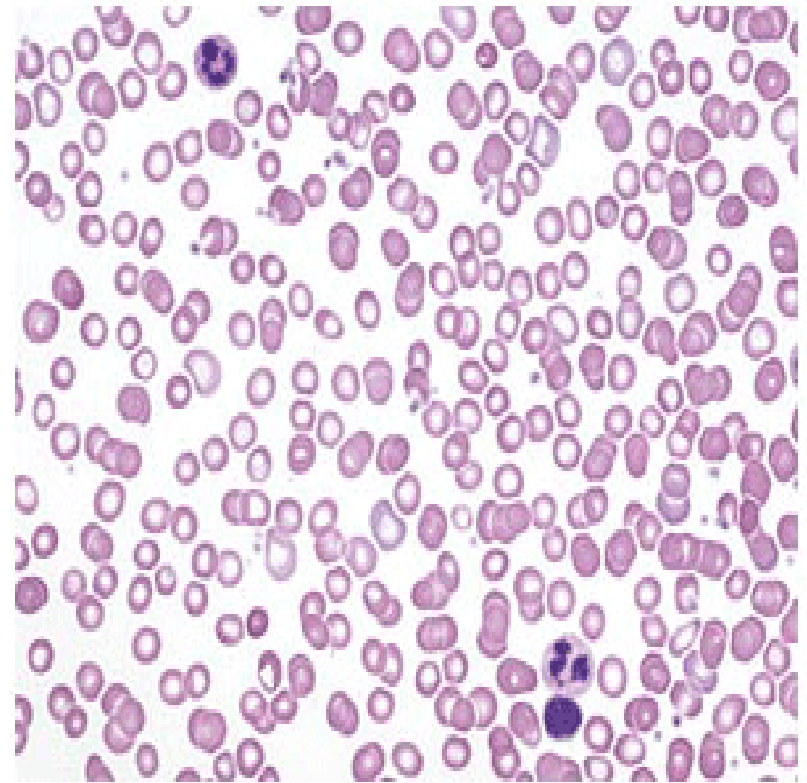


# Κληρονομικά και Επίκτητα αίτια αιμολυτικής αναιμίας

# 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

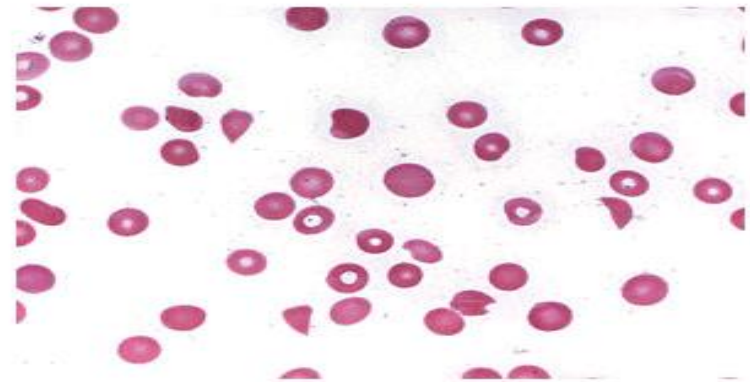
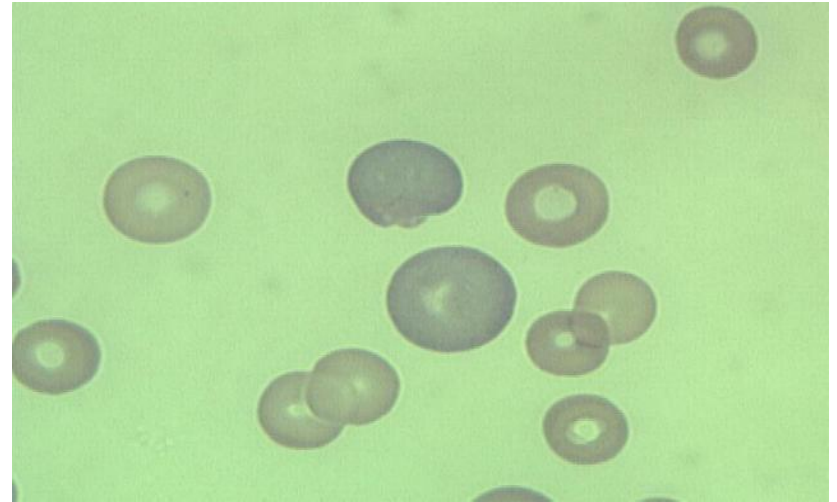


