

doc. MUDr. Radana Neuwirtová, CSc.

V 2. části článku o anemiích jsou probrány čtyři typy anemií, které se nejčastěji vyskytují v našich zeměpisných šířkách. Jde o hemolytické anemie, aplastické anemie, anemie při myelodysplastickém syndromu a anemie u chronických chorob, o kterých se zmiňujeme hlavně pro jejich nedávno objevenou zajímavou etiopatogenezi. Vzácné anemie a anemie vyskytující se v jiných částech světa jsou komentovány jen stručně. Klíčová slova: anemie při hemolýze, aplazie dřeně, melodysplazie, chronické choroby, hepcidin.

Další méně časté typy anemií

Anemii z nedostatku železa, B12 i listové kyseliny po řádném vyšetření a spolehlivě stanovené diagnóze může event. léčit a monitorovat praktický lékař. Pokud však v diferenciální diagnóze anemie vyloučí obě výše probrané skupiny anemií a anemii ACD provázející jinou základní chronickou chorobu (chronické zánětlivé stavy, malignity), pak musí předat takového pacienta k dalšímu diagnostickému vyšetření hematologovi. Mezi tyto anemie zařazujeme tři skupiny relativně často se vyskytujících dalších anemií, a to hemolytické anemie, anemie při útlumu krvetvorby a anemie při myelodysplastickém syndromu.

Hemolytické anemie

V našich zeměpisných šířkách mezi nejčastější hemolytické anemie patří dědičná sférocytóza a získaná autoimunní hemolytická anemie. Na hemolytickou anemii upozorní vysoký počet retikulocytů.

Dědičná (hereditární) sférocytóza nebo sférocytová žloutenka vzniká na podkladě defektu membrány (resp. určitých proteinů v membráně). Místo erytrocytů piškotovitěho tvaru vznikají kulaté sférocyty se zkrácenou životností. Existuje řada jednoduchých testů počínaje sníženou osmotickou rezistencí a konče přesným určením defektního membránového proteinu (ankyrinu/spektrinu). Onemocnění může probíhat asymptomaticky, je-li hemolýza dobře kompenzovaná zvýšenou regenerací erytropoezy. Pacient může mít známky žloutenky. V učebnicích se píše, že pacient bývá více žlutý než nemocný. Anemie s příznaky provázejícími chudokrevnost však dříve či později vyžadují léčbu. Protože dochází k rozpadu sférocytů ve slezině, je léčebným postupem na

prvním místě **vyjmutí sleziny**. Splenektomie sice nepotlačí hemolýzu úplně, ale umožní ji kompenzovat zvýšenou erythropoetickou aktivitou. U nemocných s hemolytickou anemií pomáhá regeneraci červené řady substituce spotřebovaného vitamínu B12 nebo listové kyseliny. Dědičná sférocytóza se může projevit už v dětském věku, kde se snažíme oddálit splenektomii až do věku pěti nebo lépe sedmi let. Děti splenektomované v raném věku jsou ohroženy těžkým průběhem pneumokokových infekcí. Proto radíme v každém případě před výkonem očkování proti pneumokokům vakcinou Pneumovax, a to dnes nejen u dětí ale i u dospělých. Kromě Pneumovaxu se doporučuje i očkování proti Hemophilu influenzae a proti meningokoku. Nemocní s dědičnou sférocytózou trpí ve vysokém procentu žlučovými kameny a bércovými vředy. Základní materiál pro žlučové kameny jsou krystaly bilirubinu. Jestliže pacient má tyto kameny prokázané už v době před splenektomií, doporučujeme spojit splenektomii s cholecystektomií.

Autoimunní hemolytická anemie

Autoimunní hemolytická anemie (AIHA) vzniká z nejasných příčin. Předpokládá se přítomnost lymfocytárního klonu, který ztratil imunitní toleranci k vlastní tkáni a začal produkovat protilátky proti vlastním erytrocytům. AIHA se vyskytuje v několika typech:

- 1) nejčastěji jako hemolytická anemie z tepelných autoprotilátek charakteru IgG,
- 2) méně často se autoprotilátky chovají jako chladové aglutininy (spíše třídy IgM),
- 3) zvláštní odrůdou AIHY z chladových protilátek je paroxysmální chladová hemoglobinurie s přítomností Donath-Landsteinerových chladových protilátek.

Mezi autoimunní hemolytické anemie patří **sekundární AIHA**, která může provázet některé lymfoproliferativní choroby, jako je chronická lymfatická leukemie, lymfom, vzácněji myelom a také autoagresivní choroby (kolagenózy), např. lupus erythematodes disseminatus.

