

Značaj hemolizne anemije

SMLT Vladan Jerinić



IKVB "Dedinje"

HEMOLIZNE ANEMIJE

- Eritrociti (Er) žive u proseku tri do četiri meseca, a glavno mesto razgradnje crvenih krvnih zrnaca je slezina
- HEMOLIZNA ANEMIJA (HA)-SKRAĆENJE VEKA Er do 6 puta (20 dana)
- Pojačana razgradnja eritrocita ne samo u slezini, već i unutar krvnih sudova

Patogeneza HA

- Usled uništavanja Er oslobađa se hemoglobin.
- Hemoglobin se vezuje za protein krvne plazme haptoglobin
- **Smanjenje koncentracije haptoglobina u krvi je najosetljiviji laboratorijski parametar hemolize**
- Kada se sa haptoglobin potroši u krvi se može naći slobodan (nevezan hemoglobin)
- Kod teške hemolize ne samo u krvi već i urinu- hemoglobinurija.

Patogeneza HA

- Koštana srž reaguje putem povećanog stvaranja eritrocita
- U krvi je povećana koncentracija mladih eritrocita-retikulocita (normalna koncentracija retikulocita je 3-5% od broja eritrocita)

Laboratorijski znaci hemolize

- **znaci razgradnje eritrocita**
- smanjen haptoglobin u serumu
- povećan nekonjugovani bilirubin u serumu
- povećan urobilin u urinu
- povećana laktatdehidrogenaza u serumu
- fragmenti eritrocita (šizociti)
- **znaci povećane sinteze eritrocita**
- retikulocitoza
- hiperplazija koštane srži

HA

- **DELE** se na korpuskularne i ekstrakorpuskularne hemolizne anemije, urodjene i stečene
- **KORPUSKULARNE HA:** zbog poremećaja u strukturi Er
- **EKSTRAKORPUSKULARNE HA:** imunogene i neimunogene

Simptomi HA

- Umor, malaksalost, bledilo, vrtoglavica, zujanje u ušima i ubrzano lupanje srca
- Javljaju se i blaga žutica i tamna prebojenost mokraće
- Najpre treba utvrditi uzrok ubrzane razgradnje eritrocita i onda pristupiti lečenju osnovnog uzroka i revitalizaciji organizma uz neophodnu nadoknadu izgubljenih elemenata krvi

