

Αιμολυτικές Αναιμίες- Κληρονομικές και Επίκτητες

Έλενα Σολωμού

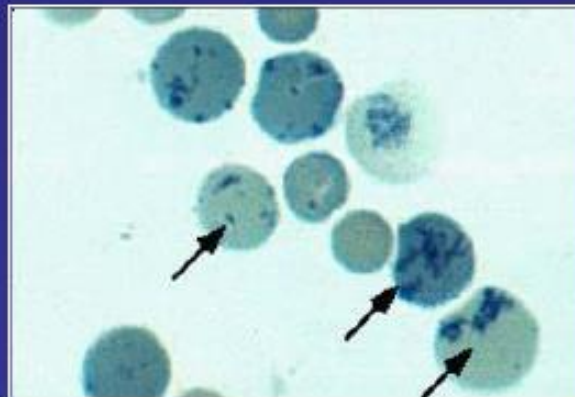
*Επικ. Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπ. Πατρών*

Παθογένεια Αιμολυτικής Αναιμίας

- Αυξημένος ρυθμός καταστροφής/μειωμένη επιβίωση των RBCs
- Μέσος χρόνος επιβίωσης ερυθρών: 110-120 ημέρες
- Αιμόλυση εάν η επιβίωση των ερυθρών είναι < 100 ημέρες
- Ασυμπτωματική αιμόλυση έως ότου ο μέσος χρόνος επιβίωσης ερυθρών ελαττωθεί στις 20 ημέρες – Ο μυελός αντισταθμίζει x6 φορές
- Αναιμία εμφανίζεται όταν ο ρυθμός καταστροφής υπερτερεί του ρυθμού παραγωγής

Δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ)

- Ποσοστό ΔΕΚ = % άωρα ερυθρά αιμοσφαίρια
Φυσιολογικά 0.5-1.5% (όταν: φυσιολογική Hb)
- Απόλυτος αριθμός ΔΕΚ = ΔΕΚ % x RBC Count
 - Φυσιολογικά έως 25.000-75.000/μl
 - Πιο ακριβής αξιολόγηση της απάντησης στην αναιμία



Διόρθωση ΔΕΚ

- % ΔΕΚ συχνά υπερτιμάται
- Προκειμένου να αξιολογηθεί η πραγματική επάρκεια απάντησης του μυελού, ο αριθμός των ΔΕΚ θα πρέπει να διορθώνεται:
 - με τον αριθμό των ερυθρών
 - για την αλλαγή στο χρόνο ωρίμανσης των ΔΕΚ (RMT)

- Διορθωμένος αριθμός ΔΕΚ
 - = %ΔΕΚ x Hct/45
 - = Απόλυτος αριθμός ΔΕΚ/RMT

Hct	RMT
40-45	1.0
35-39	1.5
25-34	2.0
15-24	2.5

- Δείκτης παραγωγής ΔΕΚ

RMT: Reticulocyte Maturation Time

Δείκτης παραγωγής ΔΕΚ Reticulocyte Production Index (RPI)

- $RPI = \% \Delta ΕΚ \times Hct/45 \times 1/RMT$

<u>Hct</u>	<u>Reticulocyte maturation time (RMT)</u>
40-45	1.0
35-39	1.5
25-34	2.0
15-24	2.5

- Φυσιολογικός RPI = 1 (για μη-αναιμικούς ασθενείς)
 - RPI < 2 : μειωμένη παραγωγή
 - RPI >=2 : αυξημένη παραγωγή

Διερεύνηση αιμολυτικής αναιμίας – βήμα 2

Δείκτες αιμόλυσης

Δείκτες αιμόλυσης

Αξιολογούνται 3 κατηγορίες ενδείξεων:

1. Καταστροφή των ερυθρών

- Αύξηση LDH (LD1 και LD2)
- Αύξηση μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης ορού
- Ελάττωση απτοσφαιρινών (*προσοχή* δείκτης φλεγμονής)
- Ουροχολινογόνο ούρων
- Ελαττωμένη επιβίωση ερυθρών με Cr⁵¹

↑LDH + ↓Απτοσφαιρίνη
90% ειδικότητα για αιμόλυση

2. Απάντηση του μυελού στην αιμόλυση

- Δικτυερυθροκυττάρωση
- Πολυχρωματοφιλία και εμπύρηννα ερυθρά
- Υπερπλασία της ερυθράς στο μυελό

3. Ευρήματα ειδικά της ενδαγγειακής αιμόλυσης

Διερεύνηση αιμολυτικής αναιμίας – βήμα 3

Διερεύνηση αιτίου

Ιστορικό - A/E

Αντίδραση Coombs

Ερυθροκυτταρικοί δείκτες

Ειδικός έλεγχος

- Coombs άμεση και έμμεση
- Ψυχροσυγκολλητίνες
- Ηλεκτροφόρηση Hb
- Ένζυμα RBCs (G-6PD, PK κλπ)
- Ωσμωτική αντίσταση (σφαιροκυττάρωση)
- CD55, CD59, FLAER (PNH)
- Αιμορραγικός έλεγχος (DIC)

Αυτές οι εξετάσεις δεν αποδεικνύουν την παρουσία αιμόλυσης

Αίτια Αιμόλυσης

- Εξωαγγειακή Αιμόλυση
 - Ενδογενή Αίτια: Διαταραχές ενζυμων (G6PD, έλλειψη πυρουβικής κινάσης), Αιμοσφαιρινοπάθειες, Διαταραχές μεμβράνης ερυθρών (κληρονομική σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση)
 - Εξωγενή Αίτια: Παθήσεις ήπατος, υπερσπληνισμός, λοιμώξεις, οξειδωτικοί παράγοντες, LGL leukemia, **Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία**, χορήγηση γ-σφαιρίνης

Αίτια Αιμόλυσης

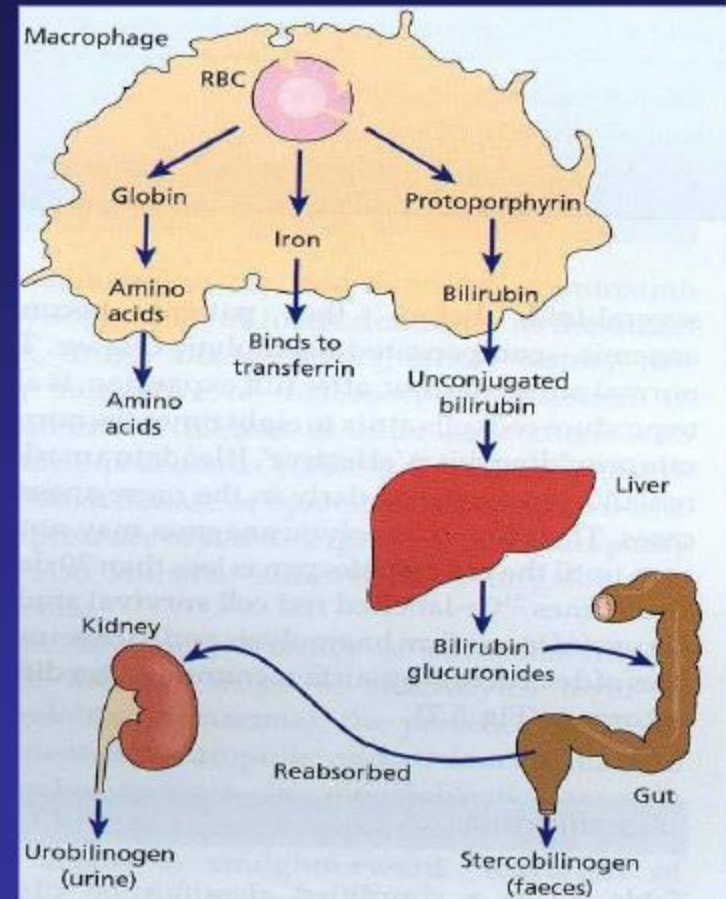
- Ενδοαγγειακή Αιμόλυση: μικροαγγειοπάθητική αιμόλυση (π.χ. προσθετική βαλβίδα), αντιδράσεις κατά τη μετάγγιση, λοιμώξεις, παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία ψυχρού αντισώματος, PNH, μετά από δήγμα όφεως, μετά ενδοφλεβια χορήγηση υπότονου διαλύματος

