

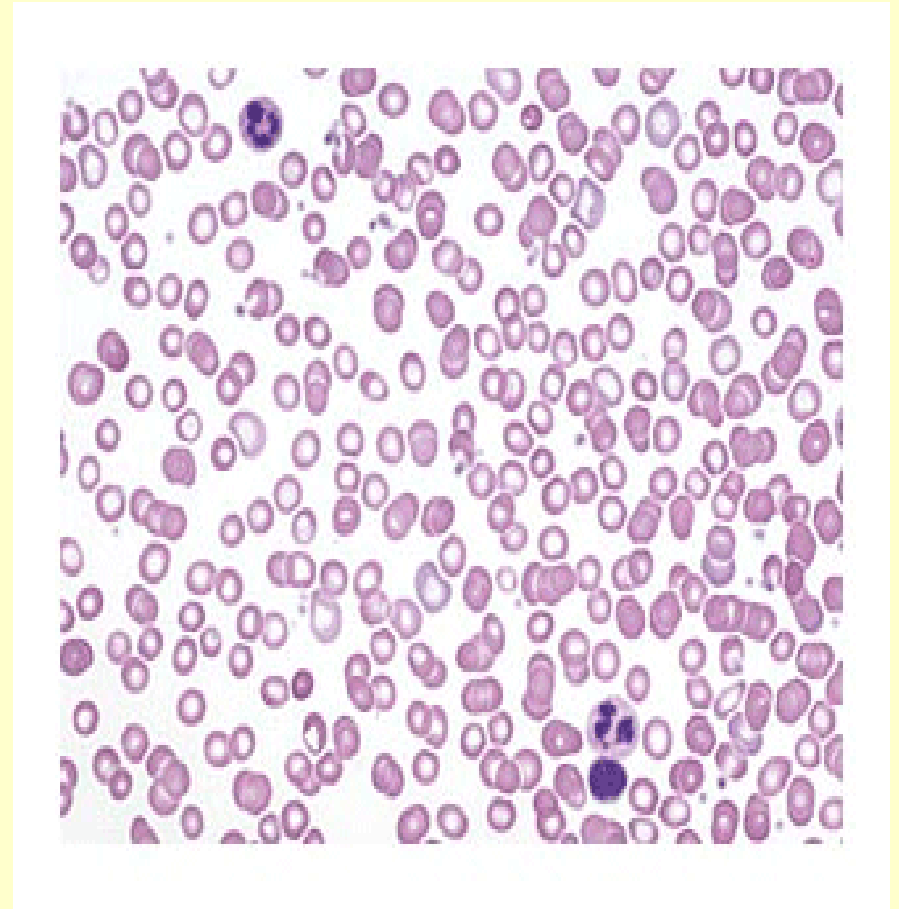
Κληρονομικά και Επίκτητα αίτια αιμολυτικής αναιμίας

(05-03-2014, 12:45-13:30)

Α. Μούγιου
Αιματολόγος ΠΓΝΠ

Το φυσιολογικό ερυθρό αιμοσφαίριο...

- Θα ζήσει 100-120 ημέρες
- Μέχρι τότε θα έχει εκπληρώσει το ρόλο του, που είναι η μεταφορά του O_2 στους ιστούς

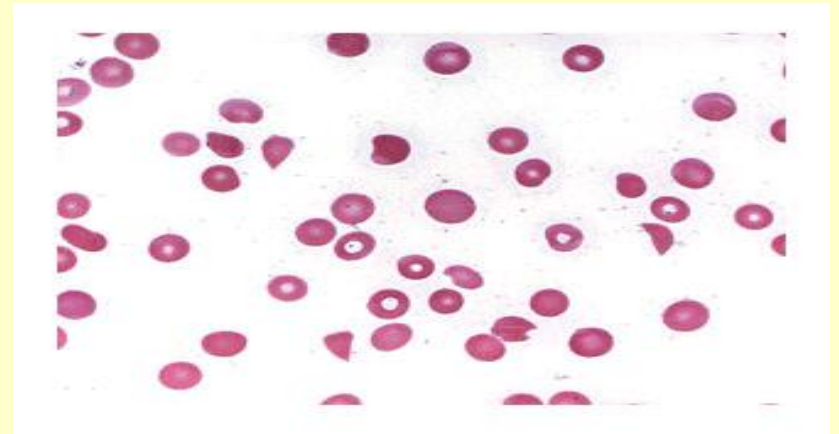
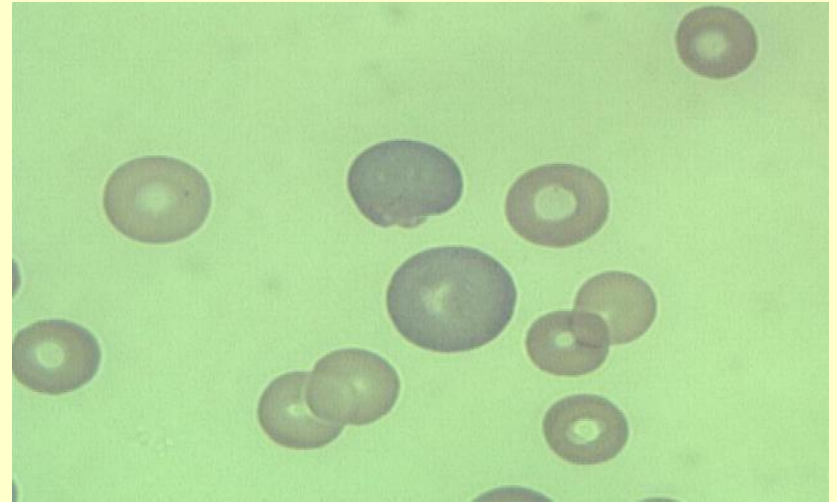


Διαφορές ενδοαγγειακής και εξωαγγειακής αιμόλυσης

Ευρήματα	Ενδοαγγειακή	Εξωαγγειακή
Περιφερικό αίμα	Σχιστοκύτταρα	Σφαιροκύτταρα
Ελεύθερη αιμοσφαιρίνη	Αυξημένη	Σπάνια παρούσα
Έμμεση χολερυθρίνη	Μετρίως αυξημένη	Αυξημένη
Απποσφαιρίνες	Μείωση/απουσία	Ήπια μείωση ή φυσιολογική
LDH	Πολύ αυξημένη	Μέτρια αυξημένη
Αιμοσφαιρίνη ούρων	++	-/+

Χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία

- Γενική αίματος
- ΔΕΚ
- Επίχρισμα περιφερικού αίματος
- LDH
- Χολερυθρίνη άμεση και έμμεση
- Απποσφαιρίνες ορού
- Άμεση Coombs
- Γενική ούρων



Κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες

- Χρόνιος και υποτροπιάζων χαρακτήρας
- Συνήθως θετικό κληρονομικό ιστορικό
- Χολολιθίαση σε παιδική / νεαρή ηλικία

Η αναιμία συσχετίζεται με

- τη βαρύτητα της αιμόλυσης
- τις εφεδρείες του μυελού των οστών

επιδεινώνεται

- στην κύηση
- μετά από ίωση
- απλαστική κρίση μετά από παρβοϊό (B19)

Συγγενής σφαιροκυττάρωση

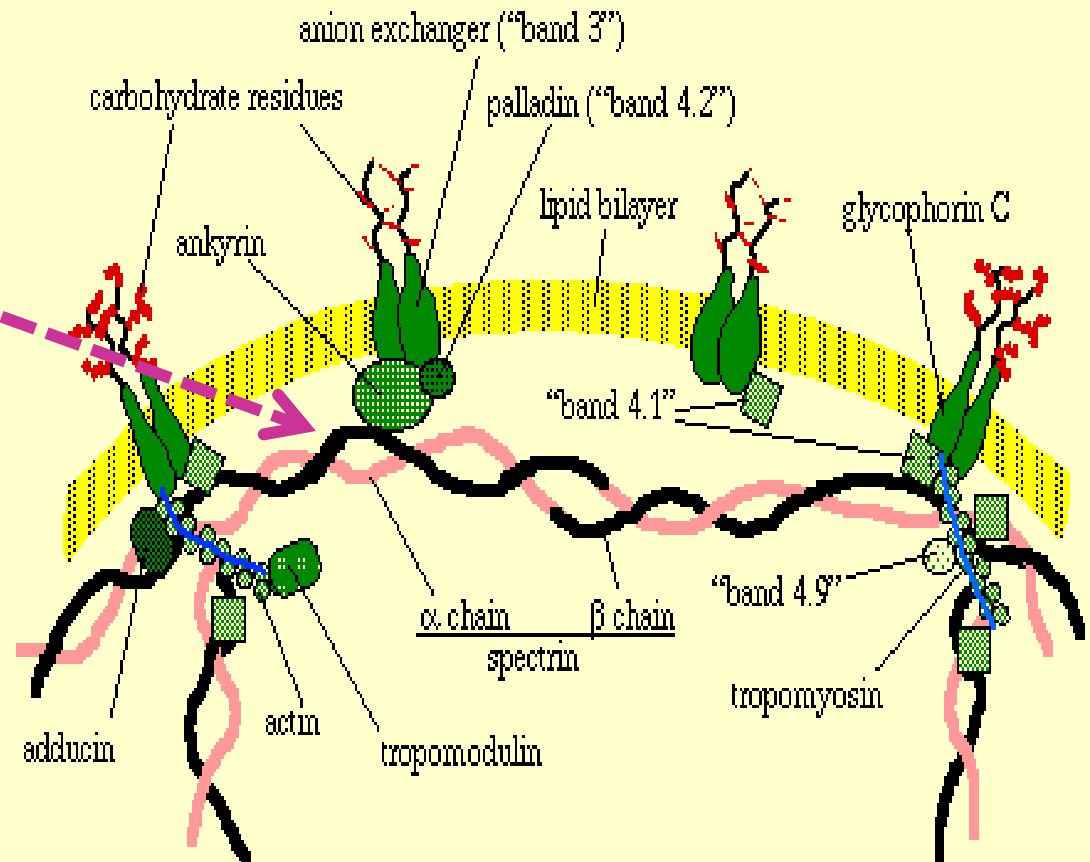
- Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1871
- 1:5000 γεννήσεις στην Β. Αμερική και Ευρώπη
- 1:2000 αιμοδότες: αυξημένη οσμωτική ευθραυστότητα

- αποτελεί μία ετερογενή ομάδα νοσημάτων, όσον αφορά την κλινική βαρύτητα
την πρωτεϊνική έλλειψη
την κληρονομικότητα:
 - **Κυρίαρχη αυτοσωματική** και σημειακές μεταλλάξεις β σπεκτρίνης, αγκυρίνης, band 3
 - **Υπολειπόμενη αυτοσωματική** λόγω σημειακών μεταλλάξεων, ελλείψεων ή αστάθειας mRNA
 - **Νέες μεταλλάξεις** εάν οι γονείς είναι φυσιολογικοί (25%)

