

Diferenciální diagnostika a léčba anémie

MUDr. Jan Válka, Ph.D., MUDr. Markéta Sobotková, MUDr. Monika Krutská, MUDr. Petr Soukup, MHA

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Přehledový článek, věnující se diferenciální diagnostice anémií, jako jednomu z nejčastějších klinických symptomů napříč všemi obory medicíny. Jedná se o stav definovaný nižší hodnotou koncentrace hemoglobinu v erythrocytech, než je stanovená fyziologická dolní hranice. Z mnoha kritérií, podle kterých lze anémii rozdělovat, je v tomto článku použité morfologické dělení na základě velikosti erythrocytů na makrocytární, mikrocytární a normocytární a speciální skupinu věnující se anémiím s retikulocytózou v periferní krvi. Vzhledem k primárnímu zaměření na diagnostiku, je u každé definované skupiny věnován prostor patofyziologii, diagnostickým postupům a klinickému stavu, vzhledem k rozsahu je terapie zmiňována pouze v zásadních bodech. Vzhledem k multioborovému přesahu anémie a nutnosti správného stanovení její příčiny pro nastavení terapie, se tato problematika týká valné většiny oborů současné medicíny.

Klíčová slova: anémie, retikulocyty, metabolismus železa, enzymopatie, hemoglobinopatie, vrozené anémie.

Differential diagnosis and treatment of anemia

This work presents an overview of the differential diagnosis of anaemia – one of the most frequent clinical symptom in all fields of medicine. Anaemia is defined as an hemoglobin concentration in erythrocytes lower than normal range. There are various criteria for categorising anaemia and we have selected the morphological classification based on erythrocyte size, i.e. macrocytic, microcytic, normocytic. We have also included a special group of anaemia associated with peripheral reticulocytosis. This article thus mainly focuses pathophysiology and diagnostic tools, while treatment is discussed only at key points. Given the multi – disciplinary implications and the necessity of correct diagnosis for subsequent appropriate treatment, this issue touches most fields of modern medicine.

Key words: anaemia, reticulocytes, iron metabolism, enzymopathy, haemoglobinopathy, congenital anaemia.

Úvod

Anémie je charakterizována sníženou koncentrací hemoglobinu pod fyziologickou mez. Tato mez se liší dle pohlaví a věku, u mužů mluvíme o anémii při koncentraci hemoglobinu pod 136 g/l krve, u žen pod 120 g/l (1). Definovat anémii podle množství erythrocytů není správné, jelikož u některých typů anémií může být počet erythrocytů normální nebo dokonce zvýšený (talasémie). Anémie je velmi důležitou nosologickou jednotkou, protože je nejčastějším hematologickým onemocněním a nejčastějším chorobným stavem vůbec. Incidence u mužů činí 5–7 %, u žen dokonce 15–20 % (2). Často se ovšem nejedná o samostatné onemocnění, ale

spíše o příznak jiných onemocnění a k tomu, aby mohla být anémie správně léčena, je nutné znát její příčinu. Anémii můžeme dělit podle několika kritérií. Dle etiopatogenetického hlediska dělíme anémii podle příčiny a způsobu vzniku na 1) anémii z poruchy tvorby erythrocytů, 2) anémii z nadměrné ztráty erythrocytů a 3) akutní posthemoragické anémie. Nutno však podotknout, že některé typy anemických syndromů mohou mít etiologii kombinovanou. Další možností dělení, které je navíc velmi praktické, a to díky rychlé dostupnosti monitorovaných parametrů, je dělení morfologické, a to dle středního objemu erythrocytu (MCV – mean corpuscular volume) na mikrocytární, normocytární a makrocytární ané-

mii, kdy referenční objem erythrocytu je 82–98 fl, a dále podle střední hmotnosti hemoglobinu v erythrocytu (MCH – mean corpuscular hemoglobin) na hypochromní, normochromní a hyperchromní anémii, kdy referenční hodnota je 28–34 pg a dle počtu retikulocytů na anémii se zvýšeným či nezvýšeným počtem retikulocytů.

