

107

PAROKSIZMALNA NOĆNA HEMOGLOBINURIJA (PNH)

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (u daljnjem tekstu: PNH) je rijetka hematološka bolest karakterizirana preranim i pretjeranim razaranjem crvenih krvnih stanica u krvotoku od strane dijela vlastitog imunološkog sustava poznatog kao sustav komplementa. Stanice su sklonije takvom razaranju jer ne posjeduju odredene proteine na svojoj površini koji inače u zdravim pojedinaca spriječavaju takvo razaranje (hemolizu).

PNH je bolest u kojoj može doći do oštećenja bubrega, jetre i srca te ima značajan utjecaj na kvalitetu života i sveukupno zdravlje.

EPIDEMOLOGIJA BOLESTI

Smatra se da PNH zahvaća 1 do 2 bolesnika na milijun stanovnika.

PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI

PNH je bolest u kojoj je dio hematopoetskih matičnih stanica u koštanoj srži steklo mutaciju u PIGA genu. Te stanice nazivamo PNH klon. Produkt PIGA gena je tzv. GPI (glikofosfatidil inozitolsko) sidro, koje odredene zaštitne proteine veže za površinu krvnih stanica (eritrocita, leukocita i trombocita). Među tim zaštitnim proteinima se, između ostalih, ubrajaju CD55 (complement decay accelerating factor – čimbenik ubrzanja propadanja komplementa) i CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis – membranski inhibitor reaktivne lize) koji imaju zaštitnu ulogu protiv hemolize stanica od strane dijela vlastitog imunološkog sustava poznatog kao sustav komplementa. Stanice potekle od PNH klonova nemaju CD55 i CD59 na staničnoj površini te su zato izrazito sklone raspadanju u krvotoku (hemolizi) od strane komplementa.

Hemoliza dovodi do pojačanog oslobođanja hemoglobina u krvotok koji se tada snažno veže za prisutan NO (dušikov oksid), čiji manjak tada dovodi do konstrikcije glatke muskulature krvnih žila. Rastom PNH klona i hemolizom stanica nastalih od PNH klona dolazi do hemolitičke anemije i posljedično izraženog umora, a pretjerana aktivacija komplementa i hemoliza stanica može dovesti do tromboza (stvaranja ugrušaka) u krvnim žilama u tijelu.

SIMPTOMI

Težina i klinički tijek PNH mogu značajno varirati, ovisno o broju zahvaćenih stanica i prisutnosti hemolize. Neki bolesnici mogu imati samo blage ili povremene simptome, dok drugi mogu imati teške i potencijalno životno ugrožavajuće komplikacije.

Najčešći simptomi koje javljaju bolesnici koji boluju od PNH su:

1) UMOR – javlja se u gotovo svih pacijenata oboljelih od PNH i izravna je posljedica anemije (koja nastaje zbog hemolize crvenih krvnih stanica i smanjenog stvaranja zdravih eritrocita radi dominacije PNH klona u koštanoj srži, odnosno zatajenja koštane srži). Također, smatra se da umoru doprinose i različite upalne signalne molekule koje se oslobođaju u krvotok radi stalne aktivacije sustava komplementa.

2) DISFAGIJA, ODINOFAGIJA I BOLOVI U TRBUHU – hemolizom crvenih krvnih stanica se otpušta hemoglobin, koji na sebe gotovo odmah veže slobodni dušikov oksid (NO) u krvi. NO u tijelu opušta glatku muskulaturu, te posljedično njegov manjak dovodi do kontrakcije glatke muskulature, što se u probavnom sustavu očituje kao grčevi u jednjaku i ostatku probavnog sustava. Radi toga bolesnici često javljaju poteškoće s gutanjem, bolove pri gutanju i bolove u trbuhi.

3) EREKTILNA DISFUNKCIJA – nastaje u muškaraca kao posljedica manjka dušikovog oksida – on služi i kao dilatator malih krvnih žila (uključujući i žile u spolnim organima).

1) POVEĆANJE VRIJEDNOSTI KRVNOG TLAKA U SUSTAVNOJ I PLUĆNOJ CIRKULACIJI – s ozbirom da NO služi kao dilatator malih krvnih žila, njegov manjak dovodi do vazokonstrikcije krvnih žila te posljedično dolazi do povećanih vrijednosti tlaka u sistemskoj i plućnoj cirkulaciji, što može doprinijeti ciljnom oštećenju različitih organa. Dodatno, hipertenziju u sistemnoj cirkulaciji uzrokuje i zatajenje bubrežne funkcije koje se često javlja kao posljedica PNH.

