

## ПАРОКСИЗМАЛНА НОЩНА ХЕМОГЛОБИУРИЯ

Синоними:

Синдром на Marchiafava-Micheli

**МКБ-10 code: D59.5**

**Orphanet code: 447**

### Определение на заболяването

Пароксизмалната нощна хемоглобинурия (ПНХ) е придобито клонално хемопоетично заболяване на стволовите клетки, което причинява дефицит на гликозил-фосфатидил инозитол (GPI)-свързани мембранни протеини в кръвните клетки. Червените кръвни клетки с дефицит на GPI-свързани протеини, инхибитори на комплемента, са податливи на комплементарна лиза, водеща до хронична интраваскуларна хемолиза. Тази хемолиза може да доведе до възникването на различни симптоми, от леки до тежки.

Чрез подобрени диагностични техники е възможно да се разграничат подгрупи ПНХ. Тези подгрупи са предложени от Parker and colleagues (2005) и допринасят за разбиране на прогресирането на ПНХ чрез проучвания на естествения ход като това на de Latour (2008). Определят се следните подгрупи:

а) Класическа ПНХ:

Пациентите в тази подгрупа имат клинични данни за интраваскуларна хемолиза (диагностицирана чрез патологично повишени нива на лактат дехидрогеназа (LDH), но в момента има слабо или няма друго отклонение на костния мозък.

б) ПНХ при определяне на друго специфично заболяване на костния мозък:

Пациентите в тази подкатегория имат съпътстващо основно заболяване на костния мозък като апластична анемия, миелодиспластичен синдром или друга миелопатия (напр. миелофиброза). При тази група пациенти дисфункцията на костния мозък допълнително влияе върху клетките на клона, тъй като костният мозък не може да произвежда нормални кръвни клетки.

в) Субклинична ПНХ:

Пациентите в тази подкатегория нямат клинични или лабораторни данни за хемолиза поради малкия размер на клона.

Пациентите с ПНХ проявяват редица симптоми, които са резултат от хемолізата. Размерът на клона определя диапазона и тежестта на симптомите, които пациентът може да има, включително тромбоемболизъм, бъбречна дисфункция и белодробна артериална хипертония (БАХ), болки в корема, симптоми, свързани със спазми на гладката мускулатура (напр. дисфагия, спазми в хранопровода и еректилна дисфункция), тежка анемия и умора, предизвикана от хемолиза, независимо от анемията. Особено при пациенти с размер на гранулоцитния клон по-голям от 10%, тези симптоми могат да бъдат животозастрашаващи.

ПНХ може да се прояви във всяка възраст, като средната възраст е в началото до средата на третото десетилетие от живота, като засяга еднакво мъже и жени.

Терапията на ПНХ преди моноклоналните антитела се фокусира върху трансфузия на еритроцити, желязо и/или терапия с фолиева киселина, стероиди (напр. андрогени, глюкокортикоиди) и антикоагуланти (за лечение на тромботични усложнения като синдром на Budd-Chiari).

В някои случаи е използвана трансплантация на хемопоетични стволови клетки, но това носи значителен риск.

Терапията на ПНХ с инхибитор на комплемента представлява голям напредък в лечението. Наличният в момента инхибитор на комплемента Екулизумаб (Soliris<sup>®</sup>) е моноклонално антитяло, което се прилага чрез интравенозна инфузия.

### Епидемиологични данни за заболяването в Република България

Разпространението на ПНХ в България е приблизително 1 на 500 000

### Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Разпространението на ПНХ в Европа е приблизително 1-9 на 1 000 000.

### Критерии за диагностициране на заболяването

Диагнозата ПНХ трябва да се има предвид при всеки пациент с неясна панцитопения, особено при наличието на ретикулоцитоза. Възможни са изолирани нарушения само в една клетъчна популация.

