Prirođene i stečene aplastične anemije u djece

Žepić, Monika

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:619572

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Monika Žepić

Prirođene i stečene aplastične anemije u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Monika Žepić

Prirođene i stečene aplastične anemije kod djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Klinici za pedijatriju, Zavodu za dječju hematologiju i onkologiju pod vodstvom prof. dr.sc. Josipa Konje i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Mentor: prof.dr.sc. Josip Konja

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD……..……..…….....……...……1

2. SAZRIJEVANJE I FUNKCIJA KRVNIH STANICA.....…….....2

2.1 ERITROCITI.....3

2.2 LEUKOCITI.....6

2.3 TROMBOCITI.....10

3. UZROCI I PODJELA ANEMIJA.....……..…..….....11

3.1 ANEMIJE ZBOG POREMEĆAJA U PROZVODNJI ERITROCITA ILI HEMOGLOBINA 11

3.2 ANEMIJE ZBOG UBRZANE RAZGRADNJE ILI GUBITKA ERITROCITA.....14

4. PRIROĐENE I STEČENE APLASTIČNE ANEMIJE KOD DJECE.....20

5. LIJEČENJE PRIROĐENIH I STEČENIH APLASTIČNIH ANEMIJA KOD DJECE.....24

6. ZAKLJUČAK.....29

7. ZAHVALA.....30

8. POPIS LITERATURE.....31

9. ŽIVOTOPIS.....32

SAŽETAK:

PRIROĐENE I STEČENE APLASTIČNE ANEMIJE KOD DJECE

Monika Žepić

Aplastična anemija je bolest u kojoj koštana srž ne može proizvesti krvne stanice: eritrocite, leukocite i trombocite. Posljedično tome nastaje pancitopenija, stanje kad su razine svih triju krvnih loza u cirkulirajućoj krvi jako niske. Bolest ponajviše pogađa osobe u dobi od 15 do 24 godine, ali također djecu ispod 15 godina starosti kao i osobe iznad 60. Dva su oblika ove bolesti: prirođena i stečena aplastična anemija. Prirođena aplastična anemija je, u usporedbi sa stečenom, rijetka. Uzrokovana je genetskim poremećajem. Stečenu aplastičnu anemiju uzrokuju različiti toksini, lijekovi i zračenja koji mogu potaknuti abnormalnu rekaciju našeg imunološkog sustava. Znakovi i simptomi aplastične anemije proizlaze iz niske razine triju krvnih loza. Osobe oboljele od ove bolesti imaju povećani rizik od infekcija, krvarenja te su obično blijede i prati ih neprestani osjećaj umora. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, fizikalnog pregleda, krvne slike i pretragama koštane srži. Liječenje je simptomatsko i uzročno. Simpotmatsko uključuje suzbijanje simptoma koji se razvijaju kao posljedica anemije, leukocitpenije i trombocitopenije, a uzročno liječenje podrazumijeva liječenje poremećaja funkcije koštane srži. Poremećaj funkcije koštane srži liječi se imunosupresivnim lijekovima koji suprimiraju aktivnost našeg imunološkog sustave te alogenom transplantacijom koštane srži.

Ključne riječi: koštana srž, pancitopenija, alogena transplantacija

SUMMARY:

CONGENITAL AND INHERITED APLASTIC ANEMIA IN CHILDREN

Monika Žepić

Aplastic anemia is a disease where the bone marrow is unable to produce blood cells; erythrocytes, leukocytes and platelets. This leads to pancytopenia, a condition when levels of all three blood cell types in the blood are low. It usually affects people at the age from 15-24, but also children under 15 and people over 60. There are two types of this disease: acquired and inherited aplastic anemia. Inherited forms are, compared to the acquired, rare. They are caused by some genetic disorders. Acquired aplastic anemia is caused by some toxins, medications and radiation that can provoke an abnormal reaction of our immune system. Signs and symptoms in aplastic anemia are associated with deficiency of three blood cell types. People who are suffering from this kind of disease have a higher risk of infection, bleeding and they are usually pale and feeling fatigue. The diagnosis is based on history, physical examination, blood count and examination of the bone marrow. Treatment of aplastic anemia includes treatment of symptoms resulting from low erythrocyte, leukocyte and platelet levels and treatment of the bone marrow dysfunction. Treatment of the bone marrow dysfunction involves taking drugs that can suppress the activity of our immune system and allogeneic transplantation.

Keywords: bone marrow,pancytopenia, allogeneic transplantation

1. UVOD

Aplastična anemija je bolest koštane srži, na razini matične hematopoetske stanice iz koje će se daljnjim sazrijevanjem i diferencijacijom razviti zreli oblici triju krvnih loza. Uslijed insuficijentne hematopoeze u koštanoj srži, u perifernoj krvi nalazimo izrazito snižen broj eritrocita, leukocita i trombocita- pancitopeniju. Uzroci ovoj bolesti su raznoliki, no u polovice bolesnika koji obole od ovog oblika anemije, uzrok ostaje nepoznat pa govorimo o tzv. idiopatskoj aplastičnoj anemiji. Bolest pogađa osobe svih životnih dobi, ali najveća incidencija uočena je u dobi od 15-24 godine.

Razlikujemo dva oblika aplastične anemije: prirođeni (kongenitalni) i stečeni oblik. Prirođeni oblik uzrokovan je različitim genetskim poremećajima te ga nalazimo u sklopu različitih stanja i sindroma kao što je primjerice Fanconijeva anemija- autosomno recesivni poremećaj u kojem je mutiran gen za enzim koji sudjeluje u popravku DNA. Osim navedenog, aplastičnu anemiju možemo naći i u nekim drugim stanjima kao što su obiteljska aplastična anemija, kongenitalna diskeratoza i retikularna disgeneza, ali su ova stanja rijetka i nisu sasvim poznata. Stečeni oblik nastaje uslijed toksičnog oštećenja srži različitim kemikalijama, lijekovima, zračenjem ili autoimunosnim mehanizmom ili zbog infiltracije koštane srži abnormalnim tkivom. Mehanizam nastanka je nepoznat, no smatra se da je u podlozi idiosinkratična reakcija tj. individualna genetska preosjetljivost koja bi objašnjavala činjenicu zašto se u pojedinaca javlja bolest nakon primjene lijeka dok kod drugih isti lijek ne izaziva nikakve promjene u smislu oštećenja koštane srži.

2. SAZRIJEVANJE I FUNKCIJA KRVNIH STANICA

Hematopoeza (grč. *haima,* krv + *poiesis,* stvaranje) je kontinuirani proces stvaranja i sazrijevanja krvnih elemenata u koštanoj srži koji se odvija tijekom cijelog života, od ranog embrionalnog razdoblja do smrti. Hematopoetska aktivnost u embriju započinje pojavom prvih krvnih otočića u mezodermu žumanjčane vreće u trećem tjednu razvoja. Krvni otočići nastaju od mezodermalnih stanica koje postaju hemangioblasti, preteče matičnih hematopoetskih stanica iz kojih će se razviti svi tipovi krvnih stanica (Langmann 2008.). Postupnim razvojem jetre, koji započinje sredinom trećeg tjedna te slezene, u petom tjednu razvoja, hematopoeza se seli u navedene organe tako da u 10. tjednu težina jetre doseže 10% težine fetusa. U drugom mjesecu razvoja, započinje okoštavanje središta ključne kosti i stvaranje koštane srži u njoj. To je razdoblje kada koštana srž postupno preuzima funkciju proizvodnje krvnih stanica zbog čega hematopoetska funkcija jetre i slezene jenjava da bi u konačnici, u vrijeme rođenja, koštana srž u potpunosti preuzela ulogu krvotvornog organa. Ponovna pojava ekstramedularne hematopoeze kod djece i odraslih implicira patološko stanje koje zahtijeva dijagnostičku obradu. Hematopoeza je složen proces koji započinje od jedne vrste ishodišnih stanica, pluripotentnih matičnih hematopoetskih stanica koje sadržavaju tri bitna obilježja ; sposobnost regeneracije, sposobnost proliferacije te sposobnost diferencijacije u sve tipove stanica u cirkulirajućoj krvi. Pluripotentna stanica diferencira se u limfatičke multipotentne stanice koje migiraju u limfne organe i mijeloične multipotentne stanice koje ostaju u koštanoj srži. Iz limfatičkih multipotentnih stanica nastaju unipotentne stanice koje stvaraju kolonije limfocita iz kojih će daljnjom diferencijacijom nastati limfoblasti, a potom i zreli limfociti. Mijeloične multipotentne stanice proliferacijom i diferencijacijom daju više unipotentnih i bipotentnih stanica koje stvaraju kolonije eritrocita, megakariocita, granulocita i monocita. Iz ovih nastaju nezrele stanice, točnije eritroblasti, megakarioblasti, mijeloblasti i monoblasti iz kojih će se razviti odgovarajuće zrele stanice.

