

Ενδαγγειακή πήξη Μικροαγγειοπαθητικές αιμολυτικές αναιμίες

Απαρτιωμένη διδασκαλία αιματολογίας 2022

Ευγενία Βερίγου

Αιματολόγος – Επικουρική Επιμελήτρια
Αιματολογικού τμήματος ΠΓΝΠ



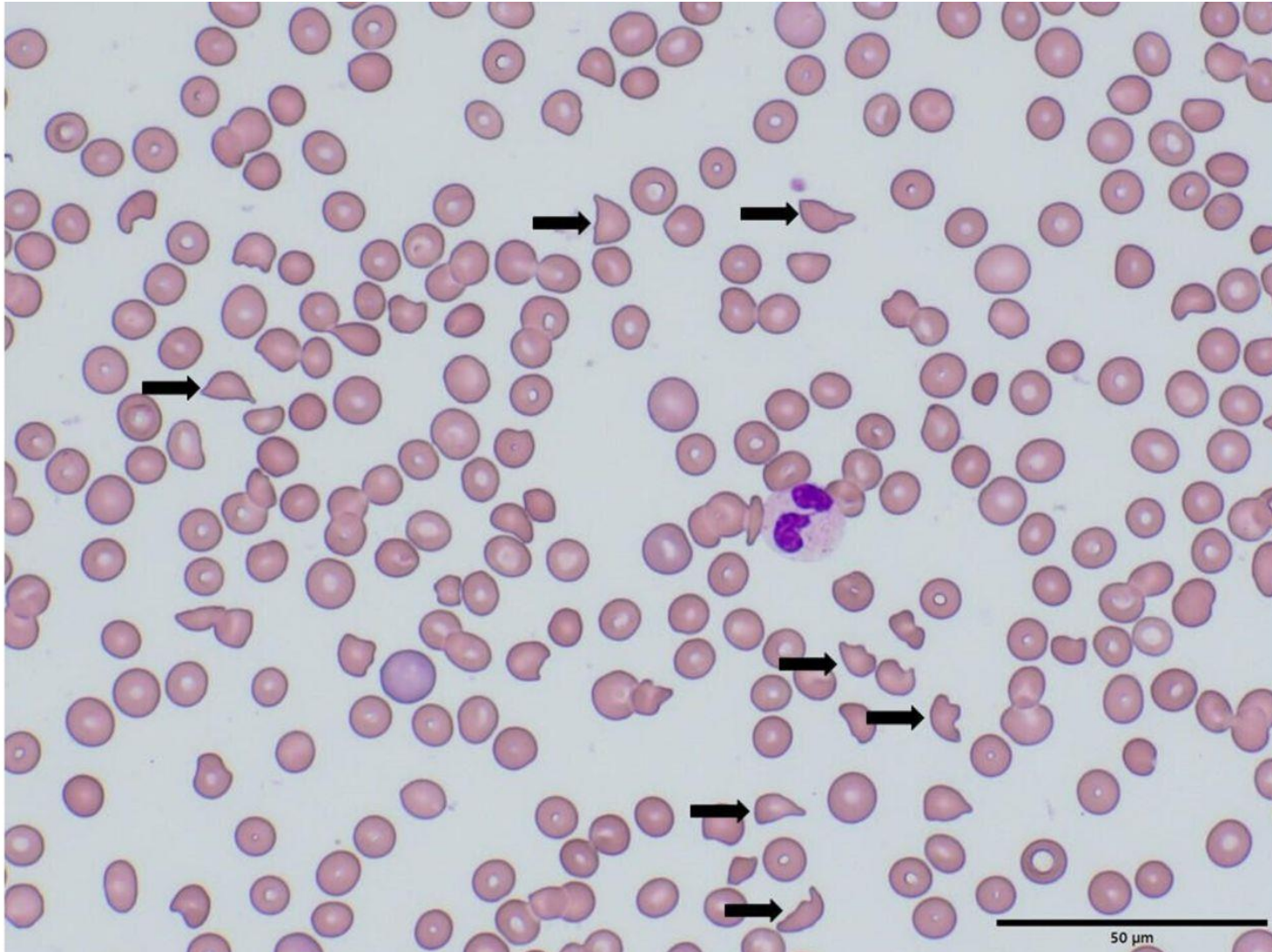
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

