

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE



Marek Karwacki

Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii
Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej,
Chorób Rzadkich i Pediatrii WUM

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: DEFINICJE

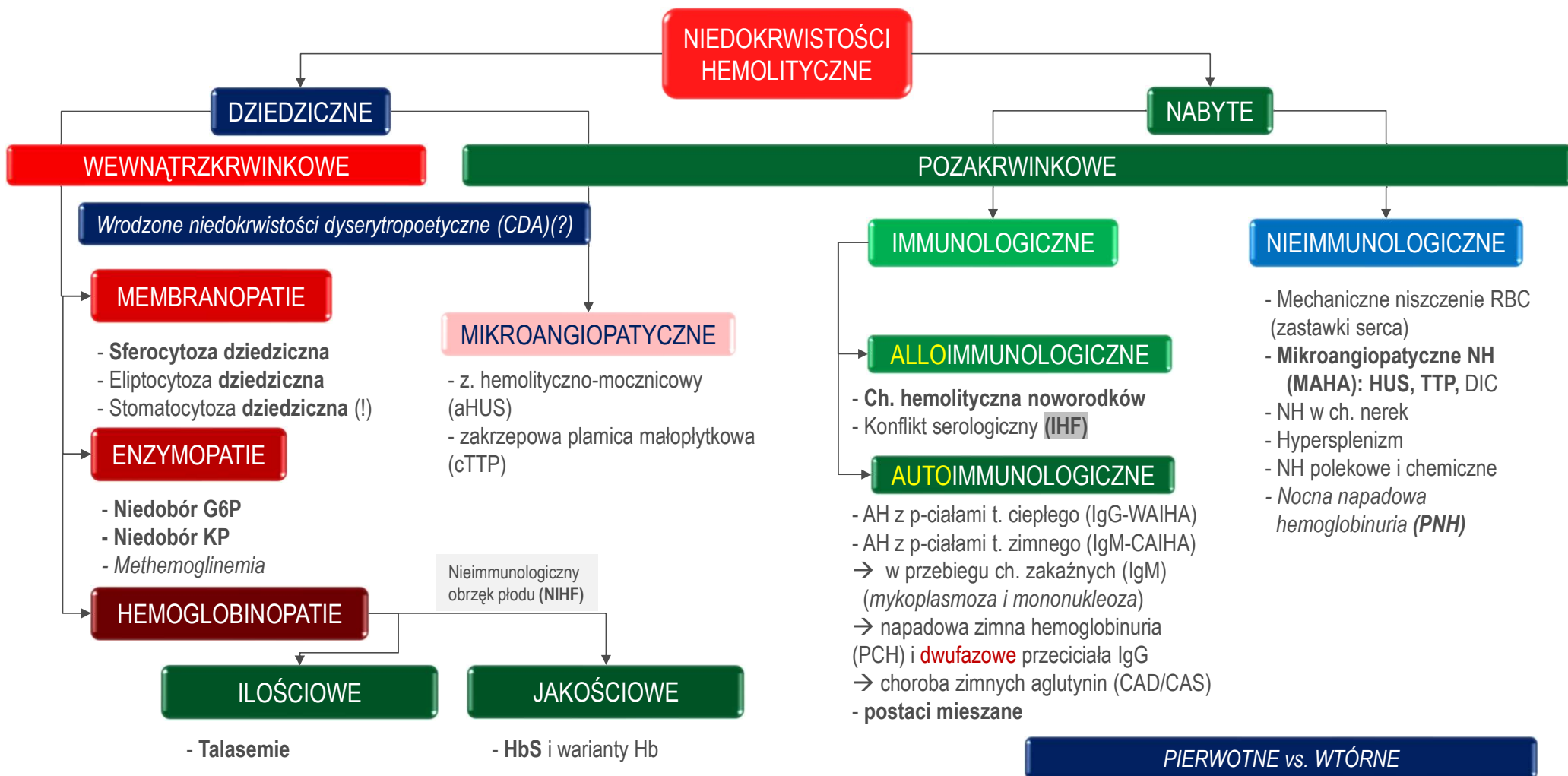
• Niedokrwistość

- zmniejszenie stężenia HEMOGLOBINY (Hb), hematokrytu (Ht) i liczby erytrocytów (RBC) we krwi o >2 odchylenia standardowe w stosunku do wartości prawidłowych
- wartości prawidłowe u dzieci różnią się od przyjętych dla osób dorosłych i wybitnie zależą od wieku

• Niedokrwistości hemolityczne

- heterogenna grupa chorób cechujących się **nieprawidłowym i przedwczesnym** rozpadem erytrocytów (**skrócony okres przeżycia RBC**)
- postaci wrodzone, genetycznie uwarunkowane (ch. rzadkie i ultrarządkie)
- postaci nabyte samoistne (same w sobie; niewspółistniejące lub niewikłające innych stanów, np. AIHA)
- objaw semiotyczny (zjawisko), składowy określonej choroby ogólnej (np. SLE, TTP, HUS, PNH)

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: ETIOLOGIA



KIEDY MYŚLIMY O HEMOLIZIE?

● Kardynałna triada objawów:

- **Niedokrwistość mikrocytarna** (częściej u dzieci)
lub normocytarna (rzadziej u dzieci)
 - *o różnym i zmiennym nasileniu*
- **Retykulocytoza (!)**
 - *zawsze: względna (odsetek) i bezwzględna (liczba)*
- **Zwiększona aktywność LDH**
 - *o różnym i zmiennym nasileniu*

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: WYKRYWANIE

HEMOLIZA WEWNĄTRZNACZYNIOWA

- ✓ ↓↓↓ st. HEPCYDYN
- ✓ ↑ st. wolnej hemoglobiny (! toksyczność narządowa)
- ✓ HEMOGLOBINURIA (=> => => hiperbilirubinemia)

HEMOLIZA ZEWNĄTRZNACZYNIOWA

- ✓ SPLENOMEGALIA
- ✓ HIPERBILIRUBINEMIA
- ✓ ↑ urobilinogenu w moczu

ZAWSZE OCENA ROZMAZU KRWI OBWODOWEJ PRZEZ CYTOLOGA:

