



ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ

Αθηνά Μούγιου
Αιματολόγος ΠΓΝΠ

27-02-2015

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ (THROMBOTIC MICROANGIOPATHY, ΤΜΑ) Η ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

- Μικροαγγειακές αποφρακτικές διαταραχές με συστηματική ή ενδονεφρική προσβολή
- Οφείλονται σε συγγενή ή επίκτητη έλλειψη ή ανεπάρκεια ενζυμικών παραγόντων, τοξίνες Shiga, φάρμακα ή συνοδεύουν άλλες κλινικές οντότητες
- Στόχος των συγγενών ή επίκτητων αιτιολογικών παραγόντων είναι το **ενδοθηλιακό κύτταρο**
- Μικροθρομβώσεις αιμοπεταλίων ± ινική στα αρτηριόλια και τριχοειδή ενώ το φλεβικό σύστημα παραμένει ανέπαφο
- Σοβαρότητα διαταραχών: ανάλογη της έκτασης της μικροαγγειακής συσσώρευσης των PLTs



ΤΜΑ

- Ανά έτος 3,2 περιστατικά / 100.000 πληθυσμού
- άνδρες: γυναίκες = 2:3
- Μεγαλύτερη επίπτωση κατά την 3η δεκαετία
- **ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ** αιματολογικές διαταραχές
- Η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη πλασμαφαίρεσης, όπου απαιτείται, καθορίζει την έκβαση της διαταραχής



ΤΜΑ

- Στο 30% των ασθενών με ΤΜΑ:
 1. Θρομβοπενία
 2. Αιμολυτική αναιμία
 3. Πυρετός
 4. Νευρολογική συμπτωματολογία
 5. Νεφρική δυσλειτουργία

- Στο 70% των ασθενών με ΤΜΑ:
 1. Θρομβοπενία
 2. Αιμολυτική αναιμία
 3. Νευρολογική συμπτωματολογία

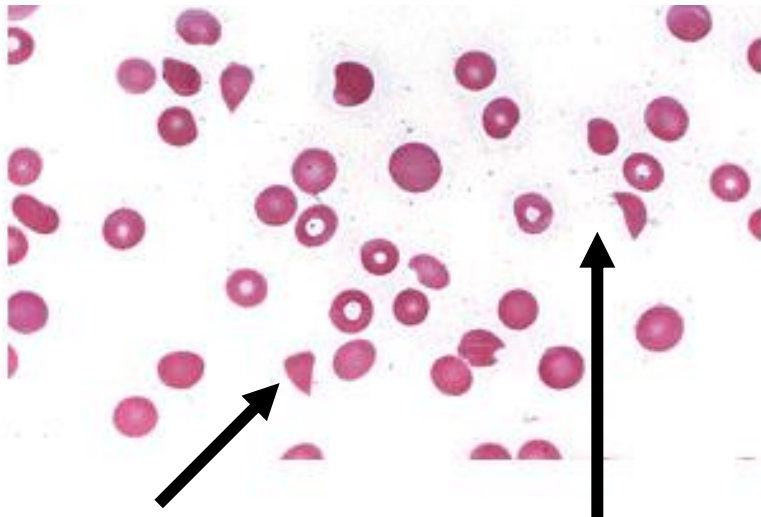
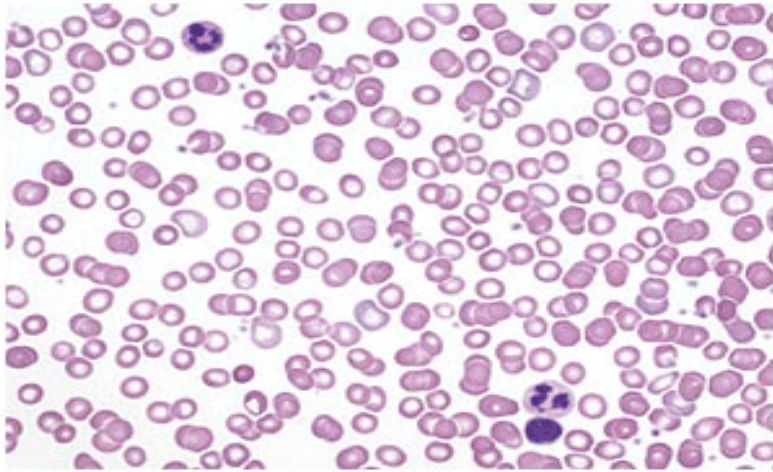