KORPUSKULARNE ANEMIJE

Urođene

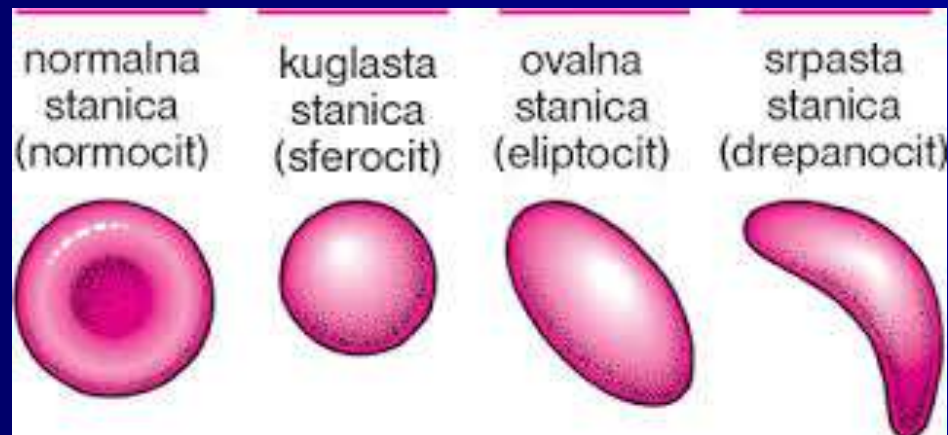
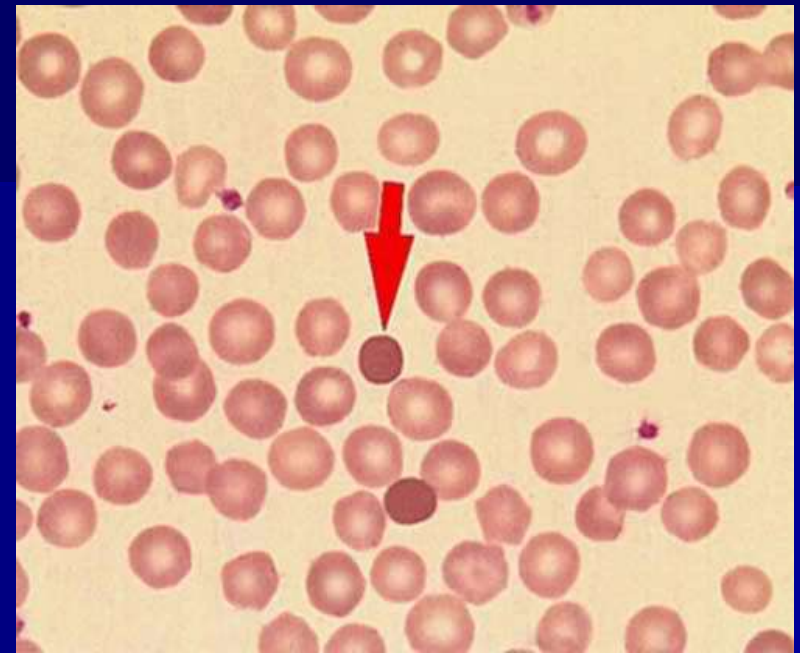
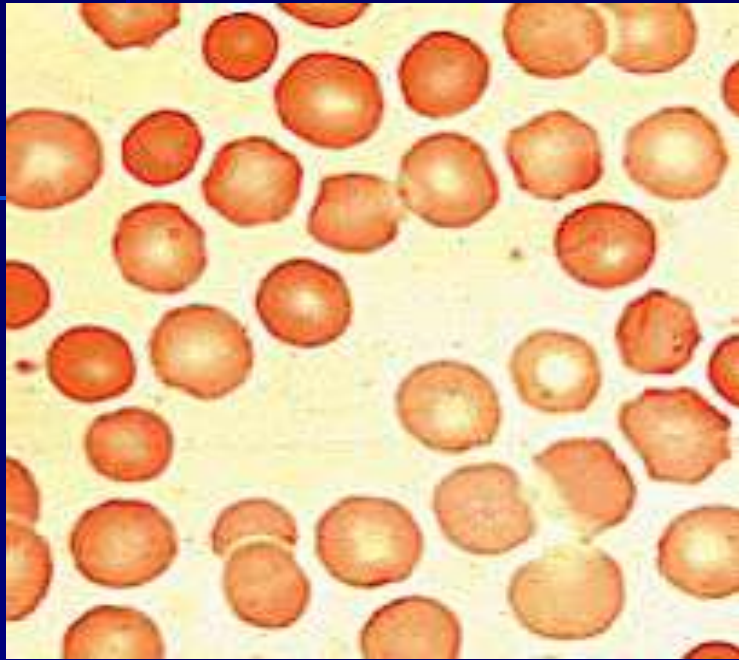
- sferocitoza
- eliptocitoza
- zbog deficita glukoza-6-P-DH u eritrocitima
- zbog deficita piruvat kinaze
- hemoglobinopatije
 - talasemije
 - drepanocitoza
- paroksizmalna noćna hemoglobinurija

SFEROCITOZA

Nasljeđuje se dominantnim genom

- Defekat u strukturi specifičnih proteina plazma membrane eritrocita
- Er su ovalni pa ne pokazuju centralno prosvjetljenje, slika 1
- Abnormalna građa im smanjuje vek trajanja i pojačano se razlažu u slezini
- Mogu videti tzv. mikrosferociti kao produkt regeneracije