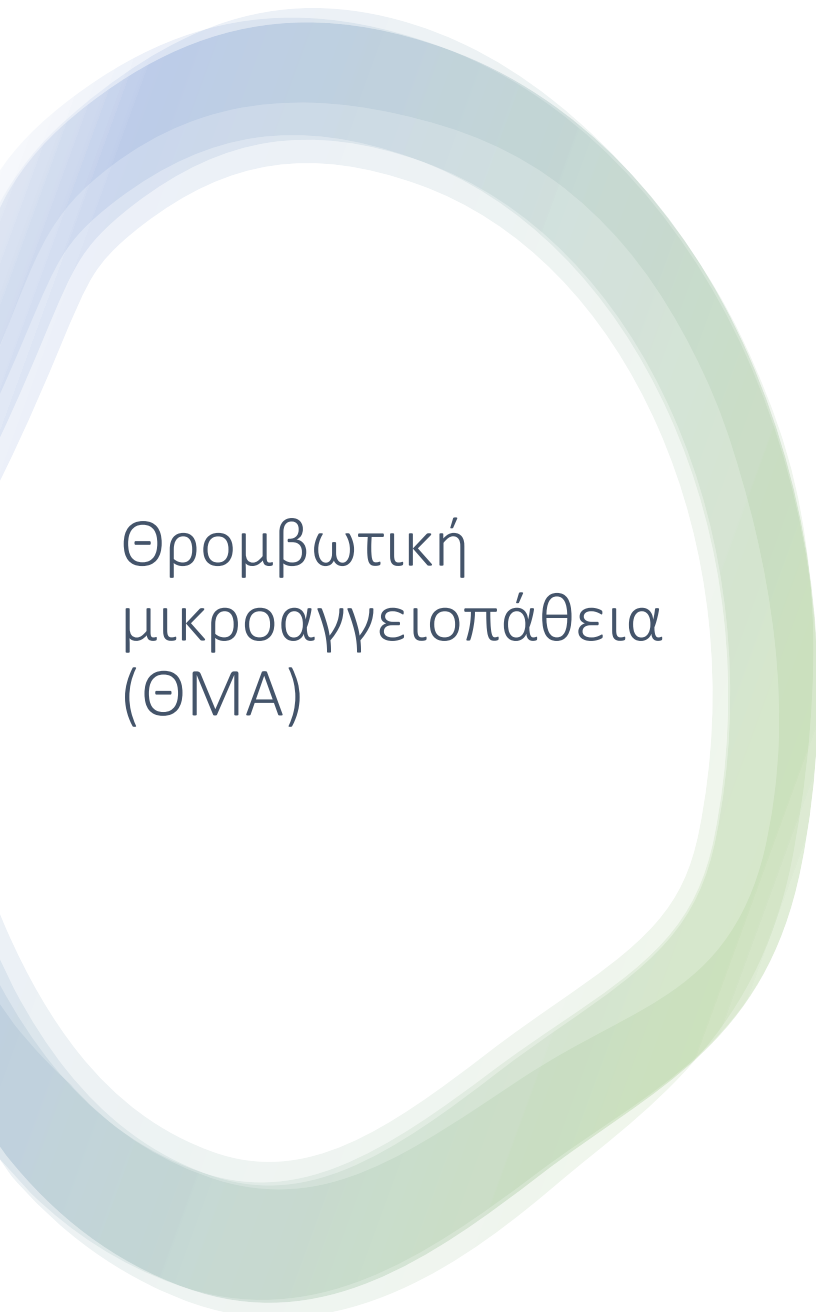
Μικροαγγειοπαθητικές Αιμολυτικές Αναιμίες



- Ετερογενής ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από συστηματική απόφραξη των αρτηριολίων και τριχοειδών της μικροκυκλοφορίας από αιμοπεταλιακούς θρόμβους με αποτέλεσμα την ισχαιμία ζωτικών οργάνων
- *Μακροαγγειοπαθητική ονομάζεται η αναιμία όταν το αίτιο είναι η καταστροφή ερυθρών κατά την διέλευσή τους από μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή ανευρύσματα*

Κύριο εύρημα: κατακερματισμένα ερυθρά, ως σχιστοκύτταρα ή κρανοκύτταρα





Θρομβωτική
μικροαγγειοπάθεια
(ΘΜΑ)

Ενδοθηλιακή βλάβη



Μικροαγγειοπαθητική
αιμολυτική αναιμία
(coombs αρν.)

+

θρόμβωση και
θρομβοπενία (από
κατανάλωση)

+

ποικίλου βαθμού
προσβολής οργάνων

Κύριοι τύποι ΜΑΑ

- Θρομβωτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα
- Σύνδρομο HUS
- Σοβαρή ΔΕΠ
 - Προεκλαμψία/HELLP
 - Αιμόλυση από βλάβη καρδιακής βαλβίδος
 - Κακοήθης υπέρταση
 - Καρκίνος
 - Αγγειίτιδες όπως σε SLE, σληρόδερμα
 - Φάρμακα (κυκλοσπορίνη)

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (ΤΤΡ)

- Αποτελεί **σπάνιο** νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, και δημιουργία μικροθρόμβων.
- Μεγάλη θνητότητα (**15-20%**) παρά τις εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση του νοσήματος
- Νέες θεραπευτικές επιλογές που συνδιάζονται με τις ήδη καθιερωμένες φαίνεται να μπορούν να βοηθήσουν

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP)

- 1925: Η πρώτη αναφορά για τη TTP από τον Moschocowitz που αποδόθηκε σε κάποιο τοξικό παράγοντα
- 1966: Αναγνωρίζεται η “**χαρακτηριστική**” πεντάδα συμπτωμάτων με μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, νευρολογική σημειολογία, νεφρική ανεπάρκεια και εμπύρετο
- 1978: Η μετάγγιση πλάσματος βοηθά στην αντιμετώπιση
- 1982: Σύνδεση του νοσήματος με **ultra-large vWf multimers**
- 1991: Η πλασμαφαίρεση φέρει καλύτερα αποτελέσματα
- 2001: Αναγνωρίζεται η διαταραχή στην **ADAMTS 13**



