

Αιμολυτικές Αναιμίες

Απαρτιωμένη διδασκαλία 2025

Βασιλική Λαμπροπούλου
Αιματολόγος
Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας

Αναιμία

```
graph LR; A[Αναιμία] --- B[Μειωμένη παραγωγή RBC  
(ερυθροποίηση) → π.χ.  
Σιδηροπενική, μεγαλοβλαστική,  
απλαστική αναιμία,  
αναιμία χρόνιας νόσου]; A --- C[Αυξημένη καταστροφή RBC →  
Αιμολυτικές αναιμίες]; A --- D[Απώλεια αίματος → Αιμορραγία];
```

Μειωμένη παραγωγή RBC
(ερυθροποίηση) → π.χ.
Σιδηροπενική, μεγαλοβλαστική,
απλαστική αναιμία,
αναιμία χρόνιας νόσου

Αυξημένη καταστροφή RBC →
Αιμολυτικές αναιμίες

Απώλεια αίματος → Αιμορραγία

Αιμολυτικές Αναιμίες

- Ο χρόνος ζωής των RBC είναι μειωμένος
- Βαρύτητα της αιμόλυσης ανάλογη του χρόνου ζωής ερυθρών
- <15 ημέρες: μη αντιρροπούμενη αιμόλυση

Η καταστροφή των RBC γίνεται

- **εξωαγγειακά** από τα **μακροφάγα** στο μυελό, στο ήπαρ και σπλήνα
- **ενδαγγειακά** μέσω **ενεργοποίησης του συμπληρώματος** ή μέσω άλλων μηχανισμών

Ενδαγγειακή-Εξωαγγειακή αιμόλυση

- Εξωαγγειακή αιμόλυση

Στις περισσότερες περιπτώσεις η αιμόλυση είναι εξωαγγειακή. Τα ερυθρά απομακρύνονται από τη κυκλοφορία από τα **μακροφάγα, κυρίως στο σπλήνα**

- Ενδοαγγειακή αιμόλυση

Όταν τα ερυθρά καταστρέφονται πολύ γρήγορα στη κυκλοφορία τότε απελευθερώνεται αιμοσφαιρίνη. Η **αιμοσφαιρίνη αυτή συνδέεται στην απτοσφαιρίνη.**

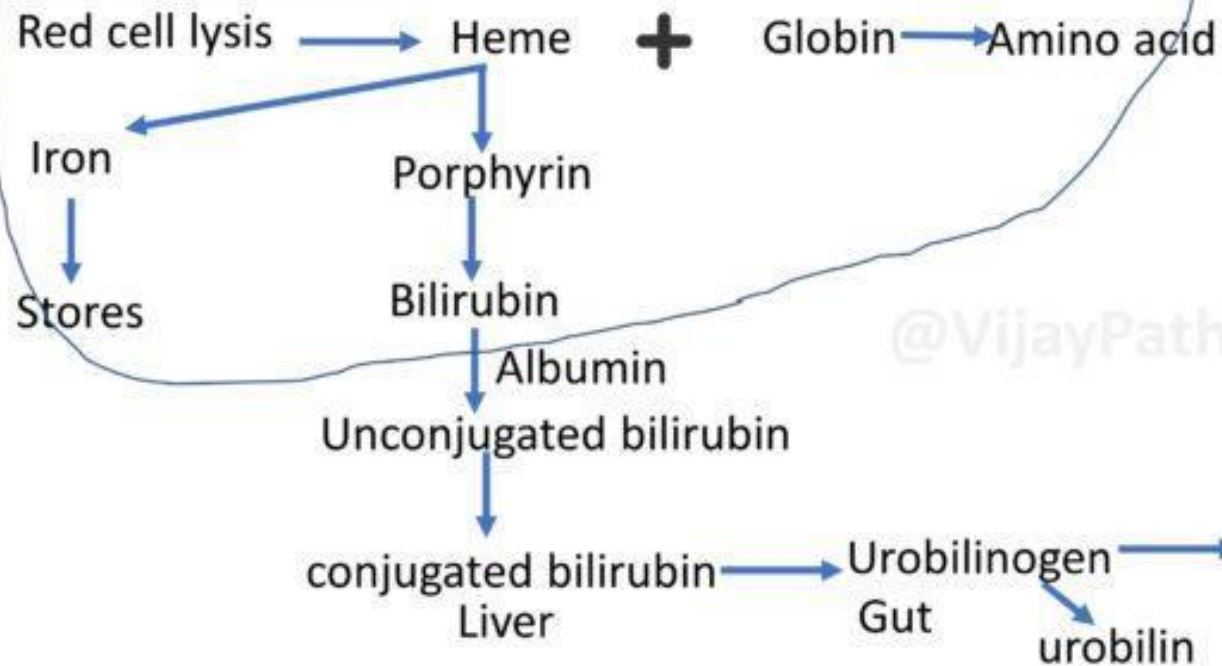
Αλλά ο ρυθμός καταστροφής των ερυθρών είναι μεγαλύτερος από το ρυθμό παραγωγής της απτοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα να υπάρχει επιπλέον **ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στο πλάσμα.**

Αυτή η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη **διηθείται στα νεφρικά σωληνάκια** και εισέρχεται στα ούρα. Στα ουροφόρα σωληνάκια η αιμοσφαιρίνη διασπάται και βρίσκεται εκεί **ως αιμοσιδηρίνη.**

Το ήπαρ έχει πολύ σημαντικό ρόλο για να απομακρύνει την αιμοσφαιρίνη που είναι συνδεδεμένη με την απτοσφαιρίνη και την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη

Extravascular hemolysis

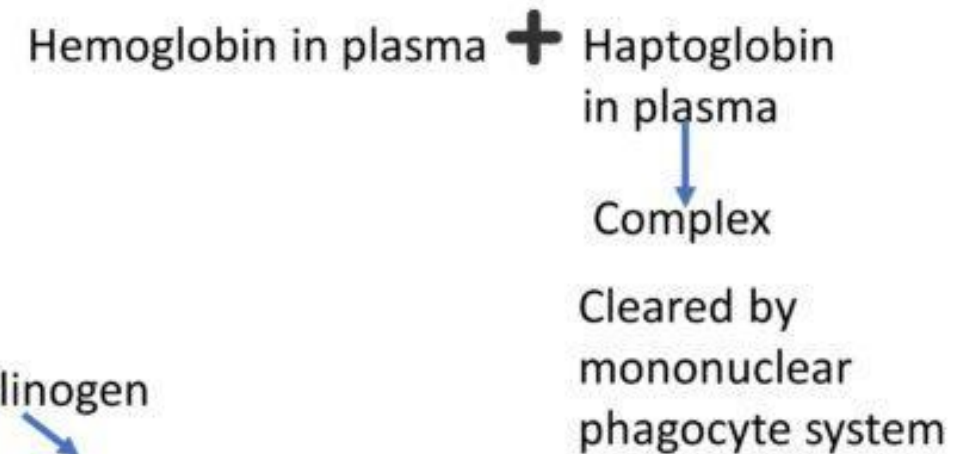
- Major mechanism
- Macrophage mediated
- Spleen, liver, BM



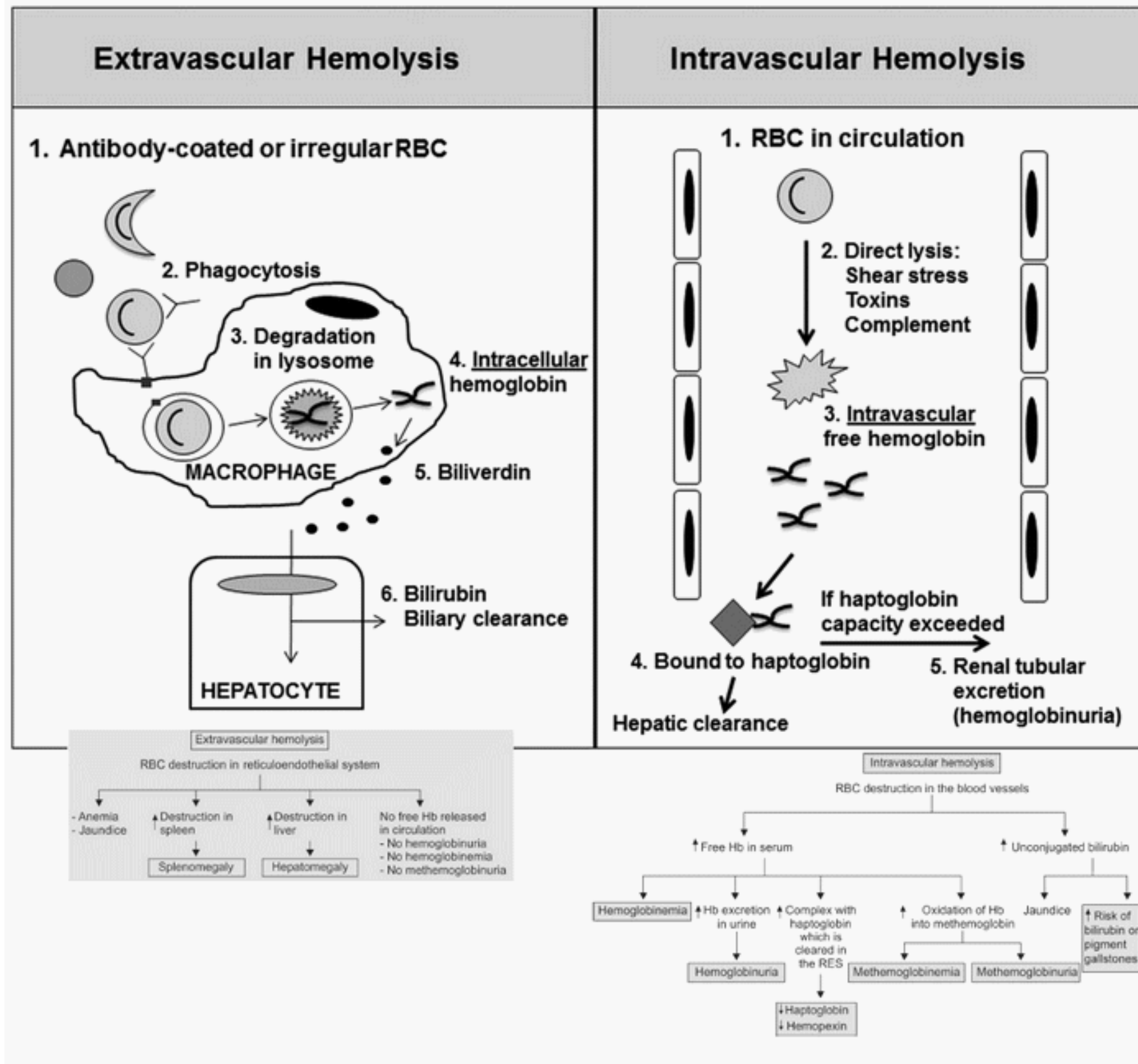
Anemia
Jaundice
Splenomegaly

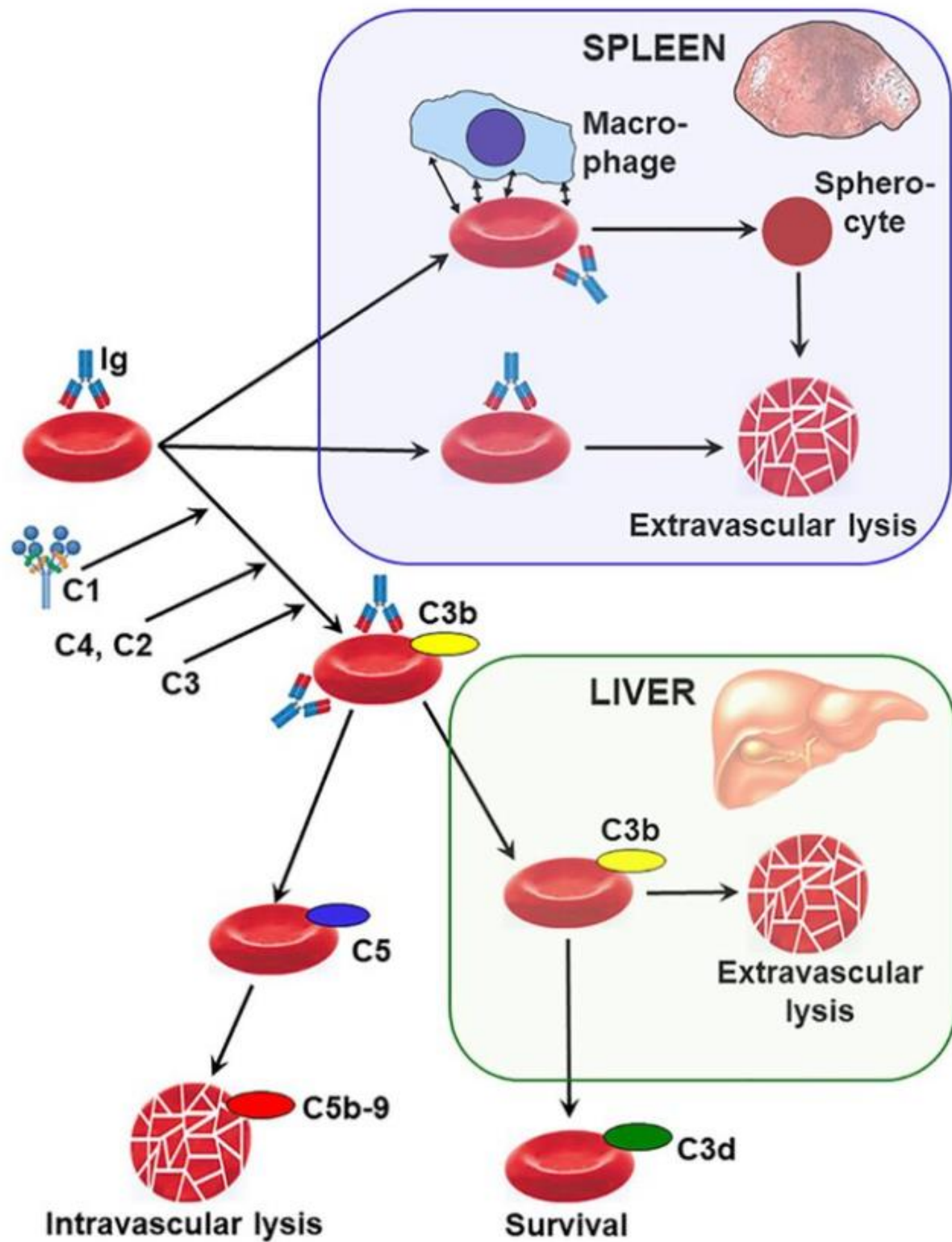
Intravascular hemolysis

- Minor mechanism
- In blood vessels
- Mechanical injury/parasites/toxin / complements



Hemoglobinemia
Hemoglobinuria
Hemosiderinuria
Decreased haptoglobin
Anemia
Jaundice





HERIDITARY

HEMOLYTIC ANEMIAS

ACQUIRED

Abnormalities of red cell membrane

Hereditary spherocytosis
Hereditary elliptocytosis

Abnormalities of red cell interior

Enzyme defects

G6PD
Pyruvate kinase
Hexokinase

Hemoglobinopathies

QUALITATIVE

Sickle cell disease

QUANTITATIVE

Thalassemia

Abnormalities of red cell membrane

Deficiency of phosphatidyl-
inositol linked glycoproteins-
PNH

Antibody mediated

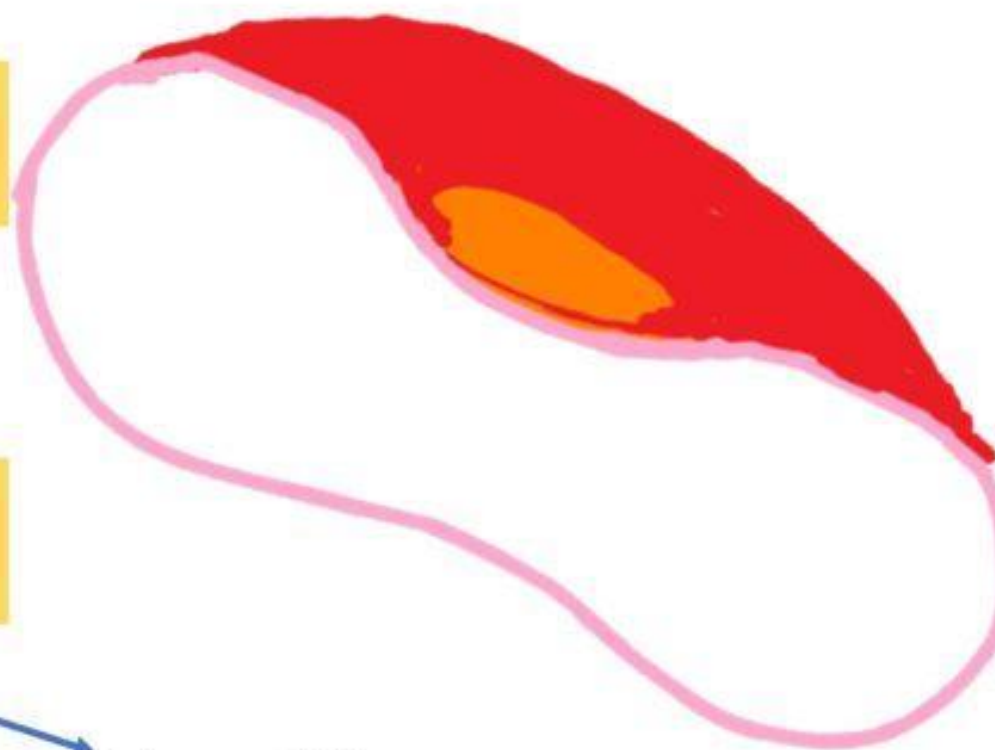
Immune hemolytic anemias

Mechanical trauma to RBC

Microangiopathic : **DIC,TTP,HUS**
Defective cardiac valves

Direct toxic effects

Splenomegaly



Αίτια Αιμολυτικής αναιμίας

Acquired

Immune

Autoimmune (see Table 8.14)

Warm

Cold

Alloimmune

Haemolytic transfusion reactions

Haemolytic disease of the newborn

After allogeneic bone marrow or organ transplantation

Drug-induced

Non-immune

Acquired membrane defects

Paroxysmal nocturnal

haemoglobinuria

Mechanical

Microangiopathic

haemolytic anaemia

Valve prosthesis

March haemoglobinuria

Secondary to systemic disease

Renal and liver failure

Miscellaneous section

Inherited

Red cell membrane defect

Hereditary spherocytosis

Hereditary elliptocytosis

Haemoglobin abnormalities

Thalassaemia

Sickle cell disease

Metabolic defects

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Pyruvate kinase deficiency

Pyrimidine kinase deficiency

Miscellaneous

Infections, e.g. malaria, mycoplasma

Clostridium welchii, generalized sepsis

Drugs and chemicals causing damage to the red cell

membrane or oxidative haemolysis

Hypersplenism

Burns

Αίτια Αιμολυτικής αναιμίας

Άνοση

Αυτοάνοση

Άλλο-άνοση

Επαγόμενη από φάρμακα

Μη-άνοση

Συγγενής

- Διαταραχές πρωτεϊνών μεμβράνης και σκελετού των ερυθρών (συγγενής σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση)
- Ενζυμικές διαταραχές των ερυθρών (έλλειψη G6PD)
- Αιμοσφαιρινοπάθειες

