

28. Thalasemie, další hemoglobinopatie a poruchy tvorby hemu

Jaroslav Čermák

28.1. Thalasemie (kvantitativní hemoglobinopatie)

28.1.1. Úvod

Thalasemie vznikají jako důsledek kvantitativní tvorby globinových řetězců. Dva páry genů pro α globin jsou lokalizovány na 16. chromozómu, jeden pár genů pro β globin, γ globin a δ globin leží na 11. chromozómu. Onemocnění je autosomálně recesivní (vzácně dominantní) s velmi variabilní expresivitou genů a velkou četností místa mutace. Klinické projevy závisejí na poměru nerovnováhy mezi syntézou α a β globinu, což bývá často spojeno se stupněm zachování syntézy β globinu (β^+ thalasemie s částečně zachovanou syntézou, β^0 thalasemie se zcela potlačenou tvorbou β globinu). Z počtu a typu mutací vyplývají i klinické příznaky od klinicky nezávažné thalasemia minor přes thalasemia intermedia až k těžké formě thalasemia major. Heterozygoti s postižením 1 genu (β^+ či β^0) mají projevy thalasemia minor s mírnou hypochromní mikrocytární anémií či pouze s laboratorními nálezy bez klinických příznaků dle stupně zachovalé syntézy. U thalasemia intermedia se jedná buď o dvojité heterozygoty pro β^+ formu či smíšené heterozygoty pro β^+ a β^0 formu. Podkladem thalasemia major je homozygotní postižení pro β^0 formu či o smíšená heterozygotní pro β^+ a β^0 formu s výrazně sníženou syntézou β globinu. Kombinace β thalasemie s HbE (mutace kodonu 26 β globinového genu) vede k mírnějším projevům než homozygotní β thalasemie (většinou středně těžká anémie). /1/. Tzv. $\delta\beta$ thalasemie vzniká kombinovanou poruchou syntézy δ a β globinových řetězců, jednou z jejích variant tzv. Hb Lepore. Heterozygoti s postižením jednoho α globinového genu jsou většinou asymptotičtí, postižení dvou α globinových genů bývá spojeno s α thalasiemií minor. Postižení tří α globinových genů vede k tzv. Hb H disease s klinickými projevy α thalasemie intermedia či major, tzv. Hb Constant Spring je produktem mutace α globinového genu, při níž dochází k tvorbě abnormálně dlouhého nestabilního α globinu /1/.

28.1.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice thalasemie jsou odlišení hemolytické anémie a stavů spojených s mikrocytózou a hypochromií (anémie z nedostatku železa, anémie při chronickém onemocnění, kongenitální sideroblastická anémie).

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (↓ Hb, ↓ MCV, ↓ MCH) jen mírný stupeň hemolýzy – počet RTC není zvýšen morfolgie: mikrocyty, leptocyty, terčovité erytrocyty
- Serologická vyšetření
 - jaterní testy + LD, urea, kreatinin, ↑ Fe, ↑ feritin, ↑ saturace transferinu
- Elfo Hb:
 - zvýšení Hb A2 a HbF u β thalasemie (dle poměru α a β globinových řetězců) /2/
 - přítomnost Hb A2 na dolní hranici normy u heterozygotů s α thalasemií
 - přítomnost HbH (tetramer β globinových řetězců) a většinou snížená
 - hladina Hb A2 u mutace 3 genů pro α globin, současně bývá přítomen Hb Barts (tetramer γ řetězců) /3/
 - kombinace thalasemie s hemoglobinopatií /4/.

Výsledky vyšetření elfo Hb u thalasemií jsou shrnuty v tabulce 28.1. a tabulce 28.2.

Tabulka 28.1. Nálezy při elektroforéze hemoglobinu a jejich korelace s klinickými projevy u alfa thalasemie (α thalasemie: ↓HbA, ↓HbA₂ ↓HbF).

Počet deletovaných genů	Klinické příznaky	Hb Barts novorozenci	HbH dospělí
1	žádné	1-3 %	0
2	thalasemia minor	4-10 %	0
3	HbH choroba	15-25 %	10-25 %
4	hydrops fetalis	100 %	-

Tabulka 28.2. Nálezy při elektroforéze hemoglobinu a jejich korelace s klinickými projevy u beta thalasemie /5/ (β thalasemie (↓HbA).

