chladu. Priebeh je spočiatku atakovitý, neskôr prechádza do chronicity. Pacienti majú pozitívny priamy Coombsov test a tiež Donath Landsteinerov test, ktorý preukáže aktivitu protilátky aj v chlade, aj v teple. Po významnom ataku hemolýzy môžu byť testy falošne negatívne, kvôli spotrebovaniu autoprotilátok.

Liečba

Liečba závisí od typu protilátky (chladová/tepelná), agresivity ochorenia a veku pacienta.

Glukokortikoidy

Zohrávajú kľúčovú úlohu v liečbe akútnej fázy AIHA, štandardná odporúčaná dávka prednizónu na úvod je 1mg/kg hmotnosti denne, v ťažkých prípadoch je na úvod preferované parenterálne podanie metylprednizolónu v dávke 0,5 až 1 g denne. Približne 80% pacientov odpovedá na liečbu aspoň parciálne, a u cca 60% kortikoterapia navodí remisiu. AIHA s tepelnou protilátkou spravidla dobre odpovedá na liečbu glukokortikoidmi. Pacienti s chladovými protilátkami bývajú častejšie kortikorezistentní, preto sa kortikoidy v liečbe chladovej AIHA nepoužívajú.

Intravenózne imunoglobulíny (IVIG)

Liečba IVIG je indikovaná v prípade, ak je efekt kortikoidov nedostatočný, alebo hneď v prvej línii u kritických pacientov. Taktiež sú často využívané u pediatrickej populácie.

Biologická liečba – rituximab

Protilátka proti CD 20 markeru B-lymfocytov utlmí produkciu autoprotilátok, čo prináša efekt až u takmer 100% pacientov s AIHA. Ide o liečbu druhej línie pri AIHA s tepelnými protilátkami, indikáciou je inefektivita glukokortikoidov. U symptomatických pacientov s chladovými protilátkami ide o prvú líniu liečby.

Cyklosporín, azatioprin, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil

Uvedené imunosupresíva predstavujú lieky tretej línie v liečbe AIHA.

Nefarmakologická liečba:

Splenektómia

U pacientov s AIHA s tepelnými protilátkami prebieha hemolýza extravaskulárne, t.j., predominantne v slezine, preto splenektómia prináša efekt u pacientov s refraktérnou AIHA.

Plazmaferéza

Pri fulminantných priebehoch AIHA je možné v úvode použiť plazmaferézu na stabilizáciu pacienta, kým sa dostaví efekt farmakologickej liečby.

Transfúzie erytrocytov

Efekt transfúznej liečby je u AIHA veľmi limitovaný, pre rýchlu deštrukciu transfundovaných erytrocytov protilátkami. Podanie je indikované iba u pacientov s ťažkou anémiou, ktorí sú symptomatickí alebo majú kardiovaskulárne komorbidity. Navyše príprava krvi pre pacienta s pozitívnymi protilátkami môže byť oveľa zdĺhavejšia. V prípade AIHA s chladovými alebo bitermickými protilátkami je nevyhnutné podávať transfúziu dostatočne ohriatu.

B. Alloimunitné hemolytické anémie

Alloprotilátky sú protilátky, ktoré sú namierené proti antigénom iného človeka, a ktoré nereagujú s bunkami vlastného organizmu.

• Potransfúzna hemolytická anémia

Alloimunitná hemolytická anémia vzniká následkom podania inkompatibilnej transfúzie. V klinickej praxi existujú dva typy – veľká a malá inkompatibilita.

Veľká inkompatibilita vzniká, keď sa **transfundujú erytrocyty** darcu pacientovi, ktorý má protilátky proti antigénom transfundovaných erytrocytov. Najzávažnejšia je reakcia, ak pacienti majú protilátky v systéme AB0 spôsobujúce intravaskulárnu deštrukciu transfundovaných erytrocytov aktiváciou komplementu.

Malá inkompatibilita vzniká v prípade, ak sa **transfundujú protilátky** proti určitým erytrocytovým antigénom pacientovi, ktorého erytrocyty majú tieto antigény. Vyskytuje sa po podaní inkompatibilnej plazmy alebo produktu obsahujúceho plazmu, napr. trombocytového koncentrátu.

Liečba

Reakcia po veľkej inkompatibilite spôsobuje ťažkú hemolýzu až šokový stav, vyžaduje podpornú liečbu (tekutiny, diuretiká). Malá inkompatibilita má ľahší priebeh, obvykle nevyžaduje liečbu.

