

ŘEŠENÍ ANEMICKÉHO SYNDROMU PRO LÉKAŘE V PRAXI

prof. MUDr. Ivo Krč, DrSc.

II. interní klinika lékařské fakulty UP v Olomouci

Předložený článek se zabývá současnými možnostmi řešení běžných typů chudokrevnosti v ambulantní praxi. Úspěšná terapie je i v těchto podmínkách možná, jejím nezbytným předpokladem však je stanovení pokud možno přesné diagnózy. Jsou vyjmenovány jednotlivé terapeutické postupy a je upozorněno na hlavní úskalí v rozpoznávání choroby a následné léčbě.

Klíčová slova: mikrocytární anémie, normocytární anémie, makrocytární anémie, terapie sideropenií, karence B_{12} .

THE MANAGEMENT OF THE ANAEMIC SYNDROME IN GENERAL PRACTICE

This paper deals with the current possibilities in the management of the more common types of anaemia encountered in general practice. A successful therapy could be implemented by a general practitioner, under the condition that the proper diagnosis has been established before. The particular therapeutic options available are described and some possible pitfalls in the diagnostic decisions and in the subsequent care are pointed out.

Key words: microcytic anaemia, normocytic anaemia, macrocytic anaemia, therapy of sideropenic anaemia, B_{12} deficiency.

V ambulantních terénních podmínkách se obecně považuje racionální léčba anémie za poměrně nesnadný úkol. Přesto může praktický lékař u většiny případů za předpokladu řádného určení předchozí diagnózy i zde úspěšně zasáhnout a alespoň zčásti ušetřit mnoha pacientům některé obtíže spojené s opakovanými návštěvami v nemocničním zařízení.

Za anémii považujeme pokles hemoglobinu pod příslušnou referenční hodnotu (muži 130 g/l, ženy 115 g/l). Výsledky získané počítačovou technikou jsou spolehlivé, určité zkreslení zde může být vyvoláno současně přítomným zvětšením (např. těhotenství) nebo naopak zmenšením (stresové situace) plazmatického objemu. Hodnotu hemoglobinu dále posuzujeme ve vztahu k počtu bílých krvinek, destiček a absolutnímu počtu retikulocytů (ukazatel dřeňové aktivity), přičemž je velmi důležité i zhodnocení vzhledu krvinek v nátěru obvodové krve.

Pro dělení anémií má zásadní význam hodnota středního objemu erytrocytů – SOČK event. MCV (norma 80–96 femtolitrů – fl). Tuto může zkreslit pouze přítomnost většího počtu retikulocytů (jsou větší než červené krvinky) nebo přítomnost erytrocytárních populací různé velikosti (anémie dimorfní). Cena odvozených parametrů MCH a MCHC je naproti tomu sporná.

Klinické příznaky anémie jsou vyvolány jednak tkáňovou hypoxií, jednak kompenzačními projevy, jakými jsou hyperventilace a tachykardie. U adaptovaných pacientů však všechny nemusejí být přítomny a navíc postrádají specifitu. Totéž platí o sideropenické dysfagii nebo koilonychii a Hunterově glossitidě u perniciozní anémie.

V léčbě je nutno vždy se snažit o odstranění vyvolávající příčiny; pokud to není z různých důvodů možné, je při výraznějším poklesu (pod 60–80 g/l Hb) třeba podávat transfuze ve zdravotnickém zařízení.

Mikrocytární anémie (SOČK < 80 fl)

Etiologicky do této skupiny chudokrevností spadají: nedostatek železa (Fe), chronická onemocnění, sideroblastické anémie, některé otravy (např. olovo) a u nás vzácná talasemie.

Praktický lékař se ve své ambulanci mezi pacienty trpícími chudokrevností poměrně nejčastěji (až v 75 %) se-

tkává s anémií způsobenou chronickým nedostatkem železa (*sideropenická anémie*). Prevalence uvedeného typu chudokrevnosti bývá dle různých statistik odhadována na 3 % v dospělé mužské populaci a okolo 6 % u dospělých žen, přičemž ve fertilním období mohou tyto hodnoty stoupnout i nad 30 %. Ještě častější výskyt anémie z nedostatku železa lze zaznamenat v dětství, u těhotných a v nižších sociálně-ekonomických kategoriích obyvatelstva.

