Наследственные энзимопатии. Лабораторная диагностика.

Выполнила: Бадмаева Найдалма Ц.

Энзимопатии- наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов.

К энзимопатиям относятся:

Анемия, связанная с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФД) — единственный фермент пентозофосфатного пути, первичный дефицит которого ведет к гемолитической анемии. Это самая распространенная эритроцитарная энзимопатия: в мире около 200 млн человек имеет эту патологию.

Ген синтеза Г-6-ФД сцеплен с Х-хромосомой, поэтому заболевание проявляется значительно чаще у мужчин. Гемолитическую анемию, связанную с дефицитом Г-6-ФД, чаще обнаруживают у жителей района Средиземноморья (Греция, Сардиния, Сицилия).

В России регистрируется у 2% населения.

Варианты недостаточности фермента в эритроцитах

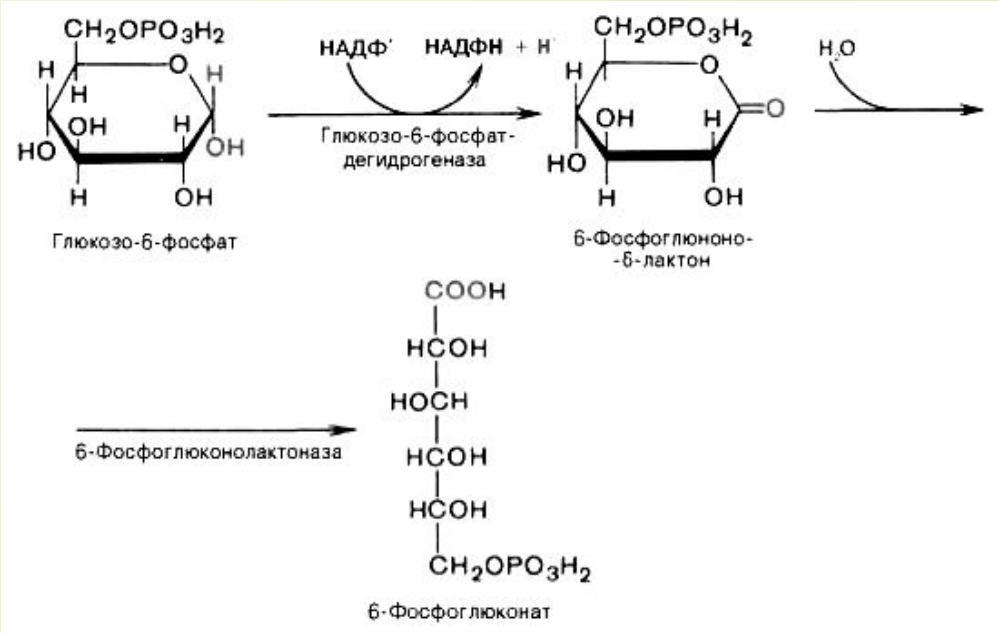
Нормальный вариант Г-6-ФДГ называется вариантом «В+». Примерно у 20% выходцев из Африки обнаружена Г-6-ФДГ, отличающаяся от нормальной одной аминокислотой и электрофоретической подвижностью, но обладающая нормальной активностью. Этот вариант Г-6-ФДГ называется вариантом «А+» (это тоже нормальный вариант)

Из аномальных вариантов Г6-ФДГ наиболее распространен вариант «А-». Он появляется в результате замены двух пар нуклеотидов и встречается главным образом у выходцев из экваториальной Африки.

Второй по частоте аномальный вариант Г-6-ФДГ встречается преимущественно у выходцев из средиземноморских стран, особенно у евреев-сефардов и сардинцев (средиземноморский вариант « В-»)

Патогенез

- Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа - первый фермент пентозофосфатного гликолиза.
- Основная функция фермента заключается в восстановлении НАДФ до НАДФН, необходимого для перехода окисленного глутатиона (GSSG) в восстановленную форму. Восстановленный глутатион (GSH) требуется для связывания активных форм кислорода (перекисей). Пентозофосфатный гликолиз обеспечивает клетку энергией.



- Наиболее важная функция пентозного цикла состоит в обеспечении достаточного образования восстановленного НАДФ для превращения окисленной формы глутамина в восстановленную. Этот процесс необходим для физиологической дезактивации соединений окислителей, таких как перекись водорода, накапливающихся в эритроците.
- При снижении уровня восстановленного глутатиона или активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, необходимого для поддержания его в восстановленной форме, под влиянием перекиси водорода происходит окислительное денатурирование гемоглобина и белков мембраны. Денатурированный и преципитированный гемоглобин находится в эритроците в виде включений - телец Гейнца-Эрлиха. Эритроцит с включениями быстро удаляется из циркулирующей крови либо путем внутрисосудистого гемолиза, либо тельца Гейнца с частью мембраны и гемоглобина фагоцитируются клетками ретикулоэндотелиальной системы и эритроцит приобретает вид «надкусанного» (дегмацит).