- **Hemolytická choroba novorodencov**

Klasickým príkladom alloimunitnej hemolýzy je hemolytická choroba novorodencov. Vzniká ako výsledok transplacentárneho prechodu IgG protilátok Rh-negatívnej matky namierených proti antigénom Rh systému Rh-pozitívneho plodu. Tvorba protilátok je indukovaná prechodom erytrocytov plodu do cirkulácie matky počas prvého pôrodu. V ďalšom tehotenstve tieto protilátky prechádzajú placentou do tela plodu a väzbou na erytrocyty spôsobujú extravaskulárnu hemolýzu v mononukleárnom fagocytárnom systéme plodu.

Hemolytická choroba novorodencov spôsobená AB0 inkompatibilitou sa vyskytuje len v tehotenstve matiek krvnej skupiny 0 s plodom skupiny A alebo B. Zvyčajne je nezávažná, pretože antigény A a B plodu nie sú celkom vyvinuté.

Hemolytickej chorobe novorodencov je možné predísť podaním anti-D imunoglobulínu matke po pôrode, čím sa eliminujú erytrocyty plodu, ktoré prenikli do tela matky, a teda nedôjde k imunizácii pacientky. V liečbe hemolytickej choroby novorodencov sa používa fototerapia a výmenná transfúzia.

C. Liekmi indukované hemolytické anémie

Liekmi indukované hemolytické anémie vznikajú tromi patogenetickými mechanizmami. Prvý typ je tzv. **haptenom mediovaný**, vzniká napr. po penicilíne. Liek sa viaže na povrch erytrocytov. Imunitný systém vytvára protilátky proti lieku. Červené krvinky obalené týmito protilátkami sú deštruované extravaskulárnou hemolýzou v slezine. Protilátky nereagujú priamo s erytrocytárnymi autoantigénmi. Priamy Coombsov test je IgG pozitívny.

Druhý typ je **imunokomplexový**, napr. po chinidíne a sulfonamidoch. Liek väzbou na plazmatické proteíny vytvára cirkulujúce imunokomplexy. Tieto imunokomplexy sa nešpecificky viažu na erytrocyty a aktivujú komplement, čo vedie k intravaskulárnej hemolýze. Coombsov test je C3 (komplement) pozitívny.

Tretí typ je **liekom indukovaný autoimunitný typ**, napr. po metyldope a fludarabine. Liek indukuje tvorbu pravých autoprotilátok proti erytrocytom, ktorá pretrváva aj po vynechaní lieku. Protilátky sa správajú rovnako ako pri tepelnej autoimunitnej hemolytickej anémii. Priamy Coombsov test je IgG pozitívny.

Diagnóza liekmi indukovaných hemolytických anémií sa stanoví na základe liekovej anamnézy a laboratórnymi testami dokazujúcimi hemolýzu (retikulocyty, Bi, LDH, haptoglobín). Diagnózu verifikuje prítomnosť protilátok (pozitívny priamy Coombsov test).

Prvý a druhý typ poliekovej hemolytickej anémie nevyžaduje zvyčajne liečbu, po vysadení vyvolávajúceho lieku sa parametre krvného obrazu normalizujú. Tretí typ sa lieči rovnako ako primárna AIHA – v prvej línii spravidla glukokortikoidy, obvykle prednizón v dávke 1–1.5 mg/kg/denne perorálne 2–4 týždne, potom postupné znižovanie dávky. V prípade rezistencie sa podáva monoklonová protilátka rituximab, alebo sa indikuje splenektómia.

Neimunitné hemolytické anémie

Medzi neimunitné príčiny hemolýzy patria mechanické, chemické alebo biologické inzulty.

A. Mechanické hemolytické anémie

Trombotické mikroangiopatie (DIC, HUS, TTP) – k poškodeniu erytrocytov dochádza v dôsledku obštrukcie kapilár mikrotrombami. Hemolýza je predominantne intravaskulárneho charakteru priamo v cirkulácii. V krvnom obraze typicky nachádzame schistocyty.

Hemolýza pri chlopňových náhradách – v turbulentnom prúde krvi v mechanických náhradách alebo v prítomnosti paravalvulárneho leaku, môže dochádzať k mechanickej deštrukcii erytrocytov. Obvykle ide o ľahké, kompenzované hemolýzy. Ak ide o ťažké hemolytické anémie u pacientov s implantovanou mechanickou protézou, je potrebné myslieť na paravalvulárny leak.

Pochodová hemoglobínúria – k hemolýze dochádza pri dlhej chôdzi alebo dlhom behu na tvrdom podklade v dôsledku zvýšenia tlaku v kapilárach a opakovaných mechanických otrasoch. Pacienti majú tmavší moč, hemolýza býva ľahká, k významnejšej anemizácii obvykle nedochádza.