# Διαφορές ενδοαγγειακής και εξωαγγειακής αιμόλυσης

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)

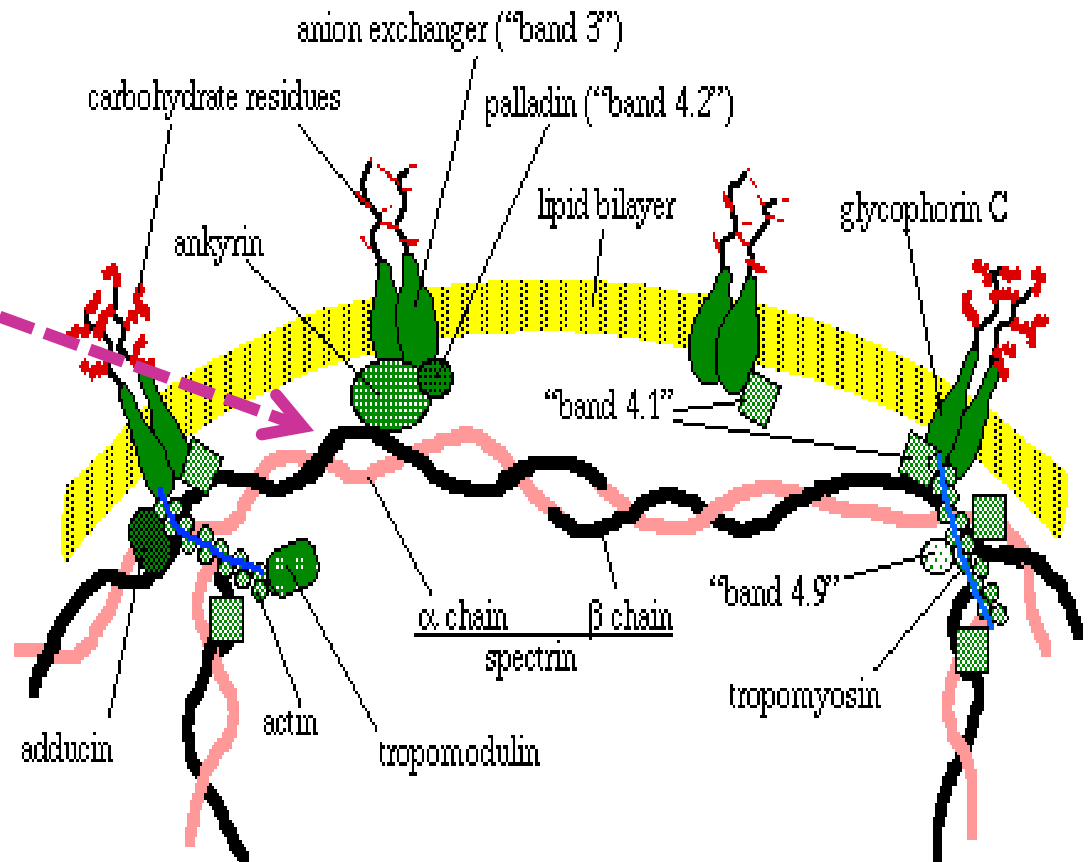
# Συγγενής σφαιροκυττάρωση

- 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%)