Клиника

- Анемия носит хронический характер с гемолитическими кризами, развитие которых отмечается на фоне медикаментозного лечения (при приеме сульфаниламидных, противомалярийных препаратов и др), инфекционных заболеваний (грипп, сальмонеллезная инфекция, вирусный гепатит и др), при вдыхании цветочной пыльцы бобовых растений, употреблении в пищу конских бобов и других стручковых растений (фасоль, горох).

Сульфаниламиды

В период гемолитического криза у больных выявляются признаки внутрисосудистого гемолиза:

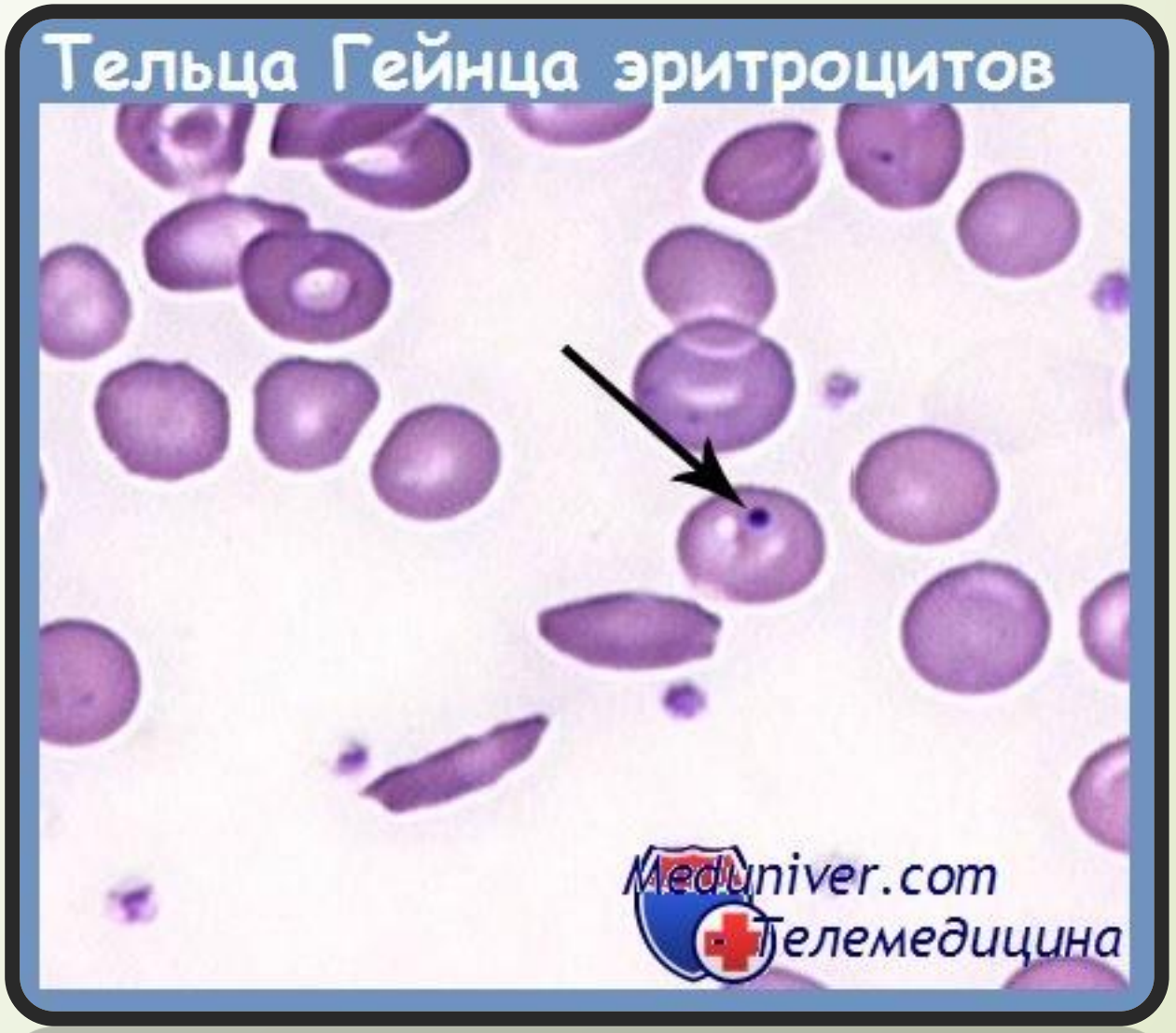
- Повышение температуры
- Бледность кожных покровов
- Умеренная желтушность кожи и склер
- Головная боль
- Рвота
- Диарея

