



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



I. interní klinika, oddělení klinické hematologie  
3. lékařské fakulty UK  
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

**Denisa Priesolová**

**Prevence rozvoje anémie u léčby  
nádorových onemocnění**  
*The prevention of the anemia development  
during malignant diseases therapy*

*Diplomová práce*

*Praha, duben 2010*

*Autor práce:*

**Denisa Priesolová**

*Studijní program:*

**Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením**

*Vedoucí práce:*

**as. MUDr. Milada Jankovská**

*Pracoviště vedoucího práce:*

**I. interní klinika, oddělení klinické hematologie**

**3. lékařské fakulty UK**

**Fakultní nemocnice Královské Vinohrady**

*Datum a rok obhajoby:*

**7. června 2010**

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 10. května 2010

Denisa Priesolová

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala paní as. MUDr. Miladě Jankovské za užitečné informace během výuky, poskytnuté studijní materiály a především za inspiraci k napsání této práce.

<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>8</b>
<b>2. DEFINICE ANÉMIE</b> .....	<b>9</b>
<b>3. ANÉMIE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ</b> .....	<b>11</b>
<b>4. ANÉMIE Z NEDOSTATEČNÉ TVORBY ERYTROCYTŮ</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1 Sideropenická anémie</b> .....	<b>13</b>
4.1.1 <i>Etiologie a patogeneze</i> .....	14
4.1.2 <i>Klinický obraz</i> .....	14
4.1.3 <i>Diagnostika</i> .....	15
4.1.4 <i>Léčba</i> .....	15
4.1.5 <i>Prevence rozvoje sideropenické anémie</i> .....	16
<b>4.2 Megaloblastové anémie (MA)</b> .....	<b>16</b>
4.2.1 <i>Perniciózní anémie</i> .....	16
4.2.1.1 <i>Etiologie a patogeneze</i> .....	16
4.2.1.2 <i>Klinický obraz</i> .....	17
4.2.1.3 <i>Diagnostika</i> .....	18
4.2.1.4 <i>Léčba</i> .....	19
4.2.1.5 <i>Prevence rozvoje perniciózní anémie</i> .....	19
4.2.2 <i>Postresekční megaloblastová anémie</i> .....	20
4.2.2.1 <i>Etiologie a patogeneze</i> .....	20
4.2.2.2 <i>Klinický obraz</i> .....	20
4.2.2.3 <i>Diagnostika</i> .....	20
4.2.2.4 <i>Léčba</i> .....	20
4.2.2.5 <i>Prevence rozvoje postresekční MA</i> .....	20
4.2.3 <i>Polékové megaloblastové anémie</i> .....	21
4.2.3.1 <i>Etiologie a patogeneze</i> .....	21

4.2.3.2	Klinický obraz .....	21
4.2.3.3	Diagnostika .....	22
4.2.3.4	Léčba.....	22
4.2.3.5	Prevence rozvoje polékové MA .....	22
<b>4.3</b>	<b><i>Anémie z útlumu krvetvorby .....</i></b>	<b>24</b>
4.3.1	<i>Získaná aplastická anémie .....</i>	24
4.3.1.1	Etiologie a patogeneze .....	25
4.3.1.2	Klinický obraz .....	25
4.3.1.3	Diagnostika .....	26
4.3.1.4	Léčba.....	26
4.3.1.5	Prevence rozvoje aplastické anémie.....	27
4.3.2	<i>Myelodysplastické syndromy (MDS) .....</i>	27
4.3.2.1	Etiologie a patogeneze .....	28
4.3.2.1	Klinický obraz .....	29
4.3.2.2	Diagnostika .....	29
4.3.2.3	Léčba.....	30
4.3.2.4	Prevence rozvoje MDS .....	30
<b>4.4</b>	<b><i>Kombinované příčiny anémie .....</i></b>	<b>31</b>
4.4.1	<i>Anémie u maligních nádorů .....</i>	31
4.4.1.1	Etiologie a patogeneze .....	32
4.4.1.2	Klinický obraz .....	32
4.4.1.3	Diagnostika .....	32
4.4.1.4	Léčba.....	33
4.4.1.5	Prevence rozvoje anémie u maligních nádorů..	33

4.4.2	<i>Anémie při infiltraci kostní dřeně</i> .....	33
4.4.2.1	Etiologie a patogeneze .....	33
4.4.2.2	Klinický obraz .....	34
4.4.2.3	Diagnostika .....	34
4.4.2.4	Léčba.....	34
4.4.2.5	Prevence rozvoje anémie .....	35
<b>5.</b>	<b>ANÉMIE ZE ZVÝŠENÝCH ZTRÁT .....</b>	<b>36</b>
<b>5.1</b>	<b><i>Hemolytické anémie (HA)</i> .....</b>	<b>36</b>
5.1.1	<i>Symptomatická autoimunitní HA</i> .....	36
5.1.2	<i>Mikroangiopatická HA</i> .....	37
5.1.2.1	Etiologie a patogeneze .....	37
5.1.2.2	Klinický obraz .....	37
5.1.2.3	Diagnostika .....	37
5.1.2.4	Léčba.....	37
<b>5.2</b>	<b><i>Posthemoragické anémie</i>.....</b>	<b>38</b>
<b>6.</b>	<b>DISKUZE .....</b>	<b>39</b>
<b>7.</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>41</b>
<b>SOUHRN</b>	<b>.....</b>	<b>42</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>.....</b>	<b>43</b>

# 1. Úvod

Anémie u onkologicky nemocných je poměrně častým jevem, vyskytuje se u velkého množství pacientů, snižuje kvalitu života nemocných s nádorovým onemocněním, negativně ovlivňuje léčbu a zhoršuje jejich prognózu. Léčba anémie se odvíjí od její příčiny, a proto při nálezů chudokrevnosti je nutné objasnit její etiologii. Je důležité definovat prediktivní faktory vzniku anémie, předcházet jejímu vzniku, popř. při pozdějším záchytu zabránit rozvoji anemického syndromu. Prediktivní faktory pro rozvoj anémie během léčby jsou:

- snížená hladina hemoglobinu před zahájením léčby
- tumory plicní, gynekologické, gastrointestinálního traktu
- chemoterapie s obsahem platiny, vyšší počet cyklů
- ženské pohlaví
- věk

Chudokrevnosti pacientů s malignitou je nutné předcházet, a to hned z několika důvodů:

- v důsledku hypoxie vzniká v tumoru genová nestabilita a vznikají tak agresivnější tumory
- normální buňky reagují na hypoxii apoptózou, tumorózní tak získávají růstovou výhodu
- hypoxií je stimulována angiogeneze a tumory tak získávají větší potenciál metastazování

Ve své práci shrnuji poznatky o jednotlivých anémiích, se kterými se onkolog může setkat a jejichž problematiku musí řešit, ať již před zahájením, či v průběhu léčby.