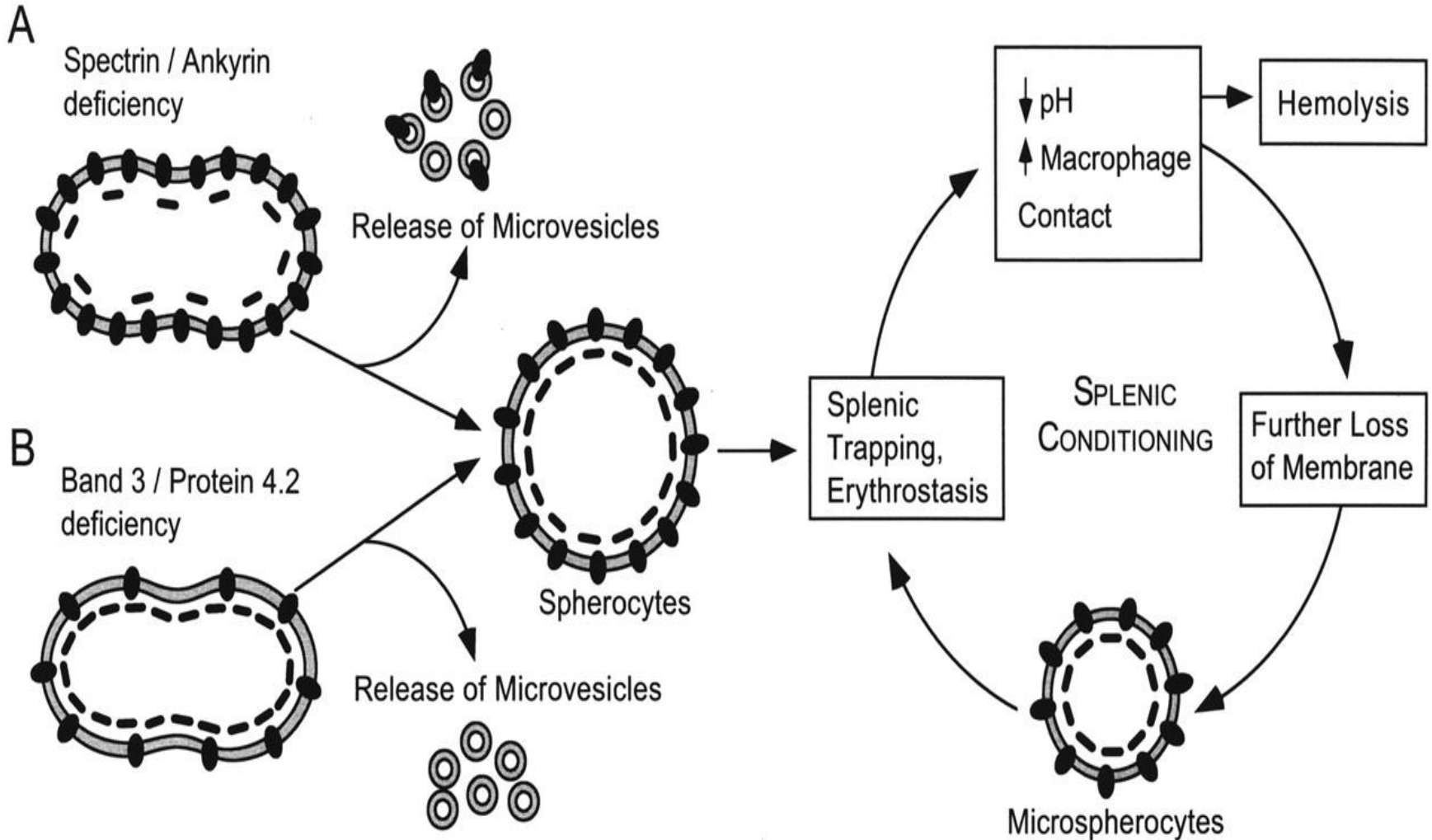
# Συγγενής σφαιροκυττάρωση

## Ανεπάρκεια ή Δυσλειτουργία

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



# Συγγενής σφαιροκυττάρωση



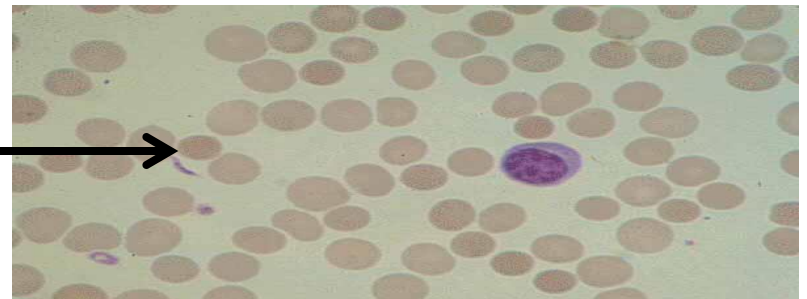


# Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα

**Η κλινική βαρύτητα διαφέρει μεταξύ των ασθενών**

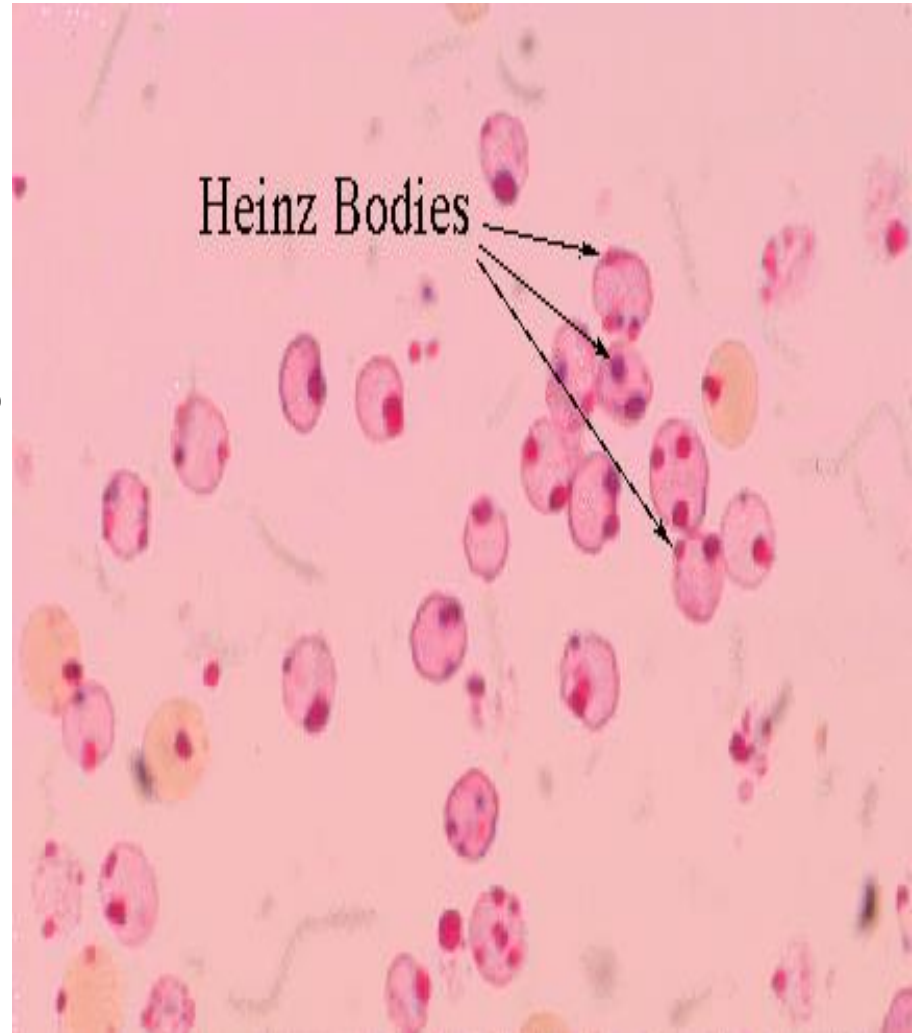
- αιμολυτική αναιμία (αναιμία + ίκτερος)
- σπληνομεγαλία (μέτρια)
- χολολιθίαση σε νεαρή ηλικία
- σπάνια έλκη στα κάτω άκρα
- βαριά αναιμία λόγω των μειωμένων εφεδρειών του μυελού των οστών
- *Αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες συμβατοί με εξωαγγειακή αιμόλυση*
- *Χαρακτηριστικό το επίχρισμα περιφερικού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