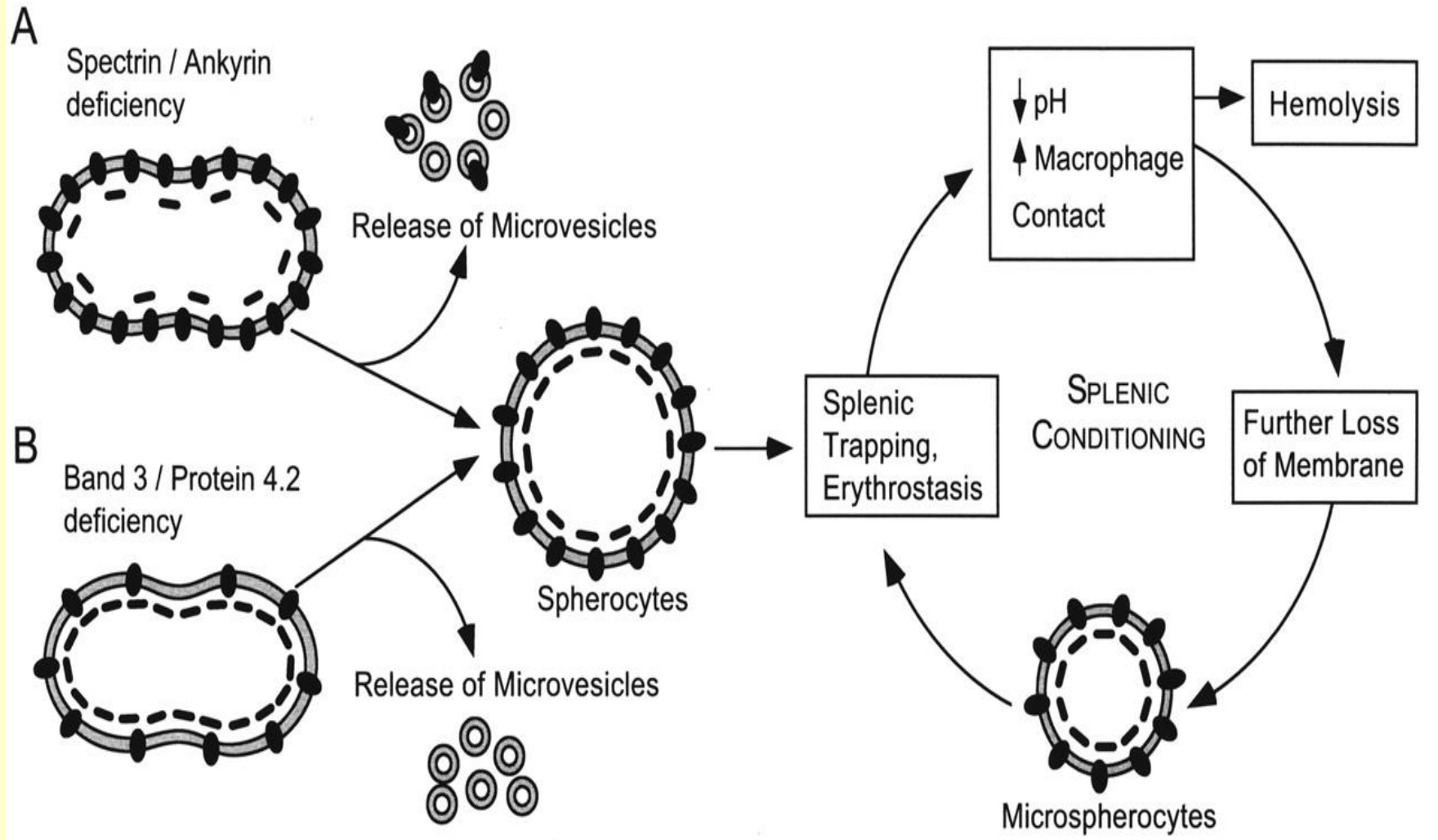
Συγγενής σφαιροκυττάρωση

Ανεπάρκεια ή Δυσλειτουργία

- **Σπεκτρίνης** (οι δεσμοί της σπεκτρίνης είναι υπεύθυνοι για την παραμορφωσιμότητα της μεμβράνης)
- αγκυρίνης
- band 3
- πρωτεΐνης 4.2



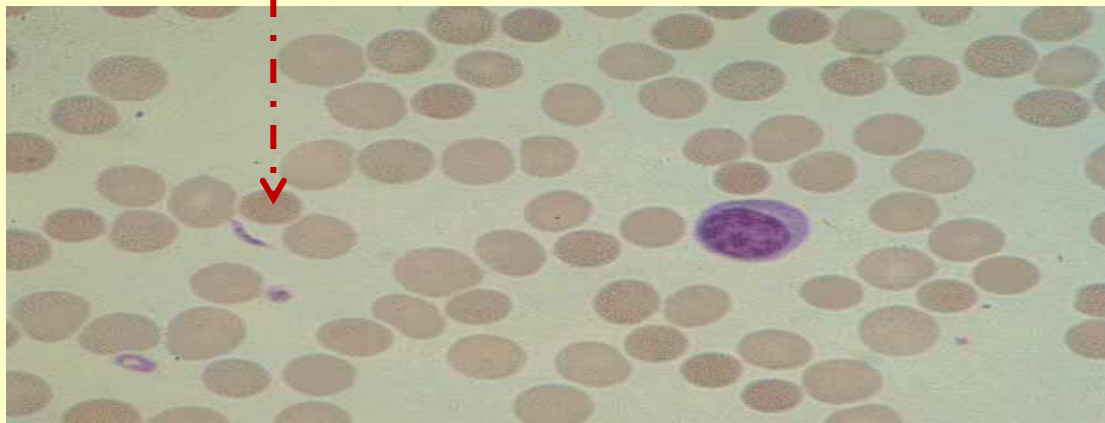
Συγγενής σφαιροκυττάρωση



Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα

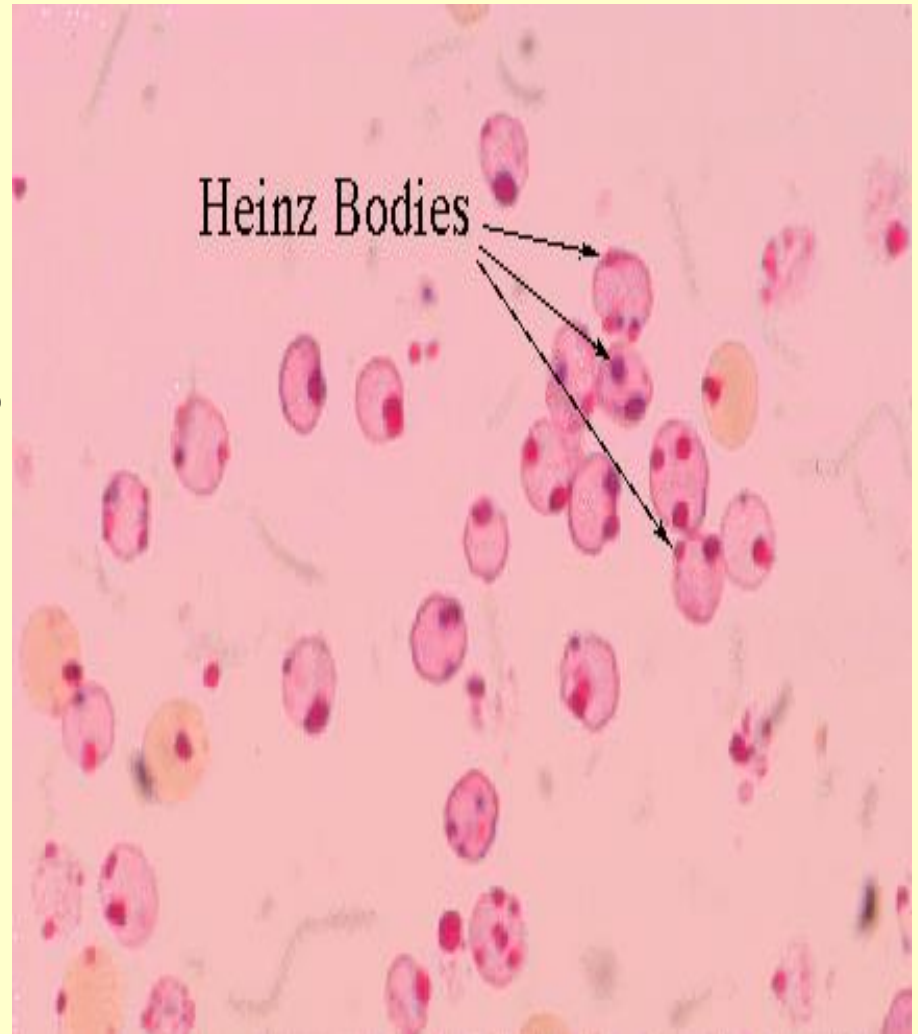
Η κλινική βαρύτητα διαφέρει μεταξύ των ασθενών

- αιμολυτική αναιμία (αναιμία + ίκτερος)
σπληνομεγαλία (μέτρια)
χολολιθίαση σε νεαρή ηλικία
σπάνια έλκη στα κάτω άκρα
βαριά αναιμία λόγω των μειωμένων εφεδρειών του μυελού των οστών
- ***Αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες συμβατοί με εξωαγγειακή αιμόλυση***
- ***Χαρακτηριστικό το επίχρισμα περιφερικού αίματος***