Rozpoznání sideropenické chudokrevnosti je i v ambulantních podmínkách poměrně snadné. Opírá se o mikrocytární charakter anémie provázený nízkou hladinou ferritinu i železa v séru spolu s vysokou vazebnou kapacitou pro Fe. Zde je nutno si uvědomit, že sideropenie a změny hodnot výše uvedených parametrů obratu železa v organizmu mohou dlouhodobě manifestaci anémie předcházet.

Před zahájením terapie je vždy zcela nezbytné, aby byly zjištěny možné příčiny vedoucí ke karenci Fe, zejména však, aby byly vyloučeny chronické ztráty z organismu. Tyto jsou způsobeny především krvácením z gastrointestinálního traktu, řidčeji z genitourinárního systému. Dnes se totiž v rámci antitrombotické a antirevmatické terapie velmi často setkáváme se ztrátami tohoto typu zvláště u nemocných užívajících dlouhodobě aspirin, nesteroidní anti-revmatika a antikoagulantia.

V dolních částech traktu připadá v úvahu i krvácení z hemoroidů, tyto se však vyskytují až u poloviny pacientů společně s některým z výše uvedených zdrojů krvácení. Asi v 10 % se přesnou lokalizací ztrát nepodaří určit.

Tabulka 1. Příčiny sideropenické chudokrevnosti

snížený příjem železa	nedostatečná dieta
	zhoršená resorpce
	stavy po resekci žaludku
	malabsorpční syndrom
ztráty železa	peptický vřed (až 50 % případů krvácení)
	erozivní gastropatie, angiodysplazie
	jícnové varixy, Malloryho-Weissův syndrom
	nádory, hiátové hernie, divertikly
	salicyláty, antirevmatika, antikoagulantia
	meno-metroragie
	koagulopatie

Kromě vyloučení ztrát je vždy vhodný dotaz na složení pacientovy stravy; neboť tato může být svým obsahem železa nedostačující, zvláště u starších pacientů. Pro resorpci Fe je totiž nejvýhodnější jeho přívod v hemové formě (masitá strava). Za ideálních okolností lze pak u normálních jedinců očekávat celkovou denní resorpci okolo 6 miligramů železa denně.

Při vlastní terapii karency Fe je však nutno sáhnout k preparátům železa v perorální dvojmocné formě. Využíváme zde nejčastěji tablety siranu železnatého (s obsahem 110–525 mg substance). Další, prakticky rovnocenné možnosti, představují přípravky glukonátu nebo fumarátu železa. Všechny se snažíme podávat 2–3 × denně, nejlépe na lačno nebo alespoň dvě hodiny po jídle. Tato perorální léčba vede obvykle u těžší sideropenie k výraznému vzestupu hemoglobinu, dosahujícímu hodnot až 7–10 g/l týdně. Již ve druhém týdnu se podaří zaznamenat také retikulocytózu, která však nedosahuje stupně obvyklého při léčbě megaloblastických chudokrevností. Úplnou úpravu po terapii můžeme očekávat po dvou měsících a celkové trvání léčby je asi šestiměsíční (vzhledem k doplnění zásob). Resorpci nehemového železa může zhoršit přítomnost fosforu a fyátů v potravě (tvorí komplexy). Při déletrvající léčbě ji může negativně ovlivnit také přítomnost kalcia, které raději rovněž vysazujeme. Přídavek C-vitaminu (500 mg) naopak resorpci zvyšuje a považuje se za žádoucí.

Léčba parenterálními přípravky trojmocného Fe je indikována pouze u jedinců, kteří perorálně podané železo nesnášejí, nebo kteří nespoluupracují. Další indikaci jsou různé poruchy resorpce jako malabsorpční syndrom, enzymové deficity, zánětlivá střevní onemocnění, někdy i trvalé ztráty při koagulopatiích (hereditární hemoragická teleangiektazie apod.).