## 2. Definice anémie

Anémie je charakterizována poklesem hladiny hemoglobinu v 1 litru krve pod fyziologickou hranici. U žen je tato mez dána hodnotou 120 g/l, u mužů 135 g/l. Zpravidla dochází i k poklesu hematokritu a počtu erytrocytů (pokles těchto parametrů nemusí být vždy pravidlem - při současné dehydrataci může být hematokrit i zvýšen). Ze tří uvedených způsobů hodnocení červené krevní složky je nejvýznamnější hodnota hemoglobinu, protože na ní závisí množství kyslíku, které může dodat tkáním určitý objem krve. Klinické příznaky anémie souvisí s poruchou prokrvení tkání a jejich nedostatečným zásobováním kyslíkem a označují se jako anemický syndrom. Mezi projevy syndromu patří:

- únava (nejčastější symptom, 76% pacientů), celková slabost, snížená koncentrace
- snížená fyzická výkonnost, sexuální dysfunkce
- bledost sliznic a kůže
- dušnost
- palpitace, bušení ve spáncích, hučení v hlavě
- závratě, ortostatická hypotenze
- deprese

Intenzita projevů syndromu závisí na hloubce anémie, přidružených chorobách a především rychlosti vzniku. Vzniká-li pomalu, v organismu se uplatní kompenzační mechanismy, které mu umožní adaptovat se na nižší hodnoty hemoglobinu. Ke kompenzačním mechanismům patří:

- posun disociační křivky doprava (dáno zvýšenou hladinou 2,3 difosfoglycerátu v erytrocytech)
- přesun krve z tkání, které jsou méně citlivé na nedostatek kyslíku (především kůže)

- zvýšený minutový výdej
- zvýšení erythropoézy díky vyšší produkci erythropoetinu, obrat v kostní dřeni se může za příznivých podmínek zvýšit až desetkrát

### **3. Anémie u onkologických pacientů**

Anémie je častým nálezem u pacientů s nádorovým onemocněním. Její přítomnost se výrazně podílí na snížení kvality života onkologických pacientů a někdy může mít dopad na úspěšnost léčby. Terapie anémie se odvíjí od její příčiny, proto je vždy nejprve nutné objasnit etiologii. Příčina vzniku anémie u onkologických pacientů je multifaktoriální. Příčiny jsou krevní ztráty, hemolýza, útlum krvevotvorby infiltrací kostní dřeně, myelosuprese způsobená terapií, nutriční deficit (nedostatek vitamínu B12, kyseliny listové, železa), abnormální metabolismus železa, poškození renálních funkcí, malignita samotná. U pacientů s maligním onemocněním dochází navíc k interakcím mezi nádorovými a imunitními buňkami, což vede ke zvýšené produkci cytokinů, supresi progenitorů červené krevní řady, poruše využití železa a neadekvátní produkci erythropoetinu.

Prevalence anémie u maligních onemocnění závisí na typu malignity, stádiu, délce trvání choroby a intenzitě léčby. K výraznému poklesu hladiny hemoglobinu dochází především při chemoterapii obsahující platinu a je závislý na počtu léčebných cyklů. Dle studi ECAS - 04 (European Cancer Anaemia Survey) je prevalence anémie 50-81% u všech onkologických pacientů. Nejvyšší prevalence je u pacientů s gynekologickými (81%) a plicními (77%) tumory, lymfomy a myelomy (73%), gastrointestinálními a kolorektálními tumory (61%). Vyšší prevalence je u pacientů léčených cytostatiky s platinou (75%), bez platiny (54%), než u kombinované chemo-radioterapie (42%) a samotné radioterapie (20%). Před zahájením chemoterapie mělo 17% pacientů hemoglobin pod 11 g/dl, po 6 cyklech terapie už 35%, z toho třetina potřebovala jednu krevní transfuzi a více než šestina transfuzi vícečetnou. Většina

onkologických pacientů trpících anémií (61%) má hodnoty hemoglobinu v rozmezí 10-11,9 g/dl. Výjimku tvoří pacienti s mnohotným myelomem a maligními lymfomy, kde více než 50% pacientů má hodnoty hemoglobinu již před zahájením terapie pod 10 g/dl.

Anémie vyskytující se současně s nádorovým onemocněním řadíme do jednotlivých skupin dle patofyziologické klasifikace:

1. anémie z nedostatečné tvorby erytrocytů
2. anémie ze zkráceného přežívání erytrocytů
3. anémie ze zvýšené krevní ztráty
4. kombinované příčiny anémie

Existuje také morfologická klasifikace anémií. V praxi je výhodnější, umožňuje nám téměř okamžitě po laboratorním zpracování krve určit pracovní diagnózu. Zakládá se na zjištěném objemu erytrocytů (MCV), podle kterého pak anémie dělíme na makrocytové s objemem nad 95 fl, mikrocytové pod 80 fl a normocytové s objemem mezi uvedenými hodnotami. Dalším kritériem je koncentrace hemoglobinu v erytrocytech, podle ní rozdělujeme anémii na normochromní či hypochromní. I když je v praxi s výhodou užívána klasifikace morfologická, pro léčbu a objasnění příčiny anémie je nutno znát její etiopatogenezi. Z toho důvodu se v této práci budu držet klasifikace patofyziologické a uvádět budu pouze ty typy chudokrevnosti, které se vyskytují u onkologických pacientů.

## 4. Anémie z nedostatečné tvorby erytrocytů

Mezi příčiny nedostatečné tvorby erytrocytů patří:

- nedostatek železa, vitamínu B12, folátu
- útlum krvetvorby
- myelodysplastický syndrom
- hemoblastózy, infiltrace kostní dřeně nádorovým procesem

Do této skupiny anémií řadíme tyto jednotky (uvádím pouze ty, které mají spojitost s malignitami):

- Sideropenická anémie
- Megaloblastové anémie
- Anémie z útlumu krvetvorby
- Anémie chronických nemocí

### 4.1 Sideropenická anémie

Sideropenie je nejčastější příčinou anémie ve všech věkových skupinách. Sideropenii můžeme hodnotit podle několika kritérií: hladina sérového železa, procento nasycení transferinu železem, hladina sérového feritinu, hodnota hemoglobinu, barvitelné železo v kostní dřeni. Erytrocyty jsou mikrocytární a hypochromní. Rozlišujeme 3 stupně nedostatku železa:

1. prelatentní sideropenie - dochází k postupnému snižování zásob železa v organismu, není ovlivněna dodávka do erytroblastů kostní dřeně
2. latentní sideropenie - zásoby železa v organismu jsou vyčerpány a je snížena jeho dodávka pro erythropoézu, není však přítomna chudokrevnost
3. sideropenická anémie - dochází k rozvoji anémie z nedostatku železa

### **4.1.1 Etiologie a patogeneze**

Nedostatek železa v organismu u onkologických pacientů může být způsoben nedostatečným příívodem a nebo nadměrnou ztrátou. K nedostatečnému příívodu dochází obvykle po resekci žaludku pro karcinom. K nadměrným ztrátám vede krvácení, které je nejčastější a nejzřetelnější příčinou sideropenie a sideropenické anémie. Jeho velmi častým zdrojem je gastrointestinální trakt (karcinom žaludku a Vaterské papily, karcinomy tenkého střeva, kolorektální karcinom). Nádory vyvolávají 2-10% krvácení do zažívacího traktu. Dalším zdrojem krevních ztrát je trakt respirační, konkrétně se jedná o hemoptýzu způsobenou nádorem plic; trakt urogenitální (především znovu se objevivší krvácení po menopauze).

