

Paroxysmální noční hemoglobinurie



Článek byl označen za rozpracovaný,

od jeho poslední editace však již uplynulo více než 30 dní

Chcete-li jej upravit, pokuste se nejprve vyhledat autora v historii (https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Paroxysm%C3%A1ln%C3%AD_no%C4%8Dn%C3%AD_hemoglobinurie&action=history) a kontaktovat jej. Podívejte se také do diskuse (https://www.wikiskripta.eu/w/Diskuse:Paroxysm%C3%A1ln%C3%AD_no%C4%8Dn%C3%AD_hemoglobinurie).

Pokud vše nasvědčuje tomu, že původní autor nebude v editacích v nejbližší době pokračovat, odstraňte šablonu {{Pracuje se}} a stránku .

Stránka byla naposledy aktualizována v pondělí 15. května 2023 v 18:39.

Jedná se o získané onemocnění, které je řazeno mezi anémie ze zvýšených ztrát erytrocytů.

Dochází ke zkrácenému přežívání erytrocytů, což se projevuje jednak akutními atakami hemolýzy a jednak chronickou hemolytickou anémií. Onemocnění se rovněž může projevit pancytopenií či trombózou, a může být spojeno s poruchami kostní dřeně. Průměrná doba dožití od momentu stanovení diagnózy se pohybuje mezi 10-15 lety. Nejčastější příčinou úmrtí je trombóza *venae hepaticae* a/nebo progresivní selhání kostní dřeně.

Mechanismus vzniku

Příčinou onemocnění je **mutace v genu PIG-A** v kmenové buňce kostní dřeně. Jedná se o gen, který kóduje enzym pro vytvoření **glykosyl fosfatidyl inositolu (GPI kotva)**. Tato kotva připojuje k buněčné membráně některé proteiny s antigenní strukturou, včetně CD55 (DAF) a CD59 (MIRL). Ty jsou inhibitory terminálního lytického komplexu komplementu C6-C9 (MAC) a tak chrání krevní buňky před hemolýzou. CD55 (DAF) způsobuje disociaci a tím inaktivaci C3 konvertázy v klasické, lektinové i alternativní cestě komplementu. CD59 (MIRL) se váže na komplex C5b678, což zabraňuje navázání C9 a tím i utvoření lytického komplexu (MAC). U nositelů mutace v genu PIG-A aktivita těchto proteinů chybí neboť se nemohou ukotvit k daným buňkám a to má za následek nekontrolovanou aktivaci komplementu a tím i intravaskulární hemolýzu.

Onemocnění se nazývá paroxysmální noční hemoglobinurie z toho důvodu, že komplement je aktivován i kyselým prostředím a k mírnému okyselení organismu dochází během spánku. V noci tedy dojde k **atakám hemolýzy**, které se ráno projeví hemoglobinurií. Uvolněný Hb z hemolyzujících erytrocytů aktivuje koagulační systém a tím se výrazně zvyšuje riziko trombotických komplikací (zejména v portálním, mezenterálním a plicním řečišti).

Gen PIG-A je lokalizovaný na X chromozomu, u pacientů s PNH je nejčastěji přítomná mutace 1 báze nebo může dojít i k deleci či inzerci několika bází. V patogenezi onemocnění se uplatňuje mutace genu pro protein **DAF** a **MIRL**. Tyto dva proteiny se nazývají také podle monoklonálních protilátek, se kterými reagují, jako CD55 a CD59. Patologické klony erytrocytů mají zkrácenou dobu přežití.

- Protein (antigen) CD55 (=DAF) inhibuje aktivaci C3 a C5 složky komplementu.
- Protein (antigen) CD59 (=MIRL) inhibuje aktivitu terminálního komplexu komplementu (C5b+C6+C8+C9).

Podle deficitu GPI vázaných proteinů se odlišuje několik tříd erytrocytů:

- PNH III. erytrocyty – kompletní deficit GPI vázaných proteinů;
- PNH II. erytrocyty – je částečně zachovaná syntéza GPI proteinů;
- PNH I. erytrocyty – reziduální normální erytrocyty.