- ✓ *(mikro)**SFEROCYTY** oraz zwiększone ***MCHC** (MCH) w **SFEROCYTOZIE** (i AIHA), **stomatocyty** i **owalocyty** w innych membranopatiach
- ✓ **ciałka Heinz**a w niedoborze G-6-P i methemoglobinemii
- ✓ erytrocyty **sierpowate** i ciała **Howela** i **Jolly'ego** w erytrocytach w niedokrwistości **sierpowatokrwiinkowej**
- ✓ **echinocyty** w niedoborze PK
- ✓ erytrocyty **tarczowate** i ciała **wtrętowe** (Hb) w **talasemiach** (także **ciałka Heinz**a i **Howela** i **Jolly'ego**)
- ✓ fragmenty erytrocytów (**schistocyty**) w NH **mikroangiopatycznych** (TTP, HUS)
- ✓ **erytroblasty** w *ciężkiej, gwałtownie* postępującej niedokrwistości hemolitycznej niezależnie od przyczyny

badania służące poszukiwaniu konkretnej przyczyny niedokrwistości hemolitycznej:

- ✓ **MEMBRANOPATIE:** => ROZMAZ; **OPORNOŚĆ OSMOTYCZNA** + EMA; **elektroforeza białek błonowych**, inne testy oporności i b. molekularne
- ✓ **ENZYMOPATIE:** => ROZMAZ; ocena **aktywności enzymatycznej**; b. molekularne
- ✓ **HEMOGLOBINOPATIE:** => ROZMAZ; CHROMATOGRAM Hb; **B. MOLEKULARNE**
- ✓ **AIHA:** => **BTA**; wykrywanie **autoprzeciwciał** i składników **dopełniacza** na RBC

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: KLINIKA

pozanaczyniowa

wewnątrznaczyniowa

mechaniczna

Rodzaj hemolizy

** W-AIHA

** C-AIHA

Wrodzone niedokrwistości hemolityczne (CHA)

* ENZYMOPATIE

* MEMBRANOPATIE

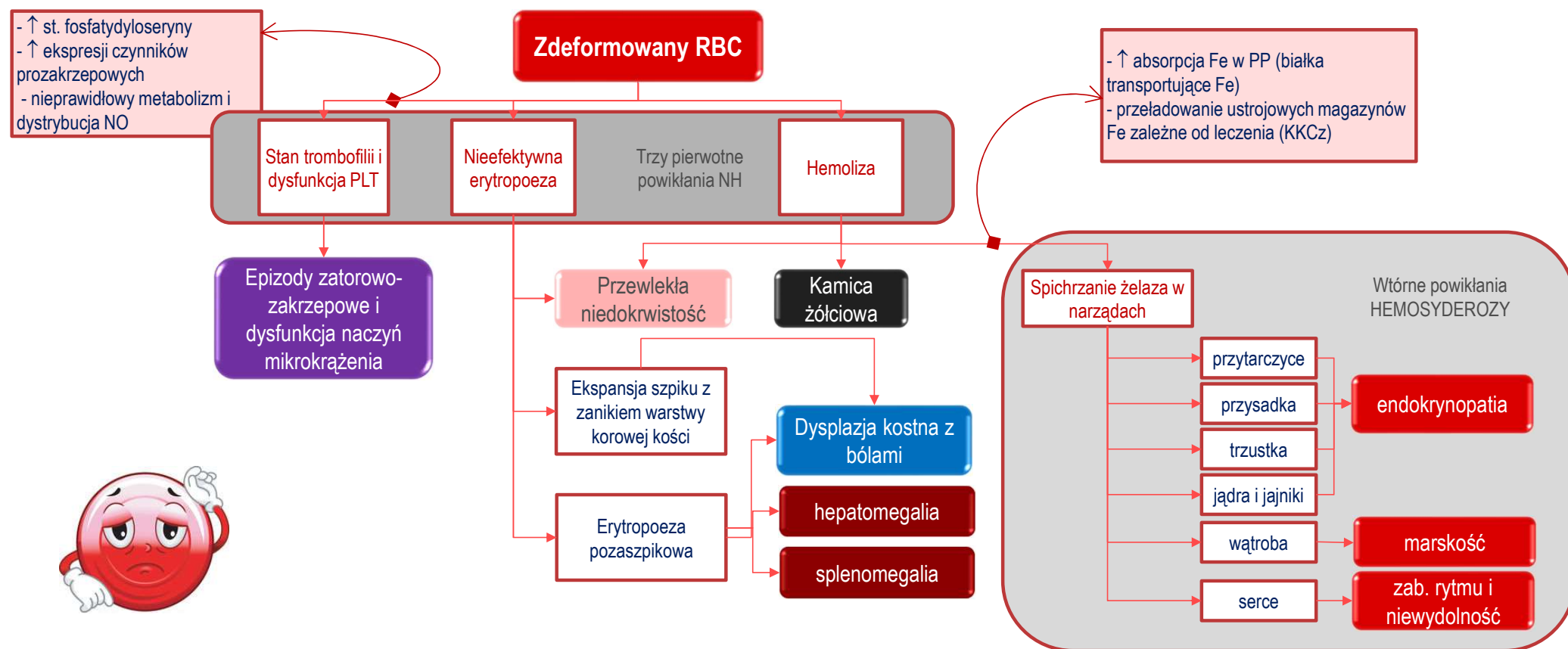
* HEMOGLOBINOPATIE

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: KONSEKWENCJE

- Zwiększony **rozpad RBC na obwodzie**
 - stały i powolny *lub* ostry i gwałtowny
 - **KRYZY: hemolityczne => aplastyczne i megaloblastyczne**
 - => niedokrwistość z hipokseміą 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

ILOŚCIOWE

HEMOGLOBINOPATIE

- * Niedokrwistość sierpowatokwinkowa
- * Zespoły niestabilnych hemoglobin
 - * zaburzenia **STRUKTURY** β -globiny (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