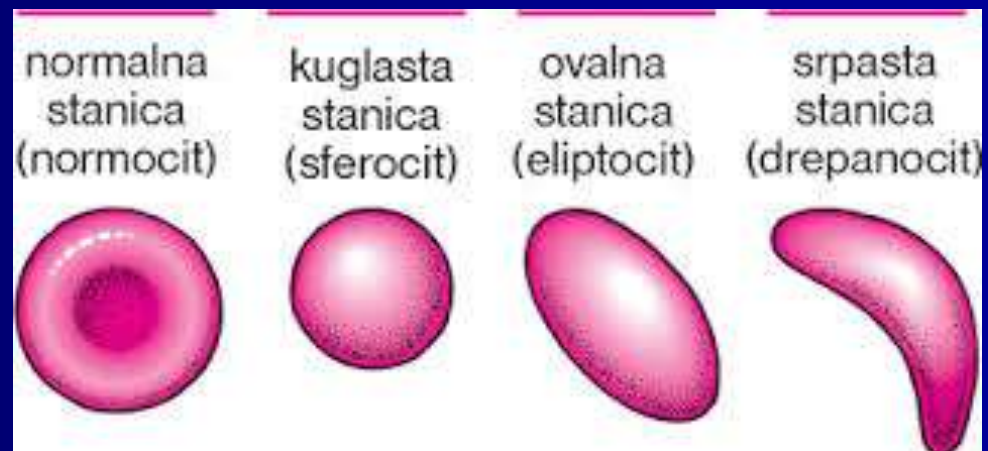
slika 1 SFEROCITI



UROĐENA ELIPTOCITOZA

- Nasljeđivanje dominantnim genom
- Bolest uglavnom asimptomatska se poremećaji manifestuju samo u jako teškim slučajevima kada se uzrokuju hemolitički fenomeni
- Eritrociti su ovalni ili elipsasti, slika 2
- Splenomegalija

