

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE

Marek Karwacki

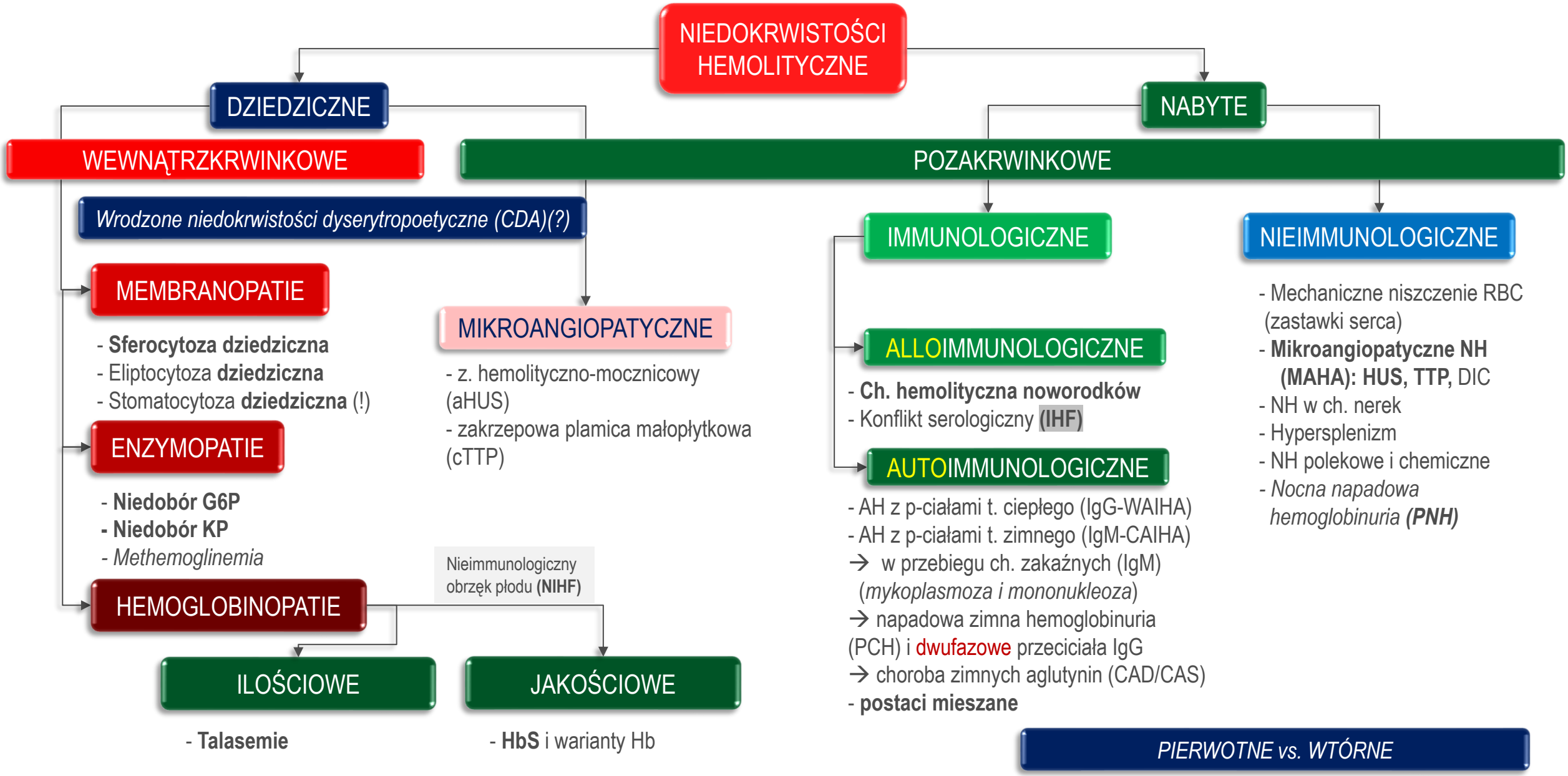
Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej, Chorób Rzadkich i Pediatrii WUM

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 ultrarzadkie)
    - 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?

- Kardynalna 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	HEMOLIZA ZEWNĄTRZNACZYNIOWA
✓ ↓↓↓ **st. HAPTOGLOBINY** (=> odroczona hiperbilirubinemia)	✓ **SPLENOMEGALIA**
✓ ↑ st. wolnej hemoglobiny (! **toksyczność narządowa**)	✓ **HIPERBILIRUBINEMIA**
✓ **HEMOGLOBINURIA (*MOCZ BARWA*!)**	✓ ↑ urobilinogenu w moczu (*barwa*)

ZAWSZE **OCENA ROZMAZU KRWI OBWODOWEJ** PRZEZ CYTOLOGA:

- ✓ *(mikro)**SFEROCYTY** oraz zwiększone ***MCHC** (MCH) w **SFEROCYTOZIE** (i AIHA), **stomatocyty** i **owalocyty** w innych membranopatiach
- ✓ **ciałka Heinza** w niedoborze G-6-P i methemoglobinemii
- ✓ erytrocyty **sierpowate** i ciałka **Howela i Jolly'ego** w erytrocytach w niedokrwistości **sierpowatokrwinkowej**
- ✓ **echinocyty** w niedoborze PK
- ✓ erytrocyty **tarczowate** i ciałka **wtrętowe** (Hb) w **talasemiach** (także **ciałka Jolly'ego oraz Heinza i Howela**)
- ✓ 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; CHROMATOGRAFIA 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 hipoksemią i hipoksją *(=> całościowe zab. rozwoju)*
    - => odpowiedź cytokinowa i hormonalna (nEPO)
      - => żywa odnowa erytroblastyczna w szpiku
        - => odsetkowa i bezwzględna retykulocytoza (>2% i >100 K/μL)

- **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

- ↑ st. fosfatydyloseryny
- ↑ ekspresji czynników prozakrzepowych
- nieprawidłowy metabolizm i dystrybucja NO

Zdeformowany RBC

Trzy pierwotne powikłania NH

- Stan trombofilii i dysfunkcja PLT
- Nieefektywna erytropoeza
- Hemoliza

Epizody zatorowo-zakrzepowe i dysfunkcja naczyń mikrokrążenia

Przewlekła niedokrwistość

Kamica żółciowa

Ekspansja szpiku z zanikiem warstwy korowej kości

Erytropoeza pozaszpikowa

Dysplazja kostna z bólami

hepatomegalia

splenomegalia



- ↑ absorpcja Fe w PP (białka transportujące Fe)
- przeładowanie ustrojowych magazynów Fe zależne od leczenia (KKCz)

