

# Paroxysmální noční hemoglobinurie – úvod do problematiky

Antonín Hluší

*Paroxysmální noční hemoglobinurie je vzácné získané onemocnění, které je podmíněno klonální expanzí kmenové buňky a spojeno s dysregulací komplementového systému. Mezi hlavní rysy onemocnění patří hemolýza, různý stupeň insuficience kostní dřeně, vysoké riziko rozvoje trombotických komplikací; klinické projevy zahrnují vedle příznaků anémie pestrou škálu symptomů spojených s orgánovou dysfunkcí.*

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) se může vyskytovat jako tzv. **klasická forma** s charakteristickou hemolýzou (nejčastější), probíhající jako chronická hemolýza s akutními atakami, **hypoplastická forma** s převážujícími rysy selhávání kostní dřeně s pancytopenií, která často doprovází aplastickou anémii či se s ní překrývá, nebo myelodysplastickým syndromem. Jako **subklinická forma** se označuje onemocnění s přítomností PNH klonu bez vyjádřených klinických nebo laboratorních známek onemocnění.

## Epidemiologie

Literárně udávaná incidence 1–1,5 na 1 milion obyvatel je pravděpodobně ve skutečnosti vyšší, výskyt u mužů a žen je rovnoměrný, v dětském věku se s PNH setkáváme velmi vzácně. Prevalence onemocnění je 1–1,3 na 100 tisíc obyvatel.

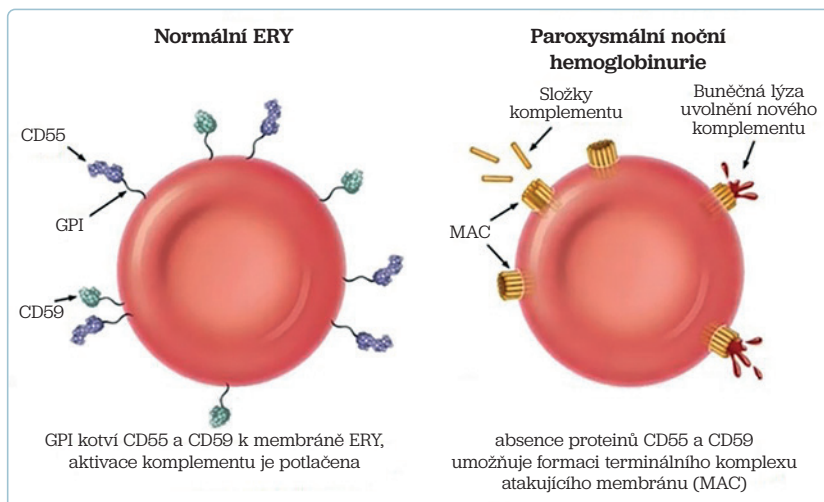
## Etiopatogeneze

Onemocnění vzniká v důsledku získané mutace v PIG-A genu, který kóduje tvorbu proteinu nutného pro syntézu GPI kotvy (glykosylfosfatidylinositol). GPI kotva umožňuje vazbu specifických proteinů s antigenní strukturou na povrchu buněk, včetně antigenu CD55 (inhibuje C3 a C5 složku komplementu) a antigenu CD59 (inhibitor terminálního komplexu komplementu). Deficit těchto proteinů vede k nekontrolované aktivaci komplementu a k hemolýze (**obr. 1**). Patologické klony erytrocytů (ERY) mají v důsledku ztráty ochranných mechanismů zkrácené přežívání. Podle přítomnosti GPI kotvených proteinů na povrchu se rozlišují erytrocyty: PNH I (reziduální, normální), PNH II (parciální deficit, syntéza částečně zachována), PNH III (kompletní deficit GPI proteinů). Zastoupení jednotlivých typů erytrocytů bývá variabilní. V rámci hemolýzy se

uplatňuje jak hemolýza intravaskulární, která je spojena s deficitem CD59 vedoucím k lytickému působení terminálního komplementu (MAC – membrane attack complex), tak hemolýza extravaskulární spojená s deficitem CD55 vedoucím ke komplementem mediované destrukci erytrocytů v retikuloendotelovém systému jater a sleziny.

Anémie charakteristická pro PNH může být multifaktoriální etiologie. Vedle hemolýzy (typicky dominující u klasické formy) se může podílet dřevňová insuficience, deficit železa (Fe) či kyseliny listové jako důsledek ztrát.

V etiopatogenezi PNH hraje významnou úlohu hemoglobin (Hb) uvolněný z hemolyzovaných erytrocytů, který váže oxid dusnatý (NO) a dochází k vazokonstrikci. Pokles hodnot NO je spojen nejen s vazospasmy, ale též se spasmy hladkého svalstva, kteréžto se mohou projevovat jako specifické symptomy PNH.