Θέση καταστροφής ερυθρών

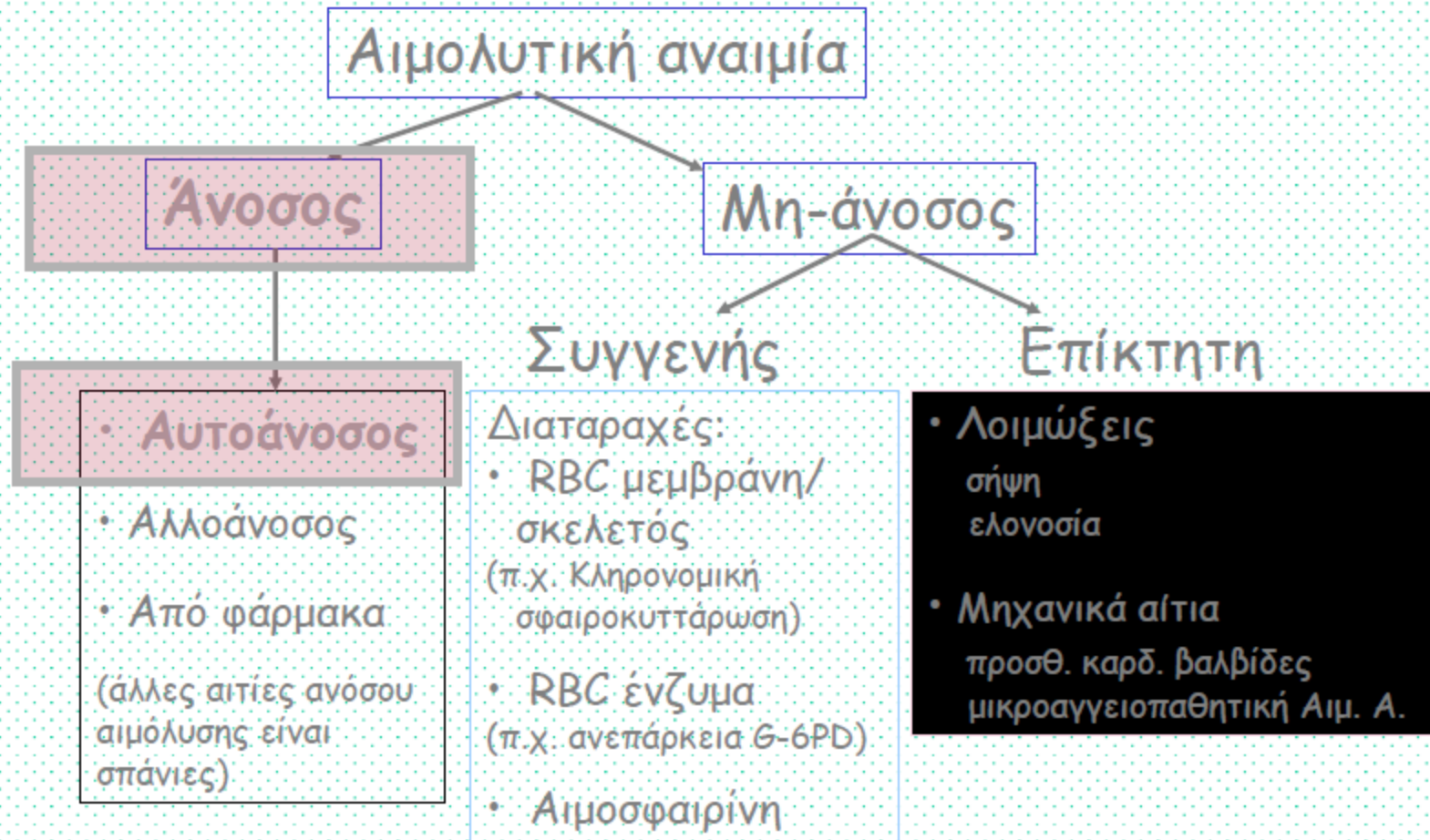
Καθορίζεται από τον τύπο και τη βαρύτητα της βλάβης των ερυθρών

Εξωαγγειακή vs Ενδαγγειακή Αιμόλυση

- Ενδαγγειακή αιμόλυση:
Σε σημαντική δομική βλάβη της μεμβράνης των ερυθρών
- Εξωαγγειακή αιμόλυση:
 - Καταστροφή ερυθρών στο σπλήνα
 - Φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα
 - Προϊόντα αίμης: πρωτοπορφυρίνη (→χολερυθρίνη), Fe, CO



Διαγνωστική προσέγγιση



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

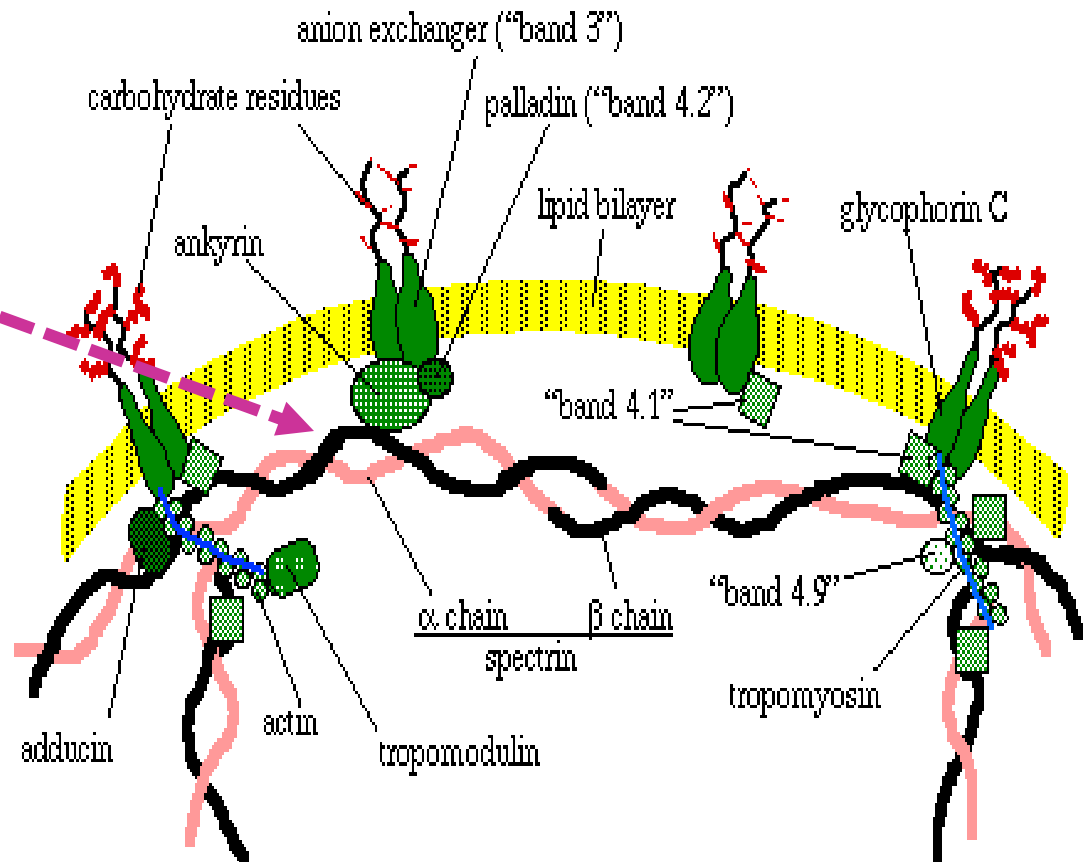
- Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1871
- 1:5000 γεννήσεις στην Β. Αμερική και Ευρώπη
- 1:2000 αιμοδότες: αυξημένη οσμωτική ευθραυστότητα

- 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%)

