

Tomasz Stompór, Artur Olszewski

Katedra Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Oddział Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego

Neocytoliza — nowy, niedoceniany mechanizm niedokrwistości i wahań stężenia hemoglobiny u chorych z przewlekłą chorobą nerek?

Neocytolysis — new and underestimated mechanism of anemia development and hemoglobin level variability in patients with chronic kidney disease?

ABSTRACT

Traditional understanding of role of erythropoietin (EPO) in the process of erythrocyte production is limited mostly to the early stages of erythropoiesis. It is generally believed that the fate of “old” erythrocytes, i.e. those lacking EPO receptor, is entirely independent from this hormone. Recently the mechanism of fast reduction in erythrocyte number among astronauts during space flights, as well as in people who descend from high altitude (high mountains) to the sea level has been demonstrated. This reduction appeared to be dependent on hemolysis of young erythrocyte forms, but not physiological elimination of the “old” erythrocytes, and thus called “neocytolysis”. Neocytolysis

is also EPO-dependent — decreasing EPO concentration after rapid increase of oxygen availability leads to stimulation of hemolysis of early, maturing forms of erythrocytes by the reticulo-endothelial system, whereas the rate of elimination of erythrocytes approaching the end of their lifespan remains unchanged. It cannot be excluded that rapid decline in EPO level in patients with chronic kidney disease treated with short-acting erythropoiesis stimulating agents may also trigger such repeated episodes of neocytolysis and thus — lead to suboptimal results in the treatment of renal anaemia.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 4, 305–310

Key words: erythropoiesis, erythropoietin, hemolysis, neocytolysis, polycythaemia, anemia

WSTĘP

Wprowadzenie do leczenia niedokrwistości nerkowopochodnej ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny (EPO, *erythropoietin*), a później jej modyfikowanych pochodnych o zmienionej farmakokinetyce, łącznie określanych jako czynniki stymulujące erythropoezę

(ESA, *erythropoiesis-stimulating agents*), było wielkim przełomem w nefrologii i dializoterapii. Umożliwiło uwolnienie chorych od konieczności powtarzalnego przetaczania krwi, co ma ogromne znaczenie zarówno z medycznego punktu widzenia (redukcja immunizacji u kandydatów do przeszczepienia nerki, zredukowanie ryzyka przeniesienia zakażeń

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Tomasz Stompór,
profesor UWM
Katedra Chorób Wewnętrznych UWM
Oddział Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
ul. Żołnierska 18, 10–516 Olsztyn
tel.: (89) 538 62 19, faks: (89) 533 78 82
e-mail: stompin@mp.pl

► Terminem neocytolizy określono zjawisko usuwania młodych form erytrocytów, które przebiega równolegle z fizjologicznym niszczeniem „starych” erytrocytów ◄◄

krwiopochodnych), jak i jakości życia pacjentów. Korzyści wynikające ze stosowania ESA uznawano za niepodważalne i niepodlegające dyskusji. Przekonanie to opierano na licznych badaniach obserwacyjnych, w których ESA zarówno wydłużały przeżycie leczonych chorych, jak i wpływały korzystnie na „pośrednie” punkty końcowe, na przykład zmniejszając lub odwracając niekorzystne zmiany w geometrii jam serca w badaniu echokardiograficznym. Opierając się na tych przesłankach oraz na czysto zdroworozsądkowym przeczuciu, że „lepiej jest nie mieć niedokrwistości”, stopniowo podwyższano docelowe wartości hemoglobiny (Hb, *haemoglobin*), które starano się osiągnąć w terapii ESA oraz przesuwano ku górze wartość filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), przy której należy podjąć terapię. Jednak zastosowanie najbardziej obiektywnego narzędzia do oceny efektów każdej strategii terapeutycznej, czyli badań randomizowanych, pozwoliło wykazać, że dążenie do wyższych wartości Hb lub hematokrytu poprzez stosowanie wzrastających dawek ESA w najlepszym wypadku nie przynosi istotnych korzyści (poza korzystnym wpływem na jakość życia), a bywa, że pogarsza wyniki leczenia, nawet prowadząc do wzrostu śmiertelności (choć Hb jest nadal jednym z najważniejszych i niezależnych czynników korzystnego rokowania u chorych dializowanych i z przewlekłą chorobą nerek we wcześniejszych stadiach). O przyczynach tego stanu rzeczy autor niniejszego artykułu szczegółowo pisał w jednej z prac poglądowych [1]. W omawianym opracowaniu szczególnie dużo uwagi poświęcono zjawisku oscylacji Hb, które mogłyby w znaczący, niekorzystny sposób wpływać na rokowanie pacjentów leczonych ESA (mimo że wielu z nich osiąga zadowalające średnie stężenia Hb w długich odstępach czasu).

