

## **HEMATOLOGIE A HEMATOONKOLOGIE V KAZUISTIKÁCH**

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností:



GENERÁLNÍ PARTNER



HLAVNÍ PARTNEŘI



Doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

a kolektiv

# HEMATOLOGIE A HEMATOONKOLOGIE V KAZUISTIKÁCH

#### DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Autoři i nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenesou žádnou odpovědnost, a vylučují proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuelních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Peter Rohoň, 2020

© Maxdorf, 2020

Illustrations © Maxdorf, 2020

Cover layout © Maxdorf, 2020

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: [info@maxdorf.cz](mailto:info@maxdorf.cz), internet: [www.maxdorf.cz](http://www.maxdorf.cz)

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti.

Odpovědný redaktor: **Mgr. Irena Kratochvílová, Ing. Veronika Pátková**

Sazba: **Denisa Honzalová**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-681-8**

## HLAVNÍ AUTOR

- Doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D., Klinika hematologie a transfúziologie LF UK, SZU a UN Bratislava; Ústav lékařské genetiky LF UP v Olomouci

## SPOLUAUTOŘI

- Prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc., Klinika hematologie a transfúziologie LF UK, SZU a UN Bratislava
- MUDr. Petra Bělohávková, Ph.D., IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
- Prim. MUDr. Martin Břejcha, Ph.D., Hematologické oddělení, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín
- MUDr. Erika Čellárová, Hematologické oddělení, FN s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica
- MUDr. Libor Červinek, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
- Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
- Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MHA, Klinika onkohematologie, Národní onkologický ústav, LF UK v Bratislave
- MUDr. Dana Horváthová, Klinika hematologie a transfúziologie, LF UK, SZU a UN Bratislava
- Doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D., I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze
- Doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Klinika detskej hematologie a onkológie, Národný ústav detských chorôb, LF UK v Bratislave
- MUDr. Miriam Ladická, Klinika onkohematologie, Národní onkologický ústav, LF UK v Bratislave
- MUDr. Jozef Lukáš, Ph.D., Klinika hematologie a transfúziologie, LF UK, SZU a UN Bratislava
- Doc. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D., Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Miroslava Palová, Ph.D., Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- Prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc., Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Tomáš Pika, Ph.D., Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- Prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D., Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Jana Procházková, Ph.D., Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Katarína Slezáková, Ph.D., Klinika hematologie a transfúziologie LF UK, SZU a UN Bratislava
- MUDr. Ladislav Sopko, Ph.D., Klinika hematologie a transfúziologie LF UK, SZU a UN Bratislava
- Prim. MUDr. David Starostka, Ph.D., Centrum hematoonkologie a klinické biochemie, Nemocnice s poliklinikou Havířov
- Prim. MUDr. Lukáš Stejskal, Hematologicko-transfuzní oddělení, Slezská nemocnice v Opavě
- Doc. MUDr. Tomáš Sztokowski, Ph.D., Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Mgr. Ing. Petra Šedová, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
- MUDr. Jana Vondráková, Ph.D., Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice
- Prim. MUDr. Alexander Wild, Hematologické oddělení, FN s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica
- MUDr. Jana Zuchnická, Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava
- MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

## RECENZENTI

- Prof. MUDr. Edgar Faber, CSc., Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc
- Prim. MUDr. Štefan Repovský, Hematologicko-transfuzní oddělení, Středomoravská nemocniční, člen skupiny AGEL, Nemocnice Přerov

*Venované Aničke a Zuzke.*

# ÚVOD

Milé čitateľky, milí čitatelia,

kniha, ktorú práve držíte v rukách, si kladie za cieľ byť sprievodcom niektorými miestami súčasnej hematológie formou kazuistík z reálnej klinickej praxe. Určité okruhy sú časté nielen v špecializovanej hematológii, ale objavujú sa vo všetkých oblastiach medicíny, iné sú zriedkavejšie, a vedia nás zaskočiť pestrosťou klinických či laboratórnych prejavov. Sme svedkami toho, ako nové poznatky o etiopatogenéze celého spektra chorôb krvotvorby ale i porúch hemostázy zásadným spôsobom zmenili často infaustnú prognózu mnohých chorých. Zvolená forma kazuistík, ich rozsah a výber nutne vedú k zostručneniu informácií a preto je táto publikácia iba doplnkom základných učebných textov z hematológie. Konceptia jednotlivých kazuistík prináša okrem vlastného klinického prípadu i časť venovanú praktickým poznámkam obsahujúcim informácie o konkrétnej nozologickej jednotke alebo úvahy o diferenciálnej diagnostike. Dovoľujem si na tomto mieste poďakovať všetkým spoluautorom – českým a slovenským hematológom – za ich snahu priblížiť aktualitu v odbore, prof. E. Faberovi a prim. Š. Repovskému za starostlivú recenziu a podnetné pripomienky. Verím, že predložený text bude užitočným zdrojom nových poznatkov.

*V Bratislave, 12. 12. 2020*

*Peter Rohoň*

# OBSAH

Úvod .....	6
------------	---

## I. ANEMIE

1	<b>Obtížná léčba anemie z deficitu železa .....</b>	15
	<i>Lukáš Stejskal</i>	
2	<b>Perniciózná anémia ako príčina závažnej pancytopenie .....</b>	19
	<i>Katarína Slezáková</i>	
3	<b>Autoimunitní hemolytická anemie – diagnostika a léčba prvního kontaktu .....</b>	23
	<i>Jana Vondráková</i>	
4	<b>Autoimunitná hemolytická anémia s chladovými aglutinínmi pri lymfoproliferatívnom ochorení .....</b>	27
	<i>Jozef Lukáš</i>	
5	<b>Netypický obraz čiste aplazie červené řady při indolentní lymfoproliferaci .....</b>	31
	<i>Jana Zuchnická</i>	
6	<b>Liečba aplastickej anémie agonistami trombopoetínového receptora .....</b>	34
	<i>Erika Čellárová</i>	

## II. MYELOYDYSPLASTICKÉ SYNDROMY

7	<b>Myelodysplastický syndrom u starších a polymorbidních nemocných – jak přistupovat k diagnostice a léčbě v běžné denní praxi .....</b>	41
	<i>Jana Vondráková</i>	
8	<b>Myelodysplastický syndrom s delecí dlouhého raménka chromozomu 5 – aktuální léčebné přístupy .....</b>	46
	<i>Anna Jonášová</i>	
9	<b>Snížení transfuzní závislosti jako vedlejší efekt chelatační léčby u pacienta s myelodysplastickým syndromem .....</b>	50
	<i>Petra Bělohávková</i>	
10	<b>Léčba nemocného s myelodysplastickým syndromem s vyšším rizikem .....</b>	54
	<i>Anna Jonášová</i>	
11	<b>Monocytóza ve vyšším věku – jak k ní přistupovat .....</b>	57
	<i>Peter Rohoň</i>	