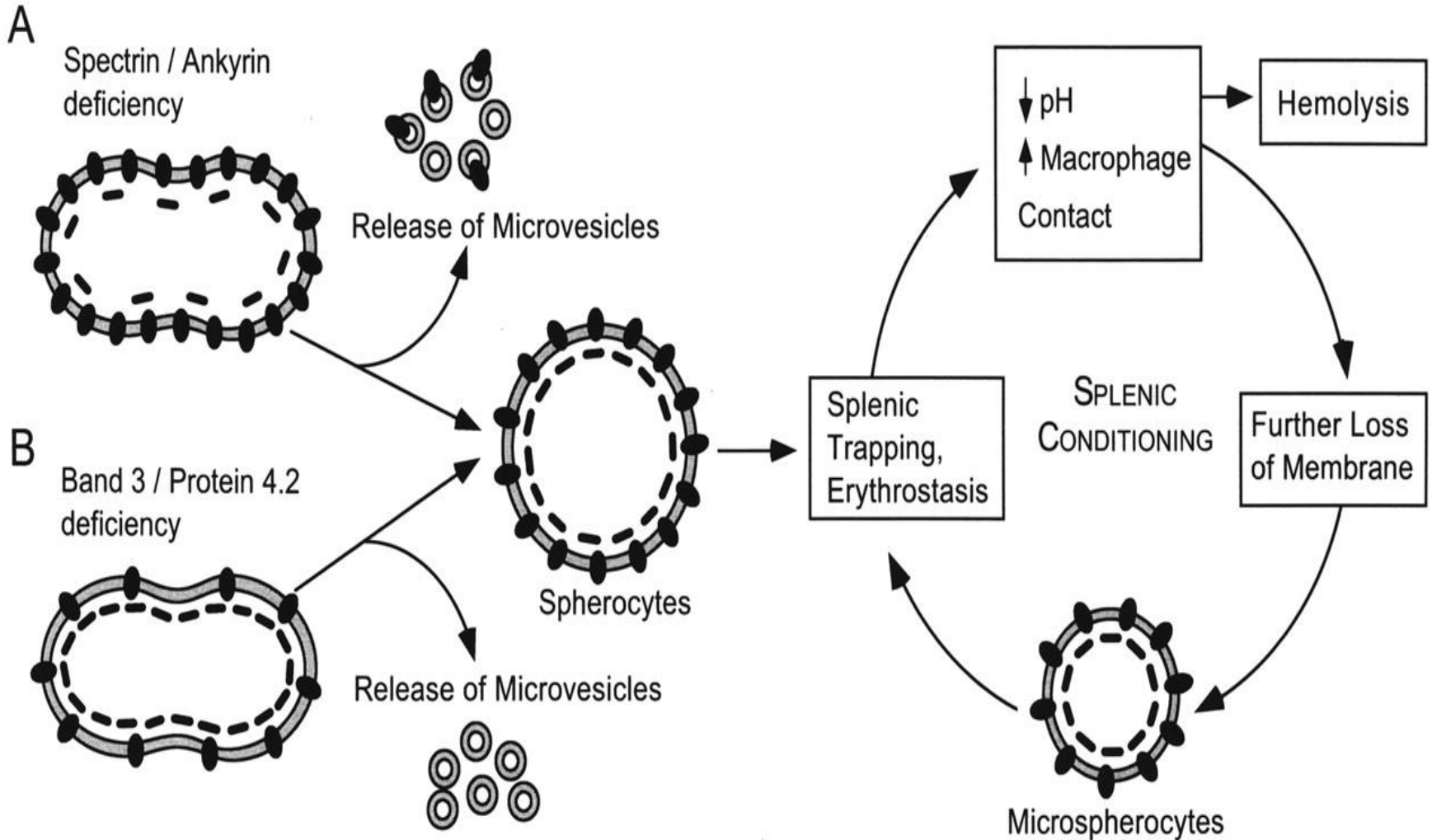
Συγγενής σφαιροκυττάρωση

Ανεπάρκεια ή
Δυσλειτουργία

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



Συγγενής σφαιροκυττάρωση

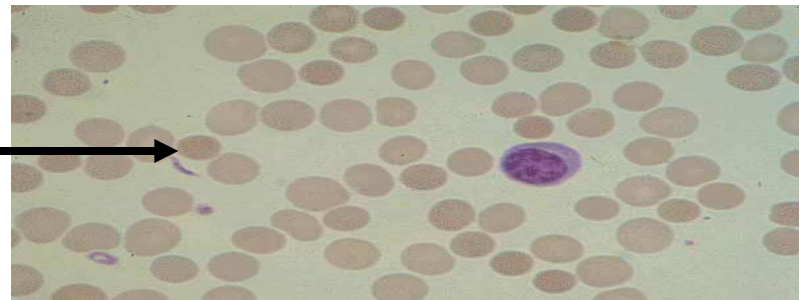


Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα

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*

σφαιροκύτταρα



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

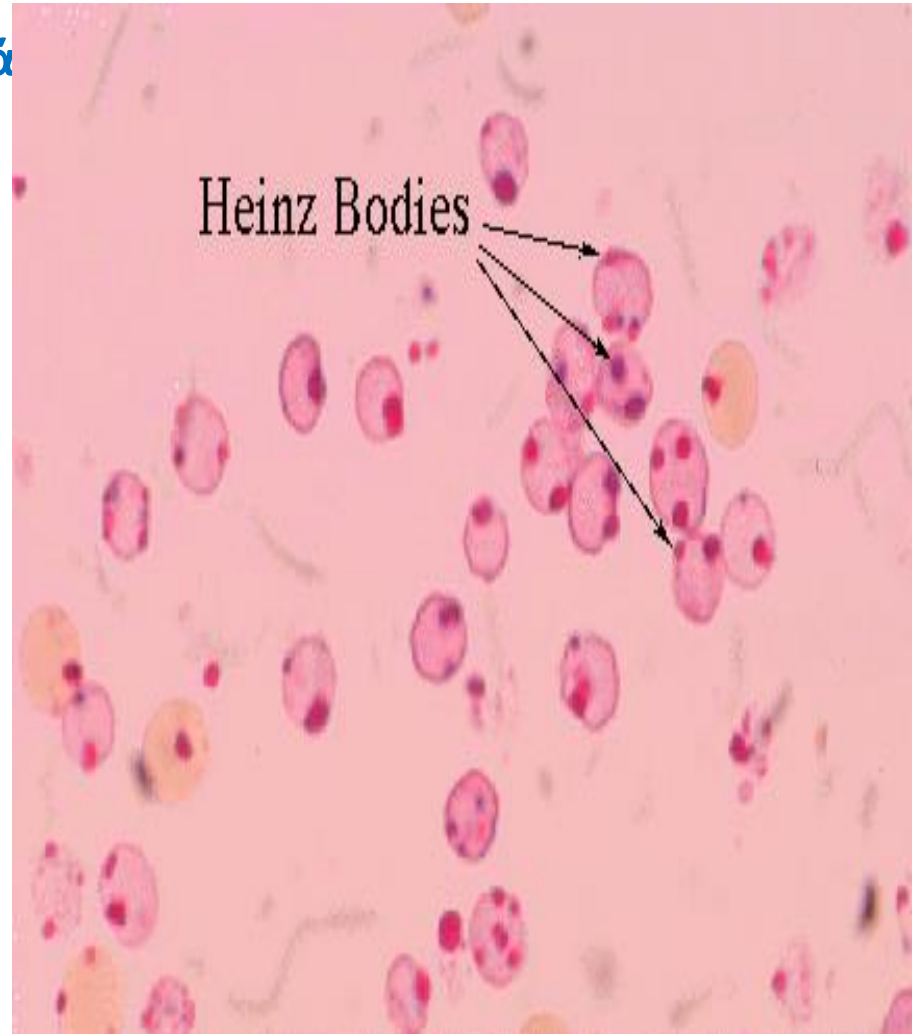
- Ευαισθησία ερυθρών σε οξειδωτικά ερεθίσματα

➤ Μέτρια έλλειψη G-6PD

- Χρόνια αιμόλυση
- κατακρήμνιση μετουσιωμένης Hb
- Προσκόλληση στην μεμβράνη
- **Εξωαγγειακή αιμόλυση**