### **4.1.2 Klinický obraz**

Klinické příznaky sideropenické anémie rozdělujeme na specifické a nespecifické. Mezi nespecifické patří: únava, podrážděnost, závratě, palpitace, dušnost, bolest hlavy. Tyto příznaky jsou však běžné i v populaci neanemických jedinců a není korelace mezi hladinou hemoglobinu a intenzitou těchto symptomů. Asi u 10% pacientů zjistíme mírnou splenomegálii. Do skupiny specifických příznaků řadíme: poruchy neuromuskulární (snížená svalová výkonnost, poruchy chování, neuralgie), postižení epiteliálních tkání (poškození nehtů, atrofie linguálních papil, angulární stomatitida), postižení růstu u plodů a dětí, poruchy imunity, pika.

Na pomalu se rozvíjející anémii, která vzniká po okultním krvácení, se organismus velmi dobře adaptuje. Anemický syndrom může být v takovémto případě známkou již velmi pokročilého stádia primární choroby (opakovaná okultní krvácení z nádoru žaludku či kolorektálního karcinomu).

### **4.1.3 Diagnostika**

Pracovní diagnózu můžeme vytvořit již na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření. Z laboratorních hodnot na sideropenickou anémii poukazují snížená hodnota železa, snížená hodnota feritinu, zvýšená hodnota transferinu, popřípadě jeho zvýšená vazebná schopnost. Při stanovení diagnózy anémie z nedostatku železa je nutno ve vyšetřování pokračovat a zjistit příčinu jeho nedostatku v organismu.

### **4.1.4 Léčba**

Základním principem je léčba příčiny, která vedla ke vzniku sideropenie. Spočívá v odstranění příčiny krevních ztrát a v substituci železa. Při ní se doporučuje úvodní dávka 200-300 mg p.o. denně, dále 100-200 mg p.o. denně po dobu 2-4 měsíců. Absorpce gastrointestinálním traktem je dokonalejší, je-li preparát podáván na lačný žaludek. Nebyla zjištěno, že by parenterální aplikace vedla k rychlejší úpravě hodnot. Parenterální aplikace železa je indikována pouze v případě netolerance p.o. preparátů, porušeného vstřebávání železa a nespolupracujícího pacienta, má více nežádoucích účinků (bolesti hlavy, kovová pachuť v ústech, hypotenze) než aplikace p.o. Po skončení terapie kontrolujeme nemocného v intervalech 3-4 měsíců pro možnost relapsu.

Se selháním terapie se setkáváme zpravidla tam, kde byla diagnóza nesprávná, pokračovalo krvácení nebo tam, kde pacient nedodržel rady lékaře o správném dávkování nebo terapii předčasně svévolně přerušil.

#### **4.1.5 Prevence rozvoje sideropenické anémie**

Každou metroragii včas konzultovat s gynekologem, změny trávení a podezření na krvácení do zažívacího traktu s gastroenterologem, i jednorázovou hemoptýzu s internistou.

### **4.2 Megaloblastové anémie (MA)**

Tento termín zahrnuje skupinu chorob různé patogeneze, které mají společné morfologické a funkční změny v kostní dřeni a periferní krvi. Příčinou vzniku megaloblastových anémií je nedostatek vitamínu B12 nebo kyseliny listové, což vede k poruše syntézy DNA. K té však může dojít i působením léků-cytostatik. Do této skupiny řadíme:

- perniciózní anémie
- postresekční MA
- polékové MA

#### **4.2.1 Perniciózní anémie**

Postihuje vyšší věkové kategorie, méně často jedince pod 40 let. Občasný rodinný výskyt a častější rakovina žaludku poukazuje na genetické vlivy. Červené krvinky jsou makrocytární a normochromní.

##### **4.2.1.1 Etiologie a patogeneze**

Základním patogenetickým činitelem je nedostatek tzv. vnitřního faktoru. Bez něj se nevstřebává vitamin B12 přiváděný do organismu potravou. Důvodem jsou protilátky, které jsou namířeny buď proti parietálním buňkám, v nichž se vnitřní faktor tvoří, nebo proti samotnému vnitřnímu faktoru, a nebo to mohou být tzv. blokuující protilátky, které brání navázání komplexu vitamin B12 + vnitřní faktor na receptor v tenkém střevě.



Protilátkový mechanismus se uplatňuje i při vzniku často přítomné atrofické gastritidy, která je prekancerózou. Důvodem nedostatku vnitřního faktoru je také stav po totální gastrektomii a resekci ilea pro karcinom. Malabsorpce vitamínu B12 byla popsána také u syndromu Zollingera-Ellisona (gastrinom): dojde-li u tohoto syndromu k poklesu pH ilea pod 6,0, klesá vstřebávání komplexu vitamín B12 + vnitřní faktor.

#### **4.2.1.2 Klinický obraz**

Vzhledem ke skutečnosti, že rozvoj anemického syndromu může trvat měsíce až roky, bývá při zjištění choroby anémie většinou těžká, provázená rozvojem typických příznaků – slabostí, únavností, dušností a palpitacemi.

- celkový vzhled – kůže má lehký citrónový nádech (kombinace bledostí a subikteru), je suchá, místy hyperpigmentace či vitiligo; ztráta hmotnosti; můžou být přítomny horečky
- gastrointestinální potíže – postižení jazyka, nechutenství, průjmy; potíže, připomínající jiná postižení (tumor); nejzávažnější dlouhodobou komplikací atrofické gastritidy je vývoj rakoviny žaludku, častější jsou i kolorektální karcinomy
- hepatomegalie u těžké anémie, splenomegalie ve 12-20% případů
- nervový systém – neurologická symptomatika je dnes méně častá, protože deficit vitamínu B12 se diagnostikuje a léčí dříve než před léty, pokud je však přítomna, nekoreluje s tíží anémie; postižena je bílá hmota dorzálních a laterálních provazců míšních a kůra mozková; v časných stádiích postižení jsou v popředí sensorické změny (symetrické parestázie

v „ponožkových a rukavicových“ lokalizacích); později instabilita, porucha vibračního a polohového cití; nakonec se objevuje slabost, spasticita, hyporeflexie, poruchy paměťových funkcí; sdružení této anémie s neurologickou symptomatikou se označuje jako neuroanemický syndrom

- kardiovaskulární systém – může dojít až k srdečnímu selhání

#### **4.2.1.3 Diagnostika**

V laboratorním nálezu je přítomna makrocytární anémie s MCV vyšší než 100 fl. Hodnoty hemoglobinu mohou poklesnout i pod hodnotu 50 g/l. Počet retikulocytů bývá snížený. Vyšetření kostní dřeně odhalí její hyperplazii. V erythropoéze je megaloblastová přestavba s posunem k méně zralým formám. V granulopoéze jsou velké tyče a metamyelocyty, hypersegmentované megakaryocyty nebo elementy s bizarními jádry. Barvení na železo prokáže zvýšený počet sideroblastů a vyšší zásoby v makrofázích. Biochemické vyšetření ukáže mírné zvýšení hlavně nepřímého bilirubinu. Hladina vitamínu B12 v krvi je snižena (může být méně než 50 ng/l). Přežívání erytrocytů je zkráceno. Při imunologickém vyšetření autoimunitně podmíněné perniciózní anémii můžeme zjistit protilátky proti parietálním buňkám.

Pozitivní je Schillingův test: parenterálně se podá vitamin B12, který vysytí receptory ve tkáních, poté je nemocnému podaný radionuklidem označený vitamin B12 p.o. Je-li vstřebávání neporušeno, vitamin B12 se resorbuje a z velké části se vyloučí močí, v opačném případě odchází stolicí a do moče se vyloučí méně než 10%.