Ostatnio zainteresowano się zjawiskiem odkrytym stosunkowo dawno, mogącym stanowić dodatkowe uzasadnienie patofizjologiczne wahań Hb obserwowanych podczas leczenia „tradycyjnymi” (tj. krótkodziałającymi) preparatami ESA. W niniejszym artykule przedyskutowano zjawisko określane jako neocytoliza.

NEOCYTOLIZA — CO ŁĄCZY KOSMONAUTÓW, ALPINISTÓW, SPORTOWCÓW WYCZYNOWYCH I NOWORODKI?

Terminem neocytolizy („wczesnej” hemolizy) określono zjawisko usuwania młodych

form erytrocytów (neocytów, najmłodszych form linii erytroidalnej, które są uwalniane ze szpiku i przedostają się do krwi krążącej), które przebiega równolegle z fizjologicznym niszczeniem „starych” (tj. krążących ok. 120 dni) erytrocytów. Zjawisko to opisano, badając wnikliwie kosmonautów przebywających przez dłuższy czas w stanie nieważkości (choć podejrzewano kilka dekad wcześniej, obserwując osoby szybko adaptujące się do zmiany wysokości nad poziomem morza). W warunkach lotu kosmicznego dochodzi do redystrybucji krwi w poszczególnych obszarach unaczynienia (znacznie zmniejsza się perfuzja kończyn z przemieszczeniem dodatkowych 20% całkowitej objętości krwi w obręb tułowia), co powoduje nasilenie diurezy i w efekcie skutkuje szybko rozwijającą się „ośrodkową” policytemią [2–4]. Stwierdzono, że już po 24 godzinach w warunkach lotu kosmicznego rozpoczyna się spadek liczby erytrocytów, która w okresie 7–10 dni osiąga wartości o 10–15% niższe w stosunku do wyjściowych. Jednocześnie wzrasta stężenie bilirubiny w osoczu oraz ilość sterkobilinogenu eliminowanego ze stolcem [2, 3]. Wyniki badań przeprowadzonych w celu wyjaśnienia tego fenomenu początkowo nie przyniosły odpowiedzi. Analiza przeżycia krwinek znakowanych radioaktywnym chromem nie wykazała ich nasilonego niszczenia, mimo jednoznacznych danych na hemolizę i spadku ich liczby we krwi obwodowej. Jak się później okazało, hemolizie podlegały młode formy erytrocytów, a zatem podanie znaczników ze zbyt dużym wyprzedzeniem (10–14 dni przed startem) powodowało, że wyznakowały się jedynie krwinki, które w trakcie lotu były już bardziej dojrzałe (a te były eliminowane ze stałym nasileniem) [2]. Dopiero podawanie znacznika w okresie krótszym niż 7 dni przed lotem pozwalało na wyznakowanie młodych, liczących mniej niż 10 dni form i uchwycenie zjawiska ich eliminacji tuż po wejściu w stan nieważkości [3].

Zjawisko analogiczne do obserwowanego w trakcie lotów kosmicznych odnotowano także w odniesieniu do osób szybko aklimatyzujących się po zejściu z wysokich gór na poziom morza. Również i w tym przypadku stwierdzono towarzyszącą spadkowi stężenia endogennej EPO szybką redukcję liczby erytrocytów, współlistniejącą z cechami hemolizy (wzrost stężenia bilirubiny, ferrytyny, aktywności dehydrogenazy mleczanowej, spadek stężenia haptoglobiny), przy czym w bada-

