

# **Niedokrwistości hemolityczne wrodzone i nabyte**

Anna Adamowicz-Salach

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM

# Wrodzone niedokrwistości hemolityczne (WNH)

- Zaburzenia w budowie błony krwinki czerwonej
- Zaburzenia w syntezie hemoglobiny
- Upośledzenie aktywności enzymów krwinek czerwonych
- Wrodzone niedokrwistości dyserytropoetyczne

# Badania laboratoryjne wykonywane przy wykrywaniu WNH

## Podstawowe badania laboratoryjne:

- Morfologia krwi obwodowej z retikulocytami i rozmazem
- Stężenie bilirubiny
- BTA
- Stężenie Fe i ferrytyny
- Oporność osmotyczna

# WNH - badania

- Oznaczenie aktywności enzymów krwinek czerwonych
- Rozdział glikosfingolipidów (GSLs) błon erytrocytów – test przesiewowy dla CD41
- Profil cukrów związanych z GSLs
- Mielogram (mikroskop świetny i elektronowy)
- Badania genetyczne

# WNH - badania

## Badania ukierunkowane

- Test EMA – cytometryczna analiza zaburzeń białek cytoszkieletu i błon erytrocytów
- Analiza białek błon erytrocytów - elektroforeza wg. Laemmli [SDS-PAGE] i western blot
- Elektroforeza hemoglobiny i oznaczenie stężenia HbA<sub>2</sub> i HbF

# Objawy kliniczne

- Niedokrwistość i żółtaczka w okresie noworodkowym i niemowlęcym
- Występowanie rodzinne [w 75% przypadków]
- Niedokrwistość / niedokrwistość skompensowana
- Żółtaczka z powodu hemolizy i/ lub zaburzeń funkcji pęcherzyka żółciowego

# Objawy kliniczne

- Splenomegalia u 75-95% dorosłych
- Kamica pęcherzyka żółciowego u 40-50% dorosłych, szczególnie gdy współistnieje choroba Gilberta
- Przełomy hemolityczne
- Przełomy aplastyczne / przełomy megaloblastyczne

# Defekty białek błonowych

- Sferocytoza wrodzona
- Eliptocytoza wrodzona:
  - i. Pospolita
  - ii. Eliptocytoza ze sferocytozą
  - iii. Piropoikilocytoza
  - iv. Owalocytoza
- Stomatocytozy wrodzone

# Klasyfikacja sferocytozy wrodzonej

*mod. wg Lancet 2008:372,1411-26*

	Łagodna [30%]	Umiarkowana	Umiark./Cięż.	Ciężka [3-5%]
Hgb(g/L)	prawidłowa	>80	60-80	<60
Retikulocyty	<6%	>6%	>10%	>10%
Bilirubina ( $\mu\text{mol/L}$ )	17,1-34,2	>34,2	34,2-51,3	>51,3
Rozmaz	poj. sferocyty	sferocyty	sferocyty	mikrosferocyty poikilocytoza
AGLT <sub>50</sub>	> 1800'' $\leq$	25-150''	25-150''	25-150''
Splenectomy	rzadko	czasami	konieczna >5l	konieczna $\geq$ 3l
Transfuzje	0-1	0-2	>2	regularne
SDS-PAGE	prawidłowe	Sp, Ank+Sp, białko prąż.3, białko 4.2	Sp, Ank+Sp, białko prąż.3	Sp, Ank+Sp, białko prąż.3
Dziedziczenie	AD	AD, mutacja de novo	AD, mutacja de novo	AR

# Leczenie

- Przełomy hemolityczne - leczenie objawowe, rzadko transfuzje kkcż przy znacznym spadku stężenia Hgb
- Przełomy aplastyczne – trwają około 14 dni, konieczna transfuzja kkcż
- Substytucja kwasu foliowego – 5mg/dobę
- Zalecenia dodatkowe: kontrola pojenia, defekacja, dieta bogata w kwas foliowy