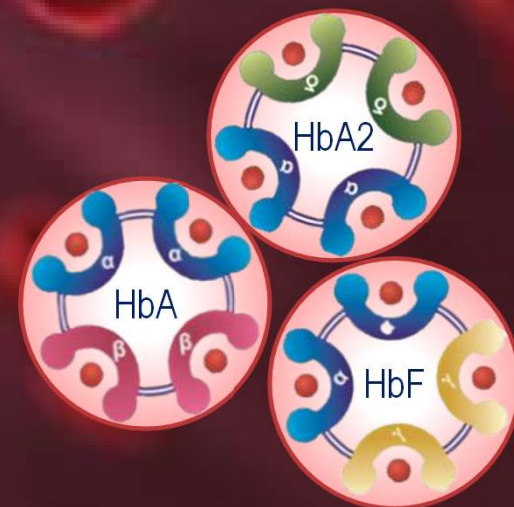
NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: HEMOGLOBINOPATIE

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

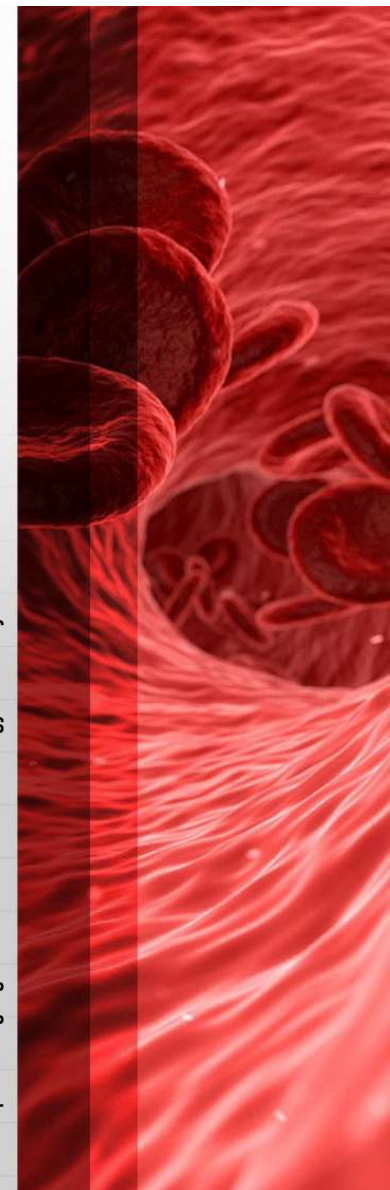
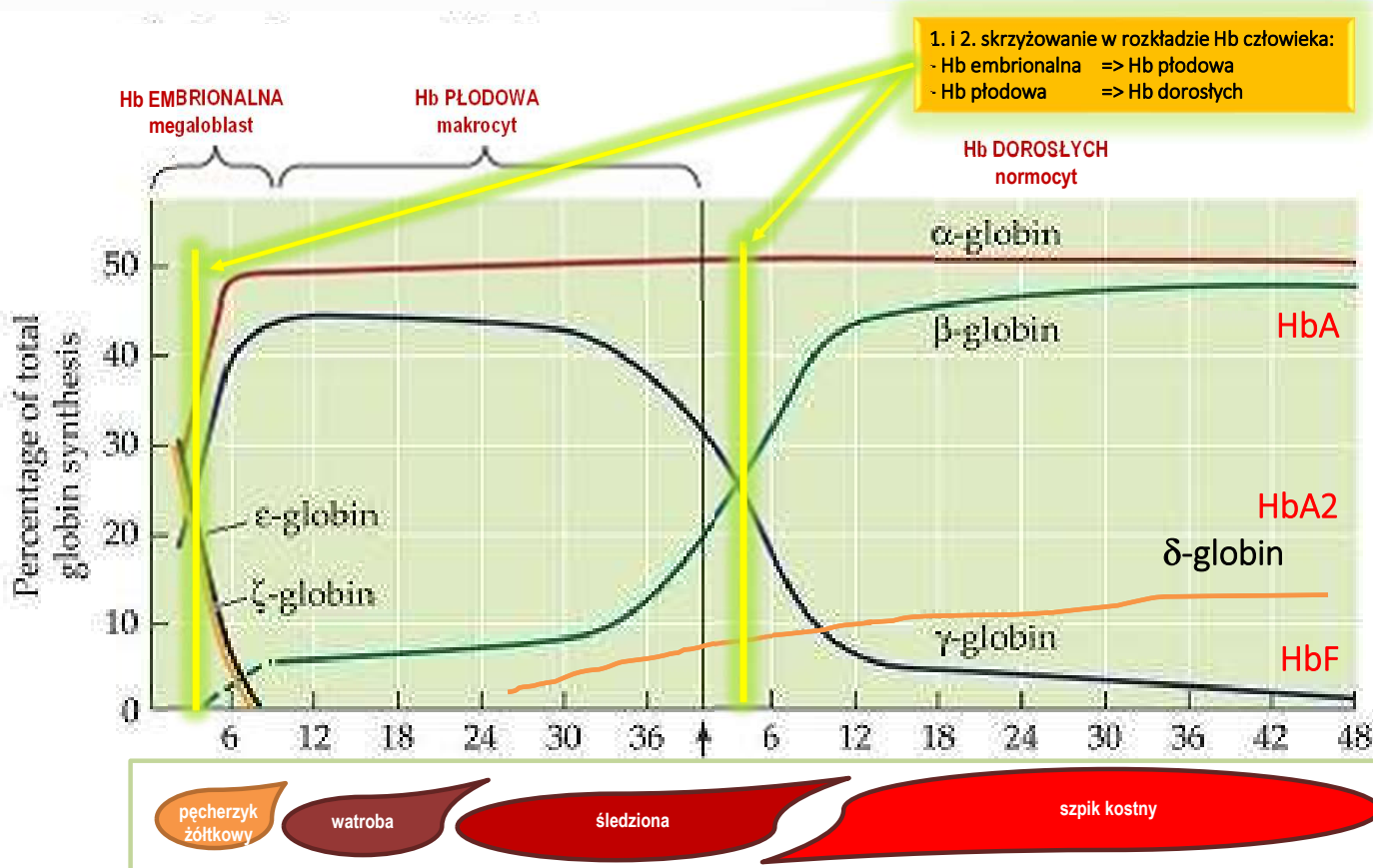
Rodzaje hemoglobin występujące u osób dorosłych:

- hemoglobina A (HbA: $2\alpha 2\beta$) => stanowi 96-97%
- hemoglobina A2 (HbA2: $2\alpha 2\delta$) => stanowi 2-3%
- hb płodowa (HbF: $2\alpha 2\gamma$) => stanowi do 2%
- od **80%** HbF u **noworodków** do **2% >2 r.ż. (!)**





Rodzaje Hb w życiu człowieka



NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALASEMIE

- Talasemie są skutkiem powstania WARIANTÓW PATOGENNYCH wskutek mutacji GERMINALNYCH genów kodujących **GLOBINY** (część białkowa hemoglobiny), bądź w ich elementach regulatorowych
- Dotychczas znaleziono kilkaset mutacji, których konsekwencją jest **ZMNIEJSZENIE EKSPRESJI poszczególnych łańcuchów globin** (β^+ talasemia) lub jej **CAŁKOWITY BRAK** ($\alpha(-)$ 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 (widoczne jako ciała wtrętowe)

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALASEMIE

POSTACI KLINICZNE TALASEMII

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

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALASEMIE

POSTACI KLINICZNE TALASEMII

Aktualny i nowoczesny podział kliniczny talasemii:

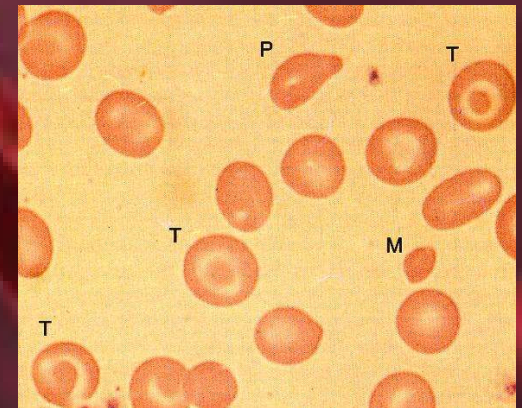
- **Zależna od transfuzji krwi** [*Transfusion-Dependent Thalassemia (TDT)*]
 - wymaga stałego, regularnego podawania KKCz, najczęściej od 2 do 5 tygodni
 - najczęściej w przebiegu ***beta-thalassemia major***, ***hemoglobin H disease*** oraz ciężkiej ***HbE/beta-thalassemia***
- **Niezależna od transfuzji** [*non-Transfusion-Dependent Thalassemia (NTDT)*]
 - transfuzje najczęściej w sytuacji stresu oksydacyjnego erytrocytów (sepsa, ciężkie infekcje, zwłaszcza płuc, ciąża itp.) lub jako wyrównanie postępującej cyklicznie anemii

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALASEMIA α

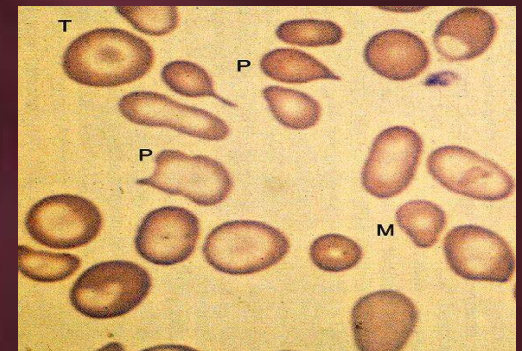
- Postaci bez (nieme **nosicielstwo**) lub skąpoobjawowe (**CECHA** alfa-talasemii)
- mniejsze niż prawidłowe st. **Hb**, **mikrocytoza**, niewspółmiernie duża liczba **RBC** (+/- **retikulocytoza**, ale często graniczna)
- W przypadku mutacji **trzech loci** kodujących α -globinę (--/- α) dochodzi do rozwoju tzw. **choroby hemoglobiny H (HbH = $\beta\beta/\beta\beta$)**
- rozpoznanie najczęściej w **kryzie** aplastycznej (zakażenie) lub nasilonej hemolizie
- w erytrocytach z HbH widoczne są liczne **ciałka 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 **nieimmunologicznego obrzęku płodu** [NIHF] 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 i/lub terapią genową

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALASEMIA β

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



<https://emedicine.medscape.com/article/206490-overview#a1>



NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALASEMIE

„GEOGRAFIA” TALASEMII

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>



Niedokrwistość syderopeniczna czy cecha talasemii?

Cechy „wspólne”	DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA
• niedokrwistość mikrocytarna z $\uparrow\uparrow$RBC • retikulocytoza • nawet rozmaz z poikilo- i anizocytozą lub „patologicznymi” krwinkami	• elektroforeza Hb • !!>2 r.ż. • droga i mało swoista • ocena gospodarki FE • uwaga na st. ferrytyny - u małych dzieci może być niemiarodajne! • warto opierać się na TIBC (!) • zawsze przed podjęciem leczenia Fe (!) • badania molekularne (IHiT W-wa)
Cechy wyróżniające cechę TH	
• Niewspółmiernie duża liczba RBC w stosunku do st. anemii (st. Hb) • „nawrotowość” anemii pseudosyderopenicznej • obciążenie rodzinne – podobne do dziecięcej morfologii jednego rodzica • wyjątkowo obu lub dziecko rodzica z TH objawową w Polsce (małżeństwa mieszane)	