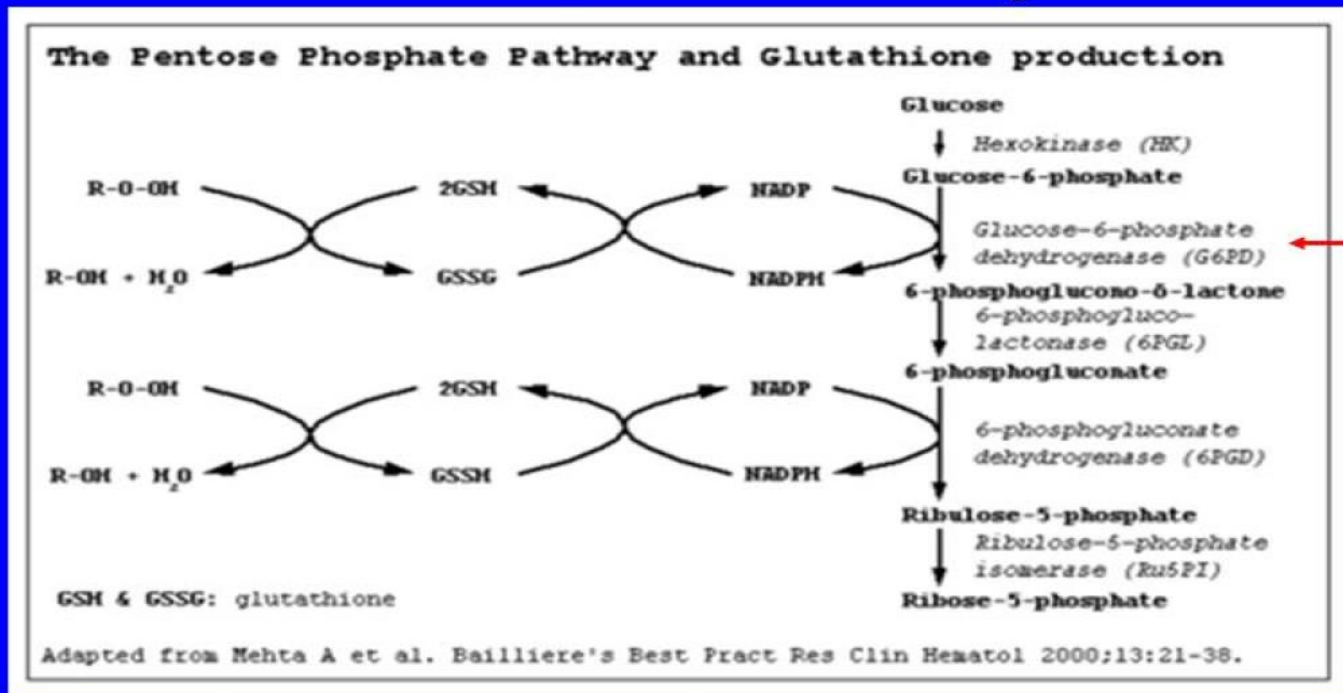
➤ Βαριά έλλειψη G-6PD

- 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

Άνοση Αιμολυτική Αναιμία

- **Αυτοάνοση αιμόλυση**

- Αιμόλυση από θερμά Ab
- Αιμόλυση από ψυχρά Ab

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ

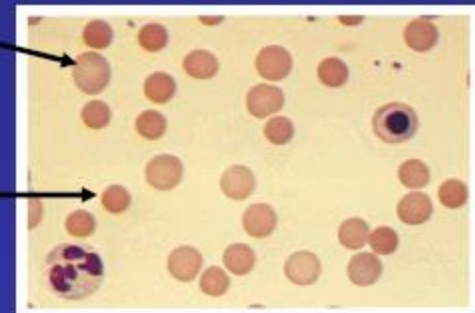
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ

Λοίμωξη
Φάρμακα
Αυτοάνοσα νοσήματα
Λεμφοϋπερπλαστικά

- **Αλλοάνοση Αιμόλυση**

- Αιμολυτική αντίδραση σε μετάγγιση
- Αιμολυτική νόσος των νεογνών
- Μετά μεταμόσχευση

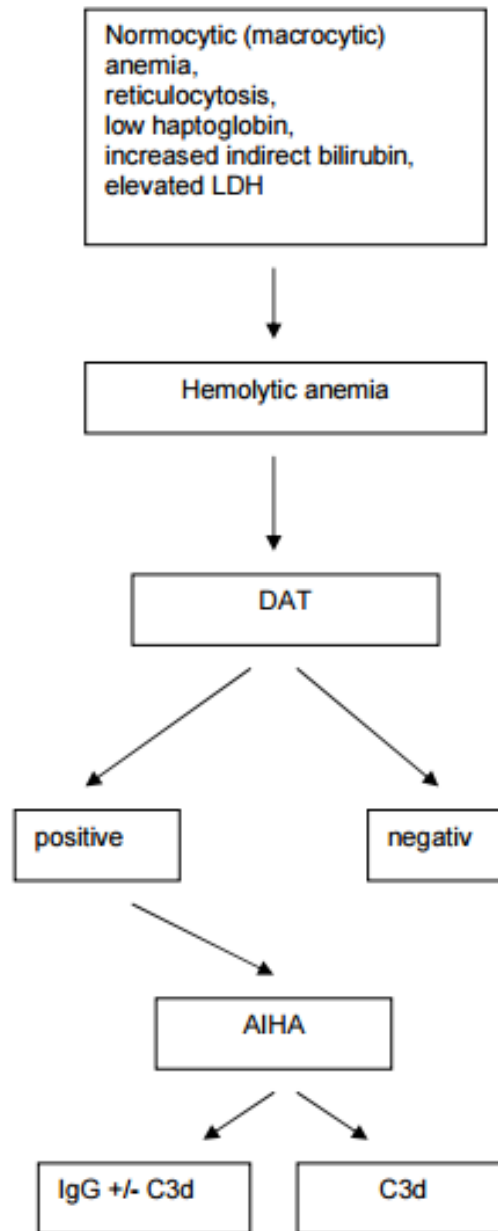
- **Αιμόλυση από φάρμακα**

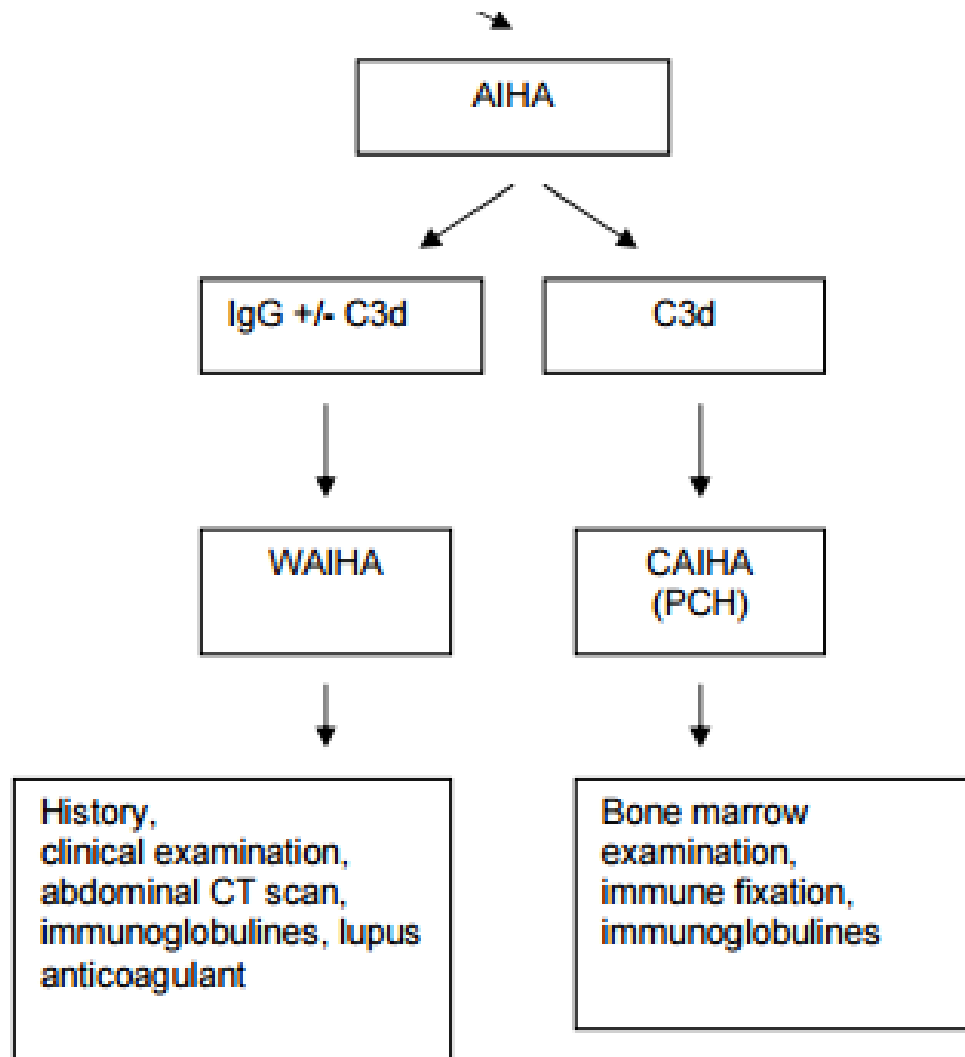


Αυτοάνοσος Αιμολυτική Αναιμία

- Ο τύπος και ο βαθμός της αιμόλυσης στην AAA εξαρτάται:
 - από τα χαρακτηριστικά του αντισώματος που συνδέεται με τα ερυθρά
 - ποσότητα
 - ειδικότητα
 - θερμικό εύρος
 - ικανότητα ενεργοποίησης συμπληρώματος
 - ικανότητα σύνδεσης με τα μακροφάγα του ΔΕΣ
 - από το αντιγόνο-στόχο (πυκνότητα, έκφραση).
- Τα αντισώματα IgG ενεργοποιούν ασθενέστερα την κλασσική οδό του συμπληρώματος αλλά αναγνωρίζονται εύκολα (ειδικά τα IgG1 και IgG3) από τους Fc υποδοχείς των φαγοκυττάρων.
 - Έτσι τα ερυθρά που είναι ευαισθητοποιημένα από IgG αντισώματα απομακρύνονται από την κυκλοφορία από τα φαγοκύτταρα του ΔΕΣ και η αιμόλυση είναι εξωαγγειακή, κυρίως στο σπλήνα.
- Τα ερυθρά που είναι ευαισθητοποιημένα από IgM αντισώματα ενεργοποιούν εύκολα το συμπλήρωμα
 - Είτε προκαλούν ενδαγγειακή αιμόλυση είτε η καταστροφή γίνεται στα κύτταρα Kupffer του ήπατος

Figure 1: Diagnostic algorithm in autoimmune hemolytic anemia





Αιτιολογική Κατάταξη Αυτοάνοσης Αιμολυτικής Αναιμίας

1. ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΘΕΡΜΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ

- Λεμφουπερπλαστικά νοσήματα (B-ΧΛΛ, μη-Hodgkin λεμφώματα, λέμφωμα Hodgkin)
- Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, ΡΑ, σκληρόδερμα, δερματομυοσίτις, ελκώδης κολίτις)
- Συμπαγή νεοπλάσματα
- Ανοσοανεπάρκειες
- Ιογενείς λοιμώξεις
- Φάρμακα

2. ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΨΥΧΡΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ (Πρωτοπαθής νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών) ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ

- Λεμφουπερπλαστικά νοσήματα (N. Waldstrom, μη-Hodgkin λεμφώματα)
- Λοιμώξεις (Μυκόπλασμα, EBV κ.λπ.)

3. ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΔΙΦΑΣΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΑΙΜΟΛΥΣΙΝΕΣ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ

- Ιογενείς λοιμώξεις
- Σύφιλη

4. ΑΙΜΟΛΥΣΗ ΑΠΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ

- Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ)

Δευτεροπαθής AAA

Επιπολασμός σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις στους ενήλικες

Νόσος	Επιπολασμός AAA	AAA από Θερμά Abs	AAA από Ψυχρά Abs
B-ΧΛΛ	2.3 - 4.3 %	87%	7%
Μη-Hodgkin Λεμφώματα	2.6%	Συνηθέστερα	Σπανιότερα
IgM γαμμαπάθειες	1.1%	-	~100%
Λέμφωμα Hodgkin	0.2 - 0.5 %	>95%	Σπάνια
Συμπαγείς Όγκοι	Πολύ σπάνια	67%	33%
Δερμοειδείς κύστεις ωοθηκών	Πολύ σπάνια	~100%	-
ΣΕΛ	6.1%	>95%	Σπάνια
Ελκώδης Κολίτις	1.7%	~100%	-
CVID	5.5%	100%	-
ALPS	50%	100%	-
Αλλογενής Μεταμόσχευση	4.4%	+	+
Μεταμόσχευση Οργάνων	5.6% (πάγκρεας)	~100%	-
B-ΧΛΛ - Φαρμακογενής	2.9 - 10.5%	>95%	Σπάνια
Ιντερφερόνη	11.5 / 100 000	100%	-

Αντίδραση Coombs

Ορολογική απόδειξη αυτοαντισώματος

- Η ύπαρξη αντισώματος αναζητείται με την αντίδραση Coombs, που χρησιμοποιεί αντισώματα έναντι ανθρώπινων σφαιρινών για να ανιχνεύσει την παρουσία αντισώματος (ή συμπληρώματος) στην επιφάνεια των ερυθρών ή στον ορό του ασθενούς.
- Η ορολογική απόδειξη του αυτοαντισώματος προκύπτει από τη θετική άμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης [Direct Antiglobulin Test (DAT) ή άμεση Coombs] και στη συνέχεια την ταυτοποίηση του αντισώματος σε ορό που προκύπτει από έκλουμα ερυθρών.
- Στις AAA, όπου το αντίσωμα μπορεί να βρίσκεται τόσο στον ορό όσο και στα ερυθρά του ασθενούς, εκτός από την DAT, θετική μπορεί να είναι και η έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης [Indirect Antiglobulin Test (IAT) ή έμμεση Coombs].

Αντίδραση Coombs

- Άμεση αντίδραση Coomb's (Direct Antiglobulin Test)
 - » Ανιχνεύει αντισώματα IgG ή συμπλήρωμα πάνω στα ερυθρά των ασθενών
 - » Οι πλείστοι των ασθενών με ενεργό άνοσο αιμόλυση έχουν θετική Coombs
- Έμμεση αντίδραση Coomb's (Indirect Antiglobulin Test)
 - » Ανιχνεύει στον ορό των ασθενών αντισώματα ενάντια στα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα
 - » Θετική ΙΑΤ δε σημαίνει πάντα αιμόλυση – μπορεί να σημαίνει μόνο αλλοευσαιθητοποίηση λόγω προηγούμενης έκθεσης σε “ξένα” ερυθροκυτταρικά αντιγόνα (ιστορικό εγκυμοσύνης ή μετάγγισης).

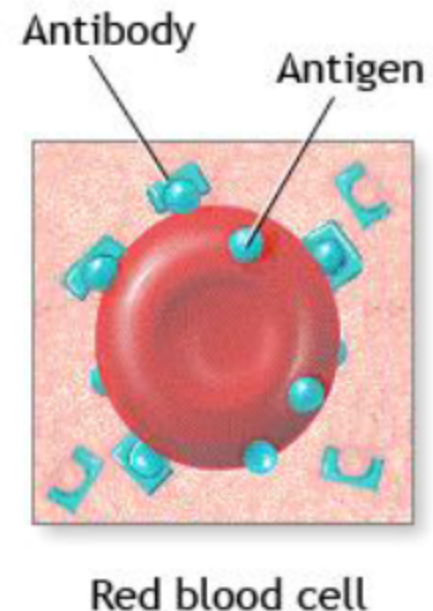
ΑΑΑ / Άμεση Αντίδραση Coombs

Ευαισθησία και Ειδικότητα Άμεσης Αντίδρασης Coombs

Όταν η άμεση Coombs γίνει με ακρίβεια, είναι θετική στους ασθενείς με θερμού τύπου ΑΑΑ σε ποσοστό 97-99%

Γενικός πληθυσμός <1%

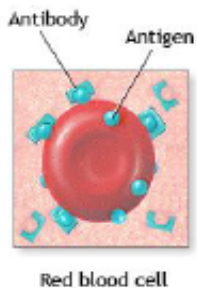
Υγείς αιμοδότες, μεταξύ 1/1000 και 1/36.000.



AAA / Άμεση Αντίδραση Coombs

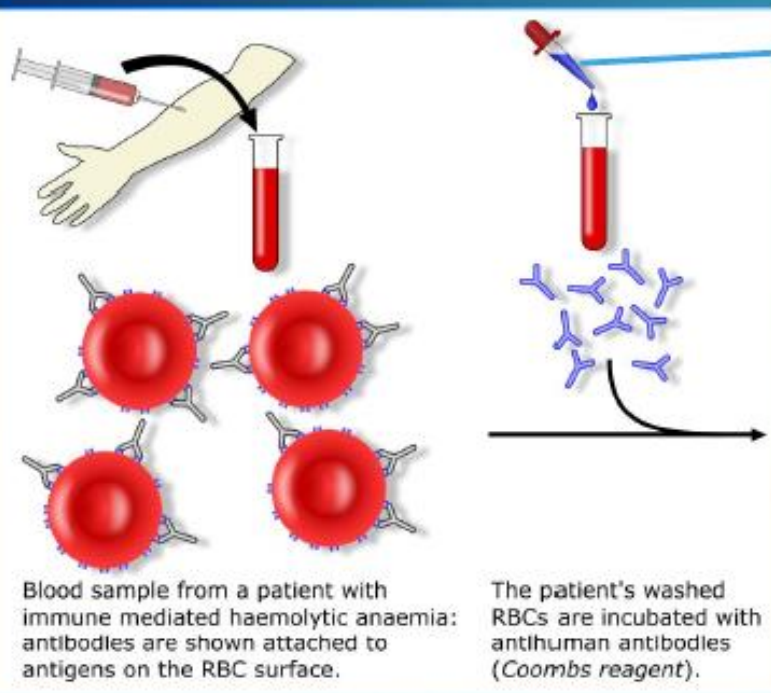
Αξιολόγηση Αρνητικής Άμεσης Coombs

- Αρνητική Coombs δε σημαίνει απαραίτητα απουσία αντισωμάτων
 - ο τίτλος του αντισώματος μπορεί να είναι χαμηλότερος από τα όρια ανίχνευσης ή
 - το αντίσωμα μπορεί να κατευθύνεται έναντι αντιγόνων πολύ χαμηλής πυκνότητας
- Ασθενείς με θερμού τύπου AAA έχουν αρνητική άμεσο Coombs σε ποσοστό 1%-10%
 - απαιτούνται πιο ευαίσθητες μέθοδοι για να αποδειχθεί η παρουσία αυξημένου αριθμού μορίων ανοσοσφαιρίνης και/ή συμπληρώματος στην επιφάνεια των ερυθρών



Τι είναι η αντίδραση Coombs*;