## III. AKUTNÍ LEUKEMIE

12	<b>Liečba pacienta s eozinofilovým variantom akútnej myeloblastovej leukémie komplikovaná pravdepodobnou mukormykózou pľúc</b> .....	65
	<i>Dana Horváthová</i>	
13	<b>Akutní myeloidní leukemie a myeloidní sarkom s postižením močového měchýře</b> .....	70
	<i>Tomáš Szotkowski</i>	
14	<b>Familiárna porucha trombocytov s vývojom do akútnej myeloblastovej leukémie</b> .....	73
	<i>Alexandra Kolenová</i>	
15	<b>Akutní promyelocytární leukemie – nemoc plně vyléčitelná, je-li včas zjištěna</b> .....	78
	<i>Tomáš Szotkowski</i>	
16	<b>Akutní promyelocytární leukemie diagnostikovaná v graviditě</b> .....	81
	<i>Tomáš Szotkowski</i>	
17	<b>Akutní lymfoblastická leukemie a význam nových léčiv pro navození remise – přemostění k alogenní transplantaci krvetvorných buněk</b> .....	84
	<i>Michael Doubek</i>	
18	<b>Akutní lymfoblastická leukemie s nálezem chromozomu Philadelphia a nové tyrosinkinázové inhibitory</b> .....	89
	<i>Petra Šedová, Michael Doubek</i>	

## IV. MYELOPROLIFERATIVNÍ NEOPLAZIE

19	<b>Pravá polycytemie (polycytemia vera) – nové možnosti léčby</b> .....	95
	<i>Miroslava Palová</i>	
20	<b>Manifestace esenciální trombocytémie hlubokou žilní trombózou</b> .....	99
	<i>Petra Bělohávková</i>	
21	<b>Primární myelofibróza u mladší nemocné</b> .....	103
	<i>Miroslava Palová</i>	
22	<b>Nekomplikovaná léčba nově diagnostikované chronické myeloidní leukemie</b> .....	108
	<i>Lukáš Stejskal</i>	
23	<b>Selhání léčby první linie a nesnášenlivost linie druhé aneb co dál, když oba dostupné inhibitory tyrosinkinázy 2. generace selhávají</b> .....	112
	<i>Daniela Žáčková</i>	
24	<b>Ponatinib v léčbě pacienta s lymfoblastickým zvratem chronické myeloidní leukemie – význam před- a potransplantačního podání inhibitorů tyrosinkinázy</b> .....	118
	<i>Daniela Žáčková</i>	

## V. MALIGNÍ LYMFOMY

25	<b>Mediastinální lymfom u mladé ženy – úskalí léčby rezistentního onemocnění</b> .....	125
	<i>Vít Procházka</i>	
26	<b>Rozsáhlá mediastinální lymfadenopatie – rychlá diagnostika a léčba</b> .....	129
	<i>David Starostka</i>	
27	<b>Rizikový folikulární lymfom: význam molekulární remise</b> .....	134
	<i>Vít Procházka</i>	
28	<b>Hodgkinův lymfom v graviditě</b> .....	137
	<i>Vít Procházka</i>	
29	<b>Lymfadenopatie a ložiskové postižení jater – diagnostika a léčba</b> .....	140
	<i>David Starostka</i>	

## VI. CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

30	<b>Kdy léčit a kdy neléčit chronickou lymfocytární leukemií</b> .....	147
	<i>Tomáš Papajík</i>	
31	<b>Chronická lymfocytární leukemie se sekundární malignitou – úskalí diagnostiky a léčby</b> .....	152
	<i>Martin Brejcha</i>	
32	<b>Chronická lymfocytární leukemie – léčba pacientky s prokázanou delecí krátkého raménka chromozomu 17</b> .....	156
	<i>Martin Brejcha</i>	
33	<b>Atypická pleomorfní varianta chronické lymfocytární leukemie</b> .....	159
	<i>Jana Zuchnická</i>	

## VII. MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE

34	<b>Mnohočetný myelom u staršího pacienta</b> .....	165
	<i>Jiří Minařík</i>	
35	<b>Atypická forma mnohočetného myelomu</b> .....	170
	<i>Jiří Minařík</i>	
36	<b>Diagnostika a léčba POEMS syndromu</b> .....	174
	<i>Jiří Minařík</i>	
37	<b>Onemocnění z depozice volných lehkých řetězců imunoglobulinu</b> .....	178
	<i>Jiří Minařík</i>	
38	<b>Waldenströмова makroglobulinemie – méně časté lymfoproliferativní onemocnění</b> .....	182
	<i>Tomáš Pika</i>	
39	<b>Bingov-Neelov syndróm – zriedkavá manifestácia Waldenströmovej makroglobulinémie</b> .....	185
	<i>Ľuboš Drgoňa</i>	
40	<b>AL amyloidóza s multiorgánovým postižením</b> .....	190
	<i>Tomáš Pika</i>	

## VIII. PORUCHY HEMOSTÁZY

41	<b>Svízelná léčba imunitní trombocytopenie</b> .....197 <i>Libor Červinek</i>
42	<b>Komplikovaný priebeh sekundárnej imunitnej trombocytopenie u pacientky s dlhodobou antikoagulačnou liečbou</b> .....201 <i>Alexander Wild</i>
43	<b>Atypický hemolyticko-uremický syndrom v dôsledku poruchy regulátorů komplementu</b> .....205 <i>Libor Červinek</i>
44	<b>Postpartálny atypický hemolyticko-uremický syndróm</b> .....207 <i>Angelika Bátorová</i>
45	<b>Vzácný prípad kombinovanej hemofilie A/B komplikovanej inhibítorom faktora VIII v rodine s hemofiiliou B</b> .....211 <i>Angelika Bátorová</i>
46	<b>Rôzne typy inhibítorov faktora VIII a odlišné výsledky indukcie imunitolerance pri rovnakom genetickom variante u troch pacientov s hemofiiliou A z jednej rodiny</b> .....216 <i>Angelika Bátorová</i>
47	<b>Vrozená dysfibrinogenemie – péče v graviditě a peripartálním období</b> .....222 <i>Jana Procházková</i>
48	<b>Recidivující trombotické komplikace jako projev trombofilního stavu</b> .....225 <i>Jana Procházková</i>

## IX. TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH KMENOVÝCH BUNĚK – KOMPLIKACE

49	<b>Akútna reakcia štepu proti hostiteľovi – použitie extrakorporálnej fotoferézy a ruxolitinibu</b> .....229 <i>Ladislav Sopko</i>
50	<b>Vírusové komplikácie po alogénnej transplantácii krvotvornými kmeňovými bunkami u pacienta s Hodgkinovým lymfómom</b> .....233 <i>Miriam Ladická</i>
	<b>Přehled použitých zkratek</b> .....239
	<b>Summary</b> .....243
	<b>Seznam obrázků</b> .....244
	<b>Medailonek hlavního autora</b> .....248
	<b>Rejstřík</b> .....249

*I.*

**ANEMIE**

Erika Čellárová

Jozef Lukáš

Katarína Slezáková

Lukáš Stejskal

Jana Vondráková

Jana Zuchnická

Anemie jsou definovány jako chorobné stavy, které charakterizuje pokles hladiny hemoglobinu a hematokritu pod fyziologickou mez (přesněji jde o pokles celkového množství erytrocytární hmoty, což se vyšetřuje zřídka). Obecně lze uvést, že anemických je asi 4 % mužů a 8 % žen (v rozvojových zemích je výskyt výrazně vyšší). Klasifikace anemií vychází v zásadě ze dvou principů:

- morfologický (MCV, MCH/MCHC, RDW, retikulocyty, popis krevního nátěru)
- etiopatogenetický:
  - ~ anemie z poruchy krve tvorby
  - ~ anemie ze zvýšené destrukce erytrocytů – hemolytické
  - ~ anemie z krevních ztrát
  - ~ anemie multifaktoriální

Morfologický princip umožňuje provedení diferenciálně-diagnostické rozvahy, etiopatogenetický směřuje k cílené léčbě.