Παθογένεση:

vonWillebrand
Factor
+
ADAMTS13

- Σύνθεση από ενδοθηλιακά και μεγακαρυοκύτταρα
- Μονομερή 280kDa συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς
- Αποθήκευση σε αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά ως πολυμερή πολύ μεγάλου μοριακού βάρους (ULVWF) με πολύ υψηλή συγγένεια με PLT
- Έκκριση στην κυκλοφορία ως ULVWF
- Μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13 διασπά σε μικρά, λιγότερο ενεργά πολυμερή σε sec σε συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης

vWF

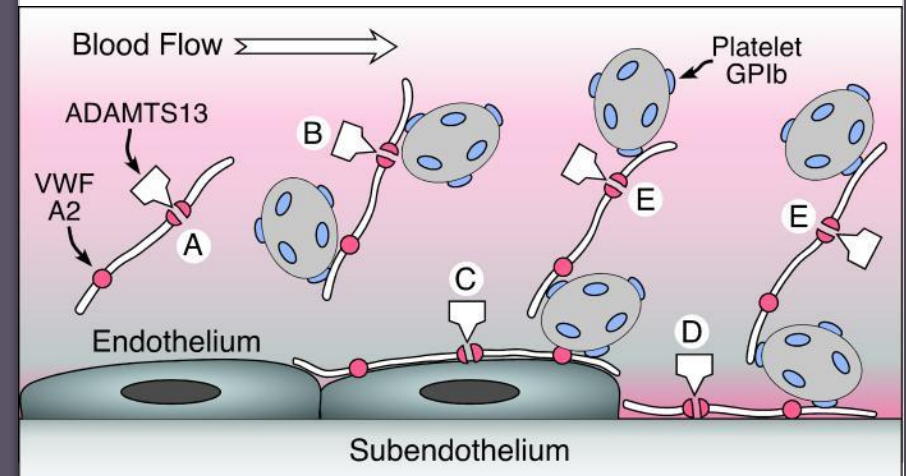
- Τα ενδοθηλιακά κύτταρα στην εσωτερική επιφάνεια των αγγείων, σε κατάσταση ηρεμίας, προστατεύουν από τις θρομβώσεις αναστέλλοντας τη προσκόλληση των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων
- Όταν υπάρχει ενδοθηλιακή βλάβη, εκκρίνονται προφλεγμονώδη πρωτείνες μέσω TLR2 και TLR4 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, και αυξάνεται η προσκόλληση των PLTs και WBCs

vWF

- Κατά την εμφάνιση μιας ενδοθηλιακής βλάβης τότε **ενεργοποιούνται** τα αιμοπετάλια, και συνδέονται μαζί με τον vWF
- Δημιουργείται αρχικά ο αιμοπεταλιακός θρόμβος, σταθεροποιείται αλλά παράλληλα ενεργοποιείται και ο **ινωδολυτικός μηχανισμός** ώστε να υπάρχει ισορροπία

