

ANOMALII HEMATOLOGICE ÎN BOLILE GENETICE DE METABOLISM

Hematologic abnormalities in inborn errors of metabolism

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Andrei Zamfirescu

Clinica de Pediatrie și Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Anomaliile privind una sau mai multe componente ale sistemului hematopoietic sunt prezente în variate boli genetice de metabolism.

În unele dintre acestea, anomalia hematologică poate constitui un semnal care orientează clinicianul către boala metabolică de fond.

În altele, cum ar fi enzimopatiile însoțite de anemie hemolitică, anomalia hematologică este însăși boala de fond. În anumite situații, ca în hipersplenismul din boala Gaucher, acestea reprezintă o complicație importantă care trebuie monitorizată și tratată adecvat, la un pacient al cărui diagnostic a fost stabilit deja pe baza altor manifestări clinice.

În lucrare sunt prezentate diversele anomalii hematologice care sugerează anumite boli genetice de metabolism; astfel:

- neutropenia poate sugera o serie de acidurii organice (aciduria propionică, aciduria metilmalonică, aciduria izovalerică), glicogenoza 1b, intoleranța la proteine cu lizinurie, aspartilglucozaminuria;
- neutropenia asociată cu trombocitopenie poate sugera o acidurie organică la sugar;
- trombocitopenia poate sugera boala cauzată de deficiența de cobalamină C;
- pancitopenia poate sugera: aciduria organică neonatală, deficiența de transcobalamina II; deleția ADN în sindromul Pearson, aciduria mevalonică, boala Gaucher, boala metilcobalamin-CbIE+G;
- anemia megaloblastică poate sugera o serie de boli metabolice: aciduria orotică, deficiența de transcobalamina II, boala cobalamin C, anemia pernicioasă, deficiența factorului intrinsec, boala Immerslund (malabsorbția vitaminei B12), deficiența de metionin sintază, boala cobalamin E și G; malabsorbția folaților, deficiența de glutamat formimino transferază, deficiența de dihidrofolat reductază, boala Lesch-Nyhan;
- anemia hemolitică poate sugera diverse enzimopatii eritrocitare (a se vede tabelul 3) sau boli moleculare (hemoglobinopatii, porfirii eritropoietice congenitale, hemocromatoză neonatală, boala Wilson, abetalipoproteinemia, boala Wolman, deficiența de LCAT);
- limfocitele vacuolate și celulele anormale în măduva osoasă pot fi întâlnite în bolile de teaurizare lizozomală, incluzând anomaliile catabolismului lipidelor complexe, mucopolizaharidoze ș.a.

Cuvinte cheie: anomalii hematologice, boli genetice de metabolism, copil

ABSTRACT

Abnormalities in one or more components of the hematologic system are present in a variety of inborn errors of metabolism. In some they may serve as signals to alert the clinician to the presence of an undelizing metabolic disease. In others, such as the enzymopathies that produce hemolytic anemia, the abnormal hematologic is the disease. In some, as in hypersplenism of Gaucher disease, they represent an important complication that must be monitored and treated appropriately in a patient whose diagnosis had been made earlier on the basis of other manifestations.

In this paper the authors presents the hematologic abnormalities in inborn errors of metabolism:

- neutropenia, thrombocytopenia or pancytopenia in severe metabolic disorders (table 1);
- megaloblastic anemia in some metabolic disorders (table 2);
- hemolytic anemia in some metabolic or molecular disease (table 3);
- vacuolated lymphocytes and abnormal storage cells in the bone marrow in lysosomal storage disease, including disorders of complex lipid catabolism and the mucopolysaccharidoses.

Key words: hematologic abnormalities; inborn errors of metabolism; child

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

Anomaliile uneia sau mai multor componente ale sistemului hematopoietic apar într-o varietate de boli genetice de metabolism.

În unele cazuri, aceste anomalii pot constitui un semnal care orientează clinicianul către prezența unei boli metabolice subiacente.

În altele, cum ar fi enzimopatiile care produc anemie hemolitică, anomalia hematologică este enzimopatia însăși.

În rare cazuri, cum ar fi hipersplenismul din boala Gaucher, anomaliile hematologice reprezintă o complicație importantă care trebuie monitorizată și tratată adecvat, la un pacient al cărui diagnostic a fost efectuat anterior pe baza altor manifestări clinice.

Mecanismele prin care boala metabolică determină o anomalie hematologică sunt variate.

