

Diferenciální diagnostika anémie v dětském věku

MUDr. Petr Smíšek

Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

Anémie celosvětově patří k nejčastějším onemocněním. Je projevem běžných i závažných chorob. Příčinou může být porucha tvorby erytrocytů, jejich zvýšený rozpad nebo významné ztráty při krvácení. Podle velikosti erytrocytů se anémie dělí na mikrocytární, normocytární a makrocytární. Toto rozdělení napomáhá v základní orientaci o možné příčině anémie a v rozhodování o dalším vyšetřovacím postupu. Nejběžněji se vyskytuje sideropenická anémie, u hospitalizovaných pacientů je nejčastější anémie chronických nemocí. Relativně časté jsou také vrozené či získané hemolytické anémie. Ostatní příčiny anémie jsou vzácnější, některé až raritní.

Klíčová slova: anémie, sideropenie, anémie chronických nemocí, hemolytická anémie.

Differential diagnosis of anaemia in children

Anaemia is among the most frequent diseases worldwide. It is a manifestation of common as well as serious conditions. It can be caused by impaired red blood cell production, increased red blood cell destruction, or their significant loss due to bleeding. Based on erythrocyte size, anaemia is classified into microcytic, normocytic, and macrocytic. This division aids in basic orientation as to the possible cause of anaemia and in decision making on further examination procedures. Sideropenic anaemia occurs most commonly; anaemia of chronic disease is most frequent in hospitalized patients. Congenital or acquired haemolytic anaemias are also relatively frequent. Other causes of anaemia are uncommon, with some of them even being rare.

Key words: anaemia, sideropenia, anaemia of chronic disease, haemolytic anaemia.

Pediatr. praxi 2014; 15(6): 330–333

Úvod

Anémie patří k vůbec nejčastěji se vyskytujícímu onemocnění. Je definována jako pokles hemoglobinu (hgb) pod normu odpovídající věku a pohlaví. V průběhu vývoje dítěte se normální hodnoty hgb mění – novorozenec má hodnoty vysoké, nejnižší bývají kolem jednoho roku života. S nástupem dospívání se liší normální hodnoty pro chlapce a dívky. Podobně jako hemoglobin se mění i hodnoty středního objemu erytrocytů (MCV). Normální hodnoty pro jednotlivé věkové skupiny jsou uvedeny v tabulce 1. Diferenciální diagnostika anémie je široká. Anémie může být příznakem mnoha onemocnění, od relativně benigních až po velmi závažná (malignity, selhání krvetvorby, imunodeficience). Příčinou anémie může být porucha tvorby erytrocytů, jejich zvýšený rozpad nebo krevní ztráty. Jednotlivé možné příčiny shrnuje tabulka 2.

Anémie se nejčastěji rozdělují podle středního objemu erytrocytu. Toto dělení umožňuje základní orientaci o možné příčině anémie a cílené indikování dalších vyšetření vedoucích ke stanovení definitivní diagnózy. Podle MCV rozlišujeme anémie normocytární (normální MCV), mikrocytární (MCV pod normu odpovídající věku) a makrocytární (MCV zvýšené nad normu). Nejčastěji se vyskytující příčiny jednotlivých typů anémie podle velikosti MCV uvádí tabulka 3.

Klinické příznaky

K typickým projevům závažné anémie patří bledost kůže a sliznic, únava, slabost, tachykardie,

Tabulka 1. Fyziologické hodnoty červeného krevního obrazu v dětském věku (podle 8)

Věk	erytrocyty ($\times 10^{12}/l$) medián (-2SD)	hemoglobin (g/dl) medián (-2SD)	MCV (fl) medián (-2SD)
novorozenec	5,3 (4,0)	18,5 (14,5)	108 (95)
2 týdny	4,9 (3,6)	16,5 (12,5)	105 (86)
3–6 měsíců	3,8 (3,1)	11,5 (9,5)	91 (74)
1–2 roky	4,5 (3,7)	12,0 (10,5)	78 (70)
2–6 let	4,6 (3,9)	12,5 (11,5)	81 (75)
6–12 let	4,6 (4,0)	13,5 (11,5)	86 (77)
12–18 let			
Chlapci	4,9 (4,5)	14,5 (13,0)	88 (78)
Dívky	4,6 (4,1)	14,0 (12,0)	90 (78)
Nad 18 let			
Chlapci	5,2 (4,5)	15,5 (13,5)	90 (80)
Dívky	4,6 (4,0)	14,0 (12,0)	90 (80)