Forma thalasemie	Klinické příznaky	Hb A2	Hb F
Thalasemia minor	žádné či mírná anemie	3,5-8 %	1-5 %

Thalasemia intermedia HbE/ β thalasemie	středně těžká anemie, miminální potřeba transfuzí středně těžká anemie	2-5% 2-5 %	20-40% 40-60 % + 40-60 % HbE
Thalasemia major	celoživotní transfuzní dependence	2-10 %	90-98 %

- Další vyšetření:
 - negativní přímý (DAT) a nepřímý antiglobulinový test – k vyloučení imunní příčiny hemolýzy
 - negativita testů na vyšetření enzymopatií
 - sternální punkce – při suspekci na kongenitální dyserytroidickou anemii (prstěncité sideroblasty)

Vyšetření ve specializovaných laboratořích:

- Molekulárně genetické vyšetření (zjištění genetického defektu globinových řetězců a možná kombinace s hemoglobinopatií, detekce heterozygotů s alfa-thalasemií), prenatalní diagnostika) /2,3/. Není přítomna jednoznačná korelace mezi genotypem a fenotypem onemocnění.
- Hladina hepcidinu v séru

Další vyšetření:

- USG břicha (k posouzení velikosti sleziny a vyloučení cholelitiázy)
- Nukleární magnetická resonance T2* metodou (posouzení stavu zásob Fe v játrech a v srdci)
- Jaterní biopsie (ke stanovení obsahu Fe v játrech)

28.1.3. Léčba

V tabulce 28.3 jsou uvedeny základní léčebné přístupy k jednotlivým formám thalasemie. Je však nutno předeslat, že základním krokem péče o thalasemii je její důsledná prevence při prenatálním vyšetření.

Forma thalasemie	Léčebný přístup
Thalasemia major	Transfuze erytrocytů, chelatační léčba, transplantace krvetvorných buněk, event. splenektomie, experimentálně genová terapie
Thalasemia intermedia	Chelatační léčba, event. transfuze erytrocytů.
Thalasemia minor	Observace nemocných (KO, ferritin)

Tabulka 28.3. Základní léčebné přístupy k jednotlivým formám thalasemie.

- **Podávání transfuzí erytrocytů**

Účelem podávání transfuzí je korekce anémie a suprese inefektivní krvetvorby /6/. Podávání vede u dětí k prevenci retardace růstu, abnormit skeletu a neurologických komplikací. Rozhodnutí o zahájení chronické transfuzní léčby závisí na neschopnosti tolerovat nízkou hladinu Hb (tachykardie, kardiální problémy, nechutenství, úbytek na váze u dětí) či na výrazném nárůstu projevů extramedulární erythropoezy (masivní splenomegalie, deformity kostí). Hodnoty Hb, při nichž je transfuzní léčba zahajována, se pohybují mezi 60-70 g/l. Podáváme deleukotizované přípravky kompatibilní v Rh a Kell fenotypech. Účelem léčby je dosažení hodnoty Hb mezi 90-100 g/l, intervaly mezi podáváním transfuzí jsou individuální, nejčastěji 1x za 3 týdny, u nemocných s kardiálními komplikacemi se cílová hodnota Hb pohybuje mezi 100-120 g/l /7/. Nejvýznamnějšími vedlejšími účinky chronické transfuzní léčby jsou aloimunizace a rozvoj přetížení železem.

- **Splenektomie**

Indikace splenektomie u thalasemických nemocných je relativní, je indikována zejména tam, kde je předpokládána významná složka hypersplenismu na anemii a odstranění sleziny může vést ke zmírnění anémie a závislosti na transfuzích /8/. Jednoznačná odpověď na splenektomii je přítomna u nemocných s HbH chorobou s přítomností mutace vedoucí k tvorbě Hb-Constant

Spring. Nemocní musí být před splenektomií očkováni (pneumokok, meningokok, hemofilus, chřipka) a dále je jim podávána antibiotická profylaxe během výkonu, a po výkonu. Splenektomie musí být zajištěna podáváním antikoagulancií, je indikováno podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (Anopyrin v dávce 100mg denně) po splenektomii a dlouhodobá antikoagulační profylaxe u nemocných s Hb-Constant Spring. Názory na parciální splenektomii nejsou jednoznačné.

