

Cievne aspekty hemoglobinopatie S

doc. MUDr. Viera Fábryová, CSc., mim. prof.

Hematologická ambulancia, Nemocnica Svätého Michala, a. s., Bratislava

Závažné hemoglobinopatie, hlavne kosáčiková anémia a talasémia major, sú zriedkavé genetické choroby krvi, s ktorými sa každý rok rodí vo svete viac ako 300 000 novorodencov. Endemické oblasti pre výskyt týchto chorôb sú oblasť Stredozemného mora, Afrika a Ázia. Avšak v súčasnosti sa vďaka prílivu emigrantov z týchto krajín stále viac vyskytujú aj v Európe. Svetová zdravotnícka organizácia a Európska sieť pre zriedkavé a vrodené anémie (ENERCA) upozorňujú na nutnosť cielených a rozsiahlych zdravotníckych opatrení v európskych krajinách. Pre kosáčikovú anémiu je typická chronická hemolytická anémia, ale najvážnejšie prejavy sú vazookluzívne krízy s obliteráciou splanchnických a mozgových ciev. Laboratórne testy na diagnostiku hemoglobínu sú aktuálne už aj u nás.

Kľúčové slová: hemoglobín S, kosáčiková anémia, vazookluzívne krízy, ENERCA.

Vascular aspects of the hemoglobinopathy S

Major haemoglobinopathies, mainly sickle cell disease and thalassaemia major are rare genetic blood disorders that affect more than 300,000 newborns every year worldwide. These disorders are endemic in the Mediterranean, Africa and Asian regions. Due to emigration from these countries they are currently the most rare diseases of genetic origin in Europe. The WHO and European Network for rare and congenital anaemias (ENERCA) draw attention to the targeted and comprehensive policy measures in all European countries. For sickle cell disease is typical chronic hemolytic anaemia but the most serious clinical symptoms are vaso-occlusive crisis in splanchnic and cerebral blood vessels. Lab tests for the diagnostic of the haemoglobin S are already actual in our country, too.

Key words: haemoglobin S, sickle cell anaemia, vaso-occlusive crisis, ENERCA.

Prvé správy o kosáčikovej anémii prišli začiatkom 20-teho storočia z USA (Herrick 1910; Emmel 1917; Hahn a Gillespie 1927). Autori prác si všimli, že kosáčikovanie erytrocytov sa objavovalo v hemolyzáte pacientovej krvi, keď bol vystavený nedostatku O_2 a tvar erytrocytov sa vrátil do konkávneho tvaru znova po dodaní O_2 . Dôležitý objav bol tiež v roku 1946, keď Beet zistil, že v kosáčikových erytrocytoch sa vyskytovalo menej mikroorganizmov *Plasmodium falciparum* než v zdravých erytrocytoch. To viedlo k domnienke, že kosáčikovanie erytrocytov má ochranný vplyv proti uvedenému parazitu (1). Napokon roku 1949 Pauling zistil, že hemoglobín S (Hb S) v elektroforéze hemoglobínu (ELFO Hb) má inú pohyblivosť ako hemoglobín A. Neskôr sa dokázalo, že hemoglobín S vzniká výmenou jedinej aminokyseliny v jeho beta-globínovom reťazci a že existuje heterozygotná forma choroby (heterozygot sickle trait, Hb S) a homozygotná forma, kosáčiková anémia (Hb SS).

Fenomén kosáčikovania erytrocytov sa medzitým zistil pri viacerých poruchách hemoglobínu. Preto vznikol termín „kosáčikové choroby“ (sickle cell diseases), ktorý sa dnes používa pre skupinu hemoglobinopatií s uvedenou anomáliou tvaru erytrocytov. Ide hlavne o homozygotnú kombináciu Hb SS alebo Hb S v kombinácii s iným mutovaným beta-globínovým reťazcom – hemoglobín SC (kombinácia s hemoglobínom C) alebo hemoglobín S-beta-talasémia (kombinácia s beta-talasémiou).

Hemoglobinopatia S

Incidencia. Najvyšší výskyt choroby je v Afrike, kde sa hemoglobín S vyskytuje u 20 – 40 % obyvateľstva, u Afroameričanov je to približne 12 %. Homozygotná forma hemoglobínu SS sa u tejto etnickej skupiny v USA objavuje 1 : 375 pôrodov. Okrem Afriky sa mutácie hemoglobínu S nachádzajú na blízkom a strednom Východe, v Indii, okolo Stredozemného mora (2, 3), ale aj v karibskej oblasti, v Strednej a Južnej Amerike (4).