Mikrocytární anémie s nezvýšeným počtem retikulocytů

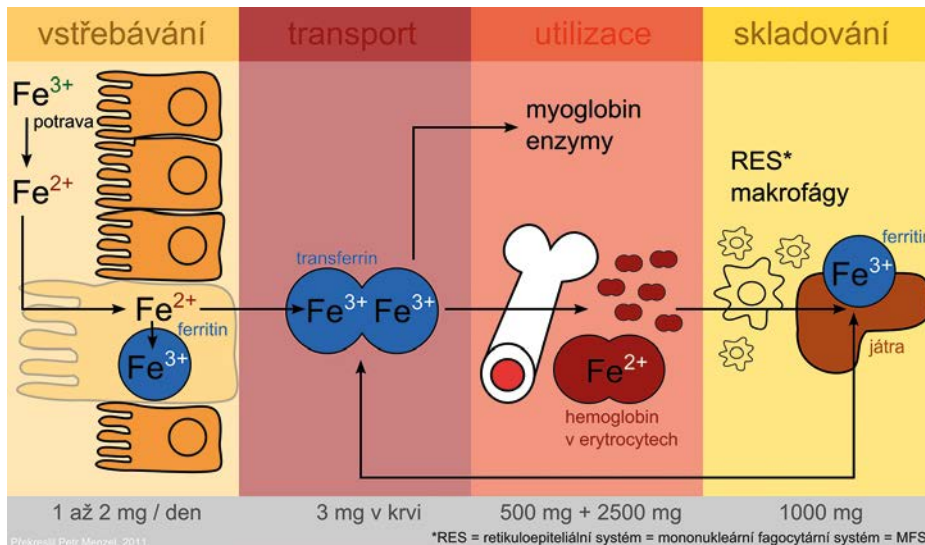
Mezi mikrocytární anémie řadíme anémie z nedostatku železa, anémie při chronickém onemocnění, talasémie a sideroblastickou anémii.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jan Válka, Ph.D., jan.valka@uhkt.cz
Ústav hematologie a krevní transfuze, U Nemocnice 2094, 128 20 Praha

Cit. zkr: Med. praxi 2021; 18(1): 14–20
Článek přijat redakcí: 18. 11. 2020
Článek přijat k publikaci: 1. 12. 2020

Obr. 1. Schematické znázornění metabolismu a distribuce železa v organismu (převzato z: Menzel P. Distribuce železa v organismu, wikiskripta, <https://www.wikiskripta.eu/index.php?curid=3196>)



Anémie z nedostatku železa neboli sideropenická anémie je celosvětově nejčastější anémií. Vzniká v důsledku nedostatku železa, jednoho ze základních stavebních kamenů hemoglobinu. V těle člověka se nachází asi 3,5–5 g železa obsaženého v hemoglobinu, myoglobinu, cytochromu, katalázách, peroxidázách, transferinu, feritinu a hemosiderinu. Železo je vždy vázané na bílkovinu (3). Železo přijaté potravou či medikamentózně je resorbováno v duodenu. Přijaté železo může být ve formě železa hemového (dvojmocného – Fe^{2+}), tato forma železa je vstřebávána zvláštním přenašečem a probíhá mnohem snáze. Nehemové železo (trojmocné – Fe^{3+}) musí být před vstupem do buňky redukováno na kartáčovém lemu enterocyty. Resorpce nehemového železa může být pozitivně či negativně ovlivněna řadou faktorů (1). Metabolismus železa v organismu schematicky popisuje obrázek 1. Na deficitu železa se podílí: 1) zvýšené ztráty krvácením, typicky při chronickém krvácení u maligních či nemaligních onemocnění GIT (vředy, gastritida, infekce *Helicobacter pylori*, hemoroidy), gynekologických a urologických onemocnění včetně silné menstruace a u dárců krve; 2) nedostatek příjmu v potravě včetně poruchy resorpce (vegetariáni, vegani, pacienti s celiakií, po resekci žaludku či střeva); 3) zvýšené nároky v době růstu, těhotenství a laktace; 4) vzácné poruchy transportu železa spojené s deficitem transferinu či přítomností protilátek proti tomuto proteinu (4). Při klinickém vyšetření můžeme kromě typických příznaků anemického syndromu nalézt také atrofii kůže a sliznic (ragády koutků, vyhlá-

