

# Diferenciální diagnostika anémie

MUDr. Jan Válka, doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Anémie, definovaná jako pokles koncentrace hemoglobinu pod dolní hranici normálních hodnot, je projevem mnoha chorobných stavů a pro adekvátní terapii pacienta je vždy nutné diferenciatně diagnosticky upřesnit její příčinu. Článek využívá morfoloického dělení anemií na makrocytární, normocytární a mikrocytární a jako zvláštní skupinu vyčleňuje anémie se zvýšeným počtem retikulocytů v periferní krvi. Popsány jsou jednak klinické jednotky známé a obecně rozšířené, jako anémie sideropenická či anémie chronických chorob, ale také jednotky raritní, na které je však třeba v diagnostice anemického pacienta vždy pomýšlet. Incidence těchto vzácných onemocnění se navíc zvyšuje v důsledku zavedení molekulárně genetických metod do diagnostiky, prodlužující se délky přežití nemocných a také rapidně se zvyšující migrace z oblastí s endemickým výskytem těchto onemocnění. U každé klinické jednotky je popsána etiologie, základní patofyziologické mechanismy a klinické příznaky spolu s diagnostickými vyšetřeními. Terapie je, z důvodu diferenciatně diagnostického zaměření článku, zmíněna jen okrajově. Autoři jsou členy Centra pro vzácné choroby krvetvorby ÚHKT, které se zaměřuje zejména na vrozené a získané choroby červené krevní řady.

**Klíčová slova:** anémie, diferenciatní diagnostika, mikrocytóza, makrocytóza, retikulocytóza, enzymopatie, hemoglobinopatie, železo, vzácná onemocnění krve.

## Anemia – differential diagnosis

Anemia, defined as hemoglobin level under lower normal limit, is a symptom of different pathologic conditions and the accurate differential diagnosis is necessary to determine the cause of anemia. The article uses the morphological classification of anemia to distinguish macrocytic, normocytic and microcytic types of anemias and divides anemias with increased amount of peripheral blood reticulocytes as a special group. It describes commonly known clinical units as iron deficiency anemia or anemia of chronic disease, as so as rare clinical units, which are always need to think about in a differential diagnosis of an anemic patient. There is an increasing incidence of rare blood disorders due to introduction of molecular genetics methods into diagnostics, prolonged overall survival of patients and increasing migration from areas with endemic occurrence of these diseases. Etiology, basic pathophysiological mechanisms, main clinical features together with important diagnostic examinations are described by each clinical unit. Due to the differential diagnostic focus of the article only basic knowledge about therapy is mentioned. The authors are members of the IHBT Center for Rare Disorders of Hematopoiesis, which is focused mainly on congenital and acquired disorders of red blood cell.

**Keywords:** anemia, differential diagnosis, microcytosis, macrocytosis, reticulocytosis, enzymopathies, hemoglobinopathies, iron, rare blood disorders.

**Anémie**, jako příznak, může být spojena s mnoha chorobnými stavy a může doprovázet nejen postižení erytrocytu nebo kostní dřeně, ale i celé řady jiných orgánů. Anémii definujeme jako pokles koncentrace hemoglobinu (Hb) v krvi pod 130 g/l u mužů a pod 120 g/l u žen,

nebo pokles hematokritu pod 40 % u mužů a pod 35 % u žen. Při zjištění anémie u pacienta je vždy nutné diferenciatně diagnosticky upřesnit její příčinu. Anémii lze klasifikovat podle různých hledisek. Z patofyziologického hlediska lze anémie klasifikovat na 1) anémie z poruchy

tvorby erytrocytů, 2) anémie ze zvýšených ztrát erytrocytů a 3) posthemoragické anémie (1). Pro diferenciatně diagnostickou rozvahu je praktičtější rozdělení anemií podle dvou základních parametrů krevního obrazu: středního objemu červené krvinky (MCV) a počtu retikulocytů.

Střední objem erytrocytu je parametrem vyovídajícím o morfologii červené krvinky a jeho normální hodnota se pohybuje v rozmezí 82–98 fl. Počet retikulocytů nás informuje o produkci erytrocytů v kostní dřeni, obvykle se vyjadřuje jako procentuální zastoupení retikulocytů ze všech erytrocytů periferní krve s normální hodnotou od 0,5 % do 2,5 %. Anémie spojená s retikulocytózou svědčí o zachovalé schopnosti adekvátní produkce erytrocytů v kostní dřeni, nedostatečná retikulocytární odpověď při anémii je naopak obrazem poruchy produkce v kostní dřeni nebo neefektivní erytropoézy (2). Při vyšetření pacienta je anémie obecně spojena s **anemickým syndromem** charakterizovaným bledostí kůže a sliznic, slabostí, únavností, nevykonností, poruchami soustředění, závratěmi, palpitacemi, dušností námahovou i klidovou a hučením v uších.