Etiológia a patofyziológia. Mutácia pre hemoglobín S vzniká na úrovni DNA pre beta-reťazec na krátkom ramene 11. chromozómu, kde nastáva výmena báz GAG - > GTG. Táto mutácia spôsobí v beta-globínovom reťazci zmenu na 6. pozícii – kyselina glutamová sa vymení za valín (alfa2beta2^{Glu-Val}). Táto jednoduchá výmena má závažné následky. Keďže kyselina glutamová je polárna hydrofilná a má negatívny elektrický náboj, zatiaľ čo valín je nepolárny hydrofóbny a má pozitívny náboj, zmení sa štruktúra hemoglobínovej molekuly (5, 6, 7). Hemoglobín sa stáva citlivý na nedostatok O_2 . Keď je hemoglobín S oxygenovaný, ostáva v solubilnej forme podobne ako hemoglobín A a erytrocyt si udržiava svoj bikonkávny tvar. Pri deoxygenácii sa však hemoglobín S stáva menej solubilný, tvorí z hemoglobínu mikrotubulárne reťazce v helickéj štruktúre a polyméry, tvar erytrocytu sa predlžuje a vytvára kosáčiky. U homozygotov sa tento proces začína, už keď klesá hodnota saturácie hemoglobínu kyslíkom pod

Vask. med., 2014, 6(2): 73–77

85 %, u heterozygotov až pri poklese pod 40 percent. Navyše, pri poklese tlaku O_2 je znížený aj pH a zvyšuje sa obsah 2, 3 difosfoglycerátu v erytrocyte. V prípade spomaleného toku krvi sa predlžuje fáza deoxygenácie. Nízke pH mikroprostredia znižuje afinitu hemoglobínu ku O_2 , čo ďalej napomáha kosáčikovaniu erytrocytov. Napokon dôjde k oklúzii kapilár a arteriol s infarktami v okolitom tkanive.

Vznik vazooklúzie ukazuje schéma 1.

Kosáčikovanie erytrocytov sa deje v dvoch formách: reverzibilnej a ireverzibilnej (8).

Reverzibilná forma podlieha uvedenej zmene tvaru počas oxygenácie a deoxygenácie. Vo fáze oxygenácie pri normálnych reologických pomeroch vycestujú erytrocyty do kapiláry, kde sa pri poklese pO_2 zmení konkávny tvar na kosáčikový a dôjde k oklúzii cievy.

Ireverzibilná forma je stav, keď sa už erytrocyty nedokážu vrátiť do normálneho tvaru a trvale ostávajú v kosáčikovej forme nezávisle od obsahu O_2 alebo polymerizácie hemoglobínu. Takéto bunky sú hneď rozpoznané v slezine, kde sa zachytia a degradujú. Odstránením z cirkulácie sa znemožní ich vstup do mikrocirkulácie, a tým aj oklúzia kapilár.

V procese kosáčikovania erytrocytov zohrávajú úlohu ešte ďalšie faktory. Polymerizovaný hemoglobín S aktivuje membránové kanály nazvané P_{sickle} , ktoré sú v normálnych erytrocytoch uzavreté. Membránové kanály sa otvárajú, keď tlak O_2 klesne pod 50 mm Hg. Ich otvorenie

umožní vstup Ca^{2+} do bunky, čím sa aktivujú ďalšie, tzv. Gardosove kanály. Tie naopak umožňujú výstup K^+ von z bunky spolu s výstupom Cl^- iontu, aby sa udržala rovnováha v elektrických nábojoch (9). Vyčerpáva sa energetická rezerva adenoíntrifosfátu. Z bunky vystupuje aj H_2O , nastáva dehydratácia, zvyšuje sa koncentrácia hemoglobínu S a jeho polymerizácia. Vysvetlenie pre aktiváciu membránových kanálov je pravdepodobne poškodenie vlastnej membrány.

Zmeny postihujú celý rad erytrocytových enzýmov, zvyšuje sa množstvo voľných kyslíkových radikálov a oxidujú sa $-\text{SH}$ skupiny. Lipidová dvojvrstva sa oddeľuje od skeletu membrány, vzniká autooxidácia membrány, pričom sa na ňu viažu imunoglobulíny. Fosfatidylserín, normálne prítomný na vnútornej strane membrány, sa dostáva na vonkajšiu stranu a aktivuje koagulačný systém.

Rozsah zmien je individuálny, závisí od genetických mutácií, ale aj od vonkajších okolností. Z vonkajších faktorov, ktoré vplyvajú na kosáčikovanie erythrocytov sú: pokles tlaku O_2 , stáza krvi v cievach, acidóza, dehydratácia, krvný prietok v mikrocirkulácii, infekcie a chlad.