2) DISPNEJA – brojni pacijenti se žale na nedostatak daha (zaduhu), što je izravna posljedica plućne hipertenzije radi koje dolazi do otežane izmjene plinova na alveolarnoj membrani pluća i anemije radi koje dolazi do manjka kisika u ciljnim tkivima. Posljedično, tijelo nastoji nadoknaditi manjak kisika ubrzanim disanjem.

3) TROMBOZA – pretjeranom aktivacijom komplementa i hemolizom dolazi i do aktivacije sustava koagulacije te su pacijenti s PNH skloniji nastanku tromboza i bilježi se puno veća učestalost duboke venske tromboze u venama donjih udova i venama zdjelice, kao i veća učestalost atipičnih tromboza, poput tromboze hepatalne, portalne i mezenterične vene u abdomenu ili tromboze cerebralnih venskih sinus u lubanji. Mogući je i razvoj plućne embolije. Tromboze su najteža i potencijalno smrtonosna komplikacija PNH.

4) ZATAJENJE BUBREGA – dolazi do oštećenja bubrežnih tubula radi mikrovaskularnih tromboza i nakupljanja metabolita željeza i hemoglobina. Posljedično, pacijenti mogu javljati otoke udova, hipertenziju i smanjeno mokrenje kao i ostale simptome zatajenja bubrega (npr. umor, zbuњenost, nemir).

5) HEMOGLOBINURIJA – pacijenti mogu primjetiti tamni/smeđi urin, najčešće prilikom prvog mokrenja nakon sna, kao posljedicu hemolize eritrocita kada se višak hemoglobina, hemosiderina i oštećenih stanica tubula izluči u urin, koji tada poprima karakterističnu boju.

PAROKSIZMALNA NOĆNA HEMOGLOBINURIJA (PNH)

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza PNH uključuje različite hemolitičke anemije (neimune), mijelodisplastični sindrom, aplastičnu anemiju, paroksizmalnu hladnu hemoglobinuru, trombofiliju, mikroangiopatske hemolitičke anemije (TTP/HUS) te porfirije.

DIJAGNOSTICIRANJE I POTVRDA DIJAGNOZE

U svakodnevnoj laboratorijskoj diagnostici ističu se povišene vrijednosti testova hemolize – povišene vrijednosti laktat-dehidrogenaze (LDH), smanjene vrijednosti hemoglobina, smanjeni brojevi eritrocita i trombocita, iznimno snižena vrijednost haptoglobina, povećani brojevi retikulocita i povišene vrijednosti bilirubina. U urinu su prisutni hemoglobin i hemosiderin.

Coombsov test je negativan, što liječniku potvrđuje da hemoliza nije autoimunog podrijetla (posredovana imunoglobulinima - protutijelima).

Danas je zlatni standard za dijagnozu PNH test protočne citometrije koji dokazuje manjak molekula poput CD55 i CD59 na površinama stanica eritrocita i leukocita.

LIJEČENJE

Liječenje PNH-a ovisi o težini bolesti, stupnju hemolize i prisutnosti povezanih komplikacija i stanja (poput aplastične anemije ili tromboze). Glavni ciljevi liječenja su sprječavanje hemolize, smanjenje rizika od tromboze i poboljšanje opće kvalitete života.

Od lijekova i specifične terapije se ističu lijekovi koji blokiraju sustav komplementa. U teškim slučajevima anemije radi PNH mogu biti potrebne i transfuzije krvi. Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica je jedna mogućnost za pacijente s PNH, ali je rezervirana samo za neke bolesnike s teškim oblicima bolesti.

S obzirom da pacijenti s PNH imaju povećani rizik od tromboze, često se koriste antikoagulacijski lijekovi koji smanjuju rizik od zgrušavanja krvi, a često se koriste i dodaci prehrani poput folatne kiseline i nadomjesnih preparata željeza radi poboljšanja stvaranja novih krvnih stanica.

Koristi se i suportivno liječenje u vidu analgezije i liječenja posljedica poput zatajenja bubrega, hipertenzije ili plućne hipertenzije.

PRAĆENJE BOLESTI

Pacijente koji boluju od PNH je nužno redovito pratiti, što osim fizikalnog pregleda uključuje i laboratorijsku dijagnostiku (KKS, laboratorijske testove hemolize, urin). Može se ponoviti i protočna citometrija radi adekvatne procjene veličine PNH klona ili čak i biopsija koštane srži u slučaju potrebe za boljom procjenom.

REFERENCE

- 1) Brodsky RA. *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Blood. 2014;124(18):2804-2811.
- 2) Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. *Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review*. Eur J Haematol. 2015;95(3):190-198.
- 3) Babushok DV. *When does a PNH clone have clinical significance?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021;2021(1):143-152.
- 4) Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. *The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin: A Novel Mechanism of Human Disease*. JAMA. 2005;293(13):1653-1662.