## Mikrocytární anémie s nezvýšeným počtem retikulocytů

**Anémie sideropenická**, neboli anémie z nedostatku železa, je celosvětově nejčastější anémií. Pro tuto anémii je charakteristický malý objemem červené krvinky, tzv. mikrocytóza, spojená navíc s hypochromií, tedy s nízkou koncentrací hemoglobinu v erytrocytu (3). Železo je nepostradatelným prvkem pro tvorbu a funkci erytrocytů, tvoří centrální část hemu obsaženého v každém ze čtyř globinových řetězců molekuly hemoglobinu. Zásoby železa v organismu jsou přísně regulovány tak, aby bylo k dispozici pro tvorbu hemoglobinu a dalších proteinů a současně aby nedocházelo k přetížení organismu železem. Nedostatek železa v organismu je zapříčiněn řadou různých faktorů, které můžeme shrnout do následujících skupin. 1) *zvýšená potřeba železa*, zejména v růstu, v těhotenství a při laktaci; 2) *snížený příjem železa*, který může představovat nedostatek železa v potravě nebo nedostatečná resorpce železa z gastrointestinálního traktu, například při celiakii, achlorhydrii nebo po resekci žaludku; 3) *zvýšené ztráty železa*, typicky při chronických krevních ztrátách u maligních i nemaligních chorob gastrointestinálního traktu (GIT), při gynekologických a urologických malignitách, při nadměrném menstruačním krvácení a dalších příčinách krevních ztrát; 4) *vzácné poruchy transportu železa* jsou spojeny s chyběním

proteinu transportujícího železo – transferinu, nebo přítomností protilátek proti tomuto proteinu. Kromě typických příznaků anemického syndromu můžeme při vyšetření pacienta nalézt také atrofii kůže a sliznic, zvýšenou lomivost nehtů, orální ragády či atrofii sliznice jazyka. Diagnostickým ukazatelem nedostatku železa je snížená sérová koncentrace feritinu (zásobního proteinu železa), která daleko přesněji odráží stav zásob železa v organismu než samotná snížená hladina železa v séru. Na základě těchto dvou parametrů a koncentrace hemoglobinu je možné odlišit tři stadia deficitu železa. *Stadium prelatentní*, při kterém dochází k vyčerpávání zásob železa v organismu a zjišťujeme sníženou koncentraci feritinu v séru, ale hladina sérového železa a hemoglobin zůstávají v normě. *Stadium latentní*, kdy jsou již zásoby železa zcela vyčerpány a dochází ke snížení hladiny železa v séru, ale stále se ještě neobjevuje anémie, a *stadium manifestní* anémie s poklesem hodnoty hemoglobinu (2). K odlišení sideropenické anémie od dalších chorobných stavů je nutné podrobnější vyšetření parametrů metabolismu železa v organismu včetně saturace transferinu, která je u sideropenické anémie snížena. Terapie spočívá jednak v léčbě onemocnění, které vedlo ke krevním ztrátám a také v podávání železa perorální cestou. Parenterální substituce železa je vyhrazena pro pacienty netolerující substituci perorální nebo nemocné s malabsorpcí železa.

Diferenciálně diagnosticky je třeba nejčastěji odlišit **anémii chronických chorob**, která provází chronická zánětlivá a nádorová onemocnění. Morfologicky je tato anémie mikrocytární nebo normocytární. Příčinou není deficit železa v organismu, ale snížení jeho sérové hladiny způsobené poruchou metabolismu železa. V důsledku zvýšené produkce některých cytokinů (IL-6, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ ) dochází ke sníženému vstřebávání železa ze střeva a k retenci zásobního železa v monocyto-makrofágovém systému (4). Typickým biochemickým nálezem u anémie chronických chorob je snížená hladina železa v séru, snížená koncentrace transferinu spolu s normální saturací transferinu a normální nebo zvýšená koncentrace feritinu. Jako pomocný parametr může sloužit vyšetření hladiny cirkulujících transferinových receptorů v séru, hladina je zvýšená u sideropenie a bývá v normě u anémie při chronickém onemocnění. Základem léčby je zvládnutí základního onemocnění, u sympto-

matických nemocných přistoupíme k substituci erytropoetinu nebo, při jeho současném deficitu, k substituci železa.

Nápadná mikrocytóza a hypochromie jsou přítomny u nemocných s talasémií. **Beta talasémie** je autozomálně recesivní onemocnění vznikající v důsledku různého stupně snížení tvorby beta globinového řetězce (5). Z důvodu rozdílné závažnosti mutace, která může buď zcela potlačit tvorbu beta globinu ( $\beta^0$  talasémie) či ji do určité míry zachovat ( $\beta^+$  talasémie) vzniká široké spektrum klinických projevů od klinicky němých forem bez anémie pouze s hypochromními mikrocyty v krevním obraze až po těžkou anémii s hepatosplenomegalií, ikterem a deformitami skeletu. V naší populaci se vyskytují téměř výlučně nemocní s heterozygotní formou  $\beta^+$  talasémie, kteří mají klinický obraz thalasemia minima s pouhými laboratorními změnami v krevním obraze nebo formu thalasemia minor s mírnou anémií nevyžadující podávání transfuzí (6). Mimo mikrocytózu a hypochromie je pro beta talasémii charakteristické zvýšení hladiny fetálního hemoglobinu HbF a hemoglobinu HbA2 při elektroforetickém vyšetření hemoglobinu. Počet retikulocytů nebývá zvýšen. Diagnózu potvrdí molekulárně genetické vyšetření se záchytem mutace genu pro beta globin. **Alfa talasémie** je rovněž autozomálně dědičné onemocnění, charakterizované naopak poruchou tvorby alfa globinu v důsledku mutace postihující jeden či více alfa globinových genů (7). Anémie má obdobný charakter jako u beta talasémie (hypochromie s mikrocytózou a nezvýšeným počtem retikulocytů). Na jejím rozvoji se podílí i výraznější hemolýza daná nestabilitou vznikajících tetramerů  $\beta$  řetězců (HbH). Mutace jednoho alfa globinového genu vede většinou pouze k laboratornímu nálezu mírné hypochromie a mikrocytózy bez klinických příznaků. Postižení dvou alfa globinových genů vede k obrazu thalasemia minor s lehce sníženými hodnotami hemoglobinu, hypochromií a mikrocytózou. (tzv. alpha thalassemia trait). Diagnosticky se uplatňuje elektroforéza hemoglobinu se záchytem HbH a molekulárně genetické vyšetření s průkazem mutace alfa globinového genu. U obou typů talasémií je terapie založena na substituci erytrocytů, u těžkých forem potom lze přistoupit ke splenektomii nebo indikovat nemocného k alogenní transplantaci krevtvorby v dětském věku.