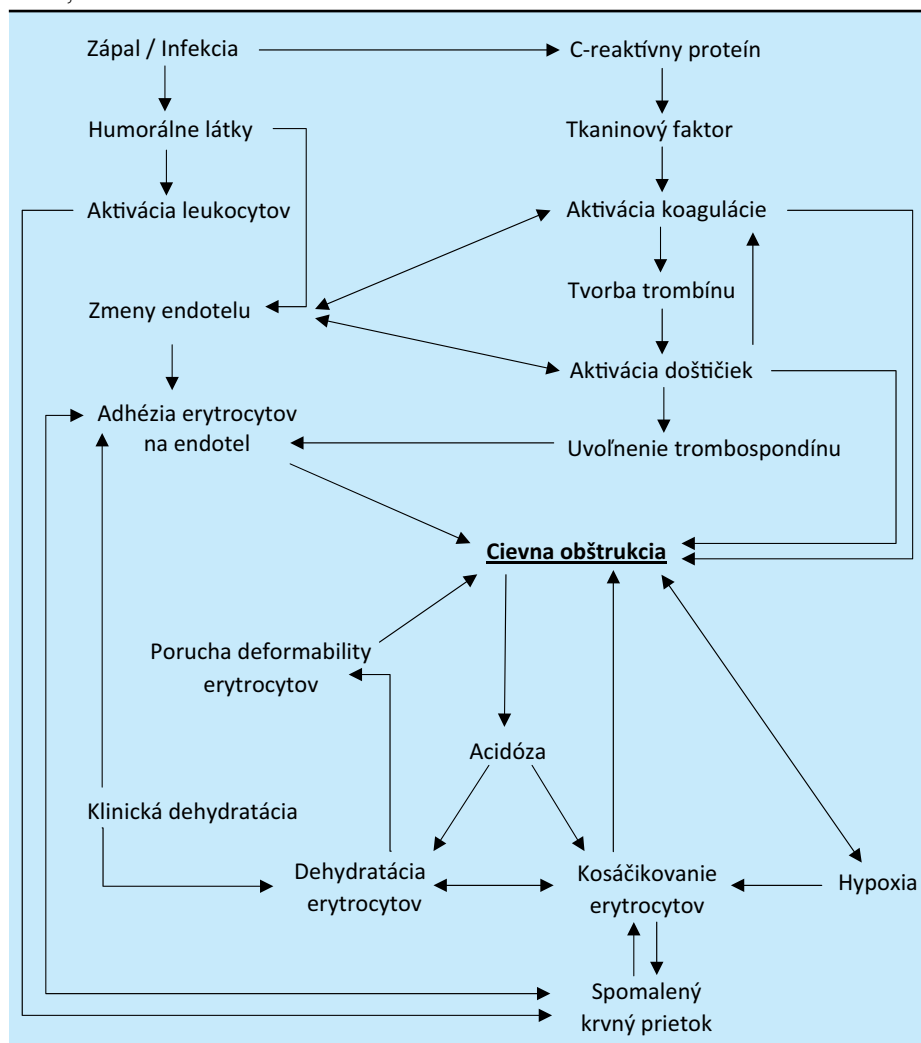
Heterozygotný stav pre Hb S (Sickle cell trait)

Ide o asymptomatickú formu choroby. Jej význam spočíva v tom, že ochraňuje svojich nositeľov pred smrteľnou formou malárie vyvolanú prvokom *Plasmodium falciparum*.

Klinické prejavy. Aj keď sa navonok za bežných okolností choroba neprejavuje, v určitých vyhranených situáciách sa môže objaviť kosáčikovanie erythrocytov, napríklad pri horúčke, hypoxii (pri dlhých cestách lietadlom), pri horelezeckých výkonoch, namáhavom cvičení alebo pri niektorých anestetických postupoch (10). Následkom oklúzie drobných ciev vznikajú infarkty v rôznych orgánoch tela, priapizmus či avaskulárna nekróza kostí. Stav môžu komplikovať sprievodná dehydratácia a acidóza. Zvlášť sú postihnuté obličky, kde je aj za normálnych okolností nižší tlak kyslíka. Prejavuje sa to občasou hematuriou, poruchou koncentrácie moču až nekrozou papily obličky. Tiež u gravidných žien s heterozygotitou pre hemoglobín S sa objavuje bakteriúria až pyelonefritída.

Aj keď zmienené stavy sú zriedkavé, môžu sa prekvapivo vyskytnúť u inak asymptomatického jedinca. V prípade, že obaja rodičia dieťaťa sú heterozygoti pre hemoglobín S, ich dieťa má 25-percentnú pravdepodobnosť, že sa u neho môže objaviť kosáčiková anémia (homozygot SS).

Schéma 1. Vzájomná interakcia rôznych patofyziologických mechanizmov podieľajúcich sa na cievnej obštrukcii



Laboratórne prejavy. Krvný obraz je v norme, veľmi zriedka sa nachádza mikrocytóza alebo terčovité krvinky, prípadne krvinky s naznačenou predĺženou pozdĺžnou osou. Heterozygoti pre hemoglobín S by mali mať z genetického hľadiska 50 % hemoglobínu S a 50 % hemoglobínu A. Väčšinou je však pomer posunutý v prospech normálneho hemoglobínu. Občas je možné pozorovať mierne zvýšenie hemoglobínu A2, hemoglobín F je v norme (11, 12).