Obr. 1 Schéma vzniku hemolýzy u paroxysmální noční hemoglobinurie

**ERY** - erytrocyty; **GPI** - glykosylfosfatidylinositol; **MAC** - komplex atakující membránu (membrane attack complex)

Hyperkoagulační stav je při PNH komplexní povahy, uplatňuje se přímá aktivace koagulačního systému volným hemoglobinem, působení prokoagulačních mikropartikulí, deficit přirozených inhibitorů koagulace a fibrinolýzy či zvýšená hladina C5a složky komplementu.

Název onemocnění PNH je odvozen od pozorování nočních atak hemolýzy, které se projeví ráno hemoglobinurií. K mírné acidóze organismu dochází během spánku, kdy může dojít ke snadnější aktivaci komplementu při poklesu pH. Hemolýza není vázána pouze na noční období, většinou probíhá kontinuálně.

## Klinické projevy

**Anémie** s různě vyjádřenými známkami anemického syndromu (slabost, dušnost, ikterus), ataky hemolýzy vedou k prohloubení tíže anémie, mohou být indukovány řadou mechanismů včetně infekčních stimulů (zvl. gastroenteritidy) či chirurgického zákroku. **Hemoglobinurie** zvláště při atace hemolýzy nebývá konstantní. **Dystonie hladkého svalstva** může mít pestré projevy zahrnující **dysfagii, odynofagii, bolesti břicha, oprese na hrudi, erektilní dysfunkci. Trombotické komplikace** se u PNH vyskytují frekventně, častěji postihují žilní než arteriální řečiště.

Před nástupem léků cílených na inhibici komplementu byla TEN komplikace pozorována u 40 % pacientů. Vedle plicní embolie a hluboké končetinové žilní trombózy je nápadný výskyt žilních trombóz v atypických lokalitách – **intraabdominální** (portální, hepatální, mezenterická, splenická), **cerebrální** či **dermální žíly. Buddův-Chiariho syndrom** s obstrukcí hepatálních žil až dolní duté žíly není u PNH vzácností. PNH bývá asociována též s akutní či chronickou **renální insuficiencí**. Podkladem **plicní hypertenze** u PNH bývá plicní embolie nebo deplece NO v plicní cirkulaci.

**Leukopenie a trombocytopenie** lehkého stupně jsou velmi častým nálezem, klinicky závažné formy s významnou poruchou funkce kostní dřeně nacházíme u hypoplastické formy PNH.

## Diagnostika onemocnění

Provedená vyšetření cílí na potvrzení hemolytické anémie, vyloučení jiných příčin hemolýzy (imunitní, mikroangiopatické, mechanické), posouzení orgánových funkcí. **Stěžejní a diagnostické je vyšetření průtokovou cytometrií**, které potvrdí přítomnost PNH klonu na buněčných liniích a kvantifikuje jeho velikost. Vyšetření kostní dřeně posoudí případný stupeň

selhávání její funkce. Zobrazovací vyšetření jsou indikována cíleně při podezření na rozvoj komplikací PNH, zvláště trombotických.

## Hematologická vyšetření

**Krevní obraz + manuální diferenciální rozpočet + retikulyocyty** (tíže anémie, ev. leukopenie/trombocytopenie, retikulyocytóza)

- v rámci vyloučení jiných příčin hemolýzy posouzení morfologie, přítomnosti schistocytů;

## Flowcytometrie

- stanovení CD59- a CD 55-negativních buněk v populaci ERY, Gran a Mono,
- posouzení stupně defektu ERY, stanovení velikosti PNH klonu (příp. vyšetření C3b na povrchu ERY),
- nutnost vyšetření i na jiné populaci než ERY (riziko podhodnocení PNH klonu při zkrácení živostnosti PNH-ERY);

**Kostní dřeň** – u pacientů se signifikantní leukopenií a/nebo trombocytopenií. Posouzení ev. stupně dřevové insuficience v náteru krevních destiček a trepanobiopsky. Nález při cytogenetickém vyšetření může být přínosný pro diagnostiku PNH-asociovaného myelodysplastického syndromu. Samotná PNH není spojena s chromozomálními změnami;

**Koagulační vyšetření** – v rámci diferenciální diagnostiky, elevace hodnot D-dimerů při trombotické komplikaci;

**Imunohematologie / přímý antiglobulinový test** – k vyloučení imunitně podmíněné hemolýzy.

## Biochemická vyšetření

Elektrolyty, renální a hepatální funkční testy vč. **přímého a nepřímého bilirubinu, LDH.**

**Hodnota Fe, Ferritinu, k. listové, saturace transferinu** – posouzení zásob a případného deficitu.

**Stanovení volného hemoglobinu a haptoglobinu v séru.**

**Vyšetření moči na hemoglobin a hemosiderin.**

## Zobrazovací vyšetření

**Ultrazvukové vyšetření (UZ) břicha, výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI)** – cíleně při

podezření na TEN komplikace, včetně atypických lokalizací (trombózy viscerálních či mozkových žil).