Při endoskopickém vyšetření žaludku (gastrofibroskopií) prokazujeme atrofii žaludeční sliznice, popřípadě tumorózní útvary.

#### **4.2.1.4 Léčba**

Nezbytným a jediným racionálním lékem je dnes vitamin B12 v přiměřených dávkách. U dekompenzovaných nemocných podáváme zpočátku 300 µg i.m. a účinek této terapie se projeví za několik dnů retikulocytózou, kterou pečlivě sledujeme. Tzv. retikulocytární krize se objeví 5-7 den, jedná se o prudký vzestup retikulocytů na hodnoty okolo 0,100 a více. Postupně stoupá i hodnota hemoglobinu. Po úpravě anémie stačí dávky 300 µg jednou měsíčně nebo 1000 µg jednou za 3 měsíce celý život. Podávání samotné kyseliny listové je nevhodné, upraví sice krevní obraz, ale nezabrání rozvoji neurologické symptomatiky. Podáváme ji tedy společně s vitaminem B12 v dávce 5-10 mg p.o. denně.

Ve zcela výjimečných případech (život ohrožující situace) podáme erytrocytární masu.

Při nedodržení celoživotní terapie dochází k relapsům.

#### **4.2.1.5 Prevence rozvoje perniciózní anémie**

Při gastrointestinálních potížích v anamnéze, poruchách trávení, laboratorně, biochemicky a imunologicky nediagnosticské primární příčině anémie, dlouhodobě se nehojících ulceracích žaludeční sliznice je na místě pravidelné gastrofibroskopické vyšetření žaludku.

U stavů po totální gastrektomii a resekci ilea pro karcinom může zabránit rozvoji perniciózní anémie pouze důsledná celoživotní substituční léčba vitaminu B12 a kyseliny listové.

## **4.2.2 Postresekční megaloblastová anémie**

Po totální nebo rozsáhlé resekci žaludku či ilea pro karcinom je nedostatek vitamínu B12 nevyhnutelný.

### **4.2.2.1 Etiologie a patogeneze**

U gastrektomie je příčina nedostatku vitamínu v nepřítomnosti vnitřního faktoru, u resekce ilea se jedná o odstranění té části střeva, kde se za fyziologických podmínek komplex vitamín B12 + vnitřní faktor vstřebává.

### **4.2.2.2 Klinický obraz**

Klinický obraz se neliší od předchozího uvedeného typu anémie. Po parciální resekci žaludku se postresekční megaloblastová anémie do několika let rozvine u 5-10% operovaných.

### **4.2.2.3 Diagnostika**

Pro diagnózu svědčí laboratorní a biochemické vyšetření s výsledky uvedenými u předchozího typu chudokrevnosti a v anamnéze přítomná operace na gastrointestinálním traktu.

### **4.2.2.4 Léčba**

Terapeuticky by zde stačil vnitřní faktor, ale aplikace vitamínu B12 je jednodušší a méně finančně nákladná.

### **4.2.2.5 Prevence rozvoje postresekční MA**

Po totální gastrektomii a resekci ilea pro karcinom rozvoji postresekční megaloblastové anémie zabrání pouze důsledná celoživotní substituční léčba vitamínu B12 a kyseliny listové.

### **4.2.3 Polékové megaloblastové anémie**

Polékovou megaloblastovou anémií může vyvolat řada léků. Z onkologického hlediska jsou nejvýznamnější vyvolavatelé cytostatika užívaná při chemoterapii různých maligních stavů. Krvetvorné buňky patří k nejrychleji se dělícím buňkám v organismu a jsou účinkem cytostatik postiženy nejvíce. Postižení kostní dřeně cytostatiky je limitujícím faktorem většiny léčebných protokolů. Po cyklu léčby dojde prakticky vždy k poklesu jednotlivých krvetvorných řad a další cyklus může být zahájen pouze tehdy, pokud dochází již k obnově poškozené krvetvorby. S každým dalším cyklem se ale situace opakuje. Vývoj počtu krvinek se po celou dobu léčby podobá křivce s pravidelnými poklesy a vzestupy.

#### **4.2.3.1 Etiologie a patogeneze**

Antagonisté pyrimidinu (5-fluorouracil, cytozinarabinosid, apod.) vedou k poruše syntézy DNA. Antagonisté purinů (6-merkaptopurin, azathiopurin) mají podobný, avšak mírnější účinek. Snad proto, že nepůsobí selektivně na syntézu DNA.

Při chirurgické léčbě tumorů může dojít k rozvoji akutní megaloblastové anémie i po anestézii oxidem dusným. Tento plyn vede ve tkáních k rychlé destrukci metylkobalaminu (přeměna homocysteinu na methionin).

#### **4.2.3.2 Klinický obraz**

Klinický obraz po anestézii oxidem dusným se vyvíjí velmi rychle.

Rozvoj anémie po cytostaticích může být pozvolný a odpovídá typickým projevům megaloblastových anémií.

#### **4.2.3.3 Diagnostika**

Laboratorní obraz hrubých megaloblastových změn při akutní megaloblastové anémii lze zachytit již za 12-24 hodin.

Diagnostika polékové anémie se opírá o anamnézu (malignita léčena chemoterapeutiky) a laboratorní a biochemické vyšetření.

#### **4.2.3.4 Léčba**

Ke spontánní úpravě anémie po oxidu dusném dochází během několika dní. Dá se urychlit podáním kobalaminu.

Po léčebném chemoterapeutickém cyklu může dojít ke korekci anémie spontánně, jindy je nutné stav korigovat krevní transfuzí. Terapie anémie spočívá především v substituční léčbě. Hydroxyurea interferuje s kyselinou listovou, terapeuticky se doplňuje podáváním acidum folicum. V některých případech může být užitečný vitamin B6. Pokrokem v léčbě je růstový faktor pro erytrocyty – erytropoetin. Aplikace erytropoetinu má však své přesné indikace. V okamžiku protinádorové léčby jeho produkce nestačí zvýšeným nárokům na produkci krvinek. Pacientům je možné erytropoetin podávat ve formě podkožních injekcí 1x týdně. Tímto způsobem lze u většiny z nich snížit počet krevních transfuzí. Většinou však není možné se bez transfuzí obejít úplně.

#### **4.2.3.5 Prevence rozvoje polékové MA**

Před plánovanou chemoterapií je nutno vyšetřit krevní obraz a biochemii. V průběhu a po skončení jednotlivých cyklů je třeba vyšetření opakovat a v případě zhoršení laboratorních výsledků je nutno před zahájením dalšího cyklu vyčkat na normalizaci krevního obrazu. Taktéž je možno před zahájením terapie urychlit normalizaci hodnot hemoglobinu a počtu

erytrocytů krevní transfuzi, v indikovaných případech aplikací erythropoetinu.

### **4.3 Anémie z útlumu krvetvorby**

Je to souhrnné označení pro skupinu chorob vyvolanou poruchou funkce kmenové buňky. Útlum dřevné krvetvorby vede jen málokdy izolovaně k anémii, neschopnost tvořit krvinky postihuje spíše všechny vývojové řady. Je to tedy dosti pestrý syndrom charakterizovaný v periferní krvi anémií, leukopenií a trombocytopenií v různé kombinaci nebo i pancytopenií, zatímco nález v kostní dřevni je dost různorodý.