Tezaurizarea de lipide în boala Gaucher duce la hipertrofia splinei și la pancitopenie prin hipersplenism.

Anomaliile intrinseci ale enzimelor eritrocitare ca, de exemplu, deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, determină anemie hemolitică.

Aciduriile organice, în care acumularea de esteri ai CoA este prezentă, inhibă maturația elementelor măduvei osoase, în principal a leucocitelor polimorfonucleare; ele pot produce, de asemenea, trombocitopenie sau pancitopenie.

Anemia megaloblastică este rezultatul unor boli în care absorbția sau transportul cobalaminei sau conversia sa în metilcobalamina sunt întrerupte;

anemia megaloblastică poate fi, de asemenea, rezultatul unor anomalii ale metabolismului foliaților.

NEUTROPENIA, TROMBOCITOPENIA, ANEMIA, PANCITOPENIA

Efectele importante ale anomaliilor metabolice din aciduriile organice, asupra funcției hematologice sunt întâlnite în special în aciduria propionică, aciduria metilmalonică și aciduria izovalerică (tab. 1).

Astfel, nou-născuții până la vârsta de 4-6 săptămâni, pot prezenta pancitopenie, copiii sub vârsta de 1 an pot avea atât neutropenie cât și trombocitopenie, iar neutropenia poate fi întâlnită la orice grupă de vârstă la cei cu acidurii organice. Alte tulburări concomitente ale anomaliilor metabolice din aciduriile organice sunt ceto-acidoza și boli cu rapidă amenințare a vieții. Pacienții pot fi hipotoni și prezintă o insuficiență a procesului de creștere și dezvoltare. Orice pacient cu o boală acută amenințătoare de viață și tablou hematologic de neutropenie, trombocitopenie, anemie, pancitopenie trebuie testat prin efectuarea unui examen de urină pentru o acidurie organică sau prin efectuarea unui profil al acylcarnitinei în sânge, pentru stabilirea tipului specific de acidurie organică. Rar, pancitopenia poate fi prezentă în absența ceto-acidozei acute (în special în perioada neonatală). Un pacient la care aciduria organică este sub un control metabolic bun și care brusc prezintă neutropenie trebuie investigat

TABELUL 1. Maladii metabolice cu neutropenie, trombocitopenie sau pancitopenie

Manifestări hematologice	Anomalii/maladii metabolice	Test diagnostic
Neutropenie	Acidurii organice Aciduria propionică Aciduria metilmalonică Aciduria izovalerică Glicogenoza Ib Intoleranța proteică cu lizinurie Aspartilglucozaminuria	Acizi organici urinari Acizi organici urinari Acizi organici urinari Testul cu glucagon, evaluarea enzimei în țesut hepatic, analiza mutațiilor Analiza aminoacizilor în urină și plasmă Cromatografie lichidă cu înaltă performanță, cromatografie pe hârtie, cromatografie în strat subțire
Neutropenie și trombocitopenie	Aciduriile organice la sugar	Acizii organici urinari
Trombocitopenie	Boala prin anomalii ale cobalaminei C	Metilmalonatul urinar; Homocisteina în sânge sau urină
Pancitopenie	Aciduria organică urinară Deficiența în transcobalamina II Maladia Pearson (deleția ADN mitocondrial) Aciduria mevalonică Maladia Gaucher Boala prin anomalii ale metilcobalaminei E + G	Acizii organici urinari Metilmalonatul urinar; homocisteina în sânge sau urină ADN mitocondrial Acizii organici urinari Evaluarea enzimei lizozomale Homocisteina în sânge sau urină; metionina în plasmă

pentru o septicemie; clinicianul trebuie să ia în considerație că neutropenia nu este totdeauna rezultatul unei anomalii metabolice.

Neutropenia este, de asemenea, observată în glicogenoza tip Ib. Acești pacienți sunt diagnosticati precece datorită hipoglicemiei. Tabloul metabolic caracterizat prin hipoglicemie (care la 3-4 ore după masă este sub 40 mg/dl), însoțită de hiperlactacidemie, piruvicemie crescută, hiperlipemie (fosfolipide, colesterol, acizi organici liberi) și hiperuricemie constituie un element esențial pentru diagnostic. Tabloul clinic al bolii tradus prin hepatomegalie proeminentă (atingând uneori creasta iliacă) și lipsa de răspuns a glicemiei la stimularea cu glucagon sunt, de asemenea, importante. Varianta Ib a glicogenozei este, în mod curent, diagnosticată prin evaluarea activității enzimei glucozo-6-fosfatază în fragmentul de ficat obținut prin biopsie hepatică. Activitatea glucozo-6-fosfatazei este deficientă în evaluarea uzuală, dar este normală când preparatul histologic este înghețat, apoi dezghețat sau când este tratat cu detergenți.