Dôkaz na prítomnosť hemoglobínu S sa robí pomocou ELFO hemoglobínu v alkalickom prostredí, prípadne v prítomnosti ďalších patofyziologických hemoglobínov aj pri kyslom pH na citrátovom agare. Ďalšie možnosti dôkazu sú metódou vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie (HPLC) alebo izoelektrické fokusovanie (13, 14). Zvláštnu pozornosť si zaslúži vyšetrovanie novorodeneckých vzoriek, kde prevláda ešte hemoglobín F. Testy je vhodné robiť najskôr až po 6. mesiaci života, keď sa hemoglobín F nahrádza dospelými hemoglobínmi (výnimkou sú skriningové programy). Napokon, identifikácia hemoglobínu S je možná aj imunologickými me-

tódami – namierením špeciálnych protilátok proti sekvenciám aminokyselín v hemoglobíne S (8).

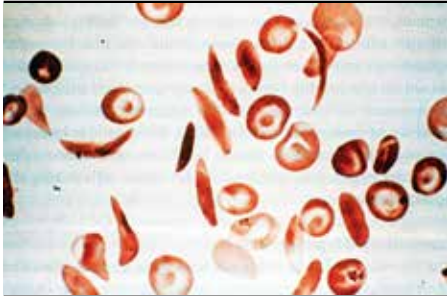
Na stanovenie diagnózy sickle cell trait sa však vyžaduje dôkaz aspoň dvoma metódami (15).

Pri diferenciálnej diagnostike hemoglobínu S je nutné vziať do úvahy, že jeho hodnoty sú znížené aj pri súčasnom deficite železa alebo pri megaloblastovej anémii (6, 7, 16).

V oblastiach s vysokým výskytom patologických hemoglobínov nie je zriedkavosťou kombinácia hemoglobínu S s inými mutáciami. Ide napríklad o kombináciu s alfa-talasémiou, s hemoglobínom H, s beta-talasémiou, delta-beta-talasémiou a štrukturálnymi mutáciami beta-globínového génu. Niektoré kombinácie zlepšujú a iné zhoršujú priebeh ochorenia. Okrem toho sú možné kombinácie aj s poruchami erythrocytovej membrány, napríklad s hereditárnou sférocytózou alebo s poruchami erythrocytových enzýmov (15).

Kombinácie uvedených porúch sa dnes rátajú na stovky, pričom každá má jedinečný klinický a laboratórny obraz závislý od typu a závažnosti genetických porúch (9, 17).

Obrázok 1. Kosáčikové erytrocyty, ojedinele terčovité bunky



Kosáčiková anémia (sickle cell disease)

Klinické prejavy. Kosáčiková anémia je homozygotná forma hemoglobínu S (Hb SS). Po narodení dieťa chráni ešte fetálny hemoglobín F, ktorý pretrváva v prvých týždňoch života (18, 19). Neskorší vývoj je však nepredvídateľný a individuálny a je sprevádzaný rôznymi krízami.

Vazookluzívna kríza. Tento typ je najčastejší. Pri obštrukcii cievy zohráva úlohu nielen kosáčikovanie erytrocytov, ale aj poškodenie endotelu, aktivácia plazmatických faktorov, aktivita leukocytov a trombocytov. Nastáva uzavretie cievy s následnou hypoxiou a infarktom. Pri lokalizácii v splanchnickej oblasti vzniká obraz akútneho brucha. Pri opakovaných infarktoch v slezine sa uzatvoria cievy zásobujúce slezinu a vznikne „autosplenektómia“. Najväznejšia z vazookluzívnych kríz je obštrukcia mozgových ciiev.

Aplastická kríza. Vzniká často po infekcii, keď klesá produkcia krviniek v kostnej dreni, čo sa ako prvé prejaví poklesom počtu retikulocytov. Príčinou môže byť nekróza drene z uvedenej oklúzie zásobných ciiev alebo aj vyčerpanie zásob vitamínov pri hyperplastickej krvotvorbe.

Sekvestračná kríza. Vzniká z náhleho nahromadenia krvi v slezine s prudkým poklesom hemoglobínu v obehu. Stav končí fatálne, ak pacient nedostane okamžite transfúziu.

Hemolytická kríza. Erytrocyty majú skrátené prežívanie. Ak sa náhle rozpadne väčšie množstvo erytrocytov, prejaví sa to ožltnutím pacienta, poklesom hodnôt hemoglobínu a vzrastom počtu retikulocytov, ako aj ďalšími nepriamymi prejavmi hemolýzy (zvýšený bilirubín, spotrebovaný haptoglobín, zvýšená LDH a pod.). Často sú to prvé príznaky nastupujúcej hemolytickej krízy. Naopak, objavenie sa zvýšeného počtu jadrových elementov v periférnej krvi nasledované retikulocytózou a trombocytózou, môže byť prvým signálom zotavovania.