B. Chemicky podmienené hemolytické anémie:

Lieky – neimunitné poškodenie erytrocytov (napr. antimalariká, dapson)

Toxíny, ťažké kovy – arzén, olovo

Hadí jed

C. Biologicky podmienené hemolytické anémie:

Krvné parazity, ktoré časť svojho životného cyklu prežívajú v erytrocytoch, vedú k deštrukcii erytrocytov, ktorá sa manifestuje chronickou hemolýzou alebo akútnymi hemolytickými krízami. Najrozšírenejšie krvné parazity sú plazmódiá spôsobujúce **maláriu**, na druhom mieste za nimi je **babesióza**.

8.2 Akútna posthemoragická anémia

Akútna posthemoragická anémia vzniká v dôsledku straty väčšieho objemu krvi. Náhla strata krvi môže v úvode viesť skôr k hemodynamickým zmenám, až neskôr sa prejaví anemický syndróm.

Etiopatogéneza

Krvácanie môže byť **vonkajšie** pri poraneniach, alebo **vnútorné**, napríklad do gastrointestinálneho traktu, kde masívne straty krvi bývajú spôsobené krvácaním z ezofageálnych varixov alebo vredu žalúdka, ale aj krvácanie do brušnej dutiny pri ruptúre aneuryzmy aorty, veľké straty krvi môžu byť tiež pri krvácaní do mäkkých tkanív a svalov. Taktiež môže ísť o pooperačné alebo popôrodné krvácanie, prípadne krvácanie po iných invazívnych výkonoch.

Akútne krvácanie má dve fázy:

1. fáza – prejavy hypovolémie (prvé 2-3 dni)

2. fáza – prejavy anémie (od 3.dňa)

Závažnosť prejavov 1. fázy závisí od množstva stratenej krvi, celkového objemu krvi a pridružených komorbidítach, ktoré môžu limitovať kompenzačné mechanizmy. Na druhej strane, hypovolémia môže zhoršiť niektoré preexistujúce kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne komorbidity. Počas krvácania sa počet erytrocytov v určitom objeme krvi nemení, preto hodnoty hemoglobínu a erytrocytov ostávajú normálne v priebehu prvých hodín. Obeh sa centralizuje, čo sa prejaví aktiváciou sympatiku a stresových hormónov, reaktívne sa vyplavia leukocyty a trombocyty zo zásobného poolu. Až v priebehu prvého dňa (najskôr po 3 hodinách) dochádza k doplneniu objemu v cirkulácii – endogénne, presunom albumínu a tekutín z intestícia, alebo exogénne, korekciou infúznymi roztokmi. Po dilúcii začne klesať hemoglobín, hodnoty reflektujúce reálnu stratu krvi sú až na 2.-3. deň po krvácaní, a vtedy sa manifestujú prejavy samotnej anémie (2. fáza).

Strata krvi vedie k okamžitému vyplaveniu erytropoetínu a stimulácii erytropoézy, prvé retikulocyty sú vyplavované už po 24 hodinách, maximum dosahujú na 10. deň od krvácania.

Klinické prejavy

V klinickom obraze dominuje samotné krvácanie, ak je vnútorné, prvé príznaky môžu byť prejavy hypovolémie až hemoragického šoku, v závislosti od objemu stratenej krvi (Tab 13).

Stupeň krvácania	Strata krvi (ml)	Krvný tlak
I.	Pod 750	Norma
II.	750-1500	Norma/hypotenzia
III.	1500-2000	Hypotenzia
IV.	Viac ako 2000	Hemoragický šok

Tab. 13. Stupne závažnosti krvných strát.

Strata 10-20% objemu krvi môže byť úplne asymptomatická, pri stratách 20-30% sa môžu prejaviť symptómy ortostatickej intolerancie, bolesti hlavy, palpitácie zvyrazňujúce sa po postavení. Ak krvácanie predstavuje 30-40% objemu krvi, pacienti sú hypovolemickí, hypotenzní, a v dôsledku aktivácie sympatiku a centralizácie obehu, sú bledí, spotení, majú chladné akrá. Pri stratách viac ako 40% sa pacient obvykle dostáva do hemoragického šoku.

Diagnostika

Pokiaľ pacient nie je hemodynamicky nestabilný, dôležité je zamerať diagnostické postupy na identifikáciu zdroja krvácania.

Laboratórny nález, predovšetkým **krvný obraz**, sa dynamicky **mení prvé hodiny až dni** (Tab 14). V **biochemických parametroch** môže byť prítomné zvýšenie urey, pri masívnejšom krvácaní bývajú reaktívne ľahko zvýšené niektoré zápalové markery, ako CRP alebo IL-6. Pri hemoragickom šoku dochádza k multiorgánovému zlyhaniu a k laboratórnym prejavom akútneho poškodenia obličiek, pečene atď. Koagulačné parametre môžu byť predĺžené, v dôsledku konzumpcie koagulačných faktorov pri snahe organizmu o zastavenie krvácania, podobne aj krvné doštičky môžu byť v neskorších štádiách konzumpčne znížené.

