

Diabeettinen mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia – tavallisen taudin harvinainen komplikaatio

Pitkään jatkunut diabetes vaurioittaa tunnetusti verisuonistoa. Vähemmän tunnettua on, että myös punasolujen muovautuvuus voi kärsiä. Erytrosyytit eivät aina kestä ehjinä diabeteksen karhentamassa verisuonistossa vaan haajoavat. Seurauksena on pilkkoutumishemolyyysi, joka voi johtaa anemiaan, kun punasolujen muodostuminen on heikkoa. Kuvaamme kaksi tätä harvinaista komplikaatiota sairastavaa potilasta. Molemmilla diabeettinen mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia (DMHA) löytyi raskausaikana.

Pitkään jatkunut diabetes johtaa mikro- ja makroangiopatiaan sekä elinkomplikaatioihin. Angiopatia on nähtävissä muun muassa silmänpohjissa. Proteinuria puolestaan kuvastaa diabeetikon munuaistason verisuonistovauriota. Diabetes turmelee verisuoniston seinämää, mutta se voi vaikuttaa myös veren solujen kalvorakenteisiin ja heikentää siten punasolujen muovautuvuutta (Bryszewska ym. 1986, Ruiz-Gutierrez ym. 1993, Labrousche ym. 1996). Tämä yhdessä vaurioituneen verisuoniston kanssa saattaa johtaa pilkkoutumishemolyyysiin. Kyseinen diabeettinen komplikaatio lieenee kuitenkin harvinainen, ja kirjallisuudessa siitä on vain muutamia tapausselostuksia.

Kuvaamme kaksi potilasta, joille oli yhteistä komplisoitunut, pitkään huonossa hoitotasapainossa ollut ja kauan jatkunut tyyppin 1 diabetes sekä merkittävä, anemisoitumiseen johtanut raskaudenaikainen hemolyyysi.

Omat potilaat

POTILAS 1 on nuoruustyyppin diabetesta yli 20 vuotta sairastanut 27-vuotias nainen, joka tuli lähetteellä yliopistosairaalan äitiyspoliklinikalle ensimmäisen raskautensa alussa (H 11 + 4) perustautinsa takia. Diabetes oli ollut pitkiäkin aikoja huonossa hoitotasapainossa, ja komplikaatioina oli kehittynyt molemminpuolinen vaikea proliferatiivinen retinopatia ja nefroottistasoinen proteinuria (vuorokausivirtsan proteiinieritys alkuraskaudessa 5,5 g). Munuaistointiminta oli lievästi heikentynyt (kystatiini C:n pitoisuus 1,60 mg/l, viitearvo alle 1,2). Diabeteksen hoitona oli ennen raskautta ollut glargiini- ja lisproinsuliini. Aiemmin käytössä ollut enalapriili oli raskauden toteamisen jälkeen vaihdettu labetaloliksi.

Seurannassa kiinnitettiin huomiota anemiaan (hemoglobiinipitoisuus 80–90 g/l), joka oli normosyyttinen (punasolujen keskimääräinen tilavuus 86 fl) ja normokrominen. Valkosolu- ja trombosyyttimäärät sekä valkosolujen erittelylaskennan tulos olivat normaaleja. Muutama vuosi aiemmin hemoglobiinipitoisuus oli ollut 126 g/l ja verenkuvasta muutenkin normaali. Anemia osoittautui hemolyyttiseksi: haptoglobiinipitoisuus oli toistetusti mittaamattoman pieni ja laktaattidehydrogenaasipitoisuus suurentunut (248–305 U/l, viitealue 115–235 U/l). Näyte oli laboratoriovastauksen mukaan hemolyyttinen. Plasman bilirubiinipitoisuudet olivat normaalit. Retikulosyyttejä esiintyi normaali määrä (1,1–1,3 %), ja rautavarastot olivat hyvät (CRP-pitoisuus alle 3 mg/l, ferritiinipitoisuus 183 µg/l). Seerumin B₁₂-vitamiinipitoisuus ja punasolujen folaattipitoisuus olivat normaaleja. Coombsin kokeen tulos oli negatiivinen. Punasolujen pilkkoutumisosuus oli 1,2 %. Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) pitoisuus oli normaali.