Spichrzanie żelaza w narządach

Wtórne powikłania HEMOSYDEROZY

- przytarczyce
- przysadka
- trzustka
- jądra i jajniki

→ endokrynopatia

- wątroba → marskość
- serce → zab. rytmu i niewydolność

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: HEMOGLOBINOPATIE

Wrodzone niedokrwistości hemolityczne (CHA)

JAKOŚCIOWE

ILOŚCIOWE

H E M O G L O B I N O P A T I E

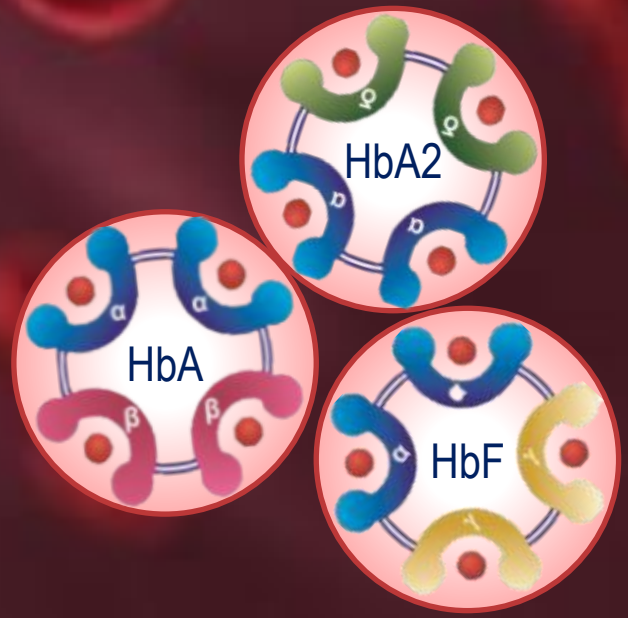
* **Niedokrwistość sierpowatokwinkowa**
* **Zespoły niestabilnych hemoglobin**
  * zaburzenia **STRUKTURY** β-globiny (HbS) lub innych globin (warianty hemoglobin) spowodowane mutacjami w genach kodujących to białko

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

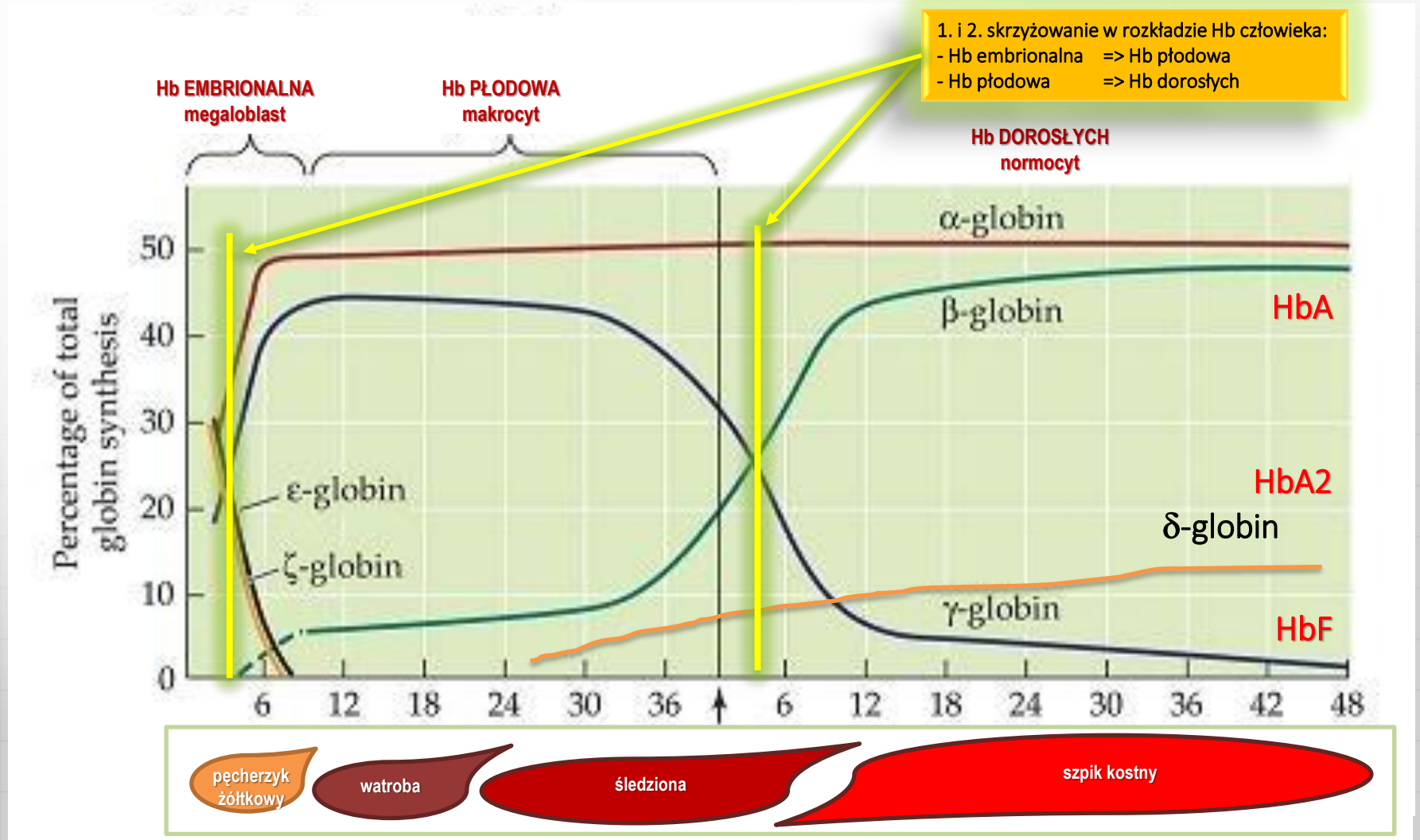
NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: HEMOGLOBINOPATIE

- **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 krwince jest różna w zależności od etapu rozwoju organizmu

- **Rodzaje hemoglobin występujące u osób dorosłych**:
  - hemoglobina A (HbA: 2α2β) => stanowi 96-97%
  - hemoglobina A2 (HbA2: 2α2δ) => stanowi 2-3%
  - hb płodowa (HbF: 2α2γ) => stanowi do 2%
    - *od **80%** HbF u noworodków do **2% >2 r.ż. (!)***