Επίκτητη

- Μηχανικά αίτια (προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, μικροαγγειοπαθητικές αιμολυτικές αναιμίες)
- Λοιμώξεις (σήψη, ελονοσία)

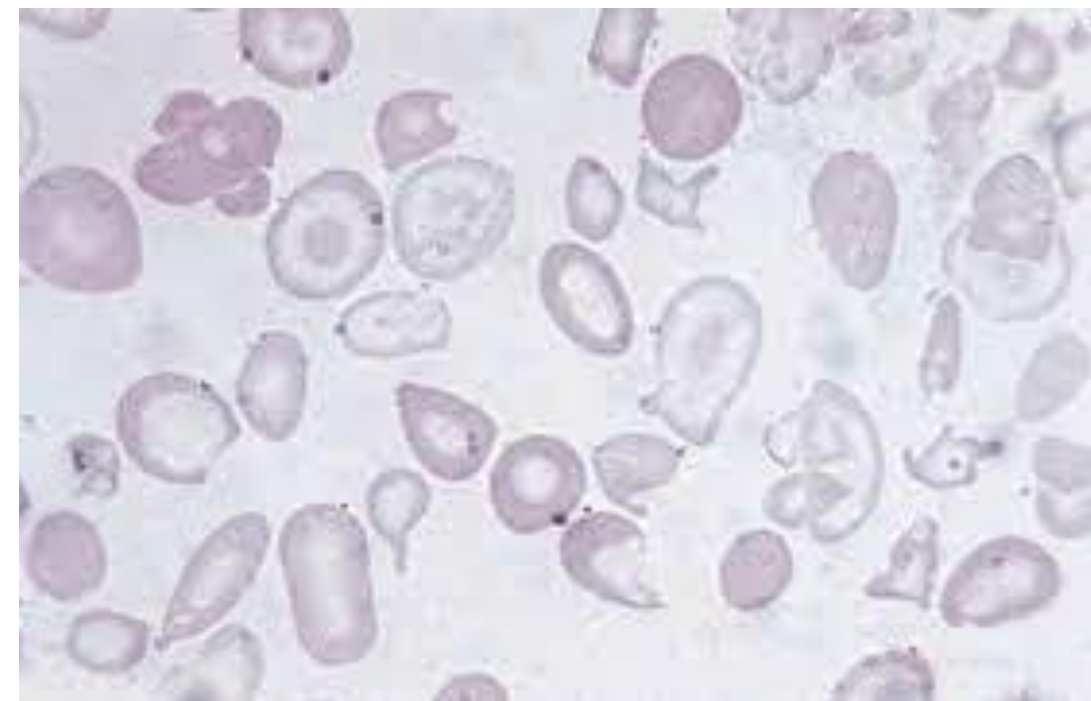
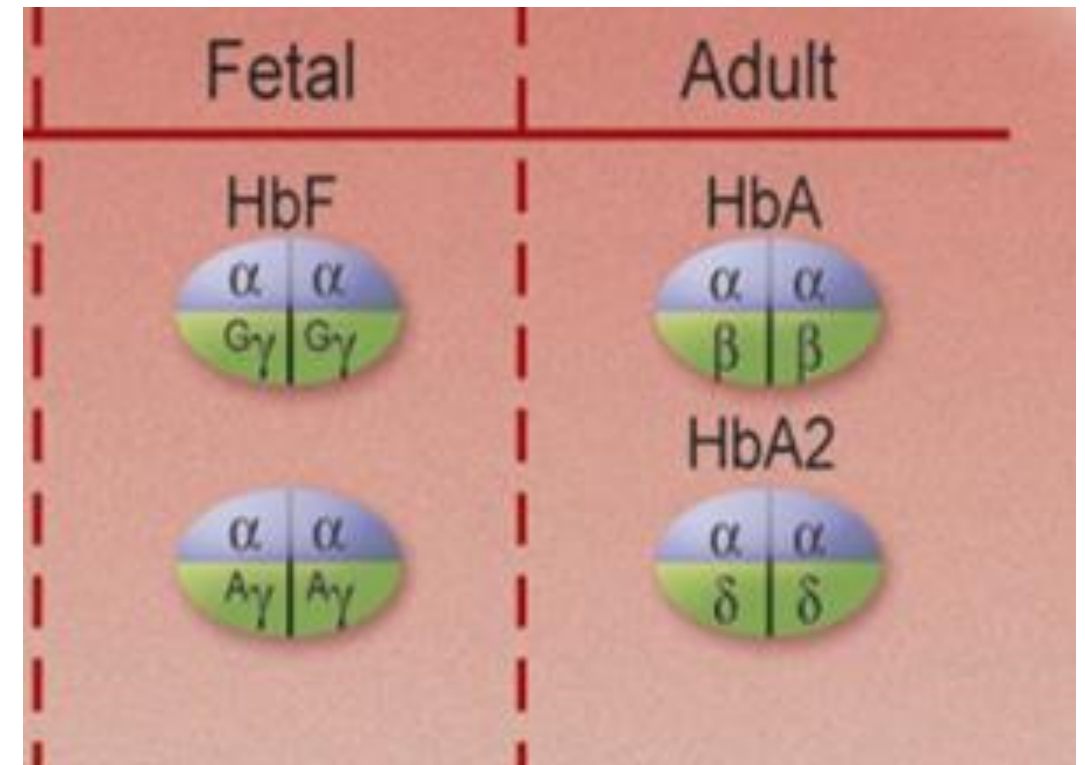
Κληρονομικά Αίτια Αιμολυτικής αναιμίας

Αιμοσφαιρινοπάθειες

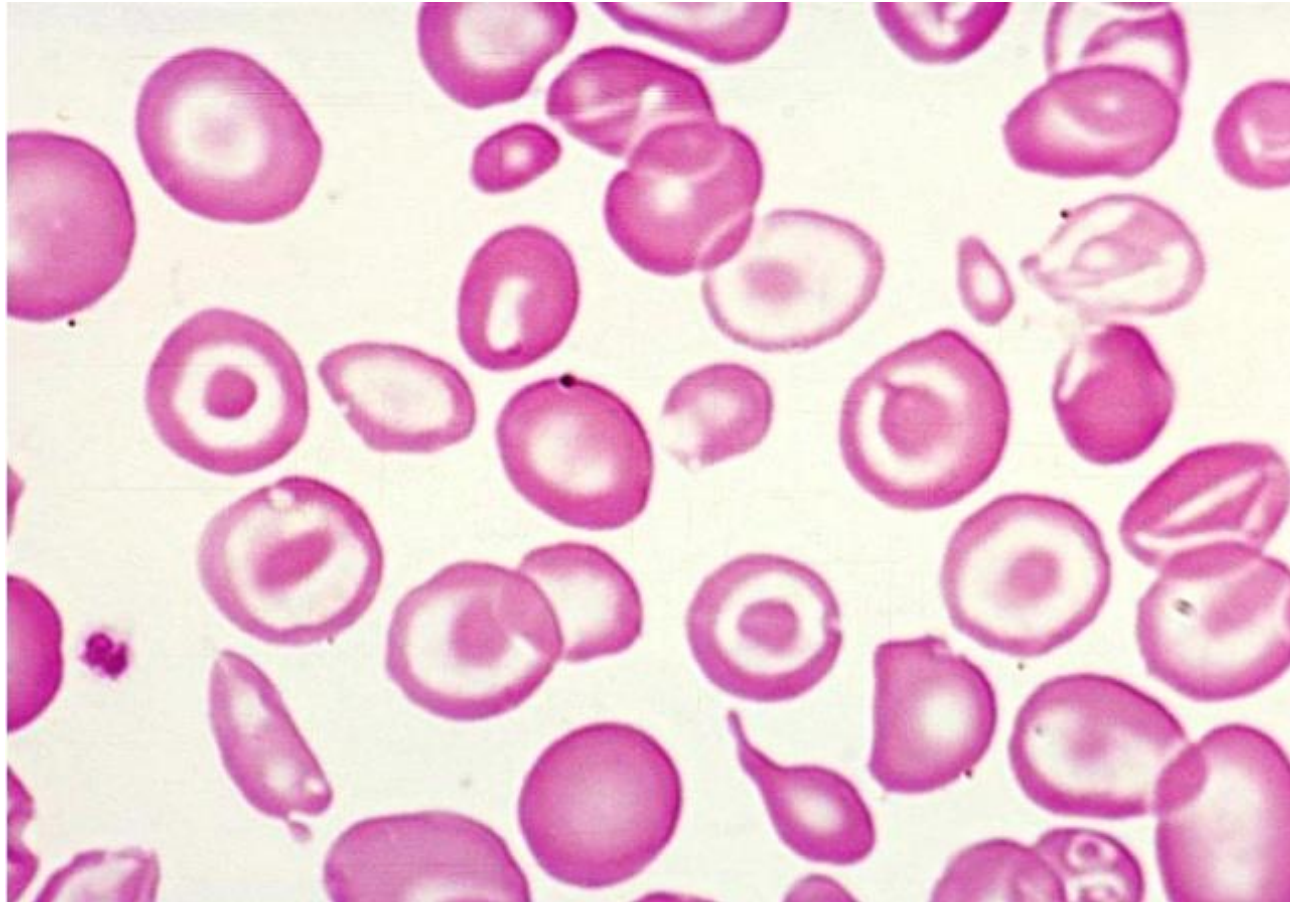
β-θαλασσαιμία

β-θαλασσαιμία: μεταλλάξεις στο γονίδιο της β-σφαιρίνης (>150 μεταλλάξεις)

- Μειωμένη σύνθεση β-αλυσίδων, διαταραχή στην παραγωγή της HbA ($\alpha_2\beta_2$)
- Συσσωρεύεται περίσσεια α αλυσίδων που καθιζάνει και προκαλεί πρόωρη καταστροφή της ερυθράς σειράς (μη αποτελεσματική ερυθροποίηση → ενδομυελική αιμόλυση)
- Υπόχρωμη, μικροκυτταρική αναιμία, στοχοκύτταρα



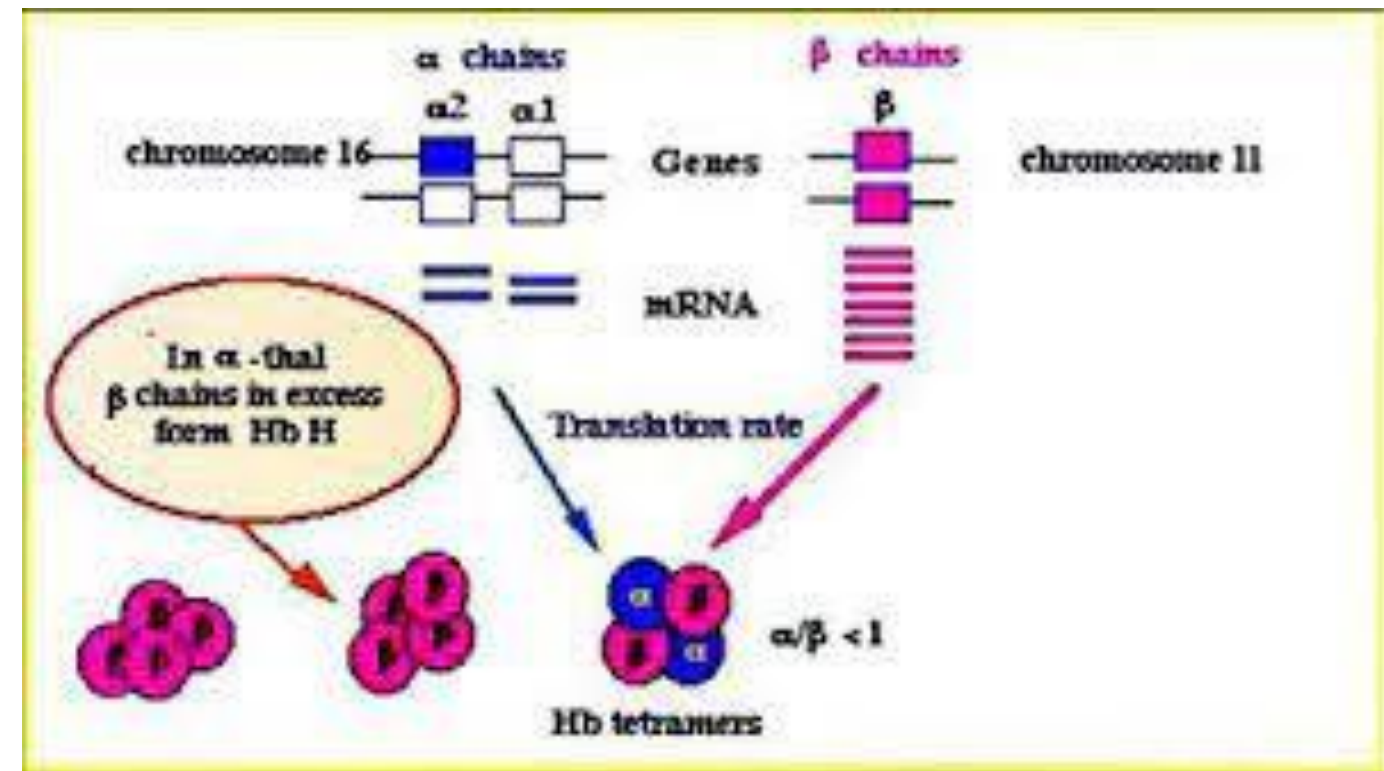
β-θαλασσαιμία



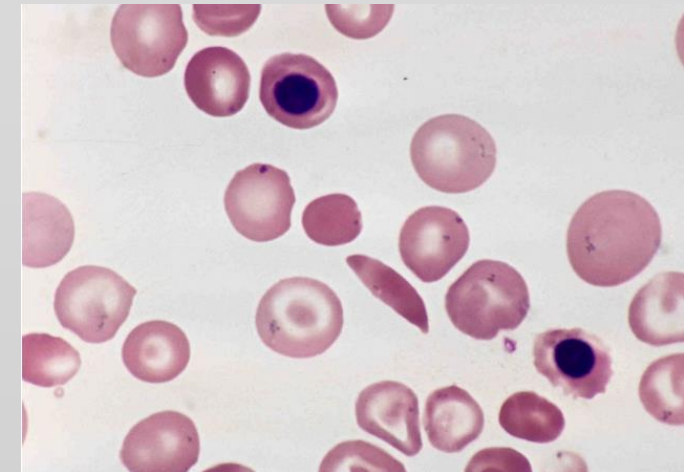
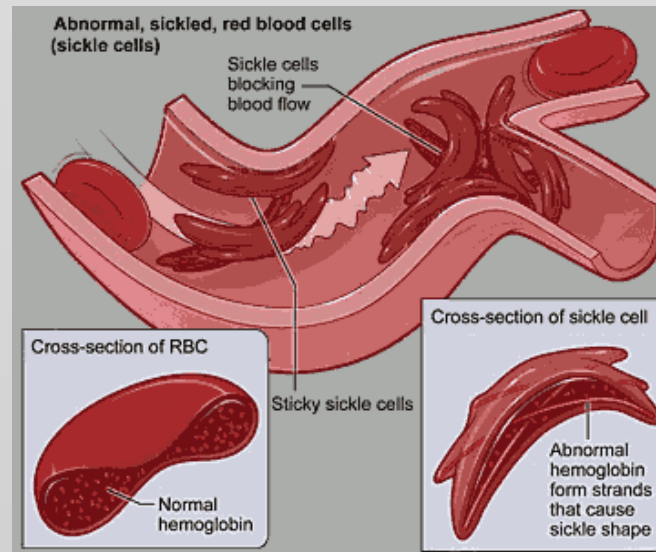
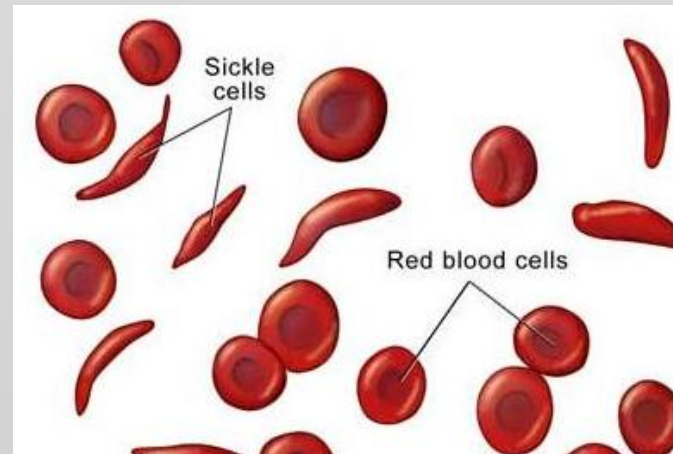
Beta Thalassemia Major – bone changes



α-θαλασσαιμία

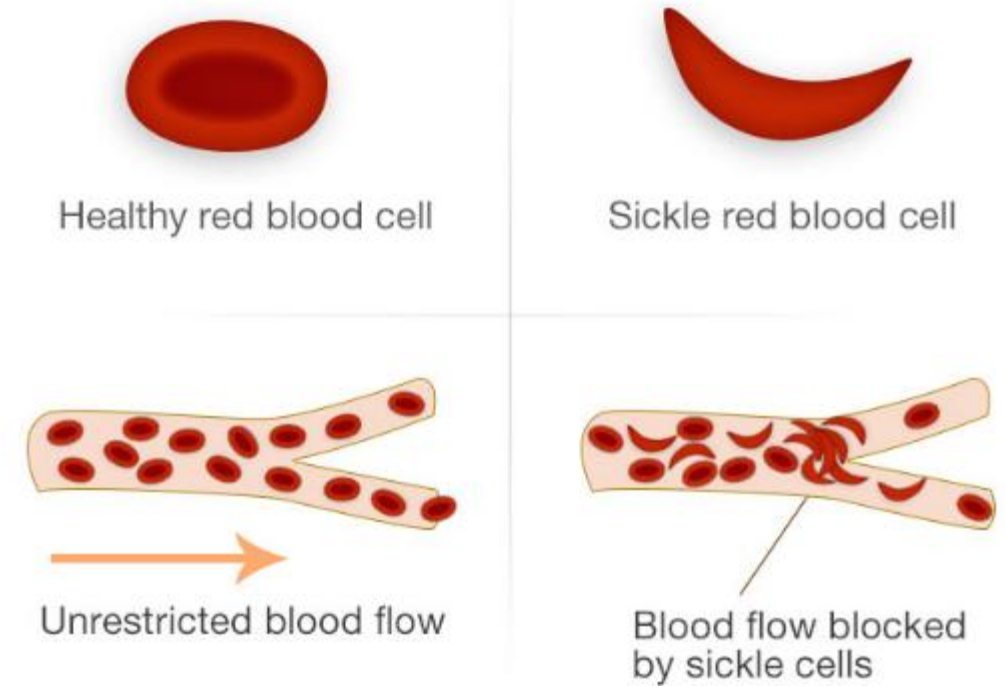


- Απουσία ολόκληρου του γονιδίου της α-σφαιρίνης
- Πολύ σπάνια είναι το αποτέλεσμα μεταλλάξεων
- Μικροκυτταρική αναιμία
- **Απουσία 3 γονιδίων → HbH** (ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, υποχρωμία, αυξημένα ΔΕΚ, σπληνομεγαλία)
- HbH (β₄): 5-40% στην ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης



ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Δρεπανοκυτταρική αναιμία

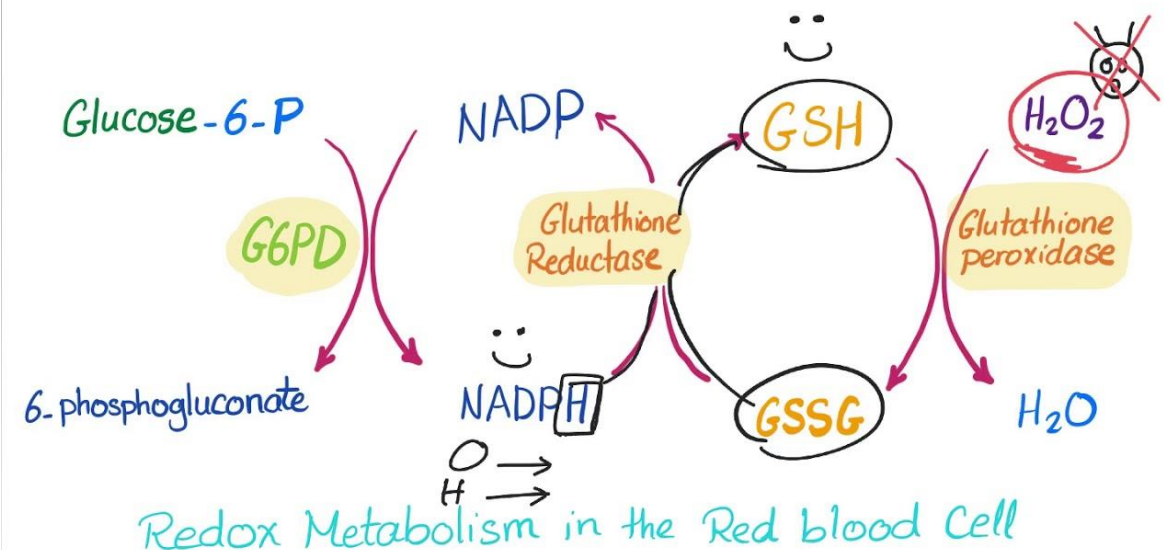
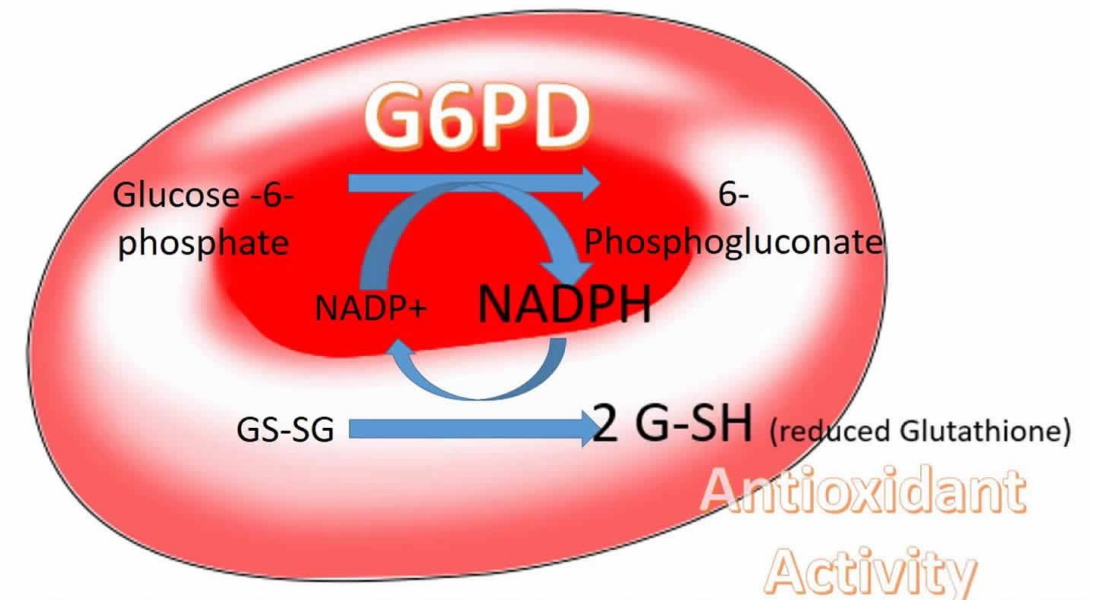


- Μετάλλαξη στο κωδικόνιο 6 της β-αλυσίδας (βαλίνη αντικαθιστά το γλουταμινικό, β6 Glu → Val)
- HbS: Σε αφυδάτωση ή πτώση της μερικής τάσης O₂ → πολυμερισμός της HbS → σχηματισμός δρεπανοκυττάρων → προσκόλληση στο ενδοθήλιο των αγγείων → **απόφραξη αγγείων**
- Κλινικές εκδηλώσεις: Μείωση χρόνου ζωής RBC (15-25d) και απόφραξη αγγείων (ΚΝΣ, πνεύμονες, καρδιά, νεφρά, δέρμα, μάτια)

Ενζυμικές διαταραχές των
ερυθρών αιμοσφαιρίων

Έλλειψη G6PD

- Το γονίδιο για τη G6PD εδράζεται στο Χ χρωμόσωμα
- Η πιο συχνή διαταραχή του μεταβολισμού των RBC
- G6PD def $\rightarrow$ $\downarrow$ NADPH $\rightarrow$ $\downarrow$ reduced glutathione $\rightarrow$ free radicals - RBC susceptible to oxidation of Hgb
- Αιμόλυση προκαλείται όταν:
φάρμακα, ή άλλος παράγοντας (λοίμωξη)
 $\rightarrow$ οξύ αιμολυτικό επεισόδιο $\rightarrow$ ενδαγγειακή αιμόλυση
- Φάρμακα: ναφθαλίνη, σουλφαμεθοξαζόλη, νιτροφουραντοίνη,...



Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Epidemiology

Most commonly affects male individuals of African, Mediterranean, and Asian descent

Inheritance

X-linked recessive

Triggers of hemolytic crisis

- Fava beans
- Infections
- Drugs that cause oxidative stress, e.g., antimalarials, sulfa drugs

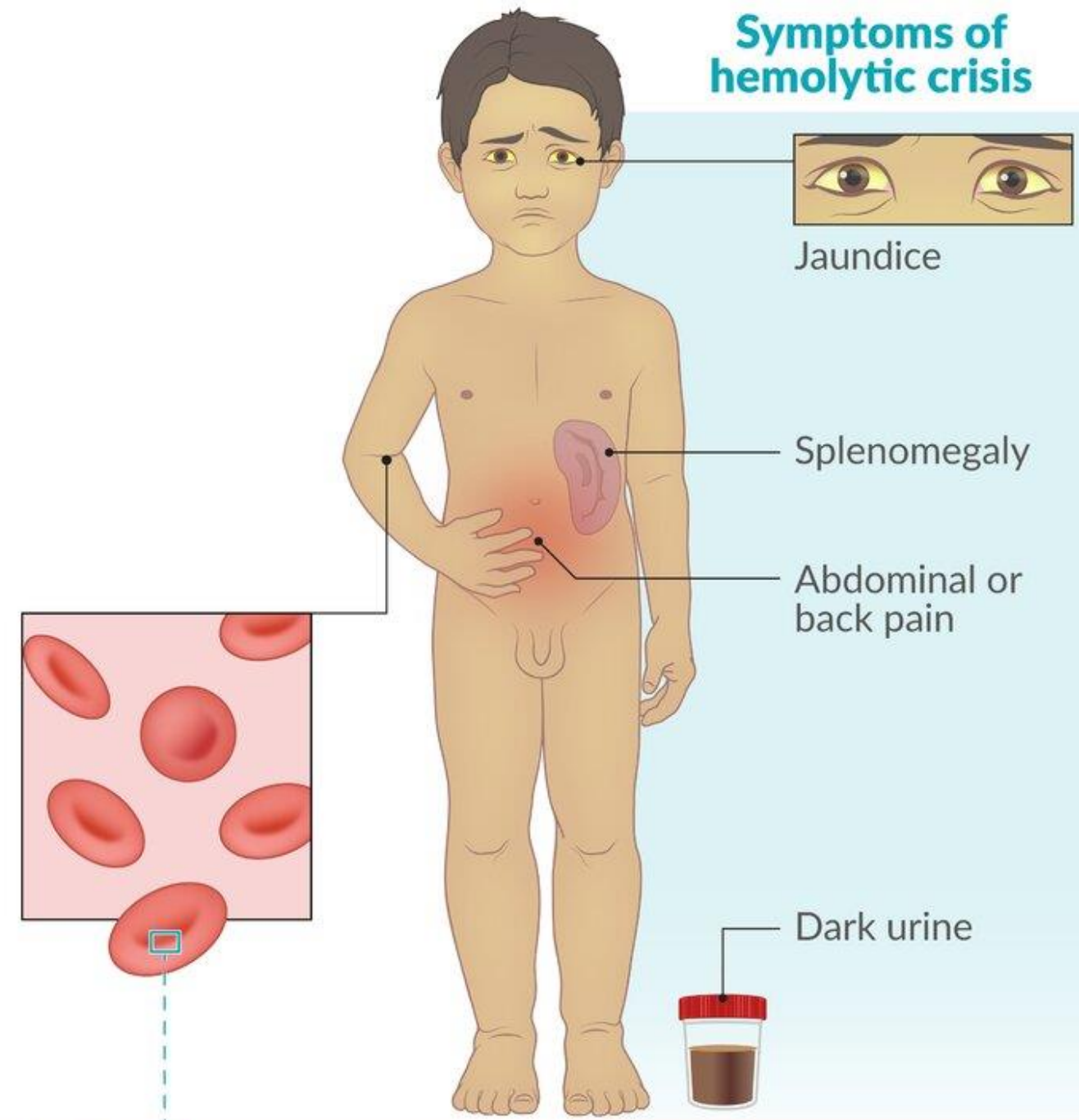
Diagnostics

- Signs of hemolytic anemia (e.g., $\uparrow$ reticulocyte count, $\uparrow$ unconjugated bilirubin)
- Histology: bite cells, Heinz bodies
- Confirmatory test: quantitative G6PD enzyme analysis

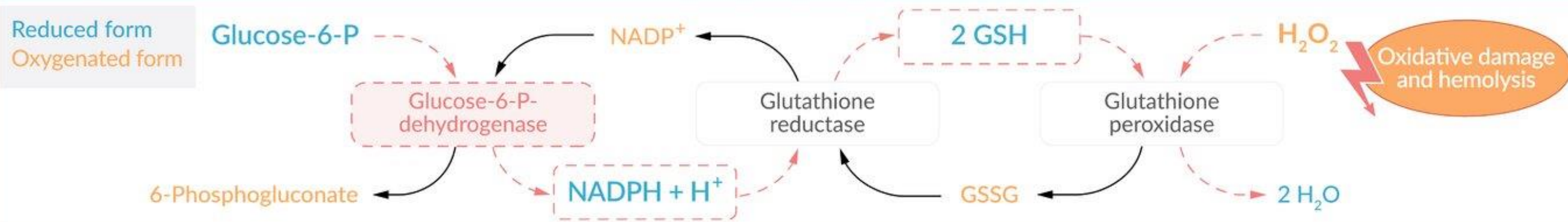
Treatment

Avoidance of triggers

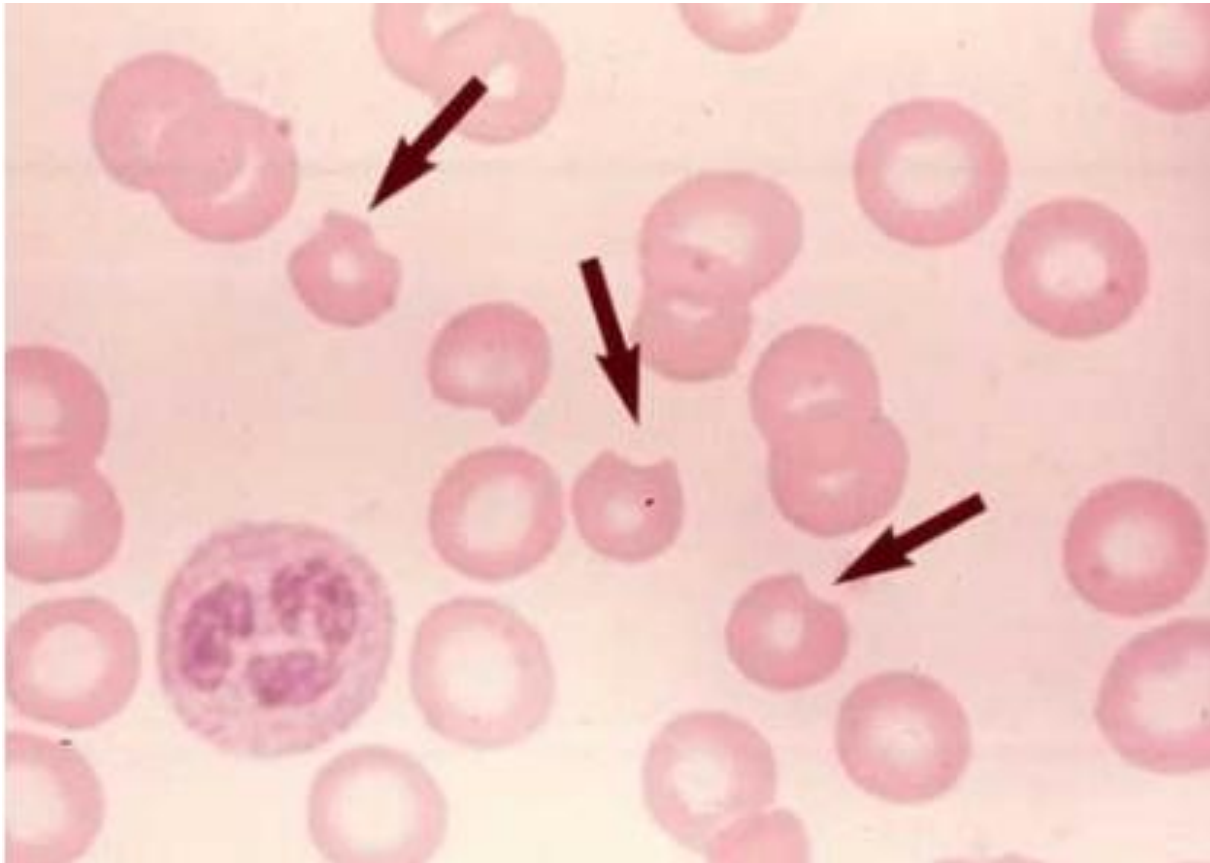
Symptoms of hemolytic crisis



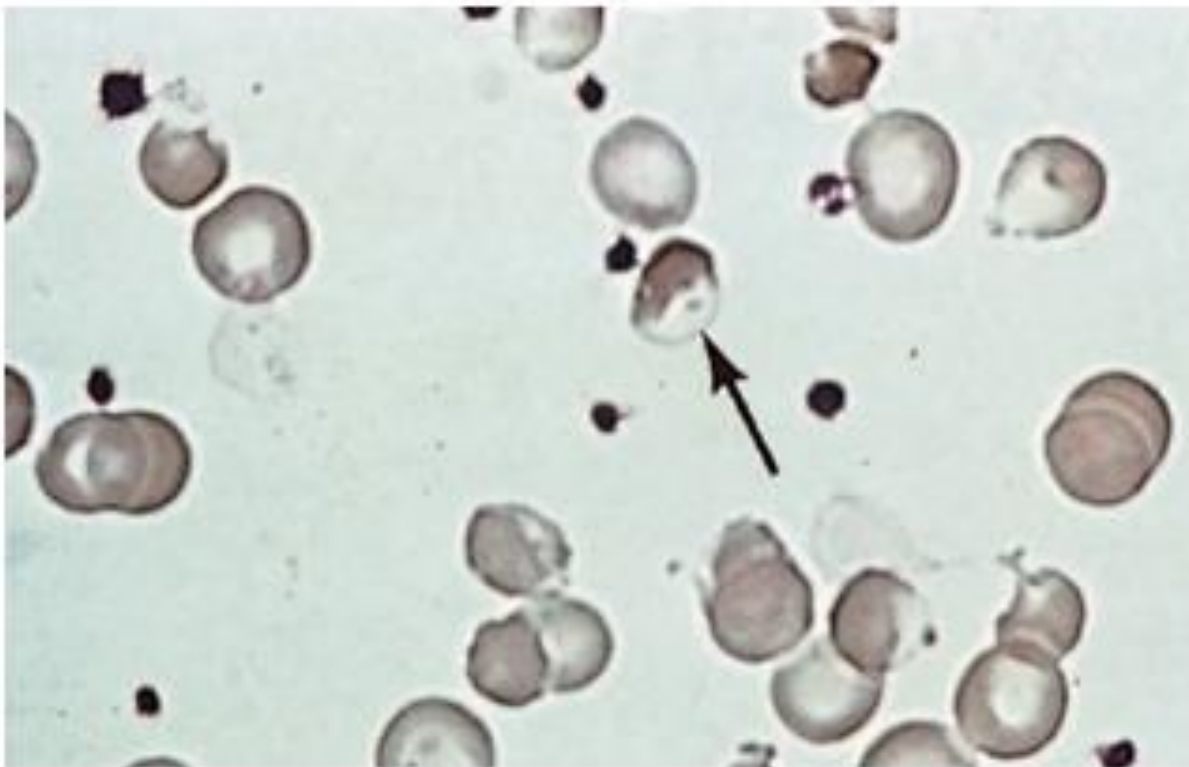
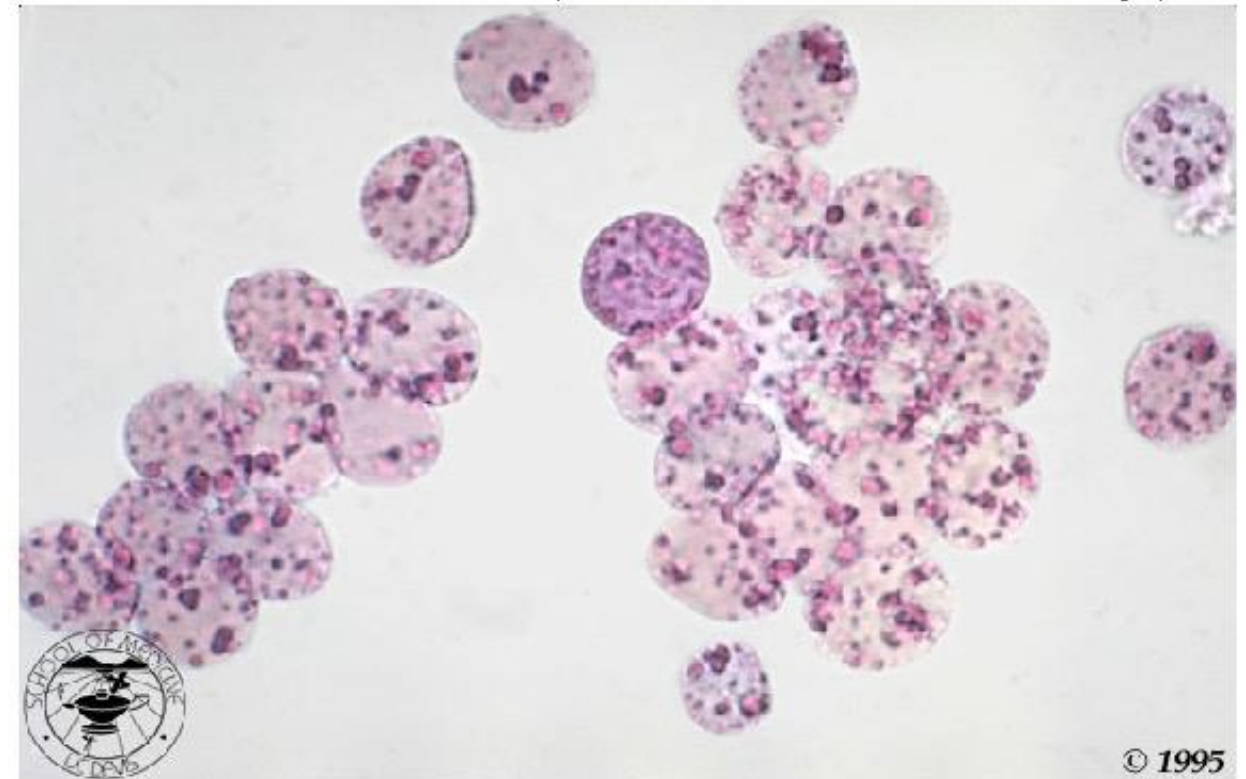
Biochemical pathway