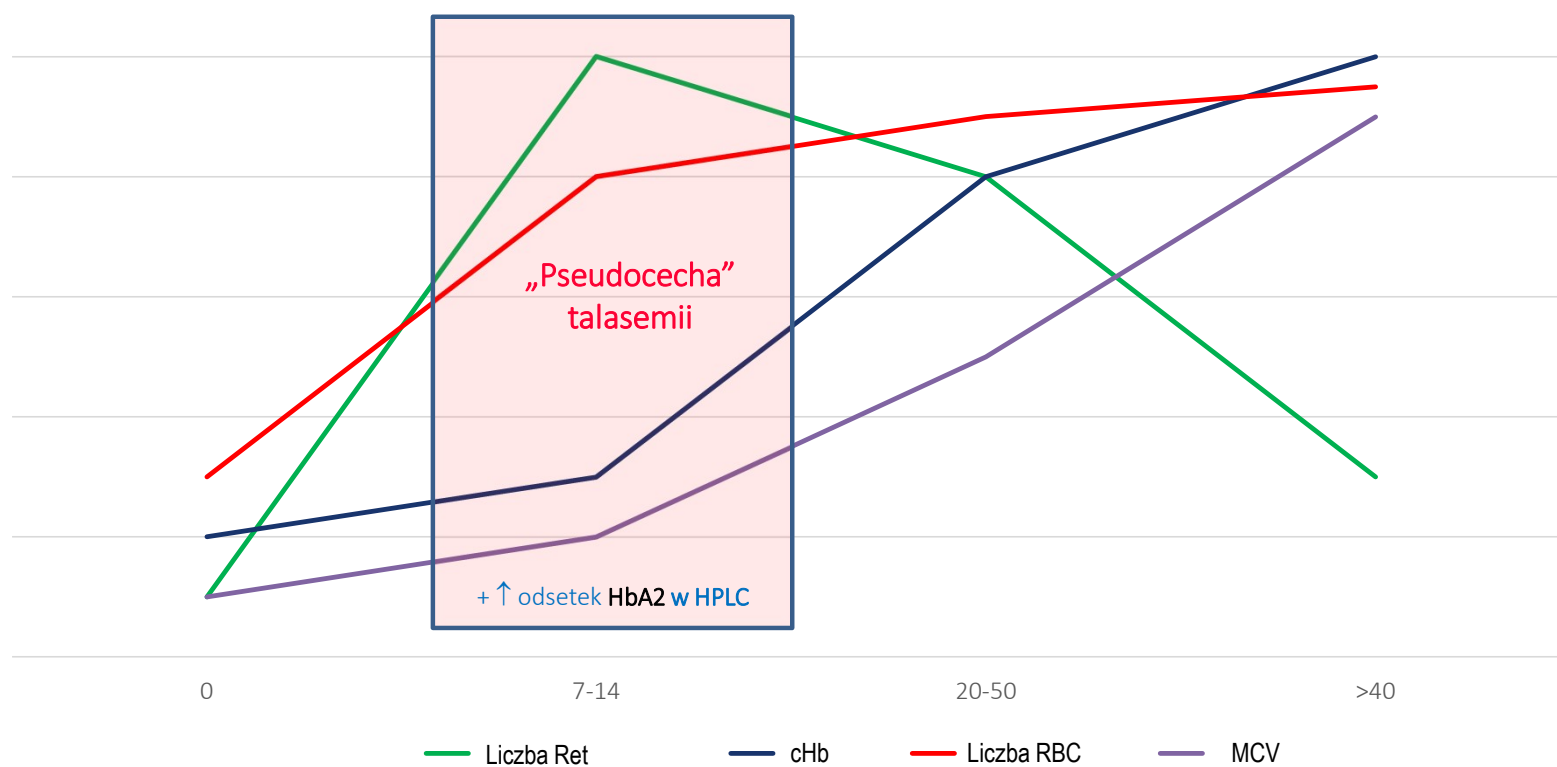
a zawsze warto oznaczyć tzw. **INDEX MENTZER’a**:

[MCV (fL) : RBC (M/uL)]

Wartość **> 13** świadczy raczej o **sideropenii**, a **<13** – o **nosicielstwie TH**

Cecha talasemii a niedokrwistość syderopeniczna

Zmiana wartości czerwonokrwinkowych z czasem leczenia preparatami Fe



NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: JAKOŚCIOWE Hb-PATIE

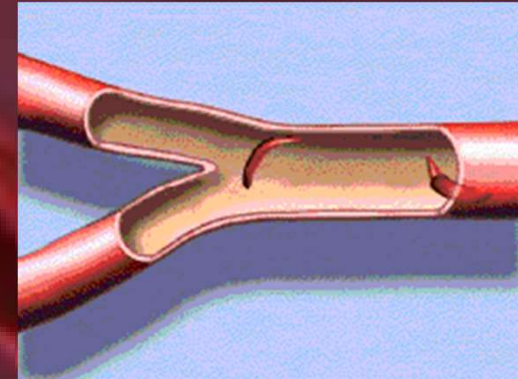
● RZADKIE WARIANTY HEMOGLOBIN

- 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)**, czyli **niedokrwistość sierpowatokrwinkowa**
 - 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, dużych stężeniach tlenu polimeryzuje
- erytrocyty (**DREPANOCYTY**) przyjmują sierpowaty kształt
- czego następstwem jest skłonność do rozpadu, fagocytozy i agregacji
- Przez pierwsze 6 m-cy życia przed objawami **chroni duża zawartość HbF u niemowląt** ($\Rightarrow$ **filozofia LECZENIA!** + HSCT + ter. genowe? + TERAPIA OBJAWOWA)
- Później dochodzi do **KRYZ hemolitycznych, aplastycznych, KOSTNYCH** (z martwicą awaskularną i złamaniami patologicznymi), **BÓLOWYCH** (zatorowość z wenoekkluzją i martwicą tkanek), splenomegalii (powiększenia) z hipersplenizmem i objawami asplenii (zawały), **VRE z nadciśnieniem płucnym**, ostrymi epizodami płucnymi, zab. odporności i nadwrażliwością na *S. pneumoniae*, bakt otoczkowe i SS, zab. wzrastania i rozwoju z endokrynopatią, niewydolnością wielonarządową (wątroba, serce, nerki, rozległa martwica skóry, waskulopatia oczna, ośrodkowa neuropatia poudarowa, hipertermia itp.)



NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: JAKOŚCIOWE Hb-PATIE

• **LECZENIE**

• **Przetoczenia KKCz**

- przy masywnych - konieczna stała terapia chelatująca Fe (!)
- oraz stała suplementacja/leczenie kw. Foliowym lub nawet folinowym

• **Leczenie „zmieniające” rodzaj Hb (z RBC z HbS na RBC z HbF!) - nadstymulacja produkcji RBC**

- Luspatercept (rekombinowane białko fuzyjne promujące dojrzewanie k. erytroidalnych)
- Hydroksymocznik (niszczenie RBC i stymulacja erytroblastów przez hiper-EPO)
- Leczenie wspomagające (np. bisfosfoniany w kryzach kostnych i osteoporozie oraz opioidy!)

• **SPLENEKTOMIA**

• **HSCT**

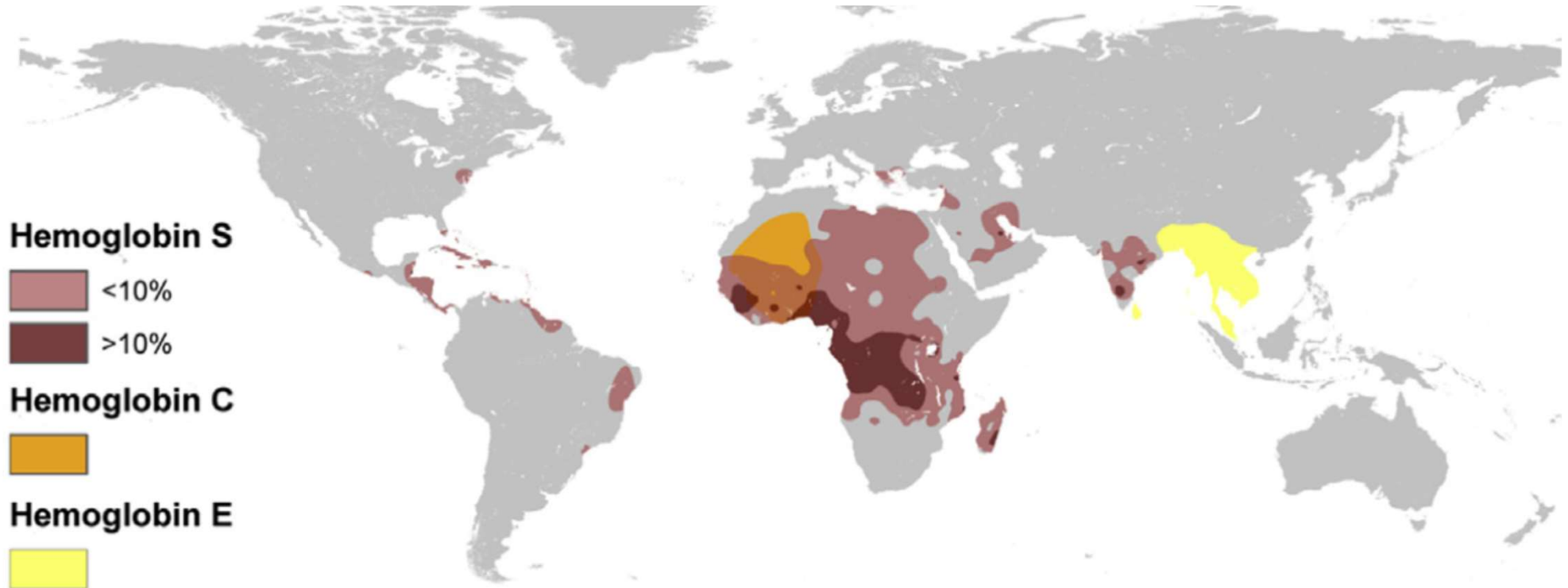
• **Terapie genowe (ThB 2 terapie; ThA nadal eksperyment)**

• **Prewencja pierwotna i wtórna (diagnostyka prenatalna i preimplantacyjna)**

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)
 - izomerazy glukozofosforanowej i heksokinazy
 - metabolizmu **nukleotydów**
 - niedobór 5'-nukleotydyazy pirymidynowej
 - szlak **pentozofosforanowego** (fosfoglukonianowego)
 - **XLR niedobór G-6-PD** (najczęściej jawny klinicznie: **FAWIZM**)

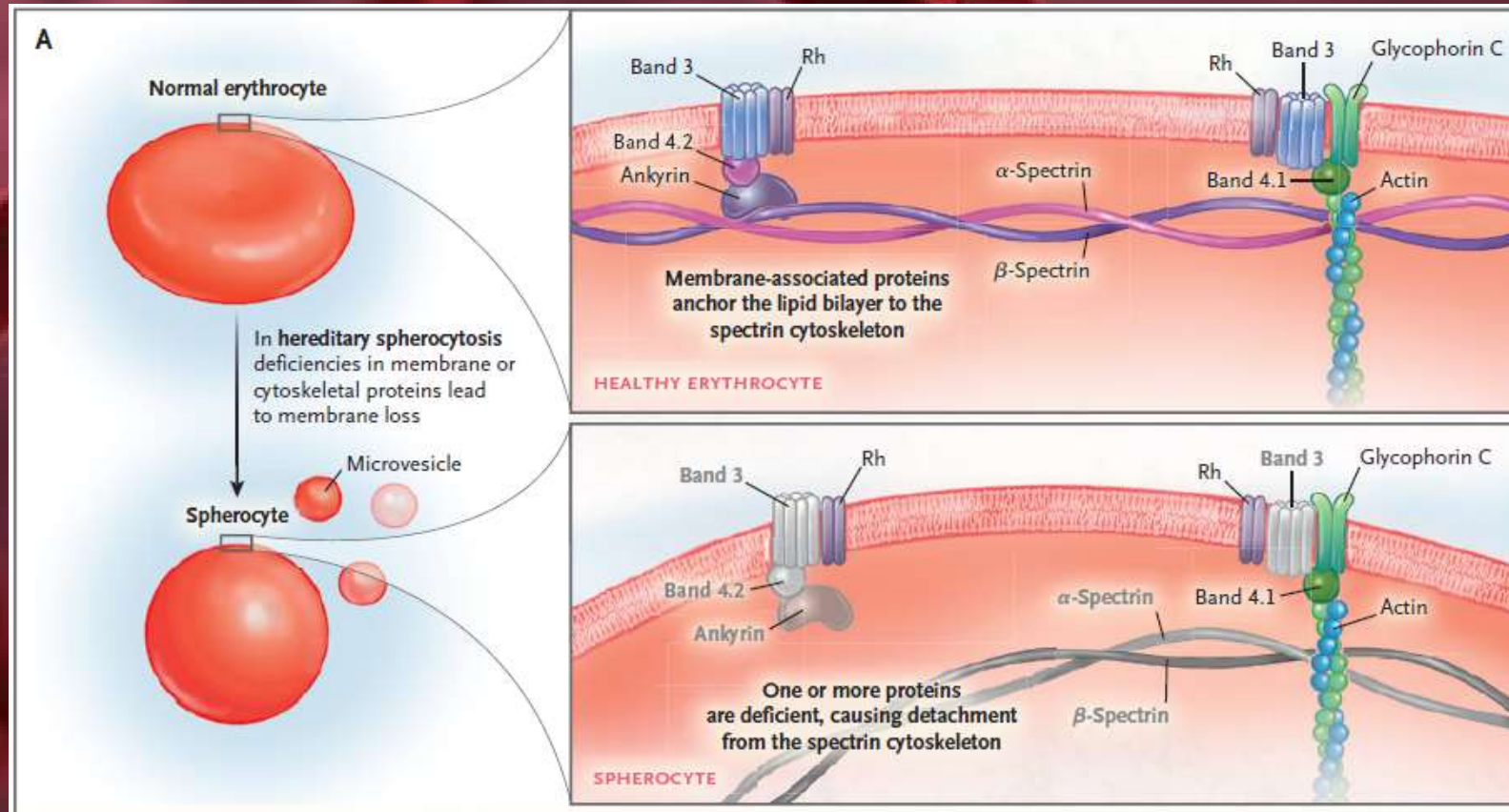
NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: ENZYMOPATIE