# Talasemia $\alpha$

- Cichy nosiciel talasemii  $\alpha$  ( $-\alpha/\alpha\alpha$ )
- Cecha talasemii  $\alpha$  ( $--/\alpha\alpha$  lub  $-\alpha/-\alpha$ )
- Choroba hemoglobiny H ( $--/-\alpha$ )
- Obrzęk płodowy – hemoglobina Barta ( $--/--$ )

# Talasemia $\beta$

- homozygotyczna postać choroby: talasemia  $\beta$  major i intermedia
- heterozygotyczna postać choroby: talasemia  $\beta$  minima, minor, intermedia
- forma złożonej heterozygoty – odziedziczenie dwóch niezależnych mutacji genu  $\beta$  globiny od każdego z rodziców

# Talasemie – cechy hematologiczne

- Niedokrwistość mikrocytarna - Hgb↓, MCH↓, bez zaburzeń gospodarki żelaza
- Retikulocyty - mierny wzrost
- Rozmaz – mikrocytoza, hipochromia, obecność krwinek tarczowatych, anulocytów

# Rozpoznawanie talasemii

<b>Fenotyp</b>	<b>MCV (fL)</b>	<b>MCH (pg)</b>	<b>RDW %</b>	<b>HbA<sub>2</sub></b>	<b>HbF</b>
<b>Norma</b>	<b>&gt;78</b>	<b>&gt;27</b>	<b>11,5-14</b>	<b>&lt;3,2</b>	<b>&lt;1</b>
<b>talasemia <math>\alpha</math></b>	<b>&lt;78</b>	<b>&lt;27</b>	<b>11,5-14</b>	<b>&lt;3,2</b>	<b>&lt;1</b>
<b>talasemia <math>\beta</math></b>	<b>&lt;78</b>	<b>&lt;27</b>	<b>11,5-14</b>	<b>&gt;3,5</b>	<b>1-3</b>
<b>talasemia <math>\alpha</math> +talasemia <math>\beta</math></b>	<b><math>\leq</math>78</b>	<b><math>\leq</math>27</b>	<b>11,5-14</b>	<b>&gt;3,5</b>	<b><math>\approx</math>1</b>
<b>HPFH i talasemia <math>\gamma\delta</math></b>	<b><math>\leq</math>78</b>	<b><math>\leq</math>27</b>	<b>11,5-14</b>	<b>&lt;3,2</b>	<b>5-35</b>

# Powikłania ciężkiej postaci talasemii

- Przeładowanie żelazem – powikłania kardiologiczne, pulmonologiczne i endokrynologiczne
- Osteopenia
- Skłonność do nadpłytkowości , zwłaszcza po splenectomii
- Skłonność do zakrzepów i zatorów

# Defekty enzymatyczne erytrocytów

- Defekty potencjału redukcyjnego, czyli tlenowej drogi syntezy NADPH [cykl pentozowy] – np. dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa
- Defekty enzymów cyklu Embdena-Meyherhofa-Parnasa [cykl glikolizy] – np. heksokinaza, kinaza pirogronianowa, izomeraza glukozy-6-fosforanowa
- Defekt przemiany nukleotydów
- Inne – reduktaza methemoglobiny

# Niedobór G6PD – postacie kliniczne

- Klasa I - wrodzona przewlekła niesferocytowa niedokrwistość hemolityczna (znaczny lub całkowity niedobór G6PD)
- Klasa II – ostra niedokrwistość hemolityczna [aktywność G6PD wynosi od 1-10%]
- Klasa III – niedobór aktywności G6PD od 10 do 60%, objawy kliniczne jak w klasie II ale o mniejszym nasileniu
- Klasa IV i V – warianty z prawidłową lub podwyższoną aktywnością G6PD, bez objawów klinicznych

# Niedobór G6PD

- Najczęstsza enzymopatia – występuje u ponad 400mln osób
- Opisano > 450 wariantów G6PD
- Mutacje >130 - głównie punktowe
- W Polsce niska częstość występowania [0,1%]

# Niedobór G6PD- leczenie

- Profilaktyka hemolizy
- Przetoczenia kkc
- Substytucja kwasu foliowego
- W wybranych przypadkach splenektomia