slika 2 ELIPTOCITI

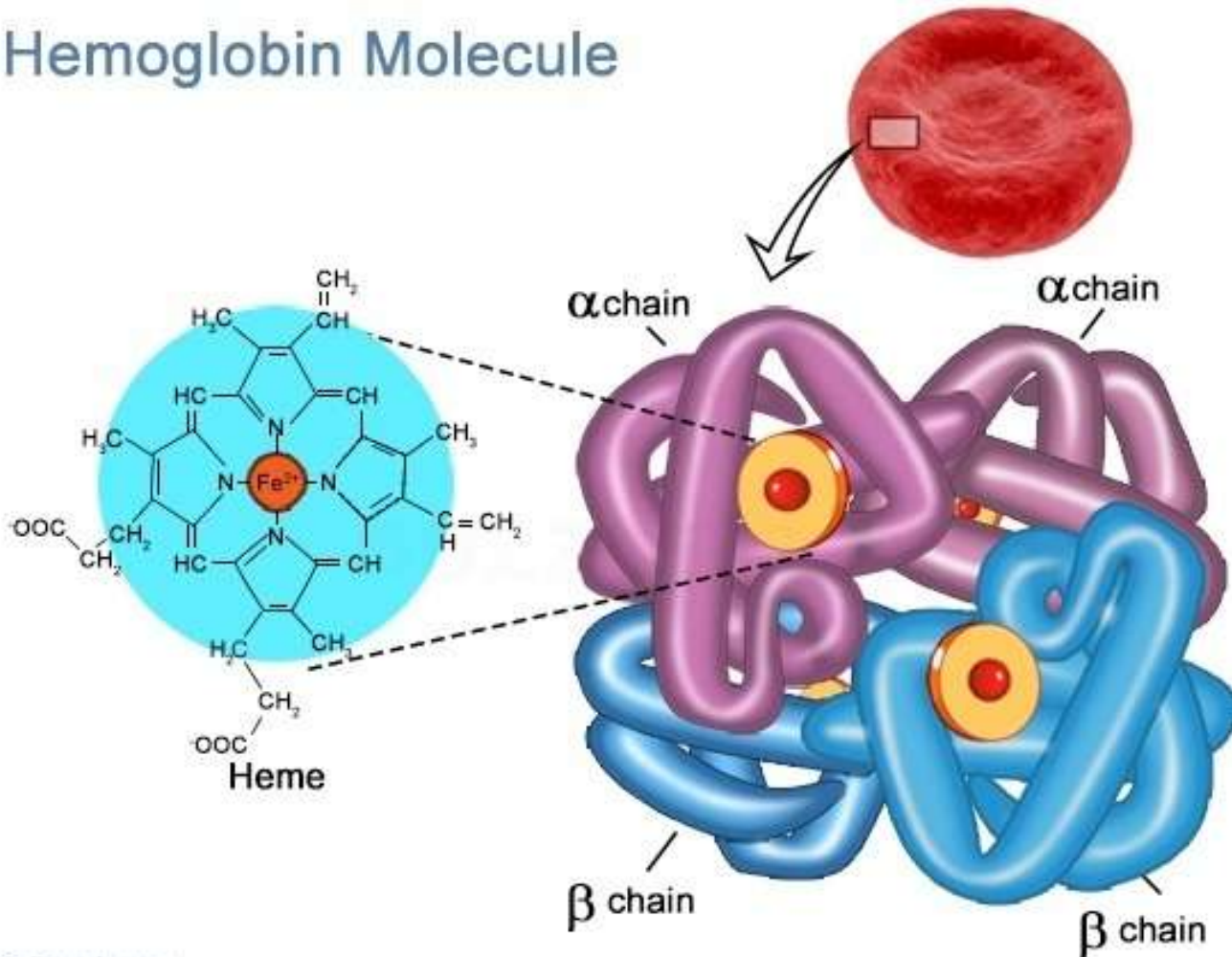


HEMOGLOBINOPATIJE

- Normalna građa hemoglobina 2-alfa i 2-beta lanca
- Fetalni hemoglobin (Hb F) ima umesto beta dva gama lanca
- Smanjena rastvorljivost i stabilnost patoloških hemoglobina uzrokuju raspad Er i pojavu HA
- Najpoznatije HA ove vrste su talasemija i drepanocitoza

Slika 3- Hgb (karbon model)

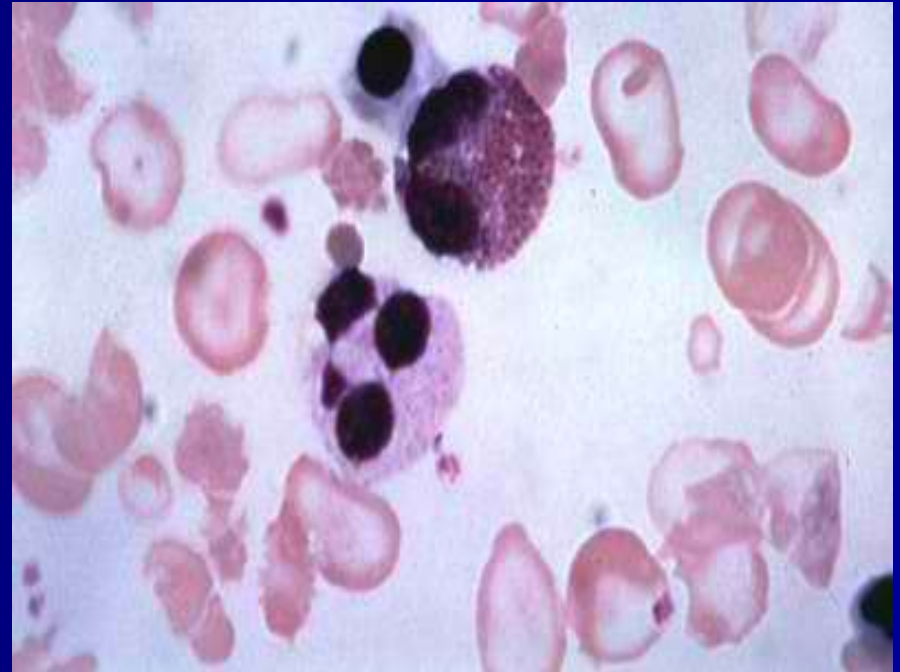
Hemoglobin Molecule



TALASEMIJA

- Umesto normalnog hemoglobina stvara se HbF ili HbA2.
- Er su povećani i imaju izgled mete "target cells", slika 4
- Naslednog je karaktera
 - heterozigotni oblik – talasemia minor,
 - homozigotnom obliku – talasemia maior - HbF (90%) razvijaju se teške hemolizne anemije od kojih deca umiru tokom prve godine života
- Sredozemna anemija