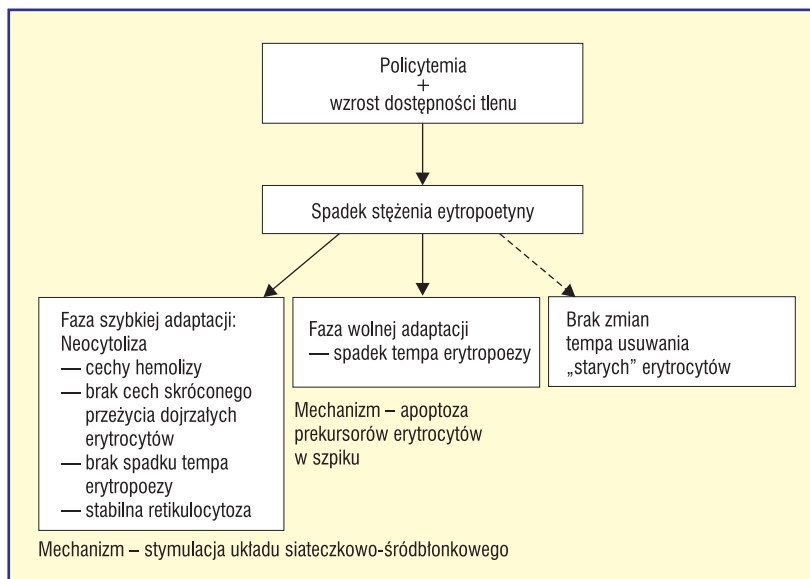
niach ferrokinetycznych i z zastosowaniem chromu ^{51}Cr nie uzyskano dowodów na rzecz niszczenia dojrzałych form erytrocytów. Stwierdzono przy tym, że przy gwałtownym spadku stężenia Hb w osoczu po zejściu z dużych wysokości oraz po wejściu w stan nieważkości nie dochodzi do równie gwałtownego spadku liczby retikulocytów — istotne obniżenie się retikulocytozy jest zauważalne dopiero około 8. dnia (a zatem erytropoeza początkowo nie „zwalnia” i zachodzi z podobnym nasileniem). Stanowi to dowód, że za szybką redukcję liczby erytrocytów jest odpowiedzialny proces neocytolizy [2–5]. Naturalnie późniejszy, przewlekły etap adaptacji to przede wszystkim ograniczenie erytropoezy szpikowej wtórne do spadku stężenia EPO. Na marginesie należy wspomnieć, że idealnym miejscem do badania zjawisk ostrej adaptacji do zmiany wysokości jest Peru, gdzie bez trudu w ciągu kilku godzin można zjechać samochodem z kilku tysięcy metrów na poziom morza [4, 6].

Układ siateczkowo-śródbłonkowy (RES, *reticulo-endothelial system*) śledziony pełni niezwykle ważną rolę nie tylko w procesie rozpoznawania i usuwania dojrzałych form erytrocytów. Również na etapie dojrzewania („kondycjonowania”) erytroblasty mają kontakt z tym narządem; tu dochodzi do eliminacji mitochondriów, ciałek Pappenheimera i Howell-Jolly’ego oraz modyfikacji ekspresji lipidowych i białkowych składników błon komórkowych. Młode formy erytrocytów mają wówczas (w warunkach fizjologicznych) przejściowy kontakt z RES, co sprzyja ich dojrzewaniu, ale nie powoduje hemolizy. Według współczesnych hipotez tłumaczących zjawisko neocytolizy i w dużej mierze zweryfikowanych badaniami eksperymentalnymi, spadek stężenia krążącej erytropoetyny wyzwolony przez polycytemię stanowi sygnał dla komórek śródbłonka, które zmieniają swój fenotyp i przekazują sygnały aktywujące makrofagi śledzionowe (spośród komórek śródbłonka o różnej lokalizacji śródbłonek śledzionowy jest szczególnie bogaty w receptory dla EPO). Makrofagi zaczynają wówczas rozpoznawać młode formy układu czerwono-krwinkowego w sposób, który nasila ich wzajemną adhezję, a w efekcie prowadzi do aktywacji procesu hemolizy [7]. Gwałtownie obniżające się stężenie EPO może także prowadzić do nasilenia się lub zmiany ekspresji wielu markerów (cząstek adhezyjnych), które nasilają interakcje między erytroblastami i makrofagami. Markery rozważane jako czynniki nasilające interakcję