-2SD = hranice anémie podle věku a pohlaví

dušnost, zejména ponáhlová, palpitace, závrať. Anemický syndrom nemusí být vždy jasně vyjádřen. Nápadný bývá u rychle vzniklé anémie (posthemorhagická, hemolytická), naopak pacienti s pomalu vznikající anémií mohou být dobře adaptovaní i na významně snížené hodnoty hemoglobinu.

Diagnostika

Základním vyšetřením anemického pacienta je krevní obraz (KO). Je nutné provést KO i s retikulocyty a mikroskopicky zhodnotit diferenciál a morfologii erytrocytů. V KO je třeba posoudit nejen počet erytrocytů a hodnotu hemoglobinu, ale i počet leukocytů a trombocytů a také

další parametry erytropoezy včetně jednotlivých indexů – MCV, MCH (střední obsah hemoglobinu v erytrocytu), MCHC (střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu) a distribuční křivky erytrocytů (RDW). Možnou příčinu anémie pomohou objasnit další vyšetření – parametry metabolismu železa (ferritin, solubilní transferinový receptor (sTfR), transferin, celková vazebná kapacita transferinu pro železo (CVK) a stupeň jejího nasycení) a markery hemolýzy (bilirubin celkový a přímý, laktátdehydrogenáza (LDH), haptoglobin). Hladina železa v séru během dne kolísá a je ovlivňována stravou, zánětem. Proto je její vyšetření jen pomocným testem, který sám o sobě nedostačuje ke stanovení příčiny

Tabulka 2. Možné příčiny anémie

Porucha tvorby erytrocytu	Rozpad erytrocytů	Krevní ztráty
Vrozené aplastické anémie (DBA, CDA)	Vrozené hemolytické anémie – porucha membrány erytrocytu (sférocytoza, eliptocytoza)	úraz
Získaná aplastická anémie (SAA, TEC, TAC, MDS)	Vrozené hemolytické anémie – enzymopatie (deficit PK, G6PD)	menstruační ztráty
Sideropenie	Vrozené hemolytické anémie – hemoglobinopatie	ztráty zažívacím traktem
Anémie chronických nemocí	Získané imunitní hemolytické anémie (AIHA, HON, potransfuzní hemolýza)	opakované epistaxe
Deficit vitamínu B ₁₂ nebo kyseliny listové	Paroxysmální noční hemoglobinurie	hematurie
Vrozené poruchy metabolismu	Mikroangiopatické hemolytické anémie (HUS, TTP)	krvácení do plic
Infiltrace kostní dřeně (hemoblastózy, solidní tumory)	Toxiny (bodnutí hmyzem)	
Léky (cytostatika, cyklosporin A)	Těžké kovy (otrava olovem)	
Malnutrice	m. Wilson	
	Infekce (malárie, leptospiroza)	

AIHA – autoimunitní hemolytická anémie, CDA – vrozená dyserythropoetická anémie, DBA – Diamondova-Blackfanova anémie, G6PD – glukozo-6-fosfátdehydrogenáza, HON – hemolytické onemocnění novorozence, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, MDS – myelodysplastický syndrom, PK – pyruvátkináza, TAC – tranzitní aplastická krize, TEC – tranzitní erytoblastopenie, TTP – trombotická trombocytopenická purpura, SAA – těžká aplastická anémie

anémie. Další vyšetření indikujeme cíleně podle podezření na možnou příčinu anémie. Při přítomnosti dalších abnormit v krevním obraze (leukocytoza, leukopenie, trombocytopenie) je indikováno vyšetření kostní dřeně a konzultace dětského hematologa.