- **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 Heinza 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 przełomami** 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
- Najczęstszą i najlepiej opisaną membranopatią w populacji Polskiej jest **SFEROCYTOZA DZIEDZICZNA** (*nie wrodzona*) [*Hereditary Spherocytosis*]
 - bardzo złożony patomechanizm związanym z współoddziaływaniem 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 szczepień 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 nasiloną **retikulocytoza** i **splenomegalia**, **↑MCHC** (!), **↓** do **↓↓↓ EMA** i **OO-RBC**
- na przebieg HS mogą **nakładać się objawy współistniejących defektów** krwinkowych (talasemie i enzymopatie, ale nie anemia sierpowatokwinkowa)

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: MEMBRANOPATIE



NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: SFEROCYTOZA DZIEDZICZNA

- **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 **W fazie stabilnej AD umiarkowanej HS (60-75%)**
 - wyjątkowo występuje trwale przewlekła niedokrwistość
 - stężenie Hb utrzymuje się w granicach 8-11 g/dl, a retykulocytoza $\geq 8\%$ i st. bilirubiny ≥ 2 mg/dl, MCV n/↓, ↑RDW, ↑-↑↑**MCHC**/MCH
 - w rozmazie występują pojedyncze **SFEROCYTY**, choć OO jest **zmniejszona** (i zab. EMA)
- rzadko zachodzi konieczność transfuzji, a chorzy nie wymagają splenektomii

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: SFEROCYTOZA DZIEDZICZNA

● **AD-HS umiarkowanie ciężka** (10%) i **AR-HS ciężka** (3-4%)

● charakteryzuje się

● stężeniem Hb **6-8 g/dl** => w ciężkiej: **<6**

● stężeniem bilirubiny **2-3 mg/dl** => w ciężkiej: **≥3**

● retikulocytozą: **≥10%**

● wyraźnie **zmniejszoną OO** i **nieprawidłowym** wynikiem testu **EMA**

● obecnością **licznych sferocytów** w rozmazie
(w bardzo ciężkiej - **MIKROsferocyty** z **poikilocytozą**).

● objawy mogą wystąpić

● u płodu (**nieimmunologiczny obrzęk płodu; NIHF**)

● w okresie okołoporodowym (**ciężka żółtaczka z kernicterus**)

● do 2 rż. obserwuje się **częste kryzy** hemolityczne (**ZAKAŻENIA, SZCZEPIENIA**), żółtaczkę, splenomegalię, zaburzenia rozwoju (*hipoksja OUN*)

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: SFEROCYTOZA DZIEDZICZNA

OBJAWY FIZYKALNE

- Stała anemia mikrocytarna o różnym stopniu nasilenia ($\downarrow$ Hb, $\downarrow$ RBC, $\downarrow$ MCV) z zab. wskaźnikami RBC (MCHC)
- ZAWSZE RETYKULOCYTOZA (!)
- Stała splenomegalia (choć w postaciach lekkich tylko w USG, a jawna w kryzach)
- Stała hiperbilirubinemia i rzadziej żółtaczka (z hyperurobilinogenurią)
- **Stale hemoliza zewnątrznaczyniowa** (*fagocyty w śledzionie w reakcji na kształt RBC*), a w kryzach – dodatkowo **wewnątrznaczyniowa** ($\downarrow$ *oporność osmotyczna RBC*)
- Niskorosłość, hipotrofia, zab. intelektualne i behawioralne, trudności edukacyjne...
- ... i powikłania przewlekłej hemolizy (*z pierwszych przeżroczy!*)
- Bóle brzucha w HS:
 - przy kryzach (rozciąganie torebki śledziony – ból receptorowy somatyczny)
 - np. w napadzie kolki żółciowej
 - w żółciowym zapaleniu trzustki (!)