Anemický syndrom je souhrnem klinických příznaků a subjektivních obtíží nemocného. Tíže syndromu závisí na mnoha faktorech:

- závažnosti anemie a časovém průběhu jejího vzniku
- věku
- kardiovaskulárních nemocech a další komorbiditách.

# 1 OBTÍŽNÁ LÉČBA ANEMIE Z DEFICITU ŽELEZA

Lukáš Stejskal

## Žena/37 let

Pacientka s diagnózou idiopatického střevního zánětu (IBD) – uzavřeno jako ulcerózní kolitida (UC) – byla odeslána na naše pracoviště praktickým lékařem pro těžkou mikrocytární hypochromní anemii (hemoglobin 75 g/l, MCV 72 fl, MCH 20,4 pg). V biochemických vyšetřeních byly nápadné jen známky sideropenie – nízké hodnoty zásobního železa (Fe) – feritin 6,35 µg/l. Kazuistika popisuje sled diagnostických a terapeutických kroků po zjištění mikrocytární anemie, průkazu sideropenie a ambulantní substituci Fe u pacientky s poruchou vstřebávání, s intermitentně silným krvácením a s IBD na imunosupresivní léčbě.

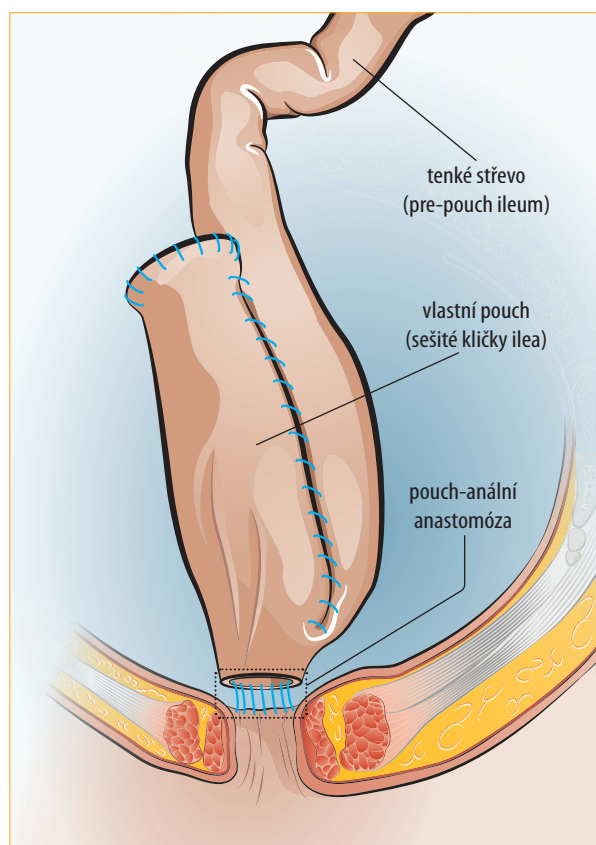
## Nynější onemocnění

- U pacientky byla ve věku 31 let pro těžkou formu UC (zjištěnou v 23 letech) provedena totální kolektomie s ileo-pouch-anální anastomózou (obr. 1.1), do té doby vážněji nestonala. Vzhledem k velké vzdálenosti od místa bydliště byly kontroly na chirurgické klinice prováděny jen 1× ročně. Posledních 10 let však nebyla v péči gastroenterologické ambulance ani centra pro léčbu IBD. Pacientka v tomto období popisovala dlouhodobě průjmovité stolice, cca 10× denně, typicky po každém jídle, jen vzácně i jasně červenou krev ve stolici, obvykle menší příměs. Menstruace byla pravidelná, střední intenzity, ale několikrát do roka udávala silnější krvácení – následně pozorovala slabost a vertigo. Dušnost se objevila jen při větší – vrcholové námaze, palpitace nebyly. Močení bylo v normě, hmotnost měla dlouhodobě stabilní. Byla bez zvýšených teplot a bez nočního pocení. V poslední době si stěžovala na padání a lámání vlasů. Sama před rokem zkoušela užívat p.o. preparáty s obsahem Fe, ale po požití pozorovala zhoršení objemu a frekvence průjmovitých stolic s bolestmi břicha, proto léčbu ukončila.

## Objektivní nález

- ECOG PS 0, hmotnost 75 kg, výška 170 cm, TK 130/80 mmHg, TF 78/min (reg.), lucidní, orientovaná, spolupracující, přiměřené výživy, v klidu bez dušnosti.

- Kůže:** bledšího koloritu, bez cyanózy, bez ikteru, bez krvácivých projevů.
- Hlava:** bez patologického nálezu, bulby jsou ve středním postavení, volně pohyblivé, izokorické zornice, spojivky jsou bledé, sliznice čisté, bez povlaku. Jazyk pláží ve střední čáře, není patologicky povleklý, hrdlo klidné. Na krku náplň žil vsedě není zvýšena, štítnice nehmatná.
- Plíce:** dýchání oboustranně alveolární.
- Srdce:** ozvy ohraničené, bez slyšitelného šelestu.