zený jazyk), zvýšenou lomivost nehtů, dysfagii, syndrom neklidných nohou či tzv. pika syndrom (3). Vývoj anémie probíhá postupně od stadia normocytární anémie s anizocytózou, přes mikrocytární normochromní anémii, až po typicky mikrocytární hypochromní anémii se sníženou hladinou sérového železa, ale zejména zásobního proteinu feritinu. Dále je zvýšena hladina transferinu, jeho saturace je snížena a současně je zvýšena hladina solubilního transferinového receptoru (5). Stadia sideropenie: prelatentní – snížená hladina feritinu, latentní – snížená hladina feritinu, železa a zvýšený solubilní transferinový receptor a manifestní – výše uvedené současně s poklesem hemoglobinu, hematokritu, snížený objem erytrocytů a snížený obsah hemoglobinu v erythrocytech, klesá i hladina hepcidinu a je vysoká hladina erythropoetinu (6). Anémii může doprovázet lehká trombocytóza. Aspirace kostní dřeně není nutná. Zásadní je nalézt a odstranit vyvolávající příčinu a zahájit substituci železa nejlépe perorálními preparáty. Nejčastěji se užívají preparáty železa v celkové dávce 100–200 mg elementárního železa denně podávaného jednou denně nejlépe nalačno. Neměly by se podávat současně s antacidami a inhibitory protonové pumpy. Pacienti často mívají gastrointestinální potíže (průjem, zácpa, nauzea, pálení žáhy, pocit tlaku v žaludku či železitou chuť v ústech), v tomto případě je doporučeno snížit dávku, vyzkoušet jiný preparát nebo brát lék až po jídle. O účinnosti léčby svědčí již vzestup retikulocytů po týdnu a vzestup hodnoty hemoglobinu během 3–4 týdnů. Normalizace krevního obrazu je obvykle dosaženo v průběhu

2–4 měsíců, léčba by ale měla pokračovat do té doby, než jsou doplněny zásoby feritinu (to je 2–6 měsíců po normalizaci krevního obrazu) (5). Jak bylo zmíněno v počátku této kapitoly (obrázek 1), resorpce železa je snazší u železa dvojmocného. Resorpce železa trojmocného je komplikovanější a je více ovlivněna potravou, je potencována vitamínem C a naopak inhibována čajem, mlékem, kávou či cereáliemi (7). V případě absolutní intolerance perorálních preparátů, ale hlavně u poruchy absorpce železa, aplikujeme parenterální preparáty. Při podání je nutno myslet na jejich nežádoucí účinky, nejčastěji hypotenze, nauzea, bolest hlavy, urtika až anafylaxe (8).

Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit **anémii chronických chorob**, která obvykle doprovází: 1) chronické infekce – plic, močových cest, dekubity, bércové vředy, infekční endokarditis, osteomyelitis, meningitis, AIDS, TBC, mykózy, borrelióza, 2) chronické neinfekční zánettivé procesy – nespecifické střevní záněty, revmatoidní artritida, systémová onemocnění pojiva, 3) nádory – solidní tumory, lymfom, myelom, 4) jiné patologické procesy – tepelné poškození, chronické rejekce po transplantacích. Na vzniku anémie se různou měrou podílí inhibiční účinek zánětlivých cytokinů na prekursor erytrocytů v kostní dřeni, nedostupnost zásob železa a nedostatečná produkce erythropoetinu. Příčinou anémie není deficit železa, ale snížení jeho sérové hladiny způsobené poruchou metabolismu (4). Zpočátku je v krevním obraze přítomna normocytární normochromní anémie, po delším trvání přechází v anémii mikrocytární a hypochromní. Je snížena hladina sérového železa s normální nebo zvýšenou hladinou feritinu. Sérový transferin je normální nebo snížený, saturace transferinu je obvykle normální či snížená, koncentrace solubilního transferinového receptoru je na rozdíl od sideropenické anémie v normě. Léčba spočívá v terapii vyvolávajícího onemocnění, u symptomatických pacientů je vhodná substituce erytrocytů. U anémie při chronické renální insuficienci je indikováno podání erythropoetinu při současné kontrole zásob železa.