Vývoj a rast detí je spomalený, ako aj nástup puberty, dospelí sa nelíšia od bežnej populácie, v klinickom obraze však majú rôzne orgánové zmeny.

Kostné deformity. Hyperplázia kostnej drene spôsobuje rozšírenie dreňových priestorov a stenčenie kortikalis, ktoré je najlepšie viditeľné na RTG snímke lebky. Na iných miestach môže byť periosteálna reakcia a nepravidelná osteoskleróza. U detí do 4 rokov sa po vystavení chladu objavuje bolestivá daktylitída – bolestivý opuch chrbta rúk a nôh, tzv. syndróm „ruka – noha“, ktorý vedie k nekróze článkov prstov a metakarpálnych kostí. Môže vzniknúť nekróza hlavice femuru z nedostatočného krvného zásobenia. Časté sú vredy na priehlavkových zhyboch. Nebezpečná je infekcia nekrotického tkaniva alebo embolizácia do pľúc, pri ktorej vzniká typický bolestivý syndróm na hrudníku „chest syndrome“.

Urogenitálne komplikácie. V obličke je zvlášť nepriaznivé prostredie pre patologické erytrocyty. Je tu hypoxémia, hyperosmolarita a acidóza. Obštrukcie ciiev môžu viesť k infarktu v medulla renalis. Opakované poškodenie obličkového tkaniva spôsobí jeho deformáciu a stratu funkcie s rozvojom akútnej alebo chronickej obličkovej nedostatočnosti. U mladých mužov sa objavuje ťažko ovplyvniteľný priapizmus.

Postihnutie pečene. Prejavuje sa hepatomegáliou a ikterom. Pri pasáži erytrocytov cez pečňové sínusy, kde je znížený tlak O_2 , sa zachytáva mnoho rigidných kosáčikových erytrocytov, ktoré pohltia makrofágy. Až 50 % pacientov má žlčové kamene. Proces môže viesť k zlyhaniu pečene. Pri opakovaných transfúziách stav komplikuje preťaženie pečene železom.

Kardiopulmonálne komplikácie. Uvedené patofyziologické mechanizmy postihujú aj srdce a pľúca, býva tachykardia z ischémie alebo pri zvýšenej teplote a anémii, krvný tlak je nízky. Časté sú pľúcne infarkty, ktoré môžu viesť k sekvestracii erytrocytov a trombocytov a vzniká pľúcna hypertenzia. Tú zhoršuje aj inaktivácia oxidu dusnatého (NO) reaktívnymi molekulami kyslíka a prítomnosťou voľného hemoglobínu v plazme (20). Súbor uvedených príznakov sa označuje ako „acute chest syndrome“. Prejavuje sa bolesťami na hrudi s dýchavičnosťou, na RTG snímke je obraz „atypickej pneumónie“. Niekedy je ťažko rozlíšiť pneumóniu, embolizáciu alebo infarkt v cievnom zásobení rebier.

Očné komplikácie. Postihnutie ciiev v oku vyúsťuje do rôznych zmien, ako sú artério-venózne aneurizmy, neovaskularizácia, proliferatívne a neproliferatívne procesy. Môže vzniknúť kompresia orbity sprevádzaná horúčkou, cefaleou, pruritom a dysfunkciou očného nervu.

Mozgové komplikácie. Následky sú vždy vážne, objavujú sa ischemické alebo krváca-

vé mozgové príhody s rôznou neurologickou symptomatológiou.

Infekčné komplikácie vznikajú pri celkovej poruche imunity zo zlyhania funkcie sleziny, poruche fagocytózy a komplementového systému. Ako infekčné agens sa uplatňujú pneumokoky, mykoplazmy, stafylokoky, salmonely, parvovírus 19 a ďalšie.

Gravidita je rizikovým stavom, bez preventívnych opatrení je sprevádzaná vysokou úmrtnosťou dieťaťa aj rodičky. Ohrozujú ju rôzne infarkty nielen zo samotnej choroby, ale aj z hyperkoagulačného stavu v gravidite. Objavujú sa krvácania pred a po pôrode, sú časté potraty, predčasná pôroda, pôrod mŕtveho plodu z cievnych uzáverov placenty a ďalšie komplikácie (21).

Laboratórne prejavy. Pri kosáčikovej anémii je prítomná chronická normocytová normochrómna hemolytická anémia. Charakteristickým morfológickým prejavom je kosáčikový tvar erytrocytu (obrázok 1), podľa ktorého choroba dostala svoje meno. Okrem toho sa v krvnom nátere vyskytuje poikilocytóza a anizocytóza, jadrové bunky, ale aj sférocyty, bazofilné bodkovanie, Howellove-Jollyho telieska a polychromázia. Počet retikulocytov je vysoký, dosahuje 10 – 20 percent. Hodnota MCV je v norme. Býva ľahká leukocytóza s neutrofilou a trombocytóza. Ďalej sú prítomné nepriame prejavy hemolýzy (zvýšený nepriamy bilirubín, spotrebovaný haptoglobín). Býva zvýšený aj imunoglobulín A. V kostnej dreni je erytroidná hyperplázia.