Rodzaje Hb w życiu człowieka

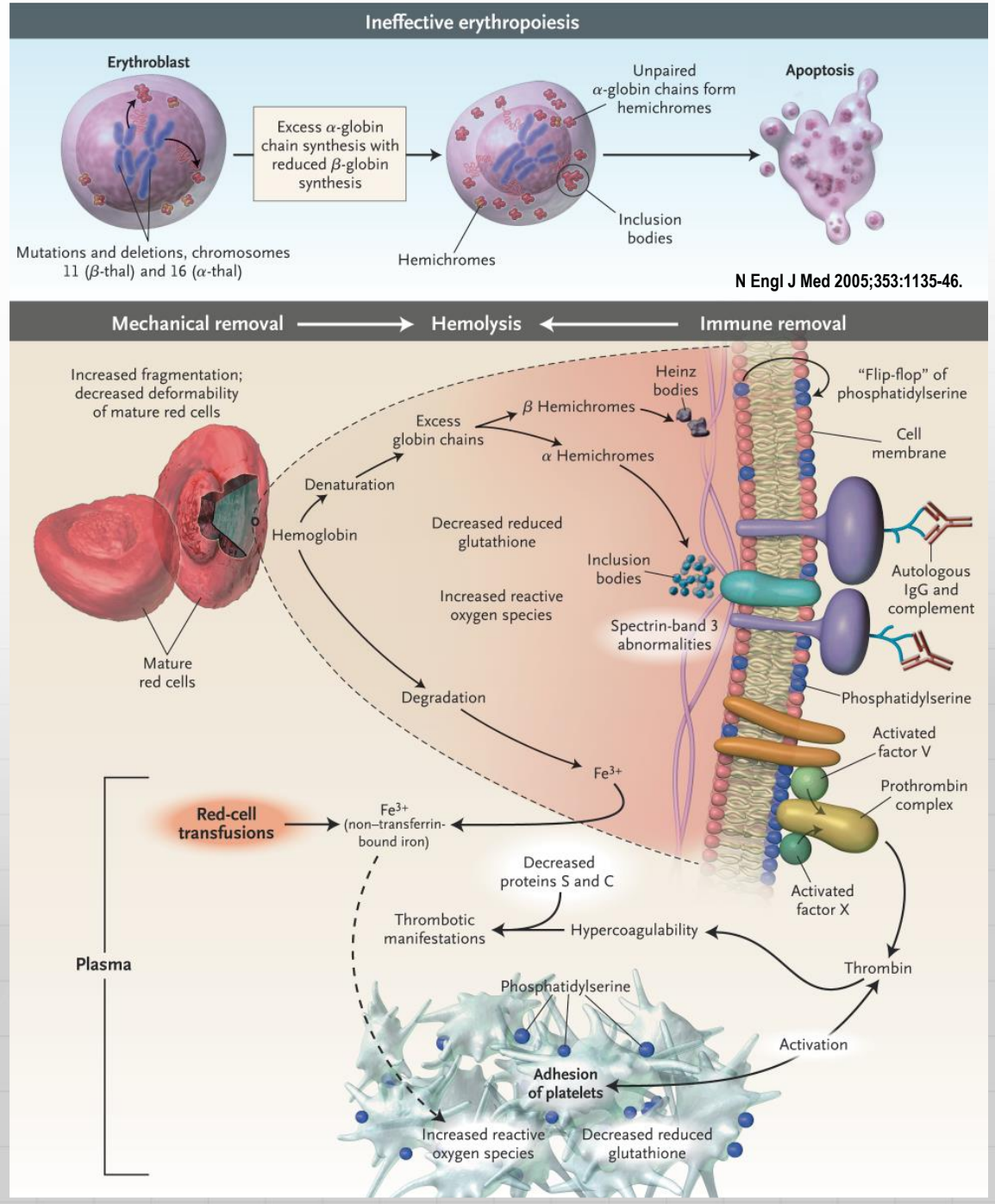


https://sites.google.com/site/redbloodcellbiology/life-history

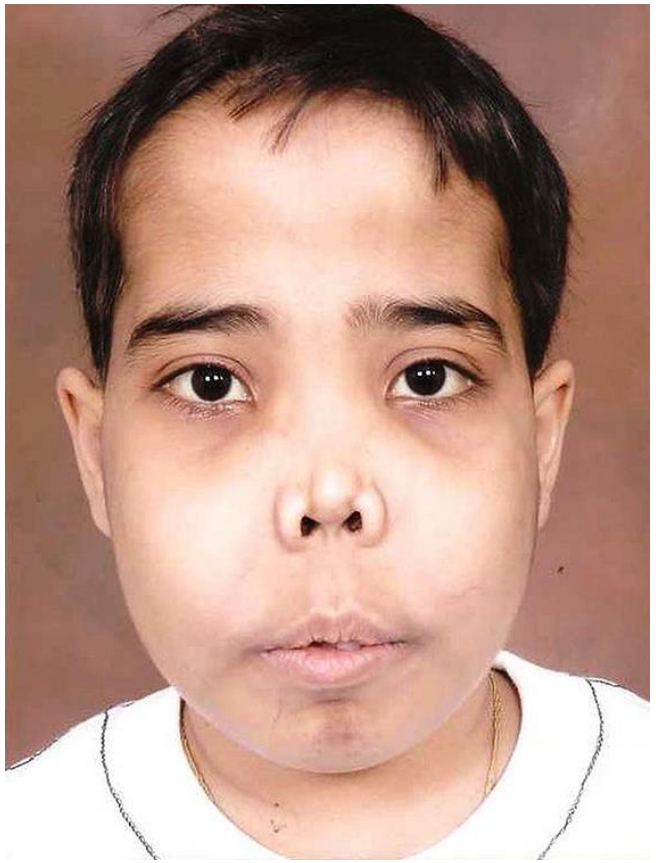
NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALASEMIE

- 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** (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 (widoczne jako ciałka wtrętowe)