# Defekty enzymatyczne cyklu glikolizy

Enzym	Występowanie	Dziedziczenie	Hemoliza	
PK	najczęściej	AR	tak	Częstość 1:20000,>180 mutacji
GPI	drugie co do częstości	AR	tak	45 przypadków, >24 mutacji
Heksokinaza	rzadko	AR	tak	Słaba tolerancja niedokrwistości, >20 przypadków

# Niedobór heksokinazy

- Transfuzje uzupełniające
- Suplementacja kwasu foliowego
- Zapobieganie kamicy pęcherzyka żółciowego
- Cholecystektomia
- Splenektomia – łagodzi objawy niedokrwistości

# Niedobór kinazy pirogronianowej

- Profilaktyka kamicy żółciowej
- Splenektomia tylko w wybranych przypadkach z ciężką niedokrwistością

# Wrodzone niedokrwistości dyserytropoetyczne (CDA) - kryteria rozpoznania

- Obecność wrodzonej niedokrwistości/żółtaczki lub obciążający wywiad rodzinny
- Występowanie nieefektywnej erytropoezy
- Pojawienie się typowych zmian w eryroblastach w szpiku
- Wykluczenie wrodzonych niedokrwistości spełniających kryteria 1 i 2: zespoły talasemiczne, główne typy hemoglobinopatii lub niedokrwistości sideroblastyczne

# CDA

- Dziedziczenie autosomalne, recesywne lub dominujące
- Zaburzenia glikolizacji białka błony komórkowej erytrocytów, nieprawidłowy skład glikosfingolipidów

# CDA- objawy kliniczne

- zaburzenia w obrębie dłoni i stóp – polidaktylia, niedorozwój palców
- niski wzrost
- hiperpigmentacja i depigmentacja skóry
- mierne powiększenie śledziony, czasem hepatosplenomegalia

# CDA - leczenie

- Regularne przetoczenia kkcż ograniczone do okresu niemowlęcego i wczesnodziecięcego
- Interferon – CDA I
- Selektywna splenektomia – CDA II
- Leczenie chelatujące

# Niedokrwistości autoimmunohemolityczne (NAIH)

Zespół chorobowy w przebiegu którego występuje niedokrwistość hemolityczna spowodowana obecnością przeciwciał skierowanych do własnych krwinek czerwonych

# Klasyfikacja niedokrwistości immunohemolitycznych

## Niedokrwistości autoimmunohemolityczne (NAIH)

- NAIH typu ciepłego: samoistne i wtórne (CLL, chłoniaki, toczeń)
- Choroba zimnych aglutynin: samoistna i wtórna (Mycoplasma pn., EBV i inne zakażenia wirusowe, choroby limfoproliferacyjne)
- Napadowa zimna hemoglobinuria: samoistna i wtórna (choroby wirusowe, kiła)
- NAIH z przeciwciałami zimnymi i ciepłymi („mixed AIHA”)

# NAIH

Niszczenie opłaszczonych erytrocytów:

- śledziona
- wątroba
- szpik
- i/lub układ wewnątrznaczyniowy

# NAIH

Autoprzeciwiała typu ciepłego:

- zwykle klasy IgG (IgG1), rzadko i/lub IgA, IgM
- zdolność do aktywacji układu dopełniacza

IgG1 > IgG3 > IgG2 > IgG4

- reakcja przeciwciał IgG lub C3d z receptorami makrofagÓW

# NAIH

Autoprzeciwciała typu zimnego:

- klasy IgM, rzadko IgG lub IgA
- zdolność do aktywacji układu dopełniacza
- efekt kliniczny przy amplitudzie cieplnej 28-31°C  
(dystalne części ciała)

# NAIH

Dwufazowe autohemolizyny:

- klasa IgG i układ dopełniacza
- wiązanie erytrocytów z przeciwciałami w niskiej temperaturze, umocowanie wczesnych składników dopełniacza
- etap hemolizy w temp. 37°C, zakończenie kaskady układu dopełniacza