Anomalia fundamentală se găsește la nivelul glucozo-6-fosfat translocazei (Hoffmann și colab, 2002). S-a demonstrat, de asemenea, că neutrofilele sunt anormale la absorbția pe glucoză; acest test este important în tipul Ib de glicogenoză. Acești pacienți prezintă repetate infecții și, în evoluție, pot dezvolta o boală intestinală inflamatorie (Hoffmann și colab, 2002).

Anomaliile hematologice de tipul leuco-neutropeniei au fost, de asemenea, raportate la un grup de pacienți cu consaguinitate importantă, care prezentau intoleranță proteică cu lizininurie.

Un aspect al măduvei osoase apropiat de cel din boala Niemann-Pick, dar cu sfinngomielinaza normală, este cel al „histicitelor albastre ca marea (boala Neville); se constată prezența unor histicite spumoase, voluminoase, ce conțin în citoplasmă numeroase precipitate granulare, cu diametrul de 3-4 μm, care la colorația Giemsa-Wright au nuanță „albastru ca marea“.

Neutropenia asociată cu infecții repetate poate fi văzută în aspartil-glucozaminurie. În sângele periferic se constată limfocite cu vacuole intracitoplasmice, celulele medulare și hepatocitele prezintă, de asemenea, vacuole în citoplasmă. Diagnosticul, de obicei, se bazează pe demonstrarea prin cromatografie lichidă cu înaltă performanță, cromatografie pe hârtie sau cromatografia în strat subțire a unui compus „cheie“ în urină.

Trombocitopenia izolată poate fi prezentă în boala prin deficit de cobalamina C, în care este descrisă o simptomatologie ce debutează mai târziu, în adolescență, dominată de tulburări psihiatrice (episoade delirante, tulburări psihotice) asociate cu sindrom piramidal și retinopatie pigmentară. Testul diagnostic în boala prin deficit în cobalamina C constă în evidențierea aciduriei metilmalonice, homocistinuriei și homocistinemiei. În toate cazurile, copiii afectați au anemie megaloblastică (tab. 2).

Aceste aspecte sunt prezente și în deficitul de transcobalamina II și în boala prin anomalia cobalaminelor E și G; în forma avansată a acestor entități în care poate fi observată pancitopenie și aplazie medulară, transfuziile de concentrate plachetare sunt necesare pentru susținerea vieții.

TABELUL 2. Anomaliile metabolice însoțite de anemie megaloblastică

Anomaliile/boli metabolice	Testul diagnostic
Aciduria orotică	Acidul orotic urinar, acizi organici
Deficiența de transcobalamina II	Metilmalonatul urinar, homocisteina în sânge și urină
Boala prin anomalii ale cobalaminei C	Metilmalonatul urinar, homocisteina în sânge și urină
Anemia pernicioasă, deficiența factorului intrinsec	Metilmalonatul urinar, homocisteina în sânge și urină, B ₁₂ , testul Schilling
Boala/sindromul Imerslund (malabsorbția viraminei B ₁₂)	Metilmalonatul urinar, homocisteina în sânge și urină, B ₁₂ , testul Schilling
Boala prin anomalii ale cobalaminei E, G	Homocisteina în sânge și urină
Malabsorbția folaiilor	Folați
Deficiența de glutamat formiminotransferază	FIGLU în urină
Deficiența de hidrofolat reductază	Dihidrofostat reductaza în ficat
Boala Lesch-Nyhan	HPRT în eritrocite

Abrevieri:

FIGLU – acidul formiminoglutamic

HPRT – hipoxantin fosforibozil transferază

Siondromul Pearson, cu depleția ADN-ului mitocondrial, se prezintă cu o anemie severă, dependentă de transfuzii, și o măduvă osoasă caracteristică cu prezența de precursori ai eritrocitelor vacuolate și de sideroblaști, puși în evidență prin colorația cu albastru de Prusia. Trombocitopenia și neutropenia sunt variabile.