Mikrocytóza může být někdy přítomna i u **sideroblastické anémie**, charakterizované ukládáním železa v mitochondriích sideroblastů s následnou tvorbou prstenčitých sideroblastů v kostní dřeni. Příčinou mohou být vrozené poruchy syntézy hemu nebo poruchy metabolismu železa v mitochondriích, dále také alkohol nebo některé léky. Nález prstenčitých sideroblastů je charakteristický pro některá nádorová onemocnění krvetvorby, například v rámci myelodysplastického syndromu (refrakterní anémie se zmnožením prstenčitých sideroblastů).

## Makrocytární anémie s nezvýšeným počtem retikulocytů

Tuto skupinu je možné rozdělit na anémie s přítomností megaloblastů a makrocytární anémie nemegaloblastové (8). Nejčastější příčinou **megaloblastových anémií** je nedostatek vitaminu B12 či kyseliny listové, které ve svém důsledku vedou k poruše tvorby thymidinových bází a syntézy DNA. Výskyt těchto anémií se zvyšuje po 60. roce života. *Vitamin B12* z potravy se v žaludku váže na vnitřní faktor produkovaný parietálními buňkami, k resorpci vnitřního faktoru s navázaným vitaminem B12 dochází v terminálním ileu, v plazmě je pak vitamin transportován ve vazbě na transportní protein transkobalamin. Deficit vitaminu B12 je způsoben řadou stavů porušujících tuto fyziologickou dráhu. Perniciózní anémie je termín vyhrazený pro anémii z deficitu vitaminu B12 způsobenou autoimunitní destrukcí parietálních buněk žaludku s následnou atrofií žaludeční sliznice s achlorhydrií, můžeme nalézt také protilátky proti vnitřnímu faktoru (9). Dalšími příčinami deficitu vitaminu B12 jsou stavy po resekci žaludku či terminálního ilea, malabsorpční syndromy, alkoholismus, vzácněji například gastrinom, střevní parazitární infekce nebo deficit transkobalaminu. *Kyselina listová (folát)* je absorbována v proximálním jejunu a v plazmě přenášena ve vazbě na albumin. Etiologie deficitu folátu souvisí zejména s malnutricí (alkoholismus, anorexie) nebo malabsorpcí (celiakie, střevní zánětlivá onemocnění). Potřeba folátu je zvýšena v období těhotenství a růstu, ale také při malignitách a chronické hemolýze. Klinickými projevy megaloblastových anémií jsou mimo anemického syndromu také neurologické projevy, syndrom zadních provazců s poruchou chůze, citlivost a taxe u deficitu

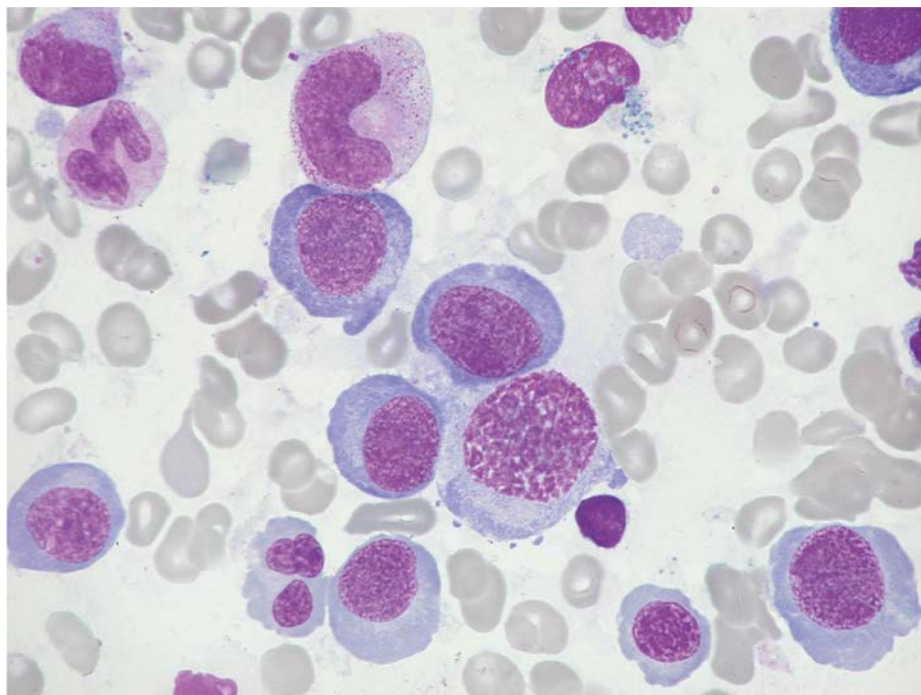
vitaminu B12 a dráždivost, porucha paměti či neuropatie u deficitu kyseliny listové. Může být také porušena trofika kůže a sliznic (Hunterova glositida jazyka, gastritida). Perniciózní anémie je spojena s rizikem vzniku adenokarcinomu žaludku. V diagnostice se uplatňuje nález snížené sérové hladiny vitaminu B12 nebo kyseliny listové. V nátěru z periferní krve je typická přítomnost megalocytu, resp. megaloblastu a spolu s anémií také mírná leukopenie s hypersegmentací neutrofilů a trombocytopenie. V důsledku inefektivní erytropoézy s destrukcí prekurzorů erytrocytů v kostní dřeni (obr. 1) je zvýšena hladina volného i přímého bilirubinu, zásoby železa jsou v normě. Diagnosticky cenným nálezem je průkaz protilátek proti vnitřnímu faktoru a přítomnost atrofické gastritidy s achlorhydrií u perniciózní anémie. Terapie spočívá v substituci vitaminu B12 nebo kyseliny listové, přitom je nutno sledovat hladinu železa pro riziko jeho vyčerpání při obnově krvetvorby. Pacienti s perniciózní anémií by měli být dispenzarizováni a pravidelně gastroscopicky vyšetřováni.