Pro diagnózu AIHY je nejdůležitější pozitivní přímý Coombsův test.

Terapie autoimunní hemolytické anemie spočívá v třech klasických postupech: podávání kortikoidů, imunosupresiv a splenektomii. V počátku AIHY s mimořádně vysokou koncentrací protilátek v plazmě se zkouší plazmaferéza. V některých případech je v začátku onemocnění s velmi těžkou hemolýzou nutné podat transfuzi erytrocytární masy. Nejlépe je podat propané erytrocyty a současně hydrokortizon i.v. I u autoimunních hemolýz může dojít ke konsumpčnímu deficitu vitamínu B12 a listové kyseliny. Naopak stoupá resorpce železa a množství zásobního železa, takže podávání železa u hemolytické anemie je kontraindikované. U AIHY z chladových aglutininů doporučujeme nemocným vyvarovat se pobytu v chladu a teple se oblékat.

Kortikoidy jsou léčbou první volby. Podáváme je ve formě tablet Prednisonu, a to zpočátku 80 mg/den, u těžkých forem nejméně 100 mg/den nebo můžeme začít léčit vysokými dávkami glukokortikoidů intravenózně. *Kortikoidy postupně snižujeme; terapie musí být dlouhodobá* (řadu měsíců až let). Nesmí se zapomínat na možnost vývoje osteoporózy po kortikoidech, proto pacient má užívat kalcium s D vitamínem, event. s jednou tabletou bifosfonátu týdně (Fosamax, Actonel). Měl by dodržovat lehčí diabetickou dietu a intermitentně by měl být vyšetřen jeho cukerný metabolismus.

Mezi **imunosupresiva** patří cytostatika: nejčastěji cyklofosfamid, azathioprin (Imuran). Později byla vyvinuta vlastní imunosupresiva, mezi které patří cyklosporin A (Sandimmun Neoral, Consupren, Equoral), mykofenolát mofetil (Cellcept), sirolimus (Rapamune), tacrolimus (Prograf). Tam kde je nízký nebo jen krátkodobý efekt uvedené imunosupresivní léčby, máme ještě možnost podat pacientovi vysoké dávky imunoglobulinu v dávce 0,4 g/kg váhy po dobu 4 dnů v infuzi. **Splenektomii** indikujeme v krajním případě po průkazu zvýšené destrukce erytrocytů značených radiochromem ve slezině.



U sekundární AIHY je nutno léčit kromě uvedených postupů i základní chorobu. I tam může být splenektomie úspěšná.

Mezi **další druhy hemolytických anemií** patří:

- 1) mechanická hemolytická anemie – erytrocyty se rozbíjejí u netěsnících umělých srdečních chlopní nebo v kavernózním hemangiomu,
- 2) mikroangiopatická hemolytická anemie – u vaskulitid nebo u diseminovaného intravaskulárního srážení, kdy dochází k poškození erytrocytů při prodírání zúženým lumenem drobných cév,
- 3) paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), které je mutovaný gen pro membránový protein tzv. fosfatidylinositolglykan protein A (PIG A), který je vysoce citlivý na komplement. K rozpadu erytrocytů dochází především v ranních hodinách. PNH bývá asociovaná s aplastickou anemií, vzácně s myelodysplastickým syndromem,
- 4) kongenitální hemolytické anemie: thalassemie, srpkovitá (sickle cell) anemie, deficit glukoso-6-fosfatdehydrogenázy (G-6-PDH). U českých rodin se setkáváme prakticky jen, a to vzácně, s tzv. thalassemií minor. U srpkovité anemie jsou největším problémem bolesti způsobené srpkovatením erytrocytů a trombózou, což vede k okluzi arterií a ischemizaci. V základní léčbě je snaha předcházet srpkovatení erytrocytů např. zvyšováním afinity hemoglobinu ke kyslíku (inhibicí karboanhydrázy acetazolamidem), doplňkem léčby jsou antikoagulační a péče o hydrataci. Deficit G-6-PDH se vyskytuje u černošského etnika a hemolýza je vyvolaná oxidačním efektem některých léků: antimalarik, chloramfenikolu, sulfonamidů, nitrofurantoinu, fenacetinu aj., dále požitím bobů *Vicia faba*, případně infekcí.

Anemie při útlumu krve tvorby

Sem patří tzv. aplastická anemie (AA) a anemie při agenezi červené řady (Pure Red Cell Aplasia).