σφαιροκύτταρα



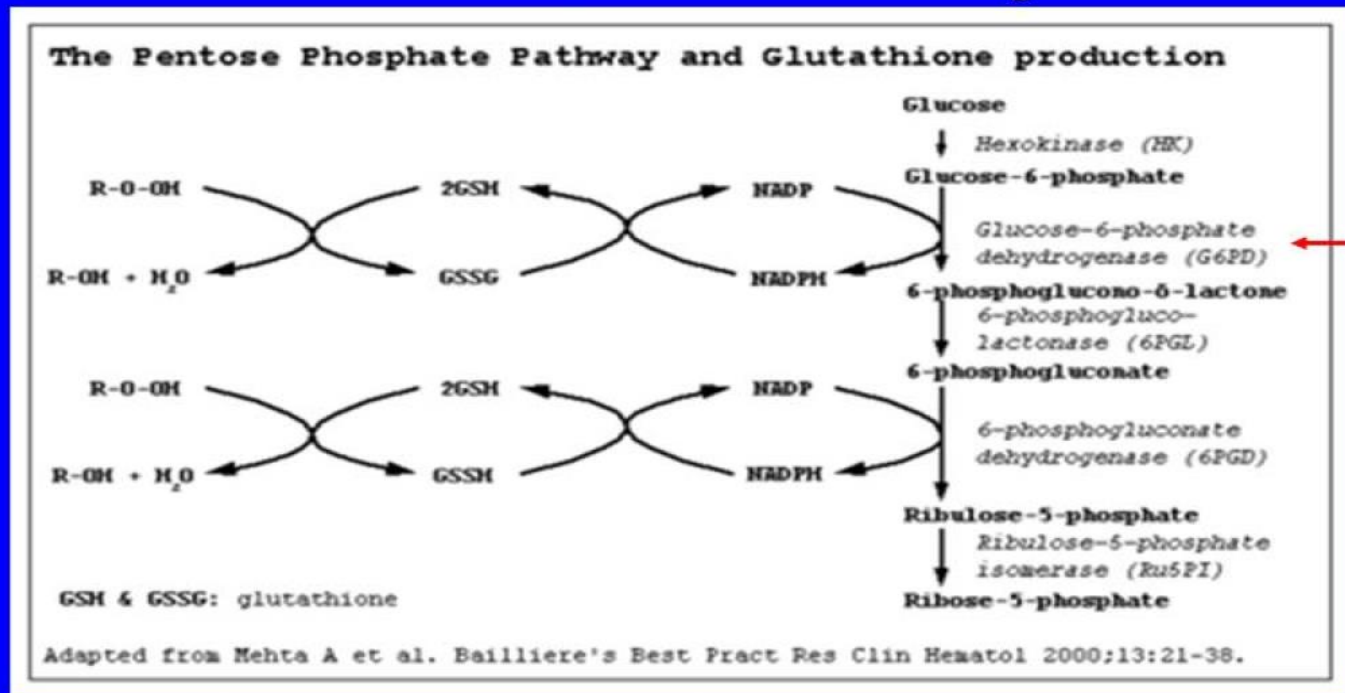
# Αιμολυτική αναιμία λόγω ανεπάρκειας G-6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase)