z makrofagami to między innymi: CD35, CD36, CD44, CD47, CD49e, CD55, kadheryna E, czynnik von Willebranda, ICAM-4 (*intracellular adhesion molecule 4*) czy fosfatydylozeryna odgrywająca kluczową rolę w eliminacji starych erytrocytów, a w neocytolizie ekspozycja „przedwcześnie”. W warunkach fizjologicznych wiele cząstek adhezyjnych jest ekspozycja na powierzchni erytroblastów (zapewne w celu zapewnienia odpowiedniej interakcji z RES w procesie dojrzewania), a później ekspresja ta ulega szybkiej redukcji. Być może w warunkach ostrego niedoboru EPO proces ten jest zaburzony, a cytokiny, wydzielane przy niedoborze EPO, dodatkowo sprzyjają „odsłanianiu” fosfatydylozeryny. W badaniach wykazano, że w procesie adaptacji po zejściu ze znacznej wysokości na powierzchni młodych krwinek pojawia się układ markerów powierzchniowych typowych dla bardzo dojrzałych erytrocytów (*senescence phenotype*).

Kluczowym mediatorem, którego wydzielanie w śródbłonku zwiększa się wskutek „ostrego” spadku stężenia EPO i który silnie pobudza interakcje między makrofagami śledziony i neocytami, jest transformujący czynnik wzrostu beta ($\text{TGF-}\beta$, *transforming growth factor beta*). Najprostszym mechanizmem uruchomienia procesu neocytolizy może być natomiast nasilenie interakcji między wspomnianymi komórkami poprzez sam fakt zwolnienia przepływu krwi przez śledzionę w warunkach polycytemii [2, 6–9].

Ponieważ w warunkach fizjologicznych proces eliminacji (hemolizy) starych form erytrocytów zachodzi w przybliżeniu ze stałą prędkością (ok. 1% dziennie), zjawisko neocytolizy jest istotnym mechanizmem szybkiej i skutecznej adaptacji do polycytemii. Oprócz zmian w syntezie erytropoetyny i ekspresji jej receptora regulowanych przez „sensor tlenu” [tj. interakcję pomiędzy HIF (*hipoxia-inducible factor*) i białko von Hippel-Lindaua] i wpływających na proces tworzenia krwinek, nagły spadek stężenia EPO w warunkach polycytemii i uruchomienie neocytolizy stanowią niezwykle ważny mechanizm adaptacji do nadkrwistości i chronią przed jej potencjalnymi niekorzystnymi następstwami. Może to oznaczać znaczący przełom w pojmowaniu procesu regulacji erytropoezy, w którym wzrost EPO powoduje nasilenie tego procesu, ale gwałtowny spadek nie tylko zmniejsza tempo tworzenia krwinek, ale także uruchamia „zawór bezpieczeństwa” w postaci przy-



Rycina 1. Schemat szybkiej adaptacji do polycytemii w warunkach gwałtownego wzrostu dostępności tlenu (w leczeniu krótkodziałającymi czynnikami stymulującymi erytropoezę — w warunkach ustania ich działania niezależnie od wyjściowej liczby erytrocytów)

▶▶ Brak EPO powoduje apoptozę wczesnych form linii erytropoetycznej, ale może także kontrolować przeżycie starszych, uwolnionych ze szpiku, EPO-niezależnych i pozbawionych jądra i zdolności do apoptozy postaci — właśnie na drodze neocytolizy ◀◀

spiesznej eliminacji młodych form w warunkach polycytemii. Jak wiadomo, komórki linii erytroblastycznej starsze niż pronormoblast nie podlegają już kontroli przez erytropoetyne, a zatem hormon ten nie ma wpływu na hemolizę dojrzałych erytrocytów. Poznanie mechanizmu neocytolizy wskazuje jednak, że znaczne wahania stężenia EPO mogą mieć istotny wpływ na hemolizę młodych form, chociaż nie wskutek oddziaływania receptorowego, ale poprzez wpływ na ich interakcję z układem siateczkowo-śródbłonkowym [2]. Brak EPO powoduje apoptozę wczesnych (komórkowych, szpikowych) form linii erytropoetycznej, ale może także kontrolować przeżycie starszych, uwolnionych ze szpiku, EPO-niezależnych i pozbawionych jądra i zdolności do apoptozy postaci — właśnie na drodze neocytolizy. Dlatego neocytolizę uważa się za „ekwiwalent” apoptozy w krwinkach pozbawionych receptorów dla EPO. Stopniowa (pozwolna) aklimatyzacja do zmian dostępności tlenu przy polycytemii (np. przy zejściu z gór) nie uruchamia neocytolizy i jest w całości oparta na stopniowym spadku natężenia erytropoezy szpikowej. Opisane zjawiska w sposób uproszczony przedstawiono na rycinie 1.