V diferenciální diagnóze makrocytárních anémií je nutno vyloučit zejména anémii v rámci **myelodysplastického syndromu** (MDS), kde je zvýšený objem erytrocytu výrazem poruchy erytropoézy v důsledku mutace kmenové krvetvorné buňky, která dává vznik

patologickému buněčnému klonu (10). Pro diagnostiku MDS je třeba provést sternální punkci, kde nacházíme výraznější morfologické dysplastické změny krvetvorby, u pokročilých forem MDS dochází současně k nárůstu procenta myeloblastů. K odlišení MDS může přispět i nález změn v karyotypu při cytogenetickém vyšetření, nález některých abnormálních enzymatických reakcí při cytochemickém vyšetření a přítomnost nadbytku nezralých CD 34+ prekurzorů u pokročilých forem choroby při vyšetření aspirátu pomocí průtokové cytometrie. Diagnózu MDS je třeba ověřit trepanobiopsickým vyšetřením kostní dřene. Hladina vitaminu B12 může být snížena u forem s výrazným stupněm inefektivní erytropoézy, ale odpověď na podání vitaminu B12 je u nemocných s MDS jen částečná a přechodná na rozdíl od nemocných s perniciózní anémií (8).

Makrocytární anémie bez přítomnosti megaloblastů bývá rovněž nalézána u **nemocných s jaterní chorobou** a alkoholiků, makrocytóza je zde způsobena poruchou struktury erytrocytární membrány při změnách v metabolismu lipidů. U nemocných s **hypotyreózou** vzniká makrocytární anémie v důsledku poruchy metabolismu cholesterolu, často se však kombinuje s perniciózní anémií při současné přítomnosti protilátek proti vnitřnímu faktoru.

**Obr. 1.** Morfologický nález kostní dřene u pacienta s perniciózní anémií. Dřeň je hyperplastická se zmnožením megaloblastové erytropoézy s posunem k méně zralým formám. V granulocytární řadě nacházíme obrovské metamyelocyty a tyče, megakaryocyty bývají hypersegmentované





**Diamondova-Blackfanova anémie (DBA)** s aplazií červené krevní řady patří mezi vrozené syndromy selhání kostní dřeně. Základním patogenetickým momentem je mutace některého z genů pro ribozomální proteiny, v jejímž důsledku dochází k poškození tvorby ribozomů. Onemocnění je většinou dominantně dědičné a má poměrně velkou fenotypovou rozmanitost od forem zcela klinicky němých, po těžké anémie spojené s vrozenými orgánovými malformacemi. Klinicky se projevuje makrocytární anémií, u asi poloviny nemocných mohou být přítomny malformace skeletu (palce, horní končetiny) a orgánů (srdce, urogenitální systém). Diagnostika se opírá o nález v krevním obraze (anémie, makrocytóza, retikulocytopenie) a chybění erythropoézy v kostní dřeni (11). Je zvýšena hladina HbF a adenosindeaminázy (ADA), mutace některého z genů pro ribozomální proteiny bývá přítomna u 60–65 % nemocných. Kromě substituce transfuzemi erytrocytů se v léčbě DBA uplatňuje podávání kortikosteroidů, jež mohou zmírnit závislost na podávání transfuzí. U nemocných s nutností transfuzní léčby je nutná monitorace zásob železa a chelatační terapie k zabránění přetížení organismu železem a orgánového poškození (srdce, játra). Alogenní transplantace krvetvorných buněk je možnou léčebnou metodou, je však zatížena poměrně velkým rizikem komplikací. Na DBA je třeba myslet u každé nově vzniklé makrocytární

anémie v období dospívání, kdy obecně dochází k pozdní manifestaci lehčích forem řady vrozených poruch krvetvorby (12).

## Normocytní anémie s nezvýšeným počtem retikulocytů

Normocytní anémie bez retikulocytózy tvoří heterogenní skupinu anémií, jejichž příčina může být v kostní dřeni či mimo ni. Můžeme sem řadit anémii chronických chorob, anémie při jaterních chorobách, endokrinopatiích, anémie vznikající z důvodu nedostatku erythropoetinu při renální insuficienci a také anémii při otravě olovem.