Terapie železem také nemusí být dobře snášena. Může se zde projevit přímé poškození sliznice žaludku a horní části tenkého střeva ionizovaným železem, které má za následek dyspepsii, nadýmání, zácpu u starších pacientů a u disponovaných někdy i průjemy. V těchto případech zkoušíme změnu dávky, způsobu podávání, event. změnu preparátu.

Anémie u chronických chorob – její příčinou jsou chronické infekce nebo záněty jiného typu, závažnější renální onemocnění, malignity a také hypotyreóza, event. hypogonadismus. Hladina železa zde bývá rovněž nižší, na rozdíl od předchozího typu chudokrevnosti však zjišťujeme nízkou vazebnou kapacitu pro Fe, nízký solubilní transferinový receptor a vysoký feritin. Anémii někdy komplikuje krvácení, což může rozpoznání znesnadnit.

Léčba je u těchto stavů zaměřena na základní onemocnění. Samotná anémie je zde mírná (Hb neklesá pod 80 g Hb), takže transfuzní terapii obvykle nevyžaduje. Možnou, byť ekonomicky náročnou léčbou, je zde podávání rekombinantního lidského erythropoetinu v dávkách 100–300 j/kg váhy intravenózně nebo i podkožně, po 3 dny v týdnu. Je indikována zvláště u dialyzovaných pacientů s renálním selháním a nízkou hladinou tohoto hormonu.

Maligní onemocnění vyžadují obvykle vyšší dávky (určitá rezistence vůči erythropoetinu). Vhodný je i případný přídavek železa, a to zvláště u starších nemocných se sníženou resorpcí ve střevě nebo s vyšší produkcí lactoferrinu (působením interleukinu 1).

Sideroblastické anémie – mohou být vrozené nebo získané (alkohol, olovo, léky – nidrazid, dihydralazin, chloramfenikol), někdy ve sdružení s malignitami nebo hemochromatózou. Diagnostika se opírá o průkaz zvýšeného procenta sideroblastů v kostní dřeni spolu s vysokou hladinou sérového železa i feritinu. Otrava olovem je vzácná, přesto byla u nás v poslední době opakovaně zaznamenána u pracovníků autoservisů renovujících autobaterie. Nacházíme zde typické bazofilní tečkování erytrocytů v krevních nátěrech (agregáty RNA).

Pyridoxin-responzivní typy sideroblastické anémie (spíše primární formy) reagují na podání vitaminu B₆ ve vyšších dávkách. Odstranění možných vyvolávajících činitelů a dalších škodlivin musí ovšem předcházet.

Z ostatních vzácných typů chudokrevnosti, které by se v ambulanci praktického lékaře mohly objevit, je na místě ještě zmínka o **talasemii**. S touto mikrocytární anémií, u níž je vadná syntéza hemoglobinu a neefektivní erythropoéza, musíme počítat u imigrantů středozemského nebo asijského původu. Pro diagnostiku je významná abnormální elektroforéza hemoglobinu; léčba u homozygotů spočívá pouze v opakovaných transfuzích s udržováním hladiny Hb na hodnotách okolo 100 g/l.

Makrocytární anémie (SOČK > 96 fl)

Nejtypičtějšími představiteli v této skupině jsou karencie kyseliny listové nebo vitaminu B₁₂, abúzus alkoholu, hypotyreóza (tato však může mít i normo- nebo mikrocytární anémii), jaterní onemocnění a stavy spojené s poruchou syntézy DNK (např. toxické účinky léků).

S nedostatkem kyseliny listové se v ambulanci praktického lékaře setkáváme u starších pacientů nebo alkoholiků, kde bývá příčinou deficitní dieta, při poruchách střevní resorpce a při zvýšené spotřebě v těhotenství, event. při hemodialýze. Z léků způsobují zmíněnou karenci hydantoináty a antagonisté listové kyseliny (metotrexat, fluorouracil nebo pyrimethamin). Pro diagnózu většinou postačuje nález megaloblastické dřeně spolu se zjištěním nízké hladiny folátů v séru, nebo lépe v erytrocytech. V poslední době se klade důraz i na stanovení sérového homocysteinu, který bývá pravidelně zvýšen.