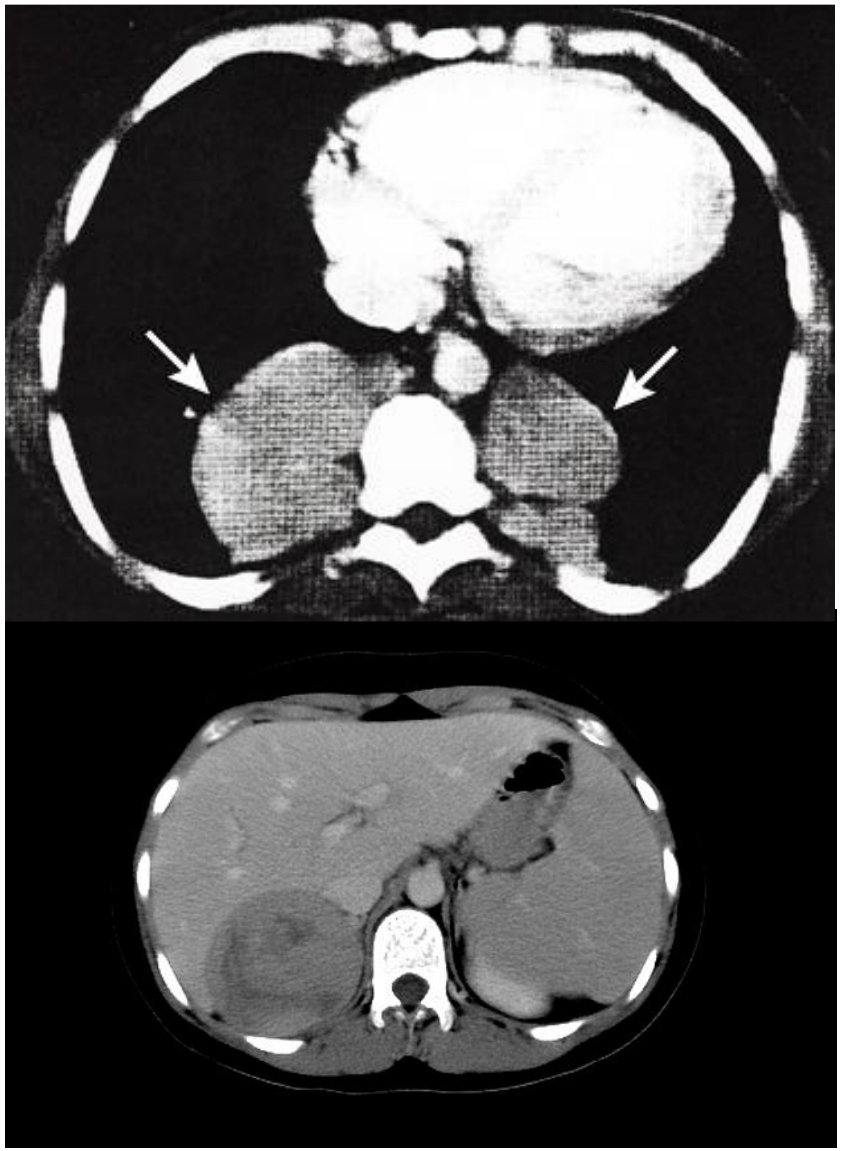
Skutki niezrównoważenia globulin w komórce oraz przyczyny przewlekłej hemolizy w talasemiach ***(hemoglobinopatie ilościowe)***



Fenotyp typowy dla talasemii (pełnoobjawowej)







Hematopeza pozaszpikowa
(masy okołokręgosłupowe)
w RTG i TK pacjenta
z talasemią

https://sites.google.com/site/redbloodcellbiology/life-history

NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALASEMIE

POSTACI KLINICZNE TALASEMII

Liczba zmutowanych *loci*	Genotyp	Fenotyp kliniczny
TALASEMIA ALFA		
1	(-)α/αα	**niemy** nosiciel
2	(-)(-)/αα *lub* (-)α/(-)α	**CECHA** talasemii alfa
3	(-)(-)/(-)α	choroba **HbH**
4	(-)(-)/(-)(-)	zespół **Hb Bart (letalna, NIHF)**
TALASEMIA BETA		
1	β/β(⁺) *lub* β/β(⁰)	talasemia ***minor*** (**CECHA Thβ**)
2	β(⁺)/β(⁺) *lub* [β(⁺)/β(⁰)]	talasemia B-***INTERMEDIA***
2	[β(⁺)/β(⁰)] *lub* β(⁰)/β(⁰)	talasemia **B-*MAJOR***

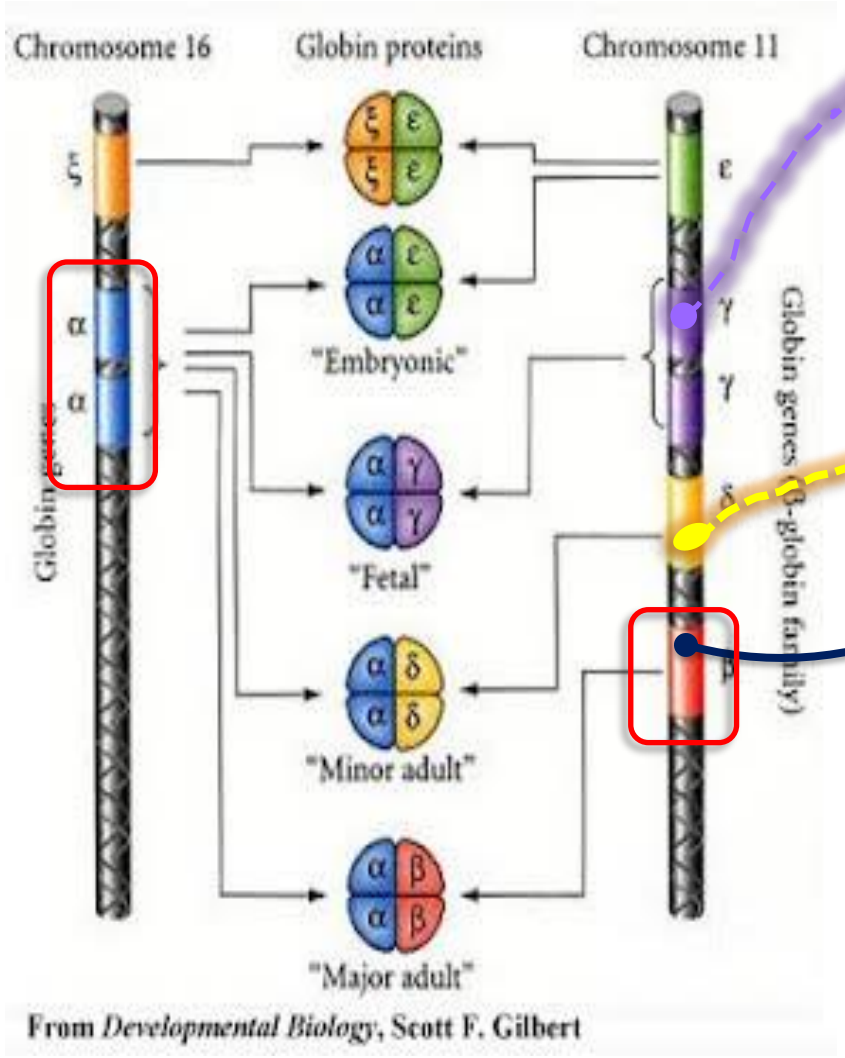
NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: TALASEMIE

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 infekcji, zwłaszcza płuc, ciąża itp.) lub jako wyrównanie postępującej cyklicznie anemii

Klastry genów globiny ludzkiej (ILOŚCIOWA mutacja β-globiny)



Mutacje punktowe różnego rodzaju i mikrodelecje wewnątrzgenowe w genie globiny β powodujące brak lub znaczną deformację białka β-globiny

