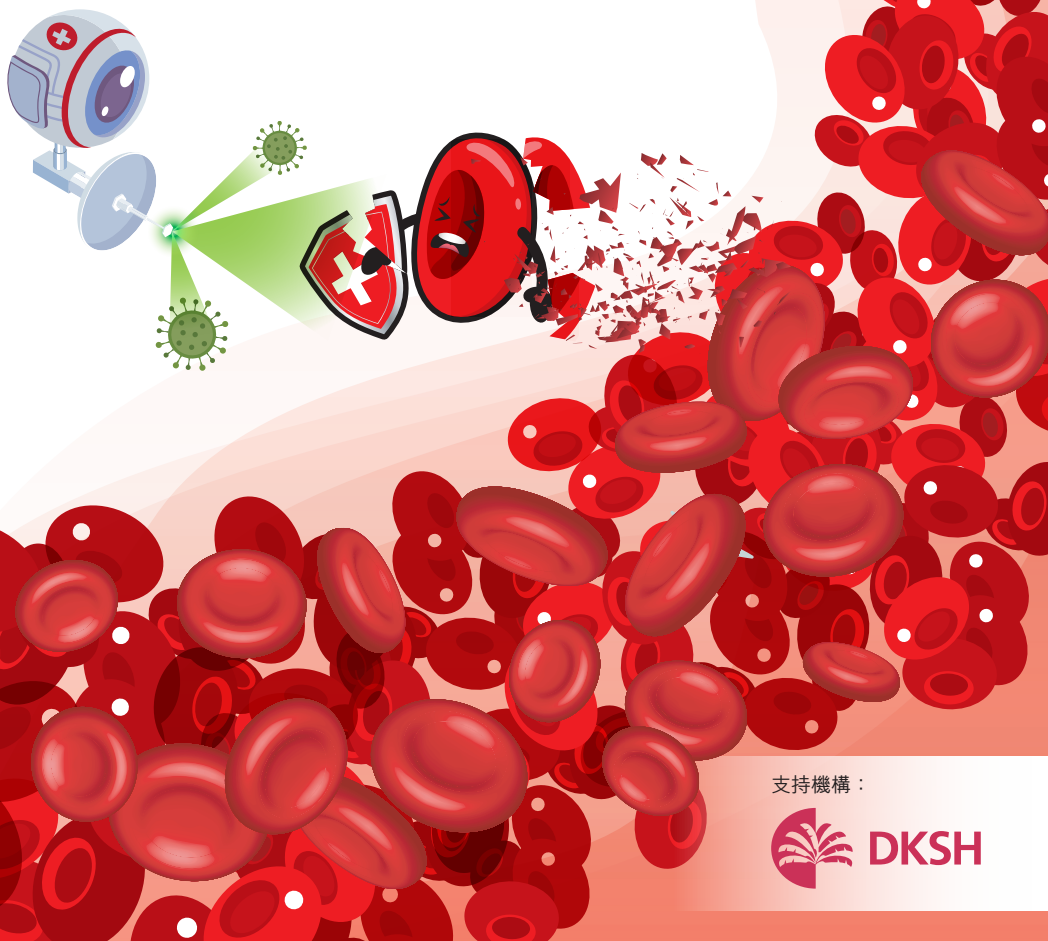




認識罕見疾病： 陣發性夜間血紅素尿症

**Paroxysmal Nocturnal
Haemoglobinuria**



支持機構：



罕見疾病是甚麼？



罕見疾病（罕病）泛指患病率極低、影響人數極少的疾病。絕大部分罕病都會對患者的健康構成嚴重及長期的威脅。

世界各地的先進國家大多有為罕病訂立清晰定義。美國以每一萬人少於七個個案，定為罕病；歐盟以每一萬人少於五個個案，定為罕病；台灣以每一萬人少於一個個案，定為罕病。

相對香港政府現時尚未為罕病訂立清晰定義，亦未制訂相關醫療及支援政策；社會大眾甚至部份醫護人員及社會工作者，對罕病的認知亦有所不足。

陣發性夜間血紅素尿症便是其中一種罕見疾病。

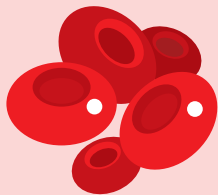
陣發性夜間血紅素尿症簡介¹⁻³ : 1,000,000

陣發性夜間血紅素尿症 (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 簡稱 PNH) 是一種**罕見、後天、長期、可突然惡化、可致命**的血液疾病。

