

©Borgis

\*Dariusz Kata<sup>1</sup>, Ewelina Lieber<sup>2</sup>, Katarzyna Duda<sup>2</sup>, Sławomira Kyrzcz-Krzemień<sup>1</sup>

## Ciężka niedokrwistość hemolityczna makroangiopatyczna u pacjentki z koarktacją aorty – opis rzadkiego przypadku i przegląd piśmiennictwa

### Severe macroangiopathic hemolytic anemia in a patient with coarctation of the aorta – presentation of a rare case and review of the literature

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Sławomira Kyrzcz-Krzemień

<sup>2</sup>Studenckie Towarzystwo Naukowe, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku,  
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice  
Opiekun Towarzystwa: prof. dr hab. med. Grzegorz Helbig

#### Słowa kluczowe

niedokrwistość hemolityczna, koarktacja aorty

#### Key words

hemolytic anemia, aortic coarctation

#### Streszczenie

Niedokrwistość hemolityczna w przebiegu schorzeń układu sercowo-naczyniowego występuje najczęściej w efekcie uszkodzenia erytrocytów przez sztuczne zastawki serca, rzadziej jako powikłanie innych zaburzeń kardiologicznych.

W pracy przedstawiamy przypadek ciężkiej niedokrwistości, wymagającej licznych przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych u 65-letniej kobiety z operowaną w wieku 12 lat koarktacją aorty. Pacjentka była pod opieką Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach od października 2012 do marca 2013 roku. Stężenie hemoglobiny wynosiło przy przyjęciu 6,9 g/dl, retikulocytoza – 68%, LDH – 1232 IU/l, stężenie haptoglobiny – 0,066 g/l, testy antyglobulinowe wypadły negatywnie – nie stwierdzono obecności immunoglobulin IgG, IgM i IgA oraz C3c i C3d dopełniacza na powierzchni krwinek. Wykluczono obecność klonu nocnej napadowej hemoglobinurii – erytrocyty prawidłowe, obecne antygeny DAF i MIRL. Stwierdzono prawidłowe wartości: oporności osmotycznej erytrocytów, stężenia żelaza, witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego i CRP. Obserwowano narastające stężenie ferrytyny. Parametry układu białokrwinkowego i liczba płytek krwi w normie. Nie obserwowano organomegalii. W ocenie cytomorfologicznej i histologicznej szpiku pobudzenie układu erytroidalnego, bez cech dysplazji, w badaniu cytogenetycznym – kariotyp prawidłowy. W badaniu z użyciem spiralnej tomografii komputerowej stwierdzono zwężenie światła protezy – maksymalnie 3,5 mm, podwyższony gradient ciśnienia – ok. 100 mmHg. Szeroko zakrojone badania laboratoryjne umożliwiły rozpoznanie niedokrwistości hemolitycznej makroangiopatycznej. W kwietniu 2013 roku u pacjentki przeprowadzono korektę zwężenia, dzięki czemu doszło do ustąpienia hemolizy.

#### S u m m a r y

In cardiological diseases hemolytic anemia is associated predominantly with heart valves replacement, rarely it has been observed in other cases of the cardiovascular anomalies.

In this paper we present a rare case of severe hemolytic anemia necessitating repeated blood transfusions in a 65-year old women with surgically repaired coarctation of the aorta at the age of 12. The patient has been treated in the Department of the Hematology and Bone Marrow Transplantation of the Silesian Medical University since October 2012 to March 2013. At the time of hospital admission hemoglobin concentration was 6.9 g/dl, reticulocytosis – 68%, LDH – 1232 IU/l, haptoglobin – 0.066 g/l. The antiglobulin tests were negative, showing absence of IgG, IgM and IgA immunoglobulins as well as the C3c and C3d complement components on the surface of erythrocytes. Clone of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria was excluded – both DAF and MIRL antigens were expressed on erythrocytes. Osmotic resistance of erythrocytes, levels of ferrum, B<sub>12</sub> vitamin, folic acid and CRP were normal. Increasing concentration of ferritin was noted. Parameters of white blood cells and thrombocytes were normal. No organomegaly could be found. In cytomorphological and histological examinations of the bone marrow stimulation of the erythroid lineage without any signs of dysplasia has been revealed. Cytogenetics showed normal