TALASEMIA β

HbA

HbF

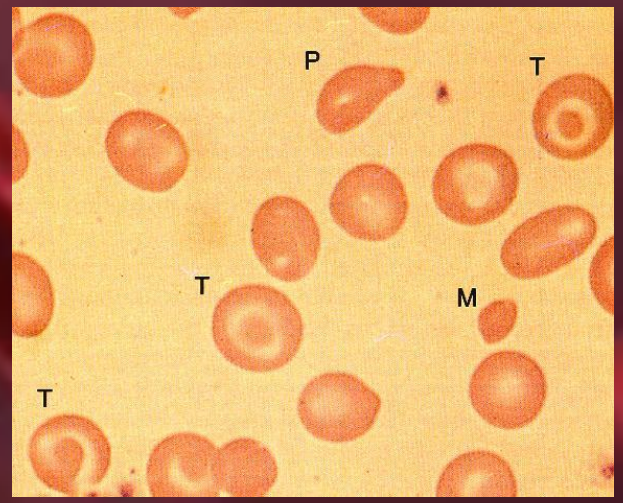
HbA2

HbA

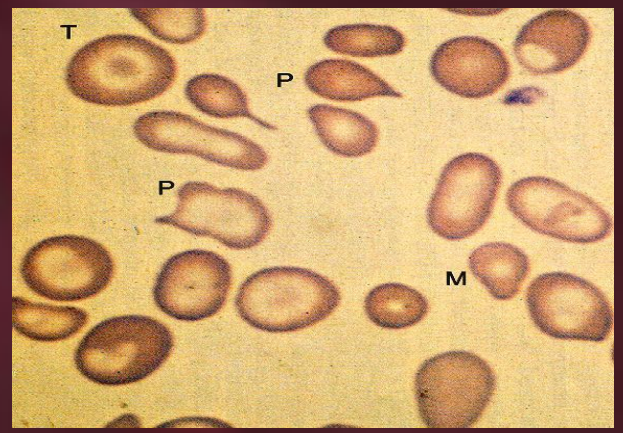
Talasemia β

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** (+/- retykulocytoza)
- 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: TALASEMIA α

- Postaci bez (nieme **nosicielstwo**) lub skąpoobjawowe (**CECHA** alfa-talasemii)
  - mniejsze niż prawidłowe st. **Hb**, **mikrocytoza**, niewspółmiernie duża liczba **RBC** (+/- **retykulocytoza**, ale często graniczna)
- W przypadku mutacji **trzech *loci*** kodujących α-globinę (--/-α) dochodzi do rozwoju tzw. **choroby hemoglobiny H (HbH = ββ/ββ)**
  - 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: 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”

- niedokrwistość **mikrocytarna** z ↑↑RBC
- **retykulocytoza**
- nawet **rozmaz** z poikilo- i anizocytozą lub „patologicznymi” krwinkami

Cechy wyróżniające cechę TH

- Niewspółmiernie duża liczba RBC w stosunku do st. anemii (st. Hb)
- „nawrotowość” anemii pseudosyderopenicznej
- **obciążenie rodzinne** – podobne do dziecięcej morfologie **jednego** rodzica
  - wyjątkowo obu lub dziecko rodzica z TH objawową w Polsce (małżeństwa mieszane)

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

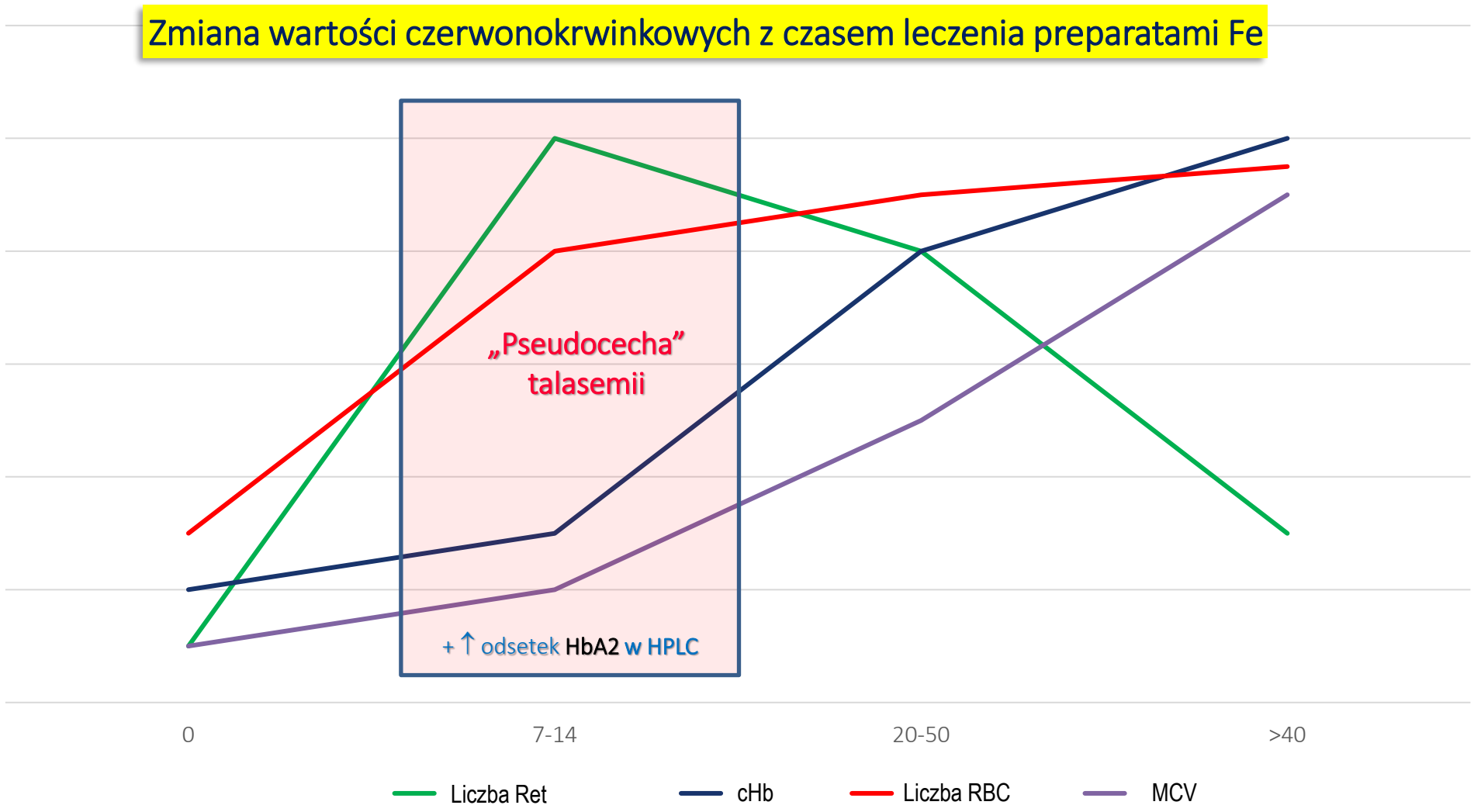
- **elektroforeza Hb**
  - **!!>2 r.ż.**
  - droga i mało swoista
- **ocena gospodarki FE**
  - uwaga na st. ferrytyny - u małych dzieci może być **niemiarodajne**!
  - warto opierać się na TIBC (!)
  - zawsze przed podjęciem leczenia Fe (!)
- **badania molekularne** (IHiT W-wa)