Častější než vrozené jsou získané neboli sekundární útlumové anémie nebo útlumy krvetvorby a jsou většinou způsobeny různými chemickými (cytostatika) a fyzikálními (ionizující záření) faktory a jejich metabolity.

Anémie z potlačení krvetvorby může vzniknout i jiným mechanismem než přímým poškozením kmenové buňky chemickými a fyzikálními faktory. V kostní dřevni může probíhat patologická krvetvorba, která postupně vytlačí hematopoézu fyziologickou (leukémie). Stejně tak vzniká útlum krvetvorby v případě, že se v kostní dřevni usídli nádorové buňky z malignit jiných orgánů (metastázy z nádorů prsů, žaludku).

Zde patří:

- získaná aplastická anémie
- myelodysplastický syndrom

#### **4.3.1 Získaná aplastická anémie**

Aplastická anémie je poměrně vzácné onemocnění. Název není výstižný, protože morfologicky aplastická kostní dřevň se kromě anémie projevuje velmi často i granulocytopenií a téměř vždy trombocytopenií, v periferní krvi tedy často najdeme pancytopenii.



#### **4.3.1.1 Etiologie a patogeneze**

Syndrom aplastické anémie může být vyvolán řadou mechanismů. Některá chemoterapeutika vyvolávají předvídatelný dřevový útlum, který je závislý na dávce a metabolismu použitého cytostatika, a po přerušení terapie dochází obvykle k regeneraci kostní dřevě.

U vzniku aplastické anémie se může uplatnit snížený počet kmenových buněk – oddíl kmenových buněk je normálně nevyčerpatelný, ale po opakovaném vystavení organismu ionizačnímu záření či cytostatické léčbě je regenerace tohoto oddílu čím dál méně účinná a sníží-li se počet kmenových buněk pod 10% normální hodnoty, blokuje se diferenciace a dochází pouze k prosté replikaci buněk, která se po určité době projeví naplněním tohoto oddílu a následně dochází vedle replikace i k diferenciaci. Tak je tomu za fyziologických podmínek a organismus si dočasným zablokováním diferenciace zajišťuje, že nedojde k vyčerpání kmenových buněk. Jenže abnormalita kmenové buňky je zřejmě v tom, že jeví ochotu pokračovat v diferenciaci i tehdy, když je oddíl kmenových buněk silně snížen, a tak dochází k jeho vyčerpání. Je možné, že se jedná o vrozenou abnormalitu, která se projeví jen tehdy, dojde-li k výraznému snížení oddílu kmenových buněk působením vnějších vlivů.

#### **4.3.1.2 Klinický obraz**

Aplastická anémie se může vyskytnout v jakémkoliv věku, postihuje stejně obě pohlaví. Obraz vyplývá z pancytopenie a jednotlivé symptomy a jejich charakter závisí i na tom, jak rychle ke dřevovému útlumu dochází. V popředí může stát anémie, sepsa, krvácivé příznaky či více příznaků současně. Občas se vyskytne akutní forma s infekčními a krvácivými projevy, častější

je však forma chronická, získaná forma s pozvolným nástupem příznaků jako je slabost, únava, dušnost a bolesti hlavy z anémie. Krvácivé příznaky se projeví petechiemi, epistaxí apod. Kůže a sliznice jsou bledé.

#### **4.3.1.3 Diagnostika**

Nejednou se aplastická anémie diagnostikuje až při vyšetření pro jinou chorobu (pneumonie, sepse, špatně se hojící angína).

Vždy je třeba zjišťovat lékovou anamnézu, zejména, zda nemocný užíval léky, o kterých víme, že mohou vyvolat dřevňový útlum. Mezi diagnostická kritéria patří pancytopenie nebo alespoň anémie s trombocytopenií, které se mohou prohlubovat. Anémie je obvykle mikrocytární, po krevních převodech může být i normocytární. Hladina železa v séru bývá zvýšena. Krom periferního krevního obrazu je nutno při podezření na aplastickou anémii vyšetřit také kostní dřevň (provádíme buď sternální punkci nebo trepanobiopsii), při vyšetření zjišťujeme tzv. prázdnou hypoplastickou až aplastickou dřevň. Absolutní počet retikulocytů je snížen.

#### **4.3.1.4 Léčba**

Léčí se nemocní s těžkou a velmi těžkou aplastickou anémií, lehčí případy se jen sledují. Základem je vyloučení vyvolávající noxy z organismu. Čekáme 2-3 týdny, zda nedojde ke spontánní remisi. Můžeme se pokusit o stimulaci hematopoezy podáním anabolik. Kortikoidy samy o sobě hematopoetický efekt nemají, ale působí synergicky s anaboliky. Nové krátkodobé možnosti terapie představuje interleukin-3 a kolonie stimulující faktory, ale jen u nemocných se zbytkovou hematopoezou.

Nemocní často potřebují podpůrnou terapii. Při výrazné pancytopenii jsou na místě krevní převody, infekce léčíme dle výsledků mikrobiologického vyšetření a vyšetření citlivosti antibiotiky, antimykotiky.

Při neúspěchu konzervativní terapie se s úspěchem, dovoluje-li to stav nemocného, přistupuje k operačnímu řešení. Až u 40% splenektovaných došlo k rychlejší úpravě stavu (zvýšení počtu leukocytů, trombocytů a prodloužení přežívání erytrocytů).

Transplantace kostní dřeně je účinná zejména tam, kde aplastickou anémií vyvolal defekt v kmenové buňce, protože transplantujeme zdravé kmenové buňky.

#### **4.3.1.5 Prevence rozvoje aplastické anémie**

Před plánovanou chemoterapií je nutno vyšetřit krevní obraz a biochemii. V průběhu a po skončení jednotlivých cyklů je třeba vyšetření opakovat a v případě zhoršení laboratorních výsledků je nutno před zahájením dalšího cyklu vyčkat na normalizaci krevního obrazu, dát kmenové buňce dostatek času na replikaci a opětovné zahájení diferenciaci. V případě, že nedochází ke spontánnímu zlepšení, můžeme zasáhnout farmakologicky (kolonie stimulující faktory).

#### **4.3.2 Myelodysplastické syndromy (MDS)**

Myelodysplastický syndrom se podle různých statistik vyskytuje asi u 2-5 osob na 100 000 obyvatel, ale s věkem incidence stoupá.

Je to syndrom charakterizovaný anémií, leukopenií, trombocytopenií nebo jejich různou kombinací. V kostní dřeni, která je bohatá na buňky, a periferní krvi takto nemocných nacházíme četné morfologické abnormality. Diskrepance mezi

cytopenií v periférii a celularitou kostní dřeně je vysvětlována předčasnou apoptózou dysplastických, špatně diferencovaných hematopoetických buněk, tedy předčasným zánikem těchto buněk ve dřeni, neboli inefektivní hematopoézou.

Porucha kmenové buňky u myelodysplastického syndromu v sobě nese, i když ne nevyhnutelně, riziko přechodu v blastickou leukózu, a tak často MDS přechází v leukémii. Tento přechod může být pozvolný nebo náhlý.