- 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

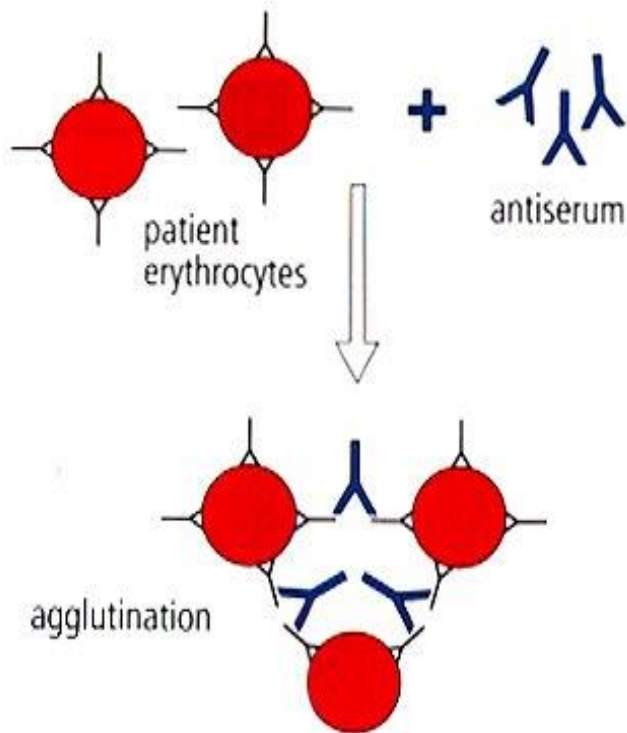
# Επίκτητες αιμολυτικές αναιμίες

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

# 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 37<sup>0</sup> C και «ψυχρά» (IgM) που αντιδρούν με τα ερυθρά σε θερμοκρασία < 32<sup>0</sup> C, με μέγιστη δραστηριότητα στους 4<sup>0</sup> 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

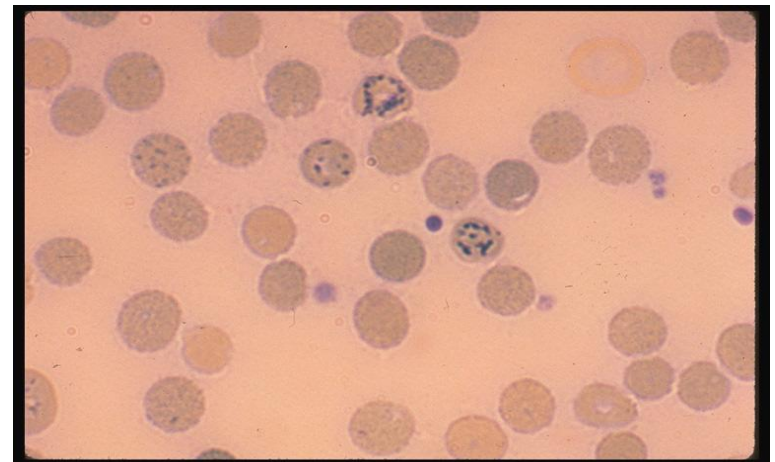
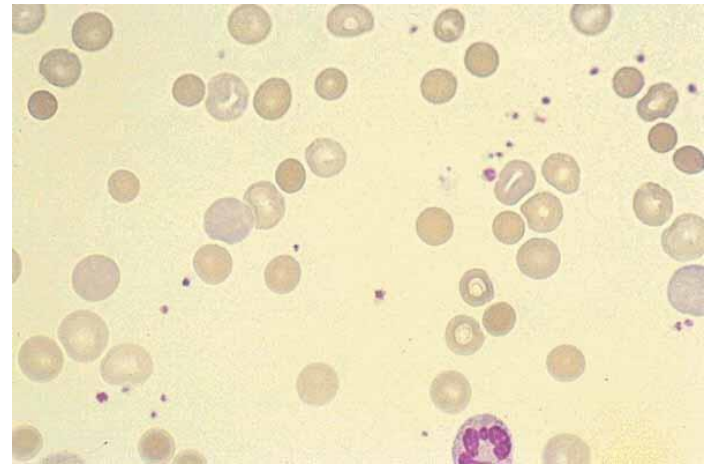
- ❖ Οξεία εμφάνιση
- ❖ Μετά από ιογενή λοίμωξη
- ❖ Οσφραλγία,
- ❖ Πόνο στα πόδια και στην κοιλιά
- ❖ Πονοκέφαλο
- ❖ Εμετό
- ❖ Σκουρόχρωμα ούρα
- ❖ Αυτοπεριοριζόμενη νόσος

## 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

<b>Υποκείμενη νόσος ή διαταραχή</b>	<b>Συχνότητα AAA, %</b>	<b>Θερμού τύπου</b>	<b>Ψυχρού τύπου</b>
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 (common variable immunodeficiency)	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

<b>Φάρμακο</b>	<b>Συχνότητα ΑΑΑ %</b>	<b>Θερμού τύπου</b>	<b>Ψυχρού τύπου</b>
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 δραστηριότητας των Abs