Obr. 1.1 Schéma vytvoření vaku (tzv. J-pouch) z kličky tenkého střeva (volně upraveno podle Kirat, 2010 a NG, 2019)

■ Tabulka 1.1 Vstupní krevní obraz

Krevní obraz	
leukocyty [WBC]	5,08 × 10 <sup>9</sup> /l [4..10]
erytrocyty [RBC]	3,65 × 10 <sup>12</sup> /l [3,8..5,2]
hemoglobin [HGB]	75 g/l [120..160]
hematokrit [HCT]	0,265 [0,35..0,47]
střední objem erytrocytů [MCV]	72 fl [82..98]
barvivo erytrocytu [MCH]	20,4 pg [28..34]
koncentrace HGB v erytrocytu [MCHC]	351 g/l [320..360]
erytrocytární křivka [RDW]	22,9 % [10..15,2]
trombocyty [PLT]	283 × 10 <sup>9</sup> /l [150..400]
trombocyty střední objem [MPV]	15,8 fl [7,8..11]
retikulyocyty	0,036 [0,005..0,025]
Diferenciální rozpočet leukocytů	
lymfocyty	32,6 % [20..45]
monocyty	6,8 % [2..12]
neutrofilly	58,3 % [45..70]
eozinofily	1,7 % [0..5]
bazofily	0,6 % [0..2]
lymfocyty – abs. počet	1,66 × 10 <sup>9</sup> /l [0,8..4]
monocyty – abs. počet	0,36 × 10 <sup>9</sup> /l [0,08..1,2]
neutrofilly – abs. počet	2,96 × 10 <sup>9</sup> /l [2..7]
eozinofily – abs. počet	0,08 × 10 <sup>9</sup> /l [0..0,5]
bazofily – abs. počet	0,02 × 10 <sup>9</sup> /l [0..0,2]

- **Břícho:** je dobře prohmatné, nebolestivé, bez známek peritoneálního dráždění, jizva po střední laparotomii, okraj jater ani sleziny není hmatný.
- **Dolní končetiny:** jsou bez otoků, bez klinických známek žilní trombózy.
- **Per rectum:** pokus o vyšetření velmi bolestivý, proto dále nepostupováno, v okolí konečníku nejsou zbytky krve ani stolice – později provedeno endoskopické vyšetření – tzv. pouchoskopie.

### Laboratorní a paraklinická vyšetření

- Vstupní hematologické parametry a vyšetření metabolismu železa uvádějí tabulky 1.1 a 1.2.
- Výsledky doplněných biochemických vyšetření byly v normálním rozmezí: CRP, bilirubin, jaterní a renální parametry, funkce štítné žlázy, vitamin B<sub>12</sub>, folát a močový sediment.

■ Tabulka 1.2 Metabolismus Fe – vstupní hodnoty

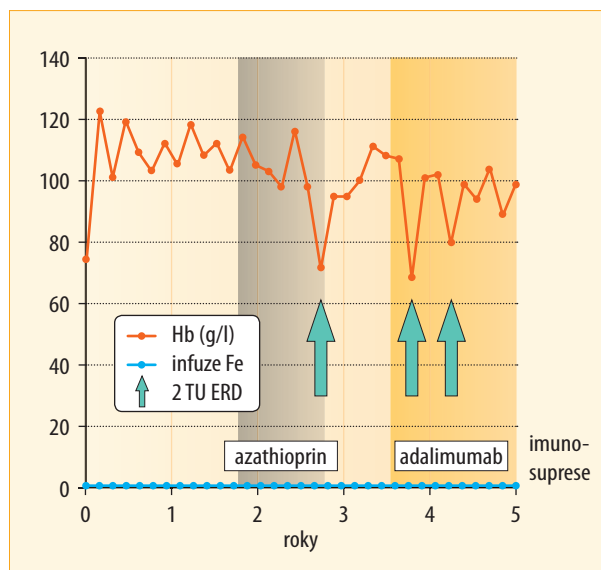
• Sérové Fe 10,9 μmol/l [6,6..26]
• Feritin 6,35 μg/l [10..120]
• Saturace transferinu 12,4 % [20..65]
• Transferin 3,47 g/l [2..3,6]
• Solubilní transferinový receptor (sTfR) 4,41 mg/l [1,9..4,4]
• Index sTfR/log(feritin) 5,49 (tzv. receptorový index)

Pozn.: Referenční hodnoty pro jednotlivé analyty mohou být v různých laboratořích mírně odlišné.

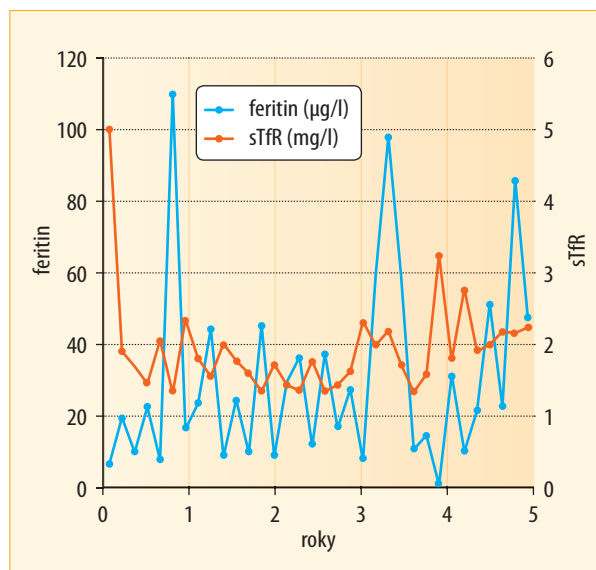
- Souhrnem provedených vyšetření byla potvrzena chronická sideropenická anemie kombinované etiologie (na podkladě IBD, poruchy vstřebávání Fe po resekcii střeva s protrahovanými průjmy a současně při chronických krevních ztrátách z GIT a intermitentně při silném menstruačním krvácení).

### Léčba

- Po základním vyšetření a zhodnocení změn v krevním obraze a průkazu sideropenické anemie bylo naším úkolem rozhodnout, zda pacientka akutně potřebuje transfuze erytrocytů, zajistit adekvátní substituci Fe, ve spolupráci s gastroenterologem, chirurgem a gynecologem navrhnout další postupy, aby se předešlo stavům těžké sideropenie a zlepšila se kvalita života nemocné.
- Pacientka byla v úvodu kardiopulmonálně kompenzovaná, bez klinických známek výraznějšího anemického syndromu – adaptovaná na dlouhodobou anemii, proto nebyla podána transfuze erytrocytů a byla zahájena dlouhodobá substituce Fe – i.v. infuzemi sacharózoového komplexu hydroxidu železitého (Ferinject®) v dávce 500 mg v pravidelných intervalech 1–2 měsíců.
- Léčba vedla ke stabilizaci hodnot červené řady (obr. 1.2), vzestupu feritinu a poklesu hodnot sTfR (obr. 1.3). Po roce bylo pokračováno pravidelně v infuzích železité soli sacharózy (Venofer®) v dávkách upravených dle aktuálních hodnot hemoglobinu a výjimečně, pokud poklesla hodnota feritinu pod 20 μg/l, byly navíc podávány infuze přípravku Ferinject® (viz obr. 1.3).
- Po asi 2,5 letech pozorovala pacientka zhoršení subjektivních obtíží v oblasti konečníku, častější bolestivé defekace, čtenější krvavé stolice. Následně bylo doplněno gastroenterologické vyšetření s endoskopií konečníku a napojeného vaku z tenkého střeva – tzv. pouchoskopie, kde byl makroskopický obraz rozsáhlého zánětu – tzv. pouchitis (edém v těle vaku,



Obr. 1.2 Vývoj hladiny hemoglobinu a transfúzní závislosti v průběhu léčby; ERD – erytrocyty resuspendované de leukotizované, TU – transfúzní jednotka



Obr. 1.3 Vývoj některých parametrů metabolismu železa v průběhu léčby

několik vředů v těle a přírodní klíče, slepé raménko klidné). Histologicky byla potvrzena těžká ulcerující pouchitida. Byla zahájena lokální léčba mesalazinem ve formě čípků 1 g 2–4× denně, později i systémová imunosupresivní léčba azathioprinem. Úvodní dávku jsme museli po domluvě s gastroenterology redukovat pro leukopenii a později úplně vysadit pro bicytopenii (zhoršení anemie a leukopenie s neutropenií viz obr. 1.2). Pro přetrvávající pouchitidu byla gastroenterologem indikována biologická léčba pomocí anti-TNF $\alpha$  monoklonální protilátky, v 1. linii adalimumabem (Humira®).