Dalšími chorobami, které se projevují mikrocytární anémií jsou **talasémie**. Jedná se o dědičné choroby způsobené poruchou syntézy jednoho nebo více globinových řetězců. V krevním obraze bývá výrazná mikrocytóza

[illegible]

Samostatnou jednotkou v diferenciální diagnostice makrocytární anémie je

INZERCE

Blackfan-Diamondova anémie, vrozená, většinou autosomálně dominantně dědičná čistá hypoplasie až aplazie červené krevní řady. Onemocnění je způsobeno mutacemi některého z genů kódujících ribosomální proteiny. Většinou je diagnostikováno do 1 roku života. Anémie bývá asi ve 40 % případů doprovázena hepatosplenomegalií a jinými orgánovými změnami (tři falangy palce, malý vzrůst) a onemocnění je spojeno s vyšším rizikem vzniku malignit (2, 14). V periferním obraze nacházíme makrocytózu s výrazně sníženými retikulocyty, leukocytární a trombocytární složka je zachovalá. V kostní dřeni nacházíme ojediněle erytroblasty megaloblastoidního vzhledu, je zvýšená hladina erythropoetinu a fetálního hemoglobinu. V erytrocytech bývá zvýšena adenosindeamináza. U některých jedinců dochází ke spontánní remisi mezi 8.–13. rokem života. Léčba spočívá v podávání kortikosteroidů a v substituci erytrocytů transfuzemi. Zejména u polytransfundovaných pacientů je nutné myslet na chelatační léčbu k odstranění nadbytečného železa. Možností terapie s potenciálně kurativním efektem je pak alogenní transplantace krvetvorby (2, 14).

Makrocytární anémii bez přítomnosti megaloblastů nalézáme u velkého množství dalších onemocnění, jejichž vznik je multifaktoriální. Jsou to například makrocytární anémie způsobené jaterním onemocněním, kdy je vznik makrocytózy způsoben změnou složení lipidů v plazmatické membráně erytrocytů. U pacientů s hypotyreózou bývá vznik anémie multifaktoriální, nejčastěji je způsobena poruchou metabolismu cholesterolu. U pacientů s autoimunitní hypotyreózou bývá makrocytární anémie spojena s perniciózní anémií a přítomností autoprotilátek proti vnitřnímu faktoru. Dalšími onemocněními, která doprovázejí makrocytární anémie jsou Downův syndrom, a infekce HIV spojená s anémií.

Normocytární anémie s nezvýšeným počtem retikulocytů

O normocytární anémii mluvíme tehdy, pokud jsou hodnoty středního objemu erytrocytů ve fyziologickém rozmezí, tedy 82–98 fl. Tento typ anémií můžeme rozdělit dle příčiny na anémie vzniklé snížením produkce erytrocytů (například aplastická anémie), nebo na

opak jejich zvýšeným zánikem (hemolýza) se zvýšením počtu retikulocytů, či ztrátou (akutní krvácení), kdy anémie vzniká v důsledku nekompenzovaného zvýšení plazmatického objemu s rozvojem relativního nadbytku tekutin. Většina typů anémií může být ve svých počátečních stádiích normocytární (12, 15).

Normocytární anémie vzniklá poruchou krvetvorné buňky je **aplastická anémie**. Jedná se o heterogenní soubor onemocnění, která jsou charakterizována kromě anémie také leukopenií a trombocytopenií v periferní krvi, a jejichž příčinou je porucha normální krvetvorby (8). Aplastické anémie můžeme rozdělit na vrozené, mezi něž řadíme několik vzácných, ale závažných onemocnění a získané, které jsou způsobené řadou vlivů, jako jsou některé léky, ionizující záření, expozice některým chemikáliím, postinfekční nebo vzniklé na autoimunitním podkladě.