	1. Fáza	2. Fáza
Hemoglobín	Norma	Pokles
Erytrocyty	Norma	Pokles
Retikulocyty	Norma	Vzostup
Leukocyty	Vyššie	Normalizácia
Trombocyty	Vyššie	Norma až znížené

Tab. 14. Zmeny v krvnom obraze podľa fázy krvácania.

Liečba

Hlavným cieľom liečby je **zastavenie krvácania**, ak je to možné, a ak pacient je natoľko stabilný, aby podstúpil potrebný zákrok.

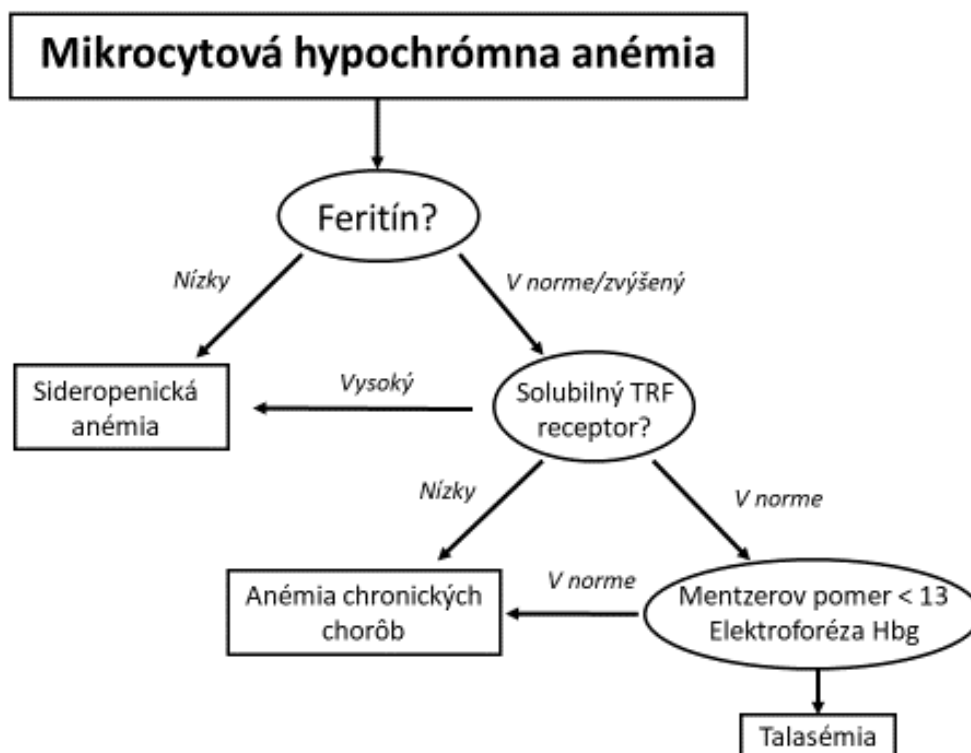
V akútnej fáze je potrebná rýchla **volumexpanzia** kryštaloidmi, eventuálne pri šokovom stave na úvod koloidnými roztokmi. Podanie **vazopresorov** býva u pacientov v hemoragickom šoku často nevyhnutné, pokiaľ nedôjde k hemostáze a doplneniu objemu. Pri väčšom krvácaní s klinickými príznakmi a/alebo pridruženým kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením je indikované podanie **transfúzie erytrocytov** bez toho, aby sa čakalo na pokles hodnôt hemoglobínu. U asymptomatických pacientov sa odporúča podanie transfúzie erytrocytov až pri poklese hemoglobínu **pod 70 g/l**. Ak je krvácanie proťahované, substituujeme pacienta tak, aby sa hodnota **Hgb držala nad 80 g/l**.

9. Diferenciálna diagnostika anémii

Z klinického hľadiska je pre stanovenie ďalších diagnostických algoritmov kľúčová morfológická klasifikácia podľa hodnoty MCV, na mikrocytovú, normocytovú a makrocytovú anémiu.