Mezi myelodysplastické syndromy zahrnujeme několik typů anémií. V souvislosti s onkologickým onemocněním a jeho terapií se mohou objevit tyto:

- refrakterní anémie s periferní pancytopenií – po chemoterapii, aktinoterapii
- refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty – po chemoterapii, doprovází řadu nádorových chorob (myelom, leukémie)

#### **4.3.2.1 Etiologie a patogeneze**

I přes veškeré badatelské úsilí posledních let zůstává patogeneze MDS neznámá. Počítá se mezi onkohematologická onemocnění, jde totiž o klonální poruchu kmenové buňky. Předpokládá se postižení těch genů, které regulují růst, diferenciaci a zánik buňky. Z poškozené kmenové buňky se pak vyvíjí pokolení sice proliferujících, ale špatně se diferencujících dysplastických buněk. Na rozdíl od akutních leukemií nebo jiných maligních chorob, u nichž mají buňky oddálenou nebo nekonečnou apoptózu, podléhají u MDS buňky naopak předčasné apoptóze.

Sekundární MDS vzniká po působení mutagenů, např. cytostatik, terapií zářením. Sekundární MDS se po stránce klinického obrazu i laboratorního nálezu ničím neliší od

primárního MDS, má jen horší prognózu s rizikem přechodu do refrakterní anémie s excesem blastů a akutní leukémie. Pro sekundární MDS jsou typické změny 5. a 7. chromozomu, které jsou rovněž nejčastějšími chromozomálními aberacemi u primárního idiopatického MDS. Spekuluje se tedy, že sumace mutagenních vlivů během života (atmosférické záření, kancerogenní látky, které vdechujeme nebo polykáme s potravou) může u disponovaných osob vyvolat MDS. Syndrom není dědičný.

#### **4.3.2.1 Klinický obraz**

MDS postihuje spíše jedince středního a vyššího věku. U nemocných s MDS převládají potíže charakteristické pro anemický syndrom, v těžších případech jsou přítomny krvácivé projevy při trombocytopenii, infekční komplikace při neutropenii. Somatický nález je necharakteristický, ojediněle nalézáme hepatosplenomegalii, zvětšené uzliny.

#### **4.3.2.2 Diagnostika**

Při refrakterní anémii s periferní pancytopenií nalézáme v periferním krevním obraze zřetelnou anémii, poikilocyty a hypochromní či normochromní makrocyty. Počet retikulocytů, leukocytů a trombocytů je snížen.

U refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty klesá hodnota hemoglobinu pod 80 g/l, anémie je normo až makrocytová. V periferní krvi nalézáme dvě generace erytrocytů, jedna je zřetelně hypochromní, druhá normochromní. Absolutní počet retikulocytů je snížen, může být přítomna mírná leukopenie, hodnota trombocytů je v mezích normy. Vyšetření kostní dřeně odhalí hyperplazii erytropoetické řady s posunem k mladším erytroblastům, někdy mohou být přítomny i

dvoujaderné sideroblasty. Barvením na železo prokážeme přítomnost věnečkovitých sideroblastů, které jsou pro diagnózu rozhodující.

#### **4.3.2.3 Léčba**

Na prvním místě je třeba vyloučit vyvolávající agens (cytostatika, aktinoterapie). Poté můžeme substituovat cytopenickou krevtvorbu. Transfuze deleukotizované erytrocytární masy a destiček indikujeme tehdy, má-li pacient potíže při těžké anémii nebo krvácivé projevy při pokročilé trombocytopenii a na žádnou terapii neodpovídá.

Terapie refrakterní anémie s periferní pancytopenií je v základních rysech stejná jako u aplastické anémie. Dále se podává kolonie stimulující faktor, synergicky působící interleukin-3, erythropoetin. U MDS zjišťujeme sníženou antioxidantní rezervu, oxidační stres je zde akcentovaný katalytickým efektem železa, jehož obsah je v organismu u MDS zvýšen. Navíc se u MDS prokazuje zvýšení TNF, zejména ve dřeni. Pozornost se věnuje lékům s potencionálním suprimujícím účinkem na TNF.

U refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty bývá často nutné uchýlit se ke krevním transfuzím. Takto nemocným podáváme pyridoxin (200-600 mg denně), protože část těchto nemocných může patřit do skupiny tzv. pyridoxin-responzivních sideroblastických anémií.

#### **4.3.2.4 Prevence rozvoje MDS**

V prevenci rozvoje sekundárního MDS platí obecná omezení o užívání léků s tlumivým účinkem na kostní dřeň. Před plánovanou cytostatickou léčbou a radioterapií je nutno vyšetřit krevní obraz a biochemii. V průběhu a po skončení jednotlivých

cyklů je třeba vyšetření opakovat a v případě zhoršení laboratorních výsledků je nutno před zahájením dalšího cyklu vyčkat na normalizaci krevního obrazu.

#### **4.4 Kombinované příčiny anémie**

Do této skupiny patří anémie chronických nemocí (ACHN) neboli tzv. symptomatické anémie. Řadíme sem 2 jednotky:

- Anémie u maligních nádorů
- Anémie při infiltraci kostní dřeně

Nejnápadnější na tomto typu anémie je její nenápadnost. Hemoglobin má hodnoty 80-110 g/l, nemocní jsou na ni dobře adaptovaní. Je snížena produkce erythropoetinu, přežívání erytrocytů je vždy mírně zkrácené, je přítomna porucha metabolismu železa. Vyznačuje se výskytem současné hypoferémie a normálních, případně i zvýšených zásob železa v monocyto-makrofágovém systému, celková vazebná kapacita transferinu pro železo je snížena. Tento typ chudokrevnosti někdy diagnostikujeme dříve než základní chorobu. ACHN se vyskytuje u více než poloviny nemocných s přítomností zhoubného procesu a po chudokrevnosti z nedostatku železa jde o druhý nejčastější typ anémie vůbec.

Na rozvoji anémie se může účastnit i malnutrice, která je běžným jevem u pacientů s maligním onemocněním.

##### **4.4.1 Anémie u maligních nádorů**

Anémie je běžným nálezem u drtivé většiny pacientů s maligním onemocněním. Hemopoetický systém se podílí na metabolických pochodech v organismu, a proto je při různých chorobách postižena i krvetvorba. Velká část anémií, které diagnostikujeme, je často jen příznakem jiné základní choroby.

#### **4.4.1.1 Etiologie a patogeneze**

Krom výše uvedeného můžou být příčinou anémie i zjevné nebo okultní krevní ztráty, toxický útlum krvetvorby, skladování značného procenta erytrocytů ve zvětšené slezině (poolování) a jistý stupeň hemodiluce, ke kterému každá splenomegalie vede. K rozvoji přispívá také cytostatická a radiační léčba. Po déle trvajících krevních ztrátách se může uplatnit i sideropenie. Vadná je i reutilizace železa.

#### **4.4.1.2 Klinický obraz**

Obvykle je v popředí klinického obrazu základní choroba, ale jsou případy, kdy nás teprve potíže pacienta a rozvinutý anemický syndrom nutí hledat primární příčinu.