Vrozené aplastické anémie jsou poměrně vzácná onemocnění s množstvím somatických odchylek a možností přechodu do myelodysplastického syndromu, či akutní myeloidní leukemie a vysokým rizikem vzniku solidních nádorů. U **Fanconiho anémie** nacházíme hypoplastickou kostní dřeň s útlumem krvetvorby, která se projevuje pancytopenií v periferním krevním obraze. Je způsobena chromozomální nestabilitou, ke které vede defekt enzymů zajišťujících reparaci DNA, je známo asi 13 podtypů, většina z nich je děděna autosomálně recesivně. Onemocnění bývá v 70 % případů spojeno s tělesnými malformacemi (skeletární abnormality, kožní hypo a hyperpigmentace, urogenitální poruchy) a mentální retardací. V diagnostice se opíráme krom zmíněné pancytopenie v periferní krvi o nález hypoplasie kostní dřene v trepanobiopsickém vyšetření a o nález zvýšené hodnoty fetálního hemoglobinu. Terapie spočívá v pečlivé onkologické dispenzarizaci a podpůrné hematologické léčbě. Jediným kurativním řešením je alogenní transplantace kostní dřene, která však neodstraní nehematologické projevy této choroby (2). Dalším vrozeným typem aplastické anémie je **dyskeratosis congenita**, u níž selhání kostní dřene způsobuje porucha ribozomální RNA a zkrácení telomer. Klinickým nálezem je triáda příznaků: retikulární pigmentace kůže, dystrofie nehtů a leukoplakie v dutině ústní, která je vyjádřena v různé míře. Kolem 40. roku života se přidává selhání kostní dřene s rozvojem

pancytopenie. Opět je zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění. Kurativní terapie spočívá v alogenní transplantaci kostní dřene.

Schwachmanův-Diamondův syndrom je vrozeným onemocněním, u kterého je v krevním obraze kromě anémie dominantním nálezem těžká neutropenie. Příčinou je mutace SBDS genu, který zajišťuje přenos některých signálů mezi cytoplazmou a jádrem (14). Bývá doprovázená poruchou exokrinní složky pankreatu, kostními malformacemi a anomáliemi jater. Terapií volby je opět transplantace kostní dřene.

Mezi normocytární anémie, jejichž příčina nespočívá v poruše kmenové buňky, patří anémie chronických chorob, jež zpočátku sice bývá normocytární, ale při delším trvání onemocnění se stává mikrocytární. Hlavním patofyziologickým mechanismem je zvýšená produkce zánětlivých cytokinů a hepcidinu, proteinu regulujícího metabolismus železa. Následkem je pak porucha metabolismu železa s hromaděním železa v zásobním poolu a relativním nedostatkem železa pro erytropoézu. Anémie při chronickém srdečním selhání je způsobena jak abnormální produkcí zánětlivých cytokinů, tak hemodilucí při retenci tekutin, současně nemůžeme vyloučit vliv podávaných léků, např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory angiotenzinového receptoru inhibují erytropoézu (16). Anémie při chronické renální insuficienci je způsobena relativním deficitem erythropoetinu a zkráceným přežíváním erytrocytů. Jako příčina anémie by měla být porucha renálních funkcí zvažována při poklesu glomerulární filtrace pod 30 ml/min (17).

Anémie se zvýšeným počtem retikulocytů

Tento typ anémií je, na rozdíl od předchozích skupin, charakterizován zvýšeným zánikem červených krvinek, který je kompenzován jejich vystupňovanou tvorbou. Příčinou může být destrukce prekurzorů erytrocytů v kostní dřeni či rozpad (hemolýza) erytrocytů v krevním oběhu. Diferenciálně diagnosticky lze dělit hemolytické anémie podle etiologie na vrozené a získané nebo podle patogeneze na anémie korpuskulární s poruchou erytrocytu a extrakorpuskulární, jejichž příčina leží mimo červenou krvinku. Korpuskulární hemolytické anémie jsou výrazně vzácnější, můžeme je

dále dělit na 1) anémie vznikající v důsledku poruchy erytrocytární membrány, 2) anémie vznikající v důsledku porušené enzymatické výbavy erytrocytu a 3) hemoglobinopatie, u nichž je porušena tvorba hemoglobinu.