Aplastická anemie je konvenční název, pod kterým lékař rozumí aplázií nebo těžkou hypoplázií všech krvinek s následnou pancytopenií v periferní krvi (kromě anemie je i leukopenie – neutropenie a trombocytopenie). U AA je poškozena pluripotentní

kmenová buňka, proto dochází k aplázií celé krvinek. **Anemie při agenezi červené řady** vzniká při poškození unipotentní kmenové buňky pro červenou řadu (tabulka 1).

Diagnózu těchto dvou typů útlumových anemií potvrzuje dřevňový nálezn s hypoplázií nebo aplázií krvinek u AA a erytropoezy u ageneze červené řady.

Terapie

Na prvním místě je nutno určit, zda nejde o tzv. „**severe aplastic anemia (SAA)**“, tedy těžkou formu AA. Při SAA je pacient bezprostředně ohrožen na životě a vyžaduje co nejrychleji podat vysoké dávky kortikoidů i.v., antithymocytární globulin (ATG) a cyklosporin. ATG se podává většinou 4 až 5 dnů za sebou. Současně je třeba připravit vše pro event. transplantaci kostní dřeně, to znamená vyšetřit HLA (human leukocyte antigens) nemocného a jeho příbuzných. U **chronických forem AA** je nutno pátrat po příčině onemocnění a vyloučit toxu, která poškodila krvinek kmenovou buňku. Některé léky mohou vyvolat poškození krvinek s aplázií dřeně (tabulka 2). Nověji se setkáváme s agenezí červené řady po fludarabinu. U idiopatických případů, kde příčina není jasná, se předpokládá **autoagresivní ataka kmenové buňky cytotoxickými lymfocyty**, a to i u AA po viróze, u lymfoproliferativních chorob, u thymomu (týká se aplázie červené řady). Imunosupresivní terapie je podobná jako u AIHY.

V řadě případů aplastické anemie je nutná substituční terapie, která spočívá v podávání transfuzí, erytrocytární masy a destičkových koncentrátů. Ve snaze pacienta co nejméně imunizovat podáváme deplekovanou erytrocytární masu. Trombocytární koncentráty (nejlépe ze separátoru od jed-

ného dárce s podobnou skupinou, ideálně od dárce v HLA kompatibilního) jsou indikovány u pokročilých trombocytopenií (počet destiček méně než $20 \times 10^9/l$) s hemoragickými projevy. U chronické AA, kde jsou nutné opakované transfuze, musíme monitorovat feritinem zásobní železo a při feritinu více než $1000 \mu g/l$ je indikované podávání chelátorů železa (Desferal i.v., Ferriprox nebo Exjade tbl.). Při těžkých neutropeniích a současně imunosupresivní terapii lze očekávat imuno-deficienci a komplikující infekce. Takové stavy léčíme antibiotiky, antimykotiky, růstovými faktory (Neupogen nebo Neulasta injekce). Moderní léčba znamená velký pokrok v léčbě SAA, které dříve vykazovaly vysokou mortalitu. Podávání ATG, intravenosních kortikoidů, vlastních imunosupresiv a transplantace kmenových buněk zachraňují dnes většinu nemocných.

Myelodysplastický syndrom

Myelodysplastický syndrom (MDS) zahrnuje heterogenní skupinu chorob charakterizovaných bohatou celularitou dřeně, ale paradoxně cytopenií v periferní krvi. Jde o klonální onemocnění s možným vývojem do akutní myeloidní leukemie. Patří tedy mezi onkohaematologické choroby. U MDS dochází k poruše v genomu pluripotentní kmenové buňky, defekt bývá nejčastěji na 5. a 7. chromozomu.

Krvinek řádně nedozrávají a podléhají předčasné apoptóze (předčasné programované smrti) a v periferní krvi resultuje cytopenie: anemie prakticky vždy nebo bicytopenie či pancytopenie. Podobný klinický i laboratorní obraz jako u primárního, idiopatického (tj. bez známé příčiny) MDS nalézáme u sekundárního MDS, který vzniká po mutagenech (terapie

Tabulka 1. Anemie při útlumu krvinek tvorby – dělení

aplastická anemie	kongenitální	Fanconiho anemie
	získaná	z neznámých příčin (autoimunitní původ?) toxický vliv léků po virozách benzen, ředidla, insekticidy po mutagenech (cytostatika, záření)
čistá ageneze červené řady (pure red cell aplasia)	kongenitální	Diamondova-Blackfanova anemie
	získaná	autoimunitní primární a sekundární choroby (lymfoproliferativní choroby, lupus ED) toxický vliv léků viry (parvoviry, hepatitida B a C) tymom T-lymfocytóza těhotenství