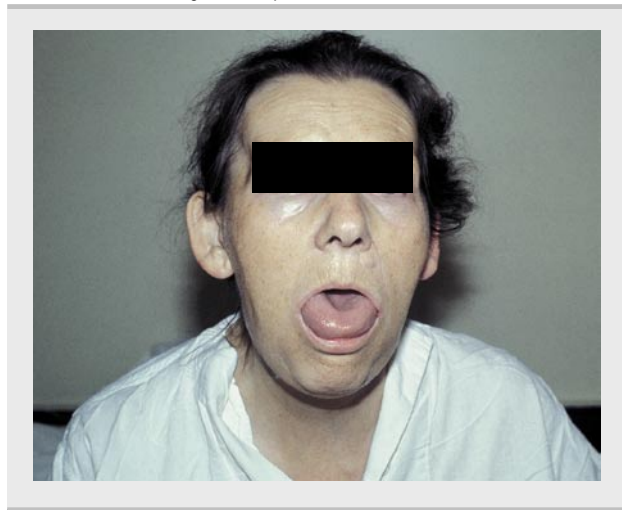
Poměrně jednoduchá terapie spočívá v substituci kyseliny listové 1 mg denně až do úpravy celkového stavu. Podobně jako u níže zmíněného nedostatku vitaminu B₁₂ je však nutno mít na zřeteli možnost špatné utilizace (choroby jater, ledvin, malnutrice s nedostatkem transportních proteinů), zvýšených ztrát (ledvinová onemocnění) a konečně zvýšenou spotřebu (hypertyreóza, paraziti).

Chudokrevnost při nedostatku vitamínu B_{12} (*perniciózní anémie*, *Addisonova-Biermerova anémie*) je ve většině případů způsobena autoimunitním dějem s tvorbou protilátek proti parietálním buňkám žaludeční sliznice a vnitřnímu faktoru (prokazatelné v 56%). Typickou triádou je zde atrofická gastritis, neurologické postižení a podobně jako u deficitu folátů megaloblastická anémie (obrázek 1, 2). Méně často se uplatňují dietní vlivy (např. u vegetariánů nebo starších lidí s jednostrannou stravou), nebo nedostatečná resorpce v traktu (zánětlivá střevní onemocnění, sprue, stavy po resekci žaludku, slepé kličky).

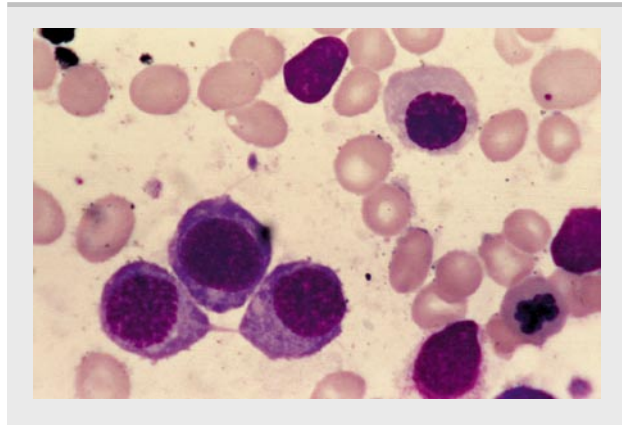
K diagnóze kromě megaloblastické přeměny dřene vyžadujeme stanovení hladiny vitamínu B_{12} v séru, které zde ve směr prokáže snížené hodnoty (pod 150 pg/mL). Karenci způsobenou malabsorpcí lze odlišit Schillingovým testem s radioaktivním $Co-B_{12}$, kdy ani po přidání vnitřního faktoru nedochází k vzestupu původně snížených hodnot radiofarmaka v moči. Hodnoty homocysteinu v séru se zvyšují již v počínajících stádiích karence; u obou posledně jmenovaných testů jde však o drahá vyšetření.