În boala Gaucher efectele asupra măduvei osoase sunt datorate hipersplenismului, iar diagnosticul este stabilit cu mult înaintea apariției pancitopeniei. Monitorizarea hematologică este obligatorie, deoarece poate fi necesară splenectomia pentru trombocitopenie. Terapia substitutivă cu enzima deficitară, posibilă în prezent, trebuie să se facă precoce, pentru a elimina splenectomia din planul terapeutic.

ANEMIA MEGALOBLASTICĂ

Anemia megaloblastică (a se vedea tab. 2), neutropenia și hipersegmentarea leucocitelor polimorfonucleare sunt caracteristici precoce ale aciduriei orotice.

Măduva osoasă este hipercelulară, cu megaloblastoză și sideroblastoză excesivă. Nivelurile plasmatiche ale vitaminei B12 și acidului folic sunt normale.

Complicațiile infecțioase sunt comune și variază larg. Imunitatea celulară poate fi afectată. Părul rar, subțire, unghiile hipoplastice, pigmentația anormală a sclerelor sunt comune, ca și insuficiența procesului de creștere. Manifestările de urolitiază sunt legate de precipitarea în urină a acidului orotic. Întârzierea psihomotorie este, de asemenea, prezentă.

Anemia megaloblastică, determinată de anomalii ale transportului sau metabolismului vitaminei B12, este prezentă în boala prin deficit de transcobalamină II, în boala cobalaminei C (cbl C), anemia pernicioasă și malabsorbția vitaminei B12 (boala Immerslund). În toate aceste entități, cu excepția bolii cblC, nivelurile vitaminei B12 în sânge sunt scăzute. În toate aceste afecțiuni sunt deficitare formarea metilcobalaminei și adenzilcobalaminei și sunt prezente aciduria metilmalonică și homocistinuria/homocistinemia. Pacienții cu boala cblC au, de asemenea, o întârziere globală a dezvoltării și tulburări neurologice.

Homocistinemia fără acidurie metilmalonică este constatată în deficiența de metionin sintetază și în boala prin anomalii ale cbl E și G. Anemia megaloblastică este, de asemenea, prezentă în anomaliiile metabolismului acidului folic, în care activitatea dehidrolat reductazei sau glutamat formiminotransferazei sunt deficitare. În deficiența de formiminotransferază, excreția acidului formi-

minoglutamic (FIGLU) este crescută. Pacienții prezintă, de asemenea, disfuncție neurologică și întârziere în dezvoltare. Pacienții cu malabsorbția acidului folic au ulcerații în cavitatea bucală.

În maladia Lesch-Nyhan, anemia megaloblastică, prezentă la unii bolnavi, este, de obicei, ușoară și autolimitată. În cazuri excepționale, anemia megaloblastică poate fi severă și necesită tratament; la acești pacienți, metabolismul anormal al purinelor determină manifestări neurologice: regres psihomotor, tulburări de comportament (automutilare și autoagresiune) și manifestări cauzate de hiperuricemie (litiază urică, nefropatie urică, artropatie gutoasă, tofi gutoși).

ANEMIA HEMOLITICĂ

Anemia hemolitică și consecințele imediate ale distrugerii eritrocitelor, ca hiperbilirubinemia, splenomegalia și litiaza biliară sunt cele mai frecvente manifestări ale unui număr de afecțiuni cu deficit al enzimelor glicolitice eritrocitare.

Afecțiunea clasică din acest grup este reprezentată de deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (tab. 3), dar o serie de alte enzime cu activitate deficitară pot determina hemoliză.

Hemoliza este, de asemenea, o manifestare majoră a hemoglobinopatiilor. În plus, se observă manifestări neurologice în deficiența de triozofosfat izomerază și în deficiența de fosfoglicerolkinază, în care crizele de hemoliză apar în asociere cu crize neurologice, cum ar fi hemiplegia sau coma.

Hemoliza este caracteristică, de asemenea, în porfirie eritropoietică congenitală.

Entități ca hemocromatoza neonatală și maladia Wilson, în care manifestările hepatice precoce constituie caracteristica majoră, prezintă adesea hemoliză precoce.

În abetalipoproteinemia congenitală (maladia Bassen-Kornzweig), anemia hemolitică se asociază cu ataxie, neuropatie periferică, retinită pigmentară, sindrom de malabsorbție, acantocitoză.