- **Chelatační léčba**

Přetížení železem se u nemocných s thalasemií rozvíjí jednak jeho dodávkou opakovanými transfuzemi /9/, jednak díky chronické anémii spojené s vysokým stupněm inefektivní erythropoézy vedoucí k poklesu hladiny hepcidinu a tím ke zvýšené resorpci Fe z GIT /10/. Účelem chelatace je jednak odstranění toxického “volného” železa, jež není vázáno na transferin, jednak snížení jeho celkových zásob.

- Deferoxamine představuje nejstarší efektivní léčbu nadbytku Fe u thalasemie, jeho dávkování závisí na hmotnosti nemocného a stupni přetížení Fe a pohybuje se mezi 30-60 mg/kg denně v kontinuální s.c. infuzi po dobu 8-15 hodin. U nemocných s přetížením Fe těžkého stupně (T2* srdce < 10 ms, Fe v játrech > 30mg/g suché váhy, kardiální selhávání) je nutná dávka 60mg/kg/den v kontinuální 24 hodinové infuzi 7 dní v týdnu, či kombinace s deferipronem). Nejčastějšími vedlejšími účinky podávání deferoxaminu jsou kožní reakce, ototoxicita a audiototoxicita /11/.

- Deferiprone je užíván v monoterapii či v kombinaci s deferoxaminem, má lepší chelatační účinek na srdce než deferasirox, denní dávka se pohybuje mezi 75-100mg/kg rozdělená do 3 dílčích dávek /12/. U stavu s těžkým přetížením Fe je možno kombinovat deferoxamine 40-50mg/kg 5-7 dní v týdnu s deferipronem v dávce 75 mg/kg/den /13/. Vedlejšími účinky léčby deferipronem mohou být neutropenie, jaterní toxicita a bolesti v kloubech.

- Deferasirox je má velmi dobrý účinek na zásobní Fe v játrech, iniciální dávka je 20 mg/kg 1x denně, dle efektu může být dávka zvýšena na 30-40mg/kg denně /14,15/. Nejzávažnějším vedlejším účinkem léku je nefrotoxicita se vzestupem hladiny kreatininu v séru a dále špatná snášenlivost (nausea, zvracení), méně často jaterní toxicita. Kombinace deferasiroxu s výše uvedenými chelátory jsou zatím stále předmětem klinických studií. Zásady chelatační léčby jsou shrnuty v tabulce 28.4.

Parametry	Feritin v séru ($\mu\text{g/l}$)	Doporučená léčba
Obsah Fe v játrech <3000 $\mu\text{g/g}$ LIW	<1000	Snížení hladiny feritinu pod 1000 $\mu\text{g/l}$ a udržování hladiny 500 $\mu\text{g/l}$
Obsah Fe v játrech 3000-7000 $\mu\text{g/g}$ LIW	1000- 2500	Udržování hladiny feritinu 1000- 2000 $\mu\text{g/l}$
Obsah Fe v játrech >7000 $\mu\text{g/g}$ LIW	>2500	Intenzivní chelatace
Zvýšený obsah Fe v myokardu bez známek selhávání ($T2^* < 20\text{ms}$)		Intenzivní chelatace
Kardiomyopatie ($T2^* < 20\text{ms}$) či $T2^* < 10\text{ms}$ bez kardiomyopatie		Maximální chelatace (kombinace deferioxaminu a deferipronu)

Tabulka 28.4. Zásady chelatační léčby u nemocných s thalasemií (LIW – suchá jaterní tkáň).