Samotná ambulantní léčba je v ordinaci praktického lékaře dobře proveditelná a velmi účinná. Spočívá v injekcích kobalaminových preparátů intramuskulárně, jejichž efekt se projeví okolo sedmého dne výrazným vzestupem

Obrázek 1. Hunterova glossitis u perniciozní anémie



Obrázek 2. Megaloblasty ve dřeni u perniciozní anémie (MGG, 1000×)



retikulocytů (známá retikulocytární krize) v periférii. Pro dávkování cyankobalaminu existují různá schémata, např. 1000 ug $1 \times$ týdně do úpravy krevního obrazu s následnou aplikací jednou měsíčně až čtvrtletně, celoživotně. Hydroxykobalamin, který se považuje za účinnější (lepší retence v organizmu), není u nás dosud dostupný. Perorální terapie za použití zhruba dvojnásobných dávek je také možná, podmínkou je však vždy zajištění dostatečné hladiny kobalaminu v krvi. Dále je vhodná substituce železa a pravidelné sledování pacienta z hlediska možného přechodu v karcinom žaludku (jde o prekancerózu).

Léčbu této karence preparáty kyseliny listové by bylo nutno považovat za vitium artis, neboť by sice došlo k určité úpravě hematologických změn, progredovaly by však neurologické příznaky.

Při karencích způsobených malabsorpcí v rámci celiakie nebo zánětlivých střevních onemocnění je samozřejmě nutno se zaměřit i na základní chorobu, případně sanovat střevní infekci.

V našich podmínkách se bohužel nejčastěji setkáváme s makrocytární anémií způsobenou *abúzemí alkoholu*. Makrocytóza zde bývá méně výrazná (okolo 100 fl), samotnou anémií způsobují ztráty krvácením z GIT (jícnové varixy), případně nedostatek listové kyseliny.

Diagnózu zde potvrdí anamnéza (od manželky – potator semper mendax!), izolované zvýšení glutamyltransferázy, vyšší hodnoty AST ve srovnání s ALT a nejnověji také zvýšení hodnot karbohydrát-deficientního transferinu v séru. Posledně jmenovaný radioizotopový test je ovšem drahý.

Také těžší nealkoholické *postižení jater* mívá makrocytózu. Situaci někdy opět komplikují současně přítomné krevní ztráty a dále portální hypertenze se splenomegalií a následným splenickým útlumem erytropoézy. Ten obvykle postihuje i leukocytární složku a trombocyty.

Poznámku je nutno věnovat i anémii provázející *myxedém*. Morfologie erytrocytů je zde nejednotná a přes klinicky celkem vyhraněný charakter základní choroby zůstává tato často dlouhodobě nerozpoznána. Proto i při minimálním podezření, zvláště u pacientů ve vyšším věku, je vždy vhodné provést základní hormonální vyšetření (alespoň stanovení „vyhledávací“ hodnoty TSH). Hypotyreóza je dobře diagnostikovatelná i ambulantně a její substituční léčba vede obvykle k rychlé úpravě chudokrevnosti i ostatních příznaků.

Normocytární anémie (SOČK 80–96 fl)

V ambulanci praktického lékaře zde z etiologického hlediska přicházejí nejspíše v úvahu některé typy hemolytických a aplastických anémií včetně myelofibrózy a kombinovaných typů (např. sideropenie se současným nedostatkem B_{12} a folátů). Anémie mívá normocytární charakter také u akutních krevních ztrát.

Laboratorní diagnostika se u *hemolytických chudokrevností* opírá o zvýšený absolutní počet retikulocytů spolu se

zvýšením sérové laktikodehydrogenázy a nepřímého bilirubinu, haptoglobin je naopak snížen. Ekonomicky a pro pacienta náročnější je potvrzení hemolýzy zkráceným přežíváním erytrocytů pomocí Cr^{51} . U autoimunitních hemolytických anémií (AIHA) lze v séru mimo to prokázat některý typ antierytrocytárních protilátek a pozitivní Coombsův test.