Pro „klasickou“ hemolytickou formu PNH je typická hemolytická anémie s retikulocytózou, negativním výsledkem PAT (Přímý antiglobulinový test) a zvýšenou hodnotou LDH (typicky nad 1,5násobek normy). Hodnota hemoglobinu může být v pásmu hraniční anémie až těžké chudokrevnosti, která vyžaduje substituční léčbu. Diagnostické vyšetření průtokovou cytometrií potvrdí přítomnost klonální populace, její zastoupení může být velmi variabilní. U pacientů s klasickou formou se podíl PNH-granulocytární populace pohybuje v rozmezí 40–99 %, zastoupení

PNH-erytrocytární populace je též variabilní, může být ovlivněno zkrácením přežívání defektních ERY a podáváním transfuzí. Pro diagnózu PNH není stanovena konkrétní hranice přítomnosti klonální populace nebo jejího typu. Počet leukocytů a trombocytů je normální nebo lehce snížený. Z dalších parametrů svědčí pro hemolýzu elevace hodnot bilirubinu (bývá zvýšena složka přímá i nepřímá), snížená hodnota haptoglobinu, zvýšení koncentrace volného plazmatického Hb potvrzuje intravaskulární rozpad krvinek. U pacientů s chronickou hemoglobinurií a hemosiderinurií se může rozvinout deficit Fe.

U „hypoplastické formy“ PNH je vedle anémie přítomna výrazná

trombocytopenie a leukopenie/neutropenie. Vyšetření kostní dřeně je zde obligátní.

## Závěr

Včasná a správná diagnostika paroxysmální noční hemoglobinurie včetně rychlého odhalení případných komplikací je zásadní pro rozhodnutí o léčebném postupu. Současné léčebné možnosti umožňují velmi dobrou kontrolu onemocnění a zajištění vysoké kvality života nemocných.

MUDr. Antonín Hluší, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc  
E-mail: antonin.hlusi@fnol.cz

## Literatura

- Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014;124:2804–2811.  
 Cançado RD, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021;43:341–348.  
 Čermák J. Paroxysmální noční hemoglobinurie. *Vnitř Lek* 2018;64:508–513.  
 Hill A, et al. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013;121:4985–4996.  
 Schrezenmeier H, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014;99. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.093161>

## knižní novinka

# Etika a právo v péči o rodiny po ztrátě dítěte

První publikace, která komplexně zpracovává etická a právní témata spojená s perinatální paliativní péčí a perinatální ztrátou, nabízí multidisciplinární reflexi mnohačetné případové studie a dalších příběhů, které poskytly rodiny po perinatální ztrátě nebo organizace, které o rodiče a rodiny po perinatální ztrátě pečují. Příběhy jsou okomentovány z pohledu právní regulace, z pohledu etiky a z pohledu poradenství pro pozůstalé. Cílem kombinace teoretické práce a vyprávění příběhů je umožnit čtenáři hlubší porozumění problematice a nahlédnutí řešených témat z perspektivy různých aktérů dané situace.

Publikace se v rovině právní a etické věnuje průřezově tématům spojeným s rozhodováním na počátku lidského života a souvisejícím s těhotenstvím, ukončením těhotenství, porodem

a potratem, s rozhodováním o poskytování péče předčasně narozeným dětem a dětem narozeným na hranici životaschopnosti, s nakládáním s lidskými pozůstatky nebo pohřbíváním.

Na vymezení základních pojmů navazují témata komunikace a rozhodování o péči na začátku lidského života, specificky je pojednáno rozhodování u zvláště zranitelných skupin, jako jsou děti narozené předčasně a děti narozené na hranici viability, eticko-právní rámec poskytování této péče, morálně-právní status nenarozeného, resp. perinatálního lidského života.

Publikace je určena odborné zdravotnické veřejnosti, ale i rodinám ke konkrétní a bezpečné orientaci v situacích, které je existenciálně zatěžují a z eticko-právního hlediska jsou mnohdy značně nejisté.



René Milfait, Barbora Steinlauf: *Etika a právo v péči o rodiny po ztrátě dítěte: perinatální ztráta a perinatální paliativní péče*. Grada 2024. 240 str., 167 × 240 mm, měkká vazba, 447 Kč. ISBN: 978-80-271-5268-1.