Epäselvän hemolyyttisen anemian takia konsultoitettiin hematologia ja tehtiin lisätutkimuksia. Veren morfologinen tarkastelu ei antanut lisätietoa. Lauseen mukaan näytteestä löytyi ”jokunen sferosyytti ja punasolufragmentti”. Kohtauksittaisen yöllisen hemoglobininurin (paroksysmaalisen nokturnaalisen hemoglobininurin, PNH) suppea ja myöhemmin

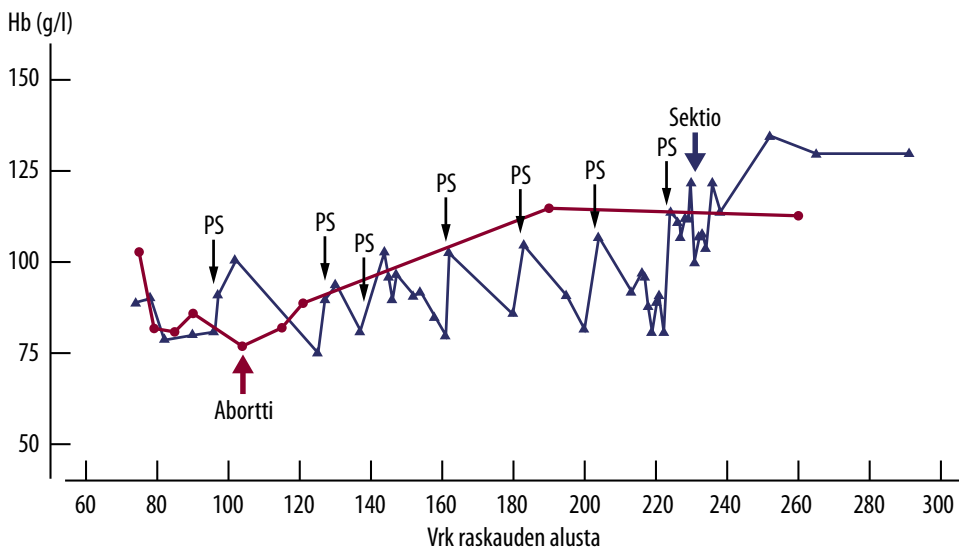
tehty laaja tutkimus olivat tuloksiltaan negatiivisia. Virtsasssa ei ollut mitattavaa määrää hemoglobiinia eikä hemosideriinia, vaikka virtsan seulontakokeessa hemoglobiinia esiintyi (++) toistetusti. Toistuvien nenäverenvuotojen takia tehdyn vuototaipumustutkimuksen tulos oli normaali. Hyytymistekijöiden I, V ja VIII pitoisuudet olivat suurentuneet, mikä sopi raskauteen. Tromboplastiiniaika, APTT-aika ja fibriniin D-dimeeripitoisuus eivät poikenneet tavanomaisesta. Reumatekijän, komplementin osatekijöiden C3 ja C4 sekä tumavasta-aineiden pitoisuudet olivat normaalit. Seerumin proteiinifraktioinnissa ei hyposalbuminemiaa (albumiini 24,9 g/l) lukuun ottamatta ilmennyt poikkeavaa. Potilaalla ei todettu kylmähemagglutiiniineja eikä keliakiaan sopivaa vasta-ainelöydystä. Munuaiset vastasivat huonosti anemiaan (seerumin erytropoietiinipitoisuus 2,6 U/l, viitealue 5,4–1,8 U/l).

Potilaalle annettiin raskausviikolla 13 kaksi yksikköä punasoluja, jolloin hemoglobiinipitoisuus suurentui arvosta 80 arvoon 101 g/l. Punasolutiputus uusittiin nelisen viikkoa myöhemmin kolmella yksiköllä. Nyt hemoglobiinipitoisuus suureni arvosta 81 arvoon 103 g/l. Tämän jälkeen tiputus uusittiin viidesti noin kolmen viikon välein (KUVA). Raskaus päätettiin keisarileikkauksella raskausviikolla 33 heikentyneen yleisvoiminnan, kohonneen verenpaineen ja lisääntyneen proteinurian (13,1 g/vrk) takia. Hemolyysi lakkasi muutamassa päivässä synnytyksen jälkeen ja hemoglobiinipitoisuus suurentui arvoon 130 g/l (KUVA).