Opisany tu mechanizm odgrywa najprawdopodobniej rolę także podczas stosowania dopingiu za pomocą ESA i przetoczeń krwi: wzrost stężenia hematokrytu i Hb po zastosowaniu tego rodzaju stymulacji jest niższy od oczekiwanego — wynika to najpraw-

dopodobniej z „ostrej” supresji wydzielania endogennej EPO, co uruchamia neocytolizę. Również nagłe odstawienie egzogennej EPO, podyktowane uniknięciem wykrycia dopingiu, może sprzyjać masywnej neocytolizie. Zjawisko to ponad wszelką wątpliwość nie jest obojętne dla organizmu, zwłaszcza połączone ze znacznym, wyczerpującym wysiłkiem fizycznym. Być może pomogłoby to wyjaśnić przynajmniej część nagłych zgonów u sportowców stosujących ten rodzaj dopingiu. Poznanie tego zjawiska stwarza także nowe, interesujące perspektywy dla rozwoju metod wykrywania dopingiu w sporcie — identyfikacja markerów neocytolizy w osoczu mogłaby być dowodem na zastosowanie dopingiu za pomocą krwi lub EPO. Pośrednim markerem takiego procesu mogłoby być obserwowanie stężenia ferrytyny, niskiego w momencie zakończenia podawania leku, a następnie rosnącego w ciągu 1–2 tygodni wskutek uwalniania nadmiaru żelaza z hemolizujących neocytów do puli zapasowej. Bardziej zaawansowaną techniką byłoby wykrywanie komórek „gotowych” do neocytolizy poprzez identyfikowanie specyficznych markerów (cząstek adhezyjnych) metodą cytometrii przepływowej [6, 9].

Znaczny i szybki spadek hematokrytu na drodze neocytolizy mógłby mieć także miejsce w sytuacji, kiedy pacjent ze znaczną polycytemią w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest przyjmowany z powodu nasilenia choroby do szpitala i otrzymuje tlen. Także i w tych okolicznościach masywna hemoliza mogłaby być przyczyną dodatkowych powikłań, co skłaniałoby do monitorowania stopnia nasilenia hemolizy i zwalczania jej skutków [10].

Jak zwykle w tego rodzaju przypadkach pojawia się pytanie o biologiczny (ewolucyjny) sens zjawiska neocytolizy. Jak wskazują z przymrużeniem oka badacze tego zagadnienia, loty w kosmos nie były z ewolucyjnego punktu widzenia do przewidzenia w procesie kształtowania się mechanizmów regulacji erytropoezy u człowieka — musi więc istnieć bardziej uniwersalne wytłumaczenie opisywanego procesu. Najbardziej oczywistym uzasadnieniem celowości szybkiego i skutecznego pozbycia się nadmiaru erytrocytów na drodze neocytolizy jest proces, którego doświadczyli wszyscy Czytelnicy „Forum Nefrologicznego” — moment urodzenia. Noworodek zostaje wówczas przeniesiony z warunków względnie deficytu tlenowego (co skutkuje prenatalną

polycytemią) do środowiska bardzo bogatego w tlen. Musi zatem nastąpić skuteczna i szybka adaptacja do nowego środowiska — należy się pozbyć w szybkim tempie nadmiaru czerwonych krwinek i zredukować polycytemię (z hematokrytu mogącego przekraczać nawet 60%). Jak wiadomo z podstaw pediatrii, nasilona, fizjologiczna hemoliza jest zjawiskiem nieodłącznie towarzyszącym porodowi i niejednokrotnie powoduje poważną hiperbilirubinemię [6].