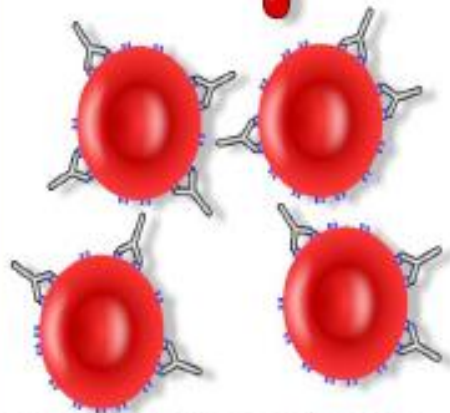
- Είναι παθογνωμονική για την ύπαρξη ανοσοεπαγώμενης αιμόλυσης
- Ανιχνεύει την παρουσία **αντισώματος IgG ή συμπληρώματος**, συνδεδεμένων στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων



AHG: Anti Human Globulin
ή Coombs reagent
ή Πολυδύναμος ορός

Αφού προηγηθεί πλύσιμο των ερυθρών του ασθενους x 3 φορές, προστίθεται ο πολυδύναμος ορός

*Άμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης
DAT: Direct Antiglobulin Test

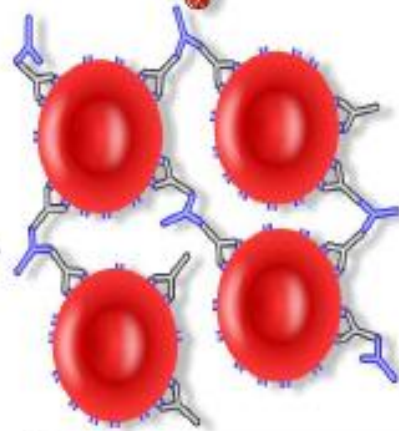


Blood sample from a patient with immune mediated haemolytic anaemia: antibodies are shown attached to antigens on the RBC surface.

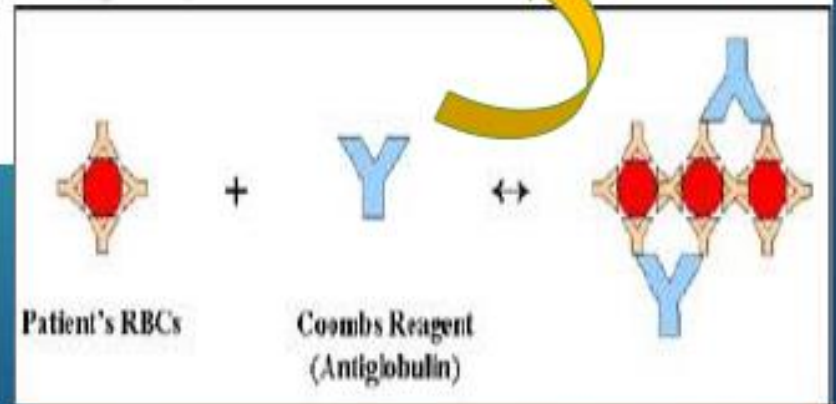


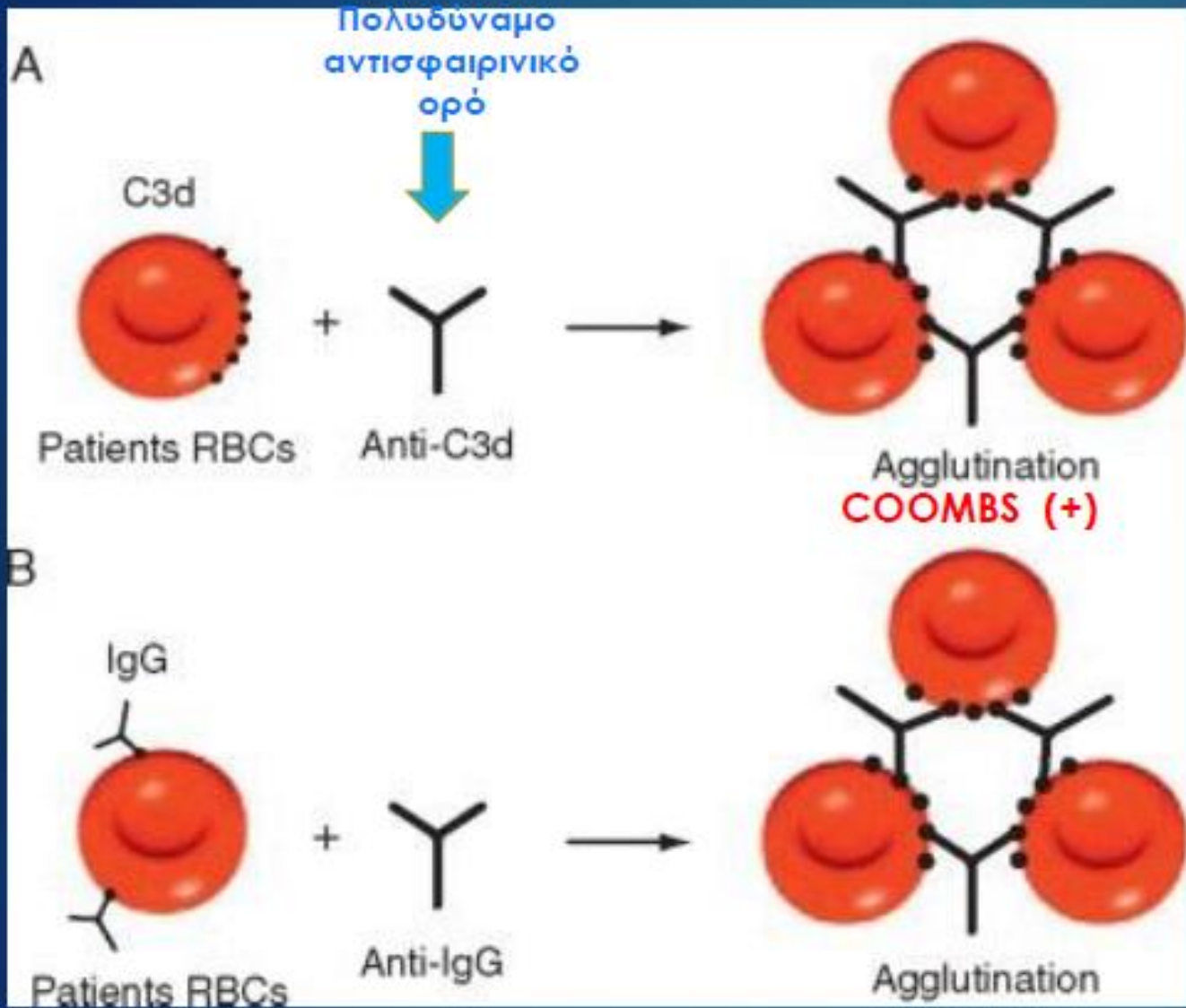
The patient's washed RBCs are incubated with antihuman antibodies (*Coombs reagent*).

Positive test result



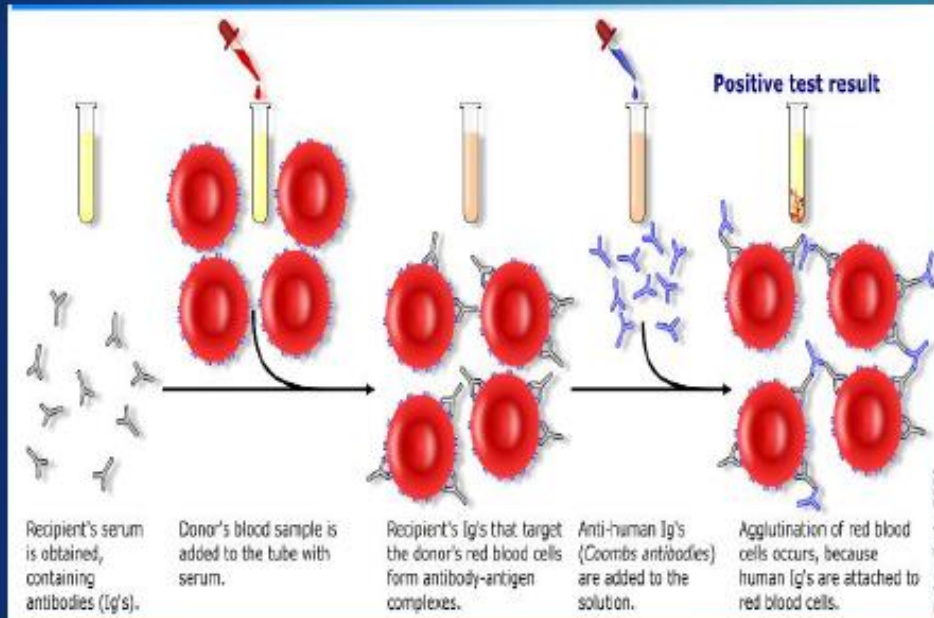
Legend	
	Antigens on the red blood cell's surface
	Human anti-RBC antibody
	Antihuman antibody (<i>Coombs reagent</i>)