POTILAS 2 on 23-vuotias kerran aiemmin synnyttänyt nainen (G5P1), jolla tyypin 1 diabetes oli todettu viisivuotiaana. Aiemmin oli esiintynyt lääkkeiden väärinkäyttöä ja kannabiskokeiluja. Diabetes oli ollut pitkään huonossa hoitotasapainossa, ja komplikaatioina oli kehittynyt laserhoitoja vaatinut retinopatia sekä massiivinen proteinuria (9,8 g/vrk). Munuaisten toiminta oli pysynyt normaalina. Diabeteksen hoitona oli glargiini- ja aspartinsuliini. Plasman albumiinipitoisuus oli pienentynyt (24,3 g/l). Edellisen raskauden aikana pari vuotta aiemmin ei ollut ilmennyt anemiaa.

Toisen raskauden alussa potilas anemisoitui nopeasti. Noin kahdeksan kuukautta ennen raskautta hemoglobiinipitoisuus oli ollut normaali (135 g/l), mutta odotusaikana se pienentyi nopeasti arvoon 81 g/l (H 12 + 1). Verenkuva ei muuten todettu poikkeavaa. Rautavarastot olivat hyvät (CRP-pitoisuus alle 3 mg/l, ferritiinipitoisuus 209 µg/l). Hemolyysin mittareista haptoglobiinin pitoisuus oli alle 0,10 g/l ja laktaattidehydrogenaasin pitoisuus 342 U/l. Coombsin kokeen tulos oli negatiivinen, eikä virtsasssa todettu hemoglobiinia tai hemosideriinia. Punasolujen pilkkoutumisosuus oli 2,5 %.

Raskauden katsottiin jatkuessaan merkitsevän huomattavaa riskiä sekä äidille että sikiölle, ja potilas päätyi raskaudenkeskeytykseen. Se tehtiin raskausviikolla 14. Tämän jälkeen hemolyysi lakkasi parissa viikossa ja hemoglobiinipitoisuus suurentui arvoon 113–115 g/l (KUVA).



KUVA. Hemoglobiinipitoisuuden muutos potilaalla 1 (sininen käyrä) ja 2 (punainen käyrä) raskauden aikana ja sen jälkeen. PS = punasolutiivisten anto

Pohdinta

Pilkkoutumishemolyysi vaikeaa diabetesta sairastavilla potilailla kuvattiin jo 35 vuotta sitten (Brunning ym. 1976). Sen jälkeen tästä komplikaatiosta on lääketieteellisessä kirjallisuudessa julkaistu yksittäisiä tapausselostuksia (Dupont ym. 1985, Weinstock ym. 1988, Aoki ym. 1992, Morita ym. 1996, James ja Meyers 1998). Oletettu mekanismi hemolyysin synnylle on kaksijakoinen. Diabeettisessa ympäristössä syntyvien verisolujen kalvoraikenteen on todettu olevan fosfolipidikoostumukseltaan poikkeava (Ruiz-Gutierrez ym. 1993, Labrousche ym. 1996, James ja Meyers 1998), eivätkä punasolut jäykkytensä takia kunnolla kestä pirstoutumatta diabeteksen vaurioittamassa verisuonistossa (James ja Meyers 1998).

On myös esitetty, että verihiiutaleiden hyperreaktiivisuudella olisi taudin synnyssä merkitystä. Onkin kuvattu potilastapaus, jossa tätä aktiivisuutta jarruttavalla tiklopidiinilla hemolyysi saatiin loppumaan (Dupont ym. 1985). Pilkkoutumishemolyysistä johtuvan anemian on myös yksittäistapauksessa kuvattu liittyvän disseminoituneeseen intravaskulaariseen koagulaatioon (DIC) diabetespotilaalla (Aoki ym. 1992). Eräässä potilastapauksessa taustalla oli positiivinen fosfolipidivasta-ainelöydös (Morita ym. 1996).

Diabeettisen mikroangiopaattisen hemolyyttisen anemian (DMHA) esiintymisestä odotusaikana on tiedossamme yksi aiemmin julkaistu tapausselostus (Weinstock ym. 1988). Siinä 29-vuotiaalle, 18 vuotta tyyppin 1 diabetesta sairastaneelle naiselle kehittyi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana DMHA, vaikea nefrootinen oireyhtymä ja pahanlaatuinen hypertensio. Munuaisbiopsia tehtiin raskausviikolla 10, ja sen perusteella diagnosoitiin diabeettinen nefropatia. Näytteestä löytyi myös punasolufragmentteja ja verihiiutaletrombeja.