#### **4.4.1.3 Diagnostika**

Anémie je mikro nebo normocytová, častěji hypochromní než normochromní. Hladina železa v séru je mírně snížena, snížená je i celková vazebná kapacita transferinu. Počet sideroblastů v kostní dřeni klesá pod 20%, přestože v siderofázích nacházíme dostatečné až nadbytečné množství železa. Kromě laboratorních ukazatelů je nutné zhodnotit i dobu vzniku anémie. Pokud byla přítomna při zjištění malignity, uvažujeme dle typu tumoru nad krevními ztrátami, anémií chronických chorob či infiltraci kostní dřeně. Vznikne-li anémie až v průběhu chemoterapie či radioterapie a dochází-li k současnému poklesu leukocytů a trombocytů, je příčinou pravděpodobně myelosuprese.



#### **4.4.1.4 Léčba**

Zlepšení základní choroby vede obvykle ke zlepšení anémie. Tento vývoj je často překryt podáním krevních transfuzí. Substituce železa má význam pouze tehdy, prokážeme-li jeho nedostatek v organismu (ne pouze v séru!), totéž platí pro aplikaci kyseliny listové a vitamínu B12. V indikovaných případech podáváme erythropoetin.

#### **4.4.1.5 Prevence rozvoje anémie u maligních nádorů**

Každou metroragii včas konzultovat s gynekologem, změny trávení a podezření na krvácení do zažívacího traktu s gastroenterologem, i jednorázovou hemoptýzu s internistou. Před plánovanou cytostatickou léčbou a radioterapií je nutno vyšetřit krevní obraz a biochemii. V průběhu a po skončení jednotlivých cyklů je třeba vyšetření opakovat a v případě zhoršení laboratorních výsledků je nutno před zahájením dalšího cyklu vyčkat na normalizaci krevního obrazu.

### **4.4.2 Anémie při infiltraci kostní dřeně**

Četná nádorová onemocnění, především hemoblastózy a hemoblastomy mají tendenci infiltrovat kostní dřeň nebo do ní metastazovat. Mikroprostředí kostní dřeně je příznivé pro růst buněk zejména lymfomových a leukemických. Tak dochází k útlumu fyziologické krvetvorby a kmenové buňky jsou postupně nahrazovány buňkami nádorovými.

#### **4.4.2.1 Etiologie a patogeneze**

Utlačení fyziologické krvetvorby nádorovými buňkami při infiltraci kostní dřeně. Nejčastější příčiny infiltrace kostní dřeně jsou:

- krevní choroby – maligní lymfomy, leukémie, myelom
- solidní nádory – metastázy karcinomu mammy, prostaty, plic, zažívacího traktu

#### **4.4.2.2 Klinický obraz**

V popředí klinického obrazu stojí zcela základní choroba, obvykle v již velmi pokročilém stádiu, jen zcela výjimečně dominují krvácivé příznaky.

#### **4.4.2.3 Diagnostika**

Při předchozím odhalení nádorového onemocnění nečiní diagnóza anémie z infiltrace kostní dřeně velký problém.

Anémie je často hlubší, než by odpovídalo pouhé infiltraci kostní dřeně. Často je přítomna leukocytóza a trombocytóza, méně často leukopenie a trombocytopenie. Nápadným nálezem je přítomnost jaderných prekurzorů červených krvinek v periferní krvi. Vyšetření punktátu kostní dřeně odhalí přítomnost nádorových buněk a útlak fyziologické erythropoézy. V okolí nádorových elementů dochází k rozvoji sekundární fibrózy až sklerózy kostní dřeně.

Při fyzikálním vyšetření můžeme zjistit splenomegalii.

#### **4.4.2.4 Léčba**

Vždy se musí léčit základní choroba, pak je naděje na zlepšení anémie, popř. pancytopenie. Kritické období můžeme překonat podáváním krevních, nejlépe deleukotizovaných, transfuzí.

#### **4.4.2.5 Prevence rozvoje anémie**

Jediným preventivním opatřením před rozvojem anémie z infiltrace kostní dřeně je včasná diagnostika nádorového procesu a jeho efektivní léčba.

## **5. Anémie ze zvýšených ztrát**

Četné anémie jsou způsobeny oběma mechanismy – jak nedostatečnou tvorbou erytrocytů, tak zvýšenými ztrátami. U některých anémií chronických chorob je téměř vždy přítomna hemolýza, která by však sama o sobě k anémii nevedla, kdyby byla kostní dřeň schopna kvantitativně normální erythropoezy.

Do této skupiny anémií patří:

- anémie hemolytické
- chronická posthemoragická anémie
- akutní posthemoragická anémie

### **5.1 Hemolytické anémie (HA)**

Normální erytrocyty žijí v oběhu zdravého jedince 100-120 dní, po této době jsou fagocytovány v kostní dřeni, menší měrou slezině a játrech. Za patologických okolností zanikají převážně ve slezině a játrech, popřípadě hemolyzují přímo v krevním oběhu. Nepoškozená kostní dřeň je schopna tento stav kompenzovat zvýšenou erythropoezou a anémie se projeví až tehdy, je-li destrukce erytrocytů rychlejší než jejich tvorba. K tomu dochází při:

- nadměrné hemolýze, kdy ani maximálně vystupňovaná krvetvorba nemůže nahradit ztráty
- při menší hemolýze, je-li kostní dřeň málo výkonná.

Anémie při nádorových onemocněních jsou vždy získané.

#### **5.1.1 Symptomatická autoimunitní HA**

Nejčastěji komplikuje chronickou lymfatickou leukémii, maligní lymfomy, tymomy a karcinoid. Průběh a prognóza závisí na základní chorobě, na kterou je zaměřena i terapie.

K ovlivnění symptomatické autoimunitní HA podáváme imunosupresiva, vysoké dávky prednisonu. Krevní transfuze mají pouze krátkodobý efekt, protože převedené krvinky mají omezené přežívání. Někdy saháme k plazmaferéze.

### **5.1.2 Mikroangiopatická HA**

Mikroangiopatická hemolytická anémie vzniká intravaskulární fragmentací erytrocytů.

#### **5.1.2.1 Etiologie a patogeneze**

Výraznou měrou se uplatňuje přímé mechanické poškozování erytrocytů v cévách, které jsou částečně obliterovány fibrinovými sítěmi, na nichž se erytrocyty zachycují a silou krevního proudu jsou deformovány. Při roztržení krvinky se část hemoglobinu dostane do krevního oběhu a vzniká hemoglobinémie a hemoglobinurie.

#### **5.1.2.2 Klinický obraz**

Klinický obraz mikroangiopatické HA závisí především na vyvolávající chorobě, která vede k poškození cév či k intravaskulární koagulaci.

#### **5.1.2.3 Diagnostika**

Diagnosticky je důležitý nález schizocytů, retikulocytózy, fibrin-degradačních produktů, trombocytopenie, snížení prokoagulačních faktorů a event. přítomnost volného hemoglobinu.

#### **5.1.2.4 Léčba**

Vždy je nutno léčit primární chorobu, intravaskulární koagulopatii a následně anémii.

## 5.2 Posthemoragické anémie

Podle průběhu a intenzity krvácení vzniká akutní nebo chronická posthemoragická anémie. Nejčastějšími příčinami u onkologických pacientů je krvácení z nádoru. Jde především o gastroduodenální (karcinom žaludku, tenkého střeva, kolorektální karcinom) a urogenitální trakt (karcinom močového měchýře, těla a čípku děložního). Okultní krvácení vede k rozvoji sideropenické anémie, která se v krevním obraze projeví mikrocytárními hypochromními erytrocyty. Při akutním krvácení je pacient v danou chvíli ohrožen hypovolémií a z ní vycházejícími komplikacemi. Vzniklá anémie se řeší až po stabilizaci pacienta.