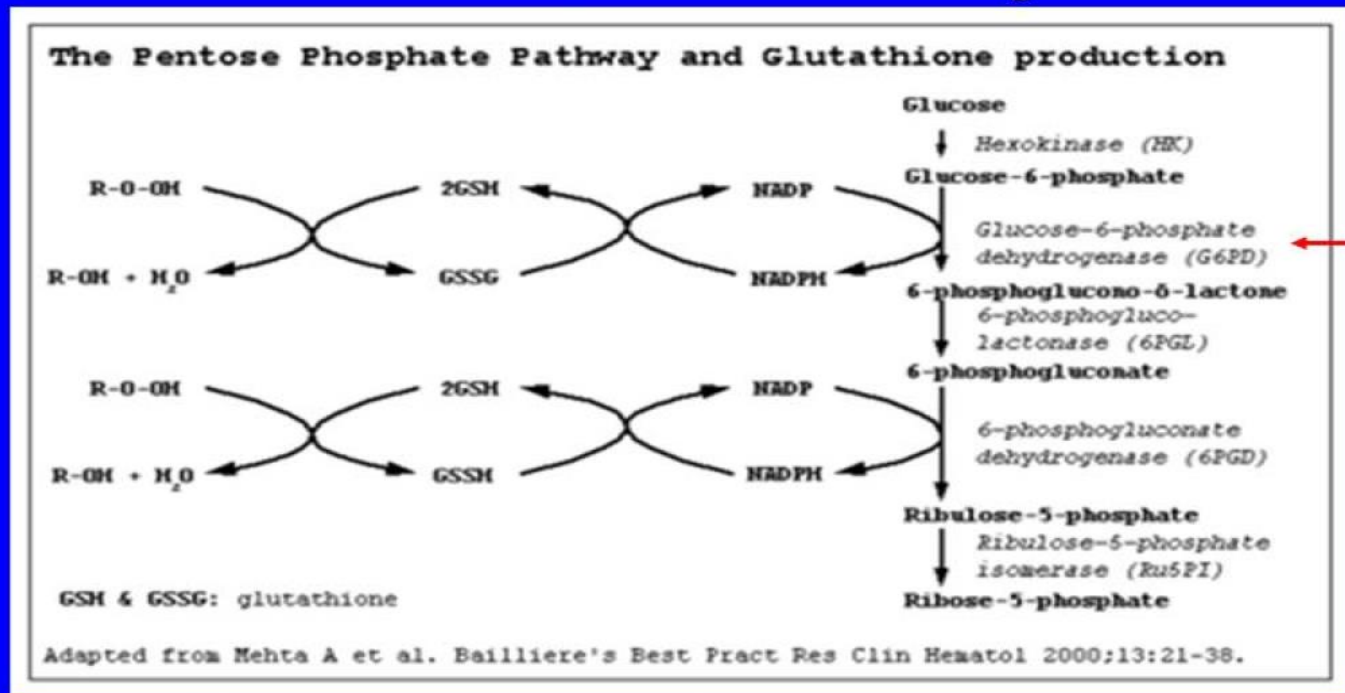
Αιμολυτική αναιμία λόγω ανεπάρκειας G-6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase)

- Ευαισθησία ερυθρών σε οξειδωτικά ερεθίσματα
- **Μέτρια έλλειψη G-6PD**
 - Χρόνια αιμόλυση
 - κατακρήμνιση μετουσιωμένης Hb
 - Προσκόλληση στην μεμβράνη
 - **Εξωαγγειακή αιμόλυση**
- **Βαριά έλλειψη G-6PD**
 - Οξεία αιμόλυση
 - Οξείδωση λιπιδίων μεμβράνης
 - **Ενδαγγειακή αιμόλυση**



Έλλειψη G6PD

G6PD deficiency



G6PD provides NADPH and reduced glutathione required to protect RBCs from oxygen free radicals.

Χαρακτηριστικά έλλειψης G6PD

Κληρονομικότητα

- X-linked
- Μεγάλη ετερογένεια μεταλλάξεων
- Πολλοί πολυμορφισμοί

Οξειδωτικοί παράγοντες που επάγουν αιμόλυση

- Ανθελονοσιακά
- Σουλφοναμίδες
- Αναλγητικά
 - ασπιρίνη
 - φαινακετίνη
- Αντιπαρασιτικά
- Νιτροφουράνες
- Βιταμίνη K
- Μπλε του μεθυλενίου
- Ναφθαλίνη
- Κουκιά (κυαμισμός)
- Λοιμώξεις

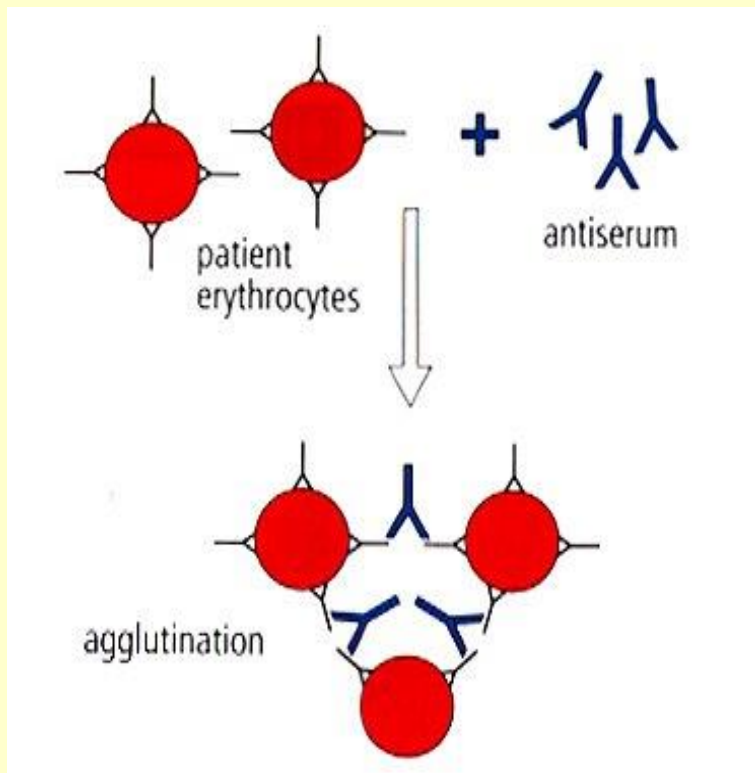
Επίκτητες αιμολυτικές αναιμίες

- Άνοσες ή αιμολυτικές αναιμίες με θετική άμεση Coombs
- Μη άνοσες ή αιμολυτικές αναιμίες με αρνητική άμεση Coombs