vWF

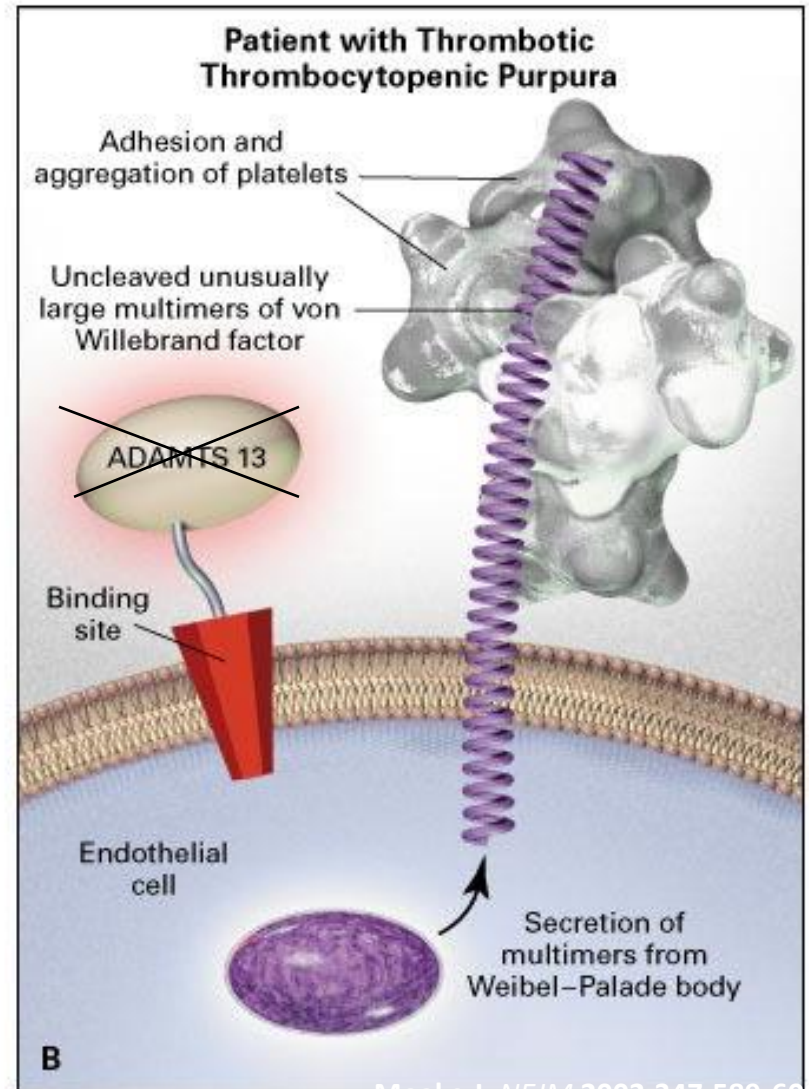
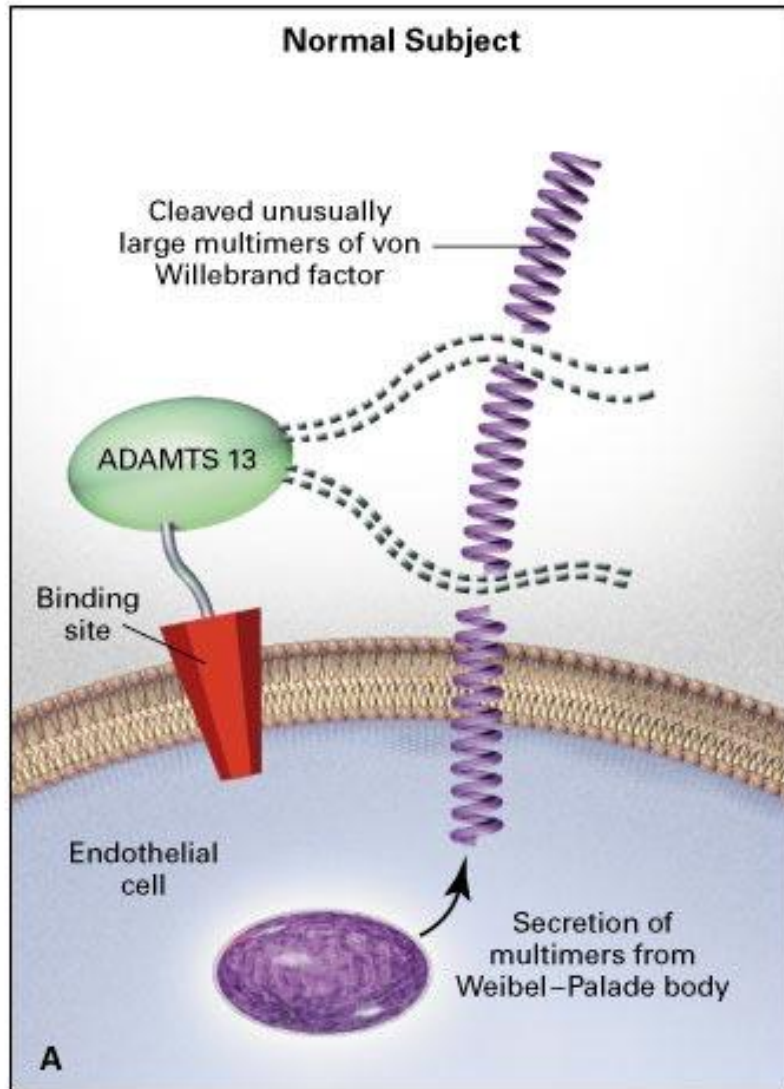
- Όταν υπάρχει ενδοθηλιακή βλάβη **απελευθερώνονται** από τα σωμάτια Weibel-Palade ο αποθηκευμένος vWF με τη μορφή πολύ μεγάλων πολυμερών (**UL-VWFMs**)
- Σε φυσιολογικές συνθήκες τα UL-VWFMs δεν ανιχνεύονται στο πλάσμα αφού μετατρέπονται σε μικρότερα κομμάτια μέσω της πρωτεάσης ADAMTS13
- Η **ADAMTS13** φαίνεται ότι **θα δράσει αφού ο VWF συνδεθεί** με τα αιμοπετάλια, αν υπάρχει **βλάβη στο ενδοθήλιο**.....



ADAMTS13 και TTP

- Ο vWF που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα άμεσα κόβεται σε μικρότερα κομμάτια από την πρωτεάση **ADAMTS13** ώστε να μειωθεί η θρομβογόνος ικανότητα του.
- Στη TTP η **έλλειψη της ADAMTS13** έχει σαν αποτέλεσμα να **παραμένουν** τα **UL-VWFMs** τα οποία προκαλούν τη **συγκόλληση των PLTs**
- Η δημιουργία των **θρόμβων** εμποδίζει τη κυκλοφορία στα μικρά αγγεία, και την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων (νευρολογικές εκδηλώσεις, ...)

ADAMTS13 και TTP



Κοινή παθοφυσιολογία TTP-HUS?