## 6. Diskuze

Anémie u onkologických pacientů představuje závažný klinický problém, je třeba jí předcházet, popřípadě zachytit v počátečních stádiích, ještě před rozvojem anemického syndromu. Kvalita života pacientů s maligním procesem je už tak velmi snížena základním onemocněním, proto je nutné jim období léčby co nejvíce ulehčit, a to tím, že budeme předcházet rozvoji komplikací, kterou anémie bezesporu je.

Naneštěstí pro mnoho typů anémií neexistuje účinná primární prevence a pro anémie vyskytující se u malignit to platí dvojnásob. Zde rozvoji anémie může zabránit pouze včasný záchyt nádorového onemocnění. Proto je nutné od určitého věku docházet na doporučené pravidelné prohlídky (vyšetření per rectum, mamograf, koloskopie apod.). Pokud se objeví krvácení, ať ze zažívacího, urogenitálního nebo respiračního traktu, je třeba neprodleně vyhledat lékaře, který by měl vždy pomýšlet na tumorózní proces a zajistit potřebná diagnostická vyšetření.

Jak již bylo uvedeno výše, často to bývají právě klinické projevy anémie, kvůli kterým pacient navštíví lékaře a až následně se diagnostikuje primární, vyvolávající choroba. Jindy pacienta do ambulance dovedou projevy maligního onemocnění (krvácení, infekce, bolest) a v případě, že ještě není zcela rozvinut obraz anémie, můžeme do rozvoje preventivně zasáhnout.

Pokud je již anémie přítomna, můžeme farmakologicky zabránit jejímu dalšímu rozvoji a klinickým projevům. Léčiva užívaná k terapii anémie u onkologických pacientů jsou:

- erythropoetin alfa, erythropoetin beta, darbepoetin alfa
- transfuze erytrocytů (nejlépe deleukotizovaných)

- železo (jen při sideropenii či současně s erythropoetinem)
- kortikoidy, imunosupresiva (při symptomatické autoimunitní hemolytické anémii)
- kyselina listová, vitamin B12 (při prokázaném deficitu)

Mezi výhody erythropoetinu patří, že může být aplikován jednou týdně až jedenkrát za 3 týdny, nemá závažnější nežádoucí účinky, snižuje potřebu podávání transfuzí, zabraňuje kolísání hemoglobinu a mnoho studií prokázalo zlepšení kvality života při jeho užívání. Mezi nevýhody patří pomalejší nástup účinku, zvýšené riziko tromboembolických příhod a vysoká cena. Před jeho nasazením je nutné vyloučit deficit železa, vitaminu B12, folátu, hemolýzu a akutní nebo chronické krvácení. U pacientů s nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni cytostatiky a/nebo radioterapií, by měla být léčba erythropoetinem zahájena při hladině hemoglobinu 90-110 g/l v závislosti na projevech anemického syndromu. Léčba by měla pokračovat až do dosažení hladiny hemoglobinu nad 120-130 g/l a ústupu symptomů. Může být podán také preventivně s cílem předejít dalšímu poklesu hemoglobinu na základě individuálních faktorů. Dva hlavní cíle léčby erythropoetinem jsou zlepšení kvality života a prevence podávání transfuzí.



## **7. Závěr**

Anémie je komplikace, která se velmi často vyskytuje u onkologických pacientů. Příčinou jejího vzniku je buď samotná malignita, nebo terapie spojená se základní chorobou. Preventivně se do rozvoje anémie bohužel příliš zasáhnou nedá, důležité je tedy během léčby pravidelně kontrolovat hodnoty krevního obrazu a biochemického vyšetření a v případě poklesu hemoglobinu léčebně zasáhnout dle typu anémie.

## Souhrn

V úvodu této práce objasňuji, proč je nutné věnovat dostatečnou pozornost diagnostice a léčbě anémií u nemocných s maligním procesem, jaké jsou prediktivní faktory rozvoje anémie a její negativní důsledky na stav pacienta.

V druhé kapitole obecně definuji anémii, jak správně hodnotit krevní obraz a biochemické vyšetření, jaké jsou kompenzační mechanismy organismu a klinický obraz rozvinuté anémie.

Třetí kapitola pojednává o anémii u onkologických pacientů, o příčinách vzniku a rozdělení do jednotlivých skupin dle patofyziologické a morfologické klasifikace. Dále zde zmiňuji prevalenci anémie u jednotlivých maligních procesů a její výskyt v závislosti na zvolené léčbě tak, jak bylo zjištěno na základě studie ECAS - 04 (European Cancer Anaemia Survey).

Ve čtvrté a páté kapitole popisují jednotlivé typy anémií, jejich etiologii a patogenezi, klinický obraz, diagnostiku, léčbu a prevenci.

V závěru uvádím možnosti prevence a léčby anémie u onkologických pacientů.

## **Summary**

The introduction of this work explains the importance of acknowledging the process of diagnostics and a treatment of the cases with an anemia during malignant diseases. The predictive factors of the anemia development and the general condition negative effects are presented.

The chapter two brings the definition of an anemia, how to evaluate the blood count and the biochemical examination, tells the compensational mechanisms of the organism and describes the clinical features of the developed anemia.

The chapter three presents the causes of the anemia during malignant diseases and classifies them into separate groups according to the pathophysiological and morphological classification. The prevalence rates of the individual types of the anemia are mentioned as the study ECAS – 04 (European Cancer Anaemia Survey) of the anemia according to the chosen treatment represents.

The chapter four and five describes the various types, etiology, clinical features, diagnostics, treatment and prevention of the various types of the anemia.

The outcome tells the possibilities of prevention and treatment of the anemia during malignant diseases.

## Seznam použité literatury

Friedman, B. Hematologie v praxi. 1. vyd. Praha: Galén, 1994. 368 s. ISBN 80-85824-05-1

Adam, Z. et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2004. 696 s. ISBN 80-247-0896-5

Adam, Z. et al. Hematologie pro praktické lékaře. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. 314 s. ISBN 978-80-7262-453-9

Klener, P. et al. Podpůrná léčba v onkologii. 1. vyd. Praha: Galén, 1998. 231 s. ISBN 80-902501-2-2

Klener, P. et al. Vnitřní lékařství. 3.vyd. Praha: Galén, Nakladatelství Karolinum, 2006. 1158 s. ISBN 80-7262-430-X (Galén), ISBN 80-246-1252-6 (Karolinum)

Cetkovský, P. et al. Intenzivní péče v hematologii. 1. vyd. Praha: Galén, 2004. 572 s. ISBN 80-7262-255-2

Penka, M. et al. Hematologie I Neonkologická hematologie. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2001, 214 s. ISBN 80-247-0023-9

Další zdroje:

C. Bokemeyer, H. Ludwig, M. Aapro, in collaboration with EORTC,  
7th annual course Anaemia and Cancer Therapy

[www.cls.cz](http://www.cls.cz)

[www.onkologickecentrum.cz](http://www.onkologickecentrum.cz)

[www.detskaonkologie.cz](http://www.detskaonkologie.cz)

[www.fnbrno.cz](http://www.fnbrno.cz)

[www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)

[www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)