Пациенти с апластична анемия, които имат умерена ретикулоцитоза, може да дадат позитивни тестове за ПНХ демонстрирайки комплемент-сензитивен клон. Търсенето на ПНХ понякога е с положителен резултат при случаи на необясними тромботични епизоди, коремни болки и главоболие.

Анемията може да бъде тежка, но в някои случаи може дори да липсва. Обикновено има лека до умерена ретикулоцитоза, но по-ниска, отколкото при друга хемолитична анемия със същата тежест. Често има макроцитоза и увеличен MCV в умерена и съответна на ретикулоцитозата степен. Ако се развие железен дефицит, може да има микроцитоза и хипохромия. Поради наличието на две популации, разпределението на еритроцитите може да е бимодално, което се вижда по-добре на хистограма. Характерни са левкопенията и неутропенията. Активността на левкоцитната алкална фосфатаза е ниска, а повърхностните урокиназни рецептори са намалени. Често има тромбоцитопения, но тромбоцитите в около 20 до 50% от пациентите са 150 G/l и повече. Тромбоцитната преживяемост обикновено е нормална. Билирубинът е умерено повишен, а нивото на лактатдехидрогеназата е екстремно високо. Хаптоглобинът е отчетливо намален.

В костния мозък е налице еритроидна хиперплазия. По начало целуларитетът не е увеличен и костния мозък може да бъде апластичен. Наблюдават се белези на дисмиелопоеза на еритроцитната и мегакариоцитната популация. Еозинофилите са в норма, докато базофилите може да са повишени. Костномозъчните запаси на желязо често са силно намалени до липсващи.

В урината се установяват данни за хемоглибинурия, но не постоянно. Хемосидеринурията е сред най-постоянните белези на ПНХ и е от съществена диагностична стойност.

Процентът на циркулиращите клетки от всеки тип, които са с дефицит на GPI и оттам клонът на ПНХ се определя количествено чрез флоуцитометрия.

Чрез анализ на експресията на гранулоцити по-добре се определя размера на клона на ПНХ при индивида, тъй като гранулоцитите с дефицит на гликозил-фосфатидил инозитол не лизират преждевременно за разлика от еритроцитите

#### **Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Скрининг за ПНХ се прави със сукрозния тест и изследването за хемосидеринурия. Понякога характерната комплемент-сензитивна хемолиза не може да се демонстрира при пациенти с явна ПНХ. Това се случва, когато продукцията на ПНХ-клетки е относително ниска и повечето от тях са разрушени или още в костния мозък или в циркулацията, така че единичен негативен сукрозен тест не изключва ПНХ. Хемосидеринурията е по-постоянна находка и е полезна в диагностичен план при пациентите с ПНХ и временно отрицателен сукрозен тест. Ако сукрозният тест е положителен, диагнозата трябва да се потвърди с FACS-анализ или с пълния тест на Нам.

Тестът на Нам доказва, че хемолизата е именно от еритроцитите на пациента, както и че изисква присъствието на серум. Тестът установява, че хемолитичният ефект на серума нараства при подкиселяване и изчезва след загряване, като хемолитичните възможности на загретия серум не се възстановяват от серум на морско свинче. Положителен тест на Нам също се наблюдава при анемията тип НЕМPAS – II вариант, но не затруднява разграничаването от ПНХ. НЕМPAS е наследствена болест, при която липсват тромбоцитопения и левкопения. Тук хемолизата се дължи на антитела към необичайни антигени от повърхността на НЕМPAS-клетките и те не се лизират от собствен серум. Тестът на Нам е положителен и при автоимунна хемолитична анемия, където директният тест на Coombs също е положителен.

Флоуцитометрията на еритроцити с използване на анти-CD59 или на гранулоцити с анти-CD59 или анти-CD55 антитела измести старите диагностични техники и сега се счита за чувствителен и сигурен диагностичен тест за ПНХ.