- Φαίνεται ότι στο aHUS υπάρχει μια **υπερενεργοποίηση του συμπληρώματος** ενώ στη **TTP έλλειψη ADAMTS13**
- Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ελέγχουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την ιστική βλάβη που μπορεί να προκληθεί από την ενεργοποίηση αυτή
- Εντούτοις, στη TTP λόγω της έλλειψης του ADAMTS13 υπάρχει και υπερ-ενεργοποίηση του συμπληρώματος

Επιδημιολογία

- 5 περιπτώσεις ανά εκατομ/έτος
- Μέση ηλικία 30-40 έτη
- Γυναίκες-άνδρες 3:1
- Μαύροι 9:1
- Επίκτητη/Σποραδική και συγγενής/οικογενής μορφή (<6% οικογενείς)

Εκλυτικό γεγονός:

ενδοθηλιακή βλάβη ή ενεργοποίηση → απελευθέρωση ULVWF, ελάττωση ADAMTS 13

- Κύηση , χειρουργείο, λοιμώξεις, παγκρεατίτις
- μέσω IL-8, TNF-α κλπ
- Θνητότης > 90% χωρίς πλασμαφαίρεση, 10-20% με σύγχρονη θεραπεία

Κατάταξη TTP

- **Συγγενής TTP (cTTP):** Upshaw-Schulman syndrome: βαριά έλλειψη ADAMTS13 (<10%) λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο ADAMTS13 χωρίς τη παρουσία αντισωμάτων για τον ADAMTS13
- Νεογνά με θρομβοπενία, υπερχολερυθριναιμία, και σχιστοκύτταρα
- Παιδια και ενήλικες με γνωστό ιστορικό στην οικογένεια
- Πολύ σπάνιο -100 περιστατικά σε όλο το κόσμο
- 50% εμφανίζεται τα πρώτα 5 χρόνια, οι άλλοι μεταξύ 20-40χρ. —> **Η έλλειψη της ADAMTS13 φαίνεται ότι δεν είναι ικανή από μόνη της να εκδηλώσει το νόσημα στην cTTP και iTTP**

Κατάταξη TTP

Επίκτητη TTP (Immune-mediated): Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής

- **Πρωτοπαθής:** Χωρίς κάποιο αιτιολογικό παράγοντα, παρουσία ADAMTS13 αυτοαντισωμάτων, και δραστικότητα ADAMTS13 < 5-10%
- **Δευτεροπαθής:** Υπάρχει παράγοντας που προδιαθέτει για την εμφάνιση: SLE, HIV, CMV, κύηση, φάρμακα. Η δραστικότητα του ADAMTS13 <10% και παρουσία ADAMTS13 αυτοαντισωμάτων επιβεβαιώνουν τη διάγνωση

Κλινική εικόνα TTP

The Pentad of TTP



Πυρετός (τώρα σπανιότερα), $<39^{\circ}\text{C}$, χωρίς ρίγος

Αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια (ήπια), ONA σε HUS

Νευρολογικές: κεφαλαλγία, σύγχυση, σπασμοί, κώμα. Συνήθως όχι εστιακή σημειολογία, συνήθως διακύμανση, πτώση επιπέδου συνείδησης, κώμα κακό προγνωστικό

Πετέχειες, αιμορραγίες βλεννογόνων, λόγω κατανάλωσης PLT

Ίκτερος, ωχρότητα, καταβολή

Κλινική εικόνα: επιπλοκές

Ισχαιμία οργάνων και ιστών λόγω μικροθρόμβων

Όργανα-στόχοι: εγκέφαλος, νεφροί, καρδιά, πάγκρεας, σπλην, επινεφρίδια, ΓΑΣ (οπισθοστ άλγος, κοιλιακό άλγος)

Αιμορραγίες

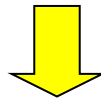
Επιπλοκές θεραπείας (πλασμαφαίρεσης)

ΔΕΠ: σπάνια

Πολυοργανική ανεπάρκεια-θάνατος

Διάγνωση

- Μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση (ΜΑΑ)
 - αμ Coombs (-)
 - Σχιστοκύτταρα
 - ↑ LDH, έμμεση χολερυθρίνη
 - PT, aPTT φυσ
- Θρομβοπενία (συχνά <20,000/μL)
- ± Κλινική εικόνα
- Απουσία εμφανούς αιτίας



έναρξη θεραπείας

Διάγνωση: ADAMTS13 και αντισώματα

- **ADAMTS13 <5%** διαφοροδιαγνωστικό από HUS
- **Δευτεροπαθής TTP: ADAMTS13 συνήθως >10%**
- **Ανεπάρκεια ADAMTS13 μη ειδική:** και σε ασθενείς χωρίς TTP, (αλλά επίπεδα >5%)
 - ηπατοπάθεια, καρκίνος, χρόνια φλεγμονώδη και μεταβολικά νοσήματα, σήψη, ΔΕΠ, κύηση, νεογνά, μετεγχειρητικά
- **Αυτοαντισώματα ADAMTS13: IgG στο 80-90% των σποραδικών, προγνωστική αξία για υποτροπές**

Θεραπεία (σποραδική)

- Εγχύσεις FFP μόνο για αρχική επείγουσα αντιμετώπιση 30ml/kg/H(1^η μέρα)
- **Πλασμαφαίρεση ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ**
 - απομάκρυνση ULVWF
 - απομάκρυνση αυτοαντισωμάτων
 - αντικατάσταση μεταλλοπρωτεάσης

**ΌΧΙ
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ**

πλήρης ύφεση στο 85%

αποτελεσματική και σε περιπτώσεις χωρίς σοβαρή ανεπάρκεια μεταλλοπρωτεάσης

Συμπληρωματική θεραπεία

Κορτικοστεροειδή: όχι τυχαιοποιημένες, αλλά συνιστώνται

- σε συνδυασμό με πλασμαφαίρεση
- 1g MP iv x 3H και μετά 1mg/kg Pred έως ύφεση και tapering