NEOCYTOLIZA — JEDNA Z MOŻLIWYCH PRZYCZYŃ BRAKU ADEKWATNEJ ODPOWIEDZI NA LECZENIE ERYTROPOETYNĄ

W dotychczasowych rozważaniach Czytelnik nie znalazł jednak wyjaśnienia, jak opisywane zjawiska odnoszą się do nefrologii i dializoterapii i dlatego artykuł dotyczący neocytolizy jest publikowany na łamach Forum Nefrologicznego. Do uznania neocytolizy za jedną z przyczyn wahań stężenia Hb składają chociażby klasyczne obserwacje pokazujące, że stężenie Hb jest dużo bardziej stabilne, a odpowiedź bardziej przedłużona w czasie, jeżeli mniejsze nawet dawki ESA są podawane podskórnie zamiast dożylnie, a nowsze obserwacje mówią o równoważności podawania ESA o zmienionej farmakokinetyce, niezależnie od drogi podawania [11–13]. Problem ten analizowano jednak dotychczas w zasadzie tylko w jednym badaniu, cytowanym od momentu publikacji przez niemal wszystkie artykuły poświęcone neocytolizie. W 1999 roku Rice i wsp. badali krzywe przeżycia krwinek znakowanych ⁵¹Cr po zaprzestaniu podawania erytropoetyny u pacjentów z niewydolnością nerek otrzymujących EPO, z potwierdzonym bardzo niskim stężeniem EPO endogennej. Analiza radioaktywności ⁵¹Cr, świadcząca o liczbie krążących krwinek czerwonych, wskazywała na dwufazowy spadek tego wskaźnika: stromy przebieg krzywej w ciągu pierwszych 9 dni (spadek o 3,15% na dobę) oraz przebiegający znacznie łagodniej między dniami 10. i 25. (spadek średnio o 1,32% na dobę). Na tej podstawie autorzy wysunuli wniosek, że dynamiczny spadek wartości morfologii w pierwszych 9 dniach po wycofaniu EPO był spowodowany głównie neocytolizą, natomiast przedłużona, mniej dynamiczna redukcja po upływie tego okresu — zahamowaniem erytropoezy szpikowej [14]. Autorzy uznali także, że obserwowana nie-

kiedy u pacjentów hemodializowanych znaczna i niewyjaśniona hiperkaliemia i hiperfosfatemia mogą wynikać z masywnego uwalniania potasu i fosforu z podlegających neocytolizie młodych form dojrzewającej linii erytroblastycznej [9–14]. Publikacja ta pozostaje jedynym jak do tej pory empirycznym dowodem na znaczenie procesu neocytolizy w powstawaniu wahań stężeń Hb podczas leczenia preparatami ESA o standardowym profilu farmakokinetycznym. Zagadnienia tego nie badano w innych obserwacjach klinicznych oraz w odniesieniu do długo działających preparatów ESA.

PODSUMOWANIE

W wielkim uproszczeniu można przyjąć, że w warunkach fizjologicznych liczba krążących erytrocytów zależy od tempa ich zależnego od EPO tworzenia oraz niezależnej od EPO eliminacji po upływie dość precyzyjnie ustalonego czasu. Homeostaza układu czerwonekrwinkowego w przewlekłej chorobie nerek jest skomplikowana: zależy od dawki erytropoetyny, jej drogi podania i rodzaju zastosowanego preparatu, ale także aktywności stanu zapalnego, dostępności żelaza, rodzaju i skuteczności stosowanej metody dializy, stopnia zaawansowania toksemii mocznicowej i wielu, wielu innych. Wpływ środowiska mocznicowego na erytrocyty powoduje także skrócenie czasu ich przeżycia i przyspieszoną eliminację przez RES. Usuwanie erytrocytów przez układ siateczkowo-śródbłonkowy w mocznicy jest również istotnie zaburzone, co powoduje, że w warunkach toksemii mocznicowej czas ich przeżycia jest o wiele krótszy. Eminację krwinek czerwonych, w przeciwieństwie do procesu erytropoezy, uważano za niezależną od EPO — i jest to stwierdzenie słuszne w odniesieniu do dojrzałych erytrocytów. Poznanie zjawiska neocytolizy pozwoliło na poznanie nowej roli EPO — także w procesie eliminacji prawdziwego (w polycytemii) bądź domniemanego (w warunkach spadku stężenia egzogennej EPO w przewlekłej chorobie nerek) nadmiaru krwinek już na etapie ich dojrzewania. Dążenie do utrzymania stabilnych stężeń EPO podczas terapii ESA może być potencjalnie strategią przyczyniającą się do zmniejszenia obserwowanych w codziennej praktyce oscylacji hemoglobiny i tym samym poprawić wyniki leczenia niedokrwistości nerkowopochodnej.