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: SFEROCYTOZA DZIEDZICZNA

🔴 Zapobieganie i leczenie:

- 🔴 **zapobieganie kryzom hemolitycznym** (infekcje, szczepienia do 1 r.ż [*p-wskazanie względne!*], unikanie leków *p-wskazanych w G6PD do 6 m-ca życia*)
- 🔴 przetaczanie **UN(!)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 foliowy (lub czasami – folinowym), witaminami grupy B (B6 i HD-B12) oraz miedzią i kobaltem
- 🔴 **terapia CHELATUJĄCA Fe** (ale może pojawić się także sideropenia!) przy wtórnej hemochromatozie
- 🔴 zapobieganie **kamicy** pęcherzyka żółciowego ⇔ **cholecystektomie**
- 🔴 **SPLENEKTOMIA** (częściowa lub całkowita) o ograniczonych wskazaniach i bardzo licznych poważnych powikłaniach bliskich (**OPSI**) i odległych (**VRE i nadciśnienie płucne**); **przeciwwskazana <10 rż** (bezwzględnie <5)
- 🔴 w okresie **niemowlęcym** (wielokrotnych, nawracających kryz hemolitycznych) podawało się czasami **rHuEPO** w dużych dawkach, ale wskazanie to jest kontrowersyjne
- 🔴 *nadal eksperymentalne stosowanie aktywatorów kinazy pirogronianowej (PK-a)*

IMMUNOLOGICZNE NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE (AIHA)

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

IMMUNOLOGICZNE NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE (AIHA)

● DIAGNOSTYKA SPECYFICZNA DLA AIHA:

- **WAIHA**: dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego (**BTA**) wykrywający IgG i/lub C3b (wtedy C3d!) opłaszczające RBC
- wykrywanie autoprzeciwciał w specjalistycznych badaniach *ex vivo* w temperaturze pokojowej
- problem diagnostyczny stanowią **WAIHA z ujemnym BTA** (IHIT)
- **CAIHA** i AIHA z **przeciwciałami mieszanymi**: rzadko dodatni BTA, a jeżeli już to wykrywa się **składowe dopełniacza** („niechący” C3d) na RBC
- badania diagnostyczne w kierunku AIHA typu zimnego (ZNH/CPH), zwłaszcza u dzieci, wykonywane są najczęściej w Regionalnych Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa przy zastosowaniu procedur opracowanych w IHIT lub tylko w IHIT
- Występują także **alloimmunizacyjna AlloIHA** (ciężce, przetoczenia, „braterstwo krwi”), a unikalnie - także **samoistnie AlloIHA poprzetoczeniowe** (SELEKCJA DAWCÓW)
- UWAGA! w wyniku gr. krwi pojawiają się **PRZECIWCIAŁA ODPORNOŚCIOWE!** (allo-IgG)

IMMUNOLOGICZNE NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE (AIHA)

- **Leczenie AIHA** z przeciwciałami typu **ciepłego (WAIHA)** i postaci **mieszanych**, z przeciwciałami typu ciepłego i zimnego (CAIHA) lub **dwufazowymi (CAIHA)**
 - w zależności od ciężkości i gwałtowności przebiegu polega na **podawaniu KKCz (przełomy)** oraz:
 - stosowaniu **IMMUNOSUPRESJI** (TYLKO WAIHA!)
 - od GKS do terapii wielolekowej, w tym agresywnej z rytuksymabem
 - w chorobie zimnych aglutynin **GKS NIE są skuteczne (!)**
 - „**HAMOWANIU**” **FAGOCYTOZY** erytrocytów (**IVIG**, sterydy, w tym **HD-Mp**, MoAb przeciwko receptorowi Fc na makrofagach, **splenektomia**)
 - eksperymentalnie stosuje się terapie hamujące fagocytozę, produkcję przeciwciał, powstawanie MAC (anty-C5 i anty-C3) oraz inne
 - w **ZIMNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII** poza **reżimem cieplnym** i ew. **KKCZ** wystarczy obserwacja do ustąpienia objawów i zapobieganie nefropatii (**forsowana diureza objętościowa**)
 - dodatkowo w postaci mieszanej konieczne jest zapewnienie **REŻYMU CIEPLNEGO** z **ogrzewaniem płynów iv.**, a w przełomach – podawanie dużych dawek **FA i B12** celem profilaktyki kryz aplastycznych i megaloblastycznych
 - czasami konieczne jest stosowanie **terapii chelatujących** (uporczywa WAIHA)

Wynieś do domu...

(Take home message...)

- ZAWSZE przy morfologii **oznaczajcie RETYKULOCYTY!**
 - przy mikrocytozie ($\downarrow$ MCV) sprawdź st. HB, ale zobacz także na liczbę RBC (niewspółmiernie duża wobec stopnia anemizacji oznacza raczej cechę Th, ale może także dowodzić odpowiedzi na podane Fe w sideropenii!!)
 - pamiętaj, że w hemolizie i każdym stanie zapalnym (*okołoinfekcyjny*) st. ferrytyny jest zawyżone (! białko st. zapalnego)
- Pomyśl o hemolizie kiedy masz do czynienia z pacjentem:
 - z retikulocytozą (zwłaszcza z towarzyszącą splenomegalią!)
 - oddającym brunatno-czarny mocz (hem. wew-naczyniowa)
 - z chorobami z autoagresji (wtórne WAIHA i CPH) lub nowotworami limfoproliferacyjnymi (CAS)
- Żółtaczka nie jest objawem stałym hemolizy (tak - przy zewnątrznaczyniowej; w wewnątrznaczyniowej – późna)
- W razie anemii o niejasnej przyczynie ZAWSZE WYKONAJ **ROZMAZ KO SPOD MIKROSKOPU**
 - MIKROSFEROCYTY w rozmazie nie znaczą, że pacjent ma HS (np. sideropenia)
 - BEZWZGLĘDNE REAGUJ NA OBECNOŚĆ SCHISTOCYTÓW (fragmenty błony komórkowej RBC) w rozmazie – bezpośrednie zagrożenie życia
 - pomyśl o wtórnych postaciach AIHA (*tlące się jeszcze objawy*) a u nastolatek(ków) wykonaj przesiew w kier. chorób autozapalnych (**OB** {!}, C3, C4, ANA, ANCA)
- W hemolizie wewnątrznaczyniowej **CHROŃ NERKI (!)** (forsowana diureza objętościowa!) i stosuj رژیم cieplny do potwierdzenia przyczyny