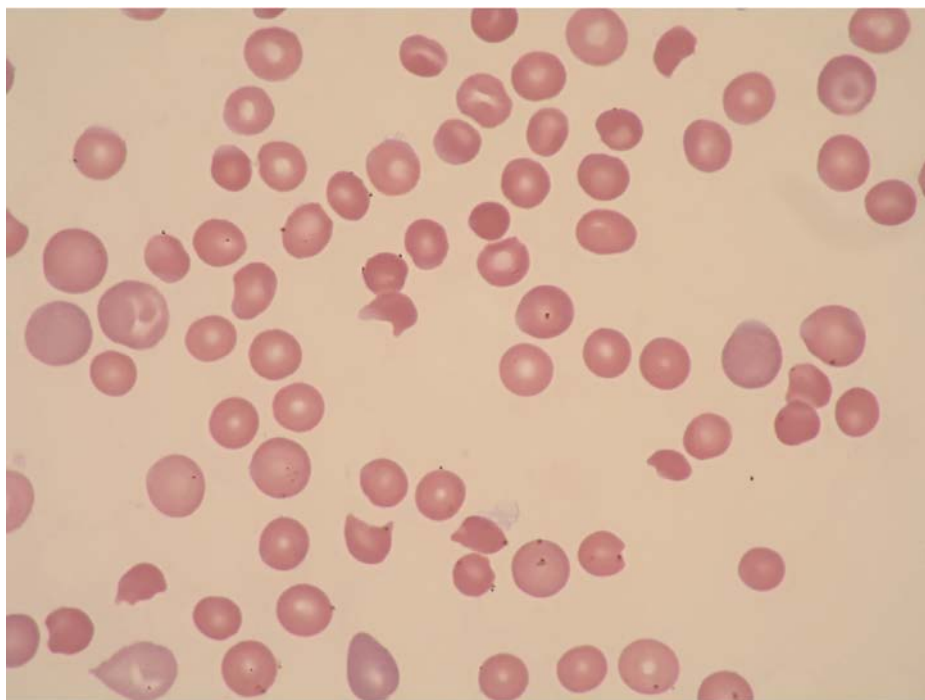
Z definovaných hematologických jednotek se normocytní anémií bez retikulocytózy projevuje **aplastická anémie** charakterizovaná jako selhání krvetvorby s aplazií nebo těžkou hypocelularitou kostní dřeně a pancytopenií v periferním krevním obraze. U těžké aplastické anémie klesá počet retikulocytů pod 0,1 %, počet neutrofilů pod  $0,5 \times 10^9/l$  a počet trombocytů pod  $20 \times 10^9/l$ , u velmi těžké aplastické anémie klesá počet neutrofilních granulocytů až pod  $0,2 \times 10^9/l$  (13). Aplastická anémie může být vrozená nebo získaná (sekundární). Sekundární aplastickou anémii můžeme vidět například po expozici ionizujícímu záření, v souvislosti s užíváním některých léků (sulfonamidy, chloramfenikol, tyreostatika, antidiabetika, antirevmatika),

po infekcích (hepatitidy, EBV, HIV), může vznikat po styku s chemikáliemi (benzen, insekticidy) nebo může mít autoimunitní podklad u pacientů s thymomem nebo protilátkami proti hematopoetickým kmenovým buňkám. Pro diagnózu je rozhodující sternální punkce a trepanobiopsie kostní dřeně. Kostní dřeň bývá tuková, její buněčnost nepřesahuje 25 % normy. Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit zejména hypoplastickou formu MDS, u aplastické anémie nejsou přítomny morfologické známky dysplázie ani změny při cytochemickém vyšetření a vyšetření karyotypu, ani nejsou zmnoženy blasty (14). Terapií volby je u mladších pacientů alogenní transplantace od shodného příbuzného dárce, u ostatních pacientů pak imunosupresivní terapie případně transplantace ve druhé linii po selhání imunosuprese.

Mezi vrozené aplastické anémie patří řada vzácných, nicméně závažných chorob. **Fanconiho anémie** je charakterizována hypoplazií kostní dřeně s pancytopenií v krevním obraze. Příčinou je mutace některého z genů podílejících se na opravě poškozené DNA v buňce takzvanou homologní rekombinací (15). Onemocnění je většinou autozomálně recesivní. Anémie může být spojena s malformacemi skeletu, poškozením ledvin a kožními skvrnami. Mimo makrocytózu je při vyšetření přítomna zvýšená hodnota HbF a zvýšená fragilita chromozomů. K potvrzení diagnózy slouží molekulárně genetické vyšetření. Onemocnění je spojeno s rizikem přechodu do hematologické malignity (MDS nebo akutní leukemie) nebo vznikem solidních nádorů. Terapie spočívá v podpůrné hematologické léčbě a onkologické dispenzarizaci, u těžších forem onemocnění je indikována alogenní transplantace krvetvorby. **Shwachmanův-Diamondův syndrom** se projevuje těžkou granulocytopenií a různě závažným stupněm anémie a trombocytopenie. Onemocnění může být doprovázeno insuficiencí exokrinní části pankreatu, kostními malformacemi a anomáliemi jater. Příčinou je mutace SBDS genu. **Dyskeratosis congenita** je choroba spojená se selháním kostní dřeně a zvýšeným rizikem vzniku malignit. Při fyzikálním vyšetření můžeme vidět retikulární pigmentaci kůže, leukoplakii nebo dystrofii nehtů.