Άνοσες αιμολυτικές αναιμίες

- Ένα αντίσωμα (Ab), προσκολλάται στην επιφάνεια του RBC και προκαλεί την καταστροφή του
- Τα αντισώματα διακρίνονται σε «θερμά» (IgG), που αντιδρούν με τα ερυθρά στους 37⁰ C και «ψυχρά» (IgM) που αντιδρούν με τα ερυθρά σε θερμοκρασία < 32⁰ C, με μέγιστη δραστηριότητα στους 4⁰ C
- Αν το Ab: IgG, τα RBCs καταστρέφονται από τα μακροφάγα
- Αν το Ab: IgM, απαιτείται η παρουσία του συμπληρώματος (C), για τη συγκόλληση του συμπλέγματος Ab-RBC στο φαγοκύτταρο, γιατί τα μακροφάγα του σπλήνα δεν έχουν υποδοχέα για τις IgM

Δοκιμασία άμεσου αντισφαιρινικού ορού: άμεση Coombs (DAT)



IgG ± C3d
AAA

IgG
Θερμού τύπου AAA

C3d
Ψυχρού τύπου AAA

Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες

Θερού αντισώματος (70%)

- Ιδιοπαθείς (πρωτοπαθείς)
- Δευτεροπαθείς
 - Χρόνιες λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές
 - Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
 - Ιογενείς λοιμώξεις

Ψυχρού αντισώματος (30%)

- Ιδιοπαθής νόσος από ψυχροσυγκολλητίνες
- Δευτεροπαθείς:
 - Λοίμωξη από *Mycoplasma pneumoniae*
 - Λοιμώδης μονοπυρήνωση (*Epstein Barr virus*)
 - Χρόνιες λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες (AAA) θερμού τύπου

- Το 70-75% όλων των AAA
- Επίπτωση 1: 80.000
- **Ab θερμού τύπου:** συνήθως πολυκλωνικές **IgG** ανοσοσφαιρίνες, με μέγιστη δραστηριότητα στους 37° C
- Καλούνται και ατελή Ab, γιατί δεν προκαλούν άμεση συγκόλληση των RBCs
- Προκαλούν εξωαγγειακή καταστροφή, κυρίως στο σπλήνα
- 30% ιδιοπαθείς
- 70% δευτεροπαθείς
- Πιο συχνή στις γυναίκες
- Σχετικά συχνότερη σε άτομα >40 ετών

Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες (AAA) θερμού τύπου-ιδιοπαθείς

Παιδιά <5 ετών

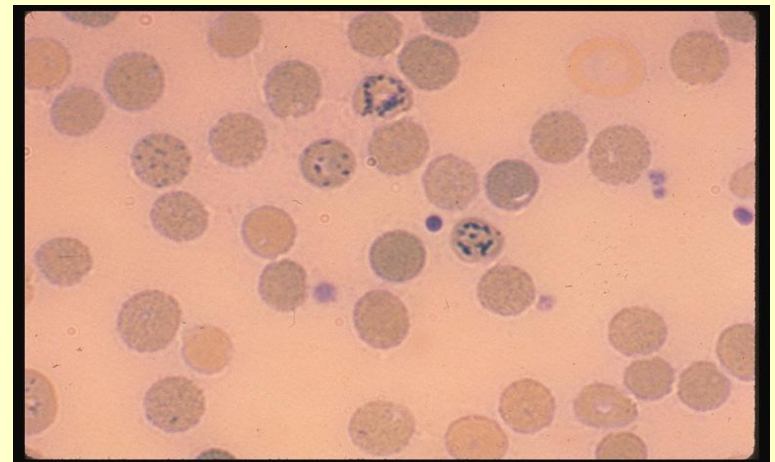
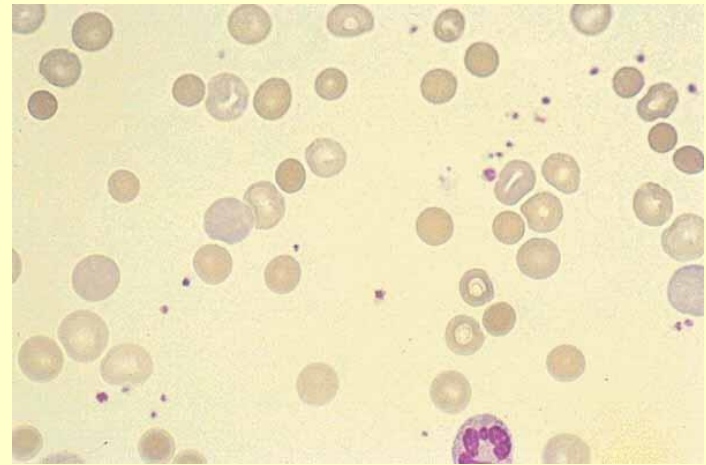
- ❖ Οξεία εμφάνιση
- ❖ Μετά από ιογενή λοίμωξη
- ❖ Οσφραλγία,
- ❖ Πόνο στα πόδια και στην κοιλιά
- ❖ Πονοκέφαλο
- ❖ Εμετό
- ❖ Σκουρόχρωμα ούρα
- ❖ Αυτοπεριοριζόμενη νόσος

Νέες γυναίκες

- ❖ σταδιακή εμφάνιση
- ❖ αδυναμία, εύκολη κόπωση
- ❖ ίκτερος
- ❖ μικρή λεμφαδενοπάθεια
- ❖ σπληνομεγαλία
- ❖ χρόνια πορεία με παροδικές εξάρσεις

ΑΑΑ-διάγνωση

- Hb, Ht χαμηλά
- MCV αυξημένο
- πολυχρωματοφιλία, σφαιροκυττάρωση
- Δικτυοερυθροκύτταρα αυξημένα
- έμμεση χολερυθρίνη αυξημένη
- γαλακτική δεϋδρογονάση αυξημένη
- Άμεση Coombs: +++



Συχνότητα και τύπος αντισώματος στις δευτεροπαθείς AAA ενηλίκων

Υποκείμενη νόσος ή διαταραχή	Συχνότητα AAA, %	Θερμού τύπου	Ψυχρού τύπου
SLE	6.1	Κυρίως	Σπάνια
CLL	2.3-4.3	87%	7%
NHL (εκτός CLL)	2.6	Συχνά	Σπάνια
IgM γαμμοπάθεια	1.1	Όχι	Πάντα
HD	0.19-1.7	Κυρίως	Σπάνια
Ελκώδης κολίτιδα	1.7	Πάντα	Όχι
CVID	5.5	Πάντα	Όχι
Μετά από αλλογενή SCT	4.4	Ναι	Ναι
Μετά από μεταμόσχευση οργάνου	5.6 (πάγκρεας)	Ναι	Όχι