盛行數字在百萬分之一到十之間。即每一百萬人中，有一到十個個案。

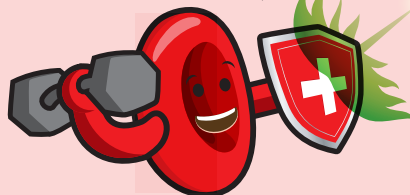
陣發性夜間血紅素尿症成因^{1,4} :

在正常情況下，紅血球膜蛋白上有一些穩定補體系統的蛋白質。這些蛋白質可保護紅血球免受補體系統和免疫系統攻擊。



正常 紅血球

蛋白質保護



補體系統和
免疫系統攻擊

血液小知識：

要明白PNH的病因，就先要了解血液的組成。

- 血液的組成：
- 血液是身體循環系統的一部分
 - 血液由血漿和血細胞組成
 - 血細胞分為紅血球、白血球和血小板
 - 血細胞由骨髓製造



各種血細胞有不同的功能：

紅血球

將氧氣由肺部運送到身體的各個部分，裡面載有血紅素

白血球

免疫系統的一部分，主要幫助身體抵抗傳染病等外來入侵

血小板

具止血作用

骨髓的功能：

骨髓位於較大骨骼的骨腔中，裡面有造血幹細胞。造血幹細胞可以分化成血細胞。這些細胞成熟後會離開骨髓。因此，骨髓是重要的造血和免疫器官。

補體系統的功能⁵：

補體系統是免疫系統的一部份，會消滅細菌跟其他外來入侵。

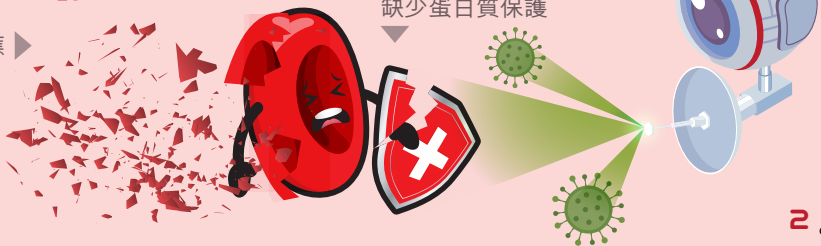
PNH是由造血幹細胞的後天基因突變引起。在PNH的患者中，他們一些造血幹細胞內的PIGA基因突變，造成紅血球膜蛋白上缺少穩定補體系統的蛋白質。