9.1 Mikrocytová anémia

Anémia s nižším MCV môže byť normochrómna, alebo častejšie hypochrómna. Mikrocytóza s normochrómniou býva pri včasných štádiách sideropénie, pri ACHO alebo pri ľahkých formách talasémie. Oveľa častejší je však nález mikrocytovej hypochrómnej anémie. Najčastejšou príčinou je deficit železa, preto v prvom kroku je potrebné vyšetriť **parametre metabolizmu železa**, z ktorých je kľúčová hladina **feritínu**. Nízky feritín potvrdzuje sideropéniu, v prípade, ak je normálny alebo zvýšený, je nutné myslieť na ACHO. V diferenciálnej diagnostike je indikované vyšetrenie **solubilného transferínového receptoru** (prípadne vyšetrenie pomeru solubilného transferínového receptoru k log feritínu – ešte vyššia špecifita). Zvýšená hladina transferínového receptoru jednoznačne potvrdzuje prítomnosť sideropénie. Pri ACHO býva transferínový receptor typicky nízky, eventuálne v medziach normy (ak je etiológia kombinovaná, aj s podielom sideropénie). Normálna hodnota transferínového receptora (po vylúčení súčasného chronického zápalového alebo malígneho ochorenia), a najmä ak ide o mladých pacientov, vedie k podozreniu na talasémiu. Orientačne môže napomôcť diagnóze talasémie tzv. **Mentzerov pomer** (pomer MCV/počet erytrocytov). Na jednoznačné potvrdenie a určenie typu talasémie je potrebná **elektroforéza hemoglobínov**. Algoritmus diferenciálnej diagnostiky mikrocytových anémii je uvedený na Obr. 12.

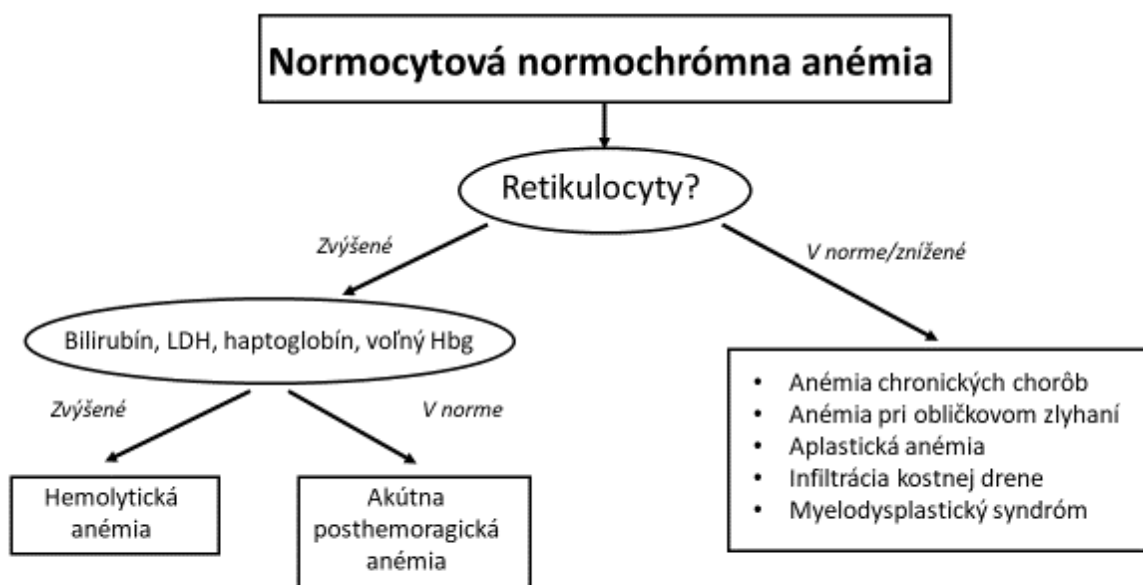


Obr. 12. Diagnostický algoritmus u pacientov s mikrocytovou anémiou.

9.2 Normocytová anémia

Normocytové anémie bývajú obvykle normochrómne. Zriedkavý je nález normocytovej anémie s hypochrómiou, ktorý sa môže objaviť vo včasných štádiách sideropénie, alebo u zmiešaných príčin anémie – napr. ACHO s ľahkou sideropéniou, alebo kombinácia sideropénie s deficitom vitamínu B12.

U pacientov s normocytovou normochrómnu anémiou v ďalšom kroku diferenciálnej diagnostiky najviac napovie hodnota **retikulocytov**, podľa ktorej sa dá usúdiť, či ide o anémiu pre nadmerné straty alebo deštrukciu erytrocytov, alebo ide primárne o zníženú erytropoézu.



Obr. 13. Diagnostický algoritmus u pacienta s normocytovou anémiou.

Ak je počet retikulocytov zvýšený (vhodnejšie je hodnotiť absolútny počet retikulocytov, nie percentuálne zastúpenie) znamená to, že kostná dreň kompenzuje nadmerné straty erytrocytov. Dôležitá je anamnéza a fyzikálne vyšetrenie pacienta, z ktorých vieme posúdiť, či sa jedná o akútnu posthemoragickú anémiu alebo hemolytickú anémiu. Laboratórne už základné biochemické parametre (bilirubín, LDH) vedú k podozreniu na hemolýzu, ktorú je však vhodné potvrdiť špecifickejšími testami – vyšetrenie haptoglobínu a voľného plazmatického hemoglobínu. Voľný hemoglobín je považovaný za najšpecifickejší marker verifikujúci rozpad erytrocytov.