Tabulka 2. Léky, které mohou vyvolat aplastickou anémii

Skupina	Jednotlivé preparáty
antibiotika, chemoterapeutika	chloramfenikol, sulfonamidy, kotrimoxazol, nitrofurantoin
antimykotika	amfotericin B
antivirotika	zidovudin
nesteroidní a jiná antirevmatika	fenylbutazon, indometacin, ibuprofen, diklofenak, piroxicam, soli zlata
antityreoidální léky	karbimazol, propyltiouracil
antikonvulziva, antiepileptika	karbazepiny, fenytoin
psychotropní léky, antiepileptika	fenotiaziny, chlorpromazin, mianserin
antidiabetika	tolbutamid, chlorpropamid
inhibitory karboanhydrázy	acetazolamid

Tabulka 3. FAB klasifikace myelodysplastického syndromu (s doplňky klasifikace WHO)

Klasifikace FAB	Klasifikace WHO
refrakterní anemie – RA	RA – pouze dysplazie červené řady, RCMD – refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií
refrakterní anemie s věnečkovými sideroblasty – RARS (sideroblastická anemie)	RARS – pouze dysplazie červené řady, SRCMD-RCMD s věnečkovými sideroblasty
refrakterní anemie s excesem blastů – RAEB	RAEB-1 (low risk, 5–9% blastů) RAEB-2 (high risk, 10–19% blastů)
refrakterní anemie s excesem blastů v transformaci do akutní myeloidní leukemie (AML) – RAEB-T (20–29% blastů)	MDS-AML
chronická myelomonocytární leukemie – CMML	CMML řadí do smíšeného myelodysplastického a myeloproliferativního syndromu (MDS/MPS)

cytostatiky, zářením, nebo po profesionální expozici mutagenům: práce v uranových dolech, práce s benzenem a organickými rozpouštědly). Typické pro sekundární MDS jsou aberace 5. a 7. chromozomu. MDS je choroba převážně vyššího věku. Podobnost klinického i laboratorního obrazu sekundárního MDS s primárním MDS vede k hypotéze, že mutagení a kancerogenní vlivy se kumulují během života disponovaných jedinců a vedou posléze k vývoji MDS.

MDS řadíme do několika skupin, a to podle cytopenie a přítomnosti leukemických blastů (tabulka 3).

Terapie je rozdílná podle toho, zda jde o MDS o nízkém riziku (anemické typy MDS) nebo o MDS o vysokém riziku (typy MDS s více než 10% leukemických blastů ve dřeni). Terapie MDS je zatím velice neuspokojivá. Jediný postup, kterým je možno vyléčit MDS je **alogenní transplantace** dárceových kmenových buněk u nemocných do věku 60 let.

U refrakterních anemií jsou běžná antianemika (B12 nebo listová kyselina) neúčinná. Asi u 10% sideroblastických anemií je dočasně účinný vitamin B6 (pyridoxin). U anemických typů MDS zkusíme podávat vysoké dávky **erythropoetinu**, případně s podporou G-CSF, faktoru který stimuluje granulocytární kolonie (Neupogen) a který má stimulovat kmenovou buňku do cyklu a způsobit vyšší citlivost této buňky na erythropoetin. Oba cytokiny vlastně působí antiapoptoticky. U malého procenta nemocných uspějeme s **imunosupresivní terapií** (ATG, cyklosporin A, případně kortikoidy). U většiny refrakterních anemií je nutno podávat **transfuze**. Při opakovaném podávání transfuzí erytrocytární masy se zvyšuje zásobní Fe, stoupá hladina feritinu. Fe je posléze stěhováno do některých orgánů, především do jater a myokardu s následným poškozením uvedených orgánů. V těchto případech se snažíme zbavit pacienty nadměrného obsahu Fe **chelátory Fe** (deferamin inj., perorální: deferipron

a deferasirox). Zcela recentně se rýsuje první účinnější terapie, a to podáváním **lenalidomidu** (Revlimid firmy Celgene), derivátu thalidomidu. První zkušenosti s tímto preparátem jsou vynikající. Mechanismus jeho účinku není zatím zcela objasněn.

Jako pomocná léčba u MDS-RA nebo RARS je **podávání antioxidantů** (acetylcystein, A a E vitamin, selen se zinkem), které mají neutralizovat kyslíkové toxické radikály (ROS- reactive oxygen species), které se tvoří zejména tam, kde se hromadí více Fe. Antioxidanty by měly bránit poškození DNA a vzniku dalších mutací.