在PNH的病人中，補體系統會攻擊缺少這些蛋白質的紅血球，產生溶血反應和其他溶血性疾病。

補體系統和免疫系統
攻擊紅血球

PNH 紅血球

溶血反應



PNH症狀⁵⁻⁷：

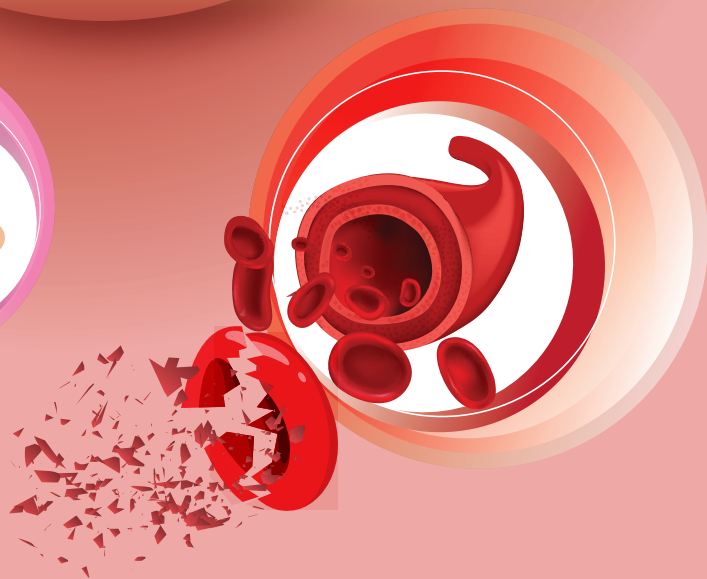
血紅素尿：

典型血紅素尿的症狀來自紅血球受自體免疫系統攻擊，產生溶血反應，紅血球受損破裂，細胞內物質漏出。溶血會釋出血紅素，並經腎臟排到尿液中，產生血紅素尿。

患者的尿液在一些時間可以變成如可樂般的紅棕色，而通常在早晨時特別嚴重。



雖然血紅素尿是PNH的明顯症狀，但大部分患者在發病初期都沒有血紅素尿的症狀。患者不應因為缺少血紅素尿症狀而延遲就醫。



其他普遍初期症狀⁸⁻¹⁰：

勃起障礙

呼吸困難

痙攣性腹痛

吞嚥困難

疲倦



PNH的併發症和其他症狀^{1,10,11}：

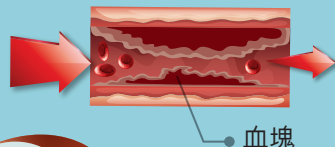


影響腎功能：

溶血所引發的腎功能受損，可致急性腎損傷 (AKI) 和慢性腎衰竭 (CKD)

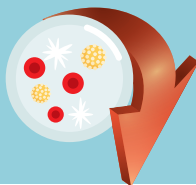
血管栓塞：

血塊在不尋常的部位 (如肝靜脈、腦靜脈) 出現



骨髓造血功能不良：

紅血球、白血球或血小板異常或數目減少



相關病症小知識¹²⁻¹⁵：

PNH與骨髓衰竭症，包括再生不良性貧血 (Aplastic Anaemia) 和骨髓增生異常綜合症 (Myelodysplastic Syndromes) 密切相關。

因此，國際臨床細胞計量學會 (ICCS) 建議再生不良性貧血患者需每年利用流式細胞分析測試血細胞，以盡早識別患者身體是否有PNH的病變細胞。



診斷及監察PNH病情：

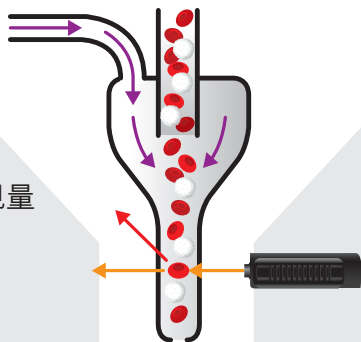
流式細胞分析¹⁶ (flow cytometry) 是目前使用的診斷工具，可以檢查紅血球和白血球細胞膜上穩定補體系統蛋白質的水平，以判別細胞是否異常，並測定異常細胞的比例以判斷疾病嚴重程度。

根據紅血球上這些蛋白質的表現量，PNH紅血球類型可以分為：

Type 1: 接近正常水平表現量

Type 2: 缺乏部分表現量

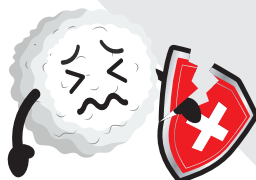
Type 3: 完全沒有表現量



不同的表現量會影響紅血球的存活期，對比不同類型紅血球的比例有助了解病情。

存活期較穩定的白血球的表現量亦會同步被測量，為患者測定PNH細胞數量比例。

一般而言，當不正常細胞比例 **>10%**，溶血反應和其他溶血性疾病所引起的症狀會較明顯。



認識你的血液報告

乳酸脫氫酶 (LDH)：通常可作為溶血嚴重程度的參考指標。

LDH一般會以正常上限(ULN)的倍數所表達。

高倍數 ($\geq 1.5 \times \text{ULN}$) 的LDH代表溶血的發生¹⁷，該溶血可與PNH相關。

血細胞分析 (CBC)

檢查血液樣本中的血細胞分類和數目，較特別的指數有：



血紅蛋白 (Hgb) 正常水平：



男性*：13.8-17.2克/公合



女性*：12.0-15.6克/公合

貧血的患者只有低水平的血紅蛋白



網狀紅血球數 (Reticulocyte Count) (正常水平*：0.5-1.5%)：

網狀紅血球是一些未成熟的紅血球。

高水平的網狀紅血球，代表骨髓放出未成熟的紅血球，以補充因溶血而損壞的紅血球。



血鐵含量

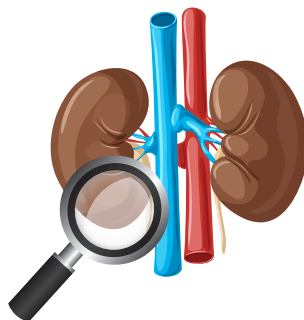
有部份患者因血紅素尿長期流失鐵質，補充失去的鐵質有助舒緩貧血症狀。另一方面，有部份患者因需要輸血而大量獲取鐵質，有機會需要使用注射除鐵藥物（除鐵針）或口服除鐵藥。