Normocytní anémie spojená s různým stupněm leukopenie a trombocytopenie bývá přítomna u **akutní leukémie** a také při infil-

**Obr. 2.** Nátěr periferní krve u pacienta s dědičnou sférocytózou



**traci kostní dřeně** u chronických lymfoproliferativních chorob spojených s fibrózou kostní dřeně, zejména u leukémie z vlasatých lymfocytů, nebo u metastatického postižení kostní dřeně buňkami solidních tumorů. Pro diagnózu je rozhodující nález ve sternálním punktátu a v bioptickém vzorku kostní dřeně.

## Anémie se zvýšeným počtem retikulocytů

Na rozdíl od předešlých skupin je u těchto anémií přítomna vystupňovaná tvorba erytrocytů, která kompenzuje jejich zvýšený zánik. Diferenciálně diagnosticky rozlišujeme hemolytické anémie vrozené (korpuskulární) s poruchou erytrocytu a získané (extrakorpuskulární), jejichž příčina leží mimo červenou krvinku. Korpuskulární hemolytické anémie jsou v našich podmínkách poměrně vzácné, můžeme je dělit na 1) anémii vznikající v důsledku poruchy erytrocytární membrány, 2) anémii vznikající v důsledku porušeného enzymatického vybavení erytrocytu a 3) hemoglobinopatie s poruchou tvorby molekuly hemoglobinu (8).

V našich podmínkách je nejčastěji se vyskytující vrozenou hemolytickou anémií **dědičná (hereditární) sférocytóza**. Je charakterizována defektem různých genů, které se podílejí na tvorbě skeletu erytrocytární membrány a vedou k deficitu ankyrinu, spektrinu či dalších proteinů membrány červené krvinky (16). Důsledkem je zvýšená propustnost membrány pro ionty Na<sup>+</sup>, s nutností zvýšené aktivity Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pumpy, to vede k postupnému energetickému vyčerpání erytrocytu, změně jeho tvaru a ke snížené deformovatelnosti (obr. 2). Důsledkem je porucha průchodu erytrocytu slezinými kapilárami a destrukce erytrocytu makrofágy sleziny – extravaskulární hemolýza. Onemocnění je většinou autozomálně dominantní a značná část pacientů je diagnostikována již v dětském věku. Klinickému nálezu dominuje splenomegalie. V diagnostice se uplatní průkaz snížené osmotické rezistence erytrocytů, elektroforéza proteinů erytrocytární membrány s deficitem spektrinu a ankyrinu a průtoková cytometrie. Není prokázána přítomnost antierytrocytárních protilátek. U těžších forem onemocnění je indikována splenektomie.

Do skupiny nesférocytárních hemolytických anémií jsou řazeni nemocní, u nichž je přítomna korpuskulární hemolýza, ale laboratorní nálezy

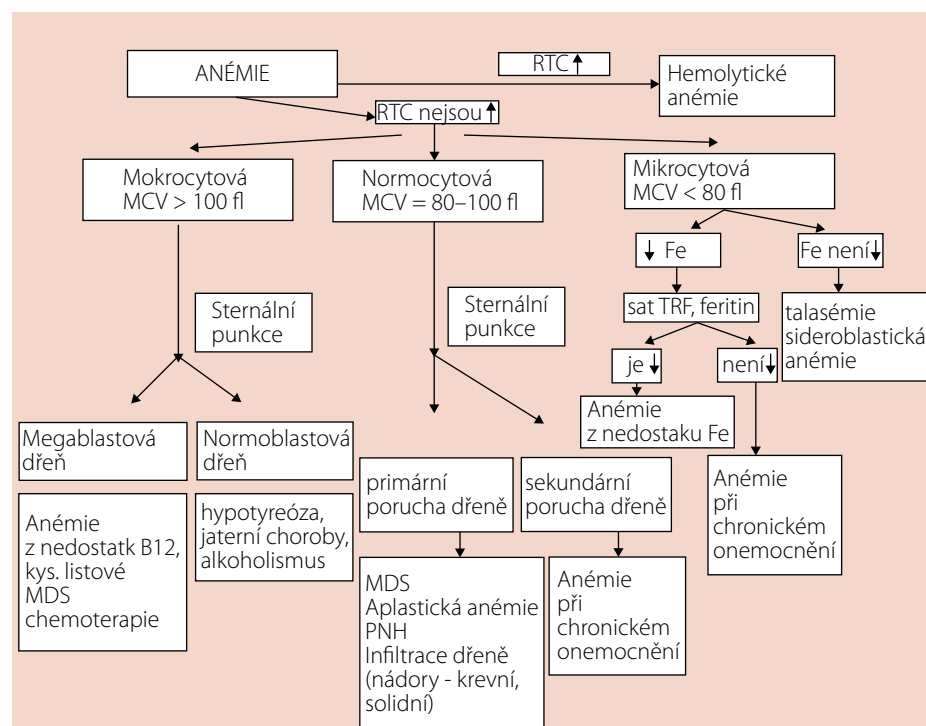
nesvědčí ani pro HS, ani pro některou z erytrocytárních enzymopatií. **Hereditární xerocytóza** je způsobena abnormální propustností membrány erytrocytu s neschopností zadržet ionty K<sup>+</sup> a vodu uvnitř krvinky. **Hereditární stomatocytóza** vzniká v důsledku retence kationtů a vody uvnitř erytrocytu. Nemocní mají různý stupeň anémie s nálezem stomatocytů v periferní krvi.