Αντιαιμοπεταλιακά: ασπιρίνη 80mg όταν PLT >50,000

Αιμοκάθαρση

Φολικό, μεταγγίσεις RBC

PLT: μόνο σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία

Αντι-επιληπτικά: όχι προληπτικά

Αντιμετώπιση πιθανής λοίμωξης

Rituximab από την αρχή αν νευρ/κη ή καρδ/κη επιδεινωση

Θεραπεία: πλασμαφαίρεση

- **ΟΓΚΟΣ**: 1,5 όγκος για 3 μέρες και 1 όγκος στη συνέχεια (Canadian pheresis trial)
 - Πρώτα υποχωρούν νευρολογικά, μετά LDH → PLT σε 7-10 μέρες
 - Η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας αργεί
- **ΔΙΑΡΚΕΙΑ**: έως υποχώρηση νευρολογικών, PLT normal (>150,000/μL), με ανοδική Hb επί 2-3H (συνήθως 10 H έως 3 εβδ)
- **TAPERING** : ΟΧΙ
- Όχι τυχαιοποιημένες μελέτες για ιδανικό πρόγραμμα ΠΑ

Θεραπεία:
ανταπόκριση

Ύφεση = όχι ανάγκη ΠΑ για 30 μέρες

Παρόξυνση υπάρχοντος επεισοδίου
= υποτροπή θρομβοπενίας και ΜΑΑ
εντός 30 Η από διακοπή ΠΑ

Υποτροπή = υποτροπή θρομβοπενίας
και ΜΑΑ >30 Η από διακοπή ΠΑ λόγω
επίτευξης ύφεσης

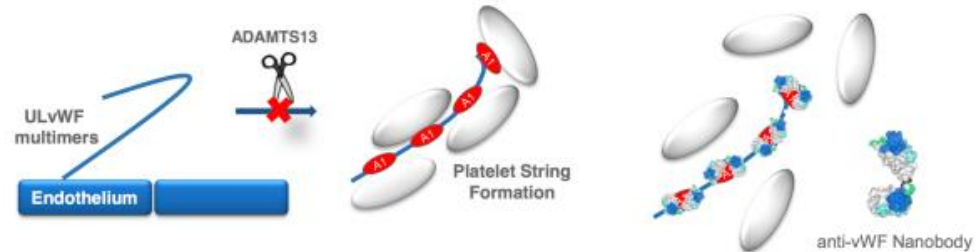
Ανθεκτική = επιμονή θρομβοπενίας ή
επιδείνωση κλινικής εικόνας παρά την
ΠΑ

Θεραπεία: ανθεκτική ΤΤΡ

- **ΠΑ: εντατικοποίηση**
 - Διπλός όγκος ή 1+1 ημερησίως/12h
- **Προσθήκη κορτικοειδών** αν δεν είχαν χορηγηθεί, αύξηση δόσης
- **Ριτούξιμαμπ (αντι-CD20):**
 - χορήγηση μετά από συνεδρία ΠΑ, ει δυνατόν 24h πριν την επόμενη
 - 375mg/m² qw για 4 δόσεις
- **Άλλα:** IVIg, βινγκριστίνη, κυκλοσφαμίδη, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη: οχι μελέτες
- **Caplasizumab**

Caplasizumab

anti-vWF Nanobody blocks the platelet – ULvWF interaction



- anti-vWF nanobody (single domain ab, derived only from the heavy chain)

Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (HUS)

μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση, θρομβοπενία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια

1. **Τυπικό HUS** (D+HUS ή STEC-associated)
 2. **Άτυπο HUS** (D-HUS) 5-10%,
συγγενείς και επίκτητες διαταραχές σε ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος
- ADAMTS13 >5%
 - Βλάβη ενδοθηλίου
 - Θρόμβοι αιμοπεταλίων-ινικής

Τυπικό HUS (επιδημικό)

- Συνήθως μετά από εντερική λοίμωξη από **Shiga-toxin producing bacteria**

Βακτηρίδια από μολυσμένα γαλακτοκομικά, κιμά (ασθένεια του χαμπουργκερ), λαχανικά, νερό, ελλιπές μαγείρεμα

- **E.coli O157:H7** (shigatoxins 1 and 2) και άλλα στελέχη
 - **Shigella dysenteriae serotype 1**
-
- **Συνήθως <3 ετών**, αλλά και σε ενήλικες
 - **Επιδημία 2011 στη Γερμανία από E. coli O104:H4:** κυρίως ενήλικες, 20% ανέπτυξαν HUS



Κλινική εικόνα

Επώαση 2-12 Η: διαρροϊκό σύνδρομο
μετατροπή σε αιματηρή διάρροια σε 1-2 Η

Έντονο κοιλιακό άλγος

Απουσία εμπυρέτου

Νεφροί: αιματουρία-λευκωματουρία έως
ολιγο-ανουρική νεφρική ανεπάρκεια που
απαιτεί διάλυση (>60%). Υπέρταση

ΚΝΣ: εγκεφαλικό οίδημα,
λευκοεγκεφαλοπαθεια, σπασμοί, κώμα,
χειρότερη πρόγνωση. 20%

Σπάνια: Καρδιακή δυσλειτουργία
ΓΕΣ: νέκρωση εντέρου, διάτρηση,
παγκρεατίτις



Διάγνωση

Κ/α κοπράνων για E.coli O157 και shiga toxin test (STEC)