Έλλειψη G6PD



Heinz Bodies (G6PD Deficiency)



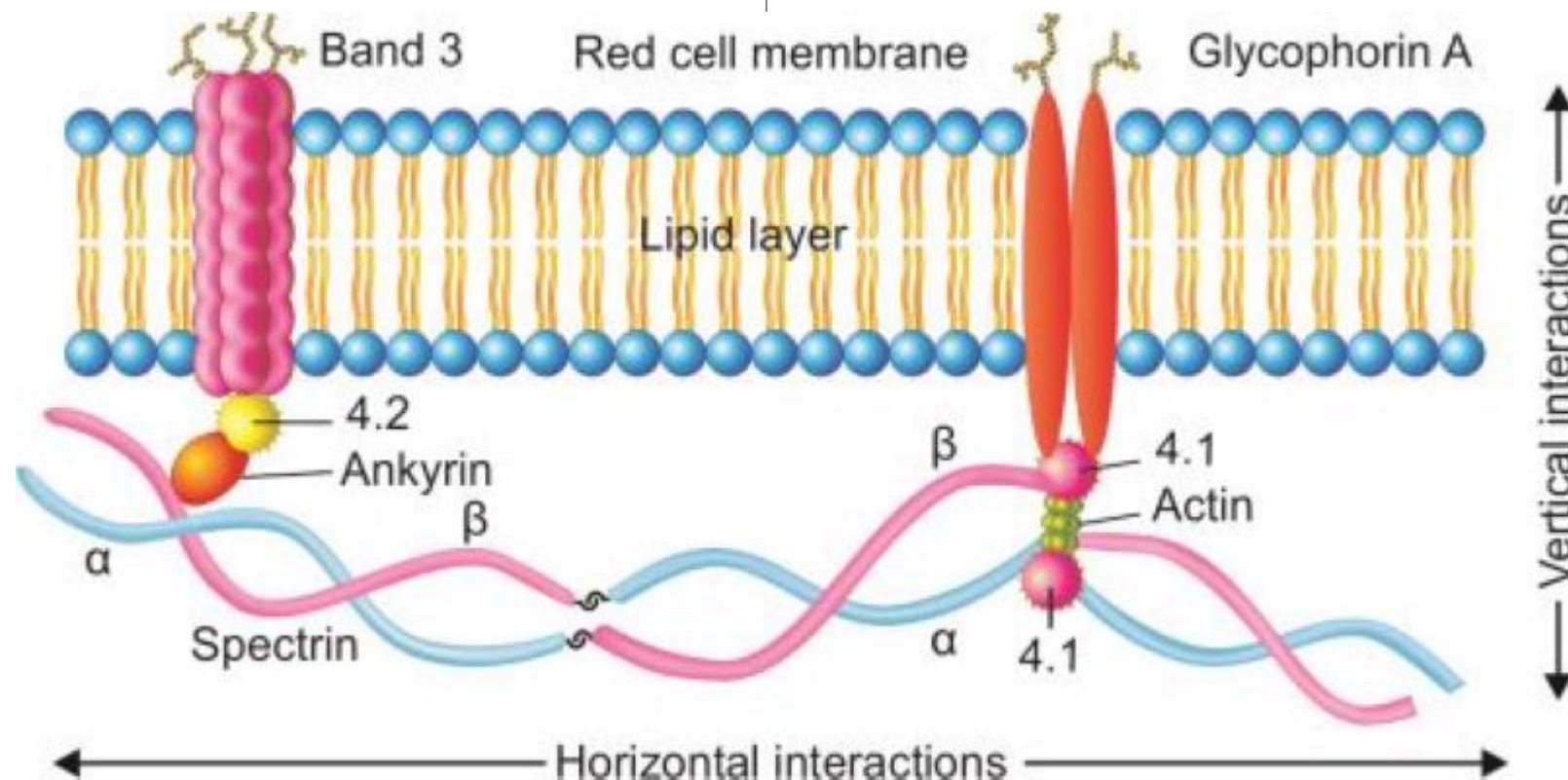
Διαταραχές της μεμβράνης
των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Μεμβράνη RBC

- Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών ή λιπιδίων-πρωτεϊνών στη μεμβράνη των RBC διακρίνονται σε 2 κατηγορίες: κατακόρυφες ή οριζόντιες
- Οι κατακόρυφες (κάθετα στη μεμβράνη του RBC) αφορούν τη σπεκτρίνη, αγκυρίνη, band 3, protein 4.2, και γλυκοφορίνη
- Οι οριζόντιες (παράλληλα με τη μεμβράνη) αφορούν τη δημιουργία τετραμερών από ετεροδιμερή α και β αλυσίδων σπεκτρίνης

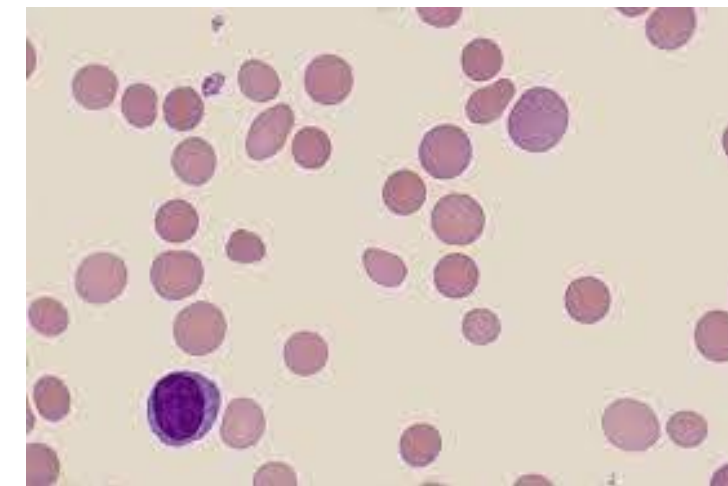
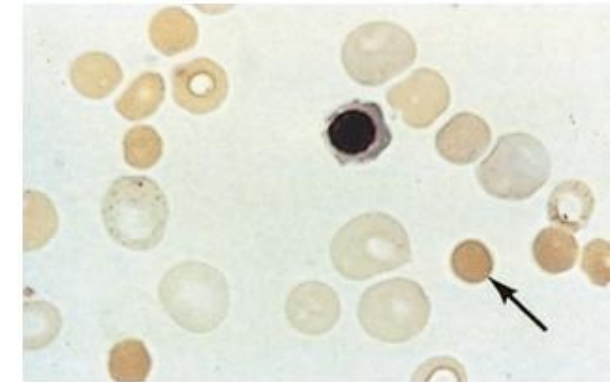
Γενικά:

- Συγγενής σφαιροκυττάρωση: διαταραχή στις κατακόρυφες αλληλεπιδράσεις
- Συγγενής ελλειπτοκυττάρωση: διαταραχή στις οριζόντιες αλληλεπιδράσεις



Συγγενής σφαιροκυττάρωση

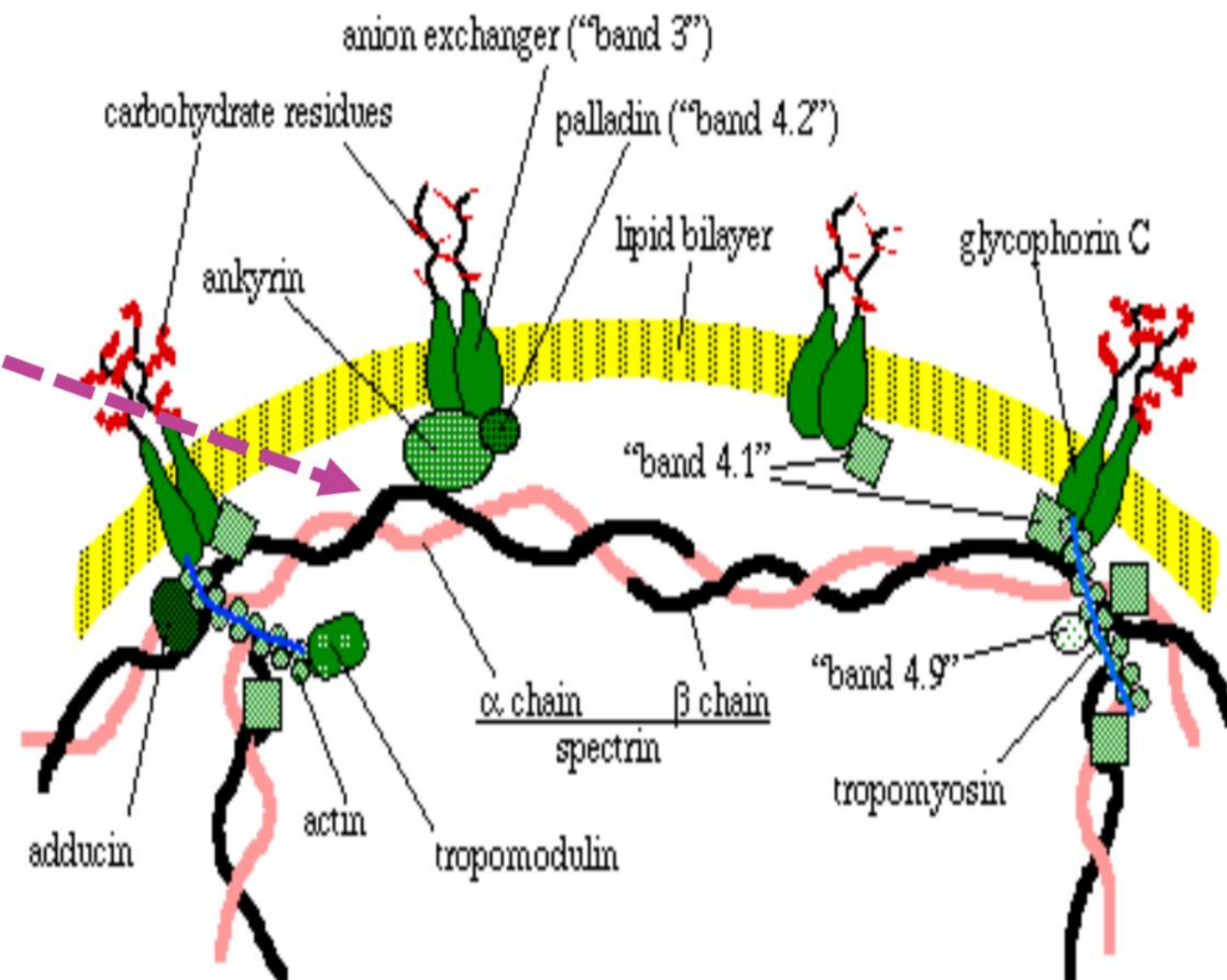
- Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1871
- 1:5000 γεννήσεις στην Β. Αμερική και Ευρώπη
- 1:2000 αιμοδότες: αυξημένη οσμωτική ευθραυστότητα
- αποτελεί μία ετερογενή ομάδα νοσημάτων, όσον αφορά την κλινική βαρύτητα
την πρωτεϊνική έλλειψη
την κληρονομικότητα:
- **Κυρίαρχη αυτοσωματική** και σημειακές μεταλλάξεις β σπεκτρίνης, αγκυρίνης, band 3
- **Υπολειπόμενη αυτοσωματική** λόγω σημειακών μεταλλάξεων, ελλείψεων ή αστάθειας mRNA
- **Νέες μεταλλάξεις** εάν οι γονείς είναι φυσιολογικοί (25%)



Συγγενής σφαιροκυττάρωση

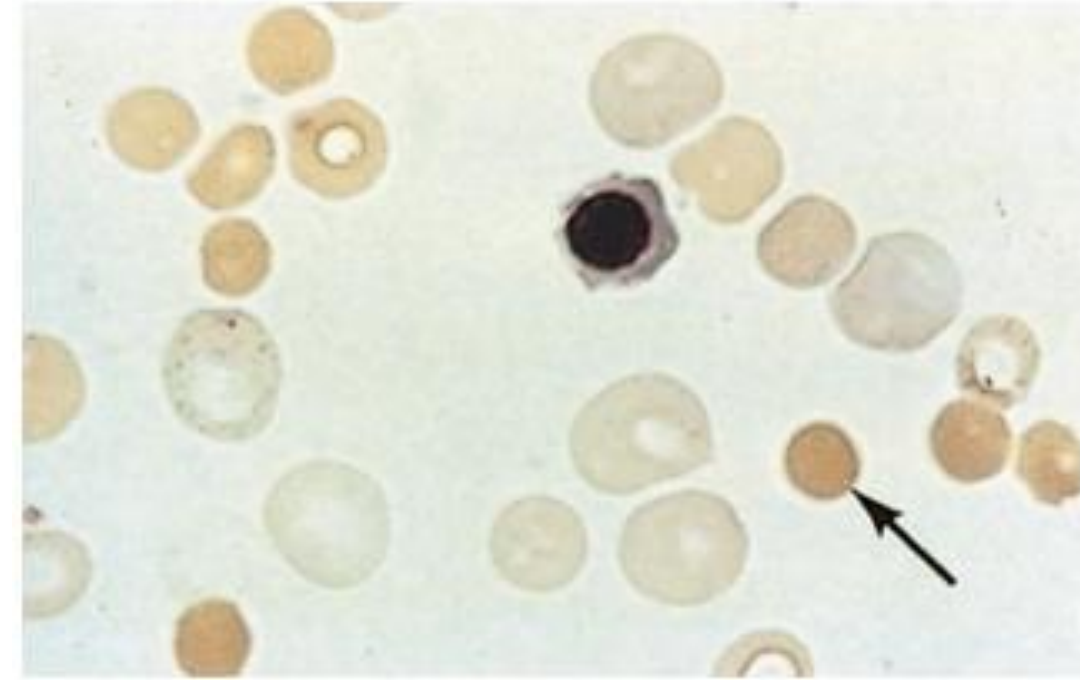
Ανεπάρκεια ή
Δυσλειτουργία

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



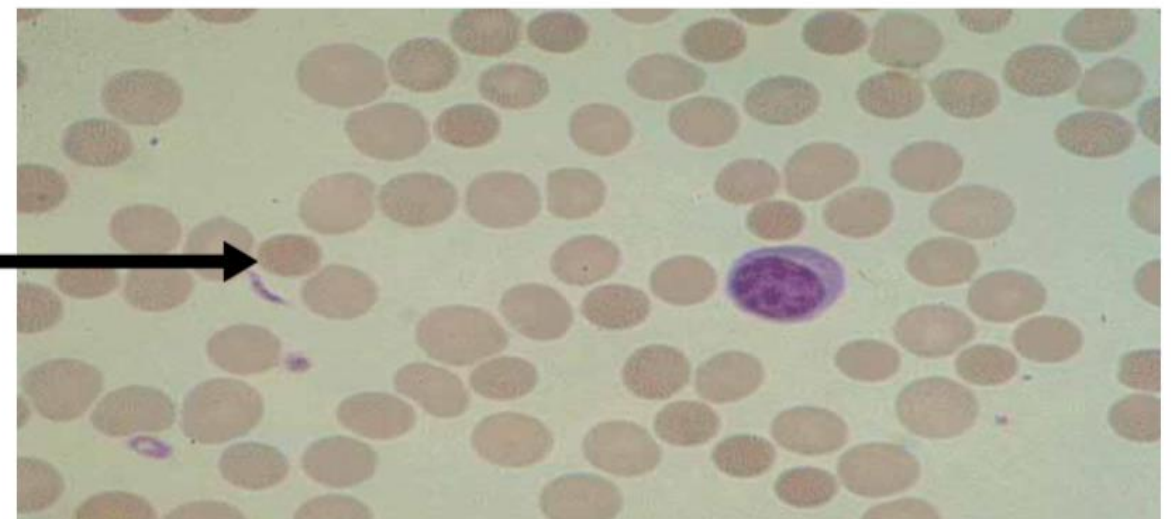
Η κλινική βαρύτητα διαφέρει μεταξύ των ασθενών

- 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 επίχρυσμα περιφερικού αίματος*

σφαιροκύτταρα



Συγγενής Σφαιροκυτταρωση

Θεραπεία:

- Φυλλικό οξύ
- Σπληνεκτομή (μειωση αιμόλυσης και χολολιθιασης)

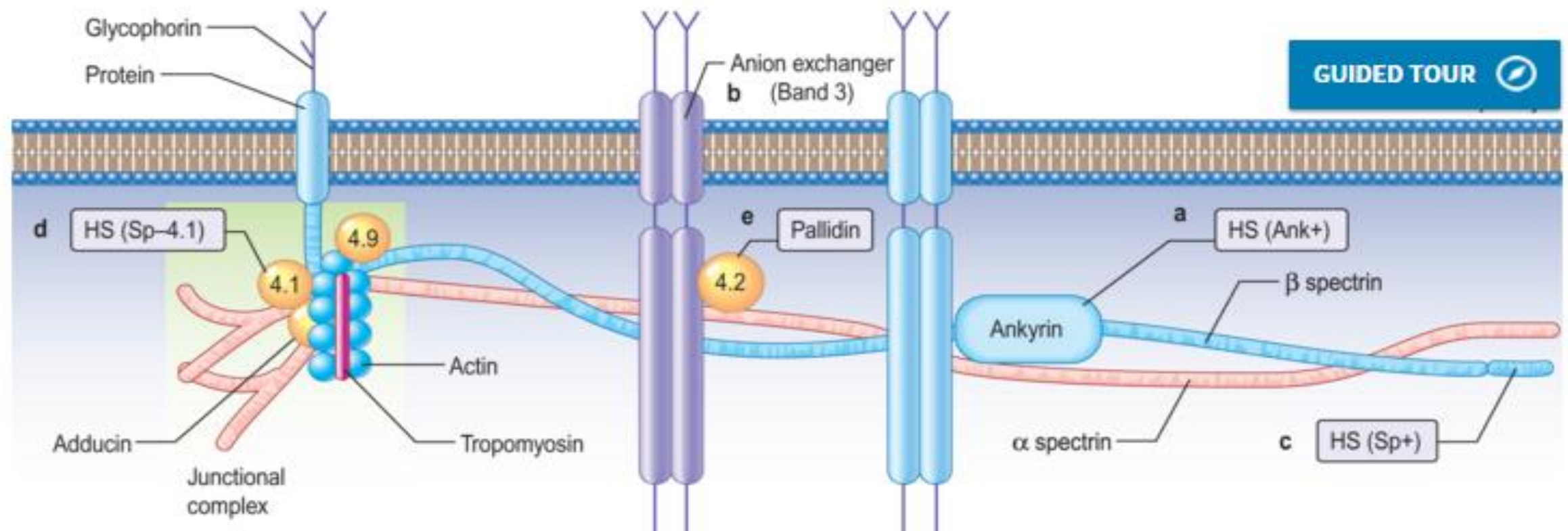
Πρέπει να υποψιαζεται σε Coombs(-) αιμόλυτ.
αναιμίες, με σφαιροκύτταρα στο περιφερικό αίμα.