- Na těžké sideropenii z poruchy resorpce Fe v tenkém střevě při intoleranci substituce se podílely i opakované krevní ztráty z GIT při časté mírné enterogaii z chronického zánětu vaku. Byla tedy provedena operační revize konečníku a dilatace stenózy anastomózy. Dále probíhala lokální léčba mesalazinem a glukokortikoidy.
- Navíc měla pacientka současně gynekologické obtíže, intermitentně silnější a delší menstruační krvácení, které se podílelo na akutních dekompenzacích anemie při dlouhodobé sideropenii, takže jsme museli 3× přistoupit k podání transfuze erytrocytů.

### Aktuální stav pacientky

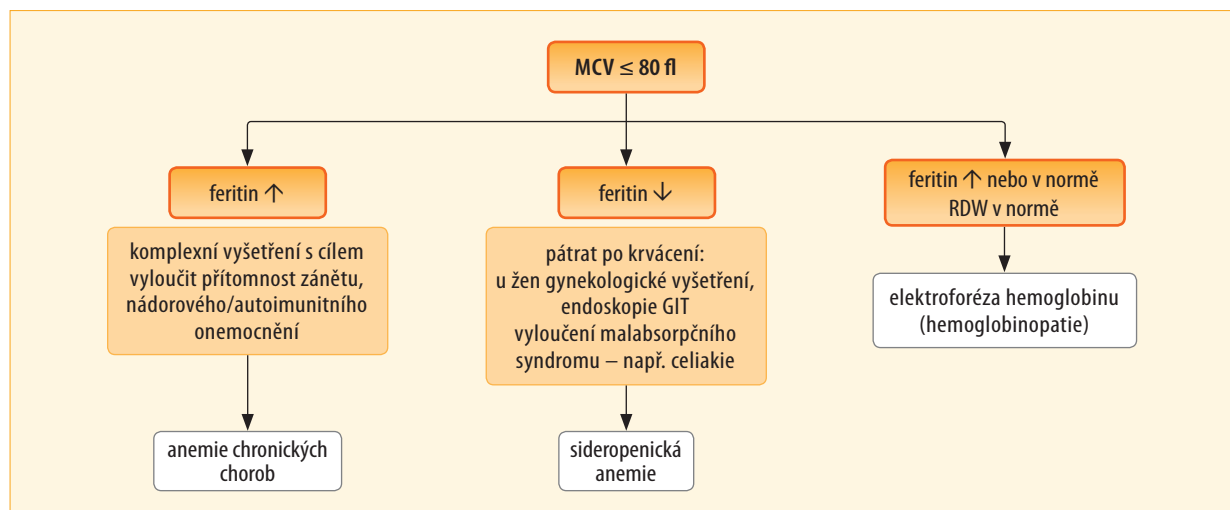
- Nemocná dochází pravidelně k i.v. aplikaci Fe (aplikace střídavě 1× za měsíc Venofer® a 1× za měsíc

Ferinject®). Je v celkově dobrém stavu, s mírnou normocytární anemií (hodnoty Hb kolem 105–110 g/l) bez projevů anemického syndromu, s jinak normálními parametry krevního obrazu. Pokračuje v biologické léčbě a je v remisi IBD. Gastroenterologem indikované navýšení dávky adalimumabu prohloubilo chronickou anemii, proto je plánováno převedení na 2. linii biologické léčby anti-TNF $\alpha$ .

### ZÁVĚR A PRAKTICKÉ POZNÁMKY

- Pacientka – aktivní sportovkyně – neměla (kromě tří epizod typicky krátce po menstruaci) během dlouhodobé léčby výraznější projevy anemického syndromu, mezi kontrolami chodila do zaměstnání a léčbu absolvovala ambulantně. Během kontrol bylo někdy obtížné rozlišit, zda je progresse anemie způsobena jen dlouhodobou sideropenií, akutním krvácením, chronickým zánětem nebo navýšením imunosupresivní léčby. Bylo nutné nastavit pravidelnou parenterální substituci Fe, přimět pacientku, aby ji dodržovala (i když neměla klinické obtíže), a pravidelně monitorovat laboratorní hodnoty, pružně reagovat na poklesy Hb a domluvat s kolegy dalších odborností úpravu léčby.





Obr. 1.4 Vyšetřovací algoritmus pacienta s mikrocytární anémií

■ Tabulka 1.3 Receptorový index

Typ anemie	Receptorový index
anemie chronických chorob	< 1,5
smíšená etiologie anemie	1,2–2,5
sideropenická anemie	> 2,5

### Mikrocytární anemie

Základní diagnostický algoritmus mikrocytární anemie shrnuje schéma na obrázku 1.4. Další možností je využít receptorový index – poměr sTfR vůči logaritmu ferritinu (tab. 1.3). Jde o citlivější parametr k rozlišení sideropenické anemie a anemie chronických chorob (ACD), k rozlišení zvýšení hladiny sTfR způsobené nedostatkem Fe od zvýšených hodnot sTfR při vystupňované erythropoeze (např. u perniciózní či hemolytické anemie). Laboratorní diagnostika v případech anemií smíšené etiologie je složitá (např. ACD s deficitem Fe – koncentrace

■ Tabulka 1.4 Mikrocytární anemie – příčiny

Časté příčiny
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sideropenie</li> <li>• anemie chronických chorob</li> </ul>
Vzácné příčiny
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemoglobinopatie – talasemie</li> <li>• idiopatická plicní hemosideróza</li> <li>• sideroblastové anemie</li> <li>• vrozená atranferinemie</li> <li>• <i>anaemia factitia</i></li> </ul>

ferritinu může být falešně zvýšená, a proto lze o deficitu Fe uvažovat již při hodnotě ferritinu < 40 µg/l). U sideropenické anemie bývá snížená hladina hepcidinu, nicméně vyšetření tohoto hormonu se běžně neprovádí. Pro celkové zhodnocení stavu je důležitá např. i znalost koncentrace erythropoetinu. Příčiny mikrocytárních anemií uvádí souhrnně tabulka 1.4.