►►Poznanie zjawiska neocytolizy pozwoliło na poznanie nowej roli EPO — także w procesie eliminacji prawdziwego bądź domniemanego nadmiaru krwinek już na etapie ich dojrzewania◀◀

STRESZCZENIE

Tradycyjne pojmowanie roli erytropoetyny (EPO) w procesie regulacji liczby erytrocytów opiera się na działaniu tego hormonu na etapie tworzenia erytrocytów — późniejsze losy elementów układu czerwono-krwinkowego od czasu, gdy tracą one receptory dla tego hormonu, są od niego niezależne. Opisanie zjawiska redukcji liczby erytrocytów u osób, które znalazły się w stanie nieważkości podczas lotów kosmicznych oraz w trakcie szybkiej adaptacji po zejściu z wysokich gór, umożliwiło zidentyfikowanie zjawiska hemolizy młodych, dojrzewających i nieposiadających receptorów dla EPO form linii erytroblastycznej (neocytolizy). Okazało

się, że proces ten jest także zależny od EPO — jej spadające stężenie powoduje uruchomienie hemolizy „neocytów” przez układ siateczkowo-śródbłonkowy na etapie ich ostatecznego dojrzewania, pozostając bez wpływu na hemolizę fizjologiczną (erytrocytów liczących ok. 120 dni). Niewykluczone, że gwałtowny spadek stężenia EPO podczas leczenia krótkodziałającymi preparatami ESA u chorych na przewlekłą chorobę nerek może wyzwać powtarzalne epizody neocytolizy, co może być jedną z przyczyn suboptymalnych wyników osiągniętych przy leczeniu niedokrwistości nerkowopochodnej.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 4, 305–310

Słowa kluczowe: erytropoeza, erytropoetyna, hemoliza, neocytoliza, policytomia, niedokrwistość

Piśmiennictwo

1. Stompór T. Wahania stężenia hemoglobiny — czy mają wpływ na rokowanie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych erytropoetyną? *Przewodnik Lekarza* 2007; 10: 10–22.
2. Alfrey C.P., Fishbane S. Implications of neocytolysis for optimal management of anemia in chronic kidney disease. *Nephron Clin. Pract.* 2007; 106: c149–c156.
3. Alfrey C.P., Rice L., Udden M.M., Driscoll T.B. Neocytolysis: physiological down-regulation of red-cell mass. *Lancet* 1997; 349: 1389–1390.
4. Rice L.R., Ruiz W., Driscoll T. i wsp. Neocytolysis on descent from altitude: a newly recognized mechanism for the control of red cell mass. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 653–656.
5. Risso A., Turello M., Biffoni F., Antonutto G. Red blood cell senescence and neocytolysis in humans after high altitude acclimatization. *Blood Cell. Mol. Dis.* 2007; 38: 83–92.
6. Rice L., Alfrey C.P. The negative regulation of red cell mass by neocytolysis: physiologic and pathophysiologic manifestations. *Cell. Physiol. Biochem.* 2005; 15: 245–250.
7. Rice L., Alfrey C.P. Modulation of red cell mass by neocytolysis in space and on Earth. *Eur. J. Physiol.* 2000; 441 (supl.): R91–94.
8. van der Putten K., Braam B., Jie K.E., Gaillard C.A.J.M. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nature Clin. Pract. Nephrol.* 2008; 4: 47–57.
9. Trial J., Rice L. Erythropoietin withdrawal leads to the destruction of young red cells at the endothelial — macrophage interface. *Curr. Pharmaceut. Des.* 2004; 10: 183–190.
10. Harris B.A., Epstein P.E. Out of thin air: the evolving enigma of erythropoietin and neocytolysis. *Arch. Intern. Med.* 2001; 134: 710–712.
11. Besarab A., Flaharty K.K., Erslev A.J. i wsp. Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 2: 1405–1416.
12. Macdougall I.C., Robson R., Opatrna S. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 1211–1215.
13. Bommer J., Asmus G., Wenning M., Bommer G. A comparison of haemoglobin levels and doses in haemodialysis patients treated with subcutaneous or intravenous darbepoetin alfa: a German prospective, randomized, multicentre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 4002–4008.
14. Rice L., Alfrey C.P., Driscoll T. i wsp. Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 59–62.