Συχνότητα και τύπος αντισώματος στη φαρμακευτική ΑΑΑ ενηλίκων

Φάρμακο	Συχνότητα ΑΑΑ %	Θερμού τύπου	Ψυχρού τύπου
Νουκλεοσιδικά ανάλογα	2.9-12	Κυρίως	Σπάνια
Interferon	11.5/100.000/έτος	Πάντα	Όχι

ΑΑΑ και θεραπευτική προσέγγιση

- Αν και χαρακτηρίζεται από οξεία εγκατάσταση, πρέπει να αντιμετωπίζεται και να παρακολουθείται σαν χρόνια νόσημα
- Στόχος η άμεση και μακροχρόνια κλινικοεργαστηριακή βελτίωση
- Η πρόληψη αιμολυτικών κρίσεων
- Μέγιστο όφελος με τις λιγότερες επιπλοκές

Χαρακτηριστικά	Τύπος ΑΑΑ
Αυτοαντίσωμα	Θερμό (80-90%) ή ψυχρό
Υποκείμενη διαταραχή	Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής
Συνοδή φαρμάκου	Όχι-Ναι
Κλινική φάση	Οξεία ή χρόνια Αντοχή ή υποτροπή
Ανάγκη ειδικής φαρμακευτικής αγωγής	Ναι ή όχι

Θεραπεία AAA

Μείωση της παραγωγής των Abs

- Στεροειδή
- Ανοσοκατασταλτική ή κυτταροστατική αγωγή
- Μονοκλωνικά αντισώματα

Μείωση της δραστικότητας των Abs

- Σπληνεκτομή
- IVIg
- Στεροειδή

Στεροειδή: Θεραπεία 1^{ης} γραμμής στην πρωτοπαθή AAA

- Μειώνουν τη σύνθεση των αντι-RBCs αυτοαντισωμάτων
- Μείωση των Fcγ υποδοχέων στα μονοκύτταρα και μείωση της δέσμευσης των RBCs από τα σπληνικά μακροφάγα
- Απαραίτητη η χορήγηση διφωσφωνικών, vit D,Ca και FA
- Απαραίτητη η αυστηρή παρακολούθηση του σακχάρου
- Δεν χορηγούμε προληπτικά ηπαρίνη κατά την οξεία αιμόλυση
- Επαγρύπνηση για VTE νόσο, ιδιαίτερα σε AAA με (+) LA, ή υποτροπή AAA μετά από σπληνεκτομή
- Περίπου **το 80%** των ασθενών που θα λάβουν αρχική Tx με PDN θα οδηγηθούν σε **πλήρη ή μερική ύφεση**
- Εάν ο ασθενής έχει αντοχή στα στεροειδή απαιτείται κλινικοεργαστηριακή επανεκτίμηση για αποκλεισμό υποκείμενης διαταραχής (πιο συχνά τεράτωμα ωοθήκης, IgM AAA)

IVIIG και Danazol στην πρωτοπαθή AAA

Φαρμακευτικός παράγων	Τρόπος δράσης	Κλινικό όφελος	Πότε;
Intravenous immunoglobulin (IVIIG)	Πλήρωση των Fc υποδοχέων στα μακροφάγα του MMS	Λίγες οι επιπλοκές αλλά το κλινικό όφελος από 0-39,5%	Μόνο στην ανθεκτική AAA + στεροειδή, ή πριν από σπληνεκτομή που καθυστερεί
Danazol	Συνθετικό αναβολικό στεροειδές	Αμφιλεγόμενο Ahn YS.1990 Genty I, 2002	Ως Tx 1ης γραμμής μαζί με στεροειδή?

2^{ης} γραμμής Tx στην πρωτοπαθή AAA

Πότε;

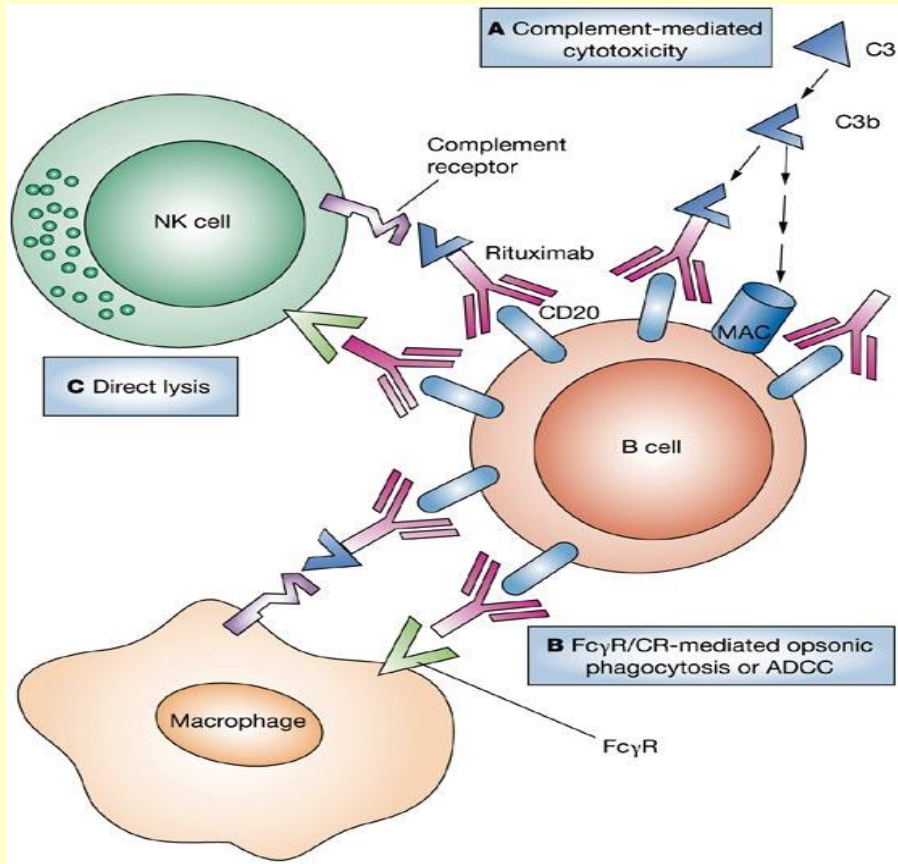
- Εάν ο στόχος δεν επιτευχθεί τις 3 πρώτες εβδομάδες, περαιτέρω βελτίωση είναι απίθανη
- ή σε ασθενείς που απαιτούν >10 -15 mg/d PDN για σταθεροποίηση

- Η σπληνεκτομή και το rituximab είναι οι μόνες θεραπείες 2^{ης} γραμμής με αποδεδειγμένο βραχυχρόνιο κλινικό όφελος
- **Σπληνεκτομή ή rituximab?**
- Σχέση οφέλους/κινδύνου το κριτήριο επιλογής