Niekedy sa objavuje megaloblastová anémia z deficitu kyseliny listovej. Prípisyje sa nedostatku prívodu folátov v strave pri zvýšenom obrate erythropoézy. V minulosti sa predpokladalo, že kyselina listová má ochranný vplyv na postihnuté erytrocyty, novšími štúdiami sa tento názor nepotvrdil.

Deficit enzýmu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) sa vyskytuje hlavne v staršej populácii erytrocytov, mladé erytrocyty majú G6PD v norme. Avšak v prípade aplastických kríz, keď v cirkulácii pretrvávajú hlavne staršie elementy chudobnejšie na G6PD, hemolýza sa môže objaviť skôr. Koncentrácia sérového erythropoetínu je nižšia, ako by sa očakávalo podľa hodnôt hemoglobínu.

Diagnostika. Jednoduchý dôkaz kosáčikovania erytrocytov je možné vykonať na podložnom sklíčku, keď sa na naň kvapne kvapka vyšetrovanej krvi, pridá sa redukujúca látka (2 % Na-disulfát) a prikryje sa krycím sklíčkikom, prípadne sa ešte zaleje parafínom. Tým sa zamedzí erytrocytom prístup O_2 a pod mikroskopom môžeme pozorovať kosáčikovanie erytrocytov (*deoxygenačný test*).

Obrázok 2. Test solubility hemoglobínu. Hemolyzát vzorky hemoglobínu S vpravo je po vytvorení precipitátov nepriehľadný oproti vzorke s normálnym priehľadným hemolyzátom vľavo



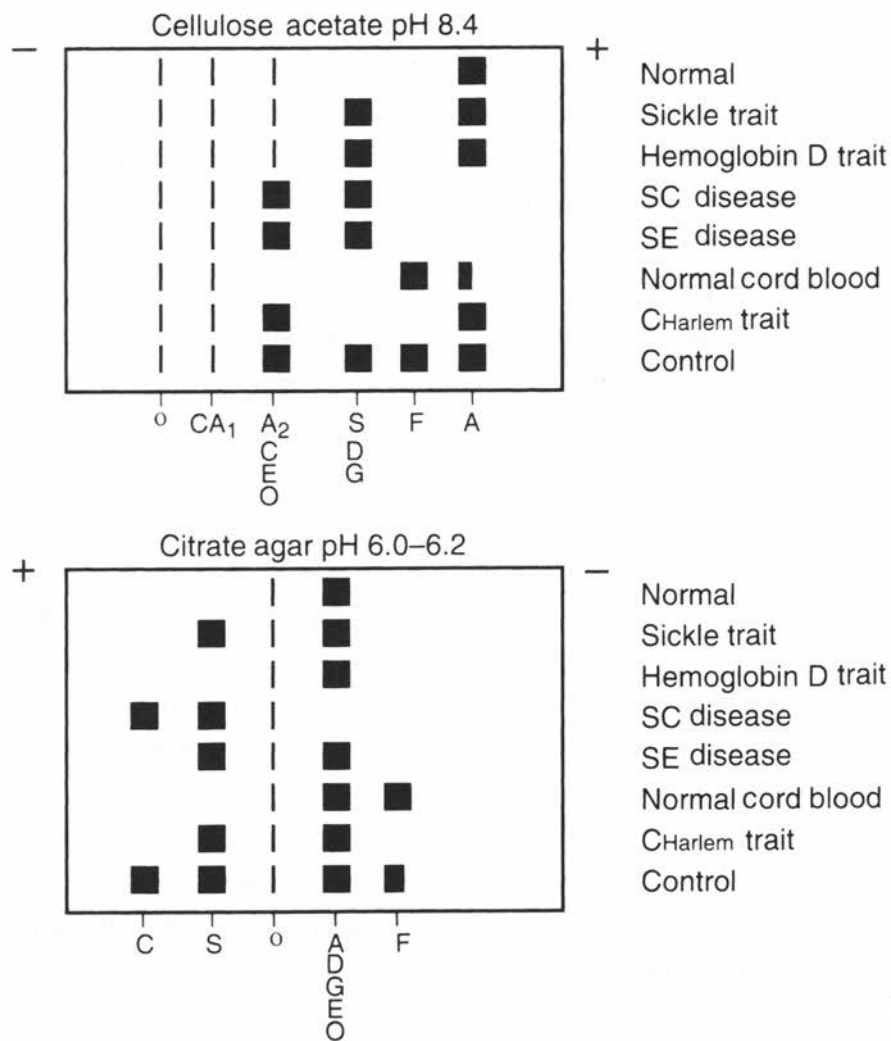
Ďalší orientačný test je *test solubility hemoglobínu*. Po pridaní redukujúceho činidla sa porovnáva hemolyzát normálnej krvi a krvi s hemoglobínom S. Patologická vzorka je nepriehľadná, keďže sa v nej vytvorili precipitáty (obrázok 2) (14, 22). Existujú aj ďalšie jednoduché orientačné testy na diagnostiku hemoglobínu S (23).