#### Adres/address:

\*Dariusz Kata  
Katedra i Klinika Hematologii  
i Transplantacji Szpiku SUM  
ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice  
tel. +48 691-735-156  
dkata@wp.pl

karyotyp. Stenosis of the aortic prosthesis – maximally 3.5 mm and increased gradient of pressure – circa 100 mmHg have been revealed on CT angiography. Extensive laboratory work-up allowed the diagnosis of macroangiopathic haemolytic anaemia. In April 2013 the patient underwent cardiosurgical correction of the stenosis and hemolysis resolved.

## WSTĘP

Niedokrwistości hemolityczne stanowią niejednorodną grupę schorzeń o zróżnicowanej etiologii, cechujących się skróceniem czasu przeżycia erytrocytów, wynikającym z ich wzmożonego rozpadu, który może zachodzić wewnątrz- lub pozanaczyniowo (1). Jedną z form niedokrwistości rozwijającej się w przebiegu hemolizy wewnątrznaczyniowej jest niedokrwistość hemolityczna makroangiopatyczna. Do hemolizy dochodzi wówczas w wyniku bezpośredniego urazu błony komórkowej erytrocytów wskutek kontaktu ze sztucznymi powierzchniami w obrębie naczyń (protezy, zastawki). Ciężka niedokrwistość hemolityczna nie jest zbyt częstym powikłaniem u pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi. Hemoliza po zabiegu wymiany zastawki serca jest zjawiskiem dobrze znanym, natomiast u pacjentów po chirurgicznym leczeniu wrodzonych wad serca występuje bardzo rzadko, co może utrudniać wyjaśnienie przyczyny niedokrwistości oraz ustalenie ostatecznej diagnozy (2).

## OPIS PRZYPADKU

U 65-letniej pacjentki z koarktacją aorty, skorygowaną w 1959 r. przez wszczępienie protezy naczyniowej długości 8 cm, obejmującej dystalny fragment łuku i początkowy odcinek aorty zstępującej, w styczniu 2012 r. na podstawie badania z użyciem spiralnej tomografii komputerowej stwierdzono obecność zwężeń w postaci workowatych zachyłków ograniczających światło naczynia w miejscu jego połączenia z protezą. Średnica maksymalnie zwężonego, proksymalnego odcinka wynosiła 3,5 mm (prawidłowo – ponad 20 mm) z gradientem ciśnienia przekraczającym 100 mmHg, drugie zwężenie – 9,5 mm, natomiast średnica środkowej części protezy – 15 mm (ryc. 1).



Ryc. 1. Zwężenie protezy aortalnej wykryte badaniem z użyciem spiralnej tomografii komputerowej.

U pacjentki pojawiła się dynamicznie rozwijająca się niedokrwistość – spadek stężenia hemoglobiny sięgał 1,9 g/dl w ciągu tygodnia, stwarzając konieczność licznych przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych. Chora została przyjęta do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (KHITS) w październiku 2012 r. celem diagnostyki obserwowanej niedokrwistości. Przy przyjęciu chora była w stanie ogólnym dobrym, w badaniu fizykalnym nie stwierdzano organomegalii. Badania krwi obwodowej zlecone przy przyjęciu wykazały ciężką niedokrwistość normocytową: liczba erytrocytów (ang. *red blood cells* – RBC) – 2,180 T/l; stężenie hemoglobiny (HGB) – 6,9 g/dl; hematokryt (HCT) – 21%; średnia objętość erytrocytów (ang. *mean corpuscular volume* – MCV) – 97,2 fL; liczba białych krwinek (ang. *white blood cells* – WBC) oraz liczba płytek krwi (ang. *platelets* – PLT) mieściły się w granicach normy. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono obecność schistocytów.