*Poděkování patří spoluautorkám: MUDr. I. Zygulové, MUDr. J. Bjalkové, MUDr. V. Heinzové z Hematologicko-transfuzního oddělení Slezské nemocnice v Opavě. Specializované analýzy realizovala pracoviště: Centrální laboratoře Slezské nemocnice v Opavě a Sdružené zdravotnické zařízení v Krnově.*

### LITERATURA

1. Jain S, Narayan S, Chandra J. Evaluation of serum transferrin receptor and sTfR ferritin indices in diagnosing and differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease. *Indian J Pediatr.* 2010;77(2):179–83.
2. Kirat HT, Remzi FH. Technical Aspects of Ileoanal Pouch Surgery in Patients with Ulcerative Colitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2010;23(4):239–47.
3. Ng K-S, Gonsalves SJ, Sagar PM. Ileal-anal pouches: A review of its history, indications, and complications. *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4320–42.

## 2 PERNICIÓZNA ANÉMIA AKO PRÍČINA ZÁVAŽNEJ PANCYTOPÉNIE

Katarína Slezáková

### Žena/41 rokov

Pacientka bola privezená na urgentný príjem pre výraznú slabosť, dýchavicu, točenie hlavy a kolapsové stavy aj pri bežnej dennej aktivite. Vo fyzikálnom náleze dominovala bledosť kože a spojiviek. V laboratórnom náleze bola prítomná pancytopenia ťažkého stupňa (leukocyty  $2,07 \times 10^9/l$ , hemoglobín 32 g/l a trombocyty  $32 \times 10^9/l$ ). V rámci hematologického konzília bolo u pacientky urgentne doplnené vyšetrenie kostnej drene za účelom vylúčenia akútnej leukémie, myelodysplastického syndrómu a dreňového útľmu. Cytologickým vyšetrením bola potvrdená megaloblastová prestavba krvotvorby bez prítomnosti blastových elementov. Následne sa vyšetrením hladiny vitamínu B<sub>12</sub> zistil jeho ťažký deficit. V kazuistike podrobne dokumentujeme pernicióznou anémiu ako jednu z príčin pancytopenie ťažkého stupňa.

### Terajšie ochorenie

- Na oddelenie urgentného príjmu bola privezená pacientka s výraznou slabosťou, únavou, vyčerpaním, nechutenstvom, točením hlavy až kolapsovými stavmi, ktoré trvali asi 14 dní. Pri vyšetrení krvného obrazu bola zistená pancytopenia ťažkého stupňa, pre ktorú bol akútne konzultovaný hematológ.

### Objektívne

- ECOG PS 3, lucidné vedomie, plne orientovaná, hmotnosť 55 kg, výška 151 cm, TK 83/68 mmHg, TF 110/min (reg.), SpO<sub>2</sub> 96 %, DF 20/min.
- **Koža:** bledá s ikterickým nádychom, bez cyanózy, s primeranou hydratáciou, bez patologických eflorescencií a prejavov hemoragickej diatézy.
- **Hlava:** orientačne neurologicky v norme, jazyk hladkého povrchu, zrenice izokorické, orofarynx nie je začervenaný.
- **Krk:** šija neoponuje, štítna žľaza nezväčšená, pulzácie karotíd bilaterálne hmatné, bez šelestu, náplň jugulárnych vén v norme.
- **Lymfatické uzliny:** v periférnych lokalitách nezväčšené.
- **Plúca:** poklop plný a jasný, auskultačne dýchanie čisté vezikulárne, bez vedľajších dychových fenoménov.
- **Srdce:** akcia pravidelná, tachykardia, ozvy zvukné, ohraničené a bez šelestu.
- **Brucho:** v niveau hrudníka, peristaltika auskultačne prítomná, poklop bubienkový, palpačne mäkké, voľne priehmatné, nebolestivé, bez hmatnej rezistencie, pečeň a slezina nezväčšená, tapotement bilaterálne negatívny.
- **Končatiny:** symetrické, opuchy predkolení bilaterálne, bez varixov, lýtka voľné, Homans bilaterálne negatívny.

### Laboratórne a paraklinické vyšetrenia

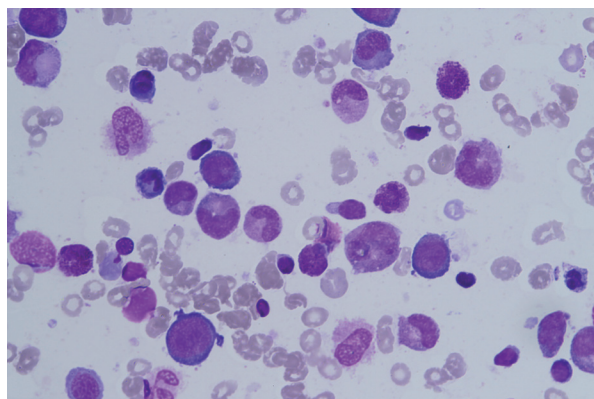
- Vstupné hematologické laboratórne parametre sú prehľadne uvedené v tabuľke 2.1. V náleze bola prítomná pancytopenia ťažkého stupňa s retikulocytopeniou. Určitou zvláštnosťou v kontexte ďalších nálezov bol normálny objem erytrocytov určený pomocou krvinkového analyzátoru. V koagulograme sme zaznamenali len ľahké predĺženie PT, aPTT, hladina fibrinogénu bola v norme.
- Za účelom ďalšej diagnostiky a predovšetkým vylúčenia akútnej leukémie sme neodkladne realizovali vyšetrenie kostnej drene (aspirácia a trepanobiopsia):
  - ~ Aspirát kostnej drene bol mierne hypercelulárny a dominovala v ňom výrazne megaloblastová prestavba krvotvorby s naznačenými dysplastickými zmenami v erytropoéze a granulopoéze. Lymfopoéza bola primerane zastúpená, bez patologického nálezu. V kostnej dreni nebolo pozorované zmnoženie blastových elementov ani infiltrácia metastatickými bunkami (obr. 2.1).
  - ~ Prietoková cytometria: vo vzorke kostnej drene sme taktiež neidentifikovali patologickú populáciu s klonovým obrazom.

**Tabulka 2.1** Vstupný krvný obraz

Krvný obraz	
leukocyty [WBC]	2,07 × 10 <sup>9</sup> /l [3,6..11]
erythrocyty [RBC]	1,14 × 10 <sup>12</sup> /l [3,8..5,2]
hemoglobín [HGB]	32 g/l [120..160]
hematokrit [HCT]	0,10 [0,35..0,47]
stredný objem erythrocytu [MCV]	88 fl [80..100]
farbivo v erythrocyte [MCH]	28,1 pg [26..34]
koncentrácia HGB v erythrocyte [MCHC]	320 g/l [320..360]
erythrocytová krivka [RDW]	57,9 % [11..16]
trombocyty [PLT]	32 × 10 <sup>9</sup> /l [150..440]
stredný objem trombocytov [MPV]	nemerateľný
absolútny počet retikulocytov	6,5 × 10 <sup>9</sup> /l [8..93,6]
Diferenciálny rozpočet leukocytov	
lymfocyty	63 % [23..45]
monocyty	5 % [2..9]
neutrofilly	32 % [48..70]
lymfocyty – abs. počet	1,3 × 10 <sup>9</sup> /l [1..4,8]
monocyty – abs. počet	0,1 × 10 <sup>9</sup> /l [0,2..0,8]
neutrofilly – abs. počet	0,67 × 10 <sup>9</sup> /l [1,5..7,7]
Mikroskopický náter periférnej krvi	
blasty	1 %
promyelocyty	1 %
neutrofilné tyčinky	1 % [0..4]
neutrofilné segmenty	60 % [48..70]
eozinofily	1 % [0..4]
monocyty	4 % [2..9]
lymfocyty	32 % [23..45]
erythroblasty	2/100
schistocyty	2,6 % [0..0,3]

Pozn.: Referenčné hodnoty pre jednotlivé analyty môžu byť v rôznych laboratóriách mierne odlišné.