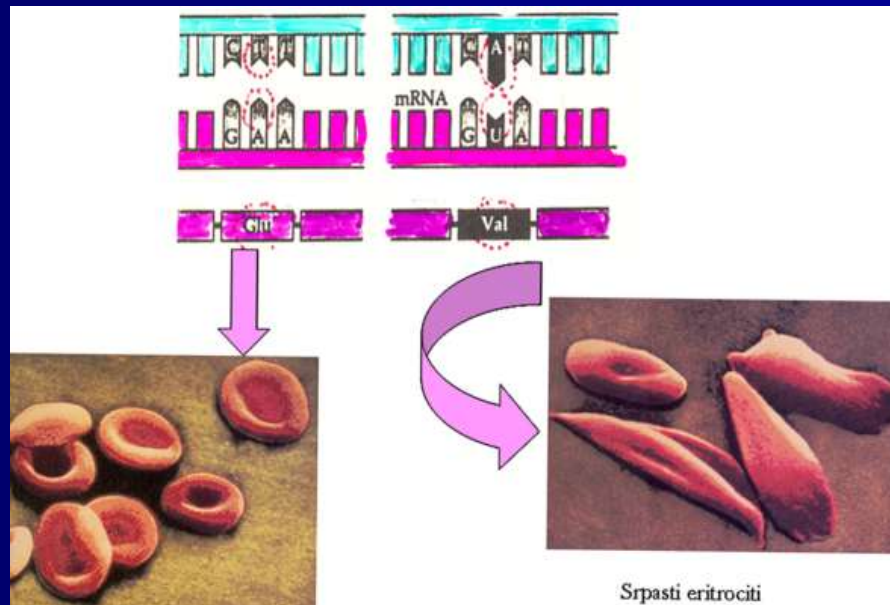
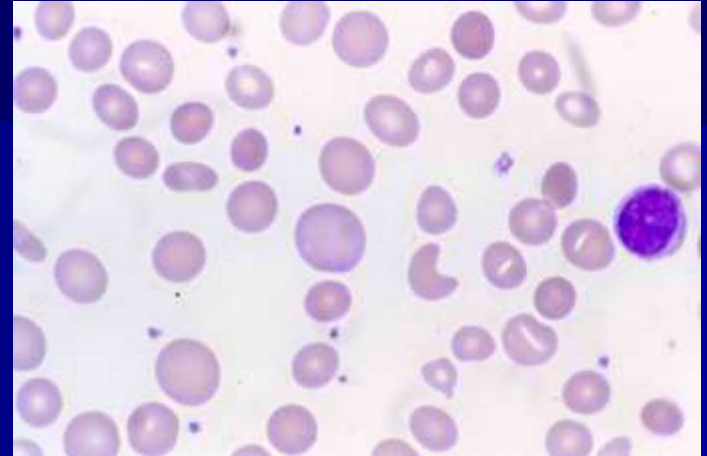
slika 4 *target cells*



DREPANOCITOZA

- Nasljeđuje se autozomnim dominantnim genom
- Homozigotni oblici umiru obično u toku prve godine života
- Heterozigoti imaju blažu kliničku sliku
- Bolest crnaca i mulata
- U krvi je prisutan patološki hemoglobin S.
- Er liče na srp, zbog slabije rastvorljivosti ovog hemoglobina, slika 5
- povećana viskoznost krvi dovodi do usporenja cirkulacije i tromboza

slika 5 srpasti Er drepanociti



PAROKSIZMALNA NOĆNA HEMOGLOBINURIJA (*Sindrom marchia fava misheli*)

- Retka hemolitička anemija
- Smanjena aktivnost acetil-holinesteraze u membrani Er, pojačano osjetljivi na oksidaciju.
- Faktori koji se nalaze u plazmi
- U toku noći kada zbog hipoventilacije krvi lagano prelazi u acidozu eritrociti su osjetljivi na dejstvo komplementa (C3)
- Javlja se noćna intravaskularna hemoliza sa pojavom hemoglobina u plazmi, koji prelazi u urin tako da je prvi jutarnji urin taman

EKSTRAKORPUSKULARNE HA

- Imunske
- Neimunske

- Mahom stečeni poremećaji
- Er su ovde sasvim normalno građeni, ali usled spoljašnjih uzroka (npr. veštači srčani zalistak) ili unutrašnjih faktora (autoimunska reakcija) bivaju prerano uništeni.

IMUNSKJE HA

- Imunski posredovane hemolitičke anemije (direktan Coombsov test je pozitivan)
- **Autoimunska hemolitička anemija**
- **Aloimunska hemolitička anemija**

Autoimunska hemolitička anemija

- Topla antitela – autoantitela aktivna na temperaturi tela 37 C
 - Primarna ili idiopatska AIHA
 - Sekundarna AIHA – udružena sa:
 - limfoproliferativnom bolesti
 - reumatskom bolesti SLE
 - nekim infekcijama
 - drugim neoplazmama
 - hroničnom inflamatornom bolesti
 - nekim lekovima

Autoimunska hemolitička anemija

- Hladna antitela – autoantitela aktivna na temperaturi ispod 37 C
 - Primarna – ispoljava se znacima Raynaudovog sindroma
 - Sekundarna
 - Infekcije (influenca, infektivna mononukleoza, parotitis, sifilis, malarija).
 - U bolesnika sa atipičnom pneumonijom izazvanom *Mycoplasma pneumoniae*.
 - U limfoproliferativnim bolestima, kao što su hronična limfocitna leukemija i limfomi