Θετικό τεστ ωσμωτικής ευθραυστοτητας RBC

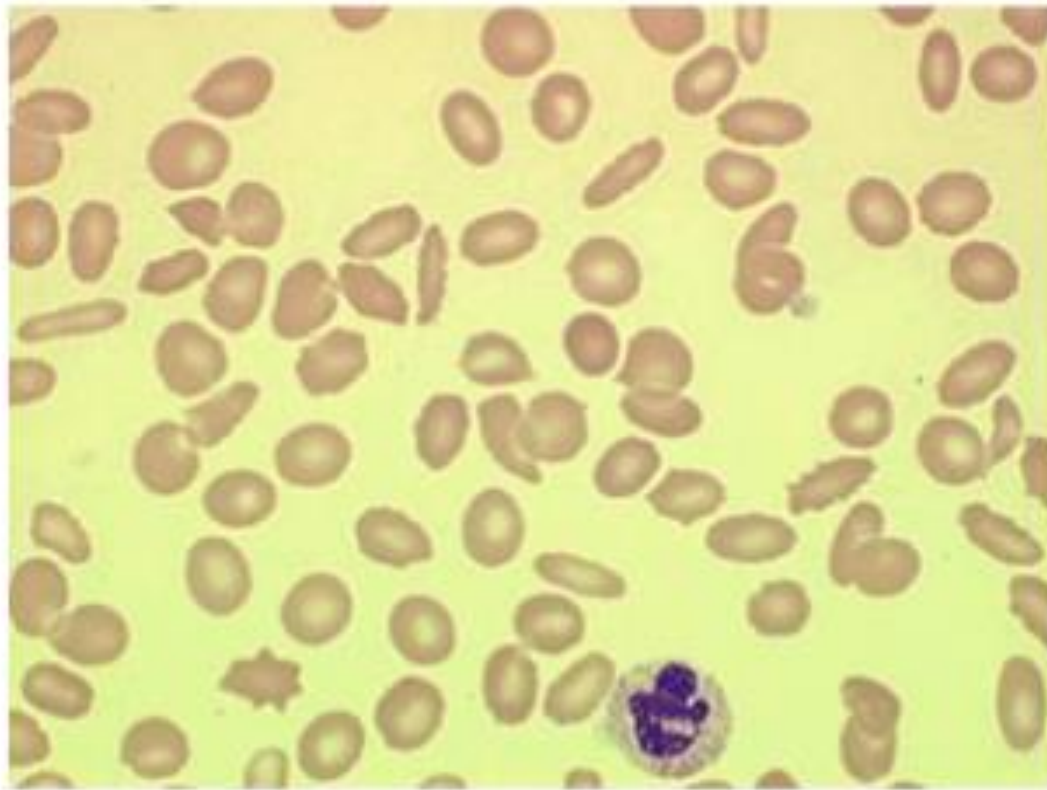
Κλινικές εκδηλώσεις: ασυμπτωματική μεχρι βαρια
αιμόλυση

Συγγενής ελλειπτοκυττάρωση

Τα ερυθρά έχουν σχήμα ελλειπτοειδές λόγω της έλλειψης της πρωτεΐνης 4.1 ή του συμπλόκου σπεκτρίνη/ακτίνη/4.1



Συγγενής Ελλειπτοκυτταρωση



Επίκτητα Αίτια Αιμολυτικής αναιμίας

Επίκτητες αιμολυτικές αναιμίες

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

Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία

Οι αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες (Autoimmune hemolytic anemias, AIHA) είναι επίκτητες διαταραχές που οδηγούν σε καταστροφή των **ερυθρών λόγω αυτο-αντισωμάτων έναντι των ερυθρών**

Χαρακτηρίζονται από τη **παρουσία θετικής άμεσης δοκιμασίας Coombs**, η οποία μπορεί να προσδιορίσει το **αντίσωμα στην επιφάνεια των ερυθρών**

ΑΙΗΑ

Η ΑΙΗΑ μπορεί να είναι “**θερμού**” ή “**ψυχρού**” τύπου ανάλογα με το αν το αυτοαντίσωμα **συνδέεται καλύτερα** στα ερυθρά σε θερμοκρασία **37°C** ή σε πιο χαμηλές θερμοκρασίες αντίστοιχα (**4°C**).

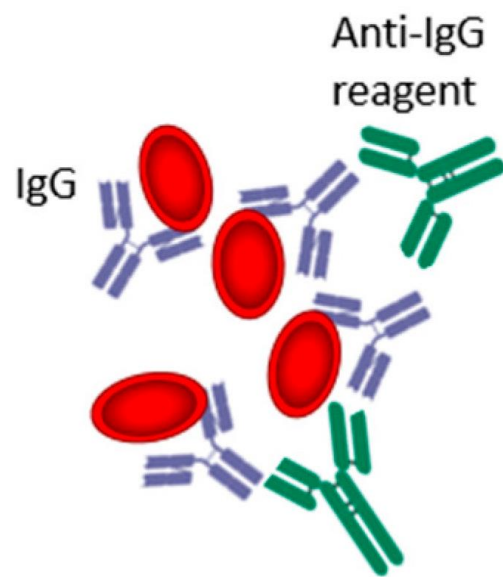
Στη **θερμού τύπου** τα αντισώματα συνήθως είναι **IgG**, ενώ η άμεση **Coombs** είναι θετική για **IgG** μόνο, ή και για το συμπλήρωμα.

Στην **ψυχρού τύπου** ΑΙΗΑ, τα αντισώματα είναι συνήθως **IgM**. Συχνά, απομακρύνονται από τα ερυθρά και αναγνωρίζονται ως **C3d**.

ΑΙΗΑ

Τα IgM και σπανιότερα τα IgG αντισώματα που ενεργοποιούν πλήρως το συμπλήρωμα προκαλούν λύση των ερυθρών στη κυκλοφορία **(ενδοαγγειακή αιμόλυση)**.

Τα IgG αντισώματα συχνά δεν ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και τα ερυθρά οδηγούνται σε **εξωαγγειακή αιμόλυση**

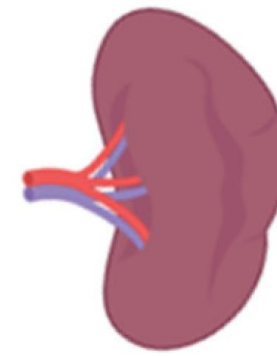


IgG auto Abs weakly activate complement, do not agglutinate spontaneously

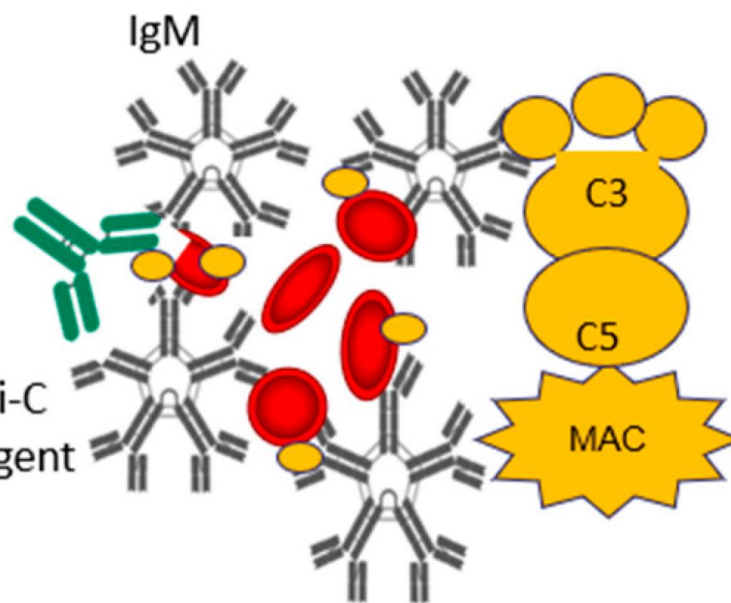
Agglutination occurs with anti-IgG reagent



DAT + IgG



extravascular hemolysis by phagocytosis of IgG-opsonized RBC in the spleen (wAIHA)

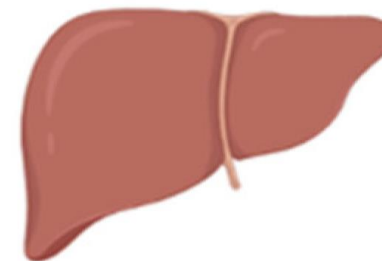


IgM auto Abs agglutinate RBC and strongly activate complement, Spontaneously agglutinate RBC

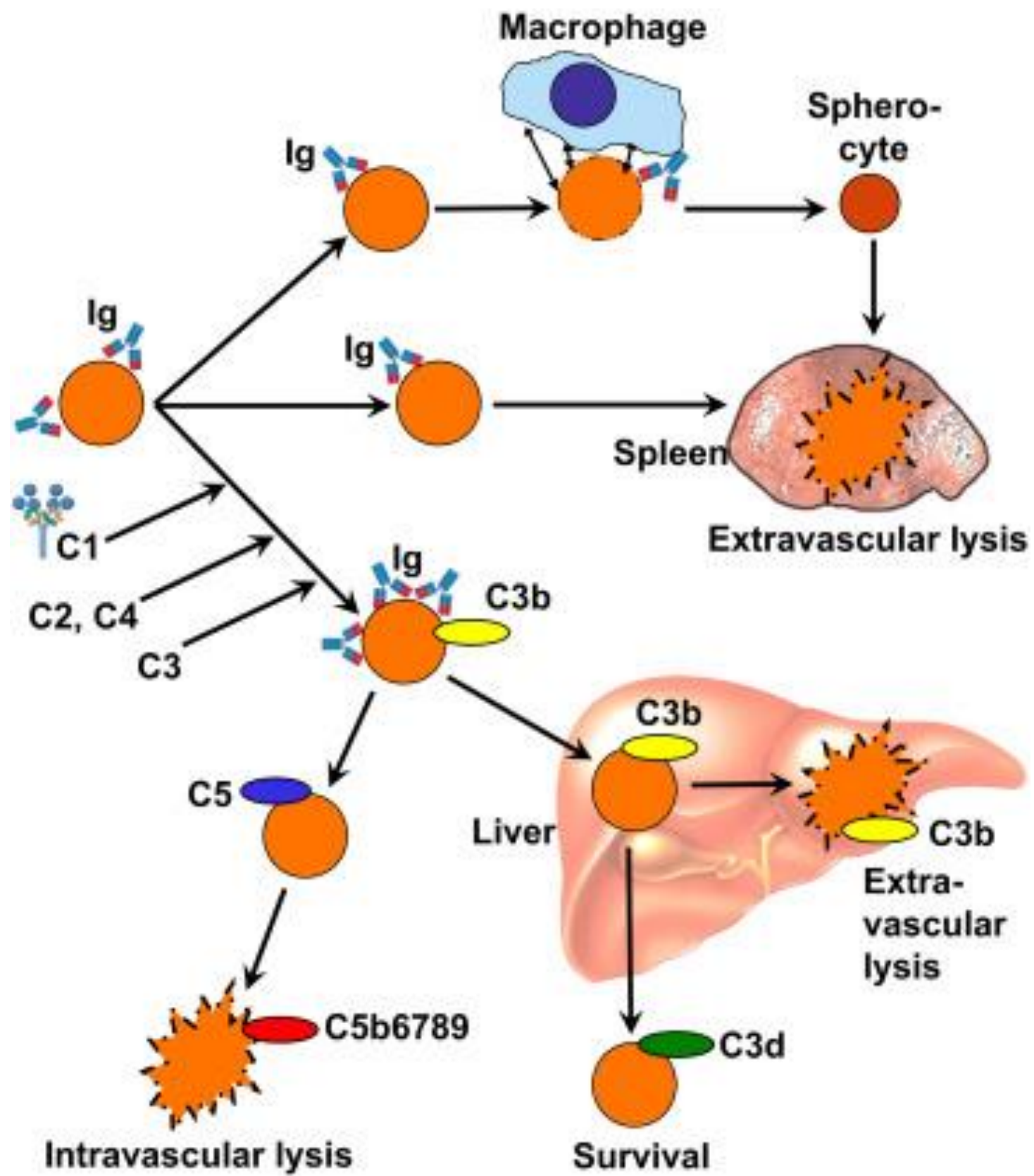


DAT + C

intravascular hemolysis by membrane attack complex (MAC)



extravascular hemolysis by phagocytosis of C3b-opsonized RBC in the liver (CAD)



ΑΙΜΟΛΥΣΗ

ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΗ

ΕΞΩΑΓΓΕΙΑΚΗ

IgM

ψυχρά αντισώματα δρουν στους $< 37^{\circ}\text{C}$, $< 30^{\circ}\text{C}$ και ενεργοποιούν όλο τον καταρράκτη του συμπληρώματος με αποτέλεσμα **Έντονη αιμόλυση των ερυθρών**

Ενεργοποίηση της εξωτερικής οδού της πήξης
Πρόκληση Δ.Ε.Π που είναι η χειρότερη εξέλιξη

ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΙΜΟΛΥΣΗ προκαλούν τα Ψυχρά IgM Anti-A και Anti-B αντισώματα (ABO ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ)

IgG

Ατελή θερμά αντισώματα, δρουν στους 37°C
Είναι τύπου IgG1 και IgG3
Λαμβάνει χώρα στον **σπλήνα**, όταν τα ερυθρά επικαλύπτονται από αντισώματα, επειδή εδώ υπάρχουν πολλά φαγοκύτταρα ή **στο ήπαρ σε εντονότερο βαθμό παρουσία του C3b** (Anti-Kell, Anti-JK, Anti-Fya)

ΕΞΩΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΙΜΟΛΥΣΗ χωρίς σύνδεση συμπληρώματος προκαλούν τα Άνοσα IgG Anti-Rhesus (ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ)

IMMUNE HEMOLYSIS

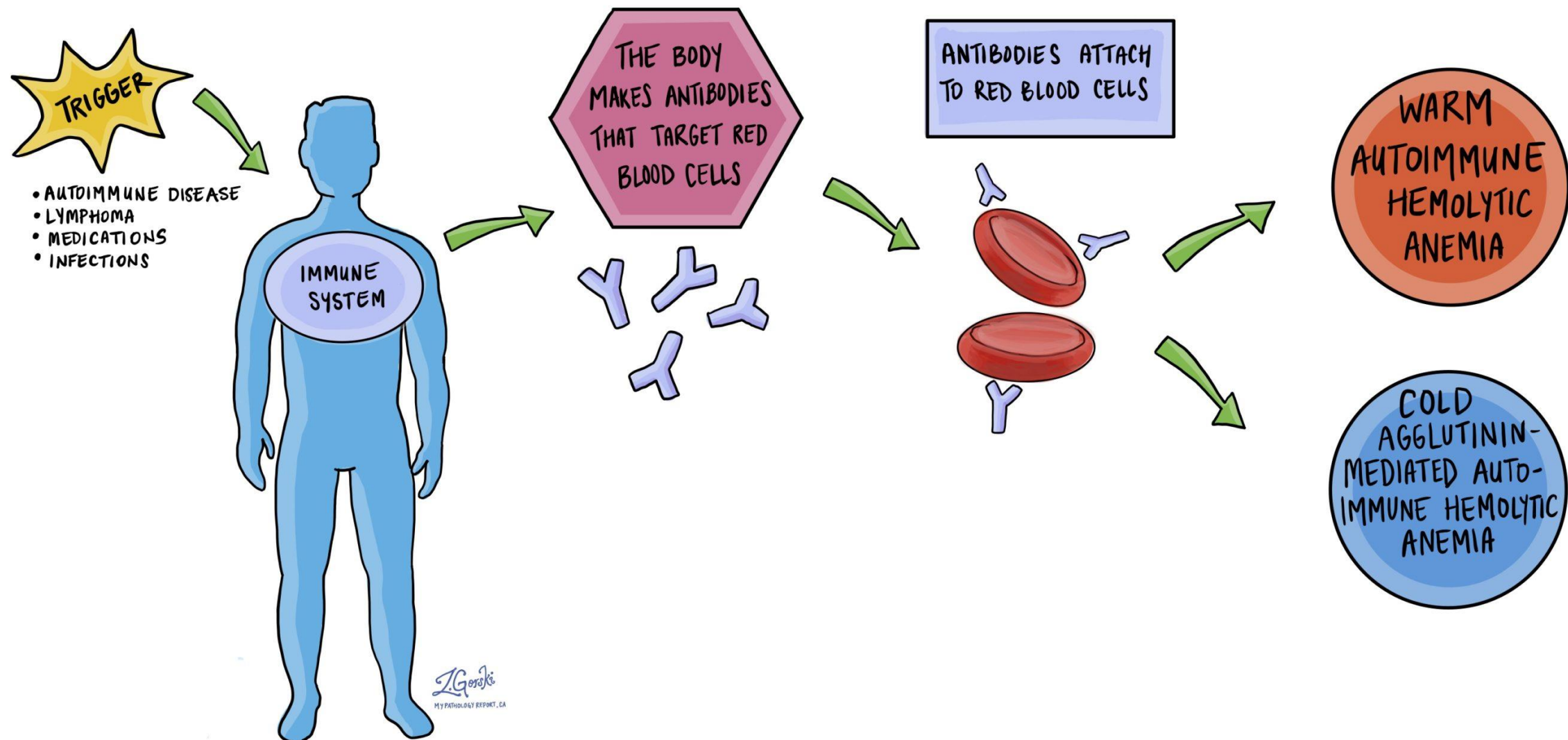


Table 8.14 Causes and major features of autoimmune haemolytic anaemias

	Warm	Cold
Temperature at which antibody attaches best to red cells	37°C	Lower than 37°C
Type of antibody	IgG	IgM
Direct Coombs' test	Strongly positive	Positive
Causes of primary conditions	Idiopathic	Idiopathic
Causes of secondary condition	Autoimmune rheumatic disorders, e.g. SLE Chronic lymphocytic leukaemia Lymphomas Hodgkin's lymphoma Carcinomas Drugs, many including methyldopa, penicillins, cephalosporins, NSAIDs, quinine, interferon	Infections, e.g. infectious mononucleosis, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , other viral infections (rare) Lymphomas Paroxysmal cold haemoglobinuria (IgG)

Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες

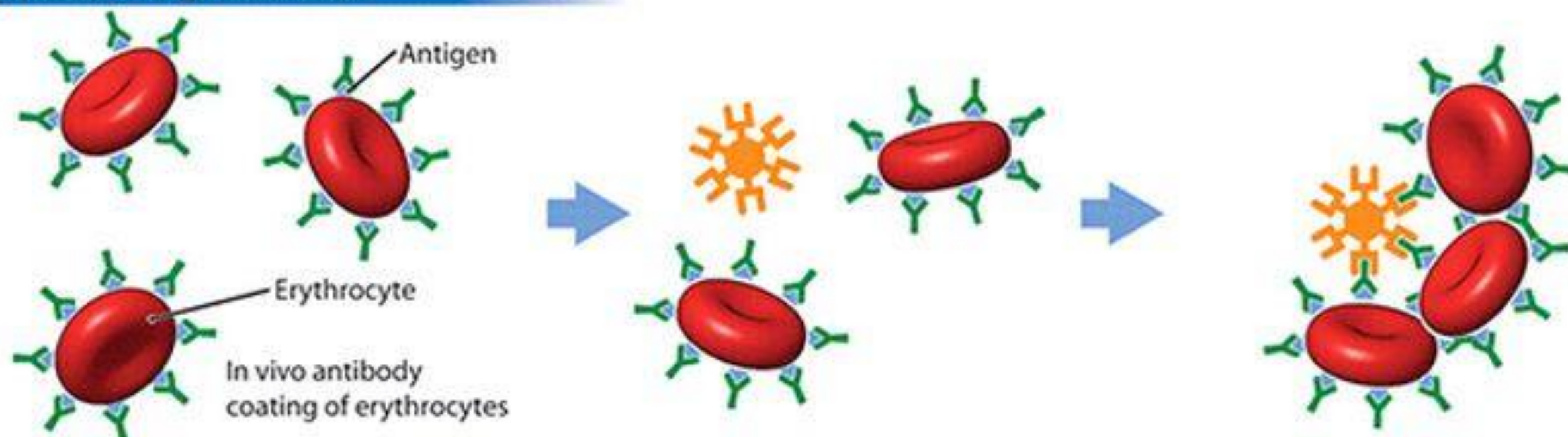
ΘΕΡΜΟΥ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ (70%)

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

ΨΥΧΡΟΥ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ (30%)

- Ιδιοπαθής νόσος από ψυχροσυγκολλητίνες
- Δευτεροπαθείς:
 - Λοίμωξη από *Mycoplasma pneumoniae*
 - Λοιμώδης μονοπυρήνωση (*Epstein Barr virus*)
 - ΧΛΛ, λεμφώματα

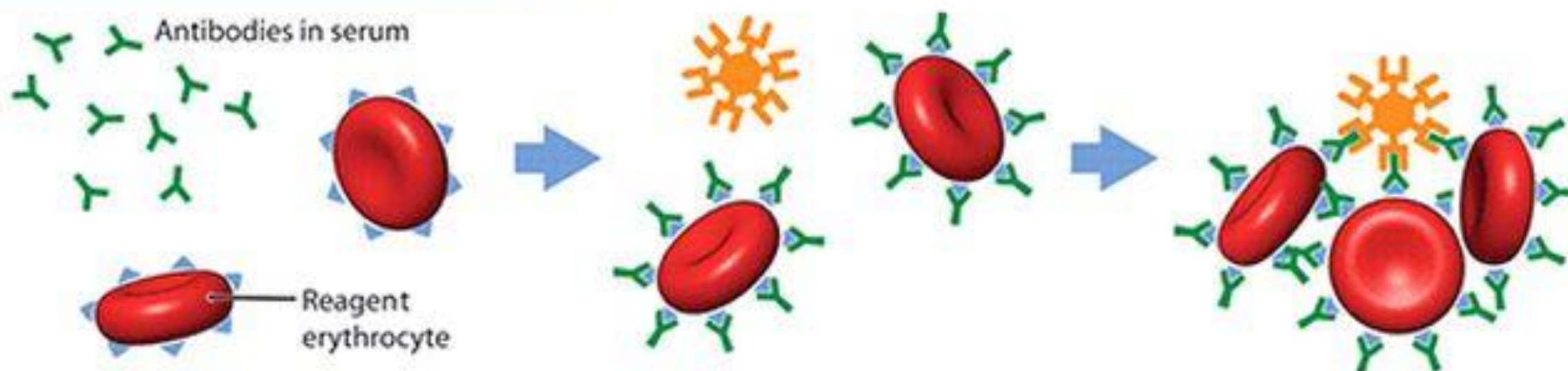
Direct Antiglobulin Test



Anti-IgG AHG reagent added
after erythrocytes are washed

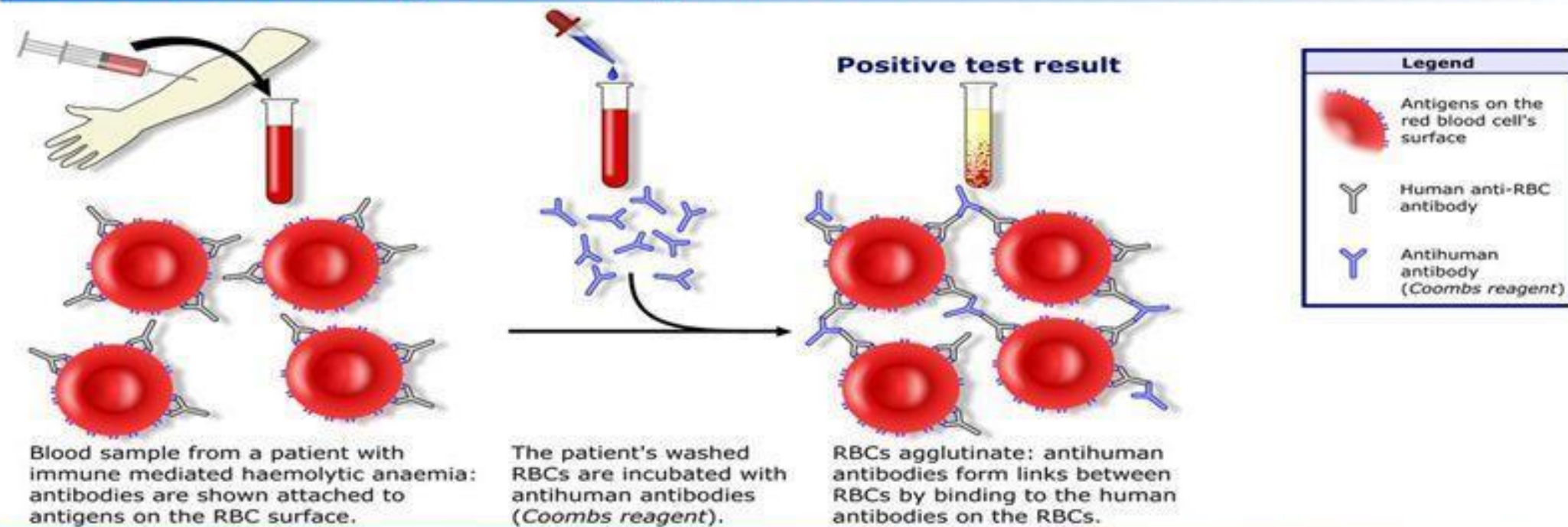
AHG reagent causes IgG-coated
erythrocytes to agglutinate

Indirect Antiglobulin Test

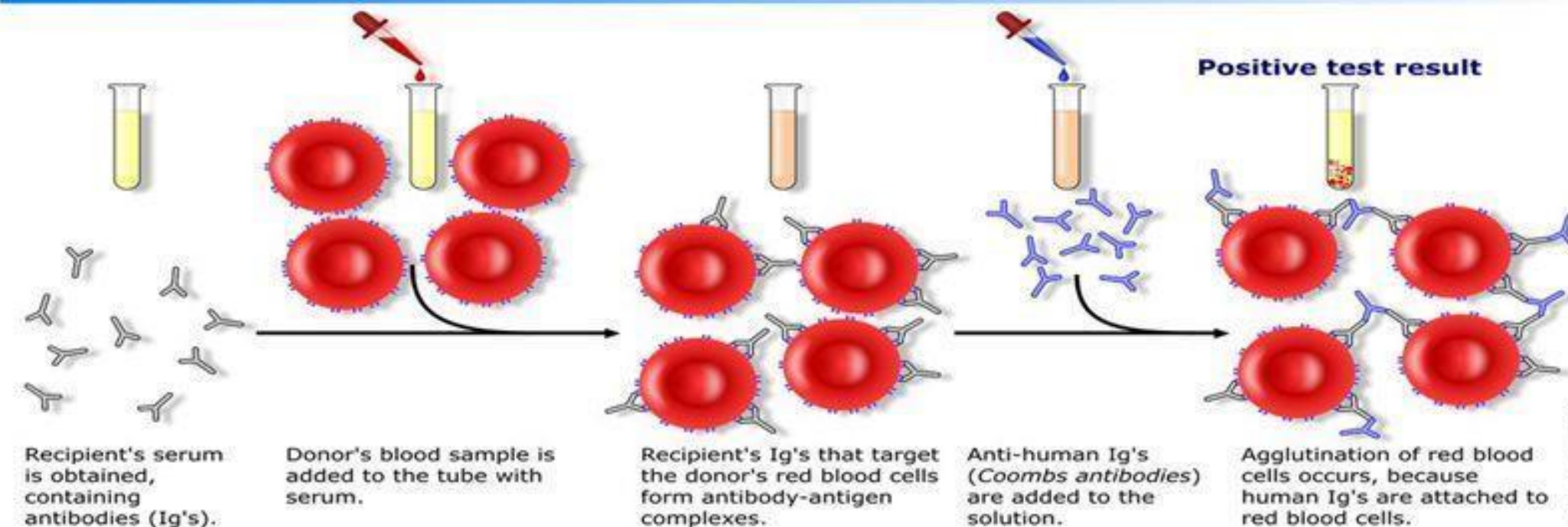


Coombs test

Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test



© Arla Rad - 2006

Coombs' Test

Indirect antiglobulin test

Normal cells sensitize *in vitro*
e.g. antibody screening, crossmatching

Normal RBC

Patient's serum/plasma

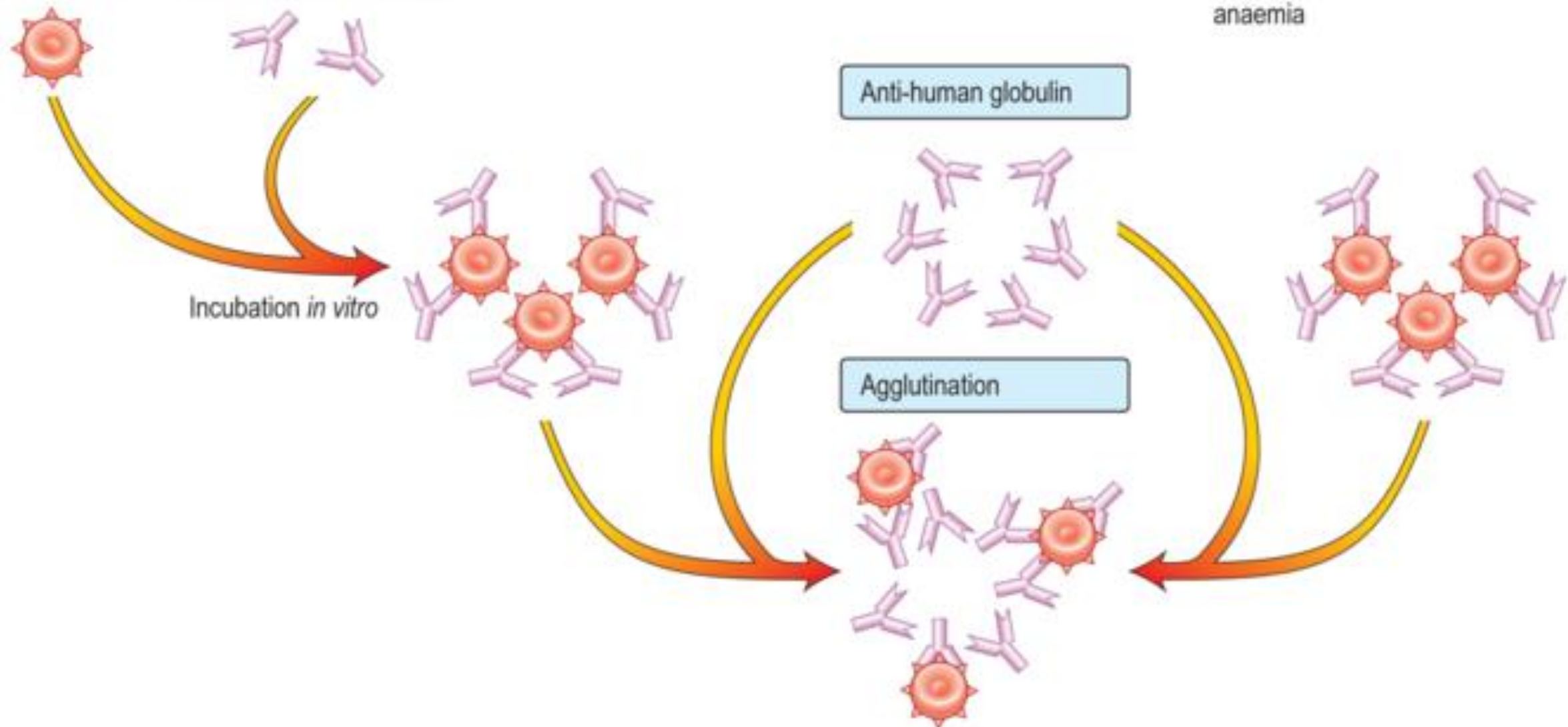
Incubation *in vitro*

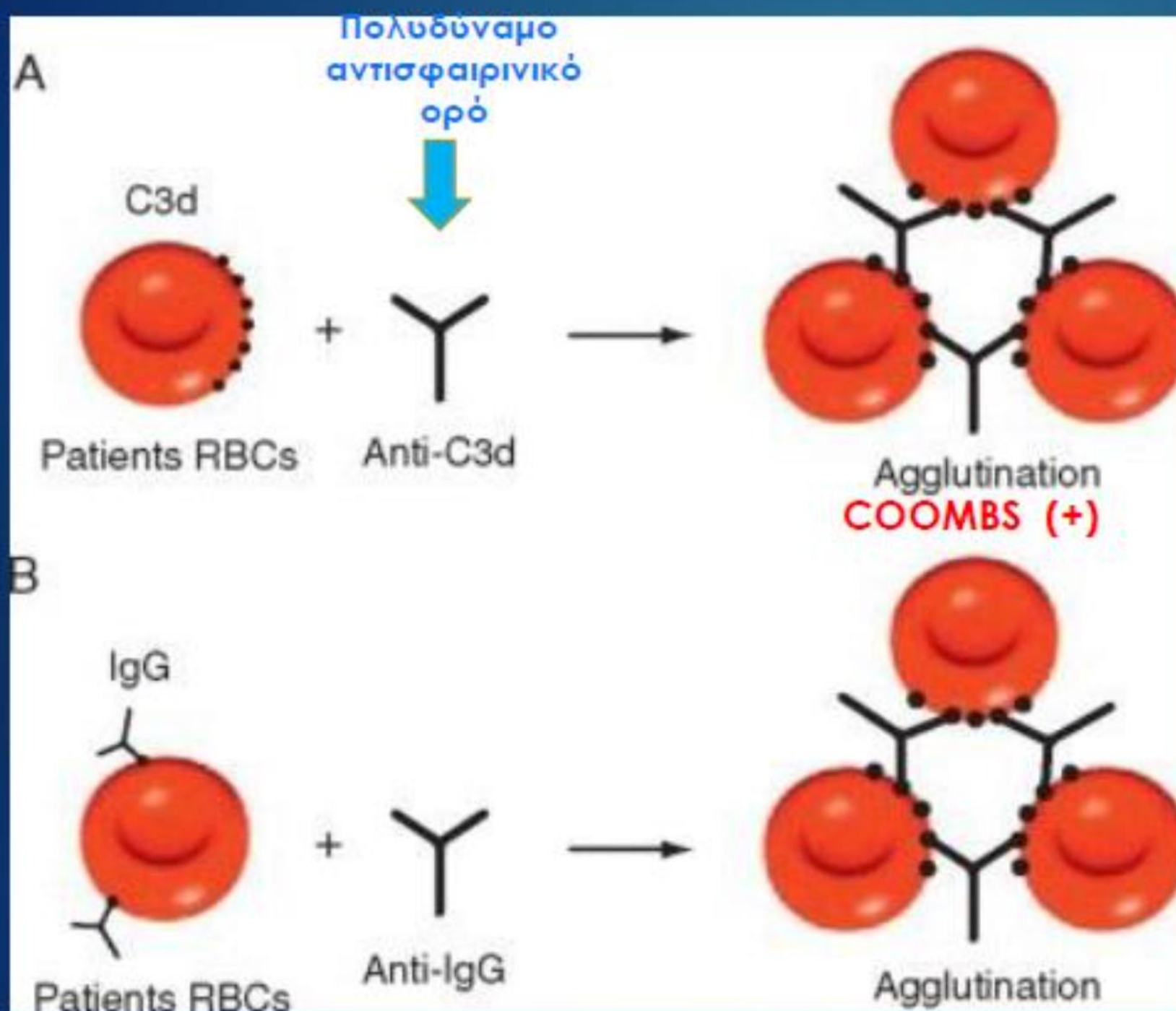
Anti-human globulin

Agglutination

Direct antiglobulin test

Patient's cells sensitized *in vivo*
e.g. autoimmune haemolytic anaemia,
haemolytic transfusion reaction,
HDN, drug-induced immune haemolytic
anaemia