Nemocní s **MDS s vysokým rizikem** s přítomností leukemické populace jsou léčeni podobně kombinovanou chemoterapií jako nemocní s akutní myeloidní leukémií. Intenzitu chemoterapie určuje věk nemocného, u starých pacientů podáváme nízké dávky cytostatik, např. low dose cytosin-arabinosid. U nemocných s MDS s vysokým rizikem starších 60 let se zkouší dva nové preparáty s částečným cytostatickým efektem a současným tzv. **demetylačním efektem**: decitabin (Dacogen) a azacitidin (Vidaza). U MDS podobně jako u akutních leukemií a jiných malignit existuje vysoká metylace DNA. Metylovaná DNA je nepřístupná pro transkripční faktory, takže některé geny potřebné k řádnému vývoji, zrání i smrti (apoptóze) buňky nejsou přepisovány. Metylace proapoptotických genů, které nejsou přepisovány, vyhovuje maligním leukemickým buňkám, které pak nepodléhají apoptóze.

U MDS se zkouší nové léky patřící mezi tzv. **cílená terapeutika** (inhibitory enzymů jako je inhibitor desacylasy u nás Depakine, což je valproát, inhibitor proteasomu – Velcade a různé monoklonální protilátky). Tyto léky zatím nejsou v běžné distribuci, ale jsou už ve směs ve III. fázi zkoušení u MDS.

Anemie u chronických chorob

Mezi anemie u chronických chorob (ACD) patří anemie provázející chronické zánětlivé stavy (chronické infekce, autoimunní choroby jako je reumatoidní artritida nebo ulcerózní kolitida apod.) a malignity. Jde o lehčí anemie, které jsou mírně hypochromní a normo- nebo mikrocytární. Typická je snížená hladina Fe v séru, normální nebo nižší saturovaný transferin a zvýšený feritin. Anemii způsobuje inhibiční efekt zánětlivých cytokinů, hlavně interleukinu 6, který vyvolá zvýšenou produkci

hepcidinu v játrech. Hecpidin blokuje uvolňování Fe z makrofágů a snižuje vstřebávání Fe v tenkém střevě. Z toho plyne hyposiderémie u ACD a porucha reutilizace Fe pro erythropoézu z monocyto-makrofágového systému. Tento efekt hepcidinu je obrazem fylogeneticky starého obranného mechanismu proti nepřátelskému organismu, kterým je např. bakterie nebo nádorová buňka. Cílem této obranné reakce je neposkytnout škůdci Fe, které by mohl využít pro svou virulenci a aktivitu. V etiopatogenezi ACD se uplatňuje i snížená tvorba erythropoetinu.

V terapii ACD je především nutno léčit základní onemocnění. Jako pomocná léčba

je podávání erythropoetinu. Terapie železem je neúčinná.

Specifické příčiny mají anemie provázející jiné choroby, jako je anemie u **chronické renální insuficience** (hypoprodukce erythropoetinu), u **chronických jaterních chorob** (komplexní příčiny včetně deficitu listové kyseliny, hypersplenismu atd.) a anemie u **endokrinopatií**, kde se kombinuje deficit hormonů s dalšími mechanismy.

doc. MUDr. Radana Neuwirtová, CSc.

Všeobecná fakultní nemocnice – 1. interní klinika
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: neuwirtova.radana@vfn.cz

Literatura

1. Friedmann B. Hematologie v praxi, nakl. Galén, 1994.
2. Ganz T. Hecpidin, a key regulation of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 2003, 102, p. 783.
3. Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD. Postgraduate Haematology. 4th Edition, Reed Educational and Professional Publishing Ltd., 1999.
4. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Kaushansky K, Prchal JT. Williams – Hematology, 7th Edition, McGraw Hill Medical Company, New York, 2006.
5. Marek J a kolektiv. Farmakoterapie vnitřních nemocí. 3. zcela přepracované a doplněné vydání. Grada Publishing a. s., 2005.
6. Neuwirtová R. Přehled konzervativní léčby myelodysplastického syndromu v průběhu dvaceti let a nové léky pro zítřek. *Trans. Hemat. dnes*, 2004 10, No. 4, 161–168.
7. Neuwirtová R. Myelodysplastický syndrom: onkohaematologické onemocnění vyššího věku. *Česká Geriatrická Revue*, 2005, 3 (2), s. 21–28.