Z vrozených hemolytických anémií se v našich podmínkách nejčastěji setkáme s **dědičnou (hereditární) sférocytózou**. Příčinou tohoto onemocnění je mutace některého z genů pro ankyrin, spektrin či další proteiny membrány červené krvinky, což vede k deficitu těchto proteinů a poruše struktury erytrocytární membrány (18). Důsledkem této poruchy je zvýšená propustnost membrány pro ionty Na^+ , s nutností zvýšené aktivity Na^+/K^+ pumpy, což vede k postupnému energetickému vyčerpání krvinky, změně jejího tvaru a ke snížené deformovatelnosti. Vlivem snížené deformovatelnosti dochází k poruše průchodu erytrocytu slezinými kapilárami a k destrukci erytrocytu makrofágy sleziny. Dochází tedy k extravaskulární hemolýze. Choroba má autozomálně dominantní dědičnost a manifestuje se již v dětském věku. Pro stanovení diagnózy je rozhodující nález snížené osmotické rezistence erytrocytů. Elektroforéza proteinů erytrocytární membrány prokáže chybění spektrinu, ankyrinu, či jiných membránových proteinů. Přítomnost antierytrocytárních protilátek nebývá prokázána. Typickým příznakem onemocnění je splenomegalie. Splenektomie je indikována u závažnějších forem onemocnění.

Pokud je u pacienta přítomna korpuskulární hemolýza, ale laboratorní nálezy nesvědčí pro hereditární sférocytózu, ani pro některou z erytrocytárních enzymopatií, je takové onemocnění řazeno do okruhu nesférocytárních hemolytických anémií. Patologická propustnost membrány erytrocytu vedoucí k úniku kalia a vody z buňky je typická pro **hereditární xerocytozu**. Oproti tomu **hereditární stomatocytóza** se vyznačuje zadržováním kationtů a vody uvnitř erytrocytu. U pacientů se objevuje anémie různého stupně, v periferní krvi nacházíme stomatocyty.

K nejčastějším anémiím vznikajícím na základě poruchy enzymatických systémů červené krvinky patří deficit pyruvátkinázy a glukózo-6-fosfátdehydrogenázy. Tyto anémie, stejně jako ostatní vrozené hemolytické anémie, jsou u nás relativně vzácné. Abychom je byli schop-

ni rozpoznat od jiných typů korpuskulárních anémií, je většinou nutné stanovit hladinu příslušného enzymu. Pro **deficit pyruvátkinázy** je, z důvodu poruchy glykolytické dráhy, charakteristický výrazný energetický deficit buňky, daný poruchou tvorby adenosintrifosfátu. Tento deficit se oproti hereditární sférocytóze neupravuje in vitro po přidání glukózy (19). Onemocnění se klinicky manifestuje různě těžkým stupněm hemolytické anémie, která může být spojena se splenomegalií a komplikována cholelitiázou. Při vysokém obratu erytropoézy a v důsledku opakovaných transfuzí erytrocytů může dojít k přetížení železem. **Deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy** se projevuje poruchou pentózafosfátového cyklu, jehož produkty zabraňují oxidaci hemoglobinu a umožňují jeho udržení v redukovaném stavu (20). Choroba vede k různému stupni hemolýzy po vystavení nemocného vlivu oxidačních látek (potraviny, léky), a může se projevovat až záchvaty těžké hemolýzy (favismus).