2.1 ERITROCITI

Eritrociti su crvene krvne stanice bez jezgre, bikonkavnog oblika, promjera 7.5 mikrometara i debljine 2.6 mikrometara na rubu, a 0.8 mikrometara u središtu (Junquiera, Carniero, 2005). Ukoliko im je promjer veći od 9 mikrometara nazivaju se makrocitima, a oni promjera manjeg od 6 mikrometara mikrocitima. Nalaz eritrocita različitih veličina u krvi nazivamo anizocitozom. Bikonkavni oblik osigurava eritrocitu velik omjer površine prema volumenu, olakašavajući time izmjenu plinova (Junquiera, Carniero, 2005). Normalne vrijednosti eritrocita u krvi su od 3,86 x 1012/l do 5,08 x 1012/l za ženu i od 4,34 x 1012/l do 5,72 x 1012/l za muškarce). Postotak eritrocita u krvi nazivamo hematokritom i iznosi 41,5 - 53% za muškarce, 35,6 - 47% za žene (Vrhovac i sur 2008). Eritrociti nastaju u koštanoj srži te im životni vijek iznosi 120 dana nakon čega podliježu razgradnji u jetri i slezeni. Ishodišna stanica eritropoeze je pluripotentna matična stanica iz koje nastaju sve krvne stanice iz koje će daljnim sazrijevanjem i diferencijacijom nastati multipotentna limfatička i mijeloična stanica. Iz mijeloične potom nastaje stanica koja stvara kolonije eritrocita, a iz nje eritroblast. U stadiju eritroblasta započinje sinteza hemoglobina. Uz hemoglobin, eritroblast sadrži i druge proteine karakteristične za zreli eritrocit. Daljnim sazrijevanjem, dio stanice koji sadrži jezgru se otkine i razgradi te tako preostali dio stanice nazivamo retikulocit koji nastavlja sa sintezom hemoglobina i ostalih eritrocitnih proteina da bi se na kraju procesa eritropoeze razvio zreli oblik eritrocita sposoban za obavljanje funkcije prijenosa kisika do tkiva te uklanjanje ugljikovog dioksida iz tkiva do organa za izmjenu plinova. Eritrocit je građen od membrane koju čini lipidni dvosloj te proteini uklopljeni u nju. Unutrašnjost eritrocita čini mreža citoskeleta i hemoglobin, bjelančevina ključna za funkciju eritrocita. Proteini vezani za membranu također su bitni za ostavrivanje funkcija eritrocita. Spektrin je protein tetramer koji formira mrežu vlakana sa unutrašnje strane membrane te je preko bjelančevine aduktin vezan za filamente aktina. Spektrin i aktin čine mrežu na čitavoj unutrašnjoj površini membrane te

eritrocitu pružaju elastičnost kako bi mogao proći kroz kapilare koje su manjeg promjera samog eritrocita. Mutacije gena za spektrin mogu biti uzrokom hemolitičke anemije. Mutacija može dovesti do produkcije abnormalnog spektrina koji nije u mogućnosti vezati band 4.1, protein koji ga povezuje sa plazma membranom što mijenja oblik eritrocita iz bikonkavnog u okrugli i eritrociti postaju manje elastični. Ovo stanje se naziva sferocitozom i nasljeđuje se autosomno dominantno. Slično stanje nastaje kad je produkcija spektrina normalna, ali on ne formira tetramere nego dimere zbog čega eritrociti poprimaju eliptični oblik te ovo stanje posljedično tome nazivamo eliptocitozom. Ankirin je također bitan protein u eritrocitu koji učvršćuje mrežu citoskeleta za membranu tako što povezuje spektrin sa bandom 3, transmembranskim proteinom te istovremeno spriječava difuziju molekula band 3 unutar lipidnog dvosloja. Band 3 je neophodan za funkciju prijenosa ugljikovog dioksida iz tkiva do pluća. Glikoforin je transmembranski protein sa vanjske strane membrane koji veže ugljikohidrate. Povezan je sa mrežom citoskeleta preko prije spomenutog band 4.1. Uloga mu nije sasvim poznata. Hemoglobin koji ispunjava unutrašnjost eritrocita je bjelančevina građena od 4 globinske polipeptidne jedinice, a svaka od njih sadrži molekulu hema. Hem se sastoji od organskog dijela- protoporifirna građenog od od 4 pirolske skupine povezanih u tetrapirolski prsten i atoma željeza u središtu organskog dijela. Željezo je ključno za prijenos kisika. U deoksihemoglobinu željezo se nalazi oko 0,06 nm izvan ravnine hema, a pri oksigenaciji pomiče u ravninu protoporifirina i stvara jaku vezu sa kisikom (Stryer 1991). Ove strukturne promjene unutar jedne podjedinice prenose se na preostale podjedinice preko dodirnih površina što olakšava daljnje vezanje kisika na ostale podjedinice hemoglobina. Ovakav tip vezanja nazivamo kooperativnim i omogućava da se u uvjetima gdje je visok parcijalni tlak kisika kao što je u plućima pluća, hemoglobin zasićuje kisikom dok u uvjetima niskog parcijalnog tlaka kisika kao što su mišići i drugi organi otpušta kisik. Polipeptidne jedinice hemoglobina podliježu promjenama tijekom razvoja. Naime, kod fetusa i dojenčadi

do 6. mjeseca razvoja prisutan je fetalni hemoglobin koji sadrži dva alfa i dva gama polipeptidna lanca koji omogućuju jače vezanje i otpuštanje kisika u tkiva. Razlog tome je smanjena koncentracija kisika intrauterino kojoj su fetusi izloženi tijekom svog razvoja. Postpuno nakon 6. mjeseca po rođenju, fetalni hemoglobin se zamjenjuje adultnim koji je građen od dvije alfa i dvije beta podjedinice kod većine odraslih osoba. 2-3% populacije ima podjedinice građene od dvije alfa i dvije delta podjedinice. U šupljini između podjedinica nalazi se molekula 2,3-bisfosfoglicerata, koja stabilizira strukturu i smanjuje afinitet hemoglobina za kisik (Stryer 1991). Ova molekula je bitna za prilagodbu organizma pri izloženosti smanjenim ili povećanim koncentracijama kisika. Fetalni hemoglobin se kasnije pojavljuje (nakon 6. mjeseca po rođenju) isključivo u patološkim stanjima. Mutacijama gena za polipeptidne lance nastaju bolesti od koji je najpoznatija srpasta anemija. U srpastoj anemiji mutiran je gen beta lanac zbog čega na šestom mjestu aminokiselina u beta lancu umjesto valina nalazimo glutaminsku kiselinu. Ovo stanje rezultira promjenom oblika eritrocita iz bikonkavnog u srpasti uslijed taloženja abnormalnog hemoglobina u eritrocitu što pogoduje agregaciji eritrocita u cirkulaciji uz posljedično začepljenje malih krvnih žila i hemolize. Osim prijenosa kisika do tkiva i prijenos ugljikovog dioksida iz tkiva, hemoglobin ima još jednu bitnu funkciju, a to je regulacija acidobazne ravnoteže tj. pH vrijednosti organizma. Ugljikov dioksid koji nastaje u tkivima reakcijom karboanhidraze daje ugljikovodičnu kiselinu koja disocira na hidrogenkarbonat i vodikove ione. Kad se snizi pH krvi, smanji se i mogućnost hemoglobina da se spoji tj. ostane spojen s kisikom. Vodikovi ioni koji imaju veći afinitet za deoksihemoglobin nego za oksihemoglobin će u povećanim koncentracijama istisnuti kisik sa veznog mjesta zbog čega se on otpušta u tkiva. Vezajući vodikove ione hemoglobin spriječava znatno snižavanje pH što bi narušilo funkciju cjelokupnog organizma.

2.2 LEUKOCITI

Leukociti su bijele krvne stanice koje su odgovorne za pokretanje imunološke reakcije i obranu organizma od tijelu nepoznatih čimbenika. Odgovorne su i za alergijske reakcije kao i za različite autoimunosne bolesti. Prema vrsti zrnaca u citoplazmi i obliku jezgre dijelimo ih na granulocite (polimorfonuklearni leukociti) i agranulocite (mononuklearni leukociti). U granulocite ubrajamo neutrofile, eozinofile i bazofile, dok u agranulocite spadaju limfociti i monociti. Normalna koncentracija leukocita u krvi iznosi 6 000-10 000 po mikrolitru. Najbrojniji su neutrofili koji čine 60-70% svih leukocita, potom limfociti kojih ima 28%, monociti 5%, eozinofili 2-4% i bazofili 0.5% (Junquiera, Carniero 2005). Kao i sve krvne stanice, leukociti nastaju od pluripotentne stanice u koštanoj srži iz koje nastaje limfatička multipotentna stanica koja migrira u limfne organe te multipotentna mijeloična stanica. Iz limfatičke multipotentne stanice se razvija stanica koja stvara kolonije limfocita te daljnim sazrijevanjem i diferencijacijom nastaje limfoblast, a u konačnici i limfociti T i B. Iz mijeloične multipotentne stanice će se razviti sve ostale vrste krvnih stanica. Životni vijek granulocita traje nekoliko dana, a odumiru apoptozom u vezivnom tkivu. Agranulociti žive različito dugo, od nekoliko dana do nekoliko godina. Neutrofili su najbrojniji leukociti su stanice promjera 12-15 mikrometara, sa jezgrom podijeljenom na 2-5 režnjeva povezanih tankim tračcima kromatina i čine prvi red obrane organizma od bakterijske infekcije. Nezreli oblici neutrofila imaju nesegmentiranu jezgru (štapićasti ili band oblik) u obliku potkove te njihov povećan broj u krvi upućuje na obranu od bakterijske infekcije. Stari neutrofili imaju hipersegmentiranu jezgru, sa više od 5 režnjeva. U svojoj citoplazmi neutrofili sadrže primarna (azurofilna zrnca), sekundarna (specifična zrnca) i teracijarna, a naziv nose prema redoslijedu kojim se pojavljuju tijekom sazrijevanja. Primarna ili azurofilna zrnca sadrže kisele hidrolaze, enzime koji omogućavaju kretanje neutrofila kroz tkiva tako što razgrađuju međustaniccnu tvar. Najvažniju ulogu u tome imaju kisele fosfataze, esteraze, elastaze i