V prípade normocytovej anémie s nižším alebo normálnym počtom retikulocytov je potrebné myslieť na ochorenie kostnej drene – aplastická anémia, infiltrácia drene pri malignitách alebo myelodysplastický syndróm. Nie je to síce pravidlo, ale často sa pri týchto diagnózach vyskytuje aj leukopénia a/alebo trombocytopénia.

Prítomnosť zvýšených obličkových parametrov (urea, kreatinín) a znížená glomerulárna filtrácia svedčí pre renálnu anémiu. V tom prípade je vhodné vyšetriť hladiny erytropoetínu. Pri renálnej anémii býva jeho hodnota nízka, alebo v norme (obvykle pri dolnej hranici), ktorá je pre danú hodnotu hemoglobínu inadekvátne – t.j. pri anémii z akýchkoľvek iných príčin

dochádza kompenzačne k zvýšeniu erytropoetínu s cieľom stimulovať erytropoézu. Pri CKD obličky nie sú schopné kompenzačne zvýšiť produkciu tohto hormónu.

ACHO je najčastejšou príčinou normocytovej normochrómnej anémie. Ak je známe chronické zápalové alebo onkologické ochorenie, diagnóza je takmer istá, avšak pacienti s týmito komorbiditami majú zároveň vyššie riziko chronických krvných strát, alebo deficitu vitamínu B12 (napr. pri chronických črevných zápaloch), alebo infiltráciu kostnej drene pri malígnych procesoch. Preto je často ACHO kombinovaná aj s inými príčinami, ktoré je vhodné u daného pacienta prešetriť individuálne podľa druhu základného ochorenia. Pacienti s ACHO majú typicky vyššie hladiny feritínu (reaktant akútnej fázy) a znížený solubilný transferínový receptor (ochrana buniek pred železom), navyše bývajú zvýšené aj iné nešpecifické zápalové markery. Diagnostický algoritmus normocytovej normochromnej anémie je uvedený na Obr. 13.

9.3. Makrocytová anémia

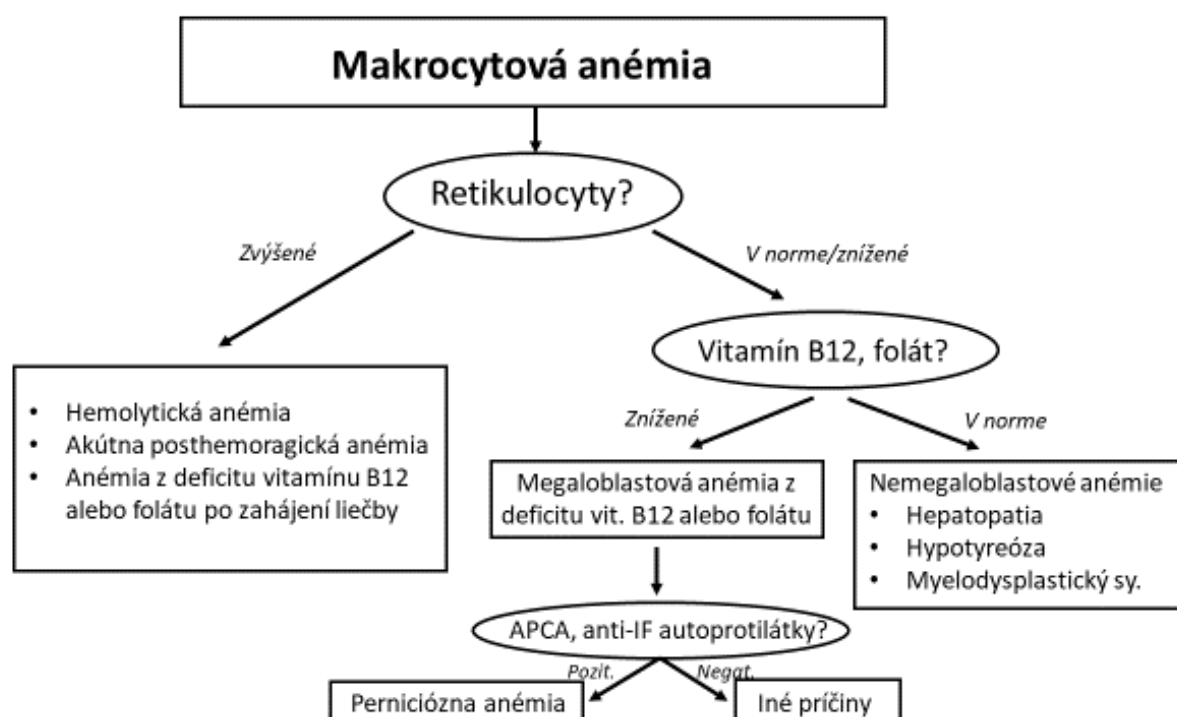
Pri makrocytových anémiách sa hodnota MCH neposudzuje, obvykle je normochrómia alebo hyperchrómia. Podobne ako pri normocytových anémiách je na úvod potrebné posúdiť podľa hodnoty retikulocytov aktivitu kostnej drene. Ak sú zvýšené, môže ísť o posthemoragickú anémiu alebo niektoré hemolytické anémie. MCV však býva vtedy len mierne zvýšené, nedosahuje hodnoty ako pri megaloblastových anémiách. Špecifická situácia je aj po zahájení substitučnej liečby pacientov s deficitom vitamínu B12 alebo folátu, kedy ešte pretrváva makrocytóza, ale už sa obnovuje erytropoéza. Hodnoty retikulocytov v tomto prípade môžu byť významne zvýšené (tzv. retikulocytová kríza), ktorá odzrkadľuje efekt liečby.