- Σπληνεκτομή
- IVIg
- Στεροειδή

# Στεροειδή: Θεραπεία 1<sup>ης</sup> 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<sup>++</sup> και φυλλικού
- Απαραίτητη η αυστηρή παρακολούθηση του σακχάρου
- Δεν χορηγούμε προληπτικά ηπαρίνη κατά την οξεία αιμόλυση
- Επαγρύπνηση για θρομβοεμβολική νόσο, ιδιαίτερα σε AAA με (+) LA, ή υποτροπή AAA μετά από σπληνεκτομή
- Περίπου το **80%** των ασθενών που θα λάβουν αρχική Tx με στεροειδή, θα οδηγηθούν σε **πλήρη ή μερική ύφεση**
- **Εάν ο ασθενής έχει αντοχή στα στεροειδή απαιτείται κλινικοεργαστηριακή επανεκτίμηση για αποκλεισμό υποκείμενης διαταραχής**



# 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<sup>ης</sup> γραμμής Tx στην πρωτοπαθή AAA

### **Πότε;**

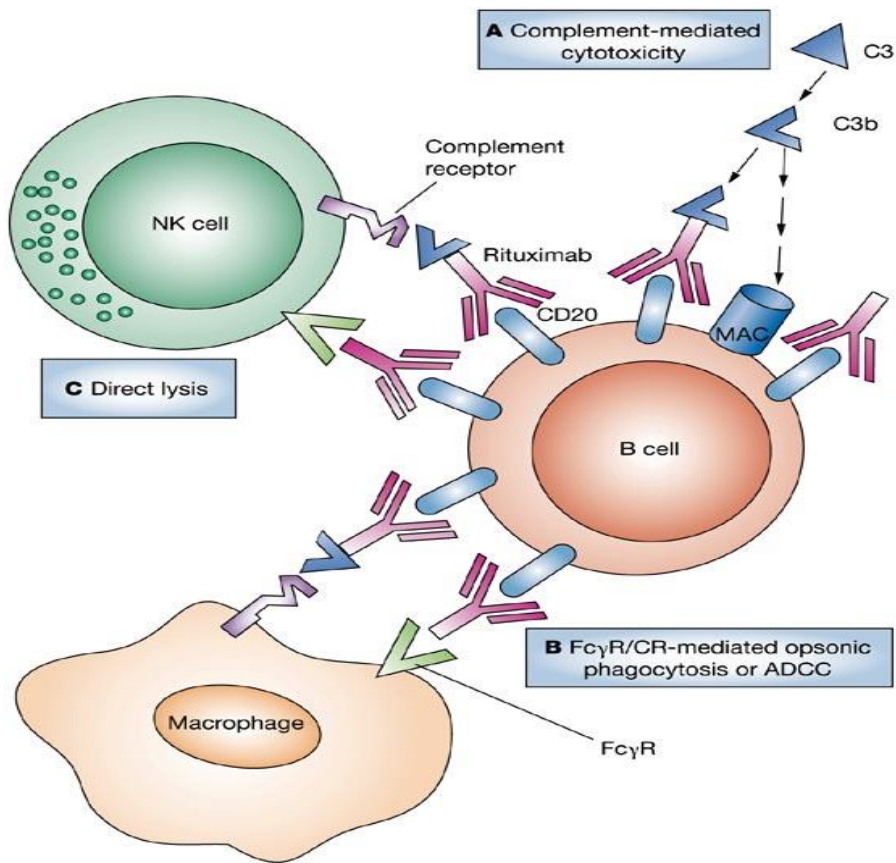
- Εάν ο στόχος δεν επιτευχθεί τις 3 πρώτες εβδομάδες, περαιτέρω βελτίωση είναι απίθανη
- ή σε ασθενείς που απαιτούν μεγάλες δόσεις κορτιζόνης για σταθεροποίηση

- Η σπληνεκτομή και το rituximab είναι οι μόνες θεραπείες 2<sup>ης</sup> 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<sup>ης</sup> 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<sup>η</sup> 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 <sup>ης</sup> γραμμής	2 <sup>ης</sup> γραμμής	Αποτυχία 2 <sup>ης</sup> 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 <sup>ης</sup> γραμμής	2 <sup>ης</sup> γραμμής	Αποτυχία 2 <sup>ης</sup> 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
  
- Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα αποτελεσματικότητας/παρενεργειών στη μονοθεραπεία με στεροειδή
- Το rituximab ως μονοθεραπεία: χαμηλή αποτελεσματικότητα, υψηλή τοξικότητα

# ΑΑΑ ψυχρού τύπου

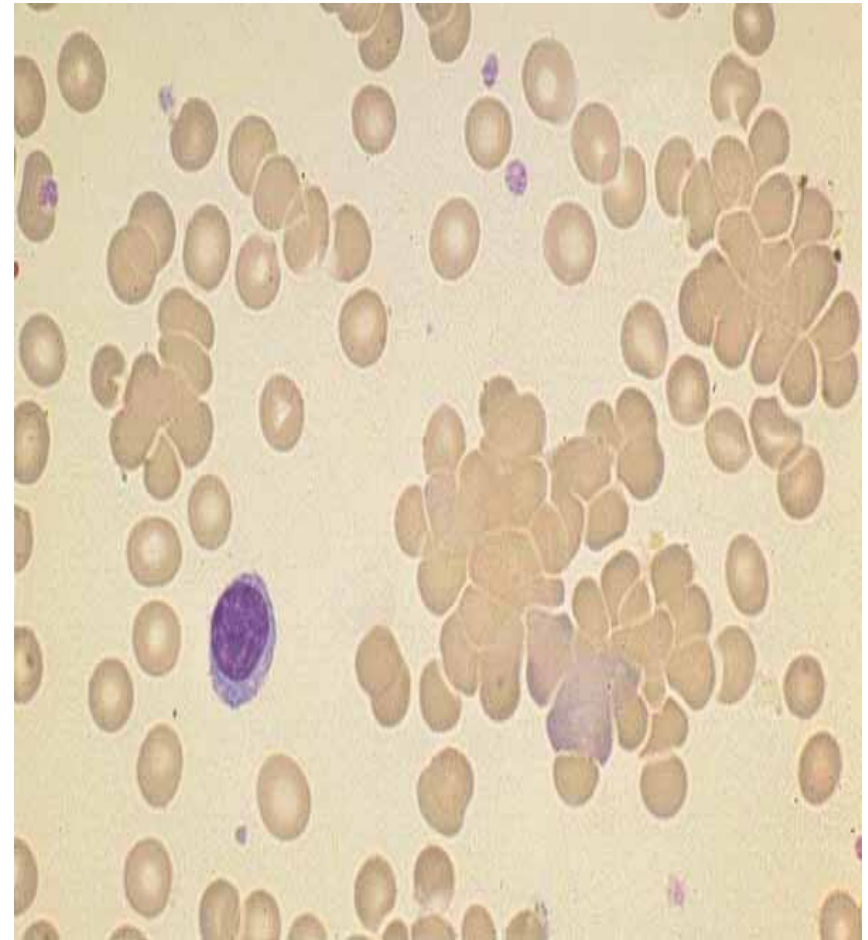
- **Ab ψυχρού τύπου**: συνήθως μονοκλωνική ή πολυκλωνική **IgM** ανοσοσφαιρίνη
- *Συμπτώματα από απόφραξη τριχοειδών λόγω συγκόλλησης των ερυθρών* (κυάνωση, Raynaud, έλκη, γάγγραινα, μετά από έκθεση στο ψύχος)
- Ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής
- Οξεία ή χρόνια

# 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 AAA

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



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

Υποκείμενη νόσος	1 <sup>ης</sup> γραμμής	2 <sup>ης</sup> γραμμής	Αποτυχία 2 <sup>ης</sup> γραμμής
<p style="color: red;">Πρωτοπαθής χρόνια CAD</p>	<p>Αποφυγή έκθεσης στο ψύχος</p>	<p>Rituximab (Berentsen S, et al. Blood.2004) Chlorambucil</p>	<p>Eculizumab (Röth A, et al., 2009) Bortezomib (Carson KR, et al., 2010)</p>
<p style="color: red;">Δευτεροπαθής CAD (B και T λεμφώματα)</p>	<p>Αντιλεμφωματική Tx</p>		

# 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 ενδοκυττάριων 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