Presná diagnostika sa vykonáva vyššie uvedenými testami – ELFO hemoglobínu v alkalickej, respektíve kyslom prostredí (obrázok 3), HPLC, izoelektrické fokusovanie alebo imunologické metódy.

Pri kombinácii s ďalšími mutáciami hemoglobínových reťazcov, hlavne v predilekčných oblastiach, môžu vzniknúť najrôznejšie elektroforetické alebo HPLC obrazy. V extrémnych situáciách sa nevytvára žiadny normálny beta-globínový reťazec. Úlohu normálneho hemoglobínu zastupuje hemoglobín F, ktorý dosahuje hodnoty nad 20 % a zmiernuje obraz ochorenia. Je to prípad novorodencov, avšak u dospelých treba odlišiť aj stavy, ako sú hereditárna perzistencia fetálneho hemoglobínu (HPFH).

Liečba. Hlavnými prioritami predlžujúcimi život pacienta s kosáčikovou anémiou sú: novorodenecký skrining, vakcinácia proti pneumokokom, hepatitíde B a tetanu, transplantácia kostnej drene a liečba hydroxyureou u dospelých. Pacienti si vyžadujú trvalú preventívnu starostlivosť a spoluprácu lekára. Ďalej sa majú vyhýbať chladu a veľkým výkyvom teploty v okolí, infekciám a prostrediu s nižším tlakom kyslíka. Stále sa ešte podáva kyselina listová a pri bolestiach analgetiká.

Obrázok 3. Na hornom obrázku sa hemoglobín S (sickle trait) prekrýva s ďalšími patologickými hemoglobínmi D a G a hemoglobíny SC a SE s normálnym hemoglobínom A. Odlíšenie od uvedených hemoglobínov sa vykonáva na citrátovom agare pri kyslom pH, kde sa hemoglobín S oddeľuje (druhý stĺpec zľava).



Pri vzniku akútnej bolestivej vazookluzívnej krízy je treba pacienta uložiť do tepla, rehydratovať a podávať analgetiká, prípadne až opiáty. Hemoterapiu treba ordinovať uvážlivo pre možnú izoimunizáciu alebo prenos infekčných zárodkov, ako aj preťaženie organizmu železom. Navyše, po transfúzii môže dôjsť k hyperhemolyze, keď sa rozpadávajú nielen vlastné, ale aj transfundované krvinky.

Snahy o *zabránenie kosáčikovania erytrocytov* prešli tiež vývojom, zo známejších pokusov treba spomenúť podávanie látok na vytvorenie methemoglobínu (tieto formy hemoglobínu nepodliehajú kosáčikovaniu), prenos kyslíka mal zabezpečovať zvýšený HbA. V snahe zabrániť dehydratácii erytrocytov sa podával kotrimoxazol, na zvýšenie hodnôt hemoglobínu F, 5-azacytidín (inhibuje metyláciu DNA) a hydroxycarbamide. Zo všetkých liečiv sa najviac ujala liečba hydroxyureou. Nielenže zvyšuje hodnoty hemoglobínu F, ale zlepšuje aj reológiu ciev, znižuje

počet leukocytov, redukuje zápalové cytokíny, zlepšuje kontakt medzi erytrocytmi a endoteliom, uvoľňuje NO. Využíva sa aj antikoagulačná liečba (6).

Liečba komplikácií. Chirurgický prístup si vyžaduje odstránenie žlčových kameňov alebo ošetrovanie vredov dolných končatín. Anestéziu pri výkone je potrebné vždy dôkladne zvážiť. Pred chirurgickými výkonmi je treba transfúziou upraviť stav hemoglobínu A, aby dosahoval aspoň 50 % celkového hemoglobínu, inak sa hemoterapia má aplikovať len pri život zachraňujúcich situáciách. Antikoncepčia a gravidita je vždy riziková, vyžaduje si stále sledovanie matky a dieťaťa (19).

Transplantácia kostnej drene je jediná možnosť vyliečenia uvedenej choroby, riziká sú rovnaké ako pri transplantáciách iných vrodených hematologických stavov.

Prognóza. Dnes sú k dispozícii rôzne preventívne programy v starostlivosti o pacientov

s nosičstvom génu pre hemoglobín S (18, 24, 25, 26, 27). Vďaka tomu sa dožívajú stredného veku. Tiež prenatálna diagnostika umožňuje párom rozhodnúť sa o ukončení gravidity pri riziku narodenia postihnutého dieťaťa. Napriek všetkým uvedeným patofyziologickým mechanizmom určité percento pacientov prežíva dlhé roky bez akýchkoľvek ťažkostí (8).