- **Transplantace krvetvorných buněk**

Transplantace krvetvorných buněk (SCT) představuje jedinou potenciálně kurativní metodu u nemocných s thalasemií. Rizikovými faktory u SCT jsou vyšší věk, neadekvátní chelatace, přítomnost hepatomegalie a jaterní fibrózy /16/. Nejlepších výsledků je dosahováno u dětí s malým rizikem při užití HLA identického příbuzného dárce, kde činí dlouhodobé přežití 95% a vyléčení thalasemie je přítomno u 85-90% nemocných /17/. V současnosti je standardně prováděna i SCT od HLA identického nepříbuzného dárce, transplantace pupečnickové krve či haploidentická SCT zatím nejsou standardními přístupy u thalasemie. Jako předtransplantační příprava je doporučován myeloablativní režim bez iradiace. Důležité je sledování nemocných po SCT, zejména pokračování v chelatační léčbě a léčba endokrinní dysfunkce a retardace růstu.

- **Genová terapie**

Účelem genové terapie je transfer globinového genu pomocí vektoru za účelem dlouhodobé obnovy kapacity kmenových krvetvorných buněk tvořit dostatečné množství Hb a dosáhnout nezávislosti na transfuzích /18/. V současné době probíhají klinické studie u dospělých nemocných s thalasemií dependentní na transfuzích, kteří nemají vhodného dárce pro SCT.

Autologní CD34+ buňky jsou po separaci transdukovány lentiglobinovým lentivirovým vektorem kódujícím tvorbu modifikovaného HBB genu. Aplikaci buněk předchází redukovaný přípravný režim (většinou busulfan 4x 8mg/kg či threosulfan+thiotepa) /19/. Jde stále o **do určité míry** experimentální terapii, hlavními potenciálními negativními účinky mohou být krom toxicity přípravného režimu odpověď imunitního systému na lentivirový vektor, možnost replikace lentiviru a potenciální onkogenita, jež může vést k rozvoji leukemického klonu, recentní výsledky však ukazují na stabilitu vektoru i řadu let po transdukcii genu bez signifikantního rozvoje sekundárních malignit /20/. Nicméně, komerčně vyvinutý přípravek transdukovanych autologních CD34+ buněk (Zynteglo®) není zatím v Evropě registrován.

- **Další léky**

Luspatercept (Reblozyl®) tlumí inefektivní erythropoezu a stimuluje terminální diferenciaci erytrocytů. Přípravek je registrován a indikován u nemocných s beta thalasemií závislých na transfuzích a je podáván i.v. v dávce 1.0-1.25mg /kg váhy dle efektu každé 3 týdny /21/. Je možné podávání farmak stimulatorů tvorby HbF (hydroxyurea), podávání hypometylačních látek je předmětem studií.

- **Léčba komplikací**

- **kardiální dysfunkce** (srdeční selhávání, arytmie s možností CNS embolizace) antipertensiva, antiarytmika, diuretika, antikoagulancia, vždy je třeba intenzivní chelatační léčba s pravidelnými kontrolami NMR T2*
- **plicní hypertenze** (vzniká v důsledku intraavaskulární hemolýzy kósumpcí NO uvolněným Hb a toxicitou Fe na endotelie) – intenzivní transfuzní režim s udržení Hb nad 95 g/l – suprese inefektivní erythropoezy, antikoagulancia, O₂.
- **endokrinní dysfunkce** (hypogonadismus, porucha růstu, hypotyreoidismus a hypoparathyreoidóza, sekundární diabetes mellitus) – léčba odborníkem
- **osteoporóza** – substituce vápníkem a vitamínem D.

28.1.4. Literatura

- 1) Indrák K, Divoká M, Pospíšilová D et al.: Hemoglobinopatie. Vnitř.Lék 2018;64: 476-487.