Aloimunska hemolitička anemija

- Hemolitička bolest novorođenčadi
 - Rh bolest
 - ABO hemolitička bolest novorođenčadi
 - Druge bolesti krvne nepodudarnosti
- Aloimunska hemolitička reakcija kod transfuzije krvi (neodgovarajuća krvna grupa)

Neimunske hemolitičke anemije

- Neimunske hemolitičke anemije (direktan Coombsov test je negativan)
 - Lekovi (pojedini lekovi direktnim dejstvom dovode do hemolize npr. ribavirin)
 - Otrovi – izlaganje štetnim materijama, najčešće u industriji: arsenik hidroksid, olovo, bakar, hlorati, ujed insekta, zmijski otrov, anilin, formaldehid, nitrobenzen, resorcin
 - Mehanička trauma

Neimunske hemolitičke anemije

- Mehanička trauma
 - Makroangiopatska hemolitička anemija – A-V anastomoze, defekt srčane pregrade, veštački srčani zalisci...
 - Anemije zbog spoljašnjih mehaničkih uticaja – dugotrajni marš, maratonska trka, boks, dugotrajno udaranje rukama
 - Anemije zbog splenomegalije- ubrzana hemoliza, povećanje slezene, dugo krv stoji, krvne ćelije se sudaraju i razbijaju međusobno.

Neimunske hemolitičke anemije

- Mikroangiopatska hemolitička anemija – ovaj oblik anemije nastaje zbog intravaskularne hemolize fragmentacijom eritrocita pri prolasku kroz abnormalne krvne sudove.
 - Trombotična trombocitopenijska purpura
 - Hemolitično uremijski sindrom – HUS
 - Udružena sa DIC om (infekcije, Shiga tip toksin, HIV, ujed zmije, abrupcija placente)

Neimunske hemolitičke anemije

- Udružena sa hipertenzijom (maligna hipertenzija, preeklampsija, ekplampsija, HELLP sindrom)
- Udružena sa malignitetom – adenokarcinomi (gastrointestinalni, dojke, pluća)
- Udružena sa lekovima i/ili radijacijom (antineoplastični lekovi, radijacioni nefritis i hemoterapija u transplantaciji organa, ticlopidin)
- Udružena sa imunološkim bolestima (akutni glomerulonefritis, Polyarteritis nodosa, Sclerodermia)
- Udružena sa kongenitalnim malformacijama (Kavernozni hemangiom – Kasabach-Merritt sindrom, Hemangioendothelioma jetre)