katepsin. Osim navedenih primarna zrnca sadrže i fosfolipazu koja razgrađuje fosfolipide u staničnoj membrani bakterija te enzime sa baktericidnim učinkom, a glavnu ulogu u tome imaju mijeloperoksidaze i kationski protein (defenzin). Sekundarna ili specifična zrnca sadrže dodatne baktericidne proteine, uz prije navedene enzime u primarnim zrncima, a to su lizozim, laktoferin, protein koji veže vitamin B12 (kobalofilin) te kolagenazu specifičnu za kolagen tip IV budući da bazalne membrane krvnih žila, a i mnoga epitelna tkiva sadrže ovaj tip kolagena. To im omogućuje prolaz kroz krvnožilnu stijenku (dijapedezu). Tercijarna zrnca sadrže gelatinazu i katepsin, enzime odgovorne za razgradnju međustanične tvari. Osim što sadrže zrnca sa enzimima za obranu organizma, neutrofili imaju još nekoliko važnih karakteristika od kojih ističemo kratak život (2-4 dana), pokretljivost i sposobnost kemotaksije, fagocitoze i sekrecije (izvor su slobodnih radikala kisika, produciraju arahidonsku kiselinu i druge eikozanoide te inhibitore enzima kao što su L1-antitripsin, L2-makroglobulin, ceruloplazmin itd.). Eozinofili, granulociti koji čine 2-4% svih leukocita, veličine su kao i neutrofili. Jezgra im je podijeljena na dva režnja i sadrže obilnu citoplazmu ispunjenu brojnim zrncima. Za razliku od neutrofila, sporije se kreću, ali im je životni vijek nešto duži tako da se u području upale mogu zadržati i do nekoliko tjedana. Za njih je karakterističan kristaloidni izgled zrnaca pod elektronskim mikroskopom. Kristalići unutar eozinofila nastaju kristalizacijom određenih proteina te se katkad mogu naći unutar tkiva raspadom eozinofila ili čak u iskašljaju bolesnika sa astmom ili nekom drugom plućnom bolesti u kojoj dolazi do eozionfilne infiltracije plućnog tkiva. Nazivaju se Charcot-Leydenovim kristalima. Unutar zrnaca nalaze se glavni kationski protein i eozinofilni kationski protein odgovorni za učinke na crve, ličinke i jajšca cestoda i nematoda. Katkad mogu izazvati i oštećenje normalnog epitela npr. epitela bronha). Broj eozinofila je povećan u alergijskim reakcijama, a razlog tome je histaminaza unutar zrnaca koja neutralizira učinak histamina iz bazofila i mastocita. Bazofili koji čine manje od 1% svih leukocita, promjera su

12-15 mikrometara. Jezgra im je podijeljena u nepravilne režnjiće, ali se obično slabo vidi pod mikroskopom jer je prekrivena brojnim specifičnim zrncima. Zrnca sadržavaju histamin i heparin zbog čega imaju bitnu ulogu u reakcijama preosjetljivosti zajedno sa mastocitima. Na svojoj površini imaju receptore za imunoglobulin E koji tijekom senzibilizacije osobe (prvi kontakt sa alergenom) veže imunoglobulin E da bi se nakon ponovnog izlaganja, alergen vezao za imunoglobulin E što izaziva degranulaciju bazofila i mastocita i oslobađanje sadržaja zrnaca u okolinu. Limfociti su okrugle stanice koje spadaju u skupinu agranulocita. Različite su veličine, od 6-8 mikrometara (mali limfociti) do 18 mikrometara (srednje veliki i veliki limfociti). Razlikujemo limfocite B, limfocite T i NK-stanice. Limfociti B nalaze se u koštanoj srži, limfnim čvorovima, slezeni, tonzilama i u limfatičnom tkivu pridruženom sluznicama dišnog i probavnog sustava. Čine 10-20% svih limfocita. Nakon aktivacije postaju plazma stanice i izlučuju imunoglobuline, posrednike humoralne imunosti. Limfociti T čine najveći udio limfocita, 60-70%. Također se nalaze u limfnim čvorovima, tonzilama, limfatičnom tkivu pridruženom sluznicama dišnog i probavnog sustava, timusu i slezeni. Na svojoj površini imaju T stanični receptor (TCR) kojim prepoznaju antigen predočen od strane antigen predočnih stanica u sklopu HLA sustava. Prema molekulama na površini koje su bitne za funkciju limfocita, dijelimo ih na CD4 i CD8 limfocite. Njihov omjer iznosi 2:1 (Damjanov i sur 2011). CD4 limfociti T su pomoćnički jer izlučuje citokine kojim mogu aktivirati druge stanice imunosnog sustava. CD8 limfociti nazivaju se citotoksičnim jer neposredno uništavaju stanice zaražene virusom ili tumorske stanice. CD4 limfociti dijele se dalje u dvije podskupine, a to su TH1 i TH2 limfociti. TH1 limfociti izlučuju citokine IL-2, IFN gama, TNF te time aktiviraju makrofage i urođene stanice ubojice (NK stanice). TH2 limfociti izlučuju citokine IL-4, IL-5, IL-10 te potiču humoralnu imunost. NK stanice čine 10-15% svih limfocita i nazivaju se urođenim stanicama ubojicama. Sadrže azurofilna zrnca kojima uništavaju stanice kao što su tumorske ili one zaražene virusom bez prethodne

senzibilizacije. Čine prvu liniju obrane organizma. Osim limfocita, u skupinu agranulocita ubrajamo i monocite. Monociti su po brojnosti na 3. mjestu (5% svih leukocita). Veličine su 12-20 mikrometara sa ekscentrično smještenom jezgrom koja je ovalnog, potkovastog ili bubrežastog oblika. Nastaju u koštanoj srži, nakon čega ulaze u cirkulaciju gdje prežive oko tjedan dana, a potom prelaze u tkiva i postaju makrofazi (histiociti). Dolaskom u tkiva preuzimaju funkciju neutrofila. Za razliku od neutrofila, kreću se dosta sporije zbog čega kasnije i stižu na mjesto upale zbog čega imaju bitnu ulogu u kroničnoj upali, zatim mogu fagocitirati znatno veće čestice od neutrofila (neutrofili zato nose naziv i mikrofaga) i sudjeluju u imunoreakcijama. Izlučuju biološki aktivne tvari koje mogu aktivirati druge makrofage, limfocite i ostale stanice. Među njima su najvažniji citokini (IL-1, IL-2, TNF-L), enzimi (serinske proteaze, kolagenaze, hidrolitične fosfataze), čimbenici rasta (FGF- čimbenik rasta fibroblasta, PDGF- čimbenik aktivacije podrijetlom iz trombocita), lipidni posrednici upale (PAF-čimbenik aktivacije trombocita, derivati arahidonske kiseline), proteini zgrušavanja krvi (trombin i aktivator plazminogena) te slobodni radikali (superoksid i dušikov oksid). Funkcije ovih stanica su endocitoza kojom unose antigene u svoju citoplazmu, egzocitoza i sekrecija kojom izlučuju tvari u okolinu te brojne kordinacijske i regulacijske funkcije.

2.3 TROMBOCITI

Trombociti su krvne pločice bez jezgre. Promjer im iznosi 2-4 mikrometara, a životni vijek oko 10 dana. Nastaju u koštanoj srži odvajanjem dijelova citoplazme megakariocita. Normalna koncentracija u krvi je 200 000-400 000 po mikrolitru krvi. Sadrže staničnu membranu, brojna zrnca u citoplazmi, vlakna citoskeleta, glikogen i mithondrije. Stanična membrana im je izvana obložena glikoproteinima i glikolipidima koji vrše funkciju receptora i adhezijskih molekula. Elektronskim mikroskopom uočavaju se i brojne invaginacije na membrani kroz koje trombociti ispuštaju u okolinu sadržaj svojih zrnaca. Postoje tri vrste zrnaca u trombocitima; alfa, delta i lambda zrnca. Alfa zrnca sadrže fibrinogen i ostale faktore koagulacije, PDGF i brojne medijatore upale, dok delta zrnca koja se još nazivaju i gustim zrncima sadržavaju biogene amine, ADP (adenozin fosfat) i glavno su spremište ioniziranog kalcija. Lambda zrnca su zapravo lizosomi ispunjeni hidrolitičkim enzimima. Vlakna citoskeleta omogućuju degranulaciju trombocita, a mitohondriji i glikogen neophodni su za dobivanje energije. Glavne funkcije trombocita su zgrušavanje krvi, vazokonstrikcija, povećanje propusnosti stijenke krvnih žila, kemotaksija, angiogeneza i fibrinogeneza. Zgrušavanje krvi omogućuju fibrinogen i faktori koagulacije pohranjeni u alfa zrncima. Serotonin i tromboksan A2 koji se oslobađaju degranulacijom alfa i delta zrnaca potiču kontrakciju glatkih mišića u stijenci oštećenih krvnih žila te tako dovode do vazokonstrikcije. Povećana propusnost krvnih žila posljedica je izlučivanja serotonina i čimbenika aktivacije trombocita (PAF-platelet activating factor) koji uzrokuju kontrakciju endotelnih stanica čime se povećavaju međustanični prostori. Kemotaktični učinak, prije svega na leukocite omogućuju PAF, leukotrieni i fragmenti nastali aktivacijom komplementa dok brojni čimbenici rasta kao PDGF (faktor rasta podrijetlom iz trombocita), EGF(epidermalni faktor rasta) i FGF (čimbenik rasta fibroblasta) stimuliraju stvaranje krvnih žila i odlaganje kolagena u području rane.

3. UZROCI I PODJELA ANEMIJA

Anemija je stanje smanjenog broja eritrocita ili smanjene koncentracije hemoglobina. Uslijed njihovog smanjena, tkiva ne dobivaju dovoljnu količinu kisika što se očituje u kliničkoj slici. Blage anemije ne moraju imati izraženu kliničku sliku, dok je kod težih redovita pojava bljedoće kože i sluznica, umaranja, glavobolje, ubrzanog disanja te palpitacija. Ubrzano disanje i palpitacije su način prilagođavanja organizma smanjenoj koncentraciji kisika. Hipoksija je glavni pokretač tahipneje i tahikardije kojima tijelo nastoji povećati dotok kisika u tkiva. Prisutna je i vazokonstrikcija na periferiji odnosno u koži, sluznicama i mišićima kojom se postiže centralizacija krvotoka da bi se vitalni organi opskrbili dovoljnom koncentracijom kisika. To je ujedno i glavni razlog bljedoće kože i sluznica. Razlikujemo morfološku podjelu anemija i podjelu prema patofiziološkim mehanizmima. Morfološka podjela uzima u obzir prosječni volumen eritrocita- MCV izražen u femtolitrima (fL) i težinu hemoglobina u prosječnom eritrocitu- MCH. Ukoliko MCV iznosi od 75-100 fL riječ je o normocitnim anemijama. MCV iznad 100 fL su makrocitne, a ispod 75 fL mikrocitne anemije (Mardešić i sur. 2003). Prema MCH-u anemije dijelimo u normokromne i hipokromne. Prema patofiziološkim mehanizmima razlikujemo dvije skupine anemija: anemije zbog poremećaja u proizvodnji eritrocita ili hemoglobina i anemije zbog ubrzane razgradnje ili gubitka eritrocita.

3.1 ANEMIJE ZBOG POREMEĆAJA U PROZVODNJI ERITROCITA ILI HEMOGLOBINA

Ov skupinu anemija možemo svrstati u tri podskupine: anemije zbog malog broja matičnih stanica, zbog nedovoljne prozvodnje eritrocita uz normalan broj matičnih stanica ili zbog nedostatka specifičnih faktora potrebnih za sazrijevanje i diferencijaciju krvnih stanica. Premalen broj matičnih stanica nalazimo kod prirođene hipoplastične anemije (Diamond-Blackfan) koja se nasljeđuje familijarno ili se javlja sporadično. To je bolest usmjerene

matične stanice za eritrocitopoezu pa je u perifernoj krvi prisutna normocitna normokromna anemija uz normalan broj leukocita i trombocita te povišeno željezo koje se nije ugradilo u eritrocite. U punktatu koštane srži također se nalazi mali broj stanica crvene krvne loze. Stanje se liječi kortikosteroidima uz povremene transfuzije eritrocitnih koncentrata. Moguća je hemosideroza- taloženje željeza u jetru i slezenu što uzrokuje njihovo povećanje. U ovu podskupinu bolesti možemo svrstati i prirođene aplastične anemije u kojima je prisutna aplazija koštane srži radi nekog genetskog uzroka. Za razliku od izolirane aplazije crvene loze, u prirođenim aplastičnim anemijama zahvaćene su se sve tri krvne loze. Važno je napomenuti da kod dojenčadi između 2. i 3. mjeseca normalno prisutna anemija tzv. trimenonska redukcija hemoglobina ili fiziološka anemija dojenčadi koja se pojavljuje iz više razloga. Prvi razlog tome je veća koncentracija kisika u krvi nakon rođenja nego tijekom fetalnog razdoblja. Posljedično tome izlučuje se manje eritropoetina, hormon koji nastaje u bubrezima, a bitan je za sazrijevanje stanica crvene krvne loze. Drugi razlog ovome jest životni vijek eritrocita fetusa koji je dosta kraći i iznosi 60-70 dana za razliku od eritrocita koji nastaju poslije rođenja kada im životni vijek traje 120 dana. Osim navedenog, volumen krvi se povećava u prvim mjesecima života dok je broj eritrocita smanjen iz prije navedenih razloga, a to dovodi do hemodilucije. Anemije zbog nedovoljne proizvodnje crvenih krvnih stanica unatoč normalnom broju matičnih stanica se javljaju kod tumora, upala, infekcija i raznih kroničnih bolesti. Razlog ovome nije sasvim poznat, no pretpostavlja se da je makrofazima uslijed reakcije na antigen smanjena sposobnost prijenosa željeza eritroblastima. Kao posljedica pojačane aktivnosti makrofaga i životni vijek eritrocita je kraći. Laboratorijski nalazi ovih anemija slični su nalazima sideropenične anemije, anemije zbog nedostatka željeza. Broj eritrocita i retikulocita je snižen, kao i hemoglobin, serumsko željezo i TIBC- kapacitete vezanja željeza. No ono što je karakteristično za ove anemije, a to ih razlikuje od sideropeničnih jest povišena razina feritina u serumu. Anemije koje nastaju zbog nedostatka

specifičnih faktora jesu megaloblastične te mikrocitne anemije. Megaloblastične anemije nastaju zbog nedostatka folne kiseline ili vitamina B12. To su faktori bitni za sintezu DNA. MCV kod ovih anemija je iznad 100 fL pa je riječ o makrocitnim anemijama. U srži i perifernoj krvi nalazimo velike eritrocite-megaloblaste. Nedostatak folne kiseline nastaje u stanjima neodgovarajuće prehrane dojenčadi, posebice ako se dojenče hrani kozjim mlijekom koje sadrži znatno manje količine folne kiseline u odnosu na majčino, kravlje i prikladne tvorničke pripravke i u sindromu malapsorpcije (npr. celijakija). Primjena određenih lijekova u djece kao što su antikonvulzivi fenobarbiton, fenitoin ili primidon mogu ometati apsorpciju folne kiseline u crijevima ili pojedini lijekovi kao što su kotrimoksazol ili pirimetamin mogu utjecati na metabolizam folata u stanici te izazvati megaloblastičnu anemiju. Nalaz krvi kod ovih pacijenata pokazuje povećane eritrocite, promjera većeg od 8 mikrometara koje nazivamo megalocitima. Broj retikulocita je malen, a koštana srž hipercelularna, ispunjena nezrelim stanicama crvene krvne loze-megaloblastima. Razina folata je niska, dok je razina željeza visoka jer se ne ugrađuje u hemoglobin. Liječenje se provodi primjenom folne kiseline u oralnom ili parenteralnom obliku. Megaloblastična anemija zbog nedostatka vitamina B12 nastaje u stanjima kada je smanjeno izlučivanje unutranjeg čimbenika-glikoproteina koji veže vitamin B12 u želucu i omogućuje njegovu apsorpciju u tankom crijevu. Dok je kod odraslih i adolescenata česti uzrok ovome atrofija želučane sluznice, kod djece manjak vitamina B12 najčešće je uzrokovan autoimunosnim mehanizmima. Također, uslijed resekcije velikog dijela tankog crijeva apsorpcija može biti smanjena. Kronične crijevne bolesti, obilna crijevna flora kod divertikuloze i crijevnih duplikatura mogu biti uzrokom ragradnje kompleksa vitamina B12 i unutrašnjeg čimbenika zbog čega je njegova apsorpcija smanjena. Anemija zbog manjka vitamina B12 dokazuje se Schillingovim testom, a test se izvodi tako da se per os daje radioaktivno obilježeni vitamin B12 te se prati njegova apsorpcija u tankom crijevu. Liječenje se provodi primjenom vitamina u parenteralno, a kod obilne crijevne flore mogu se dati

antibiotici koji će je reducirati. Uz megaloblastičnu anemiju, u skupinu anemija zbog nedostatka specifični faktora ubrajamo i sideropeničnu koja je ujedno i najčešća anemija dječje dobi. Sideropenična anemija nastaje zbog manjka željeza, najčešće zbog nedovoljnog unosa hranom. Osim nedovoljnog unosa prehranom, mogući uzroci su i poremećaj apsorpcije, povećane potrebe (kod djece uzrokovane rastom i razvojem) i gubitak željeza zbog krvarenja. Simptomi koji se javljaju kod sideropenične anemije su bljedoća, razdražljivost, gubitak teka i zaostajanje u razvoju. Koža i vidljive sluznice su blijede, nokti i kosa krhki. Katkad se jvalja pika sindrom kada dijete stavlja u usta tvari koje nisu jestive. U statusu ovih pacijenata može se palpirati povećana slezena te čuti sistolički šum nad srcem. Nalaz krvi pokazuje normalan ili snižen broj eritrocita uz smanjenu količinu hemoglobina. Eritrociti su na razmazu krvi maleni i svijetli (hipokromazija), nejednake veličine (anizocitoza), različite obojenosti (polikromazija). Središte im je svijetlije obojeno od periferije pa imaju prstenasti izgled (anulociti). Broj retikulocita je normalan ili povećan, dok je željezo sniženo. TIBC i UIBC su povišeni , a zasićenost kapaciteta vezanja željeza ispod 15% (Mardešić i sur. 2003). Broj leukocita i trombocita može biti povećan ili smanjen. Liječenje se provodi primjenom soli fero-željeza (klorid, sulfat, glukonat, fumarat) peroralno obično u kombinaciji sa askorbinskom kiselinom (vitamin C) koja pospješuje apsorpciju željeza.

3.2 ANEMIJE ZBOG UBRZANE RAZGRADNJE ILI GUBITKA ERITROCITA

Anemije zbog ubrzane razgradnje mogu nastati zbog unutarnjeg nedostatka eritrocita ili zbog djelovanja vanjskih faktora. Unutarnji nedostatci se mogu očitovati kao defekti eritrocitne membrane, nedostatak enzima ili kao poremećaj u sintezi ili strukturi hemoglobina. Defekti eritrocitne membrane su sferocitoza, eliptocitoza, stomatocitoza i paroksizmalna noćna hemoglobinurija. Sferocitoza nastaje zbog mutacije gena za spektrin, a nasljeđuje se

autosomno dominantno. Spektrin je protein tetramer koji formira mrežu vlakana sa unutrašnje strane membrane eritrocita te je preko bjelančevine aduktin vezan za filamente aktina. Spektrin i aktin čine mrežu na čitavoj unutrašnjoj površini membrane te eritrocitu pružaju elastičnost kako bi mogao proći kroz kapilare koje su manjeg promjera samog eritrocita. Mutacija može dovesti do produkcije abnormalnog spektrina koji nije u mogućnosti vezati band 4.1, protein koji ga povezuje sa plazma membranom što mijenja oblik eritrocita iz bikonkavnog u okrugli i eritrociti postaju manje elastični. Osim toga, propusnost membrane za ione natrija je povećana zbog čega sferociti troše više ATP-a da bi održali ionski gradijent pa im je vijek znatno kraći. Slezena se povećava jer joj se pojačava aktivnost uslijed uklanjanja defektnih sferocita. Pacijenti s ovom mutacijom imaju mikrocitnu anemiju, povišeni MCHC, retikulocitozu, a na razmazu krvi vidljiv je karakterističan sferocitni oblik eritrocita. Slezena je obično povećana uz prisutnost blage ili umjerene žutice. Moguće je i formiranje žučnih kamenaca. Dijagnoza se postavlja testom osmotske rezistencije eritrocita koja je u sferocitozi smanjena. Liječenje uključuje splenektomiju koja se vrši kada dijete napuni 5-6 godina uz preoperativno cijepljenje polivalentnom pneumokoknom vakcinom te intervenciju u hemolitičkim ili aplastičnim krizama koje se mogu razviti kod ovih pacijenata uslijed virusne infekcije, traume ili kirurpkog zahvata. Slično stanje nastaje kad je produkcija spektrina normalna, ali on ne formira tetramere nego dimere zbog čega eritrociti poprimaju eliptični oblik te ovo stanje posljedično tome nazivamo eliptocitozom. Stomatocitoza također je nasljedna hemolitička anemija u kojoj su eritrociti nabrekli, hipokromni, nalik kupici. Na krvnom razmazu umjesto okruglog središnjeg prosvijetljenja imaju pukotinu nalik ustima (stomatocitoza prema grč. stoma-usta) (Junquiera, Carniero 2005). Paroksizmalna noćna hemoglobinurija je klonalna bolest krvotvorne matične stanice kod koje se zbog manjkave bjelančevine u membrani krvnih stanica- glikozilfosfatidilinozitola povećava osjetljivost krvnih stanica na djelovanje komplementa. Zahvaćene su sve tri loze pa vrlo često ova bolest

prelazi u aplastičnu anemiju. Stanje se pogoršava noću kada je produkcija manje vrijednih stanica pojačana te u stanjima koja dovode do aktivacije komplementa kao što stres, infekcije, kirurški zahvati, traume, transfuzije. Komplement može vezanjem na trombocite potaknuti agregaciju te dovesti do tromboze krvnih žila. Dijagnoza se postavlja hemolizom u zakiseljenom serumu (Hamov test) te nalazom hemoglobina i hemosiderina u urinu. Protočnom citometrijom dokazujemo nedostatak specifičnih proteina na membrani eritrocita. Liječenje se provodi nadoknadom željeza, transfuzijama eritrocita uz antiagregacijsku terapiju. Dobri rezultati postižu se alogenom transplantacijom. Najčešći enzimski defekt u eritrocitima je defekt glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G-6-PD). U ovoj bolesti mutiran je gen za enzim G-6-PD koji se nalazi na X kromosomu. Enzim je bitan za redukciju glutation u njegov aktivni oblik koji ima antioksidativni učinak te štiti eritrocite od djelovanja slobodnih radikala. Bolest je uglavnom proširena među mediteranskim narodima. Funkcija mladih eritrocita nije narušena, dok kod starih zbog djelovanja radikala dolazi do hemolize, oksidacije, denaturacije i precipitacije hemoglobina u eritrocitu u obliku Heinzovih tjelešaca. Faktori koji pogoršavaju stanje su infekcija, lijekovi i prehrana velikozrnatim bobom (favizam). Od simptoma javljaju se žutica, opće loše stanje, umor, bolovi u leđima. Mokraća je u takve djece tamne boje. Za postavljanje dijagnoze od velike važnosti je anamneza, krvni nalazi koji za vrijeme hemolitičke krize pokazuju smanjene razine eritrocita i hemoglobina u perifernoj krvi i porast razine hemoglobina i bilirubina u serumu. Na razmazu krvi uočavaju se Heinzova tjelešca na membrani eritrocita. Definitivna dijagnoza postavlja se laboratorijskim testom kojim dokazujemo smanjenu aktivnost G-6-PD u eritrocitu. Liječnje se provodi transfuzijama eritrocita u hemolitičkoj krizi te održavanjem dobre diureze zbog prisutne hemoglobinurije. Potrebno je izbjegavati predisponirajuće faktore. Lijekovi koji mogu pogoršati stanje su uroantiseptici furazolidin, nadliksična kiselina, nitrofurantoin te fenilhidrazon, primakin, sulfacetamid i sulfmetoksazol. Od poremećaja u strukturi ili sintezi

hemoglobina najčešće su srpasta anemija (drepanocitoza) i talasemije. U srpastoj anemiji mutiran je gen beta lanac zbog čega na šestom mjestu aminokiselina u beta lancu umjesto valina nalazimo glutaminsku kiselinu. Ovo stanje rezultira promjenom oblika eritrocita iz bikonkavnog u srpasti uslijed taloženja abnormalnog hemoglobina u eritrocitu što pogoduje agregaciji eritrocita u cirkulaciji uz posljedično začepljenje malih krvnih žila i hemolize. Prvi simptomi bolesti javljaju se oko trećeg mjeseca života kada se fetalni hemoglobin zamijeni adultnim koji je abnormalan, a očituju se bolnim krizama uzrokovanih začepljenjem malih krvnih žila. Kod dojenčadi javljaju se bolne otekline prstiju, šaka i stopala. Osim bolova u kostima zbog mikroinfarkta, javljaju se i bolovi u trbuhu, prsima, leđima uz cerebralne simptome. Infekcija, stres, zahvati su provocirajući faktor za bolne krize. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, anamneze, krvnog nalaza koji pokazuje smanjenu koncentraciju hemoglobina te povišene retikulocite i krvnog razmaza koji pokazuje karakterističan izgled eritrocita koji su gledani ploštimice imaju izgled mete, dok postrance izgledaju poput srpa. Definitivna dijagnoza postavlja se elektroforezom hemoglobina. Bolest se liječi analgeticima, transfuzijama eritocita te pravodobnom promjenom anitbiotske terapije kako bi se spriječio razvoj hemolitičke krize. U težim oblicim u obzir dolazi i transplanatcija koštane srži. Talasemije su skupina nasljednih bolesti kod kojih je poremećena sinteza alfa ili beta lanca hemoglobina tako da razlikujemo alfa i beta talasemije. Sinteza može biti smanjena ili se može raditi o potpunom manjku. Kod alfa talasemija prisutna je delecija jednog ili svih četiri alfa globinskih gena. Nedostatak sva četiri gena za alfa lanac očituje se fetalnim hidropsom. Prisutna je teška anemija, edem, eritroblastoza, hepatosplenomegalija te vrlo često nastupa intrauterina smrt. Hemoglobinopatija H je stanje zbog delecije tri gena za lafa lanac i zahtijeva periodične transfuzije krvi. Alfa talasemija minor uzrokovana je delecijom dvaju, a stanje nosioca delecijom jednog gena za alfa lanac. Ovakvi pacijenti obično su bez simptoma. Kod beta talasemija, za razliku od alfa, prisutna je točkasta mutacija gena za beta lanac.

Ukoliko je osoba homozigot stanje se naziva talasemijom major (Cooleyeva anemija) i takvi pacijenti ne mogu preživjeti bez čestih transfuzija krvi. Zaostaju u razvoju, imaju anemiju, žuticu, splenomegaliju, a nerijetko i hemokromatozu zbog učestalih transfuzija krvi. Talasemija minor (Cooleyeva greška) naziv je za heterozigotno stanje u kojem su pacijenti obično bez simptoma. U tom stanju jedan je gen za beta lanac normalan, dok je drugi mutiran, ali sinteza lanca nije potpuno obustavljena nego je samo smanjena. Za razliku od talasemije minor, intermedijarna talasemija koja je također heterozigotno stanje očituje se teškom anemijom. U intermedijarnoj talasemiji jedan je gen normalan, dok je drugi mutiran što rezultira potpunim manjkom beta lanca. Laboratorijski nalazi kod talasemija pokazuju sniženu razinu eritrocita, nizak MCH, nizak MCV te retikulocitozu. Na krvnom razmazu vide se hipokromni mikrociti nalik na metu sa anizocitozom. Definitivna dijagnoza postavlja se elektroforezom hemoglobina. U ovu veliku skupinu anemija zbog ubrzane razgradnje ili gubitka eritrocita, ubrajamo i anemije nastale zbog djelovanja vanjskih faktora, a najčešće su to toksični učinak kemikalija, lijekova, mikroorganizama, ali i imunohemolitičke anemije. Najčešća imunohemolitička anemija je fetalna eritroblastoza ili hemolitička bolest novorođenčadi, a nastaje zbog inkompatibilnosti trudnice i ploda u Rh ili AB sustavu. U ovom stanju kada je majka Rh negativna, a dijete Rh pozitivno može doći do stvaranje i transplacentarnog prijenosa protutijela majke na fetalne eritrocite. Prva trudnoća u većini slučajeva protekne uredno jer majka nije senzbilizirana. Osim toga stvaraju se protutijela razreda IgM koja ne prolaze placentu. Svaka iduća trudnoća ima viši rizik od razvoja bolesti jer je majka senzbilizirana i stvara protutijela razreda IgG koja prolaze placentu. Težina kliničke slike ovisi o stupnju senzibilarnosti majke. Najblaži oblik je novorođenačka anemija, a teži oblici su icterus gravum neonatorum i još teži fetalni hidrops. Uslijed anemije, koštana srž nastoji nadoknaditi uništene eritrocite te u krv otpušta nezrele eritroblaste po čemu bolest nosi naziv. Danas se ovo stanje rijetko viđa jer se kod svih žena radi probir na krvnu grupu i

Rh faktor. Ukoliko rizik od fetalne eritroblastoze postoji majka prima pripravak anti-Rh(D)-imunoglobulina u 28.tjednu gestacije i ponovno unutar 72 sata poslije poroda prvog i svakog idućeg Rh pozitivnog djeteta. Imunohemolitičke anemije mogu nastati i kod primjene određenih lijekova, kod interkurentnih infekcija ili autoimunih poremećaja. Uzrokovane su toplim ili hladnim protutijelima. Kod anemije koju uzrokuju topla protutijela reakcija se dvija na 37 °C. Mogu se javiti sekundarno kod nekih drugih bolesti kao što su Hodgkinov limfom, non Hodgkinov limfom, lupus eritrematodes i imunodeficijentna stanja. Protutijela su razreda IgG. U kliničkoj slici ovih pacijenata prisutna je vrtoglavica, slabost, febrilitet, hepatosplenomegalija, limfadenopatija i ikterus. Laboratorijski nalazi pokazuju anemiju, retikulocitozu, hiperbilirubinemiju. Dijagnoza se postavlja direktnim Coombsovim testom pri 37 °C kojim dokazujemo prisutnost protutijela na eritrocitnoj površini. Imunohemolitička anemija uzrokovana hladnim protutijelima posredovana je imunoglobulinima razreda IgM. Liječenje je simptomatsko, prilagođava se individualno, a u obzir dolaze transfuzija eritrocita, kortikosteroidi, citostatici i plazmfereza. Reakcija se odvija na temperaturi od 32°C. Može se javiti sekundarno, u sklopu nekih drugih bolesti kao što su kronična limfocitna leukemija i non Hodgkinov limfom. Kako se reakcija odvija na nižoj temperaturi zahvaćene su uglavnom okrajine na kojima se uočavaju akrocijanoza i trofičke promjene. Prisutna je anemija, febrilitet, bolovi u okrajinama te hemoglobinurija. Laboratorijski nalazi isti su kao i Kod anemije koju uzrokuju topla protutijela. Dijagnoza se postavlja indirektnim Coombsovim testom kojim se detektiraju protutijela u serumu nevezana za eritrocite. Stanje se liječi mirovanjem, utopljavanjem okrajina, kortikosterodima, a u akutnom napadaju plazmaferezom.

4. PRIROĐENE I STEČENE APLASTIČNE ANEMIJE KOD DJECE

Aplastična anemija je bolest koštane srži, na razini matične hematopoetske stanice iz koje će se daljnjim sazrijevanjem i diferencijacijom razviti zreli oblici triju krvnih loza. Radi se o normocitno-normokromnoj anemiji sa izraženom trombocitopenijom i leukocitopenijom. Uzrok ovo vrsti anemije je raznolik. Bolest se može kao posljedica mutacije određenih gena kada se očituje u ranoj životnoj dobi ili kasnije, što je znatno češće, nakon infekcije, uzimanja određenih lijekova, izlaganja kemikalijama ili zbog zračenja uslijed liječenja neke maligne bolesti. Mehanizam nastanka stečene aplastične anemije nije sasvim poznat, ali smatra se da je u podlozi bolesti idiosinkrazija tj. nepredvidljiva reakcija pojedinca. Prirođene aplastične anemije često se javljaju u sklopu nekih genetskih poremećaja gdje nije zahvaćena isključivo koštana srž nego i drugi organski sustavi. Primjer je Fanconijeva anemija, autosomno-recesivni poremećaj sa promjenjivom penetracijom koja je posljedica djelovanja vanjskih i hereditarnih faktora, u kojem je mutiran gen za enzim koji sudjeluje u popravku DNA. Uz aplastičnu anemiju, osobe oboljele od ove bolesti niskog su rasta, tamnije pigmenitirane kože, male glave sa mikrooftalmijom te uz to imaju bubrežne, srčane mane i aplaziju radijusa. Prvi simptomi aplastične anemije javljaju se oko druge godine života, ali moguće je i kasnije. Očituju se potkožnom krvarenjima kao posljedica trombocitopenije, a potom i simptomima anemije i leukocitopenije. Krvna slika ovakvih pacijenata pokazuje jako nisku razinu svih triju krvnih loza kao i nalazi punkcije koštane srži koji pokazuju hipocelularnost. Fetalni hemoglobin je u serumu povišen do 15%. Pacijente sa ovakvim nalazima potrebno je testirati na genetske poremećaje što se danas vrši citogenetičkim metodama, posebice ako uz aplastičnu anemiju imaju izražene još neke gore navedene simptome drugih organskih sustava. Pacijenti sa Fanconijevom anemijom liječe se kortikosteroidima peroralno te primjenom androgenih hormona. Po potrebi, ovisno o kliničkom stanju pacijenta, indicirane su transfuzije eritrocitnh i trombocitnih pripravaka te antibiotici. Transplantacijom koštane srži od srodnog HLA podudarnog davatelja postižu se najbolji rezultati. Ove osobe imaju

povećani rizik od obolijevanja od akutne mijeloidne leukemije. Osim Fanconijeve anemije, aplastičnu anemiju nalazimo i u nekim drugim manje poznatim stanjima kao što su su obiteljska aplastična anemija, kongenitalna diskeratoza i retikularna disgeneza. Stečene aplastične anemije mogu biti posljedica toksičnog djelovanja lijekova, kemikalija, virusnih infekcija i zračenja na koštanu srž, ali mogu nastati i uslijed infiltracije koštane srži abnormalnim tkivom. Lijekovi kod kojih je zabilježena aplastična anemija nakon njihove primjene su kloramfenikol, sulfonamidi, pojedini antiepileptici i antineoplastični lijekovi. Kemikalije koje mogu dovesti do oštećenja koštane srži su benzen i druga organska otapala, insekticidi i pesticidi. Stupanj oštećenja koštane srži ramjeran je količini štetne tvari i/ili trajanju izloženosti (Mardešić i sur. 2003). Bitan faktor je i indvidualna preosjetljivost što bi objašnjavalo zašto se nakon kratkotrajne izloženosti malim dozama kod pojedinaca javlja bolest, dok su kod nekih potrebne veće doze i duža izloženost da bi se bolest razvila. Virusne infekcije nakon kojih se aplastična anemija javila, zabilježene su kod infekcija virusom hepatitisa, parvovirusnih infekcija i infektivne mononukleoze. Još uvijek nije poznato je li riječ o direktnom učinku virusa na koštanu srž ili o reakciji imunološkog sustava koji u obrani organizma od infektivnog agensa ima učinak na koštanu srž. Aplastična anemija može se razviti i kod osoba oboljelih od drugih bolesti u kojima je normalno tkivo potisnuto abnormalnim kao što su abnormalno koštano tkivo u osteopetrozi, abnormalno vezivo u mijelofibrozi ili kod nekih malignih kao što su leukemija i neuroblastom gdje oštećenje nastaje ili zbog zračenja ili uslijed infiltracije koštane srži zloćudnim stanicama. Pancitopenija kod ovih pacijenata javlja se postupno uz kompenzatornu hiperplaziju jetre i slezene. U djece sa osteopetrozom javljaju se i smetnje vida, sluha i ravnoteže zbog pritiska na moždane živce u koštanom kanalu. Dijagnoza stečene aplastične anemije postavlja se anamnezom, fizikalnim pregledom, laboratorijskim nalazima i pregledom koštane srži. Anamnezom treba obuhvatiti pitanja o mogućim čimbenicima rizika kojima je osoba bila izložena, a fizikalnim

pregledom utvrđujemo postojanje simptoma koji proizlaze iz niske razine triju krvnih loza. Laboratorijski nalazi krvi kod aplastične anemije pokazuju nisku razinu eritrocita, leukocita, ponajprije granulocita i nisku razinu trombocita. Anemija je normocitno-normokromna, ponekad granično makrocitna. Retikulociti su sniženi ili ih uopće nema, dok je serumsko željezo povišeno. Punkcijom koštane srži postavlja se definitivna dijagnoza, a ona kod aplastične anemije pokazuje hipocelularnost ili acelularnost. Diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir čista aplazija eritroctine loze gdje je prisutna normocitna anemija, retikulocitopenija i hipersideremija, ali je broj leukocita i trombocita uredan.

5. LIJEČENJE PRIROĐENIH I STEČENIH APLASTIČNIH ANEMIJA U DJECE

Pancitopenija je po život opasno stanje koje zahtijeva hitnu intervenciju. Liječenje ovakvog stanja uključuje transfuziju eritrocitnih i trombocitnih pripravaka, primjenu antibiotika kako bi se suzbila mogućnost razvoja bakterijske i gljivične infekcije, a po potrebi i primjenu antivirusnih lijekova, zatim primjenu imunosupresivnih lijekova kao što su kortikosteroidi, ciklosporin i antilimfocitni globulin. Presađivanjem koštane srži alogenom transplantacijom tj. uzimanjem koštane srži od srodnog davatelja, a najčešće su to braća i sestre oboljelih osoba, postižu se jako dobri rezultati. No, ovaj način liječenja najčešće se primjenjuje u slučajevima kad se pacijent ne oporavlja na primjenu potpornog liječenja. Pacijenti sa stečenim aplastičnim anemijama u većini slučajeva bolje reagiraju na potporno liječenje od onih koji obole od kongenitalnog oblika.

Budući da kod pacijenata sa aplastičnom anemijom postoji eritrocitopenija, snižena razina eritrocita u krvi, tkiva i organi ne dobivaju dovoljnu količinu kisika koja je nužna za njihov rad. Trombocitopenija, snižena razina trombocita u krvi, povećava rizik od krvarenja koje se može manifestirati kao krvarenja u kožu i sluznice. Stoga je nadoknada eritrocita i trombocita od životne važnosti. Jedan eritrocitni pripravak (250-350 mL) povisuje hemoglobin za 10g/L dok jedna doza koncentrata trombocita povisuje broj trombocita za 20-30 000 po litri (Grčević 2006). Primjena eritrocitnih i trombocitnih pripravaka procjenuje se individualno, ovisno o stanju djeteta koje procjenjujemo anamnezom, fizikalnim pregledom i laboratorijskim pretragama krvi te o njegovoj dobi s obzirom na različite vrijednosti hemoglobina i hematokrita tijekom prvih mjeseci i godina života. Kritičnim se smatra pad vrijednosti hemoglobina ispod 70 g/L te snižene vrijednosti trombocita ispod 100 x 10^9 / L. Transfuzija pune krvi u ovakim stanjima nije indicirana. Naime, transfuzija pune krvi je opravdana

ukoliko postoji istovremeno smanjena mogućnost dopreme kisika tkivima i masovni gubitak volumena krvi primjerice kod teške traume.

Virusne infekcije kao što su hepatitis, parvovirusne infekcije te infektivna mononukleoza te uzimanje određenih lijekova poput kloramfenikola, sulfonamida, pojedinih antiepileptika te antineoplastičnih lijekova mogu u preosjetljivih pojedinaca izazvati oštećenje koštane srži. Mehanizam kojim nastaje ovo oštećenje nije poznat, no pretpostavlja se da je u podlozi autoimunosna reakcija gdje su infekcija i lijekovi okidač za aktivaciju imunološkog odgovora usmjerenog prema vlastitom tkivu. Zbog toga primjena imunosupresivnih lijekova koji će potisnuti abnormalni odgovor imunosnog sustava kod ovakvih pacijenata može biti djelotvorna. Prvu liniju terapije čine anitlimfocitni i antitimocitni globulin. Dobivaju se iz životinjskog seruma koji sadržava antitijela usmjerena protiv ljudskih limfocita i stanica timusa. Primjenjuju se u dozi od 10-20 mg/kg u 500 mL fiziološke otopine kroz 4-6 sati tijekom 10 dana (Andreis 2009). Budući da se primjenjuje životinjski serum postoji rizik od razvoja serumske bolesti. Stoga se svim pacijentima u terapiju dodaju i kortikosteroidi koji imaju imunosupresivni učinak u dozi od 40 mg/m^2 per os, jedanput dnevno tijekom 10 dana (Andreis 2009). Kortikosteroidi djeluju na razini gena. Svoje djelovanje ostvaruju tako što inhibiraju funkciju makrofaga i drugih antigen-predočnih stanica. Ciklosporin se također koristi kako bi se suprimirala reakcija imunološkog sustava. To je citostatik iz skupine kalcineurinskih inhibitora koji inibira interakciju makrofaga i limfocita T na način da blokira transkripciju gena za receptore za interleukin 1 i interleukin 2.

Najbolji rezultati liječenja aplastične anemije postižu se transplantacijom koštane srži. Prva istraživanja na području transplantacije koštane srži započeli su Donall Thomas i George Santos u SAD-u i Dirk W. van Bekkum i George Mathe' u Europi 50-ih godina 20.stoljeća. Eksperimenti su se ponajprije provodili na laboratorijskim miševima kojima je propadanje koštane srži bilo izazvano namjernim izlaganjem značajnim dozama zračenja. Potom su

koštanu srž iz skupine neozračenih miševa presadili skupini ozračenih. Eksperimenti su urodili plodom i predstavljaju značanju prekretnicu u liječenju aplastične anemije. Prva transplantacija koštane srži na čovjeku provedena je krajem 50-ih godina 20. stoljeća u SAD-u gdje ju je izveo poznati američki liječnik Donall Thomas, a radilo se o braći blizancima od kojih je jedan obolio od leukemije dok je drugi zbog identičnog genetskog materijala bio donor koštane srži oboljelom bratu čime se izbjegla reakcija presatka protiv primatelja (engl. Graft-versus host disease, GVHD). Istovremeno je u Parizu učinjena ista operacija petorici srpskih fizičara pod vodstvom poznatog francuskog onkologa George-a Mathe-a, nakon nuklerane nesreće u Institutu za nauke Vinča u Beogradu 15.10.1958. Prva alogena transplantacija koštane srži u Hrvatskoj provedena je u veljači 1983. godine u KBC-u Zagreb, a 1988. godine u ožujku i prva autologna transplantacija. Transplantacija koštane srži je proces u kojem se zdrave matične krvne stanice iz koštane srži donora prenose u oboljelu osobu-primatelja. Donor koštane srži može biti sama oboljela osoba pa govorimo o autolognoj transplantaciji, zatim jednojajčani blizanac pa je riječ o singenoj transplantaciji ili kao treća mogućnost koja je ujedno i najzastupljenija kada je donor neka treća HLA podudarna osoba – alogena transplantacija. Transplantacija teče u nekoliko faza. Prva je predtransplantacijska faza u kojoj imamo pacijenta sa indikacijom za transplantaciju te mu unutar bliže obitelji, a i šire tražimo pogodnog davatelja. Davatelj se bira prema antigenima tkivne podudarnosti tzv. HLA sustavu (engl. human leukocyte antigen). To su bjelančevine na površini antigen predočnih stanica tj. makrofaga, monocita, dendritičkih stanica te limfocita B koje vežu i prezentiraju antigen- tijelu stranu supstancu citotoksičnim i pomoćničkim limfocitima T koji posjeduju stanični receptor –TCR kojim prepoznaju antigen vezan uz HLA te se aktiviraju i posrednim i neposrednim mehanizmima sudjeluju u uništavanju tijelu stranih tvari. Iz tog razloga potrebno je naći HLA podudarnu osobu kako bi izbjegli reakcije imunološkog sustava primatelja protiv tkiva donora, ali i obratno. Najčešće su davatelji koštane srži braća i sestre

oboljelih, a šansa podudarnosti je 25% jer se geni HLA sustava nasljeđuju kodominantno tj. polovica gena potječe od majke, a druga polovica od oca. To objašnjava činjenicu da roditelji iznimno rijetko mogu biti donori svojoj djeci. Danas postoji i mogućnost da se pri porodu braće i sestara prikupe matične stanice iz krvi pupkovine koje se smrzavaju i pohranjuju za eventualnu kasniju uporabu. Nakon što je pronađen HLA podudarna osoba, slijedi priprema pacijenta za transplantaciju. Priprema uključuje primjenu imunosupresivnih lijekova-kortikosteroida i citostatika da bi potisnuli imunološku reakciju te priprema samo koštane srži zračenjem kako bi se stvorio pogodan okoliš za transplantirane matične stanice. Pri tome je važno izolirati pacijenta odnosno premjesitit ga u sterilnu jedinicu kako bi ga zaštitili od mogućih infekcija. Nakon predtransplantacijske faze slijedi transplantacijska faza. Kod alogene transplantacije uzimanje koštane srži od donora i presađivanje u primatelja vrši se isti dan. Postupak uzimanja koštane srži sastoji se od niza punkcija stražnjeg grebena ilijačne kosti do volumena od 600 do 1600 mL. Nakon obrade dobivene srži tj. stavljanja u odgovarajući medij, centrifugiranja i filtracije, srž se daje primatelju intravenski. Postupak uzimanja srži traje sat i pol te se provodi u općoj ili epiduralnoj anesteziji. Treća faza transplantacije je posttransplantacijska faza kada se primatelj postupno oporavlja te presađena koštana srž uspostavlja svoju funkciju. U idealnom slučaju, bez komplikacija, pacijent neposredno nakon dobivanja srži prolazi kroz razdoblje pancitopenije, a već u drugom tjednu uočavaju se krvotvorne stanice u koštanoj srži te porast broja krvnih stanica u perifernoj krvi. Da bi koštana srž u u potpunosti uspostavila svoju normalnu funkciju potrebno je u prosjeku 8 tjedana. Imunološka funkcija se obnavlja dosta sporije od krvotvorne. Tijekom oporavka primatelja moguć je razvoj mnogobrojnih komplikacija. Komplikacije se dijele na rane i kasne. Rane komplikacije su infekcije, posebice neposredno nakon transplantacije kada su razine svih krvnih loza niske, potom reakcija presatka protiv primatelja (engl. graft versus host disease, GVHD) koja se može očitovati unutar 60 dana od presađivanja pa govorimo o

akutnom GVHD-u ili kao kronično odbacivanje koje se može nadovezati na akutno (sekundarno kronično odbacivanje) ili se javlja unutar godine dana od transplantacije bez prethodnog akutnog odbacivanja i to najčešće unutar 100 dana. Razlog zbog kojeg nastaje reakcija presatka protiv primatelja je nepotpuna HLA podudarnost zbog čega imunokompetentne stanice u presatku reagiraju protiv stanica primatelja oštećujući pri tome najčešće kožu, sluznicu probavnog sustava te epitel žučnih vodova. Ono što razlikuje transplantaciju koštane srži od transplantacija solidnih organa upravo je reakcija presatka protiv primatelja, dok kod transplantacije solidnih organa često nailazimo na obratnu situaciju tj. reakciju primatelja protiv presatka. Razlog ovome je što solidni organi sadrže znatno manje imunokompetentnih stanica te pacijent u svojoj osnovnoj bolesti koja je razlog transplantacije nema oštećenu imunološku funkciju. U oba slučaja, reakciji presatka protiv primatelja i primatelja protiv presatka, potrebno je primjeniti imunosupresivne lijekove. Među kasne komplikacije transplantacije koštane srži ubrajamo katarktu, sekundarne zloćudne tumore, poremećaje rasta te oštećenje reproduktivnih organa.

6. ZAKLJUČAK

Aplastična anemija je stanje koje zahtijeva brzu intervenciju zbog velikog rizika od fatalnog ishoda bolesti. Pravodobno prepoznavanje ovog stanja te pravodobna i primjerena reakcija povećavaju šansu za oporavak te smanjuju šansu za nastanak komplikacija koje mogu proizaći iz snižene razine triju krvnih loza. Uzrok aplastične anemije još uvijek nije sasvim razjašnjen i predmet je brojnih istraživanja. Aplastične anemije u sklopu genetskih poremećaja nastaju mutacijom gena, ali osnovni uzrok i kao i sam mehanizam kojim mutacije nastaju nedovoljno su poznate. Kod stečenih aplastičnih anemija pretpostavlja se da je riječ o individualnoj preosjetljivosti koja bi objašnjavala zašto primjena jednog lijeka kod pojedinaca izaziva aplastičnu anemiju dok kod drugih promjena u smislu oštećenja koštane srži nema. Pri tome je važna i dužina izloženosti kao i primjenjena doza određene supstance za koju se pretpostavlja da je mogući uzrok. Individualna preosjetljivost u tome također igra bitnu ulogu. Naime, jako osjetljivi pojedinci već pri vrlo malim dozama ili prilikom kratkotrajne izloženosti mogu razvijati prve simptome i znakove bolesti, dok je pojedinim potrebna veća doza ili duža izloženost. Nažalost danas ne postoje pretrage i metode kojima se ova preosjetljivost može izmjeriti. Budući da se ne radi o alergijskim reakcijama kod pojedinaca, alergološka testiranja nisu od velike pomoći. Danas su poznati lijekovi koji se dovode u vezu sa nastankom ovog stanja pa bi ih trebalo propisivati s oprezom i ukoliko zaista postoji indikacija za njihovu primjenu. Zahvaljujući napretku medicine ovo stanje se danas može uspješno liječiti ako se pravodobno prepozna i tretira. Najbolji rezultati liječenja aplastične anemije postižu se transplantacijom koštane srži.

7. ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr.sc. Josipu Konji na uputama, savjetima i materijalima koji su mi pomogli tijekom pisanja diplomskog rada te na izdvojenom vremenu i strpljenju.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji koja je bila uz mene svih proteklih 6 godina mog fakultetskog obrazovanja te mi je svojim savjetima i podrškom bila velika motivacija i ohrabrenje u najtežim trenucima.

8. POPIS LITERATURE

Mardešić D i suradnici, Pedijatrija, Školska knjiga, Zagreb, 2003.

Sadler TW, Langmann's Medical Embriology, Školska knjiga, Zagreb, 2008. za djelo prevedeno na hrvatski jezik: Bradamante Ž, Grbeša Đ.

Junqueira LC, Carneiro J, Basic Histology, Školska knjiga, Zagreb, 2005. za djelo prevedeno na hrvatski jezik: Bradamante Ž, Kostović-Knežević Lj

Damjanov I, Jukić S, Nola M, Patologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2011.

Katzung G, Masters SB, Trevor AJ, Medicinska naklada, Zagreb, 2011. za djelo prevedeno na hrvatski jezik: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Perišić M.

Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B Interna medicina, Ljevak, Zagreb, 2008.

Petrač D i suradnici, Interna medicina, Medicinska naklada, Zagreb, 2008.

Kovač Z i suradnici, Klinička patofiziologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2013.

Stryer L, Biochemistry , Školska knjiga, Zagreb, 1991. za djelo prevedeno na hrvatski jezik: Vuk-Pavlović S, Kućan Ž

Grgičević D, Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi, Medicinska naklada, Zagreb, 2006.

Mršić Krmpotić Z, Roth A, Internistička onkologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2004.

Andreis I, Batinić D, Čulo D, Grčević F, Imunologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Monika Žepić

Datum rođenja: 25.05.1991.

Mjesto rođenja: Tuzla, BiH

Mjesto stanovanja: Zagreb

ŠKOLOVANJE I IZOBRAZBA

Fakultet: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2009.-

Srednja škola: Gimnazija Vladimira Nazora, Zadar, Hrvatska (2005.-2009.)

Osnovna škola: Osnovna škola Pakoštane, Pakoštane, Hrvatska (1997.-2004.)

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom

Poznavanje programa Microsoft Office

Vozačka dozvola; B kategorija