Ak sú retikulocyty znížené, ďalší diferenciálno-diagnostický krok je vyšetrenie hladiny vitamínu B12 (optimálne aktívnej formy) a folátu. Znížený vitamín B12 a/alebo folát potvrdzuje diagnózu megaloblastovej anémie. V rámci etiológie je potrebné vylúčiť pernicióznou anémiu stanovením autoprotilátok proti parietálnym bunkám žalúdka (APCA) alebo špecifickejších autoprotilátok proti intrinsic faktoru. Ak je autoimunitné pozadie vylúčené je vhodné zamerať sa malnutríciu alebo malabsorpciu, prípadne na lieky interferujúce s metabolizmom vitamínu B12 a kyseliny listovej.

Makrocytóza bez megaloblastovej prestavby drene vzniká pri ochoreniach pečene, pri alkoholizme alebo hypotyreóze.

V diferenciálnej diagnostike makrocytovej anémie s nízkymi retikulocytmí a normálnymi hladinami vitamínu B12 a folátu je vždy nutné zvažovať myelodysplastický syndróm.

Diagnostický algoritmus makrocytových anémii je uvedený na Obr. 14.



Obr. 14. Diagnostický algoritmus u pacienta s makrocytovou anémiou.

9.4 Laboratórne parametre pri jednotlivých typoch anémii

V diferenciálnej diagnostike anémie sú často vyšetrované naraz viaceré parametre, preto je potrebná ich správna interpretácia. Niektoré parametre nie sú pre daný typ anémie diagnostické, ale môžu byť pri nej zmenené. Sumarizácia laboratórnych parametrov pri jednotlivých typoch anémii je v Tab. 15.

	Sideropenická anémia	ACHO	Hemolytická anémia	Megaloblastová Anémia	Aplastická Anémia
MCV	↓	N/(↓)	N/↑	↑	N
Retikulocyty	↓	↓	↑	↓	↓
Kostná dreň (celularita)	↓	↓	↑	↑ megaloblastová prestavba	↓
Železo	↓	↓	↑	N/↑	N/↑/↓
Feritín	↓	↑/(N)	N/(↑)	N/↑	N
sTRF rec.	↑	↓/N	N/(↑)	N/↑	N
Vitamín B12	N	N	N/↓	↓	N/↑
Folát	N	N	N/↓	↓	N

Tab. 15. Hodnoty laboratórnych parametrov pri jednotlivých typoch anémii
(N = normálna hodnota; ↓ znížená hodnota; ↑ zvýšená hodnota)

10. Indikácie k transfúznej liečbe

Symptomatická liečba anémie spočíva v podaní transfúzie erytrocytov. Rozhodnutie o podaní krvného preparátu sa odvíja od závažnosti a od typu anémie. Anémie, ktoré progredujú pomaly, ako napr. anémie z deficitu nutrientov (železo, vitamín B12 alebo folát), sú dobre tolerované a dlho kompenzované, preto indikácia na podanie erytrocytového preparátu je pri nižšej hodnote Hgb. Prvou línou liečby je čo najrýchlejšia a najefektívnejšia substitúcia chýbajúceho prvku alebo vitamínu.

Do úvahy vždy berieme **závažnosť symptómov** anémie a **pridružené ochorenia**. U pacientov s kardiovaskulárnymi alebo cerebrovaskulárnymi komorbiditami sa hranica hemoglobínu pre podanie transfúzie môže individuálne zvýšiť.