Sideropenická anémie

Železo je stopový prvek nutný zejména pro krvetvorbu, jeho úloha v organismu je ale mnohem širší. Je součástí myoglobinu a mnoha enzymů, spolupodílí se na imunitní odpovědi organismu (1). Jeho nedostatek se typicky manifestuje mikrocytární anémií. K častějším projevům sideropenie patří změny sliznic, kůže a kožních adnex a snížená chuť k jídlu. U některých pacientů pozorujeme vyšší nemocnost. Vzácněji jsou pozorovány změny nálady a změny chuti projevující se požíváním atypických potravin a látek (syrové brambory, syrové těstoviny, omítka) – tzv. pika. Projevy anemického syndromu nemusí být přítomny ani při významné anémii.

Sideropenická anémie (SA) je v dětském věku nejčastější. Příčinou bývá nedostatečný příjem železa potravou (kojené děti, vegetariáni), porucha jeho vstřebávání nebo krevní

Tabulka 3. Diferenciální diagnostika anémie dle MCV

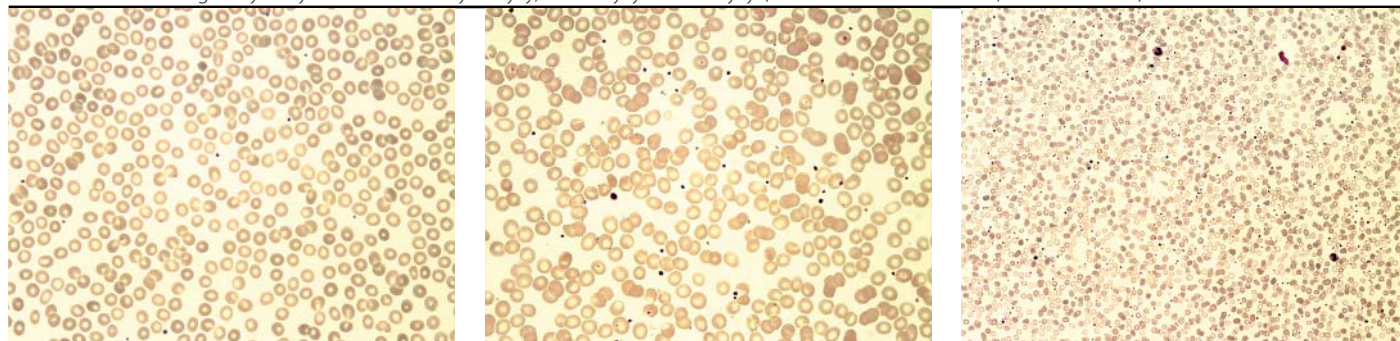
Mikrocytární	Normocytární	Makrocytární
sideropenie	AIHA	vrozené aplastické anémie
anémie chronických nemocí	posthemorhagická anémie	získané aplastické anémie
talasemie	vrozené hemolytické anémie	deficit vit. B ₁₂
sideroblastická anémie	poinfekční anémie	deficit folátu
poruchy metabolismu železa	anémie chronických nemocí	poruchy metabolismu
	transientní erytoblastopenie	léky (valproát)
	anémie při infiltraci kostní dřeně	MDS
	TTP, HUS	TEC
		CDA

AIHA – autoimunitní hemolytická anémie, CDA – vrozená dyserythropoetická anémie, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, MDS – myelodysplastický syndrom, TEC – tranzitní erytoblastopenie, TTP – trombotická trombocytopenická purpura

ztráty. Ve vzácných případech jde o vrozené poruchy metabolismu železa. Se SA se často setkáváme u předčasně narozených dětí, vyšší incidence je také u kojenců a malých batolat, u adolescentů, případně u gravidních dívek. Při prokázané SA nevysvětlitelné nedostatečným příjmem železa stravou je vždy třeba zvážovat onemocnění zažívacího traktu (celiakii, nespecifický střevní zánět). Je nutno vyloučit přítomnost krve ve stolici, dále významné

menstruační ztráty, hematurii, hematemézu, případně hemoptýzu.