Anémie vznikající v důsledku poruchy enzymatických systémů červené krvinky jsou u nás poměrně vzácné, nejčastěji se lze setkat s deficitem pyruvát kinázy a glukóza-6-fosfát dehydrogenázy, k odlišení od jiných typů korpuskulárních anémií je většinou nutné stanovit hladinu příslušného enzymu. **Deficit pyruvát kinázy** je spojen s výrazným energetickým deficitem buňky z důvodu poruchy glykolytické dráhy v cytoplazmě, který se na rozdíl od HS neupravuje in vitro po přidání glukózy (17). Klinicky se choroba projevuje různě těžkým stupněm hemolytické anémie, která může být spojena se splenomegalií a komplikována cholelitiázou a rozvojem přetížení organismu železem. **Deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy** se projevuje poruchou pentózafosfátového cyklu, jehož produkty zabráňují oxidaci hemoglobinu a umožňují jeho udržení v redukovaném stavu (18). Onemocnění vede k variabilnímu stupni hemolýzy po požití oxidačních činidel (potravin, léky). Může se projevovat až těžkou záchvatovitou hemolýzou (favismus).

Hemoglobinopatie jsou reprezentovány zejména **srpkovitou anémií**. Bodová mutace beta globinového genu vede při této chorobě ke vzniku hemoglobinu HbS se sníženou rozpustností v redukovaném stavu, tím je snížena deformovatelnost krvinky. Příznaky se vyskytují zejména u homozygotů, z nichž většina pochází ze subsaharské nebo rovníkové Afriky. Hemolýza může být jak extravaskulární ve slezině, tak intravaskulární při takzvaných hemolytických krizích (19), které mohou být vyprovokovány infekcí, dehydratací nebo prochlazením. Takzvaná srpkovitá krize vzniká obstrukcí kapilár rigidními srpkami s obrazem akutní respirační insuficience, bolestí břicha nebo ischemickým postižením CNS. Diagnostiku srpkovité anémie lze provést z kapilární elektroforézy hemoglobinu, u homozygotů najdeme více než 50 % HbS, heterozygoti mají méně než 50 % HbS. Terapie spočívá v substituci erytrocytů s cílem snížení procenta HbS hemoglobinu. Při krizích se uplatní zejména erytrocytaferéza, transfuze erytrocytů a symptomatická terapie bolesti analgetiky.

Extrakorpuskulární hemolytické anémie se dělí podle příčiny hemolýzy na autoimunitní a neimunitní (získané). **Autoimunitní hemolytická anémie** je způsobena tvorbou protilátek proti povrchovým antigenům erytrocytu. Tyto protilátky dělíme na *tepelné*, které se navazují na erytrocyty při 37 °C a jsou většinou třídy IgG, a *chladové* s vazbou při nízké teplotě a patří většinou do třídy

**Obr. 3.** Schéma diferenciální diagnostiky anémií



IgM. Tepelné protilátky způsobují převážně extravaskulární hemolýzu, protilátky chladové aktivací komplementového systému způsobují hemolýzu extravaskulární i intravaskulární. Spouštěčem tvorby protilátek může být prodělaná infekce (např. mykoplasmata, mononukleóza, hepatitida B a C, HIV), lymfoproliferativní onemocnění krve (chronická lymfocytární leukémie), malignity, autoimunitní choroby (revmatoidní artritida, lupus, thyreoiditida) a některé léky (antibiotika, methyldopa) (20). Přítomnost protilátek prokazujeme přímým a nepřímým antiglobulinovým testem (Coombsův test), v periferní krvi je přítomna retikulocytóza. V séru prokazujeme zvýšenou hladinu nekonjugovaného bilirubinu a laktát dehydrogenázy (LDH). Při těžké hemolýze může být přítomna zvýšená hladina volného hemoglobinu v plazmě spolu s poklesem haptoglobinu a hemoglobinurií.

Z neimunních extrakorporskulárních hemolytických anémií je nejzávažnější **mikroangiopatická hemolytická anémie**, vznikající v důsledku mechanického poškození erytrocytu fibrinem ukládajícím se v drobných cévách. Nejčastější příčinou je trombotická trombocytopenická purpura (TTP), hemolyticko-uremický syndrom (HUS) a diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC). Diagnosticky důležitým je nález fragmentovaných krvinek (schistocytů) v periferní krvi, často je současně přítomna trombocytopenie. Vzácně může dojít k přímému poškození erytrocytu mechanicky (umělé chlopně), toxicky (acetylfenylhydrazin, toxin Clostridium perfringens) nebo parazitem (Plasmodium falciparum).

**Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)** je vzácné získané onemocnění kmenové krvetvorné buňky vzniklé na podkladě mutace *PIG-A* genu, což vede k chybění proteinů CD55 a CD59 na povrchu buněk. V důsledku ztráty těchto inhibitorů komplementu dochází k aktivaci komplementu a komplementem zprostředkované intravaskulární hemolýze erytrocytů. Mimo klasické příznaky anemického syndromu a příznaků hemolýzy se PNH manifestuje také arteriálními nebo žilními trombózami, často v neobvyklých lokalizacích (GIT, CNS), progredující renální insuficiencí a plicní hypertenzí. Dalším typickým

**Tab. 1.** Diferenciální diagnostika anémií s rozdělením dle morfologie erytrocytu a počtu retikulocytů v periferní krvi