- 2) Sgourou A, Rotledge S, Antoniou M et al.: Thalassaemia mutations within the 5'UTR of the human beta-globin gene disrupt transcription. *Br J Haematol* 2004; 124:825-835.
- 3) Farashi S, Hertevelde CD: Molecular basis of α -thalassaemia. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 70: 43-53.
- 4) Chui DHK SM : Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies and thalassaemias. In: Hoffman R, Shatil SJ et al., ed. Hoffman R. *Hematology Basic Principles and Practice*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 2008.
- 5) Olivieri N, Brittenham GM, McLaren CE et al.: Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassaemia major. *New Engl J Med* 1998;339: 417-423.
- 6) Cazzola M, De Stefano P, Ponchio L et al.: Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1995; 89: 473-478.
- 7) Rebutta P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. *CooleyCare Programme. Lancet* 1991; 337: 277-280.
- 8) Piga A, Galanello R, Forni GL et al.: Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassaemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91: 873-880.
- 9) Porter JB, Grabovski M : The pathophysiology of transfusion iron overload. *Hematol Oncol Clin N Am*;2014; 28: 683.
- 10) Ganz T: Hcpidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18: 171-182.
- 11) Taher AT, Cappellini MD : How I manage medical complications of beta thalassaemia in adults. *Blood* 2018; 132: 1781-1791.
- 12) Kontoghiorghes GJ, Goddard JG, Bartlett AN et al.: Pharmacokinetic studies in humans with the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one. *Clin Pharmacol* 1990; 48: 255-261.
- 13) Tanner MA, Galanello R, Desi C et al.: A randomized placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115: 1876-1884.
- 14) Taher A, El-Belshlawy A, Elalfy MS et al.: Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol* 2009;82: 458-465.
- 15) Taher AT, Porter JB, Viprakasit V et al.: Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion dependent thalassaemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *ANN Hematol* 2013;92:1485-1493.
- 16) Angelucci E, Baronciani D : Allogeneic stem cell transplantation for thalassaemia major. *Haematologica* 2008;93: 1780-1784.
- 17) Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P et al: Marrow transplantation in patients with thalassaemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med* 1993; 329: 840-844.
- 18) Persons DA, Tisdale JF : Gene therapy for the haemoglobin disorders. *Semin Hematol* 2004; 41: 279-286.
- 19) Thompson AA, Walters MC, Kwietkowski J et al.: Gene therapy in patients with transfusion dependent β thalassaemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 1479-1493.
- 20) Payen E: Efficacy and Safety of Gene Therapy for β -Thalassaemia. *N Engl J Med* 2022; 386: 488-490.

21) Cappellini MD, Taher A: The use of luspatercept for thalassemia in adults. Blood Adv 2021;5: 326-333.

28.2. Strukturální hemoglobinopatie

28.2.1. Úvod

U strukturálních hemoglobinopatií se jedná o záměnu aminokyselin, jejímž výsledkem je změna ve struktuře hemoglobinu /1/.

Strukturální hemoglobinopatie lze dělit do 4 skupin.

- a) Nestabilní hemoglobiny jsou většinou způsobeny mutacemi aminokyselin hemové kapsy, jež vedou k nestabilitě a zvýšené hemolýze Hb.
- b) Hb varianty tvořící srpkovité krvinky, kde bodovou mutací dochází ke změně rozpustnosti Hb a jeho polymerizaci a agregaci v redukovaném stavu (nejčastější hemoglobinopatie – srpkovitá anémie) /1,3/.
- c) Hemoglobiny s abnormální vazbou kyslíku a abnormální methemoglobiny
- d) Hemoglobiny vedoucí k abnormální struktuře globinu (Hb Lepore)

28.2.2. Srpkovitá anémie

Náhrada kyseliny glutamové valinem v 6.pozici β globinového řetězce vede k poklesu rozpustnosti a polymerizaci Hb v redukovaném stavu /2/. Jde o autosomálně dominantní onemocnění, u homozygotů (HbSS) je přítomno >50% HbS a jsou přítomny známky hemolytické anémie (Hb 60-90 g/l), u heterozygotů je přítomno < 50% HbS a nemocní nemají známky hemolýzy a anémie. HbS se může kombinovat s β^0 či β^+ thalasémií či s HbC (HbSC choroba), vzácně s α thalasémií.

Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (\downarrow Hb , \uparrow počet RTC, \downarrow haptoglobin u homozygotů), normocytóza či mikrocytóza, srpkovité krvinky
- Serologická vyšetření

- jaterní testy + LD (zvýšení přímého a nepřímého bilirubinu, ↑ LD), urea, kreatinin, Fe, feritin

Elfo Hb :

- homozygoti: HbS 75-95 %, HbF 3-10 %, HbA2 většinou snížen.