Nejčastější hemoglobinopatií je **srpkovitá anémie**, u níž mutace genu pro globin beta způsobuje vznik hemoglobinu HbS se sníženou rozpustností v redukovaném stavu, čímž dochází ke snížení deformovatelnosti krvinky. Klinické příznaky pozorujeme zejména u jedinců homozygotních pro mutovanou alelu. U těchto osob se vyskytuje více než 50 % HbS, heterozygoti mají méně než 50 % HbS. Většina ze symptomatických pacientů pochází ze subsaharské nebo rovníkové Afriky. Hemolýzu lze pozorovat jak extravaskulární ve slezině, tak intravaskulární při takzvaných hemolytických krizích (21), které mohou být aktivovány infekcí, dehydratací či prochlazením. Pokud dojde k obstrukci kapilár rigidními srpkami, jedná se o takzvanou srpkovitou krizi s projevy akutního respiračního selhání, bolestmi břicha nebo ischemickým postižením centrálního nervového systému. Onemocnění je možné diagnostikovat metodou elektroforézy hemoglobinu se zachytem hemoglobinu S. V terapii lze použít substituci erytrocytů s cílem snížení podílu HbS. Při krizích lze jako první pomoc využít zejména erytrocytaferézu nebo masivní transfuze erytrocytů, doprovodné bolesti tlumíme analgetiky.

Podle příčiny hemolýzy lze extrakorpuskulární hemolytické anémie členit na autoimunitní a neimunitní. Tvorba protilátek proti

povrchovým antigenům erytrocytu je příčinou **autoimunitní hemolytické anémie**. Protilátky dělíme na dvě základní skupiny, a to protilátky tepelné a chladové. Tepelné protilátky, nejčastěji protilátky třídy IgG, se váží na erytrocyty při 37 °C a mají za následek převážně extravaskulární rozpad erytrocytů. U chladových protilátek, většinou náležejících do třídy IgM, dochází k aktivaci při nízké teplotě. Tyto protilátky mohou vzhledem k aktivaci komplementového systému způsobovat i hemolýzu intravaskulární. K tvorbě autoprotilátek může přispět prodělaná infekce (např. mykoplasmata, mononukleóza, hepatitida B a C, HIV), lymfoproliferativní onemocnění krve (CLL), malignity, autoimunitní choroby (revmatoidní artritida, lupus, thyreoiditida) či některé léky (antibiotika, methyldopa). Příčina vzniku autoimunitní hemolytické anémie nemusí být ovšem vždy identifikována. K detekci přítomnosti protilátek je využíván antiglobulinový (Coombsův) test, v periferním krevním obraze nacházíme zvýšený počet retikulocytů. Jsou zvýšeny sérové hladiny nekonjugovaného bilirubinu a laktátdehydrogenázy (LDH). Zvýšená koncentrace volného hemoglobinu v plazmě ve spojení s poklesem haptoglobinu a hemoglobinurii signalizuje těžkou hemolýzu.

Neimunitní hemolytické anémie jsou reprezentovány zejména skupinou **mikroangiopatických hemolytických anémií**. Hemolýza je zde zapříčiněna mechanickým poškozením erytrocytu fibrinovým koagulem tvořícím se v drobných cévách. Tento typ anémie se manifestuje zejména u trombotické trombocytopenické purpury (TTP) a diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Ke stanovení diagnózy slouží průkaz přítomnosti schistocytů, fragmentovaných krvinek v periferní krvi. Často je přítomna trombocytopenie vznikající ukládáním trombocytů v koagulu. Ve vzácných případech může dojít k poškození erytrocytů čistě mechanicky (umělé chlopně), toxicky (acetylfenylhydrazin, toxin *Clostridium perfringens*) nebo invazí parazita (*Plasmodium falciparum*).