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

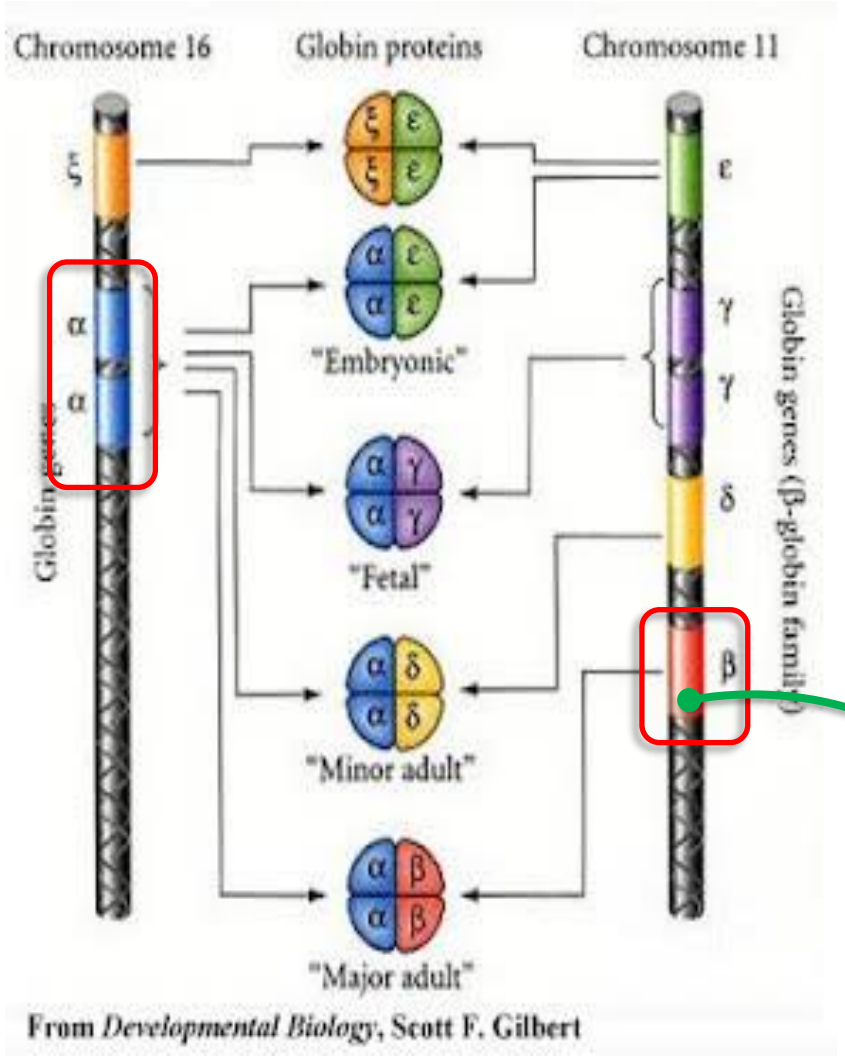


NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: JAKOŚCIOWE Hb-PATIE

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)*

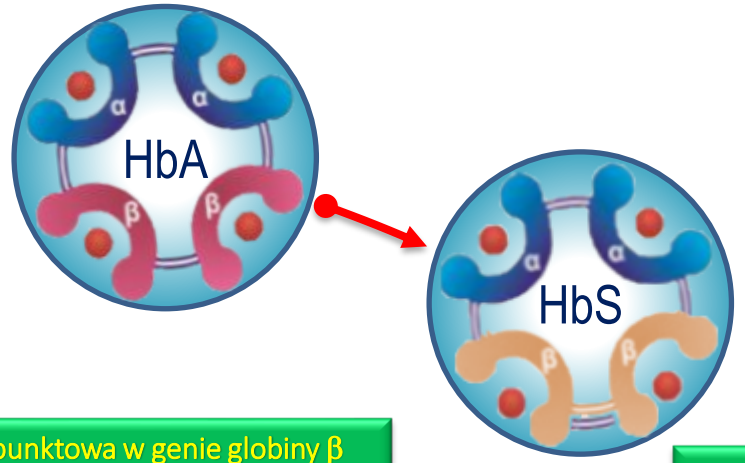
Klastry genów globiny ludzkiej (JAKOŚCIOWA mutacja β-globiny)

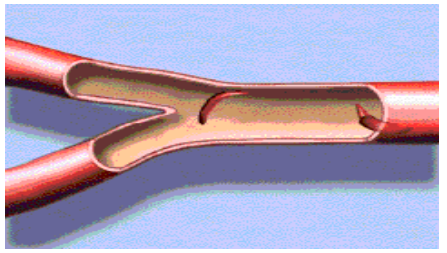


Niedokrwistość sierpowato krwinkowa

(Sickle Cell Anemia/Disease

SCA – HbSS lub SCD HbS*)





Mutacja punktowa w genie globiny β powodująca zamianę kw. glutaminowego na walinę w pozycji 6

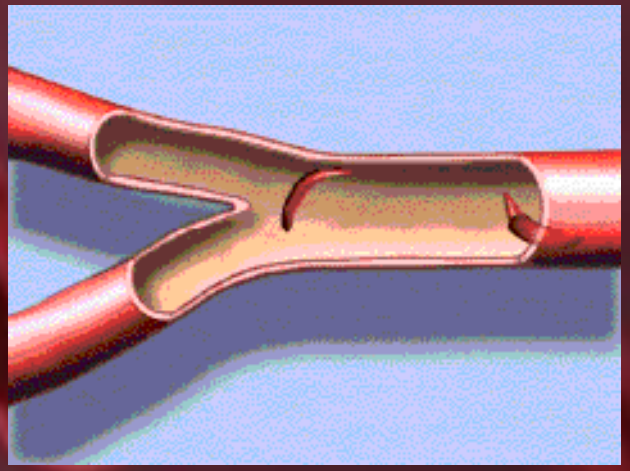
HbSS

Konsekwencja:

1. zamiast rozpuszczalnej HbA w niektórych RBC będzie hydrofobiczna HbS
2. Będzie dochodziło do jej precypitacji ze zmianą kształtu krwinki na sierp

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
  *(=> **filozofia LECZENIA**! + HSCT + ter. genowe? + TERAPIA OBJAWOWA)*