Acantocitoza și anemia hemolitică sunt, de asemenea, semne precoce în maladia Wolman. În această entitate, insuficiența procesului de creștere se asociază cu vărsături, diaree, distensie abdominală, calcificări pulverulente în suprarenale (la radiografia abdominală „pe gol”); deficitul enzimatic interesează lipaza lizozomală. În deficiența de lecitină colesterol acyltransferaza (LCTA) anemia hemolitică se asociază cu proteineurie și opacități corneene.

Prezența de limfocite cu vacuole în citoplasmă și de celule anormale în măduva osoasă.

TABELUL 3. Boli metabolice sau moleculare în care se constată anemie hemolitică

Afecțiunea	Testul diagnostic
Deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența de hexokinază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența de glucoză fosfat izomerază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în fosfofructokinază (PFK)	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în 2-3 difosfoglicerat mutază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în triozofosfat izomerază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în fosfoglicerat kinază (PGK)	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în piruvat kinază (PK)	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în glutatation sintetază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în gamma-glutamilsteină sintetază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Hemoglobinopatii	Electroforeza hemoglobinei din eritrocite, diagnostic ADN
Porfirie eritropoietică congenitală	Uroporfirina urinară
Hemocromatoza neonatală	Fierul hepatic sau bucal
Boala Wilson	Ceruloplasmina plasmatică, cuprul plasmatic
Abetalipoproteinemia	Acantocite, VSH joasă, electroforeza lipoproteinelor
Maladia Wolman	Limfocite vacuolate, evaluarea enzimei
Deficiența în lecitin colesterol acyltransferază (LCAT)	Electroforeza lipoproteinelor, evaluarea enzimei

Examenul frotiului sanguin pentru studiul limfocitelor cu vacuole intracitoplasmice de către un hematolog cu experiență sau examinarea măduvei osoase pentru cercetarea celulelor de teaurizare tipice sau celulelor spumoase procură de la început diagnosticul real al unei boli de teaurizare lizozomală, incluzând anomaliile catabolismului lipidelor complexe și mucopolizaharidozele.

Mucopolizaharidozele sunt, de asemenea, depistate în același mod. Termenul de boală celulară T, care este utilizat pentru mucopolizaharidoza II sau deficiența de N-acetylglucozaminil (Glu Nac) fosfotransferă, semnifică faptul că boala aceasta a fost prima recunoscută ca o anomalie în care incluziile citoplasmice erau observate în culturi de fibroblaști.

În cadrul bolilor de teaurizare lipidică, limfocitele cu vacuole intracitoplasmice sunt văzute în toate subtipurile de boală Niemann-Pick, în gangliozidoza GM1, boala Wolman, ceroidlipofuscinoze, galactosialidoză și aspartylglucozaminurie; ele sunt prezente, de asemenea, în maladia Salla, tulburare de transport lizozomal, în care teaurizarea lizozomală cu acid sialic apare din cauza unei deficiențe a transportorului responsabil pentru deplasarea acidului sialic din lizozomi. Acești pacienți prezintă hipotonie, nistagmus și ataxie ca și o întârziere în dezvoltare; trăsăturile „grosolane“ nu apar până la vârsta de adult. Datele clinice inițiale sunt destul de nespecifice, astfel că prezența în sângele periferic a limfocitelor cu va-

cuole intracitoplasmice poate fi prima „cheie“ reală a diagnosticului.

Limfocitele cu vacuole intracitoplasmice din bolile de teaurizare a glicogenului pot fi văzute în boala Pompe (glicogenoza tip II); diagnosticul acestei entități este realizat, de obicei, prin evaluarea enzimei deficitare – glucozidaza acidă – la un copil care are ca manifestare principală o boală cardiacă majoră.

În mucopolizaharidoze, examenul sângelui periferic și al aspiratului medular evidențiază patru tipuri celulare anormale, sugestive pentru diagnostic:

- celula Gasser – limfocit cu vacuole intracitoplasmice, care la colorația May-Grunwald-Giemsa (MGG) conține o punctație bazofilă centrală (metacromatică cu albastru de toluidină);
- celule polimorfonucleare neutrofile ce conțin granule metacromatice cunoscute sub numele de granulațiile Alder-Reilly sau corpii Reilly;
- celula Buhot (celulele Griffith-Findlay), care sunt plasmocite cu numeroase incluzii citoplasmice vacuolare conținând o granulație centrală de formă diferită (roșu închis la colorația MGG și metacromatică cu albastru de toluidină);
- celula Gasser II, celule reticulare mari, cu numeroase granulații mari azuro-bazofile, violet închis la colorația MGG și metacromatice cu albastru de toluidină.