腎功能分析

肌酸酐 (Creatinine)：血液中的一種代謝廢物

估計腎小球過濾率 (eGFR)：以肌酸酐濃度和其他變數（包括年齡，體重和性別）計算得出腎小球過濾率的估值，可用作顯示腎臟的運作狀況。



* 正常水平可受一系列的因素影響，在此之列表僅作參考之用。

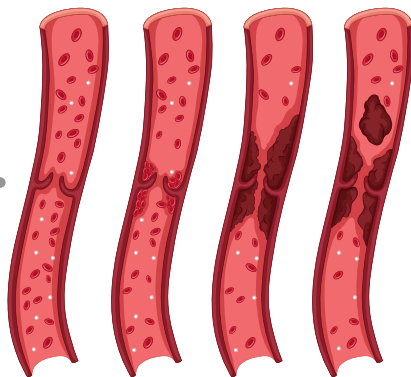
了解PNH的治療

PNH的治療以症狀處理和控制併發症為主^{18,19}。有一部分的病人的PNH細胞數量比例低，而且沒症狀。因此，未必所有病人都有明顯病徵和需要藥物治療。如果需要治療，以下是其中一些有機會使用到的治療方案。視乎病情，病人有機會接受單一種治療或同時接受多種治療：

血管栓塞治療和預防：

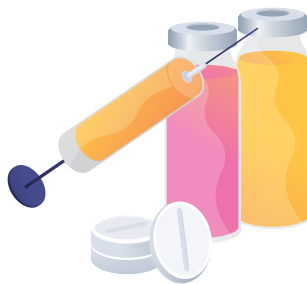
當血液中有許多血小板凝聚時，就會形成血塊。這些血塊若流經比其體積狹窄的動脈或靜脈時就會塞住。

血塊形成後，隨著血液循環可能阻塞血管形成血栓，PNH病患的血栓可出現於常見部位，也可出現在較少見的部位如肝靜脈和腦靜脈。



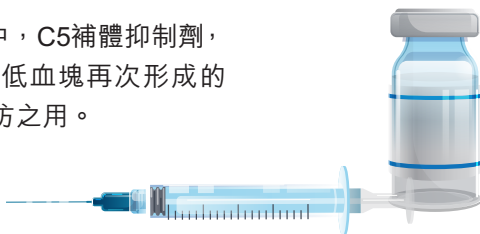
抗凝血治療

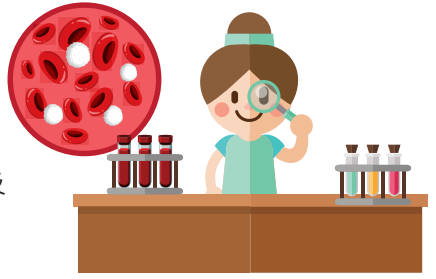
用以治療靜脈血栓，抗凝血治療有分為注射針劑（例如低分子量肝素（LMWH））和口服藥物（例如華法林（Warfarin））。針劑的起效時間比口服藥物快，因此在治療時一般以注射針劑開始，在病情穩定時可轉成口服藥物。



抗補體療法²⁰

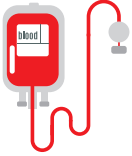
在已發生過靜脈栓塞的患者中，C5補體抑制劑，有預防血塊形成的功用，減低血塊再次形成的機會，一般建議作為二次預防之用。





貧血治療：

貧血可由溶血，骨髓衰竭以及缺乏鐵或維生素（例如葉酸、維他命B12）引起。



輸注紅血球

嚴重貧血的患者（例如，血紅蛋白水平過低，呼吸困難，無其他病因的極度疲勞等症狀）需要輸注紅血球。



鐵劑

網狀紅血球數目過低的患者應進行血鐵含量檢測。缺乏鐵質的患者可用鐵劑補充。而鐵劑有口服鐵劑和注射鐵劑兩大類別。注射鐵劑一般保留給無法使用口服鐵劑，或是使用口服鐵劑無效的患者使用。



葉酸和維他命B12

有溶血症狀患者都有增加紅血球生成的需要，因此一般需要每日口服補充葉酸。如果維他命B12的水平過低，補充維他命B12亦可幫助生成紅血球，維他命B12亦有口服和注射兩大類別。