Z korpuskulárních hemolytických chudokrevností má hereditární sférocytóza splenomegalii, tvarové změny krvinek a sníženou osmotickou rezistenci. Pro velmi vzácnou paroxysmální noční hemoglobinurii je charakteristická hemosiderinurie, pozitivní Hamův test a sklon k tvorbě trombóz.

Léčba u těchto chudokrevností závisí na příčině. Vždy je nutno zvážit možnost polékové hemolýzy a vysadit příslušnou medikaci. Pokud jsou přítomny tepelné protilátky, je indikována terapie kortikoidy (prednison ve vyšší dávce, až 1,5 mg/kg váhy), kdy u části pacientů je možno dosáhnout trvalou odpověď. Spolu s tím je dále doporučován přídavek listové kyseliny. Při selhání této léčby je možno zkusit přídavek danazolu (syntetický steroid), nebo imunosupresiv (cyklofosamid nebo azathioprin). U těžších průběhů je indikována splenektomie, podobně jako u dědičné sférocytózy. Zbývající typy autoimunitních hemolytických anémií (AIHA s přítomností chladových protilátek a velmi vzácná AIHA s přítomností protilátek bitermálních) vyžadují především, aby se pacient za všech okolností vyvaroval chladu a dodržoval klidový režim. Kortikoidy zde nemívají efekt, zkusit je možno imunosupresiva. U akutních hemolýz pak je nutno mít na zřeteli možnost vzniku trombóz, proto je indikována prevence nízkomolekulárním heparinem.

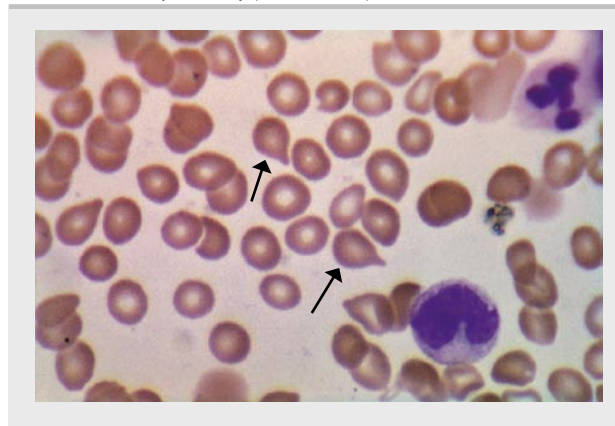
Anémie aplastické jsou charakterizovány poškozením buněčných vývojových řad v kostní dřeni a pro jejich diagnózu je proto podrobnější vyšetření dřeně nezbytné. Její celularita výrazně klesá („prázdná dřeň“). Příčinu stavu se většinou nepodaří zjistit (70 %), jinak mohou být tyto chudokrevnosti způsobeny toxickými látkami (zvl. benzol), léky s myelosupresivním účinkem, ozářením nebo virovou infekcí.

Praktický lékař může terapeuticky zasahovat pouze u lehčích forem tohoto typu anémie. Nutné je vysazení všech možných vyvolávajících činitelů, léčba infekcí, imunosupresivní terapie prednisonem nebo cyklosporinem a podpůrná terapie androgeny. Určitý efekt zde lze očekávat asi v 50 % případů.

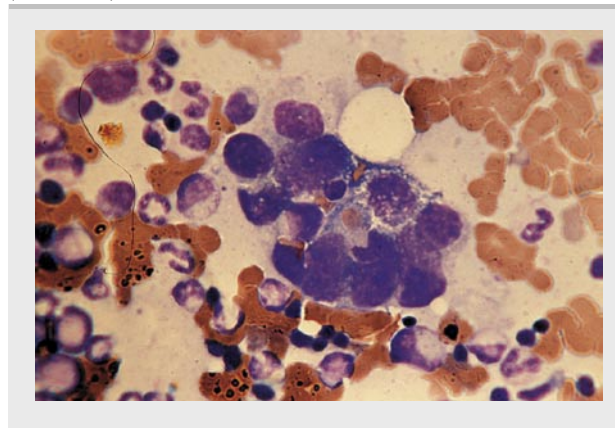
Podstatou **myelofibrózy** je náhrada normální funkční dřeně vazivovou tkání; následkem je typický periferní krevní obraz (obrázek 3), extramedulární hematopoéza a splenomegalie. U tohoto nepříliš častého onemocnění je etiologie neznámá a rozpoznání je podobné jako u aplastické anémie vázáno na trepanobiopsii kostní dřeně.