# Objawy kliniczne

- bladość, zażółcenie białkówek, powłok skórnych
- gorączka, dreszcze
- bóle brzucha
- tachykardia, szmer skurczowy nad sercem
- powiększenie śledziony, wątroby
- mocz o ciemnym zabarwieniu

# Parametry laboratoryjne

- niedokrwistość zależna od stopnia hemolizy  
stężenie Hb 4-7 g/dl
- retikulocytoza znacznego stopnia : 300 – 600 x 10<sup>3</sup>/μL tj.ok.10-20% krążących erytrocytów
- rozmaz : erytroblasty, sferocyty, czasem dakriocyty lub schizocyty
- czas przeżycia erytrocytów – skrócony
- leukocyty – liczba prawidłowa lub zwiększona

# NAIH - parametry laboratoryjne

- płytki krwi – liczba prawidłowa lub zmniejszona
- bilirubina wolna, LDH, AspAt↑
- żelazo w surowicy ↑
- haptoglobina w osoczu ↓
- sterkobilinogen w kale ↑
- urobilinogen w moczu ↑

# Parametry laboratoryjne

- hemoglobinemia
- hemoglobinuria
- hemosyderynuria
- szpik kostny: hyperplazia układu czerwonokrwinkowego 40 – 60%>, obecność form megaloidalnych

# Cechy serologiczne autooprzeciwciał w poszczególnych typach NAIH

Klasyfikacja	Typ ciepły	Choroba zimnych aglutynin	Napadowa zimna hemoglobinuria	Typ mieszany
Ig	IgG	IgM	IgG	IgG+IgM/IgA
BTA	IgG, IgG+C3d	C3d, IgM	C3d	IgG,IgM,IgA,C3d
Eluat (PTA)	Aktywny	Nieaktywny	Nieaktywny	Aktywny

# Leczenie

- połączone z obrazem klinicznym choroby
  - gwałtowność procesu hemolizy
- próba ustalenia przyczyny
  - stopień niedokrwistości
- rodzaj przeciwciał

# NAIH

## Kortykosteroidy:

- prednison 1,0-1,5 mg/kg mc/24 h iv lub p.os przez 2-3 tyg, stopniowa redukcja dawek
- pulsy z Solu-Medrolu

Immunoglobuliny G i.v.

# NAIH

Leki immunosupresyjne:

- Azatioprina, cyklofosfamid, chlorambucil, vinkristyna
- Cyklosporyna, CellCept (mykofenolan mofetylu), rituximab
- Danazol

Plazmafereza, transfuzja wymienna

# NAIH

Transfuzja koncentratu krwi – wyłącznie w przebiegu głębokiej niedokrwistości przy  $Hb < 5g/dL$ , w minimalnej, niezbędnej do poprawy stanu pacjenta ilości

# NAIH

## NAIH typu ciepłego

- Objawy kliniczne: zróżnicowane, zazwyczaj cechy niedokrwistości, czasami ostra hemoliza
- Rokowanie na ogół dobre, wyjątkowo niepomyślne
- Leczenie: kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, splenektomia

# NAIH

## Napadowa zimna hemoglobinuria

- Objawy kliniczne: ostra niedokrwistość hemolityczna, często z hemoglobinurią, szczególnie u dzieci po zakażeniach wirusowych
- Rokowanie: dobre, szczególnie po szybkim rozpoznaniu i leczeniu
- Leczenie: unikanie: zimna, transfuzja w razie konieczności, w szczególnych przypadkach kortykosteroidy

# NAIH

## Choroba zimnych aglutynin

- Leczenie: unikanie zimna, leki immunosupresyjne
- Rokowanie: dobre
- Objawy kliniczne: średnio ciężkie lub bardzo nasilone objawy hemolizy, szczególnie przy ekspozycji na zimno

Anna Adamowicz-Salach

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM

tel. (022) 52-27-419

[anna.adamowicz@litemwska.edu.pl](mailto:anna.adamowicz@litemwska.edu.pl)