- Później dochodzi do **KRYZ hemolitycznych**, **aplastycznych**, **KOSTNYCH** (*z martwicą awaskularną i złamaniami patologicznymi*), **BÓLOWYCH** (*zatorowość z wenookluzją i martwicą tkanek*), splenomegalii (*powikłania*) 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.)*



Sickle cell anemia/disease:

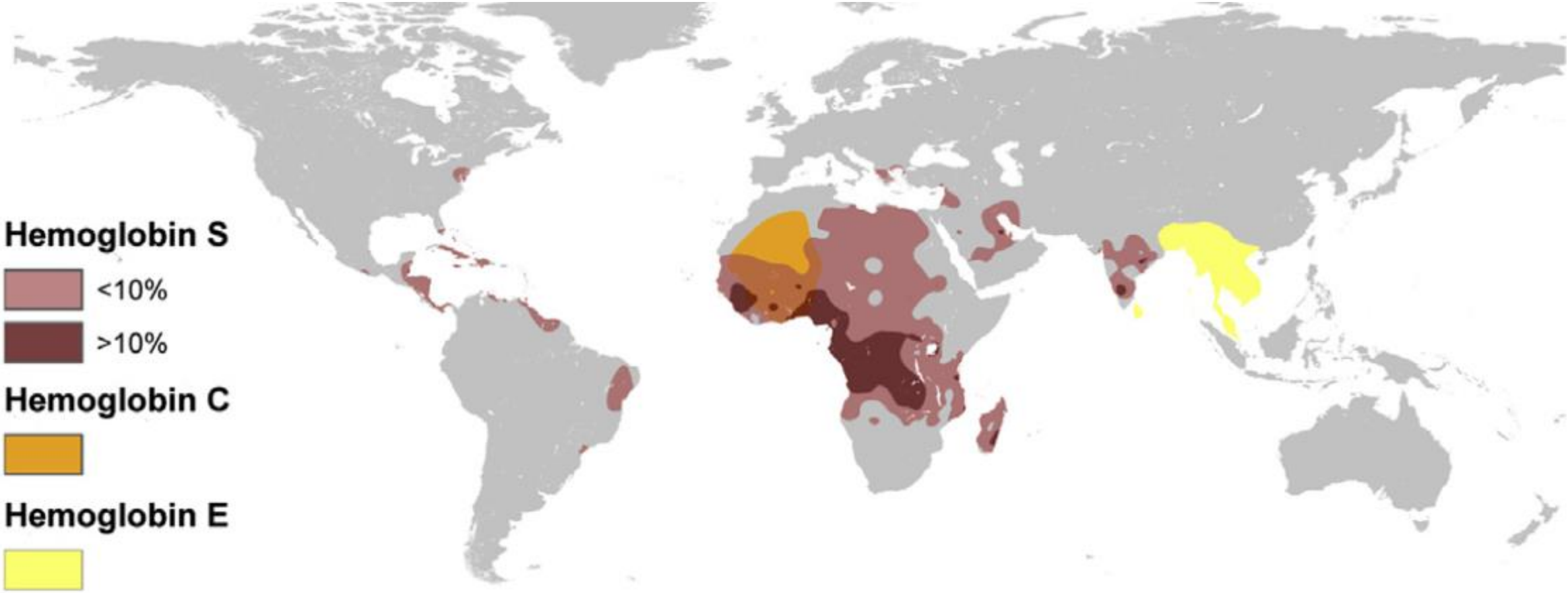
skrajne kalectwo i nieuchronna śmierć rozciągnięte w czasie

- † powikłania mikroangiopatii
  - † płucne, kostne, oczne, neurologiczne, nefrologiczne, kardiologiczne, …, …, …
- † powikłania anemii i hemolizy
  - † KKCz i wtórna hemosyderoza, hipersplenizm,
- † powikłania immunologiczne
  - † funkcjonalna asplenia i wieloczynnikowe ryzyko sepsy
- † powikłania przewlekłego stanu zapalnego
  - † epizody VRE ze wszystkimi następstwami
- † *i wiele innych, niemal wszystkie **„kryzy”** możliwe do wyobrażenia*

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: HEMOGLOBINOPATIE

- **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 (zwłaszcza HbS)**
    - 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: 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'-nukleotydazy pirymidynowej
  - szlak **pentozofosforanowego** (fosfoglukonianowego)
    - **XLR** niedobór **G-6-PD** (najczęściej jawny klinicznie: **FAWIZM**)

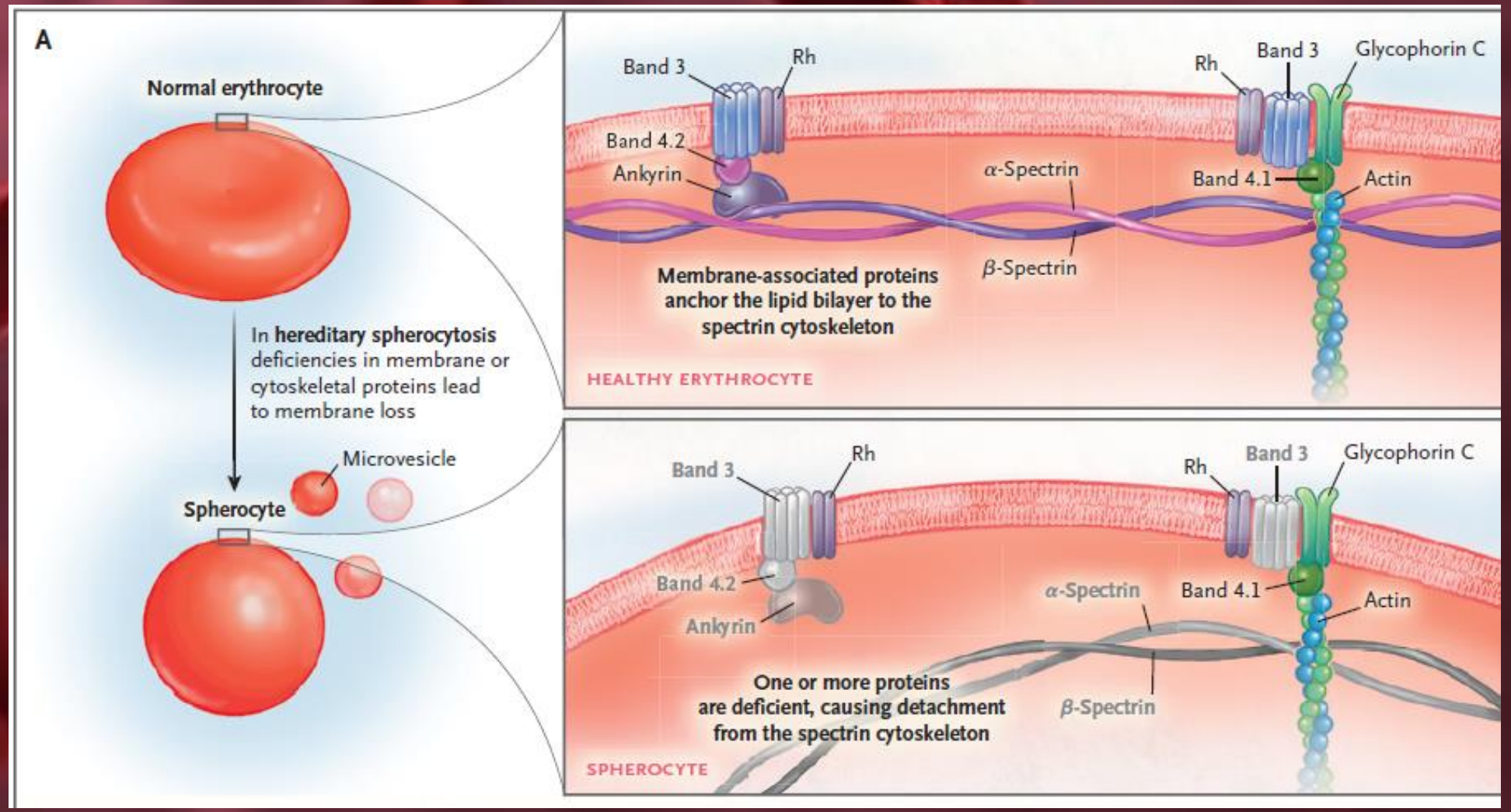
NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE: ENZYMOPATIE