Kromě pravidelných transfuzí je zde možno se pokusit o zmenšení velikosti sleziny (a tím i o určitou úpravu anémie) cytostatiky nebo ozářením. Tuto léčbu již musí řídit specialista. Pokud je přítomné riziko trombóz, je na místě antiagregační terapie.

Obrázek 3. Dakryocyty (slzičkovité erytrocyty, tear-drop cells) v periferním krevním nátěru u myelofibrózy (MGG, 1 000×)



Obrázek 4. Metastáza málo diferencovaných maligních buněk v kostní dřeni (MGG, 600×)



Vzácnějším onemocněním je také **myelodysplazie (preleukemie)**, která postihuje většinou starší jedince. Zde jde o poruchu kmenové buňky, což může být považováno za určitý přechod ke skupině leukemií. Projevuje se refrakterní normocytární anémií, diagnózu rovněž potvrdí podrobné vyšetření kostní dřeně. Léčba u pacientů ve vyšším věku je nejčastěji pouze symptomatická a konzervativní.

Závěrečná poznámka se ještě dotkne dvou typů chudokrevností, které nelze jednoznačně do některé z uvedených skupin zařadit.

Jde zde o zcela ojediněle se vyskytující anémie původu parazitárního s různou etiologií i morfologií (ankylostoma duodenale – ztráty Fe, diphyllobotrium latum – deficit B_{12}), u nichž jde o tzv. importovanou nákazu. Diagnózu potvrdí eozinofilie a vyšetření stolice.

Naproti tomu poměrně častým projevem je zvláštní druh nádorové anémie spojený s přímým rozsevem metastatických maligních buněk do dřeně (obrázek 4). Praktického lékaře na tento typ poškození může upozornit nález normoblastů v obvodové krvi (tzv. leukoerytoblastická anémie). Samotnou léčbu pak již provádí onkolog nebo příslušný specialista.

Tolik k výčtu základních vyšetřovacích a léčebných možností, které lze uplatnit v terénní praxi. Důležitým

předpokladem úspěchu je především, aby se ani praktičtí lékaři nevyhýbali samostatnému přístupu k řešení anemického syndromu, a to i přes jeho zdánlivou složitost. Pokud je provedeno řádné klinické vyšetření a jsou kriticky zhodnoceny základní laboratorní údaje, pak i následná terapie nezůstane bez šancí na velmi dobré výsledky.

Literatura

1. Colon-Otero G, Menke D, Hook C. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am* 1992; 76: 581-597.
2. Damon LE. Anemias of chronic disease in the aged: Diagnosis and treatment. *Geriatrics* 1992; 47: 47-57.
3. Fischer SL, Fischer SP. Mean corpuscular volume. *Arch Intern Med* 1983; 143: 282-283.

V uvedeném rozsahu si tento přehled samozřejmě nemůže činit nárok na úplnost, neboť je zaměřen hlavně na běžně se vyskytující typy onemocnění. Pro ambulantně činné lékaře však snad poslouží jako určité vodítko při výběru racionálního postupu v léčbě tak častých příznakových komplexů, jaké dnes anémie představují.

4. Friedmann B. Hematologie v praxi. Ed Galén Praha 1994.
5. Herold G, et al. *Innere Medizin*. Ed Köln 2000.
6. Chanarin I, Metz J. Diagnosis of cobalamin deficiency: the old and the new. *N Engl J Med* 1997; 337: 1441-1448.
7. Lee GR, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Xth Ed Williams and Wilkins Baltimore 1998.