Traumatske hemolizne anemije

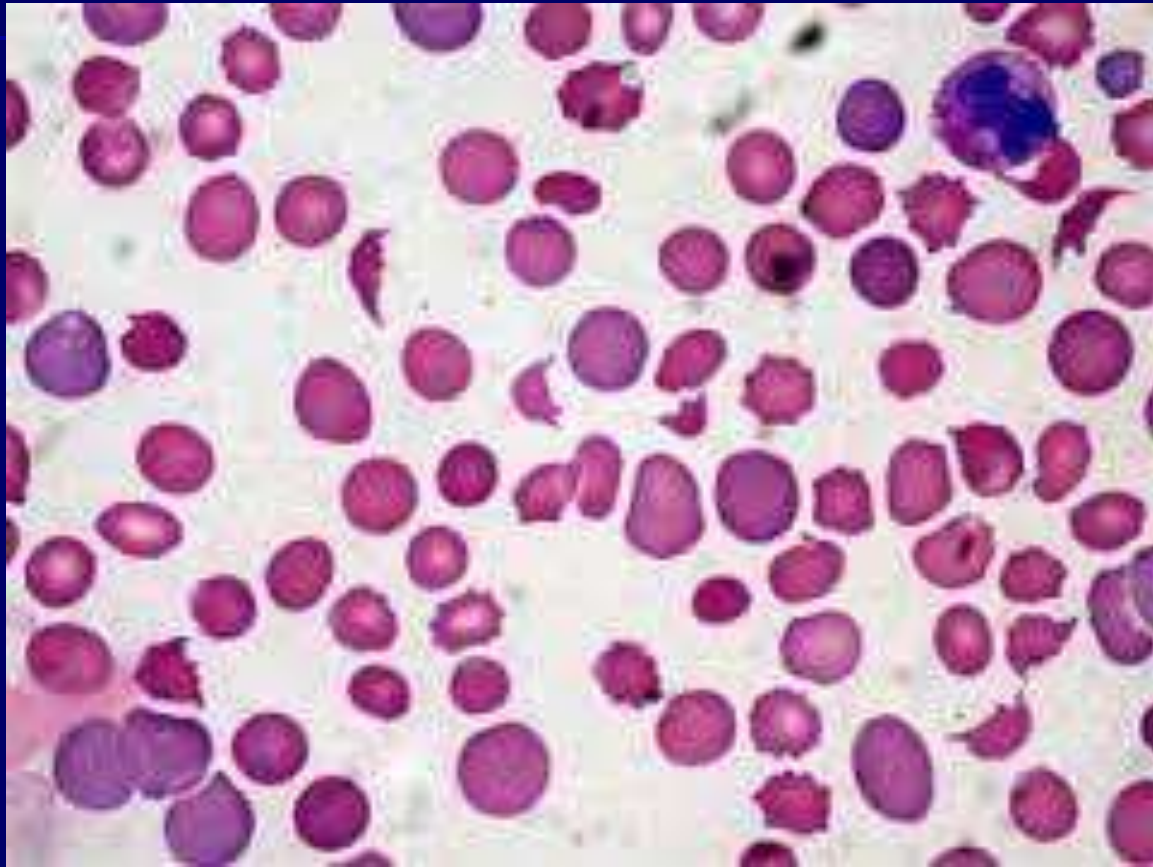
- Anemije koje nastaju usled mehaničkog oštećenja eritrocita u cirkulaciji nazivaju se traumatske hemolizne anemije.
- Karakterišu se :
 - znacima intravaskularne hemolize i u većini slučajeva,
 - nalazom fragmentisanih eritrocita - šizocita (eritrociti u vidu šlema) na razmazu periferne krvi.

Mehanička trauma i hemoliza

- Postoje tri vrste mehaničkih trauma koje mogu dovesti do ovoga tipa hemoliznih anemija:
 - spoljašnja trauma van krvnog suda - deluje na eritrocite u malim krvnim sudovima, koji dodiruju površine koštanih ispupčenja na šakama i stopalima (javlja se kod vojnika nakon dugih marševa, kod trkača nakon trčanja po tvrdoj pod-lozi, kod karatista i bubnjara)

Mehanička trauma i hemoliza

- makrovaskularna trauma - gradijent pritiska koji postoji kod oboljenjem izmenjenih ili veštačkih srčanih valvula, deluje na eritrocite prilikom prolaza kroz srčana ušća i oštećuje ih
- mikrovaskularna trauma - depoziti fibrina u mikrocirkulaciji dovode do fizičke prepreke koja oštećuje eritrocite i fragmentiše ih.



Makrovaskularne traumatske HA

- Ovaj tip hemoliznih anemija se javlja kod oko 10% bolesnika sa aortnim veštačkim valvulama.
- Učestalost je nešto veća kod malih valvula u poređenju sa većim, kao i kod tromboziranih valvula ili onih sa paravalvularnim propuštanjem. Traumatska hemoliza je retka kod bolesnika sa biološkim valvulama.
- Težak stepen hemolize moguć je i nakon operativnog zatvaranja ostium-primuma ili defekta septuma veštačkim materijalima.

Makrovaskularne traumatske HA

- Traumatska HA se takođe javlja i kod mitralne veštačke valvule, ali s obzirom da je gradijent pritiska preko ove valvule niži nego kod aortne, učestalost je manja.
- Pored toga, bilo koja druga intrakardijalna lezija koja menja hemodinamiku može dovesti do traumatske hemolize (npr. teška kalcifikovana aortna stenoza).
- Traumatska HA zapažena je i kod bolesnika sa aortofemoralnim bypass-om.

Kliničke manifestacije teške traumatske hemolize

- Izrazito sniženje vrednosti hemoglobina (Hgb = 50-70g/L),
- Retikulocitoza,
- Nalaz šizocita na razmazu periferne krvi,
- Snižen haptoglobin,
- Povišena LDH,
- Hemoglobinemija i
- Hemoglobinuria.

Gubitak gvoždja hemoglobinurijom ili hemosiderinurijom dovodi do hroničnog deficita Fe, tj. do sideropenije