Έμμεση Coombs

- Ανιχνεύει ελεύθερα αντισώματα (αυτο-/ αλλο-Abs) στον ορό του ασθενούς



Διαφορά αυτοαντισώματος - αλλοαντισώματος

Στο 80% των ασθενών με AAA τα ανιερυθροκυτταρικά **αυτοαντισώματα** ευρίσκονται και στον **ορό των ασθενών** και ανιχνεύονται με την έμμεση Coombs (Άμεση Coombs+, Έμμεση Coombs +)

Ανιχνεύει **αλλοαντισώματα** μετά από μεταγγίσεις, ασυμβατότητα Rh μεταξύ μητέρας-εμβρύου

Αυτοάνοσος Αιμολυτική Αναιμία

- Η ΑΑΑ από θερμά αντισώματα αφορά ~70% των περιπτώσεων ΑΑΑ και οφείλεται σε αντίσωμα IgG, που αντιδρά με το αντιγόνο του σε θερμοκρασία σώματος
- Τα θερμά αντισώματα είναι πάντα πολυκλωνικά ακόμη και αν η ΑΑΑ εμφανίζεται σε έδαφος κλωνικών Β-νοσημάτων, όπως η Β-χρόνια λεμφογενής λευχαιμία (Β-ΧΛΛ)
- Συχνότητα ΑΑΑ (θερμών + ψυχρών αντισωμάτων)
 - Ετήσια επίπτωση 0.8/100 000 πληθυσμού
 - Επιπολασμός 17 / 100 000

Θεραπεία ΑΑΑ από θερμά Abs

Κορτικοειδή

- Τα κορτικοειδή είναι η συνιστώμενη θεραπεία πρώτης γραμμής
 - ο τρόπος δράσης τους δεν είναι σαφής
 - ελάττωση σύνθεσης του αυτοαντισώματος
 - επιπλέον ελαττώνουν και τη σύνδεση των ευαισθητοποιημένων ερυθρών στο ΔΕΣ και επομένως την απομάκρυνσή τους
- Επί ανταπόκρισης η τιμή της Hb αυξάνεται συνήθως εντός 1-3 εβδομάδων

Θεραπεία AAA από θερμά Abs

Κορτικοειδή - Ανταποκρίσεις

- Κλινικές ανταποκρίσεις στο 80% των ασθενών περίπου (πλήρεις ή μερικές υφέσεις, αλλά οι ορισμοί είναι ετερογενείς)
- Οι περισσότεροι ασθενείς απαιτούν θεραπεία συντήρησης με κορτικοειδή για να διατηρήσουν την ανταπόκριση
 - 40-50 % απαιτούν δόσεις πρεδνιζόνης <15 mg/ημ
 - 15-20 % απαιτούν υψηλότερες δόσεις
 - <20% μπορούν να διακόψουν τα κορτικοειδή και να πιθανώς ιαθούν
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας για πιθανή υποτροπή, που συμβαίνει στο 50% παρά την αρχική ανταπόκριση

Θεραπεία AAA από θερμά Abs

AAA ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή

- Η μετάβαση στην επόμενη γραμμή θεραπείας που είναι η σπληνεκτομή και το Rituximab ενδείκνυται επί:
 - ❖ μη ανταπόκρισης στα κορτικοειδή εντός 3-4 εβδομάδων
 - ❖ ανάγκης αυξημένων δόσεων σε χρόνια βάση
 - απόλυτη ένδειξη: >15 mg πρεδνιζόνης/ημέρα
 - σχετική ένδειξη: δόσεις μεταξύ 15 mg και 0.1 mg/kg
 - ❖ υποτροπής

Θεραπεία AAA από θερμά Abs

Σπληνεκτομή

■ Επιπλοκές:

- Χαμηλή νοσηρότητα- λαπαροσκοπικά θνητότητα 0.5%
- Αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων: ελαττώνεται με τον προεγχειρητικό εμβολιασμό για τον πνευμονιόκοκκο (επανάληψη ανά 5 έτη), το μηνιγγιτιδόκοκκο και τον αιμόφιλο
- Υψηλότερος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων
- Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, πιθανώς και μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο
- Πολύ μικρός κίνδυνος ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης

Θεραπεία AAA από θερμά Abs Μονοκλωνικά Αντισώματα (Rituximab)

- Δεν έχει επίσημη ένδειξη στην AAA
- Καλά τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στην ανθεκτική AAA
- Τρόπος χορήγησης:
 - 375 mg/m² εβδομαδιαίως για 4 δόσεις, με συνολικές ανταποκρίσεις έως και 80% ή
 - χαμηλές δόσεις (100 mg εβδομαδιαίως ανεξαρτήτως επιφάνειας σώματος για 4 δόσεις) σε συνδυασμό με κορτικοειδή - μπορεί να είναι αποτελεσματικές και πολύ λιγότερο δαπανηρές
- Οι ασθενείς που ελάμβαναν κορτικοειδή πριν το Rituximab πρέπει να συνεχίζουν μέχρι να επιτευχθούν τα πρώτα αποτελέσματα

Θεραπεία AAA από θερμά Abs

Άλλοι παράγοντες

- **Δαναζόλη:** Ανταποκρίσεις 60-80% - χρήζουν επιβεβαίωσης σε μεγαλύτερες σειρές
- **Κυκλοφωσφαμίδη p.o.:** 50-100 mg / ημ
- **Αζαθειοπρίνη**
- **Κυκλοσπορίνη A:** Αρχική δόση 5-10 mg/kg/ημ, διαιρεμένη σε 2 δόσεις και ακολούθως τροποποίηση ανάλογα με την ανταπόκριση, αρτηριακή πίεση, κρεατινίνη και ηλεκτρολύτες
- **Mycophenolate mofetil (MMF):** Αρχική δόση 500-1000 mg ημερησίως, διαιρεμένη σε 2 δόσεις
- **Βινκριστίνη:**
 - Έχει χρησιμοποιηθεί ως γέφυρα
 - Περιορισμένη εμπειρία
 - μπορεί να επιτευχθεί παροδική αλλά πολύ γρήγορη ύφεση

- Οι AAA από ψυχρό αντίσωμα διακρίνονται σε 2 κατηγορίες:
 - Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών
 - Παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία από ψυχρό αντίσωμα

Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Οι ψυχροσυγκολλητίνες είναι αντισώματα, συνηθέστερα IgMκ (90%), τα οποία αντιδρούν με πολυσακχαριτιδικά αντιγόνα στην επιφάνεια των ερυθρών
 - Σπάνια είναι IgG ή IgA, ή έχουν λ ελαφρές αλυσούς..
- Ο όρος “ψυχροσυγκολλητίνη” αναφέρεται στην ικανότητα συγκόλλησης των ερυθρών χωρίς την χρήση αντιορού στους 4°C.
 - Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα IgM αντισώματα έχουν μεγάλο μοριακό βάρος και μπορούν να φέρνουν κοντά 2 ερυθρά προκαλώντας αυτόματη συγκόλληση.
- Ψυχροσυγκολλητίνες ανευρίσκονται συχνά στον ορό υγιών ατόμων σε χαμηλούς τίτλους και είναι πολυκλωνικές.

Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Η νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών είναι σπάνια.
- Ευθύνεται για το 15% περίπου των αυτοάνοσων αιμολυτικών αναιμιών
- Ετήσια επίπτωση : 1 /100.000
 - Εξαιτίας της σπανιότητάς της, τα δεδομένα στην βιβλιογραφία είναι περιορισμένα και περιλαμβάνουν αναδρομικές μελέτες σε μικρές σειρές ασθενών.