Anémie spojené s normálním počtem retikulocytů		
Anémie mikrocytární	Anémie normocytární	Anémie makrocytární
<b>Poruchy metabolismu železa</b> - sideropenická anémie - anémie chronických chorob <b>Talasémie</b> - beta talasémie - alfa talasémie <b>Porucha hemoglobinizace erytrocytu</b> - sideroblastové anémie	<b>Hematologické příčiny</b> - aplastická anémie - Fanconiho anémie - Schwachmanův-Diamondův syndrom - Dyskeratosis congenita - hereditární anémie - dyserythropoetická typu II - myelodysplastický syndrom - myelofibróza - hematologické malignity <b>Nehematologická onemocnění</b> - anémie chronických chorob - anémie při renální insuficienci - endokrinopatie - metastatické postižení KD	<b>Megaloblastové anémie</b> - deficit vitamínu B12 - deficit kyseliny listové <b>Nemegaloblastové makrocytární anémie</b> - anémie při jaterních chorobách - hypothyreóza - alkoholismus <b>Porucha krvetvorné buňky</b> - myelodysplastický syndrom - Diamondova Blackfanova anémie - hereditární anémie - dyserythropoetická I a III <b>Porucha hematopoiezy</b> - aplastická anémie - čistá aplazie erytropoiezy
Anémie spojené se vzestupem retikulocytů		
Korpuskulární hemolytické anémie	Extrakorpuskulární hemolytické anémie	
<b>Porucha membrány erytrocytu</b> - hereditární sférocytóza - hereditární stomatocytóza - hereditární xerocytóza <b>Porucha enzymatické výbavy erytrocytu</b> - deficit pyruvát kinázy - deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy <b>Hemoglobinopatie</b> - srpkovitá anémie - nestabilní hemoglobiny - methemoglobinémie	<b>Automimunitní hemolytické anémie</b> - s tepelnými protilátkami - s chladovými protilátkami <b>Porucha komplementu</b> - paroxysmální noční hemoglobinurie <b>Jiné získané hemolytické anémie</b> - infekce (malárie, leishmanióza) - mechanické příčiny (chlopenní náhrady) - mikroangiopatická hemolytická anémie - trombotická trombocytopenická purpura - hemolyticko-uremický syndrom - diseminovaná intravaskulární koagulace - jedy - expozice chemikáliím (arsen, olovo, měď)	

projevem PNH jsou známky progredujícího selhávání kostní dřeně s cytopeniemi v periferní krvi. Diagnostika PNH spočívá v průkazu CD55 a CD59 deficitních erytrocytů, granulocytů a monocytů v periferní krvi metodou průtokové cytometrie, molekulárně geneticky může být prokázána mutace v *PIG-A* genu. V diferenciální diagnostice je nutno pomýšlet na přítomnost MDS, v anamnéze pacientů se často setkáváme s údajem o terapii aplastické anémie. Mimo podpurné terapie se u pacientů s převažující hemolýzou uplatňuje léčba inhibitorem C5 složky komplementu eculizumabem, u nemocných s progredující aplazií kostní dřeně nebo známkami dysplazie je nutno uvažovat o provedení transplantace krvetvorby.

## Závěr

Z předchozího textu vidíme, že anémie může být spojena s mnoha chorobnými stavy a může doprovázet nejen postižení erytrocytu a kostní dřeně, ale i celé řady jiných orgánů. Anémie může být projevem řady maligních onemocnění a naopak některé vrozené syndromy, manifestující se zpočátku anémií, mohou být spojeny s vyšším rizikem vzniku malignity. Těžká anémie, zejména rychle vzniklá, vede často k dekompenzací stavu pacientů s kardiovaskulárními chorobami. Stanovení příčiny anémie je důležité jednak pro správnou a cílenou terapii nemocného a současně ke snížení možných rizik a komplikací, které mohou být s daným typem anémie spojeny. Diferenciální diagnostiku anémií shrnuje obr. 3 a tabulka.

## LITERATURA

1. Buliková A. Anémie. In: Penka M, Buliková A, et al. Ne-onkologická hematologie. ed. Grada: Praha 2009: 39–95.

2. Vydra J, Čermák J. Anémie. In: Vydra J, Cetkovský P (eds) et al. Hematologie v kostce. Mladá fronta: Praha 2015: 11–68.

4. Nemeth E, Ganz T. Anemia of Inflammation. Hematol Oncol Clin N Am 2014; 28(4):671–681

5. Rund D, Rachmilewitz E.  $\beta$  thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1135–1146.
6. Divoka M, Partschova M, Kucerova J et al. Molecular characteristics of  $\beta$ -thalassemia in the Czech and Slovak populations: Mediterranean, Asian and unique mutations. *Hemoglobin* 2016; 40(3): 156–162.
7. Hartevelde CR, Higgs CR.  $\alpha$ -thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 13.
8. Čermák J. K diferenciální diagnostice a léčbě anémií. *Remedia* 2003; 13(4): 258–265.
9. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev* 2014; 13(4–5): 565–568.
10. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122(22): 3616–3627.
11. Vlachos A, Ball S, Dahl N et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 2008; 142(6): 859–876.
12. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 2010; 24(3): 101–122.
13. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336(19): 1365–1372.
14. Čermák J. Myelodysplastický syndrom. In: Starý J, Mayer J (eds). *Leukémie*. Grada: Praha 2002: 221–234. ISBN 80-7169-991-8.
15. D'Andrea AD, Grompe M. Molecular Biology of Fanconi Anemia: Implications for Diagnosis and Therapy. *Blood* 1997; 90(5): 1725–1736.
16. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Haematol* 2004; 156(1): 37–49.
17. Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. *Am J Hematol* 2015; 90(9): 825–830.
18. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood* 2008; 111(1): 16–24.
19. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. *Lancet* 2004; 364(9442): 1343–1360.
20. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014; 99(10): 1547–1554.