Σπληνεκτομή στην πρωτοπαθή AAA

- Πιθανά αποτελεί την αποτελεσματικότερη Tx 2^{ης} γραμμής, αλλά λείπουν τυχαιοποιημένες μελέτες
- Το **38%-70%** οδηγούνται σε CR ή PR (το ποσοστό εξαρτάται από την παρουσία ή όχι υποκείμενων διαταραχών)
- Δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιου οφέλους ή επιπλοκών

anti-CD20 antibody rituximab



Συνδεδόμενο με τον CD20 υποδοχέα, προκαλεί:

- 1) Ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος και λύση του κυττάρου-στόχου
- 2) Σύνδεση του ανοσοσυμπλέγματος με το μακροφάγο μέσω του υποδοχέα Fc και λύση του β-λεμφοκυττάρου
- 3) Ενεργοποίηση του μηχανισμού απόπτωσης του β-λεμφοκυττάρου

Rituximab

- 14 προοπτικές και αναδρομικές μελέτες (2-8 ασθενών) CR: 25-100%, συνολική ανταπόκριση 82%
- Τεκμηριωμένο βραχυχρόνιο κλινικό όφελος
- Δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιου οφέλους/κινδύνου
- Οι ασθενείς που ήδη λαμβάνουν στεροειδή δεν πρέπει να τα διακόπτουν πριν την ανταπόκριση στο rituximab
- Αντένδειξη ANTI-CD20: χρόνια ενεργός ηπατίτιδα

Εάν η 2^η γραμμής Tx στην πρωτοπαθή AAA είναι χωρίς αποτέλεσμα...

**Κυκλοσφαμίδη
(100 mg/d) για >6
μήνες**

- Ανταπόκριση από 25-40%
- Ασαφή δεδομένα, χωρίς σαφώς ορισμένα τα χαρακτηριστικά των ασθενών, ταυτόχρονη λήψη στεροειδών, άγνωστη η διάρκεια ανταπόκρισης

**Αζαθειοπρίνη
(100-150 mg/d) >6
μήνες**

- Ανταπόκριση από 25-40%
- Ασαφή δεδομένα, χωρίς σαφώς ορισμένα τα χαρακτηριστικά των ασθενών, ταυτόχρονη λήψη στεροειδών, άγνωστη η διάρκεια ανταπόκρισης

**Mycophenolate
mofetil (MMF)**

Kotb R, et al. 2005

Cyclosporine

Emilia G, et al. 1996

Θεραπεία δευτεροπαθών μορφών AAA

Υποκείμενη νόσος	1 ^{ης} γραμμής	2 ^{ης} γραμμής	Αποτυχία 2 ^{ης} γραμμής	Τελικού σταδίου
SLE	Στεροειδή	Αζαθειοπρίνη	MMF	Rituximab, αυτόλογη SCT
B- and T-cell NHL	Στεροειδή	ΧΜΘ ± rituximab (σπληνεκτομή επί SMZL)		
HD	Στεροειδή	ΧΜΘ ±RT		
Ελκώδης κολίτις	Στεροειδή	Αζαθειοπρίνη		Ολική κολεκτομή
CVID	Στεροειδή + IgG	Σπληνεκτομή		

Θεραπεία δευτεροπαθών μορφών ΑΑΑ

Υποκείμενη νόσος	1 ^η γραμμής	2 ^η γραμμής	Αποτυχία 2 ^η γραμμής	Τελικού σταδίου
Αλλογενής SCT	Στεροειδή	Rituximab	Σπληνεκτομή, έγχυση T-cell	
Μεταμόσχευση οργάνου (πάγκρεας)	Διακοπή ανοσοκαταστολής, στεροειδή	Σπληνεκτομή		
Interferon	Διακοπή	Στεροειδή		

CLL-συνδεόμενη AAA: ιδιαίτερα χαρακτηριστικά

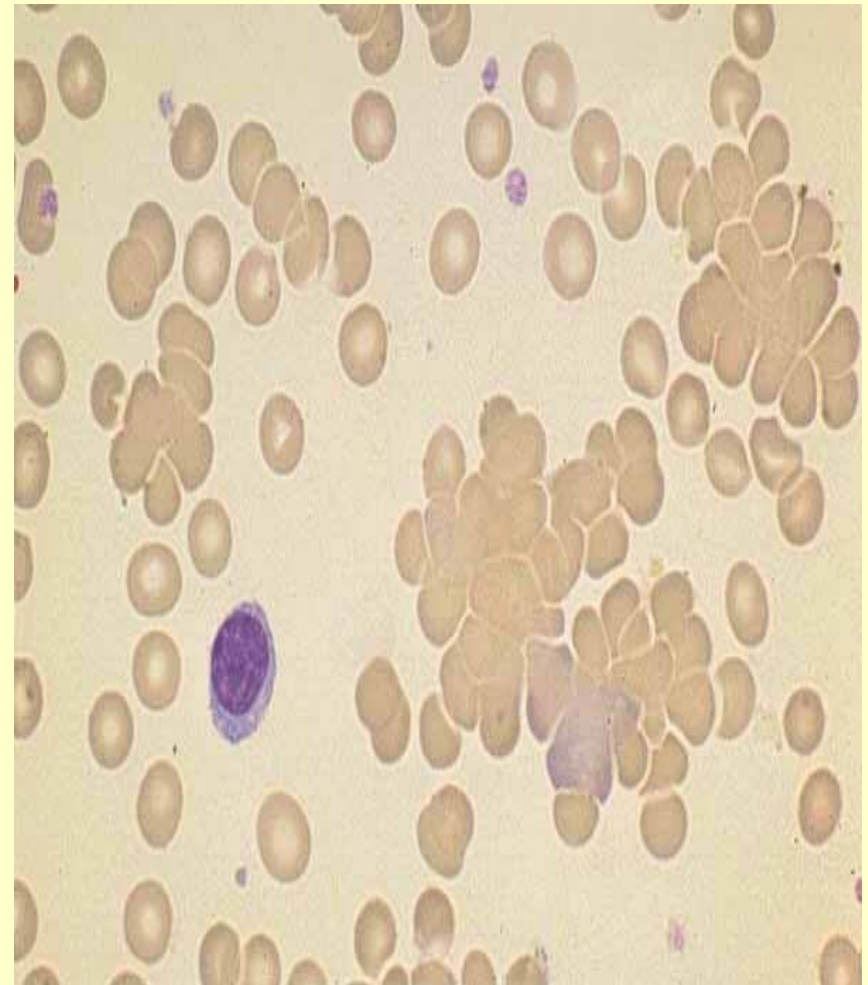
- Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας
- Με υψηλότερο κίνδυνο για λοιμώξεις
- Υψηλή συνοσηρότητα
- Αυτόματη ή φαρμακοεπαγόμενη
- Για τη θεραπεία της AAA αξιολογείται το στάδιο της CLL
- Πολλές μικρές κλινικές μελέτες χωρίς κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών ή προηγούμενα αγωγή
- Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα αποτελεσματικότητας/παρενεργειών στη μονοθεραπεία με στεροειδή
- Το rituximab ως μονοθεραπεία: χαμηλή αποτελεσματικότητα, υψηλή τοξικότητα