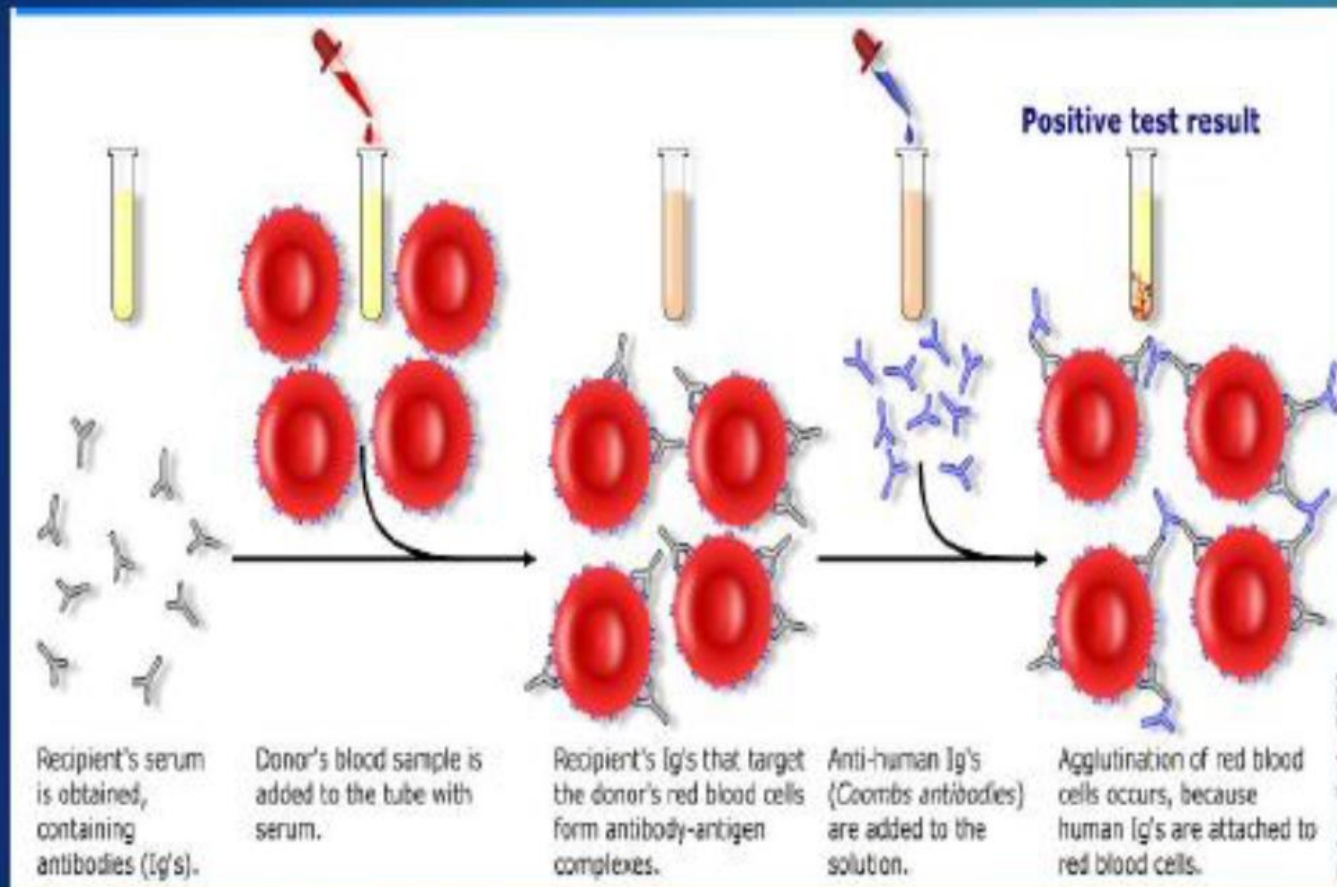
Έμμεση Coombs

- Ανιχνεύει ελεύθερα αντισώματα (auto-/ allo-Abs) στον ορό του ασθενούς

Διαφορά αυτοαντισώματος - αλλοαντισώματος

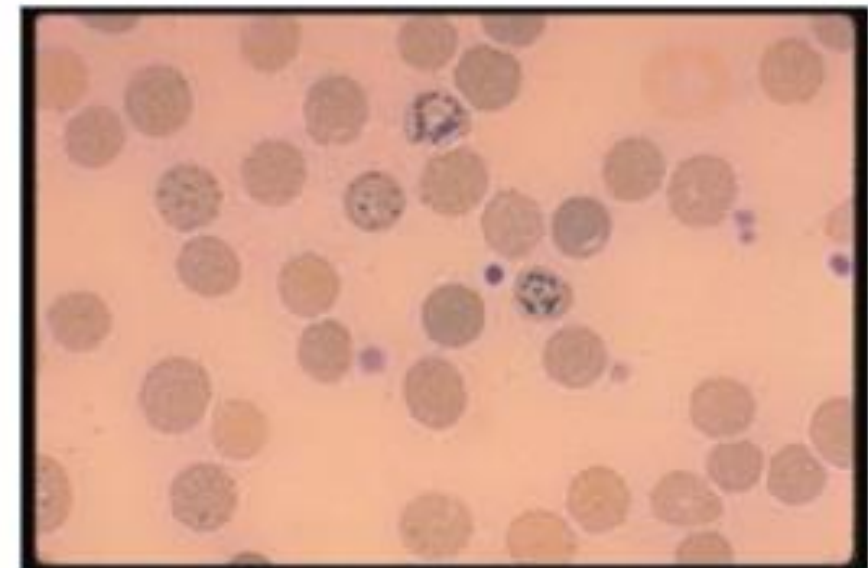
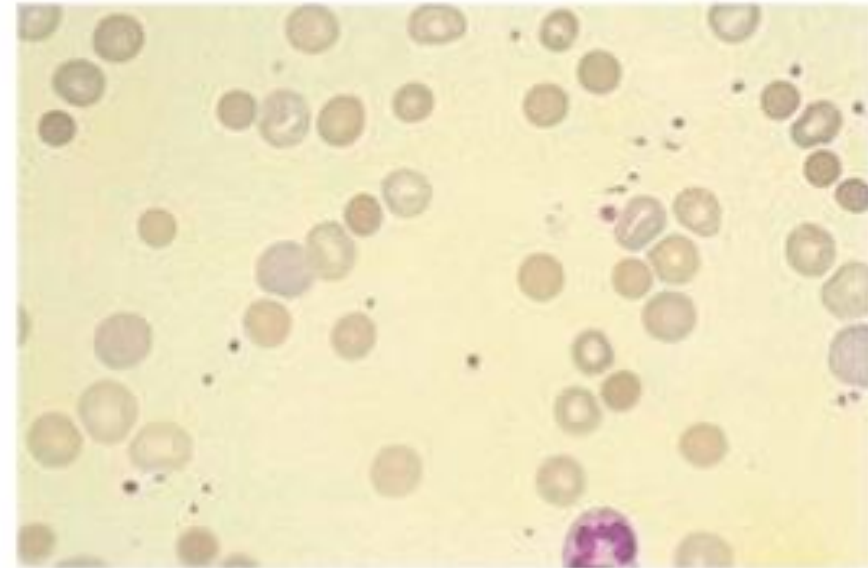
Στο 80% των ασθενών με ΑΑΑ τα αντερυθροκυτταρικά **αυτοαντισώματα** ευρίσκονται και στον ορό των ασθενών και ανιχνεύονται με την έμμεση Coombs (Άμεση Coombs+, Έμμεση Coombs +)

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



ΑΑΑ-διάγνωση

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



Θεραπεία ΑΙΗΑ -θερμού τύπου αντίσωμα

Κορτικοειδή

Rituximab (anti-CD20 mAb)

Σπληνεκτομή

Κυκλοσφαμίδα

Danazol

Αζαθειοπρίνη

Κυκλοσπορίνη

Mycofenolate mofetil

Βινκριστίνη

- 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

ΛΟΙΜΩΔΗ ΑΙΤΙΑ Ι

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

ΣΠΑΝΙΟΤΕΡΑ ΑΙΤΙΑ

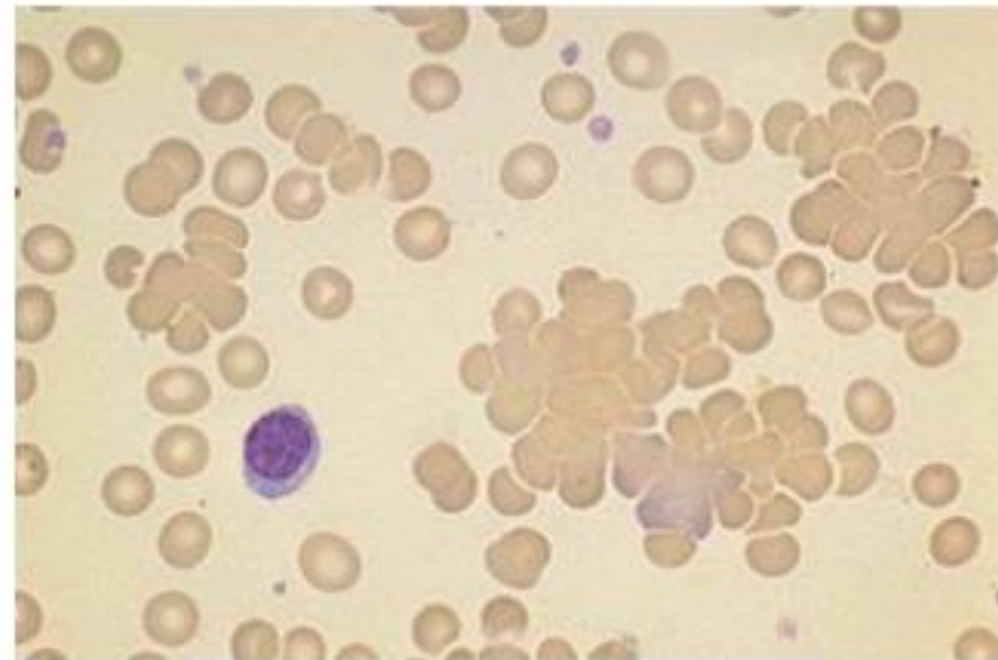
- *Listeria monocytogenes* μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή anti-I αντισωμάτων.
- Varicella, *Citrobacter*, influenza
- Τα αντισώματα είναι ολιγοκλωνικά , συνήθως εκφράζουν κ ελαφρά άλυσσο και σχεδόν πάντα χρησιμοποιούν το V(H)₄ γονίδιο.

ΑΑΑ ψυχρού τύπου

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

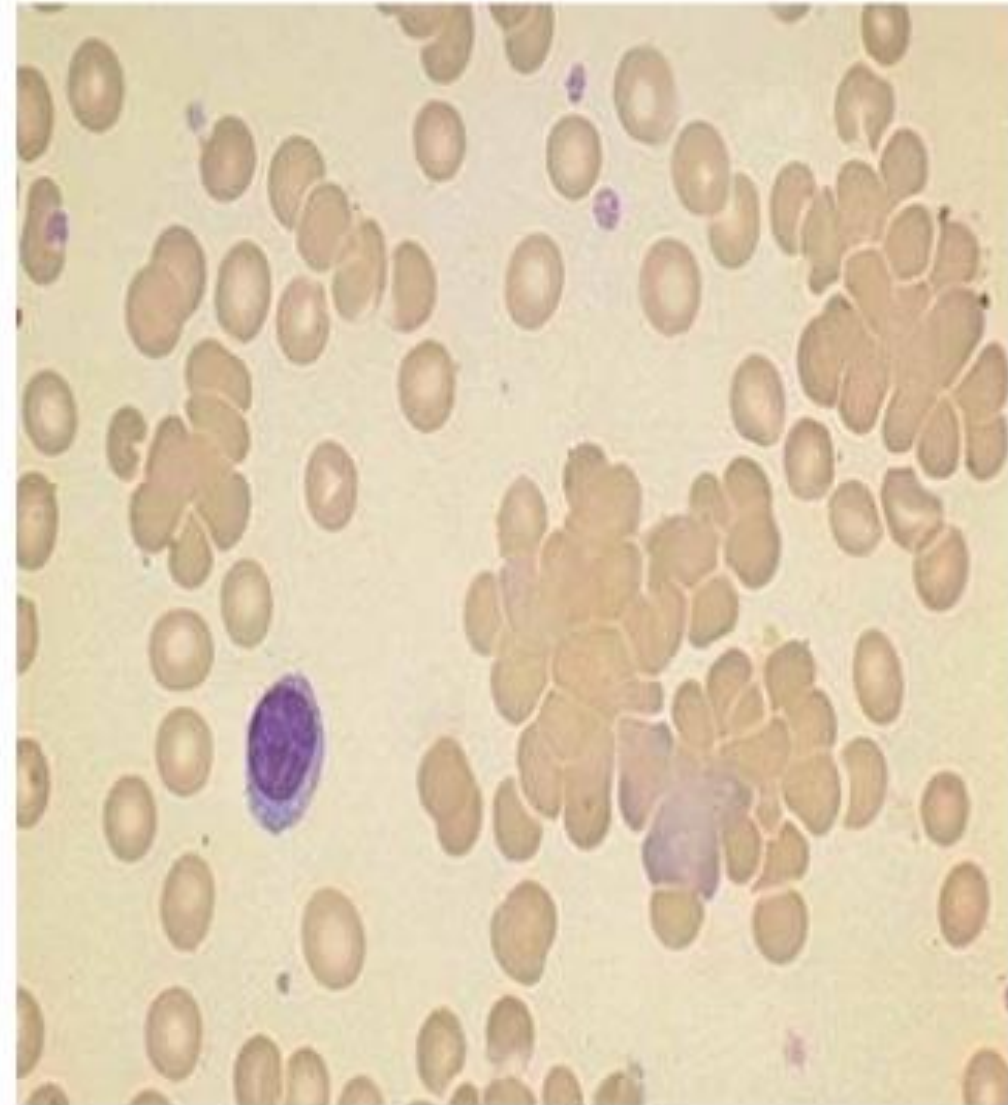
Νόσος των ψυχροσυγκολλητινών

- νόσος των ηλικιωμένων
(μέση ηλικία: 70 έτη)
- χρόνια και καλοήθους πορεία
- συμπτώματα/ κλινικά ευρήματα
χρόνιας αναιμίας
- Εκδήλωση αιμόλυσης ή
αποφρακτικών φαινομένων μετά
από έκθεση στο ψύχος
- Κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά,
φυλλικό οξύ, αποφυγή ψύχους,
μετάγγιση εν θερμώ



Διάγνωση Ψυχρού τύπου ΑΑΑ

- Ht χαμηλά
- Παράδοξη σχέση Hb-Ht
- MCV αυξημένο
- πολυχρωματοφιλία,
δικτυοερυθροκύτταρα αυξημένα
- έμμεση χολερυθρίνη αυξημένη
- Αυξημένη LDH
- **αιμοσφαιρινουρία**
- **μείωση των απτοσφαιρινών**



Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

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

Livedo reticularis in cold agglutinin disease



Drug-induced hemolytic anemia

The interaction between a drug and red cell membrane may produce three types of antibodies:

- **Antibodies to the drug only**, e.g. quinidine, rifampicin. Immune complexes attach to red cells, and may cause acute and severe **intravascular hemolysis**, sometimes associated with kidney injury. The hemolysis usually resolves quickly **once the drug is withdrawn**.
- **Antibodies to the cell membrane only**, e.g. methyldopa, fludarabine. There is **extravascular hemolysis** and the clinical course tends to be more longer.
- **Antibodies to part-drug, part-cell membrane**, e.g. penicillin. This develops only in patients receiving large doses of penicillin. The **hemolysis typically develops over 7–10 days**, and recovery is gradual after drug withdrawal.

Haemolytic disease of the newborn

- HDN is due to ***fetomaternal incompatibility*** for red cell antigens.
- **Maternal alloantibodies against fetal red cell antigens** pass from the maternal circulation via the placenta into the fetus, where they destroy the fetal red cells. **Only IgG antibodies** are capable of transplacental **passage from mother to fetus**.
- The most common type of HDN is that due to ***ABO incompatibility***, where the **mother is usually group O and the fetus group A**.
- HDN due to **RhD incompatibility** has become much less common in developed countries following the introduction of **anti-D prophylaxis**
- These vary from a mild haemolytic anaemia of the newborn to intrauterine **death from 18 weeks'** gestation with the characteristic appearance of **hydrops fetalis**

Επίκτητες μη άνοσες αιμολυτικές
αναιμίες

Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)



- Επίκτητη αιμολυτική αναιμία που οφείλεται **στη κλωνική ανάπτυξη ενός αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου που φέρει σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο PIG-A → έλλειψη GPI-linked πρωτεϊνών (CD55, CD59.....)**
- Αιμοσφαιρινουρία λόγω της **ενδοαγγειακής αιμόλυσης των ερυθρών που είναι ευάλωτα στη λυτική δράση του συμπληρώματος**

Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)

Σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο PIG-A στο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο → έλλειψη GPI-linked πρωτεινών (CD55, CD59.....)

- **Ενδοαγγειακή αιμόλυση**
- **Θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις**
- **Απλασία Μυελού (πανκυτταροπενία)**

Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία

- Μηχανικό τραύμα λόγω:
 - **Πρόσθετων βαλβίδων**
 - Στένωσης ή απόφραξης της κυκλοφορίας (γιγάντια αιμαγγειώματα)
 - Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
 - Κακοήθης υπέρταση
 - Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
 - Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
 - Ουραιμικό - αιμολυτικό σύνδρομο
 - Γενικευμένη καρκινωμάτωση
- **Αιμόλυση και Θρομβοπενία και Σχιστοκύτταρα**



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)

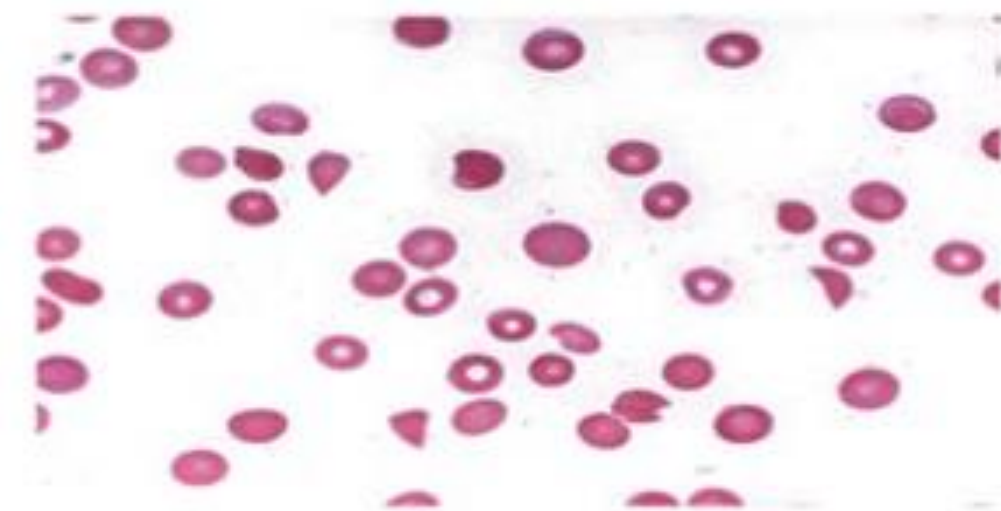
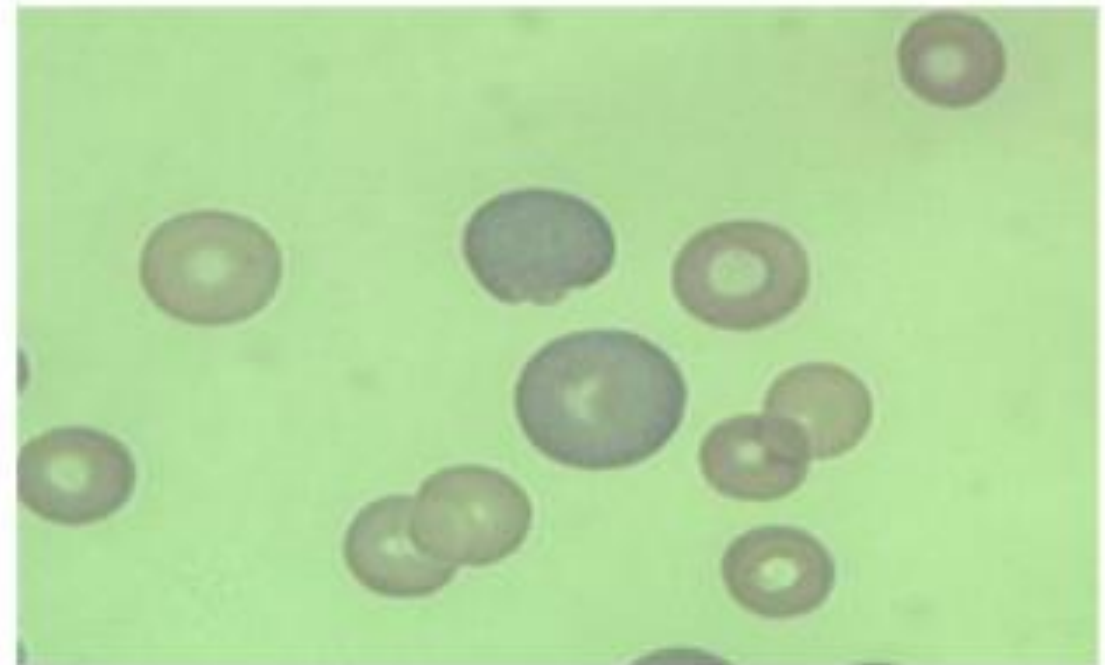
Σουλφοναμίδες
Φαιναζοπυριδίνη
Νιτροφουραντοίνη
φαινακετίνη
Cisplatin
Χλωρικό οξύ
νιτρικό οξύ
ναφθαλίνη
μπλε του μεθυλενίου

Τι θα μας βοηθήσει από το ιστορικό και την φυσική εξέταση;