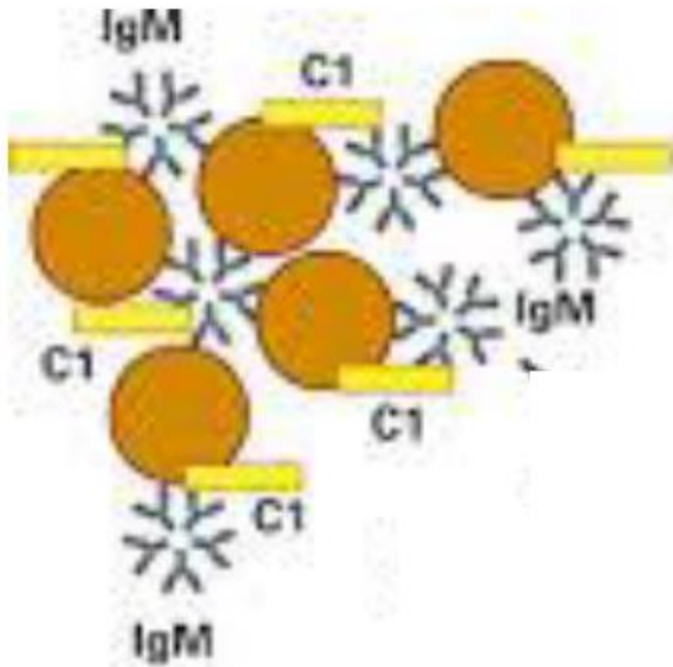
Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ Ι

- Η καταστροφή των ερυθρών γίνεται κατά βάση μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος*.
 - *Τα φαγοκύτταρα και άλλα κύτταρα που συμμετέχουν στην φαγοκυττάρωση δεν έχουν υποδοχείς για τα IgM

Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ



Μείωση θερμοκρασίας



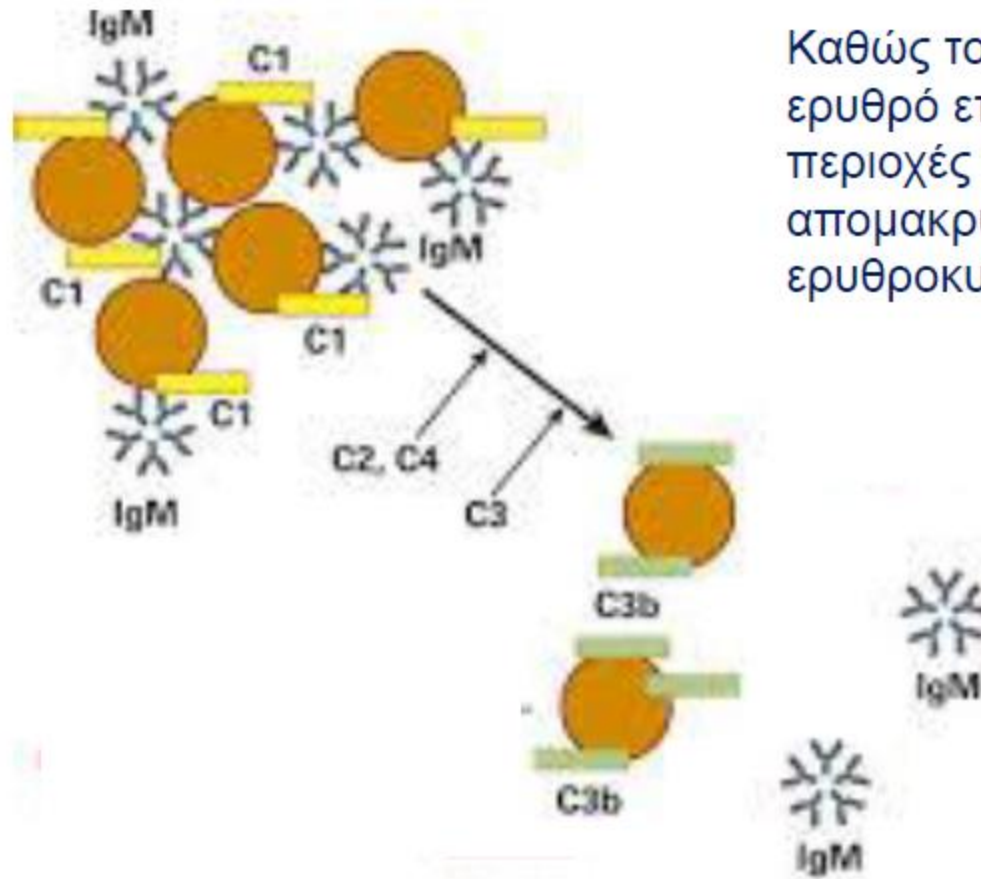
Σύνδεση IgM στην μεμβράνη των
ερυθρών.



Συγκόλληση ερυθρών
Ενεργοποίηση συμπληρώματος

Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

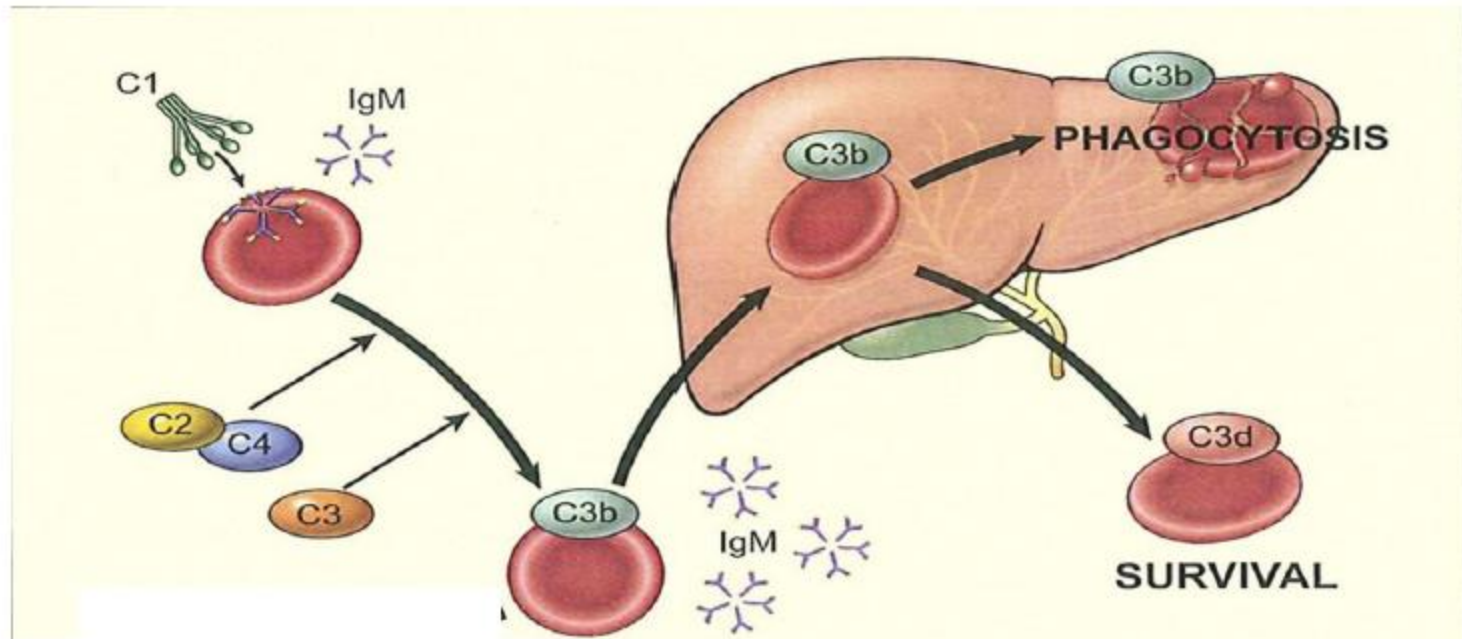
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ



Καθώς το καλυμμένο με το C3b ερυθρό επιστρέφει στις κεντρικές περιοχές του σώματος, το IgM απομακρύνεται από την ερυθροκυτταρική μεμβράνη.

Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ



Τα C3b+ ερυθρά στην συνέχεια χάνουν τμήμα της μεμβράνης τους λόγω φαγοκυττάρωσης από τα μακροφάγα κυρίως του ήπατος (και λιγότερο του σπλήνα), με αποτέλεσμα εξωαγγειακή αιμόλυση.

Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Συμπτώματα οφειλόμενα στην συγκόλληση των ερυθρών
 - Δικτυωτή πελίωση

Livedo reticularis in cold agglutinin disease



Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Συμπτώματα οφειλόμενα στην συγκόλληση των ερυθρών
 - Δικτυωτή πελίωση
 - Ακροκυάνωση



Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- Λοιμώδεις παράγοντες
- Καλοήθεις λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές
- Κακοήθειες
- Αυτοάνοσα νοσήματα



Δευτεροπαθής ΑΑΑ ψυχρού τύπου

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

Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

ΛΟΙΜΩΔΗ ΑΙΤΙΑ I

- Συχνότερες στα παιδιά
- Συνήθη λοιμώδη αίτια :
 - Μυκόπλασμα της πνευμονίας (ειδικά για το I αντιγόνο)
 - Λοιμώδη μονοπυρήνωση (ειδικά για το i αντιγόνο)

ΣΠΑΝΙΟΤΕΡΑ ΑΙΤΙΑ

- *Listeria monocytogenes* μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή anti-I αντισωμάτων.
- *Varicella*, *Citrobacter*, influenza

- Τα αντισώματα είναι ολιγοκλωνικά , συνήθως εκφράζουν κ ελαφρά άλυσσο και σχεδόν πάντα χρησιμοποιούν το V(H)4 γονίδιο.

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