- ~ Cytogenetickým vyšetrením bol zistený normálny ženský karyotyp 46,XX [20]. Panel cytogenetických zmien typických pre MDS bol negatívny (metódou fluorescenčnej *in situ* hybridizácie – FISH).
- ~ Histologické vyšetrenie bolo bez dôkazu patologickej infiltrácie hematologickým alebo nehematologickým onkologickým procesom.
- Analýzou vzorky periférnej krvi metódou prietokovej cytometrie sme nedokázali prítomnosť PNH klonu



**Obr. 2.1** Kostná dreň u pacientky s deficitom vitamínu B<sub>12</sub> (farbenie MGG, zväčšenie 1000×). Je viditeľná megaloblastová prestavba krvotvorby (napr. veľký metamyelocyt, plazmojadrová asynchronia, obraz „modrej drene“).

v rámci populácie granulocytov, monocytov a erythrocytov.

- Vo výsledkoch biochemickej analýzy sme zaznamenali významne zvýšenú hladinu LDH (29,14  $\mu$ kat/l), hypoalbuminémii (51,3 g/l) s hypoalbuminémiou (29,1 g/l), spotrebovaný haptoglobín (0,01 g/l), zvýšenie feritínu (1690,4  $\mu$ g/l) pri normálnej sérovej koncentrácii železa. Hladiny imunoglobulínov boli v norme. CRP bol negatívny. Hladina EPO bola zvýšená (178,34 U/l). Bol potvrdený výrazný deficit vitamínu B<sub>12</sub> (50 ng/l) aj so znížením holotranskobalamínu (aktívnej formy vitamínu B<sub>12</sub>), hladina folátov bola taktiež znížená (3,14  $\mu$ g/l).
- Pacientke sme doplnili vyšetrenie hormónov štítnej žľazy s nálezom potlačenej syntézy TSH (0,012 mU/l) a zvýšených hodnôt fT3 a fT4 (18,5 a 67,7 pmol/l). Anti-TPO protilátky boli významne pozitívne (> 600 kU/l). Skriningovým vyšetrením autoprotilátok zisťujeme ich pozitívitu proti parietálnym bunkám žalúdka.
- Pri gastroscopickom vyšetrení žalúdka sa zistil obraz atrofie žalúdočnej sliznice. Kolonoskopické vyšetrenie bolo negatívne. Sonograficky sme dokumentovali mierne zväčšenú homogénnu slezinu, nález na žlčníku, žlčových cestách, pečeni, obličkách a pankrease bol normálny. USG štítnej žľazy zobrazila difúznú strumu s obrazom autoimúneho postihnutia.
- Na základe výsledkov laboratórných a zobrazovacích vyšetrení bola pacientke stanovená diagnóza ťažkej pernicioznej anémie bez neurologických prejavov. Nepítomnosť typickej makrocytózy bola zrejme dôsledkom súčasnej anémie chronických chorôb (zvýšená hladina feritínu).

**Poznámka:** Vitamín B<sub>12</sub> je kofaktorom dvoch dôležitých enzýmov: 5-metyltetrahydrofoláthomocystein metyltransferázy a metylmalonyl-CoA-mutázy. V prvom prípade enzýmový deficit spôsobuje inefektívnu tvorbu buniek – najmä v tkanivách s rýchlou regeneráciou (napr. kostná dreň, gastrointestinálny trakt). V druhom prípade je postihnutá kľúčová reakcia v metabolizme vyšších mastných kyselín a tým aj v syntéze myelínových obalov neurónov. Prejavuje sa myelopatiou, neuropatiou a vzácnou atrofiou zrakového nervu.

## Liečba

- Po zhodnotení cytologického vyšetrenia kostnej drene dostupného do 2 hodín od 1. vyšetrenia na hematologickej ambulancii (vylúčení akútnej leukémie, aplastickej anémie) so záverom megaloblastovej krvotvorby pri ťažkom deficite vitamínu B<sub>12</sub> sme ihneď začali s jeho suplementáciou v dávke 1000 µg i.m./deň.
- Keďže pacientka mala pancytopeniu ťažkého stupňa so symptómami anemického syndrómu, museli sme v úvode liečby podávať aj transfúzie erytrocytov a trombocytov (prebiehajúca menštruácia silnejšej intenzity). Podanie transfúzií erytrocytov pri ťažkej anémii prebiehalo pomaly (zníženie rizika závažnej obehovej dekompenzácie).
- Retikulocytovú krízu sme pozorovali 6. deň podávania vitamínu B<sub>12</sub>. Efekt liečby ukazuje obrázok 2.2. Po stabilizácii hematologického laboratórneho nálezu začala u pacientky aj endokrinologická liečba poruchy štítnej žľazy.

## Aktuálny stav pacientky

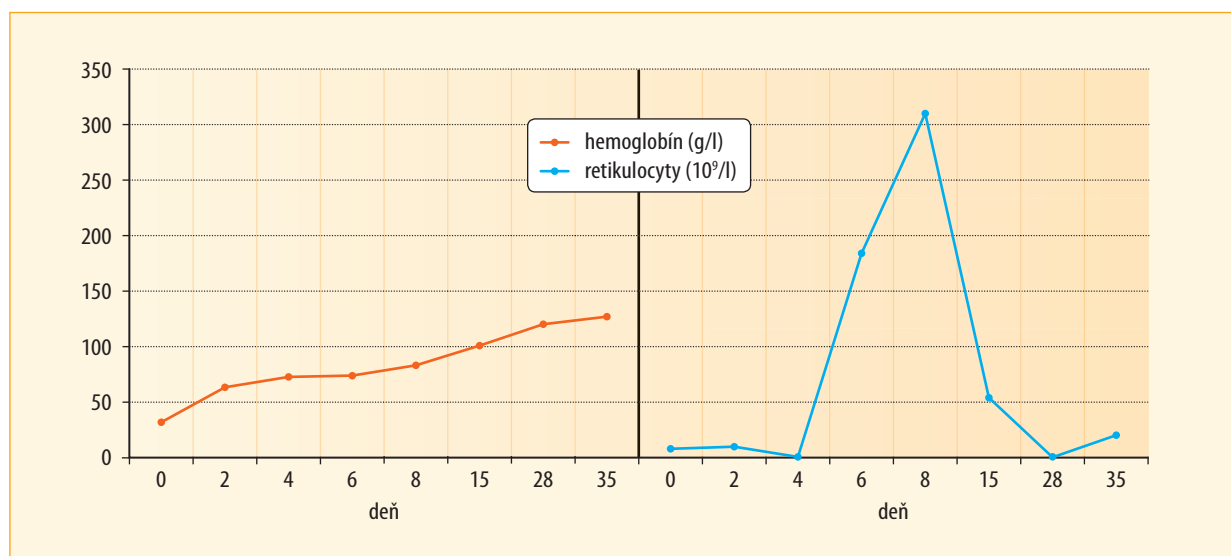
- 6 týždňov od stanovenia diagnózy perniciózneho anémie je pacientka v zlepšenom klinickom stave bez anemických symptómov a v ambulantnej liečbe. Hematologický laboratórny nález je normalizovaný (leukocyty  $5,95 \times 10^9/l$ , hemoglobín 127 g/l, trombocyty  $300 \times 10^9/l$ ). Hladina vitamínu B<sub>12</sub> je pri substitučnej liečbe v dávke 1000 µg 1× týždenne v norme 428 ng/l. Zásoby železa ako aj hladina kyseliny listovej je dostatočná. Dávku vitamínu B<sub>12</sub> znižujeme na 1000 µg 1× mesačne. Pacientka je naďalej v starostlivosti endokrinológa.