ΑΑΑ ψυχρού τύπου

- **Ab ψυχρού τύπου:** συνήθως μονοκλωνική ή πολυκλωνική **IgM** ανοσοσφαιρίνη
- *Συμπτώματα από απόφραξη τριχοειδών λόγω συγκόλλησης των ερυθρών* (κυάνωση, Raynaud, έλκη, γάγγραινα, μετά από έκθεση στο ψύχος)
- Ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής
- Οξεία ή χρόνια

Ιδιοπαθής Νόσος των ψυχροσυγκολλητινών

- νόσος των ηλικιωμένων
(μέση ηλικία: 70 έτη)
- χρόνια και καλοήθης πορεία
- συμπτώματα/ κλινικά ευρήματα
χρόνιας αναιμίας
- Εκδήλωση αιμόλυσης ή
αποφρακτικών φαινομένων
μετά από έκθεση στο ψύχος

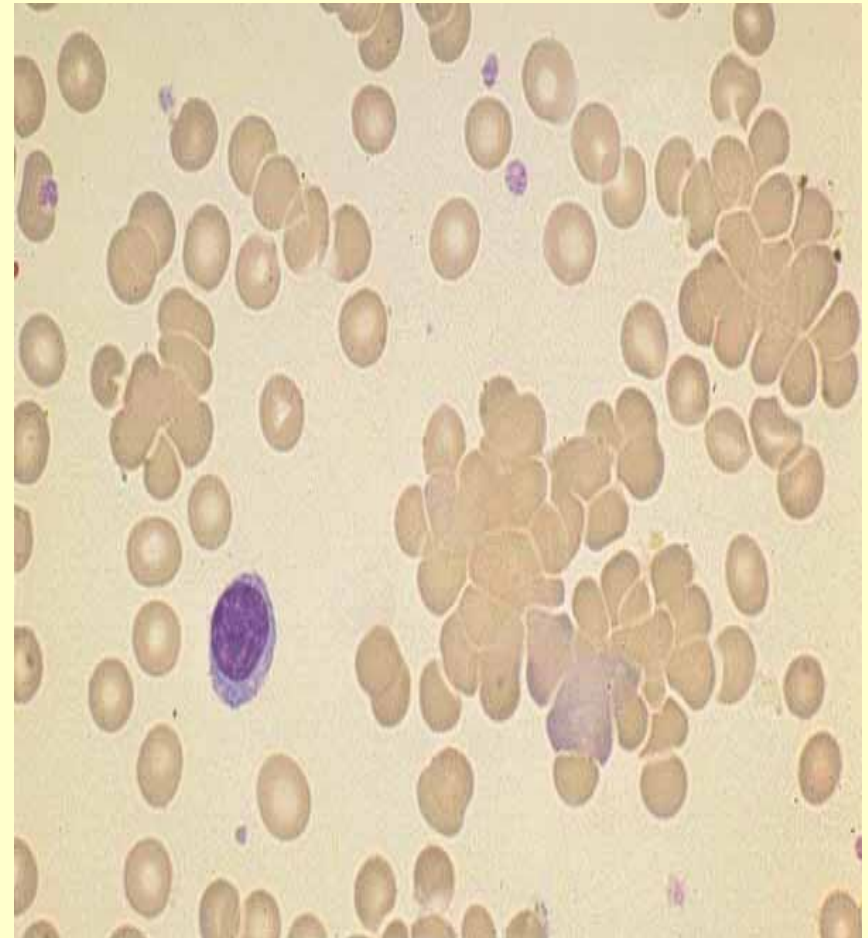


Δευτεροπαθής AAA ψυχρού τύπου

- Συνήθως συσχετίζεται με λοιμώξεις
 - ✓ Μυκόπλασμα πνευμονίας
 - ✓ Λοιμώδης μονοπυρήνωση
 - ✓ Αδενοϊός, κυτταρομεγαλοϊός, HIV, E.Coli
 - ✓ Μετά από ερυθρά, παρωτίτιδα
- Συνοδή λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών

Διάγνωση Ψυχρού τύπου ΑΑΑ

- Παράδοξη σχέση Hb-Ht
- MCV και MCHC αυξημένο
- πολυχρωματοφιλία,
δικτυοερυθροκυττάρωση
- έμμεση χολερυθρίνη αυξημένη
- γαλακτική δεϋδρογονάση
αυξημένη
- **αιμοσφαιρινουρία**
- **μείωση των απτοσφαιρινών**



Θεραπεία της ΑΑΑ ΨΥΧΡΟΥ ΤΥΠΟΥ (cold agglutination disease, CAD)

Υποκείμενη νόσος	1 ^{ης} γραμμής	2 ^{ης} γραμμής	Αποτυχία 2 ^{ης} γραμμής
Πρωτοπαθής χρόνια CAD	Αποφυγή έκθεσης στο ψύχος	Rituximab (Berentsen S, et al. Blood.2004) Chlorambucil	Eculizumab (Röth A, et al., 2009) Bortezomib (Carson KR, et al., 2010)
Δευτεροπαθής CAD (B και T λεμφώματα)	Αντιλεμφωματική Tx		

Επίκτητες μη άνοσες αιμολυτικές αναιμίες

Από ενδοκυττάρια αίτια

- ✓ Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία

Από εξωκυττάρια αίτια

- ✓ Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (thrombotic microangiopathies, TMA)
- ✓ Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Άλλα αίτια επίκτητης αιμολυτικής αναιμίας

Υποφωσφαταιμία

Προκαλεί αιμόλυση λόγω μείωσης ATP και άλλων ενδοκυττάρων φωσφορυλιωμένων συστατικών

Αιτίες

- Παρεντερική διατροφή φτωχή σε φωσφόρο
- Λοιμός
- Αλκοολισμός
- Παρατεταμένη θεραπεία με αντιόξινα που δεσμεύουν φωσφόρο

Προσθετικές βαλβίδες καρδιάς

Καταστροφή των ερυθρών κατά το κλείσιμο των βαλβίδων και χρόνια ενδοαγγειακή αιμόλυση

Εγκαύματα

Η υψηλή θερμοκρασία προκαλεί αποδιάταξη των πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης και κατάτμηση των ερυθρών

Φάρμακα (ακόμα και χωρίς έλλειψη)

Σουλφοναμίδες

Φαιναζοπυριδίνη

Νιτροφουραντοίνη

φαινακετίνη

Cisplatin

Χλωρικό οξύ

νιτρικό οξύ

ναφθαλίνη

μπλε του μεθυλενίου