Záver. V Európe sa venuje v poslednom období uvedenej problematike veľká pozornosť (28, 29, 30). Aj na Slovensku sa už stretávame s pacientmi, väčšinou cudzincami, prípadne deťmi zo miešaných manželstiev, ktorí sú nositelia génu pre hemoglobín S. Okrem toho vyšetrenie na uvedenú hemoglobinopatiu vyžadujú napríklad v USA pred zamestnaním našich občanov v určitých profesiách, respektíve u športovcov, ktorí sú vystavení vysokému telesnému zaťaženiu v extrémnych podmienkach (US National Collegiate Athletic Association). Napokon, so zvyšujúcou sa atraktivitou strednej Európy pre emigráciu sa v blízkej budúcnosti môžeme častejšie stretávať nielen s hemoglobinopatiami, ale aj s inými zriedkavými chorobami netypickými pre našu oblasť.

Literatúra

- Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010;115(22):4331–4336.
- Mañu Pereira M, Vives Corrons JL. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):2225.
- Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, et al. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. *Eur J Haematol*. 2000;65:155–164.
- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008;86(6):480–487.
- Penka M, Tesařová E. *Hematologie a transfúzní lékařství I*. Praha: Grada Publishing; 2011.
- Fábryová V, Sakalová A. *Anémie, diagnostika a liečba v praxi*. Bratislava: Herba; 2010.
- Bain B. *Haemoglobinopathy Diagnosis*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
- Sakalová A, et al. *Klinická hematológia*. Martin: Osveta; 2010.
- Rodak FR, Fritsma GA, Doig K. *Hematology, Clinical Principles and Applications*. 3th ed. St.Louis: Saunders Elsevier; 2007.
- Andresen R., Reimpl H. *Klinische Hämatologie*. 2th ed. Muenchen: Urban Fischer; 2009.
- Beaumont C, Bers P, Beuzard Y, et al. *Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism*. ESH, 2009.
- Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al. *Williams hematology*. USA: McGraw-Hill Medical; 2006.
- Gulbis B. Expert services for rare anaemias across Europe. *Thalassemia reports*. 2013;6(s1):e30.
- Pecka M, et al. *Praktická hematologie. Laboratorní metody*. Český Těšín: Infiniti; art. 2010.
- Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis: Algorithms, lessons and pitfalls. *Blood Reviews*. 2011;25:205–2013.
- Indrák K. *Hematologie. VII*. Praha: Triton; 2006.
- Terumo H. *Hemoglobinopathy*. Kobe: Sysmex; 2004.
- Gulbis B. Neonatal screening for haemoglobinopathies in the European union. *Enerca news*, febr.2008.
- Nagel RL., Steinberg MH: Hemoglobins of the embryo and fetus. *Disorders of the hemoglobin*. Cambridge university press.2001, 197-230.
- Farber HW, Loscallo, J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351: 1655–1665.
- Streetly A, Latinovic R, Hall K, et al. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results of 2005–7. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):26–30.
- Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobinopathies. *Scandinavian Journal of clinical and laboratory investigation*. 2007;67(1):71–86.
- Nalbandian RM. Dithionite tube test: A rapid, inexpensive technique for the detection of hemoglobin S and non-S sickling hemoglobin. *Clin Chem*.1971;17:1028–1032.
- Martinez PA, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. Haemoglobinopathies in Europe: health and migration policy perspectives. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014; 9:9.
- Angastiniotis M, Vives Corrons JL, Soteriades ES, et al. The impact of migrations on the health services for rare diseases in Europe: The example of haemoglobin disorders. *Sci World*. 2013;13:727–905.
- De Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, et al. Study on behalf of the European network for rare and congenital anaemias. *Am J Hematol*. 2010;34:72–74.
- Dason S, M,Culley LA, Gill C, et al. Ethnicity screening question and antenatal screening for sickle cell and thalassaemia in England: A randomized controlled trial of two questionnaires. *Ethn Health*. 2006;11(2):169–189.
- Modell B, Darlison M., Birgens H, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(1):39–70.
- Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, et al. *Rare diseases epidemiology. Epidemiology of rare anaemias in Europe* (chapt. 22). Springer Science+Business Media B.V. 2010.
- EUCERD Recommendations to the European Commission and the Member states on European reference networks for rare diseases http://ec.europa.eu/health/rarediseases/europeanreferencenetworks/index_enh

**doc. MUDr. Viera Fábryová, CSc.,
mim. prof.**

*Hematologická ambulancia,
Nemocnica Svätého Michala, a. s.
Cesta na Červený most 1,
811 05 Bratislava
viera.fabryova@nsmas.sk*

