

Powikłania zakrzepowo-zatorowe w nocnej napadowej hemoglobinurii — patofizjologia i nowe opcje terapeutyczne

Jerzy Windyga 

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Windyga J. Thromboembolic events in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria — pathophysiology and new therapeutic options. *J Trans Med* 2022; 15 (1): 67–68. DOI: 10.5603/JTM.2022.0007.

Należy cytować wersję pierwotną.

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) jest ciężką, zagrażającą życiu chorobą, wynikającą z somatycznej mutacji w genie *PIG-A* (*phosphatidylinositol glycan A*) w krwiotwórczej komórce macierzystej, co prowadzi do zaburzeń syntezy glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI) [1–4]. Wynikiem niedoboru GPI jest częściowy niedobór lub całkowity brak białek wiążących się za pomocą GPI (GPI-AP, *GPI associated proteins*) z błoną różnych komórek. Wśród niedoborowych białek znajdują się białka hamujące funkcje układu dopełniacza. Na erytrocytach chorego na PNH brakuje CD55 (DAF, *decay-accelerating factor*) i CD59 (MIRL, *membrane inhibitor of reactive lysis*), co prowadzi do przewlekłej, niekontrolowanej aktywacji dopełniacza, której wynikiem jest hemoliza [4].

Wewnątrznaczyniowa hemoliza prowadzi do uwolnienia wolnej hemoglobiny, wtórnego niedoboru tlenu azotu z następującą wazokonstrykcją, aktywacją leukocytów, płytek krwi oraz endotelium. Opisane zjawiska są głównymi mechanizmami rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na PNH [5]. Nocna napadowa hemoglobinuria jest uważana za najcięższą nabytą trombofilię [6].

Nocna napadowa hemoglobinuria rozwija się najczęściej około 30. roku życia [3]. W obrazie klinicznym dominuje hemoliza z ujemnym odczynem Coombsa i wysokimi wartościami dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), niewydolność szpiku, która najczęściej manifestuje się jako jedno-, dwu- lub trzyliniowa cytopenia oraz żylna i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa. Charakterystycznymi cechami zakrzepicy w przebiegu PNH jest nietypowe umiejscowienie, obejmujące zwłaszcza żyły trzewne, oraz brak odpowiedzi na leczenie przeciwkrzepliwe [6, 7].

Największy postęp w leczeniu chorych na PNH odnotowano z chwilą wprowadzenia do leczenia przeciwciała monoklonalnego blokującego składową C5 układu dopełniacza — ekulizumabu [8, 9]. Lek ten prowadzi do zatrzymania hemolizy wewnątrznaczyniowej u chorych na PNH, wydatnie zmniejsza częstość epizodów zakrzepowo-zatorowych i przyczynia się do poprawy jakości życia zależnej od zdrowia w tej grupie pacjentów. Obecnie w Unii Europejskiej zarejestrowano kolejne przeciwciała monoklonalne blokujące składową C5 dopełniacza — rawulizumab [9–12]. Jest to „ulepszona” cząsteczka ekulizumabu, która dzięki modyfikacjom we fragmencie Fab i Fc wykazuje

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

dłuższy czas półtrwania w krwiobiegu, nie tracąc przy tym nic ze swojej skuteczności w hamowaniu C5. Ravulizumab może być podawany co 8 tygodni, a nie jak ekulizumab co 2 tygodnie [10, 11].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Nishimura JL, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(3): 193–207, doi: [10.1097/01.md.0000126763.68170.46](https://doi.org/10.1097/01.md.0000126763.68170.46), indexed in Pubmed: [15118546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118546/).
2. Socié G, Mary JY, Gramont Ade, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *The Lancet*. 1996; 348(9027): 573–577, doi: [10.1016/s0140-6736\(95\)12360-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)12360-1).
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995; 333(19): 1253–1258, doi: [10.1056/nejm199511093331904](https://doi.org/10.1056/nejm199511093331904), indexed in Pubmed: [7566002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7566002/).
4. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005; 293(13): 1653–1662, doi: [10.1001/jama.293.13.1653](https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1653), indexed in Pubmed: [15811985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811985/).
5. Lee J, Jang J, Kim J, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013; 97(6): 749–757, doi: [10.1007/s12185-013-1346-4](https://doi.org/10.1007/s12185-013-1346-4), indexed in Pubmed: [23636668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636668/).
6. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007; 110(12): 4123–4128, doi: [10.1182/blood-2007-06-095646](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095646), indexed in Pubmed: [17702897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17702897/).
7. Sharma VR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathogenesis, testing, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013; 13(9): 2–8, indexed in Pubmed: [25856267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25856267/).
8. Connell NT. Ravulizumab: a complementary option for PNH. *Blood*. 2019; 133(6): 503–504, doi: [10.1182/blood-2018-12-891499](https://doi.org/10.1182/blood-2018-12-891499), indexed in Pubmed: [30733201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30733201/).
9. Roth A, Rottinghaus ST, Hill A, et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv*. 2018; 2(17): 2176–2185, doi: [10.1182/bloodadvances.2018020644](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020644), indexed in Pubmed: [30171081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171081/).
10. Lee J, Fontbrune FS, Lee LW, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019; 133(6): 530–539, doi: [10.1182/blood-2018-09-876136](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136), indexed in Pubmed: [30510080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510080/).
11. Kulasekararaj A, Hill A, Rottinghaus S, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019; 133(6): 540–549, doi: [10.1182/blood-2018-09-876805](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805), indexed in Pubmed: [30510079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510079/).
12. Brodsky R. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021; 137(10): 1304–1309, doi: [10.1182/blood.2019003812](https://doi.org/10.1182/blood.2019003812), indexed in Pubmed: [33512400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512400/).