- ακόμα και στα (-) για e.coli O157
- και σε παιδιά με ΘΜΑ χωρίς διάρροια

Λοιπά εργαστηριακά ευρήματα όπως σε TTP

ADAMTS13 >5%



Θεραπεία D+HUS

Αιμοκάθαρση,
αντιυπερτασικά, ισοζύγιο
υγρών, διούρηση

Όχι αντιβιοτικά, αντι-
διαρροϊκά, ναρκωτικά,
αντιφλεγμονώδη
(επιδείνωση)

eculizumab (anti-C5) ? Σε
σοβαρές περιπτώσεις



Πρόγνωση D+HUS

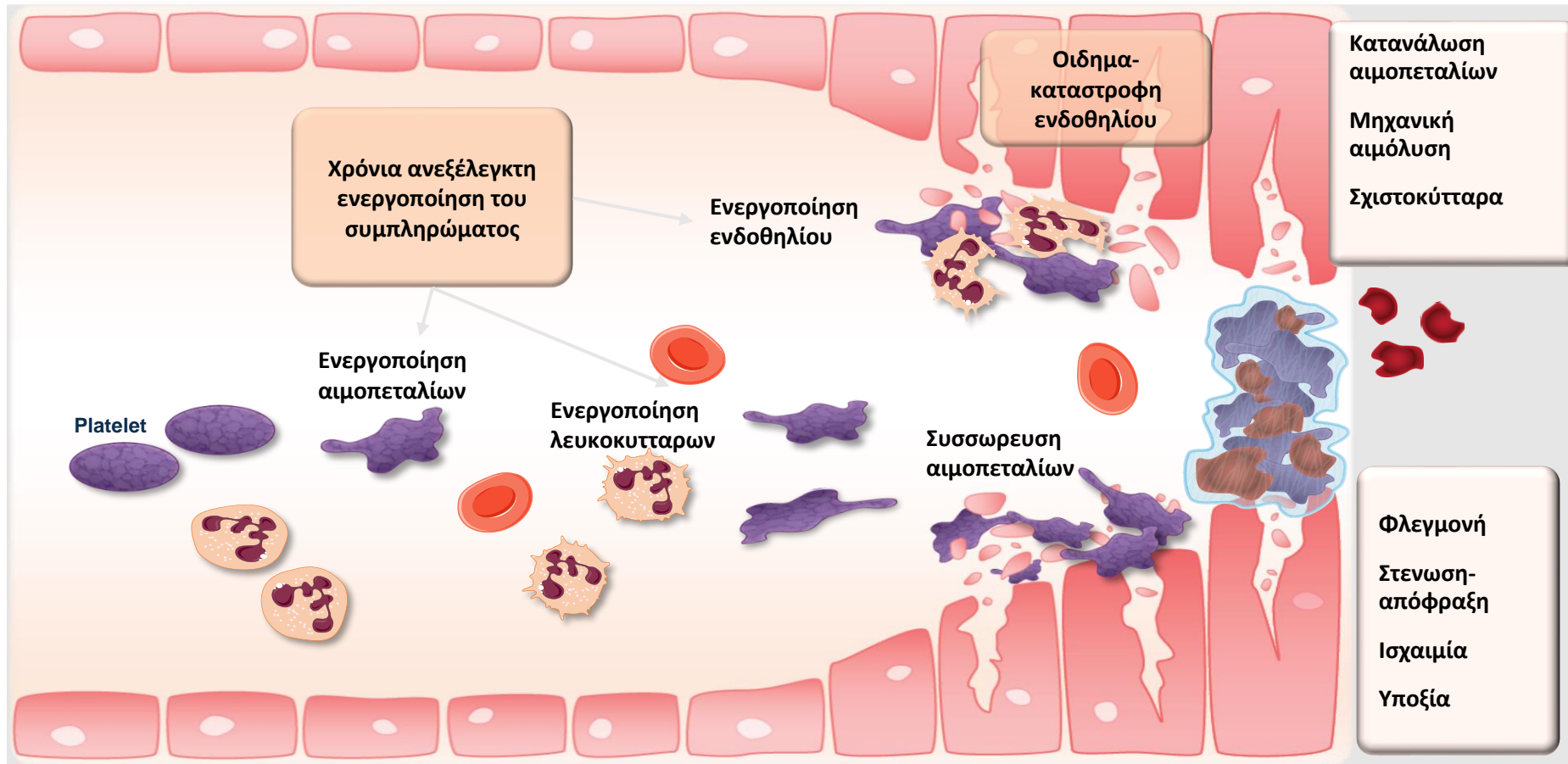
Συνήθως καλή σε παιδιά

ΟΝΑ και θάνατος: 12%

Σε ενήλικες >65 ετών
θνητότητα έως 90%

25% παραμένει κάποιου
βαθμού νεφρική
δυσλειτουργία

Άτυπο HUS: Χρόνια ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος προκαλεί ενεργοποίηση PLT, ενδοθηλίου και λευκοκυττάρων με αποτέλεσμα φλεγμονή, θρόμβωση και συστηματική απόφραξη μικρών αγγείων