Na patogenezi onemocnění se může podílet i selhávání kostní dřeně. Tento proces je způsoben imunitními mechanismy. Vlivem určité noxy dojde k aktivaci cytotoxických T-lymfocytů. Následuje indukce apoptózy normálních kmenových hematopoetických buněk. V apoptóze se uplatní další GPI vázané proteiny např. TRAIL-3. Další faktor vedoucí k apoptóze může být i redukce délky telomer.

Kromě patologického klonu erytrocytů se vyskytují i defekty v trombocytech a granulocytech. V krvi můžeme najít jak patologické klonové buňky tak i buňky normální.

Klasifikace

První klasifikace dělí PNH na hemolytickou a hypoplastickou formu.

- **Hemolytická forma** v krvi je přítomno velké množství PNH III erytrocytů. Dochází k epizodám intravaskulární hemolýzy.
- **Hypoplastická forma** v krvi je méně PNH III erytrocytů, více PNH II. Malé známky hemolýzy, v krvi je cytopenie. Převažují tedy projevy selhání kostní dřeně a často je tato forma doprovázena aplastickou anémií či hypoplastickou formou myelodysplastickým syndromu (MDS).

Druhá klasifikace dělí PNH na klasickou formu, PNH doprovázející jinou specifickou poruchu kostní dřeně a subklinickou formu.

- **Klasická forma** je charakteristická opakovanými atakami intravaskulární hemolýzy s vysokým rizikem trombozy a absencí poruchy kostní dřeně
- **PNH doprovázející jinou specifickou poruchu kostní dřeně** se vyskytuje spolu s aplastickou anémií či myelodysplastickým syndromem (MDS), hemolýza je u této formy mírnější, je přítomná výrazná pancytopenie.
- **Subklinická forma** se často vyskytuje u poruchy kostní dřeně a je charakterizována nízkým počtem PNH erytrocytů, absencí hemolýzy či trombózy.

Hlavní projevy

- **ranní hemoglobinurie** (u 25 % nemocných, u zbytku probíhá hemolýza chronicky) způsobená acidózou v noci (vzestup $p\text{CO}_2$ aktivuje komplement)
- **anémie**
- **deficit železa**
- **hemolytický ikterus**
- výrazná **hemosideróza ledvin** s hemosiderinurií (ztráty železa močí)
- **trombóza** (včetně trombózy žil ledvin) **či embolie**
- chronické ledvinné selhání
- **krvácivé projevy**
- akutní poškození ledvin
- Fanconiho syndrom
- **GIT symptomy**
- **infekce**
- **neurologické symptomy**

Komplikace

Nejčastější komplikací je vznik trombóz. Pro PNH je typická neobvyklá lokalizace trombóz (abdominální krajina, CNS, plíce). V patogenezi se uplatňuje poškození povrchu trombocytů komplementem.

Velmi častá je renální insuficience (akutní selhání ledvin může být způsobené akutní epizodou intravaskulární hemolýzy, zatímco chronické selhání ledvin je dáno hemosiderózou, tedy ukládáním železa).

Volný Hb dále způsobuje peroxidativní poškození lipidů a konzumpci NO, což vede ke zvýšenému tonu hladké svaloviny, tedy k vazokonstrikci. Ta se může projevit jako dysfagie, bolest břicha či erektální dysfunkce.

Deplece NO v plicním řečišti a/nebo plicní embolie může vést ke vzniku plicní hypertenze (významná plicní hypertenze je však u PNH vzácnou komplikací).

Diagnostika

Základními úkoly pro stanovení diagnózy PNH je: **1)** detekce patologického klonu, **2)** určení stupně hyperkoagulačního stavu a **3)** určení stupně selhání kostní dřeně.

Vyšetření periferní krve:

- Krevní obraz + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů
- Průtoková cytometrie s detekcí CD59 a CD55 negativních buněk a stupně defektu na erytrocytech, granulocytech a monocytech
- Vyšetření hladiny volného hemoglobinu a haptoglobinu v séru
- Jaterní testy (hladina bilirubinu a LD), vyšetření renálních funkcí (určení stupně event. renální insuficience), hladina feritinu v séru a hladina kyseliny listové
- Imunohmatologické vyšetření (negativity přímého Coombsova testu a protilátek proti granulocytům a trombocytům)
- Koagulační vyšetření včetně D dimerů a vyšetření trombofilních mutací
- Hamův test (k vyloučení CDA II. typu - HEMPAS)

Vyšetření moči a sedimentu:

- Průkaz hemoglobinurie (resp. hemosiderinurie)

Sternální punkce:

- Morfologie (k posouzení celularity kostní dřeně a vyloučení myelodysplastického syndromu)
- Chromozomální vyšetření (k vyloučení aberací, zejména těch typických pro myelodysplastický syndrom)

Trepanobiopsie:

- Morfologie (k posouzení celularity kostní dřeně a vyloučení myelodysplastického syndromu či infiltrace maligními buňkami a k posouzení event. fibrózy kostní dřeně)

Další vyšetření:

- USG břicha, CT břicha a plic (k vyloučení trombotických komplikací)

Diferenciální diagnostika

- Vrozené hemolytické anémie (dědičná sférocytóza, enzymatické defekty, hemoglobinopatie – autohemolýza, EMA test, hladina erytrocytárních enzymů, elfo Hb, molekulární genetika, negativní PNH testy)
- Anémie indukované toxiny či léky (negativní PNH testy)
- Paroxysmální chladová hemoglobinurie (pozitivní Coombsův test pro komplement, nikoliv pro protilátky, Donath-Landsteinerova protilátka, negativní PNH testy)
- Mikroangiopatická hemolytická anémie a DIC (schistocyty v periferní krvi, negativní PNH testy)
- Autoimunitní hemolytická anémie (negativní přímý Coombsův test při masivní hemolýze)

Léčba klasické formy

- **Korekce anémie** podáváním transfuzí erytrocytů (s cílem udržování individuální hodnoty Hb, zejména dle stavu kardiovaskulárního systému)
- **Profylaxe trombotických komplikací** nízkomolekulárním heparinem či warfarinem (indikována u nemocných s prodělanou trombotickou komplikací či u nemocných s dalšími rizikovými faktory pro vznik trombózy)
- **Podávání inhibitorů komplementu** eculizumab či ravulizumab (indikováno u nemocných s opakovanými ataky masivní hemolýzy, s trombotickými komplikacemi, s výraznou transfuzní dependencí či známkami chronické renální insuficience nebo algickým syndromem v oblasti břicha nereagujícím na jinou léčbu a u nemocných s hypoplastickou formou MDS jako 2. linie po selhání imunosupresivní léčby)
- **Transplantace krvetvorných buněk** od HLA identického dárce (indikováno u nemocných s těžkou pancytopenií a rozvojem selhání kostní dřeně směrem k aplastické anémii, při rozvoji myelodysplastického syndromu a jako léčba 2. linie u závažně hemolyzujících nemocných nereagujících na inhibitory komplementu)
- Glukokortikoidy (mohou být použity při hemolytické krizi, avšak jedná se spíše o empirickou léčbu jejíž přínos není podepřen žádnou randomizovanou studií)^[1]
- Kombinovaná imunosuprese (alternativní metoda léčby při selhání kostní dřeně u nemocných, u kterých není indikována transplantace krvetvorných buněk - CAVE! Může vést k progresi PNH klonu)
- Suplementace přípravky železa (nebo naopak chelatační léčba) a vitaminu B12

Odkazy

Související články

- Anémie
 - Hemolytické anémie korpuskulární

Reference

1. CANÇADO, Rodolfo D.. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2021, vol. 43, no. 3, s. 341-348, ISSN 25311379. DOI: 10.1016/j.htct.2020.06.006 (<http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.htct.2020.06.006>).

Použitá literatura

- PASTOR, Jan. *Langenbeck's medical web page* [online]. [cit. 12.4.2010]. <<https://langenbeck.webs.com/>>.
- ČERMÁK, CSC, Doc., MUDr. Jaroslav. *Paroxysmální noční hemoglobinurie -novinky v diagnostice a v léčbě* [online]. ©2010. [cit. 2019-01-02]. <<https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/paroxysmalni-nocni-hemoglobinurie-novinky-v-diagnostice-a-v-lecbe-452341>>.
- NEČAS, Emanuel, Karel ŠULC a Martin VOKURKA, et al. *Patologická fyziologie orgánových systémů. Část I.* 1. vydání. Praha : Karolinum, 2006. 0 s. ISBN 978-80-246-0615-6.
- MICHAEL, Doubek a Jiří MAYER. *Léčebné postupy v hematologii 2020 Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2020. 525 s. ISBN 978-80-270-8240-7.