Badania dodatkowe wykazały ponadto podwyższoną retikulocytozę (RET) – 6,8%, znaczny wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) – 1232 IU/L oraz znacznie obniżony poziom haptoglobiny – 0,066 g/l. Wyniki badań wskazywały na niedokrwistość spowodowaną hemolizą. Nie wykazano przyczyn immunologicznych hemolizy – testy antyglobulinowe pośrednie i bezpośrednie, wykrywające przeciwciała IgG, IgM, IgA oraz składowe dopełniacza C3c i C3d na powierzchni krwinek czerwonych były ujemne. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) wynosiło 3 mg/ml i mieściło się w granicach normy. Wykluczono niedokrwistość o charakterze niedoborowym – stężenie żelaza (21,3  $\mu\text{mol/l}$ ), witaminy B<sub>12</sub> (275 pg/ml) oraz kwasu foliowego (8,4 ng/ml) nie wykroczyły poza granice wartości prawidłowych. Kolejnym elementem diagnostyki było wykonanie badania szpiku w celu wykluczenia zespołu mielodysplastycznego. Ocena szpiku cytomorfologiczna i histologiczna wykazała utkanie bogatokomórkowe o przewodzie układu erytoblastycznego, który sięgał 53%, układ granulocytowy stanowił 33%, limfoidalny – 6%, natomiast monocyty stanowiły 5% utkania szpiku. W badaniu nie wykazano nacieku szpiku komórkami patologicznymi. Ocena cytogenetyczna wykazała prawidłowy karyotyp – 46, XX. U chorej postawiono wstępne rozpoznanie niedokrwistości hemolitycznej nieimmunologicznej, najpewniej w przebiegu zmian makroangiopatycznych – koarktacji aorty. W trakcie hospitalizacji przetoczono 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), uzyskując stężenie HGB – 10,8 g/dl, RBC – 3,430 T/l, HCT – 32%. Pacjentkę wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym z zaleceniami kontroli morfologii krwi co 7-10 dni

oraz w razie nasilonej niedokrwistości zgłoszenie się do szpitala rejonowego celem substytucji KKCz.

W lutym 2013 r. pacjentkę przyjęto ponownie do KHITS celem dalszej diagnostyki niedokrwistości. Badania zlecone przy przyjęciu wykazały ciężką niedokrwistość normocytową: HGB – 7,3 g/dl, RBC – 2,37 T/l, HCT – 21,8%, MCV – 92 fl. Aktywność LDH utrzymywała się nadal na wysokim poziomie – 1430 IU/l, a stężenie haptoglobiny pozostawało niskie (< 0,07 g/l). Wykonano test oporności osmotycznej erytrocytów, wykazując jej prawidłową wartość (0,48-0,32% NaCl). Badanie to wykluczyło u pacjentki hemoglobinopatię i anomalie strukturalne krwinek czerwonych. W celu wykluczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* – PNH) wykonano test Hama i cukrozowy, których wyniki były ujemne; ponadto w badaniu cytofluorocytometrycznym (test FLAER) wykazano obecność antygenów DAF i MIRL. Po wykonaniu wszystkich badań ustalono ostateczną diagnozę – niedokrwistość hemolityczna nieimmunologiczna, makroangiopatyczna. W leczeniu zastosowano przetoczenia KKCz, ponadto wdrożono steroidoterapię, podając deksametazon w dawce dobowej 6 mg. Pozwoliło to na uzyskanie poprawy parametrów krwi obwodowej: HGB – 11,3 g/dl, RBC – 3,77 T/l, HCT – 33,1%. Na skutek licznych przetoczeń KKCz pojawiło się u pacjentki zagrożenie rozwoju kolejnej patologii w postaci hemosyderozy – stężenie ferrytyny przekraczało 2000 ng/ml. Biorąc pod uwagę uzależnienie chorej od stałych przetoczeń KKCz, zakwalifikowano ją do zabiegu kardiochirurgicznego, po wykonaniu którego spodziewano się ustąpienia hemolizy. W kwietniu 2013 r. u pacjentki przeprowadzono operację korekty zwężenia, wykonując przezskórną angioplastykę balonową z implantacją stentu typu Express 10 mm x 59 mm do aorty piersiowej. Kontrolne badanie morfologii wykazało normalizację wyników: HGB – 12,4 g/dl, RBC – 3,92 T/l, HCT – 37,4%. Liczba retikulocytów obniżyła się do 1,6%, a aktywność LDH do 606 IU/L. Dwa miesiące po zabiegu kardiochirurgicznym wykonano badanie krwi obwodowej, w którym parametry hematologiczne utrzymywały się na prawidłowym poziomie: HGB – 12,9 g/dl, RBC – 4,01 T/l, HCT – 38,5%, a retikulocytoza znormalizowała się.