- heterozygoti: HbS 35-10%, HbA2 většinou > 3,2 %.

- Molekulárně genetické vyšetření
 - indikováno u suspektních smíšených forem a v prenatální diagnostice
- Další vyšetření:
 - negativní přímý (DAT) a nepřímý antiglobulinový test – k vyloučení imunní příčiny hemolýzy
 - vyloučení jiných příčin neonatálního ikteru (hemolytická choroba novorozenců)

Léčba

Základem je dlouhodobá monitorace a prevence či léčba komplikací.

- Léčba bolesti** – většinou při hemolytických krizích v kombinaci s hyperhydratací, antibiotika, ACE inhibitory (inhibice glomerulosklerózy při opakované hemolýze)
- Hydroxyurea** – indukce tvorby HbF, efektivní na výskyt a tíži krizí (až u 75% nemocných), iniciační dávka 15 mg/kg/den, možnost vzestupu až na 35 mg/kg/den, nutná opakovaná kontrola KO a vedlejších účinků (pokles na váze, hyperpigmentace, azoospermie) /4/. Efektivní podávání hydroxyurey by mělo vést k vzestupu hodnot HbF na nejméně 25%.
- Podávání transfuzí erytrocytů** – indikace u akutních komplikací (aplastická krize, akutní hrudní syndrom, operace), **erythrocytoferéza** - indikace u orgánového selhávání či cévní okluze. Chronická transfuzní léčba – indikována u mozkového infarktu.
- Chelatační léčba** – indikována při potransfuzním přetížení Fe – zejména u chronicky transfudovaných nemocných.
- Splenektomie** – při známách hyper脾enismu u homozygotů, u nichž není přítomna autosplenektomie.
- Voxelotor (Oxbryta®)** – udržuje HbS v oxidovaném stavu, inhibuje jeho polymeraci, zvyšuje hodnoty Hb a snižuje počet vasokluzivních krizí.
- Genová terapie** – zatím ve stádiu klinického zkoušení.

28.2.3. Další hemoglobinopatie

HbC – vzniká substitucí kyseliny glutamové lysinem v 6.pozici β globinového řetězce, projevem je mírná či středně těžká hemolytická anémie a terčovými erytrocyty u homozygotů (\downarrow MCV, \uparrow MCHC), léčba spočívá v prevenci a léčbě komplikací jako u srpkovité anémie. Jsou možné kombinace s β thalasemií či HbS (HbSC choroba), HbSC má mírnější průběh a lehčí stupeň anémie než HbSS /5/.

HbE – vzniká záměnou kyseliny glutamové v 26.pozici β globinového řetězce lysinem, výsledkem je abnormální sestřih mRNA se sníženou produkcí β globinu a snížení stability vazby α a β globinu při oxidativním stresu či infektu. U heterozygotních forem jde o thalasemia minor, u homozygotů či v kombinaci s β^+ thalasemií vzniká mírná či středně těžká anémie; kombinace HbE/ β^0 thalasémie vede k obrazu thalasemia major. U homozygotů je přítomno cca 95 % HbE, V KO mohou být přítomny terčovité erytrocyty a při oxidativním stresu či infekci pak Heinzova tělíčka /6./

Nestabilní hemoglobiny – vznikají mutací v pozici 98 β globinu, jež vede ke snížení stability Hb. Důsledkem snížené tvorby β globinu a stability jeho vazby s α globinem je různý stupeň hemolytické anémie se \downarrow MCV, a \uparrow MCHC s výraznou retikulocytózou a s tvorbou Heinzových tělísek zejména při oxidativním stresu, příkladem nestabilního Hb je Hb Köln /7/.

Hemoglobiny s abnormální vazbou O₂ – nejčastěji se jedná o poruchy s vysokou afinitou Hb k O₂, charakterizované erytrocytózou při normální hladině EPO v séru/8/

Methemoglobinemie – vzniká při přítomnosti HbM, kdy mutace mění vazbu mezi hemem-železem a globinem a Fe je permanentně v trojmocné formě. Postižen může být jak α globinový, tak β globinový řetězec. Cyanóza je přítomna při zvýšení hladiny HbM nad 10 %. Dřívější diagnostické testy s oxidačními činidly dnes nahradilo molekulárně genetické vyšetření. V léčbě se uplatňuje podávání kyseliny askorbové (500 mg denně) /9/.