SA je mikrocytární anémie, MCV, MCH i MCHC jsou sniženy pod normu, hodnoty MCV mohou klesat i pod 60 fl. V KO nacházíme sníženou hodnotu hemoglobinu, počet erytrocytů může být normální i zvýšený, v mikroskopu pozorujeme mikrocyty a hypochromii (obrázek 1). Diagnózu SA potvrzuje snížení feritinu, vyšší sTFR, vyšší CVK s nízkým podílem nasycení.

Obrázek 1. Morfologie erytrocytů – normální erytrocyty, makrocyty a mikrocyty (Foto: MUDr. E. Vodičková, OKH FN Motol)

Nejsou přítomny známky hemolýzy. Hladina železa může být snížena. Stolice na okultní krvácení pomůže potvrdit či vyloučit krvácení do GIT, sérová antitransglutamináza vyloučí celiakii. U menstrujících dívek je vhodné gynekologické vyšetření k verifikaci případné juvenilní metroragie.

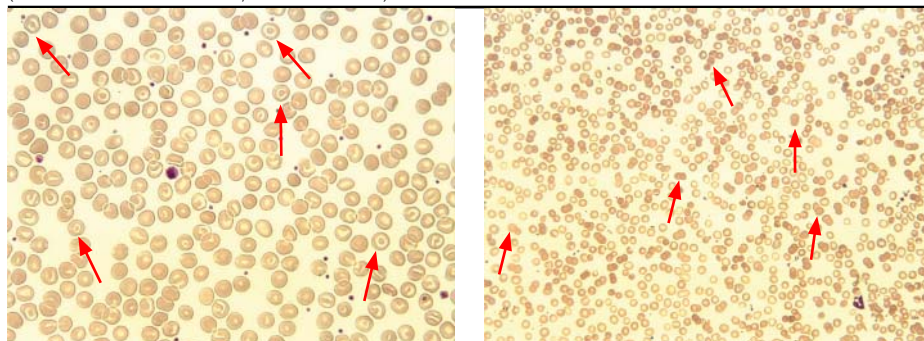
SA se léčí preparáty železa, které jsou v naprosté většině případů podávány perorálně. Parenterální aplikace železa zůstává vyhrazena pro pacienty, kde perorální substituce není účinná (malabsorpční syndrom apod). Ferroterapie trvá několik měsíců, do normalizace nejen KO, ale i zásobního železa – feritinu. Po ukončení léčby železem je vhodná kontrola KO s odstupem několika měsíců k vyloučení recidivy SA.

Anémie chronických nemocí

Anémie chronických nemocí (ACN) je druhá nejčastější anémie dětského věku a nejčastější anémie hospitalizovaných pacientů. ACN vzniká jako fyziologická obranná reakce organismu na probíhající onemocnění, jejímž cílem je omezit nabídku železa bakteriím nebo nádorovým buňkám. ACN je asociována nejen s recidivujícími a chronickými bakteriálními infekcemi, ale také s neinfekčními zánětlivými chorobami, zejména autoimunitními (idiopatické střevní záněty, juvenilní idiopatická artritida, lupus erytematodes), s nádorovým onemocněním nebo chronickými nemocemi ledvin či jater. Vznik ACN je multifaktoriální. V důsledku probíhajícího zánětu dochází k aktivaci imunitního systému a produkci cytokinů (tumor nekrotizující faktor α , interleukiny – IL1, IL4, IL6, interferon γ), které ovlivňují hladinu hepcidinu, feroportinu a dalších proteinů regulujících vstřebávání železa a jeho uvolňování z buněk. Kromě poruchy homeostázy železa dále dochází ke snížení produkce erytropoetinu, snížení proliferační schopnosti erytroidních prekurzorů a ke zkrácení přežívání erytrocytů (2). Důsledkem výše uvedených mechanismů je rozvoj anémie. Na vzniku anémie se kromě uvedených imunitní reakce mohou dále spolupodílet ztráty krve provázející některé choroby, negativní vliv mohou mít podávané léky (cytostatika, imunosupresiva).

ACN je většinou normochromní a normocytární, později hypochromní, vzácně mikrocytární. V biochemických parametrech je zvýšená nebo normální hladina feritinu, hladina sérového železa je snížena, mohou být elevovány laboratorní markery zánětu. Hladiny transferinu, CVK a sTFR nejsou zvýšeny.