抗補體療法²⁰

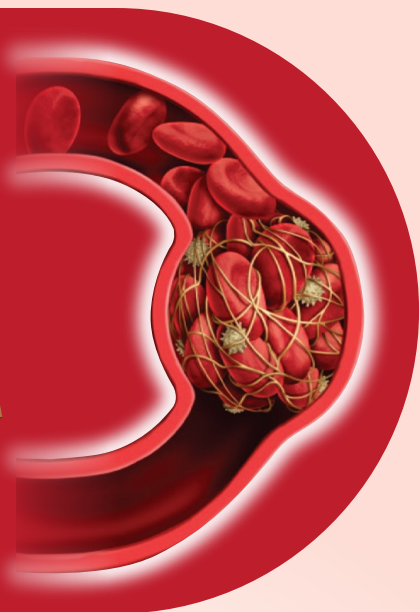
C5補體抑制劑可減少補體所引起的溶血反應。因此，C5補體抑制劑可有效減輕症狀、減少輸血、改善患者生活質素。C5補體抑制劑目前受撒瑪利亞基金資助。



類固醇

類固醇可減低補體系統活躍度，控制溶血發作，減少貧血。多數情況下患者只需要短時間的療程。

PNH是一種罕見疾病，患者需要在血液專科跟進以獲得最合適的治療。如有任何疑問，患者可就自身病情詢問醫生或尋求轉介。



另外，血管栓塞是PNH患者主要的致死原因，如果患者有以下症狀，應立即求醫。

腿部腫脹
疼痛



口齒不清、
流口水



胸口鬱悶



久坐後
喘氣



手腳無力



頭暈、
視線模糊



Reference

1. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124:2804-2811.
2. Hill A, Richards S, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137:181-192.
3. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:375-396.
4. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:3699-3709.
5. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:208-216.
6. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-29.
7. Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci*. 2011;4:219-224.
8. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria registry. *Haematologica*. 2014;99:922-929.
9. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine*. 2004;83:193-207.
10. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99:S2.
11. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121:4985-4996.
12. Raza A, Ravandi F, Rastogi A, et al. A prospective multicenter study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86:175-182.
13. Morado M, Freire Sandes A, Colado E, et al; PNH Working Group of the Iberian Society of Cytometry (SIC). Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry B Clin Cytom*. 2017;92:361-370.
14. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108:2509-2519.
15. Parker C, Omine M, Richards S, et al; for the International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:3699-3709.
16. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019;102:36-52.
17. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013;97:749-757.
18. Sahin F, Ozkan MC, Mete NG, et al. Multidisciplinary clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Blood Res*. 2015;15:1-9.
19. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009;113:6522-6527.
20. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162:62-73.



香港藥學服務基金



電話：2979 0380



傳真：3708 8553



www.pcfhk.org



info@pcfhk.org



九龍荔枝角長沙灣道889號華創中心7樓3&4工作室 (1號房)
(荔枝角港鐵站A或D2出口)



香港藥學服務基金是2007年成立的註冊非牟利慈善機構

- 基金的宗旨是「藥有所施 • 義不容辭 • 關愛用心 • 有我同行」
- 提供藥物支援服務，促進病人及家庭的福祉，為社會作出貢獻
- 提高社會人士對藥物的認識，以達致安全和有效地使用藥物



服務範圍：

- 電腦化藥物記錄
- 自動化藥物包裝服務
- 電子派藥系統
- 到訪藥劑師服務
- 藥物知識及藥物管理培訓
- 社區外展藥物管理服務
- 遙距藥物輔導服務
- 創辦非牟利社區藥房「配安心藥房」。由註冊藥劑師配售自費藥物處方，並為患者提供一對一藥物指導，加強患者對藥物使用的了解

協作機構：



香港罕見疾病聯盟



電話：5528 9600



www.rdhk.org



info@rdhk.org



www.facebook.com/RareDiseaseHK



九龍長沙灣麗閣邨麗萱樓地下101號



香港罕見疾病聯盟成立於2014年12月，是全港首個由跨類別罕見疾病病人和親屬組成，並得到有關專家學者支持的病人組織。我們代表患者和照顧者，致力透過與持份者協作，提升對罕病的認知，共同推動改善罕病政策和服務，令罕病患者的醫療、社會支援、教育、生活等各項基本權利，與其他所有市民一樣得到尊重和保障。

本小冊子所載內容僅供參考，並不替代你的醫生的意見。你不應依賴本小冊子所載內容，唯有你的醫生方能為你作出準確的診斷、提合適的治療及意見。

本小冊子所載的資料不一定代表編輯、出版人或贊助人的意見，亦不就所載任何資料作出任何陳述或擔保。對於內容任何遺漏或錯誤，恕不承擔任何責任與後果。