ΤΜΑ ΚΑΙ LDH

- Τα επίπεδα γαλακτικής δεϋδρογονάσης (lactate dehydrogenase, LDH) στην ΤΜΑ είναι πολύ υψηλότερα σε σχέση με άλλες αιμολυτικές αναιμίες
- Αύξηση κυρίως λόγω απελευθέρωσης του ενζύμου από τις ισχαιμικές βλάβες
- Συνήθως **X6** της φυσιολογικής τιμής (>1200 U/L)
- Χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο
- Καλός δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία



ΤΜΑ: ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΚΩΣΗ ΕΡΥΘΡΩΝ



Σχιστοκύτταρα ή helmet cells

- ▶ Αναιμία
- ▶ Δικτυοερυθροκυττάρωση
- ▶ Άμεση Coombs (-)
- ▶ Θρομβοπενία
- ▶ ↑↑↑LDH
- ▶ *Επίχρισμα περιφερικού αίματος:*
μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση, θρομβοπενία
- ▶ *Μυελόγραμμα:*
Υπερπλασία ερυθράς, αύξηση ΜΚΚ



TMA

- Κύριες νοσολογικές οντότητες: Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (thrombotic thrombopenic purpura, TTP) και το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (haemolytic uremic syndrome, HUS)
- Moschcowitz 1924: TTP
- Gasser et al. 1955: HUS
- Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας '60: επιβίωση <5%
- Η ευρεία εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης στα τέλη δεκαετίας '70, βελτίωσε ριζικά την πρόγνωση




TMA

- Μέχρι τη δεκαετία του '80 άγνωστης παθοφυσιολογίας
- 1982: Ασυνήθη μεγάλα πολυμερή του vWF στο πλάσμα ασθενών με TTP
- 1985: Shiga toxin στο HUS
- Στο 30-60% των TMA αναγνωρίζεται σοβαρή ανεπάρκεια της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13
- **ADAMTS13: σπουδαίο εργαλείο στην αιτιολογική τυποποίηση των TMA διαταραχών**

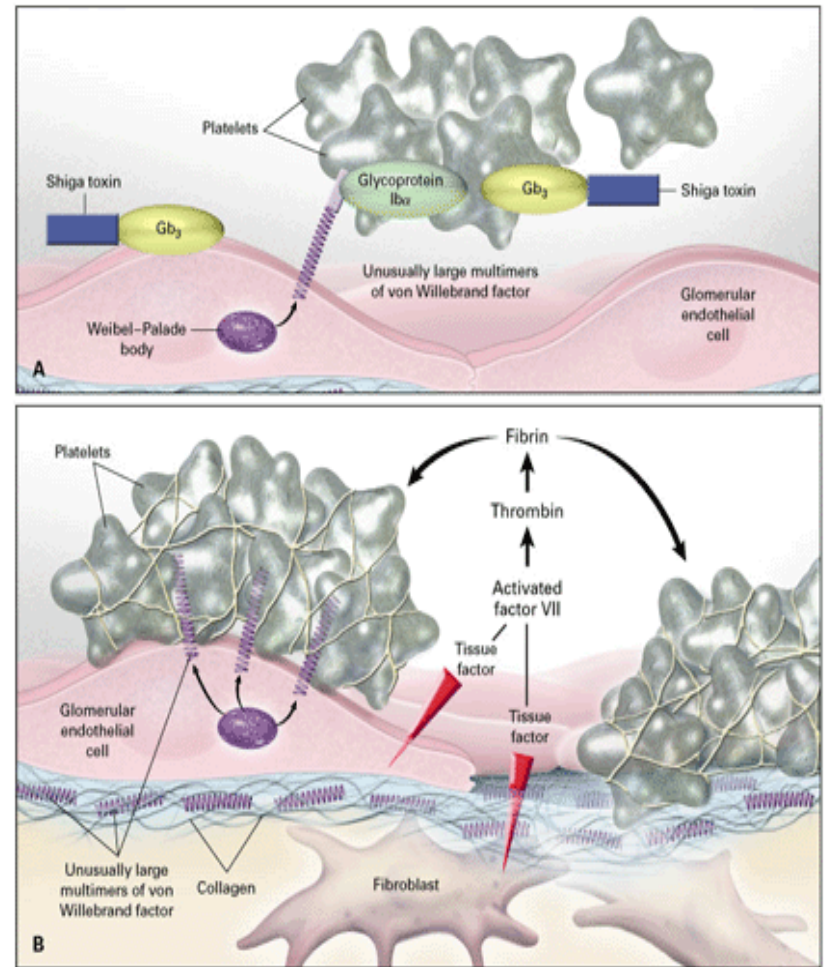
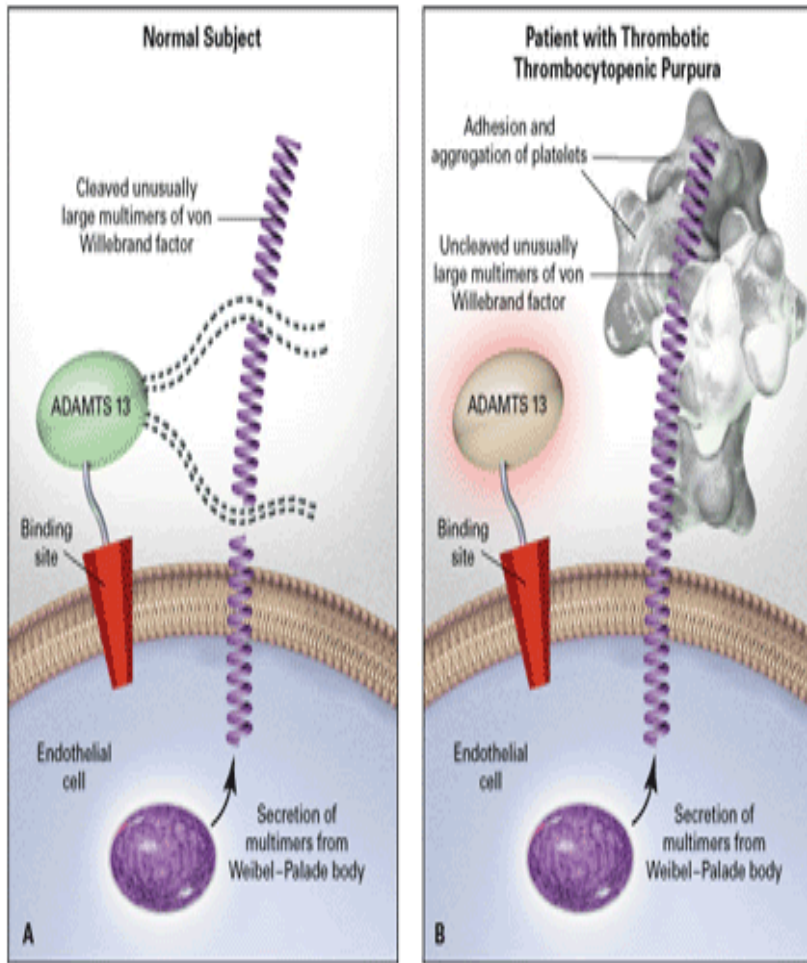


ΚΥΡΙΟΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΙΣ ΤΜΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

ΤΜΑ διαταραχή	Μηχανισμός	Ιστοπαθολογικό εύρημα
TTP	Ελλιπής αποδόμηση των HMW πολυμερών του vWF	Αιμοπεταλιακοί θρόμβοι στη συστηματική κυκλοφορία
1) HUS κλασσικό 2) HUS οικογενές	1) Ενδοθηλιακή βλάβη από τοξίνη Shiga 2) Ανεπάρκεια παράγοντα H και ενεργοποίηση συμπληρώματος	Θρόμβοι αιμοπεταλίων και ινικής κυρίως στους νεφρούς
Δευτεροπαθείς τύποι TTP και HUS	Ενδοθηλιακή βλάβη από φάρμακα και μεταμόσχευση HPCs	Θρόμβοι στη νεφρική και συστηματική κυκλοφορία



TTP KAI HUS



ΤΥΠΟΙ ΤΜΑ ΠΛΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΚΑΙ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΜΟΡΦΩΝ

ΤΜΑ-κύησης

- TTP
- HUS
- Προεκλαψία / εκλαμψία
- Σύνδρομο HELLP

Μετα-μεταμοσχευτική-ΤΜΑ

HIV-ΤΜΑ

Με κακοήθεια σχετιζόμενη ΤΜΑ

Με αυτοάνοσα νοσήματα σχετιζόμενη

Με κακοήθη υπέρταση σχετιζόμενη

Με φάρμακα σχετιζόμενη

- Δραστικότητα ADAMTS13 φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη σε αντίθεση με την TTP όπου η δραστικότητα ADAMTS13 προ θεραπείας είναι <5%

- Η ενδοθηλιακή βλάβη προκαλεί απελευθέρωση ULvWF, PAI, PAF και μειώνει την απελευθέρωση της προσταγλανδίνης-12 που είναι ισχυρός ανασταλτής της συσσώρευσης των PLTs

ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΜΑ

- 1: 25.000 κυήσεις
- *Αιμοδιάγραμμα*
- *Επίχρισμα ΠΑ*
- *Ανιχνευτικές πηξιολογικές εξετάσεις (PT, PTT, ινωδογόνο, DDs)*
- *LDH, ουρία, ηλεκτρολύτες, ηπατική βιοχημεία*
- *Άμεση Coombs*
- *Απτοσφαιρίνη πλάσματος*
- *Έλεγχος πρωτεΐνης ούρων*
- *Επίπεδα ATIII (δδx TTP και PE)*
- TTP, HUS, HELLP, PE: Η δδx καθορίζει και τη θεραπευτική προσέγγιση



ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΜΑ

ΤΜΑ 1:25.000 κυήσεις	Επίπτωση στην κύηση	Ιστοπαθολογικό εύρημα	Επίδραση στο έμβρυο	Επίδραση τοκετού στη διαταραχή
TTP	Σπάνια	Θρόμβοι αιμοπεταλίων στη συστηματική κυκλοφορία	Έμφρακτα πλακούντα, IUGR, IUD	Καμία
HUS	Σπάνια	Θρόμβοι αιμοπεταλίων και ινικής στα νεφρικά σωληνάκια	Κανένα, εάν η νόσος ελεγχθεί	Καμία
HELLP	Στο 10% των PE	Ηπατοκυτταρική νέκρωση και εναπόθεση ινικής στα περιπυλαία κολποειδή	Ισχαιμία πλακούντα, αυξημένη νεογνική θνητότητα	Θεραπευτική, αλλά και κίνδυνος υποτροπής
PE/E	4%	Υπερτροφία ενδοθηλίου σωληναρίων και έμφρακτα πλακούντα	IUGR, σπάνια νεογνική θνητότητα	Θεραπευτική αλλά και κίνδυνος υποτροπής

ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΜΑ

ΚΥΗΣΗΣ

Διάγνωση	TTP	HUS	HELLP	PE/E
Εγκατάσταση	Κύηση < 24 ws	Μετά ΤΟΚΕΤΟΥ	Κύηση > 34 ws	Κύηση > 34 ws
Αιμόλυση	+++	++	++	+
Θρομβοπενία	+++	++	++	++
Αιμοστατική διαταραχή	-	-	+/-	+/-
Συμπτώματα ΚΝΣ	+++	+/-	+/-	+/-
Νεφρική συμμετοχή	+/-	+++	+++	+
Αρτηριακή υπέρταση	Σπάνια	+/-	+/-	+++
Ηπατική συμμετοχή	+/-	+/-	+++	+/-

ΤΜΑ-ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΧ

ΤΜΑ	Θεραπεία	Μη ανταπόκριση	Πρόγνωση
TTP	PEX/FFP άμεσα	Πρόκληση τοκετού	Καλή
HUS	Υποστηρικτική	PEX/FFP: μη επιβεβαιωμένο όφελος	Κακή, 50% CRF
HELLP	Τοκετός	Χωρίς ύφεση μετά 24-48 hs, PEX/FFP	Νεογνική θνητότητα: 10-20%
PE	Τοκετός	Επί Ε και χορήγηση Mg	



ΔΔΧ ΤΜΑ ΚΥΗΣΗΣ

- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ Η ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΑΙΕΥΤΗΡΩΝ
ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΩΝ



ΤΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- ▶ Ασπέργιλλος, CMV, αδενοϊός, HPV-6, parvo-B19, φάρμακα (κυκλοσπορίνη, tacrolimus, χημειοθεραπευτικά: αίτια ΤΜΑ
- ▶ **Ως μετα-μεταμοσχευτική ΤΜΑ (posttransplantation-TMA, PT-TMA):**
ορίζεται αυτή που σχετίζεται με την έγχυση των αρχέγονων κυττάρων και εγκαθίσταται συνήθως τις πρώτες 100 ημέρες από την έγχυσή τους



HIV ΚΑΙ ΤΜΑ

- ▶ Στο 14-16% των ασθενών με άγνωστη αιτιολογίας ΤΜΑ διαραταχή ανιχνεύεται ο ιός HIV
- ▶ Πρώτη εκδήλωση νόσου
- ▶ Συνήθως σχετίζεται με προχωρημένα στάδια
- ▶ **Εναρκτήριο γεγονός: άμεση ή έμμεση κάκωση ενδοθηλιακών κυττάρων που προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων**



ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ΚΑΙ ΤΜΑ

- TTP ή HUS-ΤΜΑ επιπλέκει το 6% των μεταστατικών καρκίνων
- Καρκίνος στομάχου
- Καρκίνος προστάτη
- Καρκίνος πνεύμονα
- Αδενοκαρκίνωμα μαστού
- + Χορήγηση mitomycin-C
- