

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

SRPKOVITÁ ANÉMIE

Bakalářská práce

Vypracovala: Tereza Říhová

Školitel: MUDr. Pavel Hausdorf

České Budějovice 2013

Říhová Tereza, 2013: Srpkovitá anémie [Sickle cell anemia. Bc., Thesis, In Czech] -58 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation:

This thesis is about the disease called sickle cell anemia, or drepanocytosis. In this thesis is described the history of the disease, pathophysiology, laboratory features, various clinical features, diferencial diagnosis, quality of life in sickle cell anemia and therapy.

Prohlašuji, že jsem svou bakalářskou práci vypracovala samostatně, pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě – v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Přírodovědeckou fakultou - elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích 25. 4. 2013

.....
Podpis studenta

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat svému školiteli MUDr. Hausdorfovi za odbornou pomoc a cenné připomínky. Dále bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za jejich podporu.

Obsah

1. Úvod	1
2. Erytrocyty	2
2.1 Hemoglobin	3
2.2 Srpkovité erytrocyty	3
3. Hemolytická anémie	5
4. Historie srpkovité anémie	6
5. Dědičnost srpkovité anémie	8
6. Patofyziologie srpkovité anémie	10
7. Laboratorní diagnostika srpkovité anémie	12
8. Celkový klinický obraz srpkovité anémie	14
8.1 Klinické příznaky v jednotlivých věkových skupinách	15
8.1.1 Novorozenci	15
8.1.2 Kojenci	15
8.1.2.1 Syndrom „ruka-noha“	16
8.1.3 Prvních deset let	16
8.1.3.1 Poruchy centrální nervové soustavy	17
8.1.3.2 Akutní hrudní syndrom	17
8.1.4 Dospívající	19
8.1.5 Mladší dospělost	19
8.1.5.1 Kostí a klouby	19
8.1.5.2 Bércové vředy	20
8.1.5.3 Priapismus	22
8.1.5.4 Žlučník	22
8.1.6 Starší dospělost	23
8.1.6.1 Oči	23
8.1.6.2 Kardiovaskulární komplikace	24

8.1.6.3 Onemocnění ledvin	25
8.2 Akutní krize	26
8.2.1 Aplastická krize	26
8.2.2 Krize splenické sekvestrace.....	26
8.2.3 Vazookluzivní krize	27
9. Heterozygoti	29
9.1 Zdravotní komplikace a náhlá smrt u heterozygotů	29
10. Výskyt srpkovité anémie ve světě	31
11. Malárie.....	34
11.1 Hemoglobin S a malárie	35
12. Kombinace HbS s jiným abnormálním hemoglobinem	37
13. Novorozenecký screening.....	38
14. Gravidita u žen se srpkovitou anémií	39
15. Kvalita života pacientů se srpkovitou anémií.....	40
16. Diferenciální diagnóza.....	42
17. Léčba srpkovité anémie	43
17.1 Transplantace krvetvorných buněk.....	43
17.2 Transfuze	44
17.3 Penicilin.....	45
17.4 Hydroxyurea	45
17.5 Experimentální léčba.....	46
17.5.1 Oxid dusnatý.....	46
17.5.2 Genová terapie.....	46
18. Diskuze	48
19. Závěr.....	50
20. Seznam použité literatury	51

Cíl práce

Cílem mé práce bylo připomenout jednu z forem anémie, která díky geografické determinaci není v našich zemích obvyklá, ale s ohledem na rostoucí migraci obyvatel v souvislosti s procesem globalizace pravděpodobnost záchytu stoupá. V rámci diferenciální diagnostiky anemií ve střední Evropě je srpkovitá anémie opomíjená. Přes malou incidenci je závažným onemocněním, ovlivňujícím život nositelů. Do své práce jsem se pokusila stručně zahrnout historii, patofyziologii, diagnostiku, klinické příznaky i léčbu této choroby.

1. Úvod

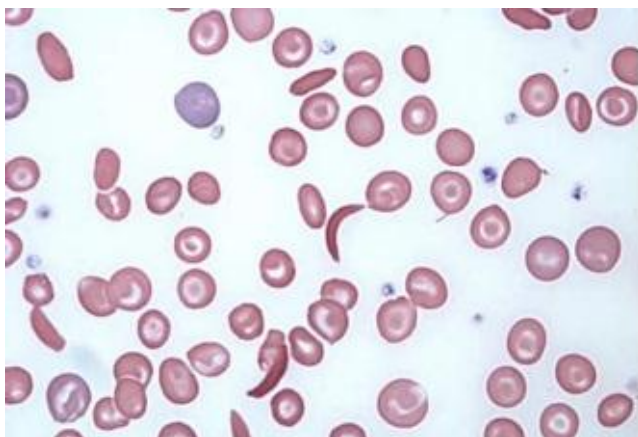
Srpkovitá anémie je celosvětově jednou z nejběžnějších dědičných poruch krve, která postihuje tisíce lidí po celém světě. V odborných publikacích lze tuto chorobu najít hned pod několika názvy, např. drepanocytóza, „HBSS“, „SS“ nemoc nebo pod permutacemi těchto jmen.

Nejčastěji se srpkovitá anémie objevuje u obyvatel Afriky. Jeden z pěti západoafrických občanů nese gen pro srpkovitou anémii. Vyskytuje se ale i v jiných částech světa, např. na Středním východě, a na indickém subkontinentu (Mehta a kol. 2005). Srpkovitou anémii řadíme mezi hemoglobinopatie, kam také můžeme zařadit např. talasémii.

Tato chronická hemolytická anémie je způsobená jedinou náhradou valinu za kyselinu glutamovou v globinovém řetězci hemoglobinu. Díky této substituci vzniká hemoglobin S a erytrocyty dostávají tvar srpku, namísto normálního tvaru disku. Takto tvarované červené krvinky mohou také snadněji uvíznout v malých cévách a tak znemožnit normální průtok krve. Srpkovitá anémie způsobuje řadu komplikací, které znepříjemňují a ohrožují život jedince trpícího touto chorobou (Češka a kol. 2010).

Průměrná délka života postižených pacientů je značně zkrácená a u žen se pohybuje okolo 48 let, u mužů je to o něco méně, tedy 42 let (Platt a kol. 1994).

Na obrázku č. 1 je krevní nátěr pacienta trpícího srpkovitou anémií. Můžeme pozorovat zdravé a srpkovité erytrocyty.



Obr. 1: Krevní nátěr pacienta se srpkovitou anémií (Chambers 2011)

2. Erytrocyty

Následující informace o erytrocytech byly zpracovány podle publikací Základy lékařské fyziologie (Langmaier a kol. 2009) a Atlas patofyziologie (Silbernagl a kol. 2012).

Ke vzniku erytrocytů neboli červených krvinek dochází procesem, který nazýváme erytropoéza. Je to vysoce regulovaný a vícestupňový proces, který nejdříve probíhá ve žlutkovém vaku a později se přesouvá do fetálních jater a sleziny a konečně do kostní dřeně, kde se vyvíjí z prekurzorových buněk. Během tohoto vývoje dochází ke ztrátě buněčného jádra a většiny buněčných organel. Do periferní krve se může dostat nejen zralá červená krvinka, ale i retikulocyt, což je vývojové stádium erytrocytu. Množství retikulocytů u zdravého dospělého člověka je 1 - 2 % z celkového počtu erytrocytů. Tvar lidského erytrocytu je bikonkávní, průměr se pohybuje okolo 7,5 μm a tloušťka uprostřed činí přibližně 0,8 μm . Tento tvar zajišťuje erytrocytům příznivý poměr mezi povrchem a objemem krvinky a také jim při průchodu vlásečnicemi umožňuje změnit tvar. K tvorbě erytrocytů dochází stimulací hormonu erythropoetinem, který se tvoří v ledvinách.

Pomocí tzv. suchého krevního nátěru můžeme pod mikroskopem pozorovat tvar červených krvinek. Díky této informovanosti lze určit mnohé choroby, které se projevují právě změnou morfologie. Mezi základní funkce červených krvinek patří transport kyslíku z plic do různých tkání těla a odstraňování oxidu uhličitého z tkání.

Počet červených krvinek v periferní krvi se liší podle pohlaví i podle stáří člověka. U novorozence je to přibližně 3,9 - 5,5.10¹²/l červených krvinek. Množství erytrocytů u žen (3,5 - 5,2.10¹²/l) je nižší než u mužů (4,2 - 5,8.10¹²/l).

Délka přežití erytrocytů se pohybuje okolo 120 dní. Destrukce červených krvinek je obvykle extravaskulární v makrofázích retikuloendoteliálním systému, v kostní dřeni, játrech, slezině. Globin je degradován na aminokyseliny, hem na protoporfyrin, oxid uhelnatý a železo. Protoporfyrin je metabolizován na bilirubin, konjugovaný v játrech na glukoronid a vylučovaný stolicí, a po reabsorpci, v moči jako urobilinogen. Železo je opětovně použito v plazmě a sloučeno do transferinu. Některé železo zůstává v makrofázích jako feritin a hemosiderin, což jsou zásobní formy železa. Haptoglobiny jsou proteiny plazmy, tvořící s hemoglobinem komplex, který se odstraní v játrech. Jejich hladina se snižuje při hemolýze a stejně tak i při onemocnění jater. Ke zničení červených krvinek, může dojít i intravaskulárně. Některé hemoglobiny jsou pak vylučovány močí v nezměněné formě, a jsou pak částečně vstřebávány v renálních tubulech (Mehta 2005).

2.1 Hemoglobin

Důležitou složkou erytrocytu je hemoglobin (Hb), který zcela zaplňuje její objem. Každá molekula hemoglobinu se vždy skládá z nebílkovinné části - molekuly hemu, jejíž součástí je železo (Fe^{2+}), na které se váže kyslík a z bílkovinné části - čtyř globinových řetězců. Vždy jsou to dva řetězce α a zbylé dva řetězce závisí na typu hemoglobinu. Nejčastější je hemoglobin A (HbA), jinak také hemoglobin adultní, který tvoří 97 % veškerého hemoglobinu v dospělosti. Jeho molekula se skládá ze čtyř globinových řetězců, dvou α řetězců a dvou β řetězců. U pacientů trpící srpkovitou anémií se vyskytuje hemoglobin S (HbS). Jak už bylo řečeno, vzniká substitucí valinu namísto kyseliny glutamové na 6. místě β řetězce. Hemoglobin F (HbF) neboli také fetální hemoglobin je hlavním přenašečem kyslíku během závěrečného vývoje plodu v děloze. Od hemoglobinu A se liší v tom, že má větší afinitu ke kyslíku. Přibližně šest měsíců po narození je fetální hemoglobin plně nahrazen hemoglobinem A.

Normální hladina hemoglobinu se stejně jako u množství erytrocytů pohybuje jinak u mužů než u žen. Ke změnám hladiny dochází i během vývoje člověka. Množství hemoglobinu u zdravého novorozence se pohybuje okolo 135 - 195 g/l, u mužů je to 135 - 174 g/l, u žen je tato hladina oproti mužům o trochu nižší, 116 - 163 g/l (Langmaier a kol. 2009). Naproti tomu u pacientů, kteří trpí srpkovitou anémií, jsou hladiny hemoglobinu značně nižší. Kojenci se srpkovitou anémií mají v prvních týdnech života nižší hladinu hemoglobinu než normální, zdravé děti. Během několika příštích měsíců klesne hladina hemoglobinu ještě více a nejnižší úroveň (80 g/l) je dosaženo asi v prvním roce života a tato hladina je udržována až do dospívání. Dívky mají během dětství poněkud vyšší hladinu hemoglobinu než chlapci, ale tyto nepatrné rozdíly mohou jen stěží dosáhnout významnosti. Během třetí dekády života (20 - 24 let) se tento vztah obrací a muži dosahují vyšších hladin hemoglobinu než ženy (Steinberg a kol. 2001).

2.2 Srpkovité erytrocyty

Červené krvinky a jejich membrána jsou pravděpodobně poškozeny polymery hemoglobinu S, které se vyskytují v redukovaném stavu a neschopností HbS vázat kyslík v oxidovaném stavu. V porovnání s normálními erytrocyty se ty srpkovité liší v mnoha

ohledech. Srpkovité erytrocyty vykazují značně zvýšenou hustotu a v neoxidovaném stavu se molekuly hemoglobinu shlukují. Dochází k poškození membrány a také se objevuje různorodá buněčná distribuce fetálního hemoglobinu. Koncentrace HbF se u každého jedince se srpkovitou anémií liší. Hemoglobin F inhibuje polymeraci hemoglobinu S a jeho koncentraci v každé buňce. Homeostáza draselného kationu je u některých srpkovitých buněk narušena, takže když voda a K^+ opouští buňku, zároveň se zvyšuje hustota srpkovité buňky. Poškození membrány je také charakterizováno uvolňováním lipidových mikročástic, přesun aminofosfolipidů na vnější membránu a poškození cytoskeletu. Toto narušení vyvolává vazookluzi a hemolytickou anémii (Steinberg a kol. 2001).

3. Hemolytická anémie

Hemolytická anémie je způsobená krátkou životností červených buněk. Produkce červených krvinek v kostní dřeni se může zvýšit až osmkrát a k hemolytické anémii dochází, pokud je životnost erytrocytů 15 dní a méně a zejména za účasti neefektivní erythropoézy, nebo nemoci kostní dřeně. Hemolýza může být způsobena obvykle dědičnou poruchou červených krvinek, nebo také získanou abnormalitou v jejím okolí.

klinické projevy:

- anémie
- žloutenka (obvykle slabá) způsobená nekonjugovaným bilirubinem v plazmě
- zvýšený výskyt pigmentových žlučových kamenů
- splenomegalie
- bércové vředy
- hypercelularita kostní dřeně
- aplastická krize způsobená infekcí parvovirem
- megaloblastická anémie způsobená nedostatkem kyseliny listové

laboratorní projevy:

- hladina hemoglobinu v krvi je normální, nebo snižená
- počet retikulocytů je zvýšen
- v krevním nátěru můžeme někdy pozorovat polychromatofilii a změnu tvaru červených krvinek
- kostní dřeň vykazuje zvýšenou tvorbu červených krevních krvinek
- nekonjugovaný bilirubin v séru se zvyšuje
- v séru chybí haptoglobiny

Mezi hemolytické anémie řadíme jak srpkovitou anémii, tak i např. talasémii (Mehta a kol. 2005).

4. Historie srpkovité anémie

Starověcí lidé neznali příčinu srpkovité anémie a ani neměli přístroje, pomocí kterých by mohli pozorovat krev. Nicméně ale měli před očima děti, které trpěly bolestmi. Srpkovitá anémie je častější v zemích Afriky než na jiném kontinentě, proto afričtí domorodci nazývali tuto nemoc různými jmény, např. ahututuo, chwecheechwe, nuidudui, nwiwii. Některé kmeny pojmenovaly nemoc podle výkřiků bolesti, které děti vydávaly. Mnoho dětí trpící srpkovitou anémií zemřelo bez lékařské péče. Africké kmeny ze západní Afriky nazývaly děti, které zemřely krátce po narození jako ogbanjes. Tento termín v překladu znamená dítě, které přijde a odejde. Lidé věřili, že se démon nebo zlý duch snažil dostat do rodiny skrze dítě ogbanjes. Mysleli si, že dítě zemřelo kvůli tomu, aby zachránilo celou rodinu. Mnoho dětí se nedožilo dospělosti. Lékaři nevěděli, čím se tato nemoc liší od ostatních běžných chorob, protože symptomy srpkovité anémie jsou většinou podobné jiným tropickým nemocem.

Americký lékař, R. Leiby, popsal srpkovitou anémii v roce 1846 v článku, který nesl jméno „Případy chybějící sleziny“. Leiby pozoroval africké otroky pocházející z Ameriky, kteří zemřeli. Těmto pacientům chyběla slezina.

V roce 1910 přišel výrazný pokrok při studii srpkovité anémie. Lékař J. B. Herrick, si jako první při sledování krve černošského dítěte pod mikroskopem všiml, že jeho červené krvinky připomínají srp a později publikoval i fotky těchto podivných buněk. Roku 1917 V. E. Emmel zjistil, že deformace červených krvinek je spojená s okysličováním. Později roku 1949 slavný americký fyzikální chemik L. Pauling přišel na to, že příčinou této poruchy je abnormálnost molekuly hemoglobinu. Ke zkoumání krvinek použil v té době novou metodu elektroforézy, která umožňuje rozdělovat látky podle rozdílné pohyblivosti v elektrickém poli. Zjistil, že hemoglobin, který je přítomen v drepanocytech (HbS), se pohybuje pomaleji než hemoglobin zdravých osob (HbA). Byl také odhalen dědičný přenos této nemoci. Roku 1922, V. R. Mason poprvé nazval toto onemocnění „srpkovitou anémií“ a začal vnímat podobnosti mezi jednotlivými případy (Peterson 2009, Steinberg a kol. 2001).

Na obrázku č. 2 je vyobrazen J. Herrick, který jako první popsal srpkovitou anémií.



Obr. 2: James B. Herrick (NIH Medline Plus 2011).

5. Dědičnost srpkovité anémie

Následující informace o dědičnosti srpkovité anémie byly zpracovány podle publikací Základy lékařské genetiky (Pritchard a kol. 2007) a Dědičnost a člověk (Šrám a kol. 1987).

Srpkovitá anémie patří mezi autozomálně recesivní onemocnění. Choroba se plně projeví pouze v případě, že je recesivní gen přítomen na obou alelách, tedy u homozygotů. Postižený jedinec může zdědit recesivní gen od obou heterozygotních rodičů. Heterozygot daný abnormální gen pouze přenáší a nese tedy jednak alelu pro normální gen a jednak i alelu s abnormálním recesivním genem. Při tomto oplodnění může dojít ke třem variantám.

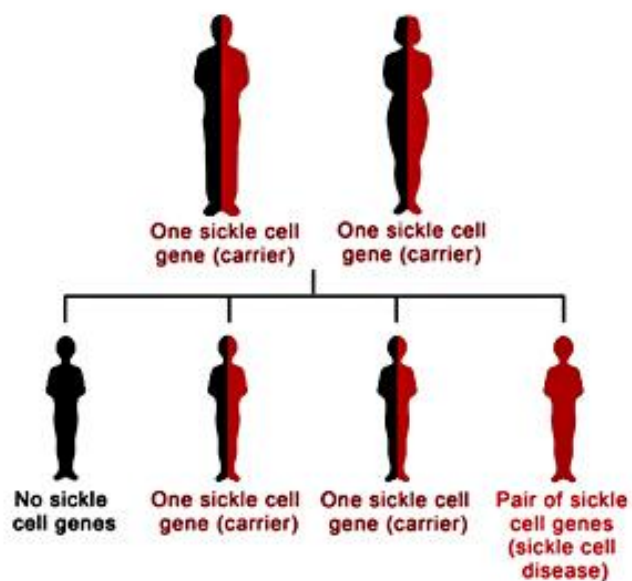
1. Gameta, která přenáší normální gen, se může spojit s gametou, která také přenáší normální gen. Z tohoto spojení vznikne normální homozygot (AA). Pravděpodobnost, že se narodí nepostižený homozygot, je přibližně 25 %.
2. Gameta, která přenáší normální gen, splyne s gametou, která nese gen abnormální. Vzniká heterozygot (AS), stejný jako rodiče. K tomuto případu dochází přibližně z 50 %.
3. Gameta, která nese abnormální gen, se spojí s gametou, která také nese abnormální gen. Jedinec je postižený recesivním znakem (SS). K tomuto jevu dochází asi z 25 %.

Další možností je, že dojde ke sňatku postiženého (SS) s přenašečem (AS), v tomto případě je 50 % pravděpodobnost, že narozené dítě bude postižené (SS).

Choroby, které jsou recesivně podmíněné, jsou většinou vážné a podstatně krátí délku života postiženého jedince. Pokud je v populaci hodně heterozygotů, vzniká větší pravděpodobnost, že se dvěma heterozygotům narodí postižené dítě. Ještě větší nebezpečí vzniká, když jsou rodiče spolu příbuzní.

U srpkovité anémie se objevuje tzv. intermediární typ dědičnosti. Znamená to, že projev choroby je těžší u homozygota než u heterozygota. U homozygotů je všechen hemoglobin abnormální (HbS), ale u heterozygotů se abnormální hemoglobin vyskytuje jen ve 30 – 40 % a ostatní příznaky se neobjevují. Vzhledem k tomu, že jsou homozygoti těžce postiženi a umírají dříve, by mělo z logického hlediska těchto genů pro srpkovitou anémii postupně ubývat. Bohužel tomu tak není a srpkovitá anémie si udržuje stejnou frekvenci výskytu. Tento jev je pravděpodobně způsoben tím, že heterozygotní jedinci mají v oblastech, kde se vyskytuje malárie, značnou výhodu oproti jedincům, kteří touto chorobou netrpí.

Na obrázku č. 3 je znázorněna dědičnost při sňatku dvou heterozygotů nesoucí gen srpkovité anémie.



Obr. 3: Schéma dědičnosti dvou heterozygotů (babycentre.co.uk 2013).

6. Patofyziologie srpkovité anémie

Informace o patofyziologie byly zpracovány z knihy Interna napsané Richardem Češkou a kol. (2010), z publikace Klinische Hämatologie napsané Herbertem Begemannem a kol. (1986) a z článku Pathophysiological insight in sickle cell disease (Odièvre a kol. 2011).

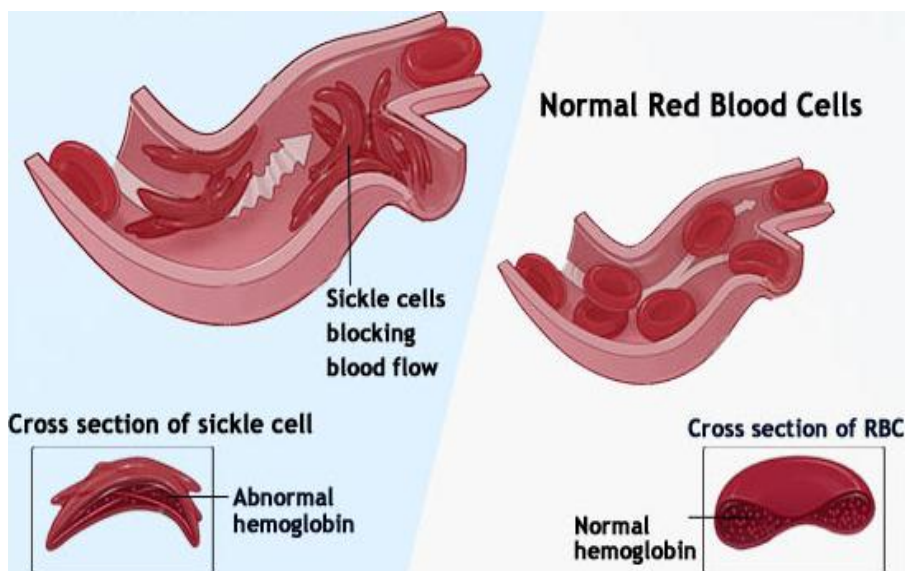
Srpkovitá anémie vzniká bodovou mutací genu pro β - hemoglobin, při níž je v 6. pozici β - globinového řetězce nahrazena kyselina glutamová valinem. Touto substitucí vzniká patologický hemoglobin S. Záměna vede k tomu, že rozpustnost hemoglobinu S, je 50krát snížena oproti normálnímu hemoglobinu A. Gen pro srpkovitou anémii je uložen na chromozomu 11.

V deoxydovaném stavu vytvářejí nerozpustné molekuly hemoglobinu S dlouhá vlákna polymeru, což způsobuje změnu tvaru červených krvinek na tzv. protažené srpky. Tvorba těchto dlouhých polymerních vláken spouští kaskádu dalších buněčných abnormalit, které se podílejí na celkovém patofyziologickém mechanismu. Srpkovitost buňky snižuje její flexibilitu a výsledkem je nebezpečí různých komplikací, které nepříznivě ovlivňují život postiženého jedince. Zdravé červené krvinky mohou bez problémů projít kapilárami, ale srpkovité erytrocyty nejsou schopné se deformovat tak, aby prošly skrze tenkou kapiláru. Dochází ke zvýšené viskozitě krve a následně k cévním okluzím. Vznikají tromby, uzávěry cév, infarkty tkání a ischemické nekrózy.

Ve vlásečnicích s nízkým parciálním tlakem kyslíku (pO_2) dochází k srpkovatění buněk in vivo, které má za následek další pokles pO_2 a zvýšení stagnace krve. Pokud erytrocyt zůstane v srpkovitém stavu pouze krátkou dobu, je tento stav vratný. Ale pokud dochází k opakovanému či delšímu srpkovatění, dojde ke vzájemnému působení mezi membránou a hemoglobinem, a tím pádem k trvalé deformaci (tzv. ISC's – irreversibly sickle cells). Takové krvinky jsou odstraňovány pomocí monocytů a makrofágů z krevního řečiště.

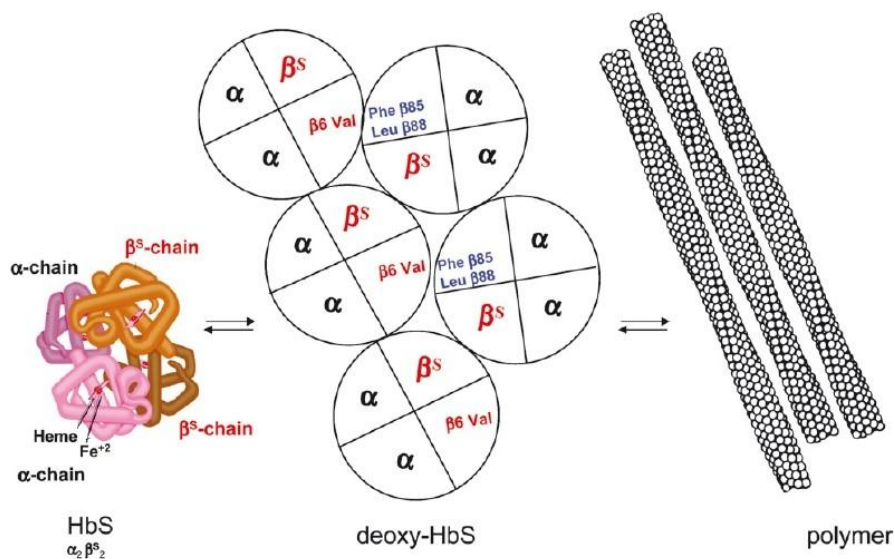
Vzniku srpkovitých buněk přispívá nízké sycení kyslíkem, např. při pobytu ve větších nadmořských výškách, respirační insuficienci, stázi krve nebo při homokoncentraci. Dále pak již zmiňovaný nízký pO_2 napomáhá srpkovatění erytrocytů. Důležitou roli také tvoří probíhající infekce a fyzická a psychická zátěž na pacienta trpící srpkovitou anémií.

Obrázek č. 4 znázorňuje zprava normální červené krvinky proudící volně žilami, vlevo jsou viditelné srpkovité erythrocyty blokující průtok krve.



Obr. 4: Průtok krví srpkovitých a normálních erythrocytů (medindia.net).

Na obrázku č. 5 můžeme vidět schéma náhrady valinu za kyselinu glutamovou v poloze 6 v β - globinovém polypeptidovém řetězci a následnou tvorbu polymerních vláken.



Obr. 5: Substitute kyseliny glutamové valinem a tvorba polymerů (Odièvre a kol. 2011).

7. Laboratorní diagnostika srpkovité anémie

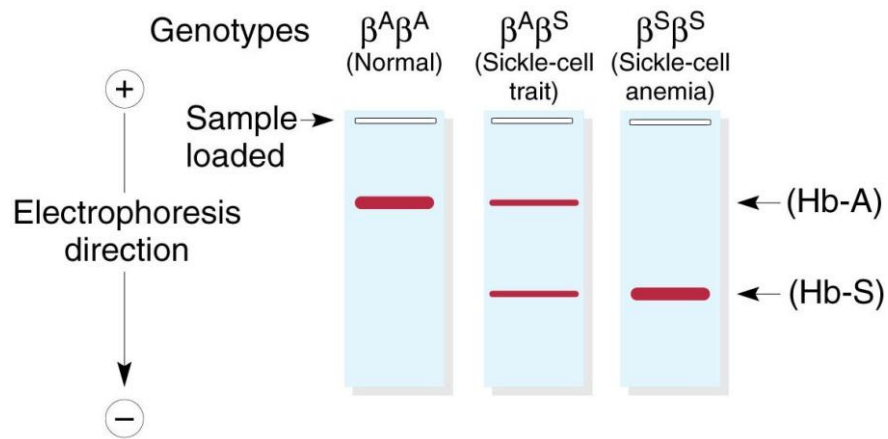
Informace o laboratorní diagnostice byly zpracovány podle publikací Hematologie v praxi (Friedmann 1994), Klinische Hämatologie (Begemann a kol. 1986) a Haematology at a glance (Mehta a kol. 2005).

Laboratorní obraz jedince se srpkovitou anémií vykazuje hladinu hemoglobinu mezi 70 a 90 g/l, ale příznaky anémie jsou většinou mírné. Počet erytrocytů je většinou více než 1 - 2 mil./ μ l. Hladina hemoglobinu a hematokrit se snižuje, protože anémie je obvykle normochromní a normocytární. Pouze v extrémních případech anémie je výraznější makrocytóza. Retikulocytóza se pohybuje okolo 0,1 - 0,2 a často je zvýšen počet leukocytů (10 - 20 tis./ μ l), v případě infekce se tento počet zvyšuje i na 30 tis./ μ l. Může dojít i k vyplavování nezralých buněk - myelocytů, dochází k posunu doleva. Leukocytózu mnohdy doprovází i monocytóza. Některé monocyty mohou dokonce fagocytovat erytrocyty. Počet trombocytů je normální, či lehce zvýšen (300 - 500 tis./ μ l). Počet eozinofilů je většinou také normální. V krevním nátěru můžeme dále pozorovat anizocytózu, tímto názvem označujeme buňky stejného druhu, ale nestejně velikosti, dále pak poikilocytózu, která se vyznačuje nepravidelným tvarem erytrocytů, ale objevují se i makrocyty, mikrocyty a sférocyty. Pokud je slezina atrofická, najdeme v krevním nátěru i erytoblasty a siderocyty. Často je viditelná hyperchromie a polychromazie. Kostní dřeň je obvykle hyperplastická. Objevují se zejména prekurzory červených krvinek.

Sedimentace erytrocytů je i přes výraznou anémii pomalá. Bylo zjištěno, že dochází k rozdílu až 20 mm sedimentace při odběru krve z méně než 6 min zaškrčené žíly a z nezaškrčené žíly bez městnání. Hladina bilirubinu se zvyšuje (3 mg/100 ml séra), i aktivita LDH (laktátdehydrogenázy) v séru stoupá.

Diagnostika srpkovité anémie je zajištěna pomocí elektroforézy, na které pozorujeme abnormální migraci hemoglobinu S a rozpustnosti hemoglobinu. HbS vykazuje asi 50krát menší rozpustnost než HbA. Obsah HbS je různý od pacienta k pacientu, ale obvykle je to 80 až téměř 100 % z celkového hemoglobinu. U pacientů trpících srpkovitou anémií zcela chybí hemoglobin A.

Na obrázku č. 6 můžeme pozorovat elektroforézu patologického hemoglobinu S (HbS) a běžného hemoglobinu A (HbA). Migrace HbS je oproti HbA snižena.



Obr. 6: Elektroforéza HbA a HbS (iGenetics 2010).

8. Celkový klinický obraz srpkovité anémie

Informace o klinickém obrazu pacienta se srpkovitou anémií byly zpracovány podle publikací *Klinische Hämatologie* (Begemann a kol. 1986), *Hematologie v praxi* (Friedmann 1994) a *Disorders of hemoglobin* (Steinberg a kol. 2001).

Klinické příznaky se vyskytují jen u homozygotních forem HbS (SS). U některých pacientů se objevují jen mírné příznaky, ale jiní mají velmi závažné příznaky a často musí být hospitalizováni. V jakém věku se klinické příznaky projeví, se liší od pacienta k pacientu, ale ve více než polovině případů k tomu dochází ještě před koncem prvního roku života, kdy je fetální hemoglobin plně nahrazen hemoglobinem S. Některé příznaky se dokonce mohou objevit v prvních 3 měsících. Často se objevuje celková slabost, ztráta chuti k jídlu a únava. Děti si stěžují na náhle bolesti v kloubech, zádech a břiše, zvracejí a trpí závratěmi, také se vyskytuje horečka. Zvláště u černošských dětí je typický syndrom „ruka- noha“, kdy dochází k otokům se silným zduřením prstů.

Pacienty trápí mnoho komplikací doprovázející srpkovitou anémií, např. to jsou bércové vředy, žlučnickové kameny, kardiomyopatie, proliferativní retinopatie, pacienti jsou také velmi náchylní k různým infekcím. Typické jsou i poruchy CNS, které vedou k neurologickému postižení a poruchám zraku. Při delším trvání srpkovité anémie se vytvářejí změny na skeletu, jde hlavně o osteoporózu, aseptické nekrózy a osteomyelitidy, způsobené infekcí *Salmonelou*. Může dojít i ke vzniku tzv. lineárního habitu, který se projevuje úzkými rameny a kyčlemi, dlouhými a tenkými končetinami, krátkým trupem a soudkovitým hrudníkem, pacienti mají také vyklenuté břicho. Všechny tyto komplikace jsou přerušovány nepravidelnými krizemi různých typů – hemolytická, vazookluzivní, aplastická, megaloblastová a viscerální sekvestrace. Při hemolytické krizi dochází k náhlému prohloubení anémie, ke žloutence a k zvětšení sleziny. Ucpání cév srpkovitými erytrocyty vyvolává vazookluzivní krizi. Způsobuje infarkty různých orgánů, např. funkce sleziny se vzhledem k častým infarktům snižuje. Tato krize má za následek i bolesti kostí, např. pánve, páteře, žeber a dlouhých kostí. Další častou krizí jsou viscerální sekvestrace, které jsou zapříčiněné shlukováním červených krvinek v játrech, slezině a plicích. Aplastickou krizi způsobuje lidský parvovirus B19 a dochází k dočasnému zastavení erythropoézy. Poslední krizí je megaloblastová, o které v literatuře není mnoho informací.

8.1 Klinické příznaky v jednotlivých věkových skupinách

Klinické příznaky pacientů, kteří mají srpkovitou anémii, můžeme rozdělit podle toho, v které dekádě života se nejčastěji objevují.

8.1.1 Novorozenci

Díky moderním metodám je srpkovitá anémie snadno diagnostikována, a to i přes jejich vysokou hladinu fetálního hemoglobinu. Prevalence různých genotypů srpkovité anémie se liší v různých populacích po celém světě. Nemoc je nejvíce rozšířená ve střední a západní Africe, kde 2 % ze všech novorozených trpí srpkovitou anémií. Děti po narození a v prvních měsících života obvykle nevykazují typické vazookluzivní komplikace, a to pravděpodobně z důvodu převládající přítomnosti hemoglobinu F. Přestože mohou klinické příznaky nastoupit později, laboratorní důkazy o přítomnosti hemolytické nemoci jsou viditelné brzy. Ve vyšší míře se vyskytuje novorozenecká hyperbilirubinémie.

Hladina hemoglobinu se pohybuje pod 80 g/l, počet leukocytů je více než 20 tis. a před prvním rokem se vyskytuje daktylitida (Steinberg a kol. 2001).

8.1.2 Kojenci

Klinické komplikace, které se vyskytují u malých dětí, zahrnují např. syndrom „ruka-noha“, bolestivé krize, akutní hrudní syndrom a akutní anémii. U většiny komplikací nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi pohlavími s výjimkou akutního hrudního syndromu, ke kterému dochází častěji u chlapců než u dívek a bolestivých krizí, u kterých je vyšší výskyt u dívek. Dalším projevem, který se někdy vyskytuje u kojenců před dosažením šesti měsíců, je splenomegalie. Riziko vazookluzivních komplikací se zvyšuje. U dětí, u kterých nebyl proveden novorozenecký screening, je pro lékaře těžké stanovit diagnózu jen na základě lékařské prohlídky. Většinou se jako první příznak objevují nateklé ruce a nohy, neboli daktylitida.

Hladina hemoglobinu je ve třech měsících 93 g/l, ale zůstává na stejné úrovni až do osmnácti měsíců, kdy hladina hemoglobinu klesá pod úroveň 90 g/l (Steinberg a kol. 2001).

8.1.2.1 Syndrom „ruka-noha“

Poměrně častým jevem je syndrom „ruka-noha“, téměř výhradně se objevuje u kojenců a malých dětí. Projevuje se bolestí, mírnou horečkou a zarudnutím kůže na ploskách noh a dlaních. V jeden okamžik mohou být postihnuty všechny končetiny. Syndrom se léčí hydratací a analgetiky. Kosti se obvykle hojí bez trvalých následků (Reid a kol. 1995).

Obrázek č. 7 znázorňuje syndrom „ruka-noha“ u pacienta se srpkovitou anémií.



Obr. 7: Syndrom „ruka-noha“ (health-7.com).

8.1.3 Prvních deset let

V první dekádě života jsou nejvíce časté bolestivé krize a akutní hrudní syndrom. Bolest je způsobena vazookluzivní ischemií a často začíná syndromem „ruka-noha“ (Steinberg a kol 2001).

8.1.3.1 Poruchy centrální nervové soustavy

Poruchy centrální nervové soustavy jsou většinou důsledkem trombóz v malých cévách mozkových plen a kůry, které způsobují hemoragické, degenerativní nebo atrofické změny (Begemann a kol. 1986). Srpkovitá anémie postihuje mnohé orgány, ale jedno z hlavních onemocnění je postižení mozku, zejména pak mrtvice (Adams a kol. 2001). Typické příznaky cévní mozkové příhody jsou ochrnutí jedné poloviny těla, afázie, defekty zorného pole a změny v chování (Reid a kol. 1995). Do věku 45 let postihne mozková mrtvice 24 % pacientů se srpkovitou anémií. Zvláště zranitelné jsou křehké cévy malých dětí. Ještě před dosažením dvou let, je může postihnout ochromující mrtvice. U těchto pacientů se mohou hromadit chronické, ale bezpříznakové mozkové infarkty a tím bránit intelektuálnímu rozvoji. Ve snaze zabránit mrtvici se využívá transfuze červených krvinek. Transfuze sebou ale nese mnohá rizika, a navíc to není jednoznačné řešení, protože viskozita krve je vysoká i poté, co jsou srpkovité buňky naředěné (Verduzco a kol. 2009).

Příznaky nitrolebního krvácení jsou neurologické potíže, silné bolesti hlavy, zvýšený nitrolební tlak a bezvědomí. Z více než z 50 % nastává okamžitá smrt. Jako častá příčina smrti je to u pacientů se srpkovitou anémií, kteří jsou v posledním stádiu selhání ledvin. Krvácení by mělo prokázat okamžité vyšetření počítačovou tomografií nebo magnetickou rezonancí (Reid a kol. 1995).

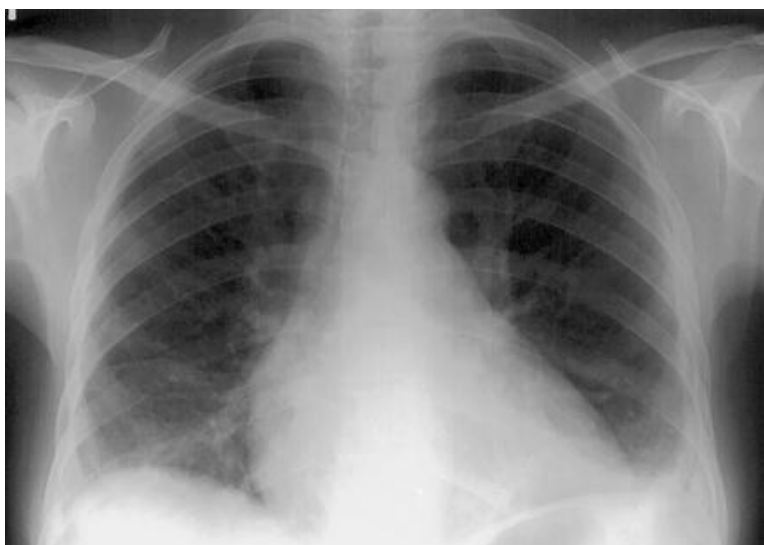
8.1.3.2 Akutní hrudní syndrom

Akutní hrudní syndrom je druhou nejčastější příčinou hospitalizace u pacientů trpící srpkovitou anémií, a je významnou příčinnou úmrtnosti v této nemoci. Opakované příhody jsou spojené se zvýšeným rizikem chronických onemocnění plic a časně smrti (Vichinsky a kol. 1997). Je charakterizován pleuritickou hrudní bolestí, horečkou, poslechovými šelesty na plicích atd. (Castro a kol. 1994). Změny na rentgenu jsou patrné až po několika dnech. Termín akutní hrudní syndrom se používá, protože přesnější etiologie není zdokumentována. U dospělých většinou nastává z bakteriální nebo virové infekce, embolie tukové nebo z kostní dřeně, nebo embolie ze srpkovitých červených krvinek. U dětí jde většinou o infekční příčinu (Reid a kol. 1995). Akutní hrudní syndrom vykazuje obrovskou klinickou variabilitu a nejvíce patrné je to při porovnávání dětí a dospělých. Děti často trpí horečkou a kašlem a zřídka mají bolesti spojené s tímto syndromem. Jsou u nich zaznamenány

kratší pobyty v nemocnici, méně časté transfuze a hlavně nižší úmrtnost. Zatímco dospělí si často stěžují na dušnost, zimnici a silné bolesti. Horší průběh je právě u dospělých, trpí hypoxií, mají delší pobyty v nemocnici a vyšší úmrtnost (Vichinsky a kol. 1997). Všichni pacienti s akutním hrudním syndromem musí být přijati do nemocnice. V závislosti na rozsahu postižení plic a dýchacím potížím je vyžadováno sledování rychle se měnícího klinického stavu. Ve 2 - 5 % případů je syndrom spojen s pozitivní kulturou krve. Nejčastěji jsou izolované *S. pneumoniae* a *H. influenzae* (Reid a kol. 1995).

Vzhledem k překrývajícím příznakům (bolest na hrudi, dušnost) a klinickým nálezům (horečka, kašel, zvýšené dechové úsilí) naznačují studie vztah mezi akutním hrudním syndromem a astmatem u dětí trpící srpkovitou anémií. Nelze však s konečnou platností určit, zda mají pacienti s astmatem více epizod akutního hrudního syndromu nebo naopak. Děti s astmatem jsou vystaveny většímu riziku hypoxémie (Boyd a kol. 2006). U pacientů se srpkovitou anémií představuje astma potenciální terapeutický problém. Podávání Epinefrinu je spojováno s rostoucí srdeční frekvencí. Diuretický účinek některých bronchodilatačních léků může způsobit dehydrataci pacienta. Hydratace je důležitá, a proto by měly být během astmatického záchvatu podávány tekutiny nitrožilně. Dlouhodobá léčba se neliší od pacientů bez srpkovité anémie (Reid a kol. 1995).

Na obrázku č. 8 můžeme vidět akutní hrudní syndrom u osmiletého pacienta se srpkovitou anémií. Radiologické vyšetření hrudníku ukazuje v levém dolním laloku pleurální výpotek.



Obr. 8: Rentgenový snímek znázorňující akutní hrudní syndrom (radiographics.rsna.org 2001).

8.1.4 Dospívající

Dospívající, kteří mají srpkovitou chorobou, čelí jak fyzickým omezením, tak i psychickým dopadům této chronické nemoci. Průběh srpkovité anémie u dětí a dospívajících se víceméně neliší, ale existuje několik potíží, které jsou častější v období dospívání. Ve druhé dekádě života mají pacienti nižší výskyt bakteriemií, daktylitidy, akutního hrudního syndromu, mozkové mrtvice a úmrtnosti. Naopak se objevuje vyšší incidence cholelitiázy, cholecystektomie a těžkých bolestivých epizod. Ačkoli může být období dospívání doba relativně zdravotně stabilní, psychicky tomu tak není. Mezi psychosociální problémy mladistvých trpících srpkovitou anémií patří nízké sociální přizpůsobení, deprese, úzkost, strach a negativní postoj. Díky chronickým potížím to jsou očekávané výsledky. Dospívající muži jsou náchylnější k těmto psychosociálním problémům, než dospívající ženy a také mají větší potíže se vyrovnat s touto chronickou chorobou. U starších chlapců je pravděpodobnější, že budou více uzavření do sebe než u mladších chlapců a dívek (Steinberg a kol 2001).

8.1.5 Mladší dospělost

8.1.5.1 Kostí a klouby

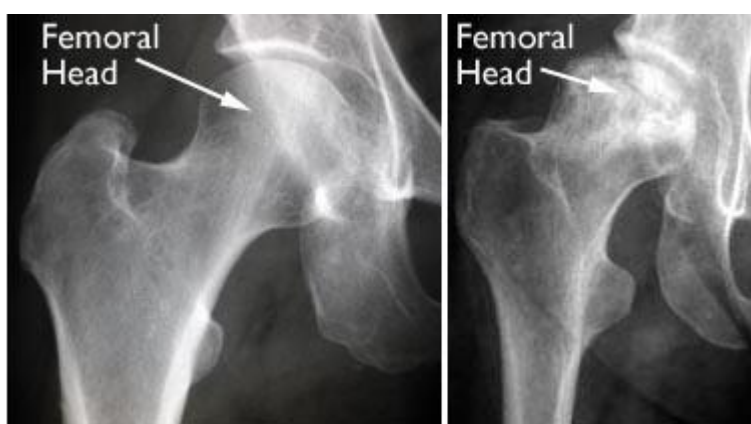
Kostní a kloubní projevy jsou časté při srpkovité anémii. Srpkovité buňky mají dlouhodobý vliv na hustotu minerálů v kostech, růst, chronické poškození kostí a kloubů. Mezi nejčastější komplikace, které vyžadují hospitalizaci, jsou bolestivé vazookluzivní krize a osteomyelitida. Vazookluzivní krize často začíná v pozdním dětství a opakuje se v průběhu života. Patogeneze mikrovaskulární okluze závisí na aktivaci a přilnavosti leukocytů, trombocytů a endotelových buněk, a stejně tak i hemoglobinu S. Tento proces je zejména běžný v kostní dřeni. Klinicky si pacienti stěžují na silné bolesti v jedné nebo více oblastech kostry. Bolesti mohou být doprovázeny lokální citlivostí, otokem, horečkou a leukocytózou. Osteomyelitida, neboli zánět kostní dřene, je častá kvůli tomu, že lidé trpící srpkovitou anémií, jsou náchylnější vůči infekcím. Nejčastější příčinou je Salmonela. Další akutní problémy kostí, které byly popsány, jsou např. stresové zlomeniny, zubní problémy, kdy se objevuje zvýšený výskyt zubního kazu, dále pak zhroucení obratlů a nekróza kostní dřene

(Almeida a kol. 2005).

Běžné jsou i chronické problémy kostí, např. osteonekróza, chronické artritidy a osteopenie. Všeobecně známy jsou poruchy růstu u dětí trpící srpkovitou anémií. Některé poškození růstu můžeme přičíst hyperplazii kostní dřevě, protože může způsobit ischemii centrální části růstové ploténky, což vede k narušení růstu obratlů. Nesymetrický růst dlouhých kostí je dán místním nedostatkem kyslíku (Almeida a kol. 2005).

Osteonekróza kyčelního a ramenního kloubu postihuje přibližně polovinu všech pacientů se srpkovitou anémií. Nástup nemoci je zákeřný, ale progresivní a většinu pacientů s časným stádiem nemoci čeká do dvou let zhroucení hlavice femuru. Nemocný člověk si většinou stěžuje na bolest v místě a okolo postiženého kloubu a někdy i na křeče okolních svalů. Díky magnetické rezonanci může být osteonekróza detekována už v časném stádiu (Steinberg a kol. 2001).

V levé části obrázku č. 9 můžeme vidět rentgenový snímek zdravého kyčelního kloubu a v pravé části je vyobrazené zhroucení hlavice femuru.



Obr. 9: Rentgenový snímek zdravého kyčelního kloubu a kyčelního kloubu postiženého osteonekrózou (orthoinfo.aaos.org 2011).

8.1.5.2 Bércové vředy

Bércové vředy jsou častou komplikací u pacientů se srpkovitou anémií a mohou být i deprimující. Obvykle se objevují u pacientů starších deseti let. Výskyt je výrazně vyšší u mužů než u žen. Pacienti, kteří mají vyšší hladinu HbF jsou částečně proti vředům

chránění. Vředy vznikají buď spontánně, nebo jako důsledek místního traumatu s následnou infekcí a nekrózou kůže (Meshikhes a kol. 1998).

Bércové vředy se nacházejí v dolní třetině nohy v oblastech, kde je málo podkožního tuku, tenká kůže a snížený průtok krve. Nejčastěji jsou to kotníky. Méně časté jsou holeně, hřbet nohy a Achillova šlacha. Zpočátku vypadají vředy jako malé, vyvýšené boláky. Patogeneze chronických vředů je složitá. Mechanická obstrukce hustými srpkovitými buňkami, bakteriální infekce, anémie, trombózy in situ atd. (Minniti a kol 2010). Bércové vředy jsou klasifikovány podle délky jejich trvání jako akutní nebo chronické. Akutní vřed se obvykle neuzdraví dříve než za měsíc. Chronické vředy přetrvávají déle než 6 měsíců a opětovně se objevují. Bolest může být nesnesitelná.

Ránu je potřeba pravidelně omývat a udržovat v čistotě a pomocí gázy nebo vatového tampónu odstranit strup. Střídáním mokrých a suchých obvazů lze docílit odstranění nekrotické tkáně. Obvaz se namočí do fyziologického roztoku a nechá se uschnout na ráně. Tento proces by se měl opakovat každé 3- 4 hodiny. Důležitý je klid na lůžku. Lze také masírovat kůži okolo vředu pomocí olejů. Antibiotika nebo antibakteriální přípravky pomáhají omezit infekci. Pokud se rána nehojí, lze použít tzv. botu Unna - obvaz namočený v oxidu zinečnatém. V tomto případě se nesmí používat antibiotika, protože ta by mohla reagovat se zinkem a vyvolat alergickou reakci. Další možností léčby je transfúze (Reid a kol. 1995).

Na obrázku č. 10 je zobrazen bércový vřed u pacienta se srpkovitou anémií.



Obr. 10: Bércový vřed pacienta trpící srpkovitou anémií (atlasdermatologico.com.br).

8.1.5.3 Priapismus

Priapismus je dlouhotrvající a bolestivé ztupoření penisu. A už od roku 1934 je uváděn jako závažná komplikace srpkovité anémie (Nolan a kol. 2005). K priapismu dochází buď spontánně v noci, nebo je následkem nežádoucí reakce na erotickou stimulaci. Bez ohledu na počáteční podnět se normální ústup zduření neobjeví. Při srpkovité anémii je tato porucha způsobená nedostatečným žilním odtokem a obvykle je postižené jen topořivé těleso. U dětí je priapismus spojován s normálním krevním oběhem, což zajišťuje lepší prognózu. Epizody priapismu u prepubertálních pacientů jsou spojovány s vysokým průtokem krve, proto trvají méně než 48 hodin, nemají tendenci se opakovat a potence je zachována. Naopak u dospělých pacientů se vyskytuje nízký průtok krve, epizoda tedy trvá dlouho a impotence se objevuje u více než poloviny případů. Tito pacienti mají větší předpoklady pro mozkovou mrtvici, plicní problémy, selhání ledvin, bércové vředy a předčasnou smrt, než pacienti bez priapismu (Steinberg a kol. 2001).

Studie naznačují, že by vznik priapismu mohl souviset se zvýšenou hemolýzou, protože hemolýza snižuje koncentraci cirkulujícího oxidu dusnatého, který hraje důležitou roli při erektilní funkci (Nolan a kol. 2005). 90 % případů priapismu se vyskytuje u jedinců trpících srpkovitou anémií (Steinberg a kol. 2001). A 30 % mužů se srpkovitou anémií mladších dvaceti let uvedlo, že prodělali alespoň jednu epizodu priapismu (Nolan a kol. 2005).

Konzervativní léčba, tedy bez chirurgického zákroku, zahrnuje podání analgetik, hydrataci a transfúzi. Pokud se konzervativní léčbou nic nezmění, nemělo by uběhnout více než 48 hodin, kdy by měl lékař přistoupit k chirurgickému zákroku. Invazivní léčba priapismu zahrnuje vysátí stagnující krve v topořivém tělesu (Steinberg a kol. 2001). Pokud je výsledkem priapismu impotence, pacient netrpí bolestmi, ale erektilní funkce často chybí, nebo je poškozená. Nejradikálnější zákrokem je aplikace penisového implantátu. Většina pacientů je ale schopna se přizpůsobit změnám sexuálním funkcím (Reid a kol. 1995).

8.1.5.4 Žlučník

Cholelitiázou neboli přítomnost kamene ve žlučníku nebo ve žlučovodu trpí až 58 % pacientů se srpkovitou anémií. Žlučové kameny jsou složeny z cholesterolu, vápníku a bilirubinu. Rozeznáváme dva hlavní typy. Složení čistých žlučových kamenů je výhradně

z jedné jmenované látky, takže existují např. čisté cholesterolové kameny, nebo čisté bilirubinové kameny. Dalším typem jsou smíšené kameny, které se skládají z těchto látek v různém poměru. Pacienti, kteří mají žlučnickové kameny, vykazují vyšší hladinu bilirubinu. Vzhledem k vysokému vylučování bilirubinu mají žlučové kameny černou barvu namísto obvyklé hnědé.

Zánět žlučníku, odborně řečeno cholecystitida, se projevuje bolestí břicha, nevolností, zvracením, horečkou a žloutenkou. V srpkovité anémii mají tyto příznaky více možných vysvětlení, což znesnadňuje správné určení diagnózy.

Nejčastější operací u pacientů trpících srpkovitou anémií je cholecystektomie. Někteří autoři zastávají názor, že provést cholecystektomii i u asymptomatických pacientů má své výhody a to hned z několika důvodů. Nouzová operace může vést ke komplikacím, jako jsou krize srpkovité anémie, pacienti musí strávit delší dobu na sále a následně i v nemocnici. Jiní autoři se ale domnívají, že se u pacientů s „tichými kameny“ nemusí rozvinout symptomatické onemocnění žlučových cest (Ebert a kol. 2010, Reindorf 1990).

8.1.6 Starší dospělost

8.1.6.1 Oči

Vazookluze srpkovitými buňkami může ovlivnit, každé cévní řečiště v oku. V pokročilých stádiích nemoci často dochází k poškození oka. Vzhledem k tomu, že v raném stádiu se obvykle nevyskytují zrakové potíže, může nemoc přijít nepozorovaně. Pacienti by proto měli chodit na pravidelné prohlídky k oftalmologovi. Klinické projevy rozdělujeme podle přítomnosti nebo nepřítomnosti neovaskularizace v oku. Rozdíl je klinicky podstatný, protože vznik nových cév na sítnici oka způsobuje krvácení do sklivce a odchlípení sítnice.

Nonproliferativní retinopatie srpkovitými buňkami zahrnuje cévní okluzi, krvácení do sítnice, skvrny na duhovce, angiodní pruhy, změny na žluté skvrně. Tyto změny většinou neovlivňují ostrost zraku. U proliferativní retinopatie způsobené srpkovitými buňkami jsou v dětství často pozorovány cévní okluze v periferní sítnici. K neovaskularizaci sítnice obvykle dochází ve druhé nebo třetí dekádě. Vývoj neovaskularizace je závislý na věku pacienta a typu hemoglobinu. Riziko krvácení částečně závisí na rozšíření vzniku nových cév. Neléčená srpkovitá retinopatie může způsobit slepotu, krvácení do sklivce a odchlípení

sítnice. Cílem je včasná léčba. Laserová fotokoagulace je často efektivní při odstraňování retinopatií a způsobuje přijatelnou míru komplikací (Reid a kol. 1995).

8.1.6.2 Kardiovaskulární komplikace

U pacientů je srpkovité onemocnění obvykle dlouhou dobu dobře snášen kardiovaskulárním systémem. Nicméně, je srdeční funkce nakonec ovlivněna. (Reid a kol. 1995). Klinické projevy kardiovaskulárních abnormalit jsou dobře zdokumentovány. Nízká hladina hemoglobinu je spojena se zvýšeným srdečním výdejem v klidu (Covitz a kol. 1995). Tento chronický objem přetížení především způsobuje srdeční rozšíření. Ačkoli dochází k dilataci a hypertrofii často, je výkonnost levé komory obvykle zachována. Příznaky jako je dušnost, bušení srdce a únava, které jsou u těchto pacientů časté, mohou být špatně klinicky diagnostikovány jako srdeční selhání. Rozšíření pravé komory není moc časté, a obvykle se objevuje u pacientů, kteří prodělali opakované trombózy plicní tepny. Srdeční šelesty pravděpodobně souvisí s anémií a hypoxií. Často také dochází k sinusové arytmií a k srdečním stahům mimo pravidelný srdeční rytmus (Begemann a kol. 1986).

Děti, které trpí srpkovitou anémií a jejich hladina hemoglobinu se pohybuje v rozmezí mezi 60 a 80 g/l, mají o 50 % zvýšený srdeční výdej v klidu proto, aby byl splněn požadavek dodání kyslíku do tkání. Tohoto nárůstu je dosaženo především prostřednictvím většího tepového objemu, což má za následek např. srdeční šelest a kardiomegalii. Kardiomegalie, neboli zvětšení srdce, vzniká jako následek přizpůsobení anémie a sama o sobě by neměla být považována za patologickou. U několika dětí se objevilo městnavé srdeční selhání, jako důsledek náhlého nedostatku a velkého snížení koncentrace hemoglobinu. Tato závažná anémie může vyžadovat transfuzi krve. Většina dětí a dospívajících se srpkovitou anémií mají sníženou schopnost zvládat nadměrnou fyzickou zátěž. Ale protože neexistují žádné záznamy, že cvičení je škodlivé, a příznivé účinky jsou dobře známy, jsou děti s touto chorobou vyzýváni k pohybové aktivitě a k tomu, aby si stanovily své vlastní limity. Pokud cvičení souvisí s příznaky, měly by být děti vyšetřeny pomocí elektrokardiografu. Je důležité si uvědomit, že děti se srpkovitou anémií podléhají stejným zdravotním problémům jako ostatní děti a příznaky, které by mohly naznačovat vrozenou, revmatickou či jinou chorobu srdce, by měly být prozkoumány.

Systolické šelesty jsou časté u pacientů se srpkovitou anémií, a obvykle je můžeme nejlépe slyšet ve druhém a třetím mezižeberním prostoru, vznikají jako důsledek zvýšeného

srdečního výdeje. Diastolické šelesty jsou vzácné. Strukturní chlopenní deformace se také moc nevyskytují. Studie ukázaly vzácný výskyt infarktu myokardu u dospělých pacientů. (Reid a kol. 1995)

8.1.6.3 Onemocnění ledvin

Klinické a patologické údaje naznačují, že srpkovitění červenýchrvinek uvnitř cév nastane mnohem rychleji v ledvinách, než v jakémkoli jiném orgánu (Reid a kol. 1995). Renální projevy srpkovité anémie se pohybují od funkčních abnormalit k anatomickým změnám ledvin. Vnitřní dřeň je relativně hypertonická a má kyselé prostředí, které je známé tím, že se v něm lépe tvoří srpkovité erythrocyty, což výrazně snižuje průtok krve ledvinami. Hematurie, jinak také přítomnost krve v moči, současně zvyšuje žilní tlak, který dále zhoršuje nedokrevnost renální dřeně a dává podnět k tvorbě dalších srpkovitých erythrocytů (Lerma 2012). V 80 % dochází ke krvácení z levé ledviny. Ve vzácných případech může dojít k masivní hematurii s průchodem krevních sraženin a těžkou anémií (Ataga a kol. 2000). Špatné fungování proximálního kanálku zhoršuje koncentraci moče. Dysfunkce distálního kanálku vede ke zvýšení hladiny draslíku v krvi, neboli k hyperkalémii (Lerma 2012).

Nejčastější defekt ledvin je hypostenurie, tedy neschopnost ledvin koncentrovat moč. Obvykle se vyskytuje u pacientů starších tří let. Tento stav má za následek produkci více než 2000 ml/den moče, to činí pacienty mnohem náchylnější k dehydrataci. Proto by měl být zajištěn dostatečný příjem tekutin (Reid a kol. 1995).

Mladí lidé se srpkovitou anémií mají obvykle normální funkci ledvin. Ledviny mají tendenci být hypertrofické s charakteristickým hladkým povrchem. Jak pacienti stárnou, tak se ledviny zmenšují a povrch je hrubý a zjizvený.

8.2 Akutní krize

8.2.1 Aplastická krize

Aplastickou krizi většinou může vyvolat infekce lidským parvovirem B19, který způsobuje závažnou morbiditu a mortalitu u dětí se srpkovitou anémií. Lidský parvovirus B19 napadá erytroidní prekursor, a proto se v kostní dřeni po útoku tímto virem vyskytuje jen pár primitivních erytrocytů a retikulocyty mohou zcela chybět. Má za následek dočasné zastavení erytropoézy, které by u zdravých jedinců nevedlo k vážnějším komplikacím, ale u pacientů s kratším přežitím červených krvinek může tato infekce vyvolat těžkou anémii, vyžadující okamžitou transfuzi. Zastavení produkce erytrocytů po dobu 10 - 15 dní, vede u hemolytických pacientů k výraznému poklesu hemoglobinu v krvi. Ale ne každý pacient, u kterého se prokáže infekce parvovirem B19 skončí s akutní anémií. Důvod tohoto jevu ovšem není znám.

Klinický průběh přechodné aplazie červených krvinek je většinou zákeřný a často se objeví během horečnatých stavů dětí. Starší děti si mohou stěžovat na bolesti hlavy a únavu. Společně s erytropoézou se objevuje i neuropenie, trombocytopenie a retikulocytopenie. Aplastická krize také způsobuje větší náchylnost k infekcím, jako jsou pneumokokové infekce, které způsobují zápal plic, nebo infekce vyvolané bakterií *Salmonella*.

U pacientů se srpkovitou anémií by měl být proveden test na protilátky proti parvoviru B19. Test by měl pomoci rozpoznat, které děti jsou v ohrožení. Důležitým terapeutickým rozhodnutím je, zda je zapotřebí provést transfuzi červených krvinek. Rychlá transfuze by měla být provedena u pacientů, u kterých klesla hladina hemoglobinu o více než 25 % oproti normálu a klesl také počet retikulocytů, popřípadě chybí retikulocyty úplně a také u těch, kteří vykazují známky těžké anémie. Většinou se do jednoho týdne začínají objevovat jádra červených krvinek a retikulocyty (Heegaard a kol. 2002, Smith-Whitley a kol. 2004).

8.2.2 Krize splenické sekvestrace

Krize splenické sekvestrace je příčinou mnoha úmrtí v prvních pěti letech života pacientů trpících srpkovitou anémií. Obvykle se tedy objevuje u dětí mladších šesti let, ale

může se vyskytnout i v dospělosti. Tato krize vyvolává uvolnění velkého množství krve ze sleziny. Mezi klinické příznaky patří bledost, náhlé a progresivní zvětšení sleziny. Také nastává hypovolemický šok, při kterém dochází ke ztrátám krevního objemu a je způsobený tím, že hodně z celkového objemu krve je čerpáno přes slezinu. Dochází ke strmému poklesu hladiny hemoglobinu a to až na hladinu 15 g/l během šesti hodin. Vzhledem k tomu, že erythropoéza funguje normálně, můžeme v krvi nalézt retikulocyty. Splenická sekvestrace je jedním z nejnebezpečnějších komplikací, které mohou pacienta se srpkovitou anémií potkat, a proto by měla být co nejrychleji rozpoznána a léčena. Jinak během několika hodin od prvních příznaků této poruchy, může nastat smrt z hypovolemického šoku. Rodiče dítěte trpící srpkovitou anémií by měli být schopni nahmatat velikost sleziny a tím určit včasnou diagnózu, která může dítěti zachránit život.

Léčba akutní splenické sekvestrace zahrnuje rychlou nápravu hypovolemie a následnou transfuzi červených krvinek. Krátce po transfuzi může dojít k dramatickému ústupu splenomegalie a k růstu hladiny hemoglobinu. Cílem transfuze by mělo být obnovení intravaskulárního objemu a hladina hemoglobinu by se měla zvýšit na 60 - 80 g/l. Vzhledem k tomu, že splenická sekvestrace může zapříčít smrt během několika hodin a pravděpodobnost opakovaných komplikací je vysoká, doporučuje se splenektomie (Okpala 1998, Reid a kol. 1995).

8.2.3 Vazookluzivní krize

Následující informace o vazookluzivní krizi byly čerpány z publikace *Current therapy in pain* Howarda Smithe (2009) a *Disorders of hemoglobin* Martina H. Steinberga a kol. (2001).

Vazookluzivní, neboli bolestivá krize je hlavním projevem srpkovité anémie. Patofyziologii tohoto syndromu je velmi málo porozuměno. Dochází při ní k zúžení nebo uzavření malých krevních cév, pomocí srpkovitých červených krvinek a tím pádem k nedostatečnému prokrvení některých orgánů a tedy k infarktům a nekrotickým tkání. Bolestivé epizody jsou proměnlivé a nepředvídatelné a mohou je vyvolat různé faktory. Mezi některé známé spouštěče patří např. fyzický stres, trauma, dehydratace a infekce. Vazookluzivní onemocnění může způsobit řadu neurofarmakologických a neurofyziologických změn kostí, měkkých tkání, cév, nervů a vnitřních orgánů. Tyto změny jsou doprovázeny neuropsychickými změnami. Vazookluze je doprovázena

nesčetným množstvím reakcí, které mohou přispět k akutní bolesti. Vazookluzivní krizi rozdělujeme do čtyř fází. První fáze se mimo jiné nazývá „prodromální“ a běžně trvá přibližně tři dny. Tato fáze je spojena s nízkou intenzitou bolesti. U pacienta se může objevit necitlivost a mravenčení. Fáze dvě bývá označena za „počáteční“ nebo „infarktní“. Během této fáze pacient pociťuje narůstající bolest, strach, úzkost a nechutenství. Hladina hemoglobinu se snižuje. Fáze tři se nazývá „ustálená“ nebo „postinfarktní“ a obvykle trvá čtyři až pět dní. Pacient vnímá silnou, nepřetržitou bolest a napětí svalů. Může se objevit horečka, otoky a tuhost kloubů. Hematologické změny zahrnují anémii, retikulocytózu a leukocytózu. Fáze čtyři, neboli fáze „hojení“ nebo „zotavení“ trvá jeden až dva dny a znamená konec vazookluzivní krize. Tato fáze je spojena s pozvolným odstupem bolesti. Laboratorní testy mohou vykazovat trombocytózu a zvýšenou hladinu fibrinogenu.

Místa infarktu, nekrotizace a sekvestrace krve lze určit pomocí rentgenového snímání, magnetické rezonance, počítačové tomografie nebo ultrasonografie. Léčba vazookluzivní krize spočívá v intravenózní hydrataci a v podávání analgetik na zmírnění bolesti.

9. Heterozygoti

U heterozygotů, se objevuje jak hemoglobin A tak i hemoglobin S, ale s převahou HbA. Za fyziologických podmínek se u nich neobjevují vazookluzivní příhody a tato konstituce neovlivňuje nepříznivě život heterozygotního jedince. U většiny lidí se neobjevují žádné klinické příznaky, nebo se mohou vyskytnout jen v minimální míře.

Jakékoliv rozdíly od běžných hematologických hodnot jsou malé a v normálním rozmezí. Výskyt hemolýzy je nepravděpodobný. Retikulocyty v periferní krvi chybí (Steinberg a kol. 2001).

9.1 Zdravotní komplikace a náhlá smrt u heterozygotů

Bylo prokázáno, že při cvičení v menší nadmořské výšce (1270 m n. m.) dochází k srpkovatění erytrocytů a tato míra srpkovitých buněk se výrazně zvyšuje s vyšší nadmořskou výškou (4000 m n. m.).

Extrémní cvičení, obvykle spojené s vyčerpáním, dehydratací a s nadmořskou výškou, může mít za následek poranění tkáně srpkovitými buňkami a dokonce i smrt. Náhlá smrt postihuje zvláště vojáky, kteří mohou zemřít při namáhavém cvičení na mikrovaskulární obstrukci srpkovitými erytrocyty. K většině úmrtí dochází v průběhu prvních měsíců výcviku, kdy se vyžaduje maximální fyzická zátěž. Další kdo mohou být ohroženi, jsou sportovci, kteří přenášejí heterozygotní gen srpkovité anémie. U řady z nich vznikají zdravotní komplikace. I přesto, že k úmrtí dochází vzácně, zaslouží si heterozygoti větší pozornost. Mechanismu zdravotních komplikací a náhlé smrti sportovců není příliš porozuměno, ale existuje několik možností, jak tyto problémy mohou nastat. U sportovců se mohou během cvičení objevit křeče, bolest nebo celková slabost. Díky zkušenostem mnoho sportovců s heterozygotním genem ví, že musí tyto varovné signály uposlechnout a s cvičením okamžitě přestat. Ti, kteří cvičí dál a nevšímají si signálů svého těla, riskují, že je může postihnout rhabdomyolýza. Červené krvinky začnou dostávat srpkovitý tvar a mohou ucpat krevní cévu, což způsobí nedostatečné okysličení tkání. Z důvodu nahromadění kyseliny mléčné dochází k acidóze a poté k degradaci svalové tkáně.

Mezi další komplikace patří infarkt sleziny, který může nastat, pokud je jedinec vystaven hypobarickým podmínkám. Zřídka se u heterozygotů objeví vzácné genetické

onemocnění, hereditární sferocytóza. U heterozygotů je přirozené, že mají nízký parciální tlak kyslíku v přední oční komoře, který způsobuje, že červené krvinky dostávají tvar srpku a také brání odtoku buněk přes trabekulární síť a Schlemmův kanál a tím zvyšuje nitrooční tlak. Vysoký tlak v přední oční komoře může snížit perfuzní tlak jinde v oku a tím i poškodit zrakový nerv, sítnici oka nebo celkový zrak. Důkazy o vzniku osteonekrózy a kostního infarktu u heterozygotů nebyly dostatečně podloženy (Mitchell 2007, Steinberg a kol. 2001).

10. Výskyt srpkovité anémie ve světě

Genetické choroby jsou stále více považovány za globální zdravotní problém. Zvláště srpkovitá anémie je nejvíce spojována s tím, že se v posledních desetiletích šíří i do zemí, kde se běžně nevyskytuje a to prostřednictvím přistěhovalců. Zvýšení výskytu dříve vzácné choroby v Evropě vyžaduje odborné přípravy nejen hematologů, ale i všech lékařů a zdravotnického personálu.

Hemoglobinopatie jsou nejčastější, život ohrožující, monogenně dědičné choroby a odhaduje se, že 7 % světové populace jsou nosiči této choroby, a každý rok se narodí 300 – 400 tis. postižených dětí. Většina z nich, přibližně asi 250 tis. mají srpkovitou anémii. Nejvyšší frekvence drepanocytózy je v tropických oblastech a zejména v subsaharské Africe, Indii a na Středním východě. Zvýšená migrace z těchto oblastí do zemí s nízkou prevalencí této choroby, začala asi před padesáti lety a v průběhu posledních let výrazně vzrostla. V některých evropských zemích vystřídala srpkovitá anémie jiné, více známé genetické poruchy jako je hemofilie a cystická fibróza. Ve většině endemických zemí neexistují přesné údaje o prevalenci nemoci. Odhaduje se, že například v Nigérii touto chorobou trpí dvacet z tisíce narozených, to znamená, že každý rok se zde narodí 150 tis. postižených. Frekvence výskytu se v rovníkové Africe pohybuje mezi 10 až 40 %, na severním pobřeží klesá na 1 - 2 % a v jižní Africe je frekvence nižší než 1 % (Roberts a kol. 2007).

V západní Africe se frekvence výskytu heterozygotů pohybuje v rozmezí mezi 15 a 25 %. V této oblasti se také běžně vyskytuje malárie. Postižení srpkovitou anémií jsou hlavně mladí lidé, objevuje se časná mortalita a dožití se dospělosti je zde neobvyklé. Časnému klinickému obrazu dominuje infekce, zvláště pak Salmonela. Hlavní příčiny smrti nejsou dobře zdokumentovány a i pitevní zprávy jsou dost omezené. V této oblasti mají velký vliv na morbiditu i mortalitu socioekonomické faktory.

Srpkovitá anémie vyskytující se na Jamajce má téměř zcela původ v západní Africe. 10 % populace tvoří heterozygoti. Malárie byla v této oblasti vymýcena a hygienické návyky jsou zde na lepší úrovni než v západní Africe. Největší úmrtnost je v druhé polovině prvního roku života a riziko smrti postupně klesá s přibývajícím věkem, ačkoli v mladší dospělosti se může toto riziko opět zvyšovat. Časná úmrtnost je způsobena akutní splenickou sekvestrací, otravou krví pneumokokem, aplastickou krizí, akutním hrudním syndromem a mozkovou mrtvicí. Riziko smrti zapříčiněné prvními dvěma zmiňovanými případy výrazně stoupá po

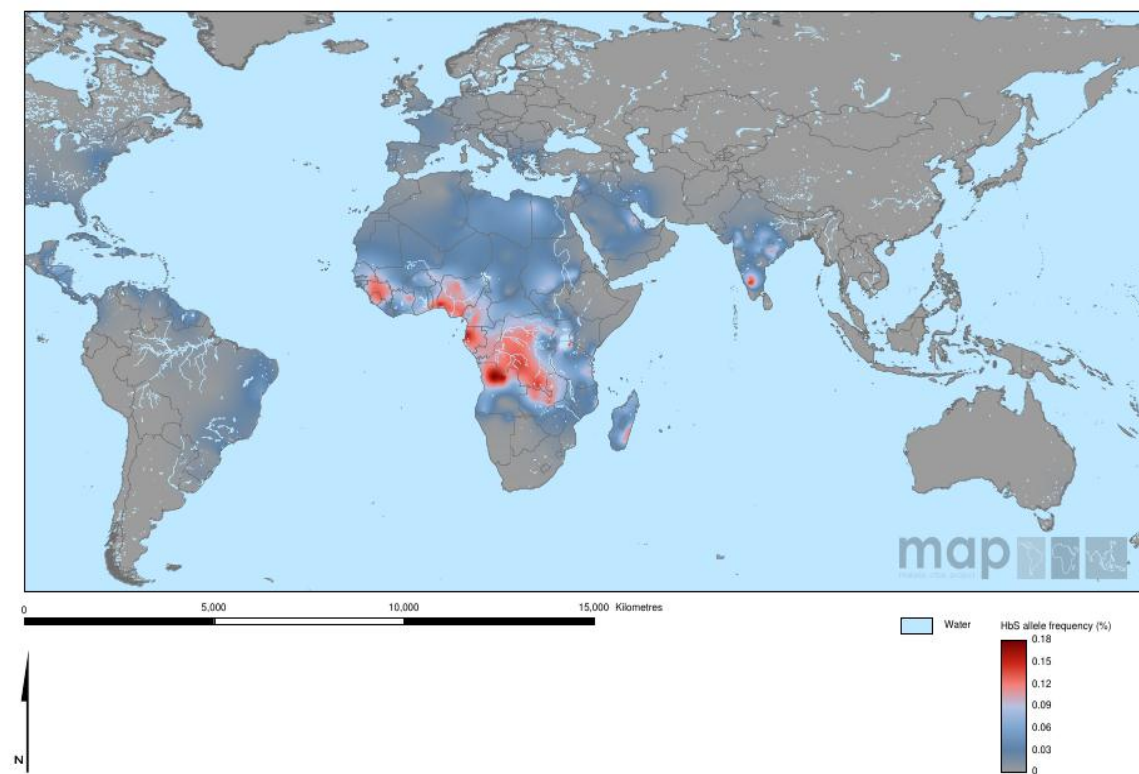
dvacátém roku života. Bércové vředy je nejčastější komplikace, která trápí dospělé pacienty se srpkovitou anémií na Jamajce. Vyskytují se až u 70 % postižených. Závažným problémem u mladších mužů jsou bolestivé epizody. Celkový klinický průběh je značně variabilní. Pacienti s lehkým průběhem se běžně dožívají čtyřiceti let.

Případy srpkovité anémie, hlášené ze Severní Ameriky, mají také původ v západní Africe. Heterozygoti tvoří 8 % populace. Oproti Jamajce se v Severní Americe vyskytují bércové vředy jen u 5 % obyvatel s drepanocytózou. Průměrný věk pro muže se zde pohybuje okolo 42 let a u žen přibližně 48 let (Steinberg a kol. 2001).

Prevalence srpkovité anémie v Saudské Arábii se výrazně liší v různých částech země. Největší prevalence je ve východní a jihozápadní provincii. Přibližně 4,2 % populace Saudské Arábie jsou heterozygoti a 0,26 % trpí srpkovitou anémií (Jastaniah 2011).

Ve Spojeném království je srpkovitá anémie západoafrického původu, z části prostřednictvím Karibské oblasti a částečně přímo. Původ nemoci ve Francii je přímo z Afriky. Průměrná doba přežití pacientů v zemích severní Evropy není v současné době známa (Steinberg a kol. 2001).

Na obrázku č. 11 je zobrazena mapa průměrného odhadu frekvence alel HbS z roku 2010.



Obr. 11: Mapa předpokládané frekvence alel HbS v roce 2010 (map.ox.ac.uk).

11. Malárie

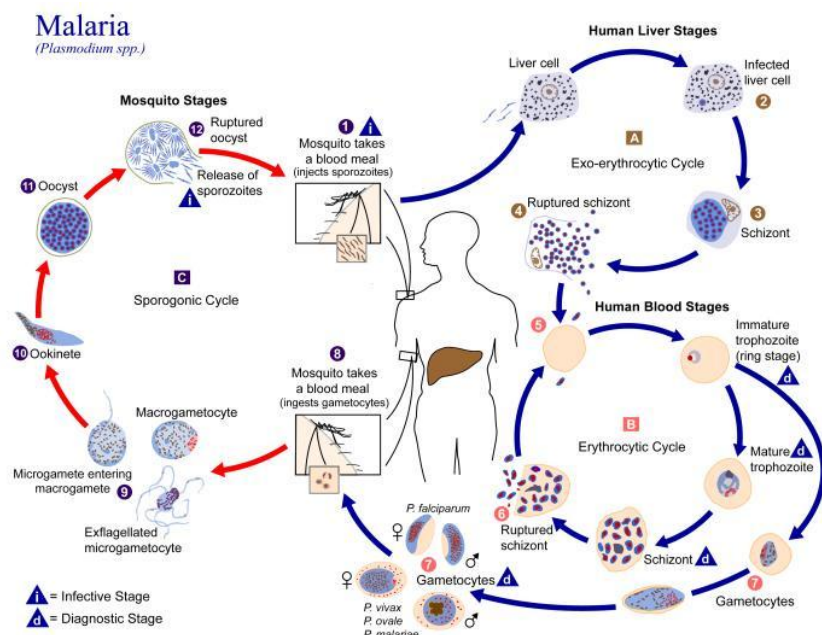
Následující obecné informace o malárii byly zpracovány podle článku Malaria publikovaného v National Geographic (Finkel 2007).

Malárie patří mezi významné infekční nemoci. Tato nemoc se objevuje na území více než 106 států. A i přesto, že se malárie ve vyspělých zemích již téměř nevyskytuje, je touto nemocí stále ohrožena polovina globální populace. Výskyt je zaměřen převážně na tropy a subtropy.

Jediným hostitelem lidského malarického parazita, je komár rodu *Anopheles*. Ve slinách tohoto komára jsou přítomni paraziti, které nazýváme plasmodia. Způsob přenosu probíhá tak, že se samička komára rodu *Anopheles* přisaje na těle člověka a začne sát jeho krev, a aby zabránila srážení krve, pomáhá si zmiňovanými slinami. Parazit se dostane do krevního oběhu a dále pokračuje do jater. V jaterních buňkách začíná série rozmnožovacích cyklů. Po pomnožení v játrech jsou plasmodia uvolňována zpět do krevního oběhu, kde napadají erythrocyty a dochází k dalšímu množení. Každý parazit, který pronikl do lidského těla, se zvládne rozmnožit až čtyřicet tisíckrát. První viditelné příznaky nemoci se začínají objevovat poté, co parazit plně natráví obsah celé buňky a ta praskne. Nejprve přichází bolesti hlavy a svalů. Následuje malarický záchvat, který se projevuje zimnicí, vysokou horečkou a pocením. Po odeznění záchvatu se pacient cítí zdravě, ale jen do dalšího záchvatu.

Rozlišujeme čtyři druhy malarických parazitů. *Plasmodium vivax* a *Plasmodium ovale* způsobuje malárii třídenní, *Plasmodium malariae* malárii čtyřdenní a *Plasmodium falciparum* malárii tropickou. Nejvíce nakažlivý prvek, který způsobuje přibližně polovinu ze všech případů malárie a má za následek asi 95 % úmrtí, je *Plasmodium falciparum*. Tato forma malárie jako jediná postihuje i mozek.

Na obrázku č. 12 je znázorněn životní cyklus rodu *Plasmodium*, který způsobuje malárii.



Obr. 12: Životní cyklus rodu *Plasmodium* (stopmalarianow.org).

11.1 Hemoglobin S a malárie

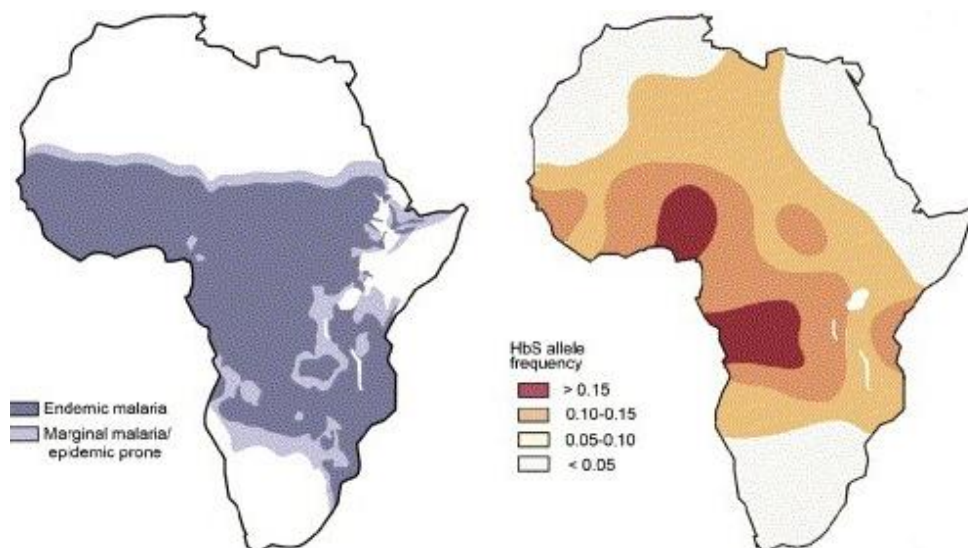
Endemické oblasti malárie a oblasti kde se objevuje srpkovitá anémie, se hodně překrývají. Bylo zjištěno, že heterozygotní jedinci, kteří mají jak hemoglobin S tak hemoglobin A, jsou odolnější vůči malárii. Tato ochrana se v průběhu prvních deseti let života zvýší z 20 % na 60 % a po desátém roku jsou pacienti chráněni přibližně z 30 %. Nižší frekvence parazitů v těle nemocného je pravděpodobně způsobena zničením infikovaných červených krvinek. Červené krevní buňky, které jsou infikované parazitem plasmodia srpkovatí až osmkrát rychleji, než červené krvinky, které nejsou napadeny tímto parazitem. Metabolismus parazita snižuje hladinu kyslíku v erythrocytech a tento pokles způsobuje to, že červené krvinky dostávají tvar srpu. Tyto srpkovité buňky jsou společně s patogeny, které buňku infikovaly odstraněny fagocyty. Tento proces snižuje a zabraňuje infekci malárie. Malariční parazité nemohou žít v srpkovitých buňkách, protože buněčná membrána těchto pokroucených červených krvinek se stává propustnou. Živiny, které parazit potřebuje k životu, unikají skrze membránu. Srpkovité buňky také produkují více peroxidu vodíku, který je pro malarické parazity toxický (Pierce 2007).

Na obrázku č. 13 je krevní nátěr muže trpícího srpkovitou anémií, kterému byla zjištěna malárie. Šipka v horní části ukazuje na srpkovitý erytrocyt a šipka pod ním označuje erytrocyt napadený *Plasmodium falciparum*.



Obr. 13: Krevní nátěr zobrazující erytrocyt napadený *Plasmodium falciparum* (Boctor a kol. 2002).

Na obrázku č. 14 můžeme pozorovat jak se oblasti, kde se vyskytuje malárie, značně překrývají s oblastmi výskytu srpkovité anémie.



Obr. 14: Mapa výskytu malárie a srpkovité anémie na Africkém kontinentu (Williams 2006).

12. Kombinace HbS s jiným abnormálním hemoglobinem

Vyskytují se i vzácnější formy srpkovité choroby, které vznikají, pokud má člověk jednu alelu genu pro HbS a druhou alelu jiného abnormálního hemoglobinu, tomuto jevu se říká složený heterozygot. Tyto poruchy zahrnují např. HbS - β talasémii a jiné hemoglobinopatie, ve kterých je HbS ve spojení s jiným abnormálním hemoglobinem. Příkladem je choroba HbSC, choroba HbSD a onemocnění HbSO_{Arab}. Srpkovité poruchy se vyskytují v Africe, ve Středomoří a v Indii.

Srpkovité poruchy jsou nejlépe klasifikovány podle genotypu. Jedinci trpící HbS - β talasemií mají β^S gen a gen pro β talasémii. Pokud nedochází k tvorbě β řetězců, jedinec má $S\beta^0$ talasémii a jestliže dochází k tvorbě těchto β řetězců, jedinec trpí $S\beta^+$ talasemií. V případě HbSC choroby má jedinec dva abnormální β globinové geny, β^S a β^C , a vytváří dva typy abnormálních hemoglobinů, HbS a HbC.

Diagnóza srpkovitých chorob je převážně založená na elektroforéze hemoglobinu. V některých případech postačí k diagnóze pouze zmíněná elektroforéza, např. u HbSC onemocnění, ale v případě, že elektroforéza odhalí pouze HbS, HbF a HbA, může být pro lékaře složité rozpoznat mezi srpkovitou anémií a HbS - β talasemií (Reid a kol. 1995).

HbSC onemocnění je druhou nejčastější hemoglobinopatií, hned po srpkovité anémii. Odhaduje se, že se každý rok s touto chorobou narodí přes 50 tis. dětí. Hemoglobin C je abnormální hemoglobin, u kterého dochází k náhradě kyseliny glutamové lysinem na 6. pozici β - řetězce. Hemoglobin A se v krvi vůbec nevyskytuje. Složení hemoglobinu je přibližně 50 % HbS a 50% HbC. HbSC choroba je doprovázena klinickými abnormalitami. Hlavním důvodem je, že HbC zvyšuje tvorbu intracelulárního polymeru HbS dehydratací červených krvinek. Je zajímavé, že klinické příznaky srpkovité anémie jsou intenzivně studovány, ale jen málo studií bylo věnováno specifickému HbSC onemocnění. Obecně je toto onemocnění považováno za variantu srpkovité anémie, které má podobné klinické komplikace, ale s nižší frekvencí a mírnější závažností (Lionnet a kol. 2012).

Při HbS - β talasémii je přítomen pouze hemoglobin S. Hladina hemoglobinu A je zvýšená a obvykle se objevuje splenomegalie. Klinický obraz je podobný srpkovité anémii jen o něco méně závažný. U HbS - β^+ talasémie se v krvi vyskytuje hemoglobin A a to obvykle mezi 10 a 30 %. Toto onemocnění se také podobá srpkovité anémii (Maakaron a kol. 2013).

13. Novorozenecký screening

Novorozenecký screening na srpkovitou anémií je prvním krokem ke snížení morbidity a mortality u jedinců s touto nemocí. Rodiče novorozence, u kterého byl výsledek testu pozitivní, by měly vyhledat lékaře kvůli potvrzení diagnózy ještě před druhým měsícem života novorozence. Diagnózu by měla potvrdit laboratoř s odbornými znalostmi v analýze různých forem hemoglobinu. Pokud dítě, u kterého se předpokládá, že trpí srpkovitou anémií, není znovu testováno do čtyř měsíců pomocí novorozeneckého screeningu, mělo by začít užívat penicilin a to až do potvrzení diagnózy. Jakmile je diagnóza potvrzena, musí dítě dostat nepřetržitou a komplexní péči lékařů, která zahrnuje podávání penicilinu dvakrát denně jako prevenci kvůli možné infekci způsobené bakterií *Streptococcus pneumoniae*. Dalším krokem by mělo být vzdělání rodičů v oblasti srpkovité anémie. Zdravotní program by měl být složen ze zdravotnických pracovníků, kteří jsou připraveni na zvláštní potřeby dětí se srpkovitou anémií a jsou si vědomi jejich náchylnosti k životu ohrožujícím infekcím a k úmrtím způsobenými komplikacemi jako je akutní splenická sekvestrace a akutní hrudní syndrom.

Pokud je to možné, měl by být screening na srpkovitou anémií spojen s dalšími novorozeneckými testy ke zjištění např. hypotyreózy nebo dědičných metabolických poruch. Vzhledem k vysokým koncentracím HbF u novorozenců by neměl být použit test rozpustnosti HbS do prvního roku života dítěte, a ani potom by to neměl být jediný diagnostický test, který bude využit (Reid a kol 1995, King a kol. 2007).

14. Gravidita u žen se srpkovitou anémií

Těhotenství u žen trpící srpkovitou anémií s sebou nese zvýšené riziko jak pro plod, tak pro samotnou ženu. Rizika většinou ale nejsou tak velká, aby se muselo vytoužené těhotenství přerušovat. Každá žena by měla být upozorněna na případná nebezpečí a na to, že její těhotenství nemusí být úspěšné. Některá rizika jsou větší pro ženy se srpkovitou anémií než pro ty, které tuto chorobu nemají. Těhotná žena by měla hned v raném těhotenství vyhledat odbornou péči, která by měla zahrnovat podrobné sledování. Návštěva lékaře by měla být častá - ideálně do 28. týdne těhotenství každé dva týdny a poté každý týden. Měl by být proveden prenatální screening. Všechny pacientky by měly být vyšetřeny na přítomnost aloprotilátek a to bez ohledu na předchozí provedené transfuze. Těhotné pacientky by měly dostávat každý den 1 mg kyseliny listové a kromě toho také obvyklé prenatální vitamíny a železné doplňky.

Léčba bolestivých epizod se v průběhu těhotenství neliší. Narkotika mohou být použita v obvyklých dávkách a důležitá je hydratace. Komplikace srpkovité anémie by měly být léčeny stejně jako u netěhotných pacientek. Během těhotenství se může zhoršit předcházející onemocnění ledvin a městnavého srdečního selhání (Reid a kol 1995).

15. Kvalita života pacientů se srpkovitou anémií

Informace o kvalitě života pacientů se srpkovitou anémií byly zpracovány podle článků Psychological complication in sickle cell disease (Anie 2005) a Health-related quality of life in children with sickle cell disease: child and parent perception (Panepinto a kol. 2005).

Jelikož srpkovitá anémie způsobuje chronické a recidivující bolestné stavy, může způsobit výraznou zátěž na každodenní fungování a duševní pohodu postižených pacientů i jejich rodin. Zvláště pak děti se musí vyrovnat se zhoršující se nemocí, a může pro ně být náročné navštěvovat školu, účastnit se sportu a hrát si s přáteli. Rodiče by měly ovládat své emocionální reakce na komplikace způsobené touto nemocí. Kvalita života podmíněná zdravím jedince (HRQOL), odkazuje na stránky fyzického, psychického a sociálního pohodlí, které mohou být ovlivněny zdravotními příznaky, léčbou a intervencí. Četné fyzické příznaky a zdravotní komplikace mohou přispět ke snížení kvality života pacientů trpících srpkovitou anémií. Opakující se bolesti, anémie, plicní problémy, opožděný růst, mozková mrtvice, priapismus, opožděné dospívání a pomočování nepříznivě ovlivňují život postiženého, jak z fyzického tak z psychického hlediska. Obecně platí, že pacienti se srpkovitou anémií pocítují sníženou kvalitu života. Například ve Spojených státech jsou postižení srpkovitou anémií převážně etnické menšiny, které většinou nemají moc peněz, a bylo prokázáno, že nižší socioekonomický status má velký vliv na zdraví s vyšší morbiditou a mortalitou.

Mezi nejčastější psychické problémy, které tato nemoc může vyvolat, patří zvýšená úzkost, deprese, sociální stažení, agresivita, špatné vztahy a slabé školní výkony. U rodičů postižených dětí se objevují úzkosti a nadměrné pocity odpovědnosti a viny za stav svého dítěte. Důkazy klinické úzkosti a deprese u dětí zůstávají nejasné příčiny. Některé děti vykazují vysokou míru depresí, zatímco u jiných se nepodařilo prokázat významné hladiny depresí ve srovnání se zdravými vrstevníky a s dětmi trpícími jiným chronickým onemocněním. Nicméně u pacientů se srpkovitou anémií se běžně objevuje nízké sebevědomí a pocity beznaděje v důsledku časté bolesti, hospitalizace a přerušování školní docházky u dětí a případně zaměstnání u dospělých. Tyto projevy naznačují depresivní symptomy a hematolog by je neměl přehlížet.

U pacientů může nastat významné neuropsychologické zhoršení v důsledku komplikací mozkocévních příhod u dětí se srpkovitou anémií. Obecně platí, že jsou děti

ohroženy z hlediska vzdělání, protože může dojít ke kognitivnímu a intelektuálnímu zhoršení oproti zdravým vrstevníkům. Děti mohou trpět různými problémy při čtení a v počítání. Studie neuropsychologických komplikací u dospělých jsou omezené, ačkoli byla např. prokázána demence.

16. Diferenciální diagnóza

Následující informace o diferenciální diagnóze byly zpracovány podle knihy Klinische Hämatologie (Begemann a kol. 1986) a článku Sick cell anemia differential diagnoses (Maakaron a kol. 2013).

Stavu pacienta se srpkovitou anémií by mohly odpovídat i jiná onemocnění např. srdeční choroby, septická artritida, sepse, infekce horních dýchacích cest, svalová dystorfie, lupus erythematoses, polycytemia vera, dětská obrna, encefalitida, náhlá příhoda břišní a revmatická horečka.

Příznaky jako je dušnost a bušení srdce lze snadno zaměnit za selhání srdce. Septická artritida většinou obdobně jako srpkovitá anémie vyvolává postižení kyčelního a kolenního kloubu, objevují se také bolesti a otoky kloubů. Otoky a bolesti kloubů se taktéž objevují i u nemoci lupus erythematoses. V případě polycytemie vera se objevuje stejně jako u srpkovité anémie leukocytóza a často dochází k trombózám. Vzhledem k tomu, že srpkovitou anémií často doprovází infekce, lze tuto chorobu snadno zaměnit za sepsi organismu, kdy může dojít k multiorgánovému selhání. Náhlou příhodou břišní nebo průjem téměř vždy doprovází leukocytóza. Bolest kloubů společně se srdečními poruchami a horečkou mohou vést k záměně s revmatickou horečkou. Dále může být obtížné rozlišit neurologické poruchy, které mohou připomínat dětskou obrnu nebo encefalitidu.

Mezi nemocí, které vykazují podobné symptomy jako srpkovitá anémie, můžeme zařadit i Gaucherovu chorobu. Způsobuje rozšíření dřevné dutiny a infarkt kostí. Ale na rozdíl od srpkovité anémie způsobuje splenomegalii.

17. Léčba srpkovité anémie

Cílem léčby je dostat pod kontrolu symptomy a omezit počet krizí. Pacienti se srpkovitou anémií potřebují neustálou léčbu, i když zrovna neprochází bolestivou krizí. Tato péče je nejlepší ve specializovaných klinikách, kde je mnoho pacientů se srpkovitou anémií. Mezi základní léky můžeme zařadit kyselinu listovou, která pomáhá vytvářet nové červené krvinky a analgetika, tlumící bolest. Důležitá je také dostatečná hydratace.

17.1 Transplantace krvetvorných buněk

Následující informace byly zpracovány podle publikace The management of sickle cell disease (National Institutes of Health 2002).

Transplantace krvetvorných buněk má léčebný potenciál pro široké spektrum genetických poruch, včetně srpkovité anémie. Cílem je odstranění srpkovitých erytrocytů a jejich nahrazení krvetvornými pluripotentními kmenovými buňkami od dárce, které neprodukuje žádný hemoglobin S. Tělo dárce by tedy mělo začít vytvářet normální hemoglobin. Díky transplantaci lze předcházet vážným komplikacím srpkovité anémie, ale existuje zde také riziko závažných nežádoucích účinků po transplantaci. Pro transplantaci jsou kmenové buňky obvykle převzaty od zdravého sourozence. Proto neexistují žádné kontrolované studie, které podporují tuto možnost léčby pro pacienty se srpkovitou anémií. Nicméně s vývojem nových léčebných postupů, které předcházejí a léčí reakci štěpu proti hostiteli a reakci hostitele proti štěpu, je pravděpodobné, že bude mít transplantace větší význam pro vybrané pacienty se srpkovitou anémií.

První publikované zprávy o transplantaci krvetvorných buněk u pacientů se srpkovitou anémií, zahrnovaly pacienty, kteří měli jiné hematologické nebo genetické poruchy, a ty byly primárním znamením pro transplantaci. Díky tomu jsme se dozvěděli, že dochází také k odstranění srpkovitých buněk. Bylo také zjištěno, že děti mohou dosáhnout kvalitních výsledků ve srovnání s dospělými pacienty. U dětí se předpokládá, že nemají takové poškození orgánů jako dospělý pacient se srpkovitou anémií a také u nich dochází k menšímu riziku komplikací spojených s transplantací.

Transplantace kostní dřeně se používá jen zřídka, protože jen málo dětí splňuje náročná kritéria, a najít odpovídajícího dárce nemusí být možné. Pokud pacient podstoupí

transplantaci, výzkumy prokazují, že více než 90 % pacientů přežije. U 10 % pacientů dojde k recidivě srpkovité anémie. Většina pacientů po transplantaci zůstává neplodná. Růst po transplantaci je u většiny pacientů normální nebo zrychlený.

17.2 Transfuze

Informace o transfuzi byly zpracovány podle článků *Managing sickle cell disease* (Claster a kol. 2003) a *Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy* (Harmatz a kol. 2000).

Klíčovou součástí komplexní péče o pacienty se srpkovitou anémií je transfuzní terapie. Představuje účinnou léčbu pro mnoho závažných komplikací. Možnost transfuze by však měla být zvážena hematologem. Terapie zvyšuje kapacitu přenosu kyslíku v krvi zvýšením hladiny hemoglobinu a snižuje procento srpkovitých buněk. Při zvýšení koncentrace hemoglobinu na více než 110 g/l může dojít ke zvýšené viskozitě krve. Pokud je hladina hemoglobinu nižší než 80 nebo 90 g/l je nejlepším řešením přímá transfuze, kdy je pacientovi podána jednotka krve bez odstraněných srpkovitých buněk. Pokud je koncentrace hemoglobinu vysoká, je výhodnější použít výměnnou transfuzi. Tento postup může být proveden ručně nebo pomocí automatické výměny červených krvinek a má za následek snížení množství srpkovitých buněk a zachování viskozity krve. Transfuzí by neměly být léčeny ustálené stavy anémie, nekomplikované bolestivé epizody a menší operace. Naopak jasně náznaky pro terapii je akutní hrudní syndrom, srdeční selhání, syndrom multiorgánového selhání, cévní mozková příhoda, splenická sekvestrace a aplastická krize.

Krev použita na transfuzi by měla být otestována na vedlejší antigeny systému Kell a Rh faktoru. Provádí se také rutinní screeningový test na srpkovité buňky, který zajistí, že pacient nedostane krev kontaminovanou srpkovitými erytrocyty. Následuje i screeningový test na infekční nemoci.

Transfuze s sebou nese ale jistá úskalí. U pacienta může dojít k přetížení železem, které je spojeno s významnou mortalitou a morbiditou. Přetížení železem vede např. k endokrinním poruchám a kardiomyopatii. Poškození jater bývá jen mírné a se zvýšeným jaterním železem je spojena i splenektomie. Bylo zjištěno, že sérový feritin není přesný pro sledování přetížení železem. Pro tyto účely jsou použity jaterní bioptické vzorky, pomocí kterých lze snadno detekovat míru přetížení železem. Pacienti, kteří mají více než 7 mg/g suché hmotnosti železa, potřebují chelataci.

17.3 Penicilin

Děti se srpkovitou anémií mají větší náchylnost k bakteriálním infekcím, zejména k těm, které způsobuje bakterie *Streptococcus pneumoniae*. Pneumokoková očkování a každodenní podávání penicilinu výrazně snížila úmrtnost spojenou s pneumokokovou infekcí u těchto dětí. Děti mladší pěti let by měly dostávat 125 mg penicilinu dvakrát denně, a dávka by měla být po pátém roku života dítěte zvýšena na 250 mg dvakrát denně. Pokud jsou pacienti alergičtí na penicilin, mohou dostávat erythromycin.

Děti trpící opakovanými invazivními pneumokokovými infekcemi by měly dostávat penicilin na dobu neurčitou (Cober a kol. 2010).

17.4 Hydroxyurea

Hydroxyurea zvyšuje syntézu fetální hemoglobinu a může zlepšit klinický průběh některých dospělých pacientů se srpkovitou anémií. Zvýšený HbF je spojen s menším počtem srpkovitých událostí a s méně dlouhodobými komplikacemi. Jedinci se srpkovitou anémií a zvýšenou hladinou hemoglobinu F mají větší pravděpodobnost, že povedou jednodušší život. Když byla hydroxyurea prvně použita jako cytostatikum, způsobila inhibici syntézy DNA a byla spojena se zvýšenou hladinou HbF. Hydroxyurea také zlepšuje hydrataci srpkovitých erytrocytů a přilnavost červených krvinek na endoteliální buňky. Klinické studie prokázaly, že hydroxyurea snižuje četnost bolestivých epizod a stejně tak i délku hospitalizace. Maximální tolerovaná dávka je 35 mg/kg denně. Toxické účinky jsou mírné a přechodné a zahrnují neutropenii, anémii, trombocytopenii, elevaci jaterních enzymů a nevolnost.

Dlouhodobá ochrana a účinnost hydroxyurey byla zkoumána jak u dětí, tak u dospělých se srpkovitou anémií. U dospělých byla prokázána nižší úmrtnost a to i v případě, že hydroxyureu přestali užívat. Nebyly prokázány žádné významné dopady na růst a vývoj dětí. Riziko malignit při dlouhodobém používání zůstává nejisté (Thompson 2006, Ferster 1996).

17.5 Experimentální léčba

17.5.1 Oxid dusnatý

Nedávné studie ukazují, že až 50 % pacientů se srpkovitou anémií trpí endoteliální dysfunkcí, kvůli zhoršené biologické dostupnosti endogenního oxidu dusnatého. Tato pozorování naznačují, že terapie zaměřená na obnovení oxidu dusnatého by se mohla ukázat jako prospěšná. Oxid dusnatý indukuje koordinovaný program buněčných událostí, které podporují krevní oběh, a to především potlačením shlukování krevních destiček a sekrecí prokoagulačních bílkovin (Mack a kol. 2006). Delší léčba inhalací oxidu dusnatého má za následek rychlé a značné rozšíření cév a celkové zlepšení okysličení organismu. Časná inhalace oxidu dusnatého může snížit výskyt akutního hrudního syndromu nebo alespoň snížit potřebu agresivní léčby jako je transfuze nebo mechanická ventilace (Atz a kol. 1997).

17.5.2 Genová terapie

Jako první, pro které jsme si mohli představit genovou terapii, byly právě nemoci způsobené poruchou v hemoglobinu (Steinberg a kol. 2001).

Nový přístup k terapii ukázal např. tým doktora Le Boulcha, který vyjmul kostní dřev z myši se srpkovitou chorobou, izoloval kmenové buňky a vložil do nich nový anti-srpkovitý gen. Když byly geneticky modifikované kmenové buňky vloženy zpět do myši, začaly produkovat zdravé, kulaté červené krevní buňky. Ačkoli je mutantní gen stále v kmenových buňkách přítomen, nový gen je schopen odolávat jeho efektům a produkovat zdravé buňky. Jedním z největších problémů, kterému museli výzkumníci čelit je jak dostat terapeutický gen do dostatečného množství buněk. Tým tuto překážku vyřešil pomocí upravené verze viru HIV, který dopravil terapeutický gen do kmenových buněk. Deset měsíců po přijmutí modifikované kmenové buňky mělo asi 99 % erytrocytů anti-srpkovitý gen. Pokud chtějí výzkumníci provést genovou terapii pro lidskou formu srpkovité anémie, musí nejdříve prokázat, že virus podobný HIV je pro lidstvo bezpečný a také najít způsob jak se zbavit kmenových buněk, které nepřijmou terapeutický gen (Trivedi 2001).

Další, kdo se genovou terapií zabýval, je tým vědců z amerického Bostonu, kterým se povedlo pozměnit syntézu hemoglobinu u myši, tak aby vytvářel více hemoglobinu F. Právě

tuto změnu vyvolává transkripční faktor BCL11A, který způsobuje zvýšenou produkci HbF a snižuje počet srpkovitých buněk a tím by se měl i zlepšit fenotyp pacientů se srpkovitou anémií. Díky tomuto faktoru došlo u hladiny HbF k pěti až dvaceti násobnému zvýšení. V budoucnu by tedy mělo dojít k zlepšení klinických příznaků, které srpkovitá anémie vyvolává (Renella a kol. 2012).

18. Diskuze

Srpkovitá anémie je dědičné onemocnění, které se dědí autosomálně recesivní cestou. Je až paradoxní, že tuto chorobu, kterou trpí tisíce lidí po celém světě, způsobuje jediná záměna aminokyseliny. Toto jediné nahrazení kyseliny glutamové valinem způsobí, že červené krvinky, které by u zdravého člověka měly mít normální kulatý tvar, dostávají podobu srpku. Klinické příznaky se objevují pouze u pacientů, kteří od svých rodičů zdědili recesivní formu srpkovitého genu, tedy u homozygotů. U heterozygotů, u kterých v krevním oběhu najdeme jak hemoglobin S, který způsobuje srpkovitost erytrocytů, ale i normální hemoglobin A, se komplikace vyskytují jen velmi ojediněle.

Srpkovité erytrocyty, které se svými vlastnostmi značně liší od těch zdravých, způsobují celou řadu komplikací. Mezi asi nejčastější komplikaci patří vazookluzivní krize, jinak se jí také může říkat bolestivá krize, která má za následek místní ucpání cév srpkovitými buňkami. Dochází tedy k nedostatečnému okysličování některých orgánů popřípadě i kostí a svalů, které vede k následnému poškození. Mezi další krize, které srpkovitá anémie vyvolává, patří např. aplastická krize, která je způsobena lidským parvovirem B19, nebo krize splenické sekvestrace, kdy dochází k uvolnění velkého množství krve ze sleziny. Srpkovitá anémie vykazuje velké množství různých klinických problémů. Mezi první příznaky, které se objevují u kojenců, můžeme zařadit syndrom „ruka-noha“. Srpkovité erytrocyty dále způsobují např. poruchy centrální nervové soustavy, akutní hrudní syndrom, který je častou příčinou hospitalizace, v dospělosti se často vyskytují problémy spojené s kostmi a klouby, asi nejčastěji pacienty postihuje osteonekróza. Mezi další komplikace můžeme zařadit bércové vředy, priapismus nebo oční postižení. Pacienti netrpí pouze fyzickými problémy, ale jsou také postiženi z psychického hlediska. Často se straní od kolektivu a trpí depresemi. Četné pobyty v nemocnici přinášejí u dětí problémy se školní docházkou a u dospělých se zaměstnáním.

Výskyt srpkovité anémie je největší na africkém kontinentě, ale vyskytuje se i v jiných oblastech. Ve spoustě zemí je to naopak téměř neznámá choroba, jako třeba v České republice. Je zajímavé, že oblasti, kde se objevuje malárie, se značně překrývají s oblastmi výskytu srpkovité anémie. Další zajímavostí je, že jedinci, kteří nesou srpkovitý gen v heterozygotní formě, jsou do určité míry chráněni před parazitem způsobující malárii. Díky tomuto jevu si srpkovitá anémie udržuje stále vysokou frekvenci výskytu v těchto oblastech.

Od objevení srpkovité anémie J. Herrickem se výrazně zlepšily možnosti léčby. Zvýšila se i průměrná doba přežití. Dnešní pacienti se průměrně dožívají 45 let. Bolesti, které tato choroba způsobuje, jsou utišovány především analgetiky. Za nejúčinnější léčbu se v současné době považuje transplantace krvevorných buněk. Naneštěstí tento způsob léčení nelze provést u každého. Najít vhodného dárce je ve většině případů obtížné, ne-li nemožné. Využívá se tedy i jiných prostředků, které alespoň mírní příznaky této nemoci. Je to např. krevní transfuze, nebo léčba pomocí hydroxyurey, která zvyšuje hladinu fetálního hemoglobinu, a tak zlepšuje klinické příznaky. V současné době se objevuje i experimentální terapie, například do genové terapie se vkládá hodně nadějí. Zatím jsou tyto metody ve fázi testování na modelových zvířatech, ale snad budeme moci v budoucnu srpkovitou anémii léčit pomocí „opravy genů“.

19. Závěr

Ve své bakalářské práci se zabývám závažnou chorobou, která nese název srpkovitá anémie. Tuto nemoc nelze brát na lehkou váhu, a jelikož se svými jednotlivými symptomy podobá i jiným chorobám, může být pro lékaře nejen ve střední Evropě obtížné stanovit správnou diagnózu. Výskyt této choroby je sice především zaměřen na africký kontinent, ale vzhledem k tomu, že migrace obyvatel se stále zvyšuje, je důležité, aby se srpkovitá anémie dostala do podvědomí lékařů i v zemích, kde se tato choroba běžně nevyskytuje a umožnila jim tak poskytnout dostatečnou péči pro postižené pacienty.

20. Seznam použité literatury

Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W (2001). American Society of Hematology Education Program 1: 31 – 46.

Almeida A, Roberts I (2005) Bone involvement in sickle cell disease. British Journal of Haematology 129: 482 – 490.

Anie KA (2005) Psychological complication in sickle cell disease. British Journal of Haematology 129: 723 – 729.

Ataga KI, Orringer EP (2000) Renal Abnormalities in Sickle Cell Disease. American Journal of Hematology 63: 205 – 211.

Atlasdermatologico.com.br – Sickle cell anemia – leg ulcers, staženo z: http://www.atlasdermatologico.com.br/listar.asp?acao=mostrar&arquivo=sickle_cell_anemia-leg_ulcer1.JPG, 28. 3. 2013.

Atz AM, Wessel DL (1997) Inhaled Nitric Oxide in Sickle Cell Disease with Acute Chest Syndrome. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, Inc. 87: 988 – 990.

Babycentre, Sickle cell in pregnancy (2010), staženo z: <http://www.babycentre.co.uk/a1040445/sickle-cell-in-pregnancy>, 15. 4. 2013.

Begemann H, Rastetter H (1986) Klinische Hämatologie. Georg Thieme Verlag. Stuttgart: 261 – 269.

Boctor AN, Uehlinger J (2002) Malaria and Sickle Cell Disease. *The New England Journal of Medicine* 347.

Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR (2006) Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood* 108: 2923 – 2927.

Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Levy PS (1994) The Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease: Incidence and Risk Factors. *Blood* 84: 643 – 649.

Claster S, Vichinsky EP (2003) Managing sickle cell disease. *British Medical Journal* 327: 1151 – 1155.

Cober MP, Phelps SJ (2010) Penicillin Prophylaxis in Children with Sickle Cell Disease. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 15: 152 – 159.

Covitz W, Espeland M, Gallagher D, Talner N (1995) The Heart in Sickle Cell Anemia. *Chest* 108: 1214 – 1219

Češka R a kol. (2010) *Interna. TRITON*. Praha 10: 671 – 672.

Ebert EC, Nagar M, Haqspiel KD (2010) Gastrointestinal and Hepatic Complications of Sickle Cell Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 8: 483 – 489.

Ferster A, Vermylen C, Cornu G, Sariban E (1996) Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood* 88: 1960 – 1964.

Finkel M (2007) Malaria. *National Geographic*, staženo z: <http://ngm.nationalgeographic.com/2007/07/malaria/finkel-text>, 20. 3. 2013.

Friedmann B (1994) *Hematologie v praxi*. Galém. Praha: 102 – 105.

Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, Vichinsky E (2000) Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 96: 76 – 79.

Health-7.com – red blood cell, staženo z: <http://health-7.com/Atlas%20of%20Pediatric%20Physical%20Diagnosis/Red%20Blood%20Cell/11>, 7. 4. 2013.

Heegaard ED, Brown KE (2002) Human Parvovirus B19. *Clinical Microbiology Reviews* 15: 485 – 505.

Chambers K Scooter De Montfort University Leicester (2011), UK staženo z: <http://www.sicklecellanaemia.org/OER/article.php?id=147>, 6. 4. 2013.

IGenetics (2010) staženo z: http://www.mun.ca/biology/scarr/iGen3_04-08,10.html, 8. 4. 2013.

Jastaniah W (2011) Epidemiology of sickle cell disease in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine* 31: 289 – 293.

King L, Fraser R, Forbes M, Grindley M, Ali S, Reid M (2007) Newborn sickle cell disease screening: the Jamaican experience (1995 – 2006) 14: 117 – 122.

Langmaier M a kol. (2009) Základy lékařské fyziologie. Grada Publishing, a.s. Praha 7: 45.

Lerma EV (2012) Renal Manifestations of Sickle Cell Disease staženo z: <http://emedicine.medscape.com/article/1957952-overview#a1>, 20. 3. 2013.

Lionnet F, Hammoundi N, Haymann JP (2012) Hemoglobin SC disease complitations: a clinical study of 179 cases. Haematologica 97: 1136 – 1141.

Maakaron JE (2013) Sickle Cell Anemia Differential Diagnoses, staženo z: <http://emedicine.medscape.com/article/205926-differential>, 29. 3. 2013.

Mack AK, Kato GJ (2006) Sickle cell disease and nitric oxide: A paradigm shift?. National Center for Biotechnology Information 38: 1237 – 1243.

Malaria atlas project – Mean estimates of sickle haemoglobin allele frequency map in 2010 globally, staženo: http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/sickle-cell/HbS_freq/world/, 9. 4. 2013.

Medindia.net – Sickle cell anemia – Causes – Symptoms – Diagnosis – Treatment – Prognosis, staženo z: <http://www.medindia.net/patients/patientinfo/sickle-cell-anemia.htm>, 10. 4. 2013.

Mehta A, Hoffbrand V (2007) Haematology at a Glance. Blackwell Publishing Ltd. Oxford UK: 34 – 43.

Meshikhes WN Al~Faraj AA (1998) Sickle cell disease and the general surgeon. The Royal College of Surgeons of Edinburgh 43: 73 – 79.

Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg MH, Ballas SK (2010) Leg ulcers in sickle cell disease. American Journal of Hematology 85: 831 – 833

Mitchell BL (2007) Sickle cell trait and sudden death-bringing it home. Journal of The National Medical Association 99: 300 – 305.

NIH Medline Plus (2011) staženo z: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/magazine/issues/winter11/articles/winter11pg21.html>, 5. 4. 2013.

Nolan VG, Wyszynsky DF, Farrer LA, Steinberg MH (2005) Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease. Blood 106: 3264 – 3267.

Odièvre MH, Verger E Elion J (2011) Pathophysiological insight in sickle cell disease. Indian Journal of Medical Research 134: 532 – 537.

Okpala I (1998) The management of crisis in sickle cell disease. European Journal of Haematology 60: 1 – 6.

OrthoInfo - Osteonecrosis of the hip, staženo z: <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=a00216>, 10. 4. 2013.

Panepinto JA, O'Mahar KM, DeBaun MR, Scott JP (2005) Health-related quality of life in children with sickle cell disease: child and parent perception. *British Journal of Haematology* 130: 437 – 444.

Peterson JM (2009) *Sickle cell anemia*. The Rosen Publishing Group. NY: 7 – 10.

Pierce EC (2007) How Sickle Cell Trait Protects Against Malaria. *Medical Journal of Therapeutics Africa* 1: 61 – 62.

Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF (1994) Mortality in Sickle Cell Disease – Life Expenctancy and Risk Factors for Early Death. *The New England Journal of Medicine* 330: 1639 – 1644.

Pritchard DJ, Korf BR (2007) *Základy lékařské genetiky*. Galém. Praha.: 64.

Radiographics – Sickle cell anemia (2001) staženo z: <http://radiographics.rsna.org/content/21/4/971/F7.expansion.html>, 8. 4. 2013.

Reid CD, Characbe S, Lubin B (1995) *Management and Therapy of Sickle Cell Disease*. DIANE Publishing. p. 126.

Reindorf AC, Nwaneri RU, Worrell RG, Uzoma C (1990) The signifkance of gallstones in children with sickle cell anemia. *Journal of The National Medical Association* 82: 645 – 650.

Renella R, Perlov A, Harris CE, Williams DA (2012) Hematopoietic SIN Lentiviral Micro RNA-Mediated Silencing of BCL11A: Pre-Clinical Evidence for a Sickle Cell Disease Gene-Therapy Trial. 54th annual meeting of the American Society of Hematology.

Roberts I, Montalembert M (2007) Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenges for hematologists in Europe. *Haematologica* 92: 865 – 871.

Silbernagl S, Lang F (2012) Atlas patofyziologie. Grada Publishing, a.s. Praha 7: 34 – 36.

Smith H (2009) Current therapy in pain. Saunders Elsevier. Philadelphia, PA: 349 – 350.

Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Ohene-Frempong K (2004) Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 103: 422 – 427.

Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL (2001) Disorders of Hemoglobin. Cambridge University Press. UK: 494 – 895.

Stopmalarianow.org – Malaria Facts, staženo z: http://www.stopmalarianow.org/malaria_facts_transmission.html, 8. 4. 2013.

Šrám R (1987) Dědičnost a člověk. Státní pedagogické nakladatelství. Praha.: 154 – 161.

The Management of Sickle Cell Disease, (2002) - Hematopoietic Cell Transplantation, staženo z: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf, 28. 3. 2013.

Thomson AA (2006) Advances in the Managing of Sickle Cell Disease. *Pediatric Blood Cancer* 46: 533 – 539.

Trivedi BP (2001) Gene Therapy Used to Treat Sickle Cell Disease in Mice. *National Geographic*, staženo z: http://news.nationalgeographic.com/news/2001/12/1213_TV_sickle.html, 25. 3. 2013.

Verduzco LA, Nathan DG (2009) Sickle cell disease and stroke. *Blood* 114: 5117 – 5125.

Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Nickerson B (1997) Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease: Clinical Presentation and Course. *Blood* 89: 1787 – 1792.

Williams NT (2006) Human red blood cell polymorphisms and malaria. *Current Opinion in Microbiology* 9: 388 – 394.