Kirjallisuudessa kuvattujen DMHA-potilaiden tapaan molemmilla potilaillamme oli kauan jatkunut tyyppin 1 diabetes, joka oli aiheuttanut ainakin mikro- ja mahdollisesti myös makroangiopatian. Hemolyysin tavanomaisia tai harvinaisempiakaan syitä ei tutkimuksissa löytynyt. Kummallakaan naisella ei ollut viitettä trombosyyttikulutuksesta tai DIC:stä.

Miksi sitten raskaus toi esiin hemolyyttisen anemian? Mahdollisesti raskauden aiheuttama hyperdynaaminen verenkierto ja hormonaaliset muutokset toimivat kortena, joka katkaisi kamelin selän. Tästä ei kuitenkaan ole mitään tutkimustietoa. Potilaan 1 osalta DMHA johti luultavasti selvään anemisoitumiseen, koska diabeettisen nefropatian takia erytropoietiini-vaste munuaistasolla oli selvästi heikentynyt. Potilaan 2 tapauksessa tilanne lienee ollut samanlainen, vaikkei erytropoietiiniipitoisuutta häneltä määritettykään. Potilaan 1 käyttämän verenpainelääkkeen labetalolin ei ole kuvattu aiheuttaneen hemolyysiä. Jossain määrin kummallista on, että potilaalla 2 ei ilmennyt anemiamia ensimmäisen raskautensa aikana. Syynä voi olla se, että verisuonivaurio oli edennyt. Tähän viittaa huomattavasti vähäisempi proteinuria ensimmäisessä raskaudessa.

On mahdollista, että DMHA todetaan tulevaisuudessa aiempaa useammin pitkään diabetesta sairastaneilla potilailla, joille on kehittyneet elinkomplikaatioita. Sairautta on kuitenkin osattava etsiä. ■

KALEVI LAITINEN, LKT, dosentti, sisätautien erikoislääkäri
HYKS, naistenklinikka

PEKKA ANTTILA, LL, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
HYKS, hematologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUTTA

- Aoki Y, Yazaki K, Shirotori K, Oguchi H, Kiyosawa K, Furuta S. Insulin-dependent diabetes mellitus showing microangiopathic hemolytic anemia and chronic disseminated intravascular coagulation. *Intern Med* 1992;31:1310–2.
- Brunning RD, Jacob HS, Brenckman WD, Jimenez-Pasquau F, Goetz FC. Fragmentation haemolysis in patients with severe diabetic angiopathy. *Br J Haematol* 1976;34:283–9.
- Bryszewska M, Watala C, Torzecka W. Changes in fluidity and composition of erythrocyte membranes and in composition of plasma lipids in type I diabetes. *Br J Haematol* 1986;62:111–6.
- Dupont AG, Van der Niepen P, Sennesael J, Somers G. Diabetic microangiopathic hemolytic anemia: beneficial effect of an antiplatelet agent? *Diabetes Care* 1985;8:169–71.
- James SH, Meyers AM. Microangiopathic hemolytic anemia as a complication of diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1998;315:211–5.
- Labrousche S, Freyburger G, Gin H, Boisseau MR, Cassagne C. Changes in phospholipid composition of blood cell membranes (erythrocyte, platelet, and polymorphonuclear) in different types of diabetes – clinical and biological correlations. *Metabolism* 1996;45:57–71.
- Morita H, Suwa T, Daidoh H, Takeda N, Ishizuka T, Yasuda K. Case report: diabetic microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia with antiphospholipid syndrome. *Am J Med Sci* 1996; 311:148–51.
- Ruiz-Gutierrez V, Stiefel P, Villar J, Garcia-Donas MA, Acosta D, Carneado J. Cell membrane fatty acid composition in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: relationship with sodium transport abnormalities and metabolic control. *Diabetologia* 1993;36:850–6.
- Weinstock RS, Kopecky RT, Jones DB, Sunderji S. Rapid development of nephrotic syndrome, hypertension, and hemolytic anemia early in pregnancy in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1988;11:416–21.

Summary

Diabetic microangiopathic hemolytic anemia – rare complication of a common disease

It is well-known that long-standing diabetes damages the vasculature. It is less frequently known that the plasticity of red blood cells may also be impaired so that they do not always survive intact in a vasculature roughened by diabetes, but are instead lysed. Lysis of red blood cells results in fragmentation hemolysis, which may lead to anemia if formation of red blood cells is deficient. We describe two patients with this rare complication, both of whom were diagnosed with diabetic microangiopathic hemolytic anemia (DMHA) during pregnancy.