## DYSKUSJA

Ciężka niedokrwistość hemolityczna w przebiegu chorób kardiologicznych jest zjawiskiem rzadkim. Wśród pacjentów z koarktacją aorty jak dotąd opisano jedynie jeden jej przypadek (3). W przebiegu niektórych chorób układu krążenia dochodzi do powstania przepływu turbulentnego w obrębie serca czy dużych naczyń krwionośnych (4). Strumień krwi o dużej prędkości powoduje wzrost siły ścinającej, co doprowadza do dezorganizacji w obrębie struktur błony erytrocytów i w rezultacie do hemolizy (4). Hemoliza wewnątrznaczyniowa wywołana urazem mechanicznym jest wynikiem współdziałania wysokich naprężeń ścinających, turbulentnego przepływu krwi oraz obecności sztucz-

nych powierzchni (sztuczne zastawki serca, protezy naczyniowe) (5). Wykazano, że do wywołania rozpadu krwinek czerwonych niezbędne są naprężenia ścinające powyżej 3000 dyn/cm<sup>2</sup> (6). Rozwijająca się niedokrwistość powoduje wzrost naprężeń oraz dalsze zaburzenia przepływu krwi (5).

Istnieje kilka klasyfikacji niedokrwistości hemolitycznej. Uwzględniając miejsce rozpadu krwinek czerwonych, wyróżniamy niedokrwistość wewnątrz- oraz zewnątrznaczyniową, gdy rozpad krwinek dokonuje się w makroagach, głównie rezydujących w śledzionie (7). W opisanym przypadku mamy do czynienia z hemolizą wewnątrznaczyniową o charakterze nieimmunologicznym – mechanicznym. Spośród zabiegów kardiochirurgicznych wszczęcie sztucznej zastawki serca jest opisywane jako najczęstsza przyczyna rozwoju niedokrwistości hemolitycznej, spowodowanej czynnikami mechanicznymi (8). Podejrzenie wewnątrznaczyniowej hemolizy można wysunąć w sytuacji, kiedy wystąpią: niedokrwistość normocytowa, podwyższona aktywność LDH oraz obniżone stężenie haptoglobiny (5). Badania wykonane u naszej chorej ujawniły takie właśnie nieprawidłowości. Choi i wsp. opisali przypadki trzech pacjentów, u których przeprowadzono zabieg naprawy zastawki mitralnej. U dwóch, w krótkim czasie po operacji wystąpiły objawy sugerujące rozwijającą się niedokrwistość. Badania laboratoryjne przeprowadzone u każdego z nich wykazały obniżone stężenie hemoglobiny, zwiększoną aktywność LDH oraz obecność w rozmazie krwi schistocytów, co wskazywało na mechaniczną przyczynę hemolizy. U wszystkich pacjentów ponownie wykonano zabieg, który wyeliminował przyczynę niedokrwistości hemolitycznej (9).

Cardoso i wsp. przedstawili podobny przypadek 74-letniej pacjentki, u której po zabiegu korekcji zastawki mitralnej rozwinęły się ciężka niedokrwistość hemolityczna oraz niewydolność serca. U chorej początkowo wykluczono zabieg kardiochirurgiczny jako przyczynę niedokrwistości. Kiedy wyeliminowano wszystkie inne możliwe przyczyny hemolizy, a stan pacjentki nie ulegał poprawie, przeprowadzono kolejny zabieg wymiany zastawki, po którym objawy niedokrwistości oraz niewydolności serca ustąpiły (10).