Typ anémie	Hodnota hemoglobínu
Akútna posthemoragická	pod 80 g/l
Sideropenická	pod 60 g/l
Megaloblastová	pod 60 g/l
Aplastická a ACHO	pod 80 g/l
Príprava na operáciu	pod 100 g/l

Tab. 16. Odporúčené hodnoty hemoglobínu, ktoré predstavujú indikáciu na podanie transfúzie erytrocytov (nezohľadňujú klinické prejavy pacienta).

Existuje viacero medzinárodných odporúčaní, niektoré spoločnosti podporujú jednotnú hranicu k podaniu transfúzie - **hemoglobín 70 g/l a menej**. Zistilo sa, že celkové prežívanie pacientov sa nezmenilo, či bola cut off hodnota pre indikáciu transfúznej liečby 90 g/l alebo 70 g/l, preto v súčasnosti sa preferujú tzv. racionálnejšie alebo „prísnejšie“ kritériá. Pri tzv. benevolentnejšom režime, kde bola hranica 90 g/l bola celková mortalita rovnaká, ale vyskytlo sa viac potransfúzných komplikácií.

11. Zoznam použitej literatúry

Benson AE, Shatzel JJ, Ryan KS et al. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Eur J Haematol* 2022, 109(6):633-642.

Cappellini MD et Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008, 371(9606):64-74.

Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines *JAMA* 2023, 330(19):1892-1902.

Dispenzieri A, Glader BE, Arber DA et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Wolters Kluwer Health, 2023.

Fábryová V et al. *Anémie*. Osveta 2017. ISBN 978-80-8063-452-0

Fábryová V, Božek P et Kollárová A. *Choroby hemoglobínu. A-medi*, 2015. ISBN 978-80-971836-4-6

Green R. Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017, 129(19):2603-2611.

Guidelines: Vitamin B12 Deficiency: NICE guideline summary. *BMJ* 2024; 385:q1019.

Hamza AA, Mohamed FHA, Hago S. The Neurological Sequelae of Vitamin B12 Deficiency: A Systematic Review and Randomized Controlled Trial. *Cureus* 2025, 17(5):e83668.

Hastka J et al. *Anemia: Questions and Answers*. Roche Diagnostics, 2003.

Iolascon A, Andolfo I, Russo R et al. Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *HemaSphere*. 2024;8:e108.

Jameson, Fauci, Kasper, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th edition, Vol. 1, McGraw Hill Education, 2018. ISBN 978-1-259-64399-6.

Klener P et al. *Vnitřní Lékařství*, 4.vydanie, Galen, 2011. ISBN 978-80-7262-705-9

Lederer AK, Hannibal L, Hettich M et al. Vitamin B12 Status upon Short-term Intervention with a Vegan Diet – a randomized Controlled Trial in Healthy Participants. *Nutrinets* 2019. 11(11):2815.

Mulder FVM, Evers D, De Haas M, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia; epidemiology, clinical management, outcomes and knowledge gaps. *Front Immunol.* 2023, 14:1228142.

Newhall DA, Oliver R, Lugthart S. Anaemia – a disease or a symptom? *The Netherlands Journal of Medicine* 2020, 78(3): 104-110.

Ning S et Zeller MP. Management of iron deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019, (1): 315–322.

Penka M, Buliková A et al. *Neonkologická hematologie*, 2. vydanie, Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2299-3.

Plattel CHM. Lack of Clinical Evidence Regarding the Guidelines for Vitamin B12 Deficiency: An Analysis From Literature and Recommendations from Clinical Practice. *Food and Nutrition Bulletin* 2023, 45(1)Suppl:80-85.

Pospíšilová D. Anémie chronických chorob ve světle nových poznatku, *Pediatr pro praxi* 2007, 8(5):276-280.

Schechter AN. Sickle cell anaemia therapy in 2025. *Br J Haematol.* 2024. 206(3):842–845.

Szczepiorkowski Z et Dunbar NM. Transfusion guidelines: when to transfuse *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013, 2013(1): 638–644.

Weyand AC, Chaitoff A, Freed GL et al. Prevalence of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in US Females Aged 12-21 Years, 2003-2020. *JAMA* 2023, 329(24):2191–2193

Youngster, I., Arcavi, L., Schechmaster, R. et al. Medications and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Drug-Safety* 33, 713–726 (2010).

Anémie

Skriptum

Autor: MUDr. Zora Lazúrová, PhD.

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Vydavateľstvo ŠafárikPress

Rok vydania: 2025
Počet strán: 83
Rozsah: 4,04 AH
Vydanie: prvé



DOI: <https://doi.org/10.33542/ANM-0454-5>
ISBN 978-80-574-0454-5 (e-publikácia)