Лабораторная диагностика

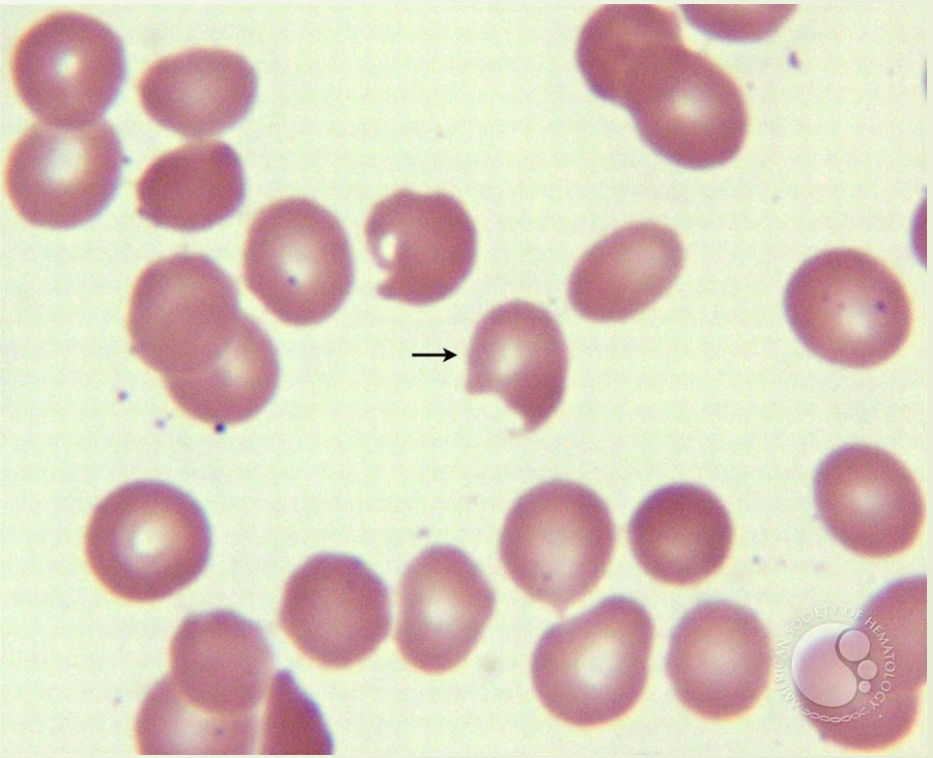
В течение первых двух суток гемолитического криза у больных развивается выраженная нормохромная анемия с падением гемоглобина до 30 г/л и ниже.

Отмечается высокий ретикулоцитоз, наличие нормоцитов в крови.

Особенностью эритроцитов является присутствие в них телец Гейнца, представляющих собой денатурированный гемоглобин и выявляющихся при суправитальной окраске.


Тельца Гейнца эритроцитов
Meduniver.com
Телемедицина

- Однако примерно к концу вторых суток тельца Гейнца уже не определяются: они быстро удаляются селезенкой.
- После их удаления появляются эритроциты с полукруглым дефектом наружного края, как будто «покусанные». В мазке периферической крови появляются фрагменты эритроцитов.



Со стороны белой крови во время криза отмечается лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов и более молодых форм.

В костном мозге наблюдается гиперплазия эритроидного ростка и явления эритрофагоцитоза.

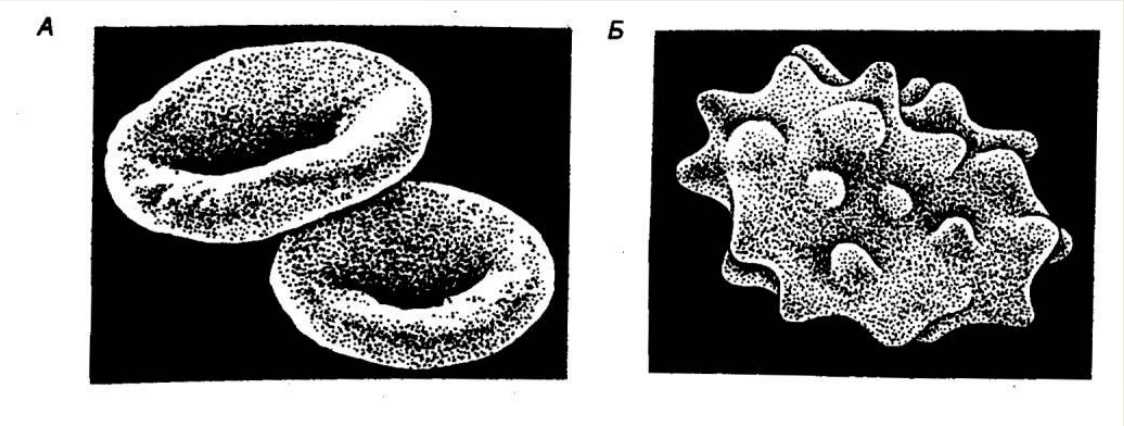
Диагноз острой гемолитической анемии, связанной с дефицитом Г-6-ФДГ, ставится на основании типичной клинико-гематологической картины острого внутрисосудистого гемолиза, связи заболевания с приемом лекарств и данных лабораторных исследований, выявляющих снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах больных, а иногда их родственников.