- Οξεία ή προοδευτική η εγκατάσταση
- Συμπτώματα αναιμίας
- Παρουσία ικτέρου
- Σπληνομεγαλία (όχι πάντα)
- Σκουρόχρωμα ούρα (κατά περίπτωση)
- Πρέπει να αποδειχθεί εργαστηριακά η αυξημένη καταστροφή ερυθρών και η αντιρροπιστική αύξηση της παραγωγής τους

Ποια διαγνωστικά εργαλεία έχουμε;

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



Ο αριθμός των ΔΕΚ, είναι ανάλογος της
βαρύτητας της αναιμίας και της ικανότητας του
μυελού για αντιρρόπηση

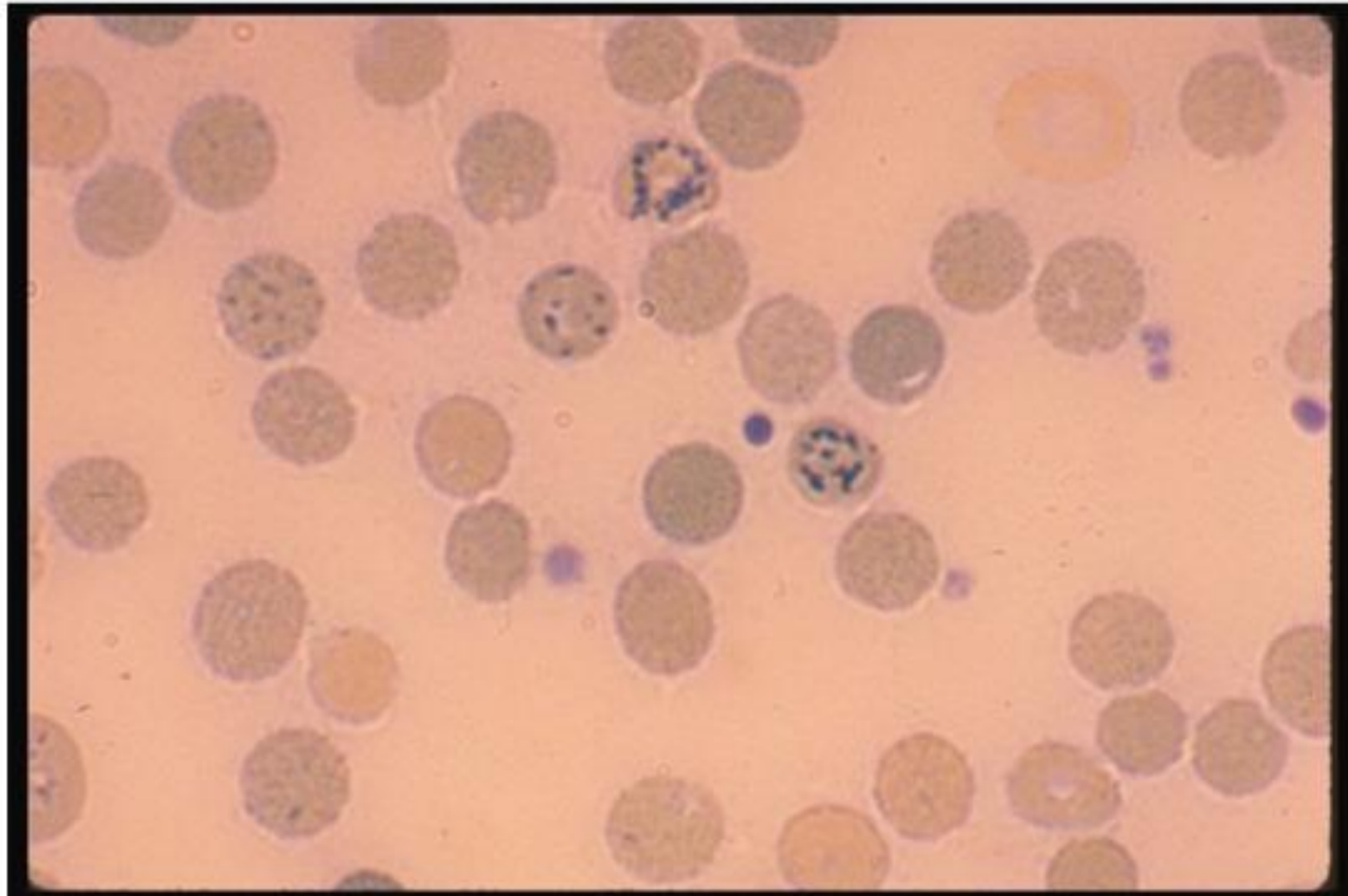
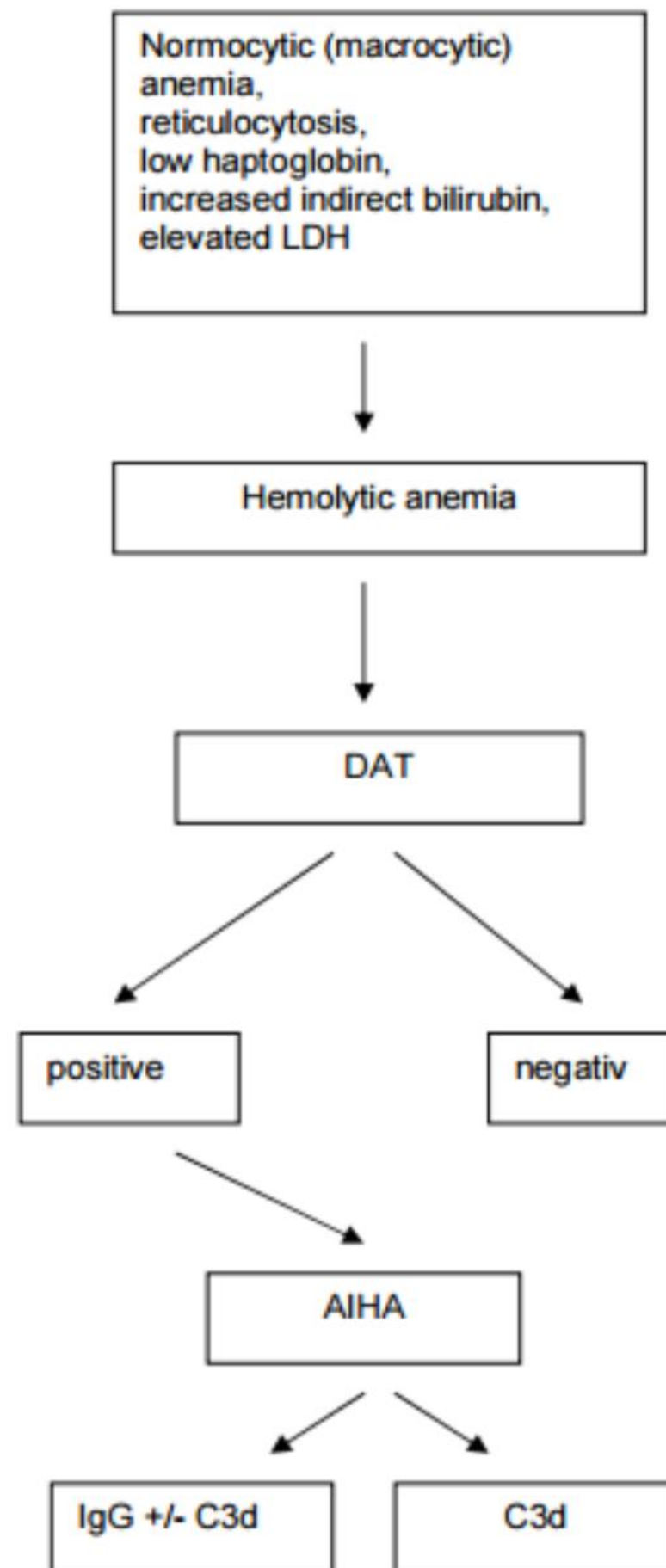
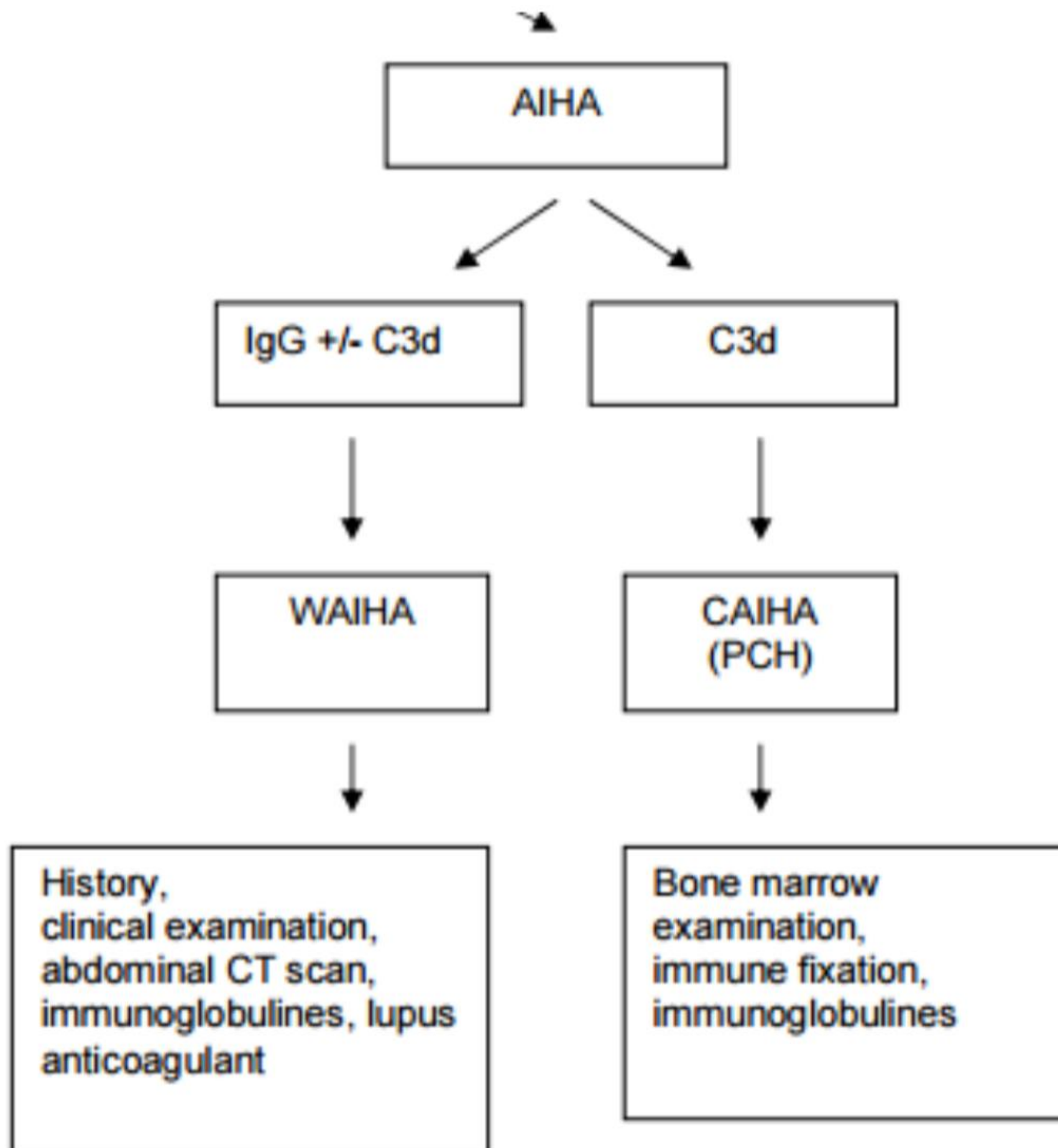


Figure 1: Diagnostic algorithm in autoimmune hemolytic anemia





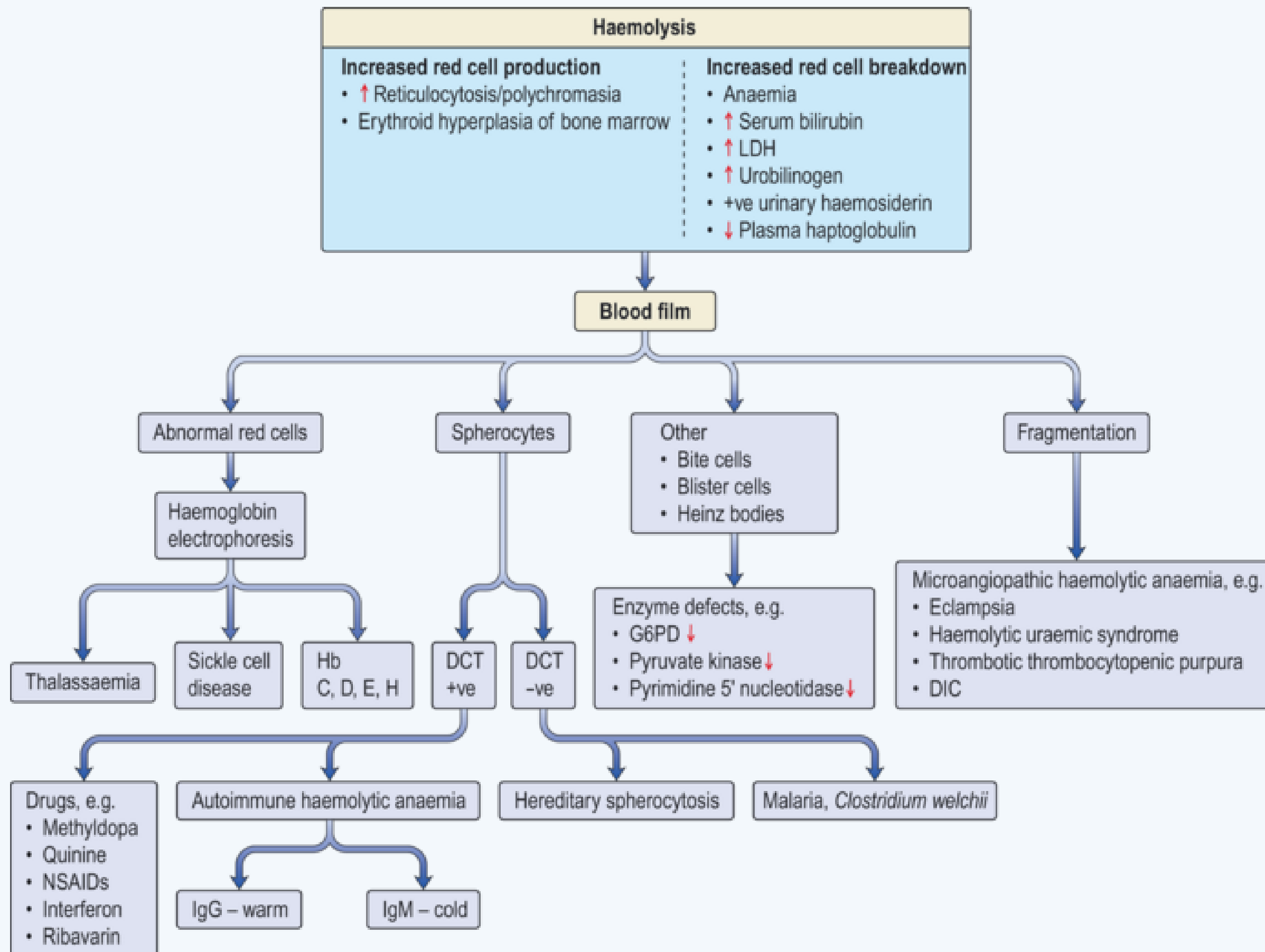
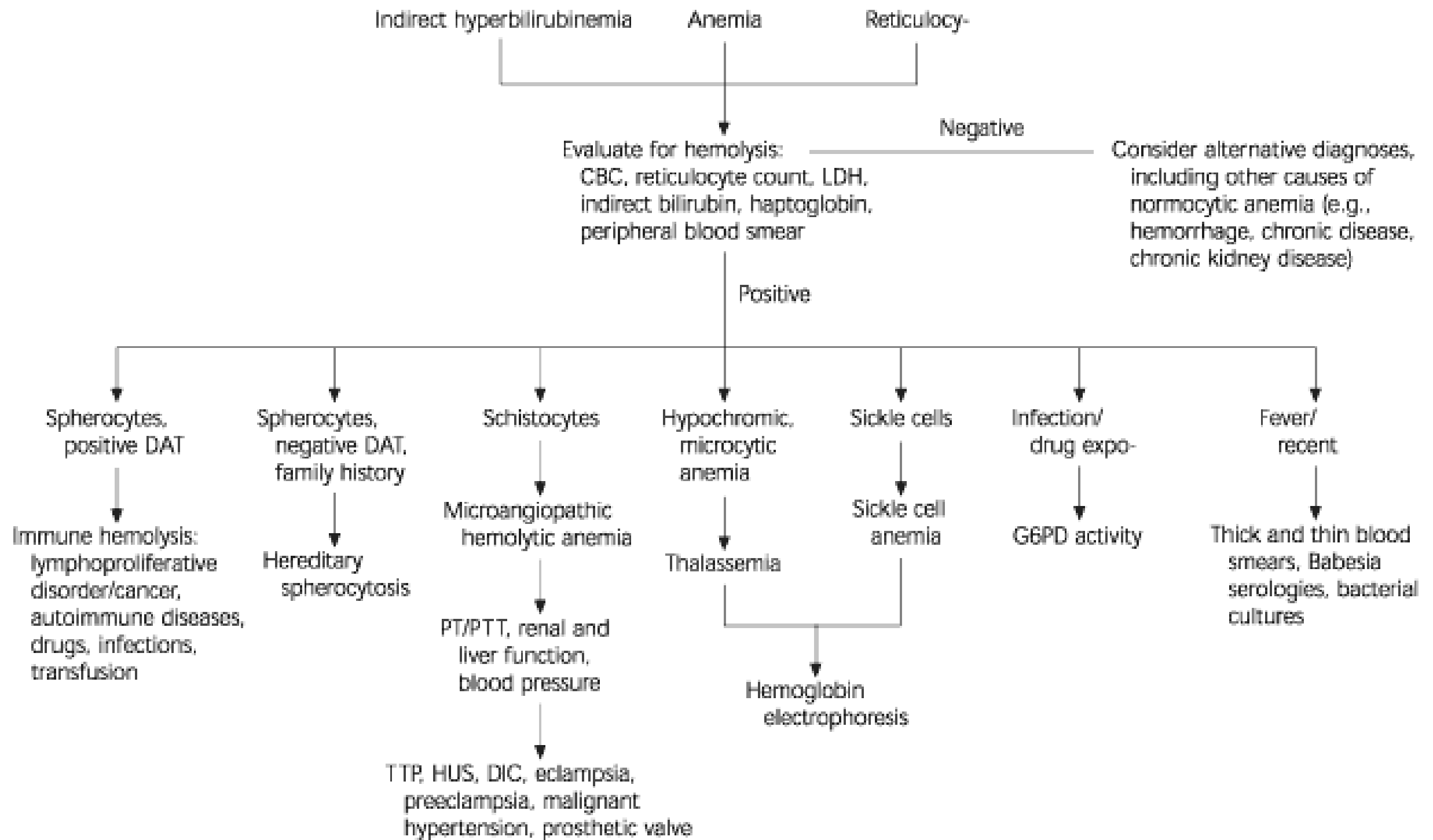


Figure 8.16 Haemolysis: diagnostic and haematological features. DCT, direct Coombs' test; G6PD, glucose...





*.....σας ευχαριστώ πολύ για την
προσοχή σας...*