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) je vzácným onemocněním krvetvorné buňky s chyběním inhibitorů komplementu CD56 a CD59 na povrchu zralých krevních elementů. Částečný nebo úplný deficit inhibitorů komplementu vede k rozvoji intravaskulární

Tab. 1. Přehled diferenciální diagnostiky anémie dle morfologie erytrocytu a přítomnosti či nepřítomnosti retikulocytózy v periferním krevním obraze (upraveno podle (4))

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

hemolýzy způsobené komplementem aktivovaným na povrchu buněk. V důsledku řady mechanismů dochází také k rozvoji závažného protrombotického stavu s vysokým rizikem tromboembolických komplikací. Léčba nemocných s PNH může spočívat pouze v podpůrné či antikoagulační terapii. Transplantaci krvetvorby je možné zvážit u pacientů se selháváním kostní dřeně, nebo u mladších pacientů. Terapie inhibitory komplementu je určena pro pacienty s vysokou aktivitou choroby, vede k útlumu příznaků PNH a re-

dukci rizika tromboembolických komplikací, nedochází však k vyléčení onemocnění (22).

Závěr

Jak je patrné z rozsahu našeho článku, diferenciální diagnostika anémií je velmi rozsáhlá. Anémie může být hlavním a dominantním příznakem zejména u mnoha definovaných hematologických chorob červené krevní řady, může však také být jedním z příznaků řady dalších hematologických i nehematologických onemocnění. Příznaky anemického syndromu,

zejména dušnost či únavu, je nutno odlišit od kardiovaskulárního nebo plicního onemocnění. Anémie může být časným projevem některých nádorových onemocnění a současně některé vrozené syndromy mohou být spojeny s vyšším rizikem vzniku malignity v časně dospělosti. Diagnostika a správné stanovení příčiny anémie je tedy jistě doménou nejen hematologů, ale zejména praktických lékařů a, v případě anémií vrozených, také pediatriů. Tabulkový přehled diferenciální diagnostiky anémií uvádí tabulka 1.

LITERATURA

1. Bulíková A. Anémie. In: Penka M, Bulíková A. a kol. Neonkologická hematologie, 2. vydání, Praha: Grada Publishing 2009; 39–93.
2. Trněný M. Hematologie. In: Česka R. a kol. Interna, 1. vydání, Triton 2010; 656–738.
3. Penka M, Tesařová E, a kol. Hematologie a transfúzní lékařství I. Grada, 2011.
4. Válka J, Čermák J. Diferenciální diagnostika anémie. Vnitřní lékařství 2018; 64: 468–475.
5. Indrák K, (ed). Hematologie a transfúzní lékařství. Triton, 2014.
6. Kačková A. Anémie – diagnostika a léčba. Via practica 2005; 3: 141–144.
7. Brančková D. Jak ovlivnit anémii stravováním. Interní medicína pro praxi 2012; 14: 231–234.
8. Bulíková A, Kisošová J. Anémie v praxi. Interní medicína pro praxi 2011; 13: 31–34.
9. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, et al. Update on coba-

- lamin, folate, and homocysteine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003; 62–81.
10. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Res 2006; 4: 236.
11. Hoffbrand AV, Moss PAH. Megaloblastic anaemias and other macrocytic anaemias. In: Essential Haematology. Blackwell Publishing Ltd. 2011; 58–72.
12. Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. BMJ 1997; 314: 430.
13. Hesdorffer CS, Longo DL. Drug-Induced Megaloblastic Anemia. N Engl J Med 2015; 373: 1649.
14. Young NS. Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2018; 379(17): 1643–1656.
15. Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. Med Clin North Am 1992; 76: 581.

16. Pereira CA, Roscani MG, Zanati SG, et al. Anemia, heart failure and evidence-based clinical management. Arq Bras Cardiol 2013; 101: 87–92.
17. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. J. Am. Soc. Nephrol. 2012; 23: 1631–1634.
18. Palek J, Jarolim P. Clinical expression and laboratory detection of red cell membrane protein mutations. Semin Hematol 1993; 33: 249–183.
19. Grace RF, Zanello A, Neufeld EJ, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. Am J Hematol 2015; 90: 825–830.
20. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. Blood 2008; 111: 16–24.
21. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. Lancet 2004; 364: 1343–1360.
22. Válka J, Čermák J, Marinov I. Paroxysmální noční hemoglobinurie. Farmakoterapie 2018; 14: 421–428.