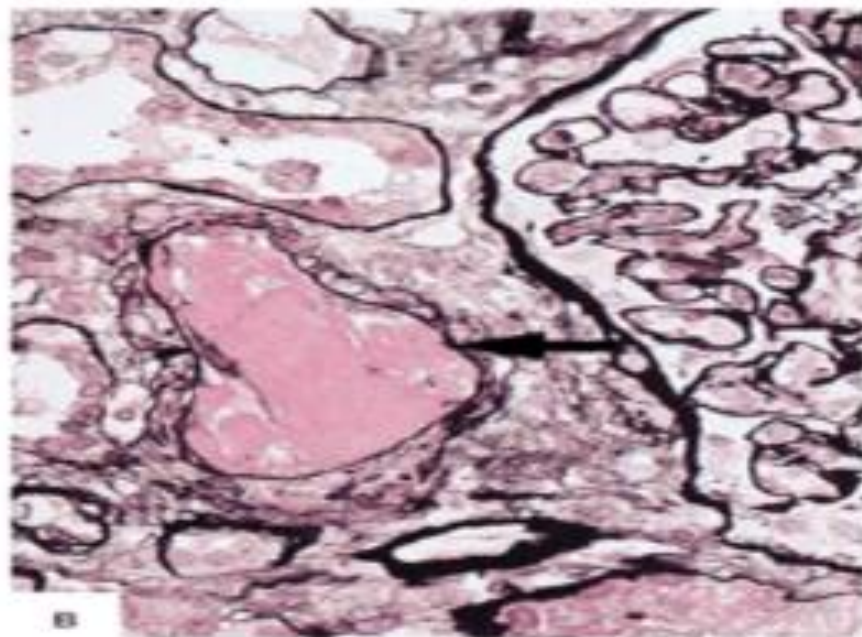
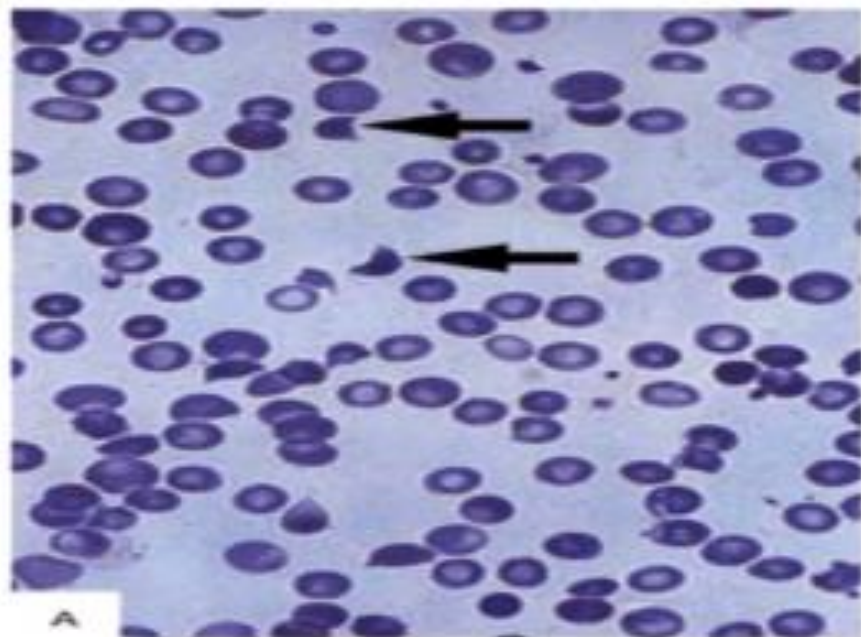


Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC)

Επίκτητη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την ενδαγγειακή ενεργοποίηση της πήξης με απώλεια **εντοπισμού** η οποία επιπλέκει διάφορες υποκείμενες καταστάσεις. Μπορεί να προέρχεται από και να προκαλεί **βλάβη στη μικροκυκλοφορία**, η οποία αν είναι σοβαρή οδηγεί σε οργανική δυσλειτουργία

- Αποτελεί πάντοτε **ΕΠΙΠΛΟΚΗ** υποκείμενης παθολογικής κατάστασης

Η DIC μιμείται την TMA



Η DIC όπως και οι TMA διαταραχές χαρακτηρίζεται από μικροαγγειακού τύπου αιμόλυση και θρομβοπενία.

Η DIC συνοδεύεται πάντα από πηξιολογικές διαταραχές ΛΟΓΩ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΗΞΗΣ

Στη **DIC** οι θρόμβοι περιέχουν ινική και όχι vWF, στην **TTP** αιμοπετάλια, vWF και ελάχιστη ή καθόλου ινική, στο **HUS** οι θρόμβοι περιέχουν αιμοπετάλια και ινική

Κλινική εικόνα DIC



- **Οξεία:** εμφανίζεται με **αιμορραγικές** εκδηλώσεις, επιπλέοντας συνήθως την προϋπάρχουσα σοβαρή κατάσταση
- **Υποξεία- χρόνια:** προκαλεί θρομβοεμβολικές επιπλοκές, που εκδηλώνονται σαν **ανεπάρκεια οργάνου** ή θρόμβωση με παράδοξη εντόπιση



Θεραπεία DIC

Υποστηρικτική/
συμπτωματική:
μεταγγίσεις, έλεγχος
αιμορραγιών

Αντιμετώπιση
υποκείμενης αιτίας