Obrázek 2. Morfologie atypických erytrocytů – terčovité erytrocyty a sférocyty (Foto: MUDr. E. Vodičková, OKH FN Motol)



Léčba ACN je nesnadná. Základním předpokladem je léčba příčiny anémie, tedy základního onemocnění. Při klinicky závažné anémii je možná aplikace transfuze erytrocytů. Opakované dlouhodobé podávání transfuzí je spojeno s rizikem přetížení železem a proto není u ACN doporučováno. V indikovaných případech (chronická renální insuficience) lze podávat rekombinantní erytropoetin. Léčba preparáty železa zůstává kontroverzní. Perorální preparáty nebývají účinné, parenterální aplikace je spojena s rizikem alergických reakcí, může způsobit i aktivaci základního onemocnění. Parenterální podávání železa se používá u pacientů s chronickým onemocněním GIT spojeným s krevními ztrátami.

Talasemie

Při záchytu mikrocytární anémie a po vyloučení SA a ACN nelze v diferenciálně diagnostických rozvahách opomenout talasemii – vrozenou poruchu krvetvorby, při které je některý z fyziologicky přítomných globinových řetězců hemoglobinu nahrazen řetězcem patologickým. Na našem území se nejčastěji setkáváme s heterozygotní formou β -talasemie. Typickým nálezem je významná mikrocytoza a současně jen mírná anémie nebo normální hladina hemoglobinu. Počet erytrocytů je často zvýšený. V mikroskopu pozorujeme červené krvinky atypického tvaru – terčovité erytrocyty (obrázek 2). Feritin bývá normální. Diagnózu potvrdí průkaz zvýšené hladiny hemoglobinu A2. Mírná anémie a mikrocytoza nejsou indikací k ferroterapii, léčba železem je indikována pouze při prokázaném snížení feritinu.

Vrozené hemolytické anémie

Příčinou vrozených hemolytických anémií (HA) jsou abnormality erytrocytů. Defekt může být v membráně erytrocytu (sférocytoza, eliptocytoza), v enzymatické výbavě erytrocytu (deficit pyruvátkinázy nebo glukozo-6-fosfátdehydrogenázy) nebo v abnormálním červeném krevním

barvivu (hemoglobinopatie). Nejčastěji se vyskytující vrozenou HA v ČR je hereditární sférocytoza (HS). HS je dědičné onemocnění, 75 % případů má autozomálně dominantní dědičnost. (3). Příčinou HS jsou mutace genů kódujících proteiny membrány erytrocytů (α - a β -spektrin, ankyrin, protein 4.2 a protein pruhu 3). Porucha struktury membrány erytrocytu vede ke ztrátě jeho povrchu a k deformaci tvaru. Vzniká sférický erytrocyt = sférocyt (obrázek 2), který má sníženou schopnost deformability a je osmoticky fragilní. Sférocyty proto mají zkrácený poločas přežívání a předčasně zanikají v monocyto-makrofágovém systému sleziny (4, 5).

K typickým projevům HS patří ikterus, anémie, splenomegalie, cholelitiáza. Klinické projevy jsou velmi variabilní, kolísají od bezpříznakového průběhu po chronickou těžkou anémii s významným ikterem a s nutností opakovaných transfuzí erytrocytů. Těžké formy jsou méně časté, u většiny pacientů má HS lehký nebo středně závažný průběh. K častým komplikacím HS patří hemolytická krize – náhlý rozpad erytrocytů způsobený nejčastěji akutní virovou infekcí a projevující se anemizací, progresí ikteru a splenomegalie, někdy bolestmi břicha. Laboratorně dochází k poklesu hemoglobinu, vzestupu bilirubinu a progresi retikulocytozy. Aplastická krize (TAC) – komplikace typická pro předškolní věk, je vyvolána infekcí parvovirem B19. K typickým nálezům TAC patří anémie bez významné hyperbilirubinémie a bez retikulocytozy, někdy je současně přítomna trombocytopénie a leukopénie. Velmi vzácná megaloblastická krize je způsobená nedostatkem kyseliny listové. Může se objevit v období zvýšených nároků na potřebu folátu – po aplastické krizi nebo v těhotenství (4). K relativně častým komplikacím patří dále cholelitiáza a problémy s ní spojené.

V případě potřeby podáváme pacientům s HS transfuzi erytrocytů. Jediným možným způsobem léčby těžkých forem HS přinášejícím zlepšení stavu je splenektomie.

Autoimunitní hemolytická anémie

Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA) je stav kdy dochází ke zrychlenému rozpadu červených krvinek v důsledku přítomnosti protilátek proti vlastním erytrocytárním antigenům. Podle typu autoprotilátek rozlišujeme AIHA s tepelnými protilátkami, s chladovými protilátkami a smíšený typ AIHA. V anamnéze často předchází infekce (EBV, *Mycoplasma pneumoniae*). Specifickou jednotku častou v dětském věku představuje paroxysmální chladová hemoglobinurie (PCH) – akutně probíhající AIHA navazující většinou na respirační infekci. PCH je provázána horečkou, bolestí břicha a zad a tmavě červeným až černým zbarvením moče při hemoglobinurii. V anamnéze bývá vystavení chladu. Onemocnění se většinou rychle upraví, léčba bývá jen krátkodobá. Sekundární AIHA můžeme pozorovat u autoimunitních a nádorových onemocnění, u chronických virových infekcí (hepatitis B). AIHA se může také manifestovat v souvislosti s podáváním některých léků (antibiotika).

Manifestace AIHA je typicky provázána anemickým syndromem a ikterem, moč může být nápadně tmavá při přítomnosti urobilinogenu nebo hemoglobinurii. Často nacházíme splenomegalii. V krevním obraze je normocytární anémie, retikulocytoza, leukocyty jsou zvýšené (reaktivní leukocytoza), počet trombocytů je normální. V nátěru bývají sférocety a další tvarové odchylky, někdy lze pozorovat aglutinaci erytrocytů. Přítomny jsou známky hemolýzy – nekonjugovaná hyperbilirubinémie, zvýšená LDH, snížený haptoglobin. Hlavním nálezem potvrzujícím diagnózu AIHA je pozitivita přímého antiglobulinového (Coombsova) testu. Lékem první volby jsou kortikosteroidy. Při jejich nedostatečném efektu se používají intravenózní imunoglobuliny, případně další imunopresiva (cyklosporin A, rituximab). Nutností bývá podání transfuze erytrocytů (6).

V diferenciální diagnostice hemolytických anémii je nutné připomenout také hemolýzu vyvolanou aloprotilátkami (hemolytické onemocnění novorozence, potransfuzní hemolytická reakce) a mikroangiopatické hemolytické anémie (hemolyticko-uremický syndrom, trombocytopenická purpura).

Tranzientní erytroblastopenie dětského věku

Tranzientní erytroblastopenie dětského věku (TEC) je získaná normocytární anémie manifestující se většinou u předškolních dosud zdravých dětí. V anamnéze často předchází virová

infekce. V KO je normocytární anémie, hgb klesá i do významně snížených hodnot. Hodnoty leukocytů a trombocytů bývají normální, nápadná je retikulocytopenie. V kostní dřeni bývá snížení elementů červené řady – přechodná erytroblastopenie. Etiologie TEC je autoimunitní, příčinou jsou protilátky proti erytrocytárním prekurzorům. Léčba není nutná, KO se postupně upraví. Při závažné anémii s klinicky vyjádřeným anemickým syndromem se podává transfuze erytrocytů.

Makrocytární anémie

Makrocytární anémie se v dětském věku vyskytuje vzácně. Příčinou mohou být vrozené či získané aplastické anémie, nedostatek vitamínu B₁₂, některé léky, vzácně myelodysplastický syndrom a vrozená dyserythropoetická anémie.

Megaloblastová anémie

Megaloblastová anémie je v dětském věku vzácná. Příčinou mohou být onemocnění vrozená i získaná, stejně jako faktory zevního prostředí. K vrozeným onemocněním patří porucha vstřebávání, transportu nebo metabolismu kobalaminu, folátů nebo thiaminu (např. deficit intrinsic faktoru, deficit transkobalaminu, kongenitální malabsorpce kyseliny listové), porucha funkce dýchacího řetězce (Pearsonův syndrom) nebo orotová acidurie (porucha aktivity uridinofosfátsyntetázy). Deficit vitamínu B12 může být způsoben nedostatečným příjmem ve stravě (dlouhodobá veganská výživa), získaným nedostatkem vnitřního faktoru (st. p. gastrektomie), poruchou absorpce (celiakie, Crohnova nemoc, st.p. resekce tenkého střeva), přítomností protilátek proti parietálním buňkám sliznice žaludku nebo proti vnitřnímu faktoru (perniciózní anémie). Nedostatek vitamínu B₁₂ se může projevit také u kojenců matek s nepoznaným deficitem tohoto vitamínu. Deficit kyseliny listové je velmi vzácný. Může být způsoben stejně jako deficit vitamínu B₁₂ malabsorpcí u onemocnění GIT, dlouhodobým podáváním některých léků (fenytoin, methotrexate), vzácně je popisován nedostatek folátu při jeho zvýšené potřebě u pacientů s hemolytickými anémiemi.

Poruchy metabolismu folátu a B₁₂ mají vzhledem k propojenosti jejich metabolismu podobné klinické i laboratorní nálezy. Kromě projevů anémie je u dětí pozorováno nechutenství, neprospívání, změny sliznic (glositida, stomatitida). Vzhledem k tomu, že kobalamin je významný i pro rozvoj nervového systému, mohou se při jeho nedostatku objevit psy-

chomotorická retardace a další neurologické příznaky. V KO je makrocytární anémie s MCV nad 100 fl, která může být provázána i leukopenií a trombocytopenií. Nápadně zvýšená může být hodnota LDH a bilirubinu. Hladiny vitamínu B₁₂ a folátu potvrdí případný deficit. V aspirátu kostní dřeni je typická megaloblastická přestavba hematopoiezy. U prokázaného nedostatku vitamínu B₁₂ je lékem první volby jeho parenterální aplikace (7).

Závěr

Anémie je častým problémem v pediatrické praxi. Může být projevem snadno řešitelného onemocnění stejně jako příznakem závažného stavu. Při diferenciálně diagnostických rozvahách umožňují získat základní představu o příčině problému anamnéza, klinické vyšetření a běžně dostupná laboratorní vyšetření. Diagnostika a léčba nekomplikované anémie (sideropenická, poinfekční) spadá do kompetence praktického pediatra. Při podezření na závažnější onemocnění a v nejasných případech, by pacient měl být vyšetřen na vyšším pracovišti a/nebo dětským hematologem.

Literatura

1. Pospíšilová D. Sideropenická anémie v dětském věku, *Pediatric pro praxi* 2001; 6: 269–273.
2. Pospíšilová D. Anémie chronických chorob ve světle nových poznatků, *Pediatric pro praxi* 2007; 8(5): 276–280.
3. Grace RS, Lux SE. Disorders of red cell membrane. In Orkin SH, Fisher DE, Look AT, et al. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 7th edition Elsevier 2009: 714–746.
4. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008; 372: 1411–1426.
5. Buliková A. Anémie. In Penka M, Buliková A. *Neonkologická hematologie*, 2. vyd., Praha, Grada Publishing 2009: 62–64.
6. Mihál V, Písačka M. Autoimunitní hemolytické anémie. In Starý et al. *Dětská hematologie*, Galén 2005: 61–83.
7. Vepřeková L, Zeman J. Dědičné poruchy metabolismu provázené megaloblastickou anémií. In Starý, et al. *Dětská hematologie*, Galén 2005: 43–60.
8. Orkin SH, Fisher DE, Look AT, et al. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 7th edition, Elsevier 2009: 774.

Článek doručen redakci: 2. 6. 2014
Článek přijat k publikaci: 10. 8. 2014

MUDr. Petr Smíšek

Klinika dětské hematologie a onkologie
FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
petr.smisek@fnmotol.cz