- **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 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 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 ≥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**
    - retykulocytozą: **≥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 płody; 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 (↓Hb, ↓RBC, ↓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** (↓*oporność osmotyczna RBC*)
- Niskorosłość, hipotrofia, zab. intelektualne i behawioralne, trudności edukacyjne…
- … i powikłania przewlekłej hemolizy (*z pierwszych przeźroczy*!)
- 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, sczepienia 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**); **przeciwskazana <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 zalezna 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)

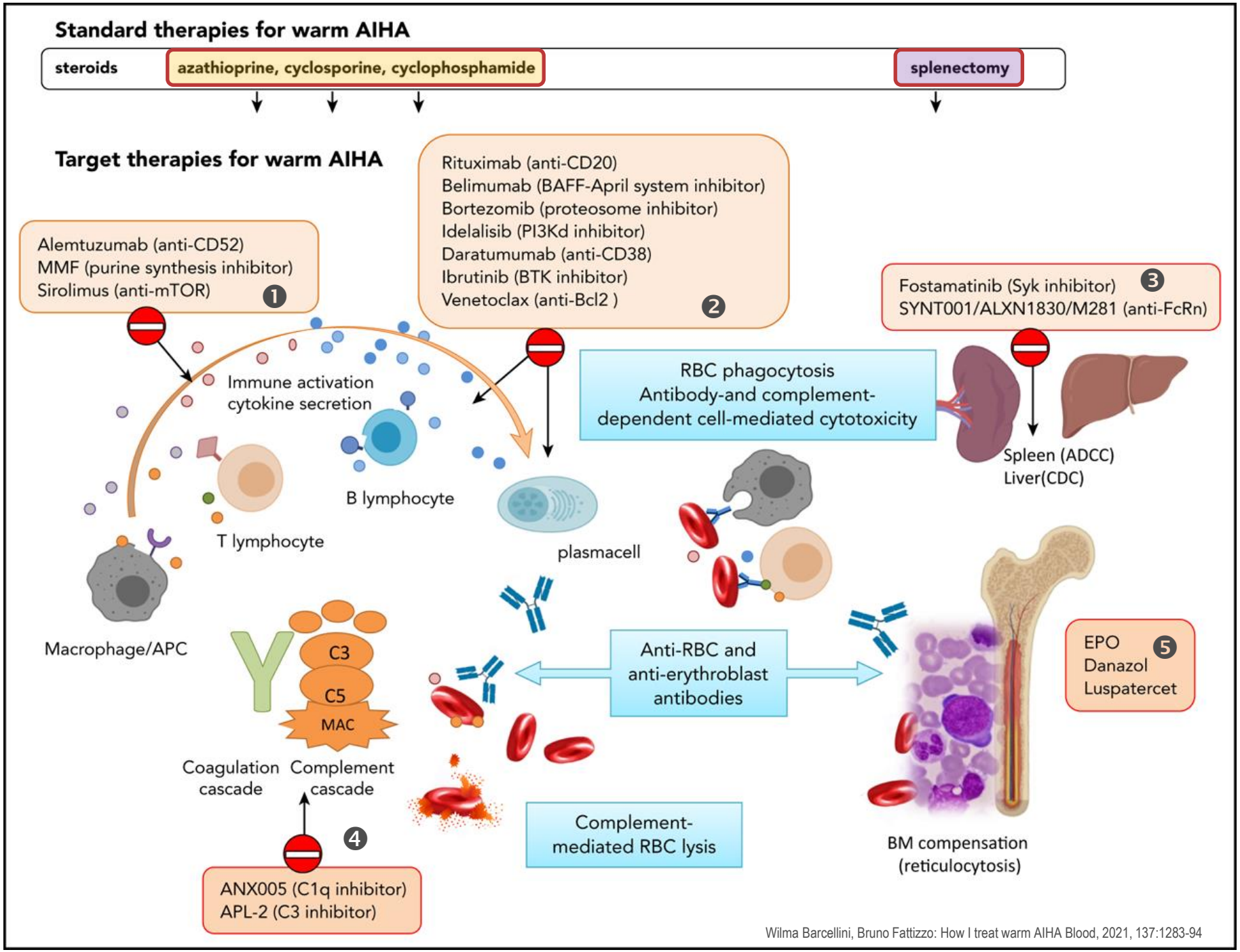
DIAGNOSTYKA SPECYFICZNA DLA AIHA:

- **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 *(„niechcący" 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 **alloimunizacyjna AlloIHA** (*ciąże, 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)

AIHA: choroba banalna czy dewastująca?



NOWE UKIERUNKOWANE TERAPIE AIHA

1-4: oddziaływania immunosupresyjne/modulacyjne

- 1 – głęboka ingerencja wielokierunkowa
- 2 – hamowanie odp. humoralnej
- 3 – hamowanie fagocytozy
- 4 – niedopuszczenie do powstania MAC

5: kompensacja dysfunkcji EBST/HSCT

Wynieś do domu…

(Take home message…)

- ZAWSZE przy morfologii **oznaczajcie RETYKULOCYTY**!
  - przy mikrocytozie (↓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 retykulocytozą (zwłaszcza z towarzysząca 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)
  - BEZWZGLĘDNIE 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 reżym cieplny do poptwierdzenia przyczyny

Dziękuję za Państwa uwagę ...




... i za cierpliwość