28.2.4. Literatura

- 1) Rees DC, Williams TN, Gladwin MT: Sick cell disease. Lancet 2010; 375: 2018-2031.
- 2) Brittenham GM, Schechter AN, Noguchi T : Hemoglobin S polymerization : primary determinant of the hemoglobin and clinical severity of the sickling syndromes. Blood 1985; 65: 183-189.

- 3) Frenette PS: Sickle cell vasoocclusion. Multistep and multicellular paradigm. *Curr Opin Hematol* 2002; 8: 101-106.
- 4) Charache S, Terrin MI, Moore RD et al.: Effect of hydroxyurea on frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-1322.
- 5) Fairhurst RM, Casella JF : Homozygous Hemoglobin C disease. *N Engl J Med* 2004; 350: e24.
- 6) Vichinsky E: Hemoglobin E syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 79-83.
- 7) Stivastava P, Kaeda J, Roper D et al.: Severe hemolytic anemia associated with the homozygous state for an unstable hemoglobin variant (Hb Bushwick). *Blood* 1995;86: 1977-1982
- 8) Indrák K, Divoká M, Pospíšilová D et al.: Hemoglobinopatie. *Vnitř.Lék* 2018;64: 476-487.
- 9) Perry MJ, Butt NN, Crotty GM et al.: Identification of high oxygen affinity hemoglobin variants in the investigation of patients with erythrocytosis. *Haematologica* 2009;94: 1321-1322.

28.3. Poruchy tvorby hemu

28.3.1 Dědičná sideroblastická anémie

Nejčastější příčinou dědičné sideroblastické anémie (CSA) je mutace genu pro tvorbu ALA syntetázy /1/, klíčového enzymu uplatňující se při tvorbě protoporphyrinu. Porucha tvorby protoporphyrinu je spojena s ukládáním abnormálních depozit Fe v mitochondriích a tvorbou prsténčitých sideroblastů /2/. Onemocnění je vázáno na X chromozóm, vzácně může být přítomna autosomálně recesivní dědičnost (ARCSA) /3/.

Diagnostika

- periferní krevní obraz: anemie s přítomností normochromních normocytů a současné hypochromních mikrocytů (↑ RDW)
- sternální punkce: bez výraznější dysplasie, anulární sideroblasty, cytogenetika a molekulární genetika pro dif.dg. MDS
- elfoHb – vyloučení thalasemie či dalších hemoglobinopatií při hypochromní mikrocytóze
- molekulární genetika (průkaz mutace ALAS).

Diferenciální diagnostika

- získané formy: toxicita Pb.Zn, deficit Cu, léky /izoniazid/

- MDS: dospělí nemocní, není vazba na pohlaví, dysplastické změny v kostní dřeni, mutace SF3B1 genu.

Léčba

- transfuze erytrocytů
- erythropoezu stimulující faktory (rHuEPO), efekt zejména u forem z < 2 TU měsíčně
- chelatační léčba – nutná i u nemocných s transfuzní nezávislostí (inefektivní erythropoéza s nízkou hladinou hepcidinu a zvýšenou resorpcí Fe z GIT vedoucí k přetížení Fe)
- Pyridoxin – 50-100 mg/den, efekt zejména u lehčích forem
- SCT – nedostatek zkušeností

28.3.2. Literatura

- 1) Kaneko K, Furuyama K, Fujiwara T et al.: Identification of a novel erythroid specific enhancer for the ALAS2 gene and its loss of the function mutation which is associated with congenital sideroblastic anemia. *Haematologica* 2014; 99: 252-261.
- 2) Abu-Zinah C, DeSancho MT, Al-Kawaz M, Geyer J: Delayed diagnosis of congenital sideroblastic anemia. *Semin Hematol* 2008; 55: 177-178.
- 3) Camascella C: Recent advances in the understanding of inherited sideroblastic anemia. *Br J Haematol* 2008; 143: 27-38.