## ZÁVER A PRAKTICKÉ POZNÁMKY

- Cieľom kazuistiky je poukázať na dôležitosť včasnej diagnostiky klinicky závažnej pancytopenie. Hlavnou úlohou hematológa je čo najskôr vyšetrením kostnej drene vylúčiť akútnu leukémiu (najmä akútnu promyelocytovú leukémiu) a následne po dostupnosti ďalších laboratórnych vyšetrení a stanovení diagnózy navrhnúť liečebný plán.

## Diferenciálna diagnostika pancytopenie

- Na zistenie príčiny pancytopenie (najmä v prípade pancytopenie ťažkého stupňa s prítomnosťou blastov v periférnej krvi) je nevyhnutné realizovať kompletne vyšetrenie kostnej drene (cytológia, prietoková cytometria, cytogenetika) vrátane trepanobiopsie.



Obr. 2.2 Efekt podania vitamínu B<sub>12</sub> u pacientky

■ **Tabuľka 2.2** Prehľad niektorých častejších príčin deficitu vitamínu B<sub>12</sub>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• striktní vegetáriáni</li> <li>• zvýšené nároky (napr. v tehotenstve)</li> </ul>
<b>Malabsorbcia – žalúdok</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• perniciózna anémia</li> <li>• vrodený defekt vnútorného faktora</li> <li>• stavy po resekcii žalúdka</li> </ul>
<b>Malabsorbcia – črevo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• celiakia</li> <li>• resekcia ilea</li> <li>• morbus Crohn</li> <li>• selektívna malabsorbcia vitamínu B<sub>12</sub> s proteinúriou</li> <li>• syndróm stagnujúcej kľučky</li> </ul>

Zisťujeme i deficity základných nutrientov potrebných pre hematopoézu. Základné príčiny nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> sú zhrnuté v tabuľke 2.2. Taktiež odoberáme vzorku periférnej krvi na vylúčenie PNH klonu metódou FLAER (fluorescenčne značený proaerolýzín) pomocou prietokovej cytometrie. V ďalšom kroku pri podozrení na MDS je vhodné doplniť i molekulovú genetiku (sekvenovanie novej generácie – NGS a určenie možných mutácií združených s týmto ochorením). Medzi najčastejšie hematologické príčiny pancytopenie patrí MDS, aplastická anémia, vlasatobunková leukémia, ale aj niektoré typy akútnych leukémií sa môžu prejaviť pancytopeniou v krvnom obraze (napr. AML M3). Pancytopeniu môže spôsobiť tiež infiltrácia kostnej drene nehematologickým malígnym ochorením (napr. metastatický proces). Z nehematologických príčin sa s pancytopeniou môžeme stretnúť u pacientov s hypersplenizmom, portálnou hypertenziou či pri užívaní niektorých liečiv (napr. cytostatiká, tiklopidín, niektoré antibiotiká) a po rádioterapii.

- Po stabilizácii ochorenia pri potvrdenom deficite nutrientov je nevyhnutné pátrať po príčine – vylúčiť onkologické ochorenia gastrointestinálneho traktu, poruchy vstrebávania a autoimunitné ochorenia.

### Liečba perniciózneho anémie

- Liečba perniciózneho anémie z deficitu vitamínu B<sub>12</sub> patrí medzi najoptimistickejšie kapitoly hematológie. Po niekoľkých dňoch podávania dochádza k zlepšeniu nielen laboratórneho, ale aj klinického stavu pacienta. Jedinou nevýhodou je i.m. doživotné podávanie lieku. U pacientov s trombocytopeniou ťažkého stupňa môžeme vitamín B<sub>12</sub> iniciálne aplikovať opatrne hlboko subkutánne s následnou dôkladnou kompresiou miesta vpichu. V prípade perorálneho podania (napr. ampula vitamínu sa zriedi pomarančovým džúsom a vypije) sa totiž vstrebáva len 1 % vitamínu.
- Schémy podávania vitamínu B<sub>12</sub> sú rôzne (závisia i na pridružených neurologických a psychiatrických komplikáciách): u pacientov s ťažkým deficitom vitamínu B<sub>12</sub> začíname s dávkou 1000 µg denne i.m. 7 dní a následne sa dávka upravuje aj podľa aktuálnych laboratórnych ukazovateľov – napr. na 300 µg 1× týždenne mesiac a po normalizácii krvného obrazu 1× mesačne až 1× v intervale 3 mesiacov.
- Liečebnú odpoveď monitorujeme vyšetrením krvného obrazu a retikulocytov. Takzvanú retikulocytovú krízu zaznamenávame 3. až 6. deň podávania vitamínu B<sub>12</sub>. Po 14 dňoch liečby sa odporúča skontrolovať aj parametre metabolizmu železa a v prípade zvýšenej spotreby ho substituovať. U pacientov so súčasným deficitom folátov dopĺňame aj zásoby kyseliny listovej v dávke 10 mg denne alebo každý druhý deň. Kyselinu listovú nepodávame samostatne – zlepšili by sa iba hematologické (nie však neurologické) príznaky.
- Retikulocytová kríza môže byť spojená s trombocytózou a rizikom trombózy, deficitom Fe a hypokaliémiou.

*Podakovanie za poskytnutie obrazovej dokumentácie patrí O. Jánošovej a S. Kostkovej.*

## LITERATÚRA

1. Faber E, et al. Základy hematologickej diagnostiky. 2nd ed. Praha: Mladá fronta; 2015.
2. Marek J, Vrablík M, et al. Markova farmakoterapie vnitřních nemocí. 5th ed. Praha: Grada; 2019.
3. Sakalová A, Bátorová A, Mistrík M, Hrubíško M, et al. Klinická hematológia. Martin: Osveta; 2010.
4. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013;368(2): 149–60.