Анемия, связанная с недостаточностью пируваткиназы

- Дефицит пируваткиназы- вторая по значимости причина развития наследственных гемолитических анемий, связанных с нарушением активности ферментов эритроцитов.
- Большинство больных - смешанные гетерозиготы, получившие по дефектному гену от каждого из родителей.
- Наследственный дефицит этого фермента описан у жителей скандинавских стран, Японии, Италии, Мексики.

Патогенез

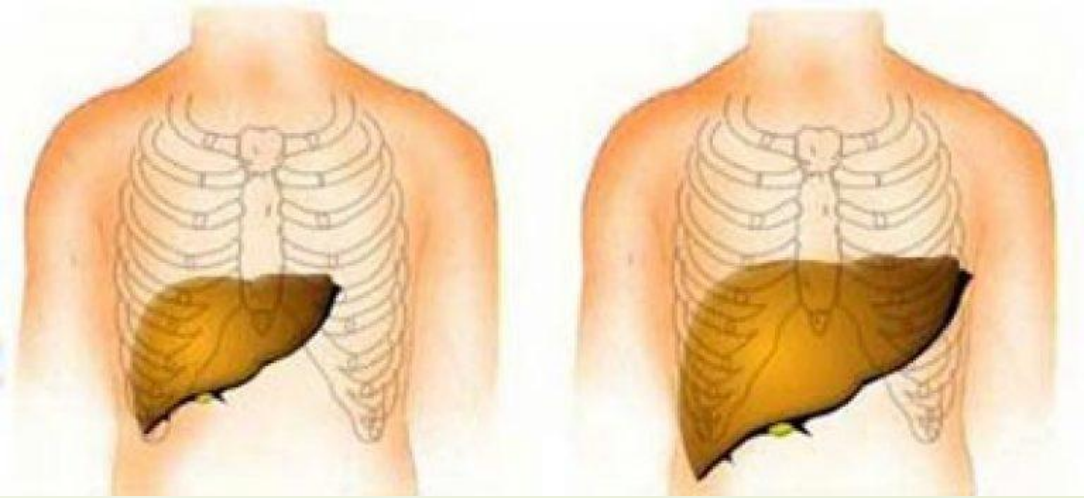
- Фермент пируваткиназа – один из заключительных ферментов гликолиза. В этом звене гликолиза образуется АТФ.
- У большинства больных с дефицитом активности пируваткиназы снижается содержание в эритроцитах АТФ.
- Недостаток АТФ в эритроцитах приводит к нарушению функции АТФ-азного насоса эритроцитов и к потере ионов калия. Следствием этого является дегидратация и сморщивание эритроцитов. Уменьшение количества воды в эритроцитах затрудняет оксигенацию и отдачу кислорода гемоглобином.



Клиника

Клинические проявления дефицита активности пируваткиназы различные от тяжелых гемолитических кризов до бессимптомного течения.

- ✔ У больных отмечается анемия, желтуха, спленомегалия, гепатомегалия, камни в желчном пузыре иногда трофические язвы голеней.
- ✔ Гемолитические кризы могут быть обусловлены инфекцией, беременностью.



Лабораторная диагностика

Самым главным критерием диагностики является дефицит активности пируваткиназы. Выраженные клинические эффекты наблюдаются в тех случаях, когда остаточная активность фермента ниже 30% нормы.

В крови в большинстве случаев имеет место нормохромная несфероцитарная анемия с незначительным анизоцитозом и пойкилоцитозом. Количество гемоглобина и эритроцитов может быть нормальным, пониженным, возможна и выраженная анемия (Hb — 40-60 г/л), эритроцитарные индексы приближаются к норме.

Ретикулоцитоз в период криза может достигать 70%.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно нормальное, хотя в редких случаях бывает сочетанный ферментный дефект эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Скорость оседания эритроцитов в период отсутствия резкой анемии — в пределах нормы.

Осмотическая резистентность эритроцитов не коррелирует с формой дефицита фермента и даже при одном и том же дефекте эритроцитов может быть разной.

В сыворотке крови при гемолитическом кризе повышен неконъюгированный (непрямой) билирубин.

Спасибо за внимание!