Чрез флоуцитометрия еритроцитите се категоризират в три категории в зависимост от броя на гликозил-фосфатидил инозитол-свързани протеини (GPI - AP) на повърхността на клетките: ПНХ-III (еритроцити с пълен дефицит на GPI-AP), ПНХ-II (еритроцити с междинен дефицит на GPI-AP), ПНХ-I (еритроцити с нормална експресия на GPI-AP)

#### **Алгоритми за лечение на заболяването**

Терапията на ПНХ преди моноклоналните антитела се фокусира върху трансфузия на еритроцити, желязо и/или терапия с фолиева киселина, стероиди (напр. андрогени, кортикостероиди) и антикоагуланти (за лечение на тромботични усложнения като синдром на Budd-Chiari).

При лечението на тежка ПНХ трансфузията на еритроцитен концентрат се налага често, като е препоръчително използването на обезлеукоцитяващи филтри.

Железният дефицит се среща често поради загубата на желязо с урината и трябва да бъде коригиран. Положителният ефект от приложението на желязо може да намали нуждата от кръвопреливане, въпреки че е възможно нарастване на хемоглибинурията по време на лечението.

Кортикостероидите могат да са полезни при лечението на хемолизата и тромботичните епизоди. Прилагат се в кратки курсове в доза 0,5-1 mg/kg преднизолон дневно или през ден. Напоследък поради страничните ефекти продължителната стероидна терапия се избягва и трябва да се дава само на пациентите, при които необходимостта от кръвопреливане намалява. От андрогените флуоксиместеронът (халотестин) в доза 20 до 30 mg дневно води до покачване на хемоглобина, а даназолът не дава задоволителен ефект.

Антикоагуланти се прилагат профилактично, но без отчетлив полезен ефект. Играят основна роля в лечението на тромботични усложнения като синдрома на Budd-Chiari. Понякога антикоагулантна терапия се опитва при пациенти с рецидивирани епизоди на болки в корема и гърба, но този подход не е общоприет. Медикаментите, които водят до повишен риск от тромбози, особено оралните контрацептиви, трябва да се избягват.

Спленектомията принципно не е показана, въпреки благоприятния отговор при някои пациенти. Поради значимия риск от тромбоемболични усложнения, всякакви елективни хирургически интервенции – включително спленектомия, е препоръчително да се избягват. Когато е необходима хирургическа интервенция, постоперативното приложение на ниски дози антикоагуланти или нискомолекулярен хепарин може да е благоприятно.

В някои случаи се използва трансплантация на хемопоетични стволови клетки, но това носи значителен риск. Подходящо подобрени пациенти могат да бъдат излекувани, като мембранните абнормалности се коригират.

Терапията на ПНХ с инхибитор на комплемента представлява голям напредък в лечението. Наличният в момента инхибитор на комплемента Екулизумаб (Soliris®) е моноклонално антителио, което се прилага чрез интравенозна инфузия.

Пациентът трябва да отговаря на строго определени критерии, специфични за ПНХ за първоначално лечение с Екулизумаб. Диагнозата ПНХ трябва да бъде поставена чрез флуцитомерия. За да отговарят на условията за лечение, пациентите трябва да имат размер на **гранулоцитния** клон на ПНХ, равен или по-голям от 10% и повишено ниво на LDH (стойност най-малко 1,5 пъти горната граница на нормата за изследващата лаборатория).

При пациенти с размер на клона по-голям от 10% също е необходим *най-малко един* от следните критерии, за да отговарят пациентите на изискванията за лечение с Екулизумаб:

- а) Тромбоза: тромботично или емболично събитие, което изисква започване на терапевтична антикоагулантна терапия.
- б) Трансфузии: данни, че пациентът е имал трансфузия на най-малко четири единици еритроцитен концентрат през последните дванадесет месеца.
- в) Анемия: хронична анемия или рецидив на анемия, при която се изключват причини, различни от хемолиза, и се докаже чрез повече от едно измерване на хемоглобина ниво по-малко или равно на 70 g/L или чрез повече от едно измерване на хемоглобина ниво по-малко или равно на 100 g/L с проявени симптоми на анемия.
- г) Белодробна недостатъчност: инвалидизиращ задух и/или болка в гърдите, което води до ограничаване на нормалната активност (клас III по New York Heart Association) и/или поставена диагноза белодробна артериална хипертония, при която са изключени причини, различни от ПНХ.
- д) Бъбречна недостатъчност: анамнеза за бъбречна недостатъчност, доказана чрез ниво на eGFR по-ниско или равно на 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, при която са изключени причини, различни от ПНХ.
- е) Спазъм на гладката мускулатура: повтарящи се епизоди на остра болка, изискващи хоспитализация и/или аналгезия с опиати, при която са изключени причини, различни от ПНХ.

Екулизумаб увеличава податливостта на пациента към сериозни менингококови инфекции (септицемия и/или менингит). На всички пациенти трябва да се приложи менингококова ваксина с тетравалентна ваксина най-малко две седмици преди приемането на първата доза Екулизумаб. Повторна ваксинация трябва да се прави на всеки 2,5 - 3 години.

Пациентите не отговарят на условията за лечение с Екулизумаб за лечение на ПНХ, ако отговарят на някой от следните критерии.

- а) Малък размер на гранулоцитния клон - лечение на пациенти с размер на гранулоцитния клон под 10% не отговарят на условията за лечение; или
- б) Апластична анемия с две или повече от следните: брой на неутрофилите под  $0,5 \times 10^9/L$ , брой на тромбоцитите под  $20 \times 10^9/L$ , ретикулоцити под  $25 \times 10^9/L$  или тежка хипоцелуларност на костния мозък; или
- в) Пациенти с наличие на друго животозастрашаващо или тежко заболяване, където дългосрочната прогноза е малко вероятно да се повлияе от лечението (например остра миелоидна левкемия или високорисков миелодиспластичен синдром); или
- г) Наличие на друго заболяване, за което може основателно да се очаква да компрометира отговора към терапията.

### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

Проследяването на пациентите се извършва ежемесечно от хематолог и включва изследване на кръвна картина с ДКК, ретикулоцити, билирубин с фракции, серумни трансминази и лактатдехидрогеназа. При пациенти, провеждащи антитромботична терапия се провежда ежемесечно изследване и на коагулационен статус. Два пъти годишно се изследва серумно желязо и феритин.

### **Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Пациентите не се нуждаят от специфична рехабилитация. Като всяко хронично заболяване психологичната подкрепа и подкрепата за социална интеграция са задължителни и в интердисциплинарния екип задължително трябва да има включен психолог и социален работник. Целта е да се помогне на пациента да се справи психологически с хроничната анемия и съпътстващите симптоми и усложнения и да намери сили да организира и поддържа оптимален ход на живот. Подходящата психологическа подкрепа се основава не само на мотивиран и способен екип от психолог и клиницисти, но и нужда от стабилна организационна структура, която да позволява адекватна доставка на грижа. Необходимо е при възможност един постоянен лекар и психолог да води лечението и подкрепата на пациента в рамките на организираната здравна структура. Голяма част от пациентите не могат да упражняват всички професии поради честите хемолитични кризи, болкиви симптоми и спазми. Оказването на помощ за професионално ориентиране е задължителна.

### ***Библиография:***

1. Parker et al (2005). Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 106:3699-3709.
2. De Latour et al (2008). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 112:3099-106.
3. Beutler, E. 'Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria' in Lichtman and colleagues (2006). *Williams Hematology 7<sup>th</sup> Edition* McGraw-Hill pp.469- 75.
4. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. Australian government of health and Ageing.
5. Melo A, et al. Clinical management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in pregnancy: three case reports. *Blood Transfus* 2011;9:99-103 DOI 10.2450/2010.0024-10
6. Williams Manual of Hematology, 8th ed., Chapter 45