Wady wrodzone serca, jak koarktacja aorty czy zwężenie obu gałęzi tętnicy płucnej jako konsekwencja leczenia operacyjnego całkowitego przełożenia wielkich pni tętniczych zostały również opisane jako przyczyny wystąpienia hemolizy (3, 11).

W piśmiennictwie prezentowane są także opisy pacjentów, u których rozpoznano niedokrwistość hemolityczną po chirurgicznym leczeniu ostrego rozwarstwienia aorty. Do hemolizy dochodziło najczęściej na skutek zwężenia wszczepionej protezy lub jej zagięcia. U wszystkich chorych ponowny zabieg naprawy skutkowało ustąpieniem procesu hemolitycznego (12-14).

W naszej opinii, w przedstawionym przypadku na wystąpienie niedokrwistości hemolitycznej mogło mieć wpływ współistnienie kilku czynników: wszczęcie

protezy naczyniowej, pojawienie się zwężeń w jej obrębie oraz towarzyszący im wysoki gradient ciśnień. Po usunięciu zwężenia u pacjentki doszło do stopniowej poprawy parametrów hematologicznych, co pozwala przypuszczać, że była to główna przyczyna rozpadu

krwinek czerwonych. Schorzenia kardiologiczne, chociaż rzadko związane z występowaniem niedokrwistości, powinny być brane pod uwagę jako czynnik etiologiczny hemolizy po skrupulatnym wykluczeniu innych jej przyczyn.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Guillaud C, Loustau V, Michel M: Hemolytic anemia in adults: main causes and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol* 2012; 5(2): 229-241.
2. Morillo F, Senador G, Paravisini J: Mechanical hemolytic anemia after surgical correction of a congenital cardiopathy. *J Cardiovasc Surg* 1980; 21(6): 687-692.
3. Ravenel SD, Johnson JD, Sigler AT: Intravascular hemolysis associated with coarctation of the aorta. *J Pediatr* 1969; 75(1): 67-73.
4. Tsuji A, Tanabe M, Onishi K et al.: Intravascular hemolysis in aortic stenosis. *Intern Med* 2004; 43(10): 935-938.
5. Ryerson LM, Wechsler SB, Ohye RG: Hemolytic anemia secondary to modified blalock-taussig shunt. *Pediatr Cardiol* 2007; 28(3): 238-240.
6. Nevaril CG, Lynch EG, Alfrey CP Jr, Hellums JD: Erythrocyte damage and destruction induced by shearing stress. *J Lab Clin Med* 1968; 71(5): 784-790.
7. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM Jr: Hemolytic anemia. *Am Fam Physician* 2004; 69(11): 2599-2606.
8. Lader E, Kronzon I, Trehan N et al.: Severe hemolytic anemia in patients with a porcine aortic valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(4): 1174-1176.
9. Choi JH, Park YH, Yun KW et al.: Intractable hemolytic anemia after mitral valve repair: a report of three cases. *Echocardiography* 2013; 30(9): 4.
10. Cardoso C, Cachado P, Garcia T: Hemolytic anemia after mitral valve repair: a case report. *BMC Res Notes* 2013 Apr 25; 6: 165. doi: 10.1186/1756-0500-6-165.
11. Schroeder J, Albert J, Clarke D et al.: Hemolysis due to branch pulmonary stenosis after the arterial switch procedure. *Ann Thorac Surg* 1991; 51(3): 491-492.
12. Heper G, Yorukoglu Y, Korkmaz ME: Clinical and hemodynamic follow-up of a patient after operation for dissection of an ascending aortic aneurysm secondary to coarctation of the aorta. *Int Heart J* 2005; 46(6): 1123-1131.
13. Tomiyama T, Hosokawa Y, Imura H, Tanaka K: Haemolytic anaemia due to stenosed double-reinforced grafts after surgical repaired aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15(3): 525-527.
14. Sekine Y, Yamamoto S, Fujikawa T et al.: Haemolytic anaemia resulting from the surgical repair of acute type A aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18(2): 230-233.

otrzymano/received: 07.04.2015  
zaakceptowano/accepted: 30.04.2015