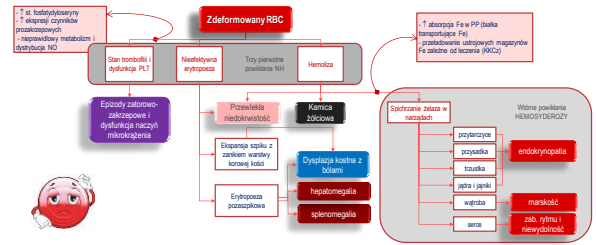


NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: KONSEKWENCJE

- Zwiększony **rozpad RBC na obwodzie**
 - stały i powolny lub ostry i gwałtowny
 - KRYZY: hemolityczne => aplastyczne i megaloblastyczne**
 - => niedokrwistość z hipoksemią i hipoksją (= > **całościowe zab. rozwoju**)
 - => odpowiedź cytokinowa i hormonalna (NEPO)
 - => żywa odnowa erytroblastyczna w szpiku
 - => odsetkowa i bezwzględna retikulocytoza (>2% i >100 K/ μ L)
- Przewlekła hemoliza => **rozplem układu erytroblastycznego**
 - od prawidłowego stosunku utkania szpikowego do erytroblastycznego => **3:1**
 - poprzez **2:1 (hiperplazja)** a nawet do **1:1 (hiperplazja z konsekwencjami)**
 - ekspansja szpiku w przewlekłej, ciężkiej hemolizie mającej początek w wieku dziecięcym (WRODZONE!) prowadzi do **powiększania** przestrzeni jam szpikowych i **deformacji kości płaskich** pokrywy czaszki (specyficzna dysmorfia) i kości **długich** oraz kości **dłoni i palców**

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: KONSEKWENCJE

Odległe powikłania ciężkich, pełnoobjawowych NH



NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: HEMOGLOBINOPATIE

Wrodzone niedokrwistości hemolityczne (CHA)

JAKOŚCIOWE

IŁOŚCIOWE

HEMOGLOBINOPATIE

- Niedokrwistość sierpowatokinowa
- Zespoły niestabilnych hemoglobin
 - zaburzenia **STRUKTURY** łańcuchów (HbS) lub innych globin (warianty hemoglobin) spowodowane mutacjami w genach kodujących to białko

- Talasemie
 - zaburzenie stopnia **EKSPRESJI** poszczególnych łańcuchów globinowych hemoglobiny, spowodowane genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami ich syntezy

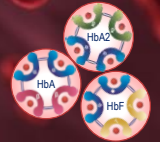
NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: HEMOGLOBINOPATIE

HEMOGLOBINA (Hb)

- jest **TETRAMEREM** z grupy **hemoporfiryn**
- składa się z **czterech podjednostek** zbudowanych z cząsteczki globiny (białko) i hemu
- skład ilościowy globin umożliwia wyróżnienie **kilku typów Hb u ludzi zdrowych**, których zawartość w krwi jest różna w zależności od etapu rozwoju organizmu

Rodzaje hemoglobin występujące u osób dorosłych:

- hemoglobina A (HbA: $2\alpha_2\beta_2$) => stanowi 96-97%
- hemoglobina A2 (HbA2: $2\alpha_2\beta_2$) => stanowi 2-3%
- hb płodowa (HbF: $2\alpha_2\gamma_2$) => stanowi do 2%
- od **80% HbF u noworodków** do **2% >2 r.z. (!)**



NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALASEMIE

- Talasemie powodują mutacje w genach kodujących **część białkową** hemoglobiny (**GLOBINY**) bądź w ich elementach regulatorowych
- Dotychczas znaleziono kilkadziesiąt mutacji, których konsekwencją jest **ZMNIJSZENIE EKSPRESJI** poszczególnych łańcuchów globin (β^+ talasemia) lub jej **CAŁKOWITY BRAK** (α^-) lub β^0 talasemia)
- w **α -talasemii** najczęściej występują **mikrodelecje** jednego lub więcej genów kodujących globinę α (>100 wariantów genetycznych)
- globinę α kodują **DWA geny** nieznacznie różniące się budową: **HBA2 i HBA1 (4 loci)**
- większość mutacji w **β -talasemii** to mutacje **punktowe** (>250 wariantów genetycznych)
- gen kodujący β -globinę ma tylko **JEDNĄ** kopię na każdym chromosomie (**2 loci**)
- Rzadko pojawiają się także mutacje w innych genach (γ , δ , ...)
- Konsekwencją każdej mutacji jest zachwianie proporcji pomiędzy poszczególnymi typami globin, w wyniku czego nadmiar łańcuchów globiny zostaje skumulowany w erytrocytach (np. ciałka wtrętowe)

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALASEMIE

POSTACI KLINICZNE TALASEMII ALFA I BETA

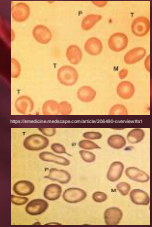
Liczba zmutowanych loci	Genotyp	Fenotyp kliniczny
TALASEMIA ALFA		
1	$(-)\alpha\alpha$	niemy nosiciel
2	$(-)(-)\alpha\alpha$ lub $(-)\alpha(-)\alpha$	CECHA talasemii alfa
3	$(-)(-)(-)\alpha$	choroba HbH
4	$(-)(-)(-)(-)$	zespół Hb Bart
TALASEMIA BETA		
1	$\beta(\beta^+)$ lub $\beta(\beta^0)$	talasemia <i>minor</i> (CECHA Th β)
2	$\beta(\beta^+)\beta(\beta^+)$ lub $[\beta(\beta^+)\beta(\beta^0)]$	talasemia B- <i>INTERMEDIA</i>
2	$[\beta(\beta^0)\beta(\beta^0)]$ lub $\beta(\beta^0)\beta(\beta^0)$	talasemia B- <i>MAJOR</i>

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALAEMIA α

- Postaci bez (nieme **nosicielstwo**) lub skąpoobjawowe (**cecha** alfa-talazemii)
- mniejsze niż prawidłowe st. **Hb, mikrocytoza**, niewspółmierne duża liczba **RBC** (+/- **retikulocytoza**, ale często graniczna)
- W przypadku mutacji **trzech loci** kodujących α -globinę (--/- α) dochodzi do rozwoju tzw. **choroby hemoglobiny H (HbH = $\beta\beta/\beta\delta$)**
- rozpoznanie najczęściej w **kryzysie aplastycznym** (zakażenie) lub nasilonej hemolizie w erytrocytach z HbH widoczne są liczne **ciacka inkluzyjne**
- u chorych pojawia się **głęboka niedokrwistość**, nawet znaczna **splenomegalia**, przewlekła **żółtaczka** i kamica żółciowa oraz opóźnienie **wzrastania** (a czasami rozwoju psychoruchowego i niepełnoprawność intelektualna)
- Mutacje **czterech loci** α globiny (--/--) powodują **brak ekspresji** białka
- zastąpieniem α -globiny łańcuchami γ powoduje powstanie **HEMOGLOBINY BART'a**
- objawy od niemimmunologicznego obrzęku płodu i zgonu wewnątrzmacicznego do zgonu w okresie okołoporodowym
- coraz częstsze próby leczenia najpierw transfuzjami dopłodowymi, a po narodzinach dziecka regularnymi transfuzjami i przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku /lub terapią genową

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALAEMIA β

- U większości pacjentów z **B-TALAEMIA MINOR** zazwyczaj brak jest objawów klinicznych (**cecha TH-B**)
- czasem może pojawić się **łagodna niedokrwistość mikrocytarna i niedobarwliwa** (=/- retikulocytoza)
- Pacjenci z **B-TALAEMIA INTERMEDIA** wykazują szerokie spektrum objawów klinicznych
- od **łagodnej niedokrwistości po ciężkie** przypadki z opóźnieniem wzrostu i rozwoju
- B-TALAEMIA MAJOR** jest najcięższą postacią spośród wszystkich typów β -talazemii
- objawy kliniczne u pacjentów z tym typem talazemii pojawiają się **zazwyczaj 3-6 m-cy po urodzeniu** (w przeciwieństwie do α -talazemii) i są przyczyną zaburzeń rozwoju
- konieczne są regularne transfuzje i terapia chelatująca, która chroni organizm przed przeladowaniem żelazem spowodowanym częstymi transfuzjami



NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALAEMIE

„GEOGRAFIA” TALAEMII

Frederic B. Pitt: The Present and Future Global Burden of the Inherited Disorders of Hemoglobin Hematology/Oncology Clinics, 2016, 30(2):327-341; DOI: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.11.004



α -Thalassemia
 α^0 -thalassemia
 α^+ -thalassemia
 β -Thalassemia


Niedokrwistość syderopeniczna czy cecha talazemii?

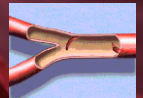
Cechy „wspólne”	DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA
<ul style="list-style-type: none"> niedokrwistość mikrocytarna z \uparrowTRBC retikulocytoza nawet rozmiar z poikilo- i anizocytozą lub „patologicznymi” krwinkami 	<ul style="list-style-type: none"> elektrofoza Hb \uparrowH2 r.f. droga i mało swoista
Cechy wyróżniające cechę TH	<ul style="list-style-type: none"> ocena gospodarki FE uwaga na st. ferrytyny u małych dzieci – niemiarodajnej warto opierać się na TIBC zawsze przed podjęciem leczenia FE(!) badania molekularne (IHT W-wa)
<p>a zawsze warto oznaczyć tzw. INDEX MENTZER'a: [MCV (fL) : RBC (M/uL)]</p> <p>Wartość > 13 świadczy raczej o sideropenii, a <13 – o nosicielstwie TH</p>	

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: JAKOŚCIOWE Hb-PATIE

- RZADKIE WARIANTY HEMOGLOBIN**
- opisano ponad 1000 różnych wariantów hemoglobin
- powstają najczęściej na skutek różnych mutacji punktowych w **genie łańcucha β -globiny**
- istnieją warianty hemoglobin **nie wpływające** na funkcje RBC
- np.: **Hb Handsworth** czy **Hb Oxford**
- ale także klinicznie istotne warianty **hemoglobin patologicznych**
- najbardziej rozpowszechnionych na świecie hemoglobiny patologiczne to:
- hemoglobina S (HbS)**
- hemoglobina C (HbC)
- HbE (współistniejąca z ThB i obecnie zaliczana do tej grupy)
- ale istnieje także wiele innych (jak np. bardziej znane: Hb Köln, Hb Helsinki, Hb Kansas)

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: JAKOŚCIOWE Hb-PATIE

- AR NIEDOKRWISTOŚĆ SIERPOWATOKRWINKOWA (SCA)**
- spowodowana mutacją punktową w genie łańcucha β globiny
- Hemoglobina S** ma niższe powinowactwo do tlenu niż HbA, przy małych stężeniach tlenu polimeryzuje
- erytrocyty (DREPANOCYTY) przyjmują sierpowaty kształt
- następstwem jest ich skłonność do rozpadu, ale i agregacji
- Przez pierwsze 6 m-cy życia przed objawami **chroni duża zawartość HbF u niemowląt** (=> **filozofia LECZENIA!** + **HSCT** + **ter. genowe?** + **TERAPIA OBJAWOWA**)
- Później dochodzi do **KRYZIS hemolitycznych, aplastycznych, kostnych** (z martwicą awaskularną i złamaniami patologicznymi), **bólowych** (zatorowość z venooklukacją i martwicą tkanek), splenomegalii (powikłania) z hypersplenizmem, **VRE z nadciśnieniem płucnym**, ostrymi epizodami płucnymi, zab. odporności i nadwrażliwości na S. pneumoniae i SS, zab. wzrastania i rozwoju z endokrynopatią, niewydolnością wielonarządową (wątroba, serce, nerki), rozległą martwicą skóry, waskulopatią oczna, ośrodkowa neuropatia pozatorowa, hipertermia itp.)



NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: JAKOŚCIOWE Hb-PATIE

„GEOGRAFIA” JAKOŚCIOWYCH HEMOGLOBINOPATII

Frédéric B. Piel: The Present and Future Global Burden of the Inherited Disorders of Hemoglobin
Hematology/Oncology Clinics, 2016; 30(2):327-341; DOI: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.11.004



NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: ENZYMOPATIE

- Symptomatologia tych defektów jest bardzo różnorodna, od bardzo ciężkiego fenotypu do stosunkowo łagodnego przebiegu, a objawy mogą pojawiać się w **każdym wieku**
- objawy **pozahematologiczne** obejmują najczęściej zaburzenia nerwowo-mięśniowe, miopatie i niepełnosprawność intelektualną
- Są skutkiem **genetycznie uwarunkowanych błędów metabolizmu RBC** (i/lub ogólnoustrojowego)
- **glikolizy** (szlak Embdena-Meyerhofa-Parnasa)
- niedobór **kinazy pirogronianowej** (PKD)
- izomeryzy glukozyfosforanowej i heksokinazy
- metabolizmu **nukleotydów**
- niedobór 5'-nukleotydazy pirymidynowej
- szlak **pentozofosforanowego** (fosfoglukonianowego)
- niedobór **G-6-PD**

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: ENZYMOPATIE

- **NIEDOBÓR G-6-PD** (mikro[sfero]cytarna CHA z ciałkami wtrętowymi)
- częstość występowania waha się znacznie w różnych populacjach, ale często występuje w krajach malarycznych, a w **rasie kaukaskiej** nie przekracza **1%**
- prawidłowe stężenie NADPH chroni RBC przed stresem oksydacyjnym => zapewnia prawidłowe stężenie zredukowanego glutationu (GSH)
- zmniejszenie aktywności GSH prowadzi do denaturacji hemoglobiny (=> ciałka Heinz'a i inne wtręty w błonie komórkowej RBC) i rozpadu krwinki w specyficznym środowisku
- wyróżnia się 5. klas niedoboru enzymu, przy czym klasy I-III są objawowe
- tylko w **KLASIE I.** (<1% akt. enzymu) obserwuje się stałą, utrwaloną hemolizę i ciężki przebieg (**NOWORODKI!**)
- **KLASA II.** (1-10% akt. enzymu) charakteryzuje się **napadowymi przelomami** hemolitycznymi (fawizm, zakażenia, leki => 1-3 dni po fakcie) oraz problemami okresu **noworodkowego** (niedokrwistość z hiperbilirubinemią)
- **KLASA III.** ma jeszcze łagodniejszy przebieg

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: MEMBRANOPATIE

- Uwarunkowane genetycznie **defekty błony komórkowej** erytrocytów
- powstające wskutek niedoborów lub dysfunkcji **białek cytoskeletonu**
- lub dysproporcji w **składzie lipidowym** błony komórkowej
- Najczęstsza i najlepiej opisana membranopatia w populacji Polskiej jest **SFEROCYTOZA WRODZONA** (HS)
- bardzo złożony patomechanizm związanym z współdziałaniem różnych białek cytoskeletonu erytrocytów
- zmienny przebieg kliniczny z różnym wiekiem ujawnienia
- jego ciężkość zależy od określonego defektu molekularnego, który koreluje z wynikiem oporności osmotycznej RBC i liczbą sferocytów
- w **okresie noworodkowym i wczesno niemowlęcym** nakładanie się fizjologicznej niedojrzałości enzymów wewnątrzkrwinkowych, zakażeń i szpicień powoduje znacząco **cięższy przebieg** z koniecznością licznych przetoczeń KKCz
- później objawy choroby najczęściej się stabilizują (**poza kryzami**)
- „stacjonarnie” nieprawidłowe stężenie Hb, bilirubiny i zawsze występująca, a różnie nasilona **retykulocytoza i splenomegalia, ↑MCHC (↑), ↓ do ↓↓↓ EMA i OO-RBC**
- na przebieg HS mogą nakładać się objawy współistniejących defektów krwinkowych (talasemie i enzymopatie, ale nie anemia sierpowatkokwinkowa)

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: SFEROCYTOZA WRODZONA

- **Nosiciele** autosomalnej recesywnej postaci HS (tzw. zdrowe heterozygoty)
- mają prawidłową morfologię, ale obserwuje się u nich wyższy odsetek retykulocytów
- W **AD łagodnej HS** (15-25% chorych)
- obserwuje się niewielką **retykulocytozę**, graniczną **splenomegalię** (USG!), wyższe stężenie **NEPO**
- rozpoznanie możliwe jest najczęściej tylko z **powodu** i **podczas** występujących kryz okołoinfekcyjnych (para-grypa, PVB19), ciąży lub podczas wysiłku z odwodnieniem (wyjątkowo - przewlekła niedokrwistość)
- W fazie stabilnej **AD umiarkowanej HS** (60-75%)
- stężenie Hb utrzymuje się w granicach **8-11 g/dl**, a retykulocytoza **≥8%** i st. bilirubiny **≥2 mg/dl**, **MCV n/↓**, **↑RDW**, **↑↑↑MCHC/MCH**
- w rozmarze występują pojedyncze **sferocyty**, choć OO/EMA jest **zmniejszona**
- rzadko zachodzi konieczność transfuzji, a choroby nie wymagają splenektomii

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: SFEROCYTOZA WRODZONA

- **AD Umiarkowanie ciężka** (10%) i **AR ciężka HS** (3-4%)
- charakteryzuje się
- stężeniem Hb **6-8 g/dl** => w ciężkiej: **<6**
- stężeniem bilirubiny **2-3 mg/dl** => w ciężkiej: **≥3**
- retykulocytozą: **≥10%**
- wyraźnie **zmniejszoną OO** i **nieprawidłowym** wynikiem testu **EMA**
- obecnością **licznych sferocytów** w rozmarze (w bardzo ciężkiej - **mikrosferocyty** z **poikilocytozą**).
- objawy mogą wystąpić
- u płodu (**nieimmunologiczny obrzęk**)
- w okresie okołoporodowym (**ciężka żółtaczka z kernicterus**)
- do 2 rż. obserwuje się **częste kryzy** hemolityczne (ZAKAŻENIA, SZCZEPIENIA), żółtaczka, splenomegalia, zaburzenia rozwoju (hipoksja OUN)

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: SFEROCYTOZA WRODZONA

- **Zapobieganie i leczenie:**
- **zapobieganie kryzom hemolitycznym** (infekcje, szczeniaki do 1 r.ż [p-wskazanie względnie]), unikanie leków p-wskazanych w G6PD do 6 m-ca życia)
- przetaczanie **UN(1)KkCz** (w razie zagrożenia życia lub jako „suplementacja” Hb po opanowaniu procesu sprawczego) => ale (!) **wtórna hemochromatoza**
- Leczenie **WSPOMAGAJĄCE** krwiotworzenie w **kryzach** (wszystkie 3 rodzaje)
 - kwasem foliowym (lub wyjątkowo – folinowym), witaminami grupy B (B6 i B12) oraz miedzią i kobaltem
- **terapia CHELATUJĄCA** (ale może pojawić się także sideropenia!)
- zapobieganie **kamicy** pęcherzyka żółciowego => **cholecystektomie**
- **SPLENEKTOMIA** (częściowa lub całkowita) o ograniczonych wskazaniach i bardzo licznych powojnych powikłaniach bliskich (**OPSI**) i odległych (**VRE i nadciśnienie płucne**); **przeciwwskazana <10 rż** (bezwzględnie <5)
- w okresie **niemowlęctwa** (wielokrotnych, nawracających kryz hemolitycznych) podaje się czasami **rHuEPO** w dużych dawkach
- 500 jmj/kg m.c. 3 x w tyg. lub 1000 jmj/kg 2 x w tyg. (wskazanie poza ChPL)

IMMUNOLOGICZNE NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE (AIHA)

- Spowodowane niszczeniem RBC **zależnym od przeciwciał** (IgG vs. IgM) i/lub składników C3 (*opsoniny*) i kompleksu MAC **dopelniacza**
- w klasycznej **WAIHA** dochodzi do hemolizy **pozanaczyniowej**
 - dominuje przewlekła niedokrwistość hemolityczna z kryzami hemolitycznymi wywołanymi zakażeniami lub zaostrzeniem procesów zapalnych
- w **CAIHA** – dominuje hemoliza **wewnątrznaczyniowa** (powikłania narządowe!)
- rzadko przewlekła (postaci wtórne), najczęściej napadowa NH
- **napadowa zimna hemoglobinuria** (NZH) pierwotna i rzadziej wtórna
- **choroba zimnych aglutynin** (ChZA) (wątrobowa h. zewnątrznaczyniowa)
- z **MIESZANYMI PRZECIWCIAŁAMI** obu typów (hemoliza mieszana)
- z **DWUFAZOWYMI HEMOLIZYNAМИ** najczęściej o hemolizie wew-naczyniowej (opsonizacja Ig+C3b w małej temp. => liza wywołana kaskadą MAC [C5-C9] w temp. pokojowej)

IMMUNOLOGICZNE NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE (AIHA)

- **DIAGNOSTYKA SPECYFICZNA DLA AIHA:**
- **WAIHA:** dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego (**BTA**) wykrywający IgG i C3b opłaszczające RBC
 - wykrywanie autoprzeciwciał w specjalistycznych badaniach ex vivo w temperaturze pokojowej
 - problem diagnostyczny stanowią **WAIHA z ujemnym BTA** (IHIT)
- **CAIHA** i z **przeciwciałami mieszanymi:** rzadko dodatni BTA, a jeżeli już to wykrywa się **składowe dopełniacza** na RBC
 - badania diagnostyczne w kierunku AIHA typu zimnego wykonywane są najczęściej w Regionalnych Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa przy zastosowaniu procedur opracowanych w IHIT lub tylko w IHIT
- Występują także alloimmunizacyjna AIHA (cięża, przetoczenia, „braterstwo krwi”), a unikalnie – także samoistnie AIHA poprzetoczeniowe (SELEKCJA DAWCOW)

IMMUNOLOGICZNE NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE (AIHA)

- **Leczenie AIHA** z przeciwciałami typu **ciepłego** i postaci **mieszanych**, z przeciwciałami typu ciepłego i zimnego lub **dwufazowymi**
- w zależności od ciężkości i gwałtowności przebiegu polega na:
 - stosowaniu **IMMUNOSUPRESJI**
 - od GKS do terapii wielolekowej, w tym agresywnej z rytuksymabem
 - w **chorobie zimnych aglutynin GKS NIE są skuteczne (!)**
- **„HAMOWANIU” FAGOCYTOZY** erytrocytów (**splenektomia**, MoAb przeciwko receptorowi Fc na makrofagach, sterydy, IVIG)
- eksperymentalnie stosuje się terapie hamujące fagocytose, produkcję przeciwciał, powstawanie MAC (anty-C5 i anty-C3) oraz inne
- dodatkowo w postaci mieszanej konieczne jest zapewnienie **REŻYMU CIEPŁEGO** z **ogrzewaniem płynów iv.**, a w przełomach – podawanie **FA i B12** celem profilaktyki kryz aplastycznych i megaloblastycznych
- czasami konieczne jest stosowanie **terapii chelatujących**

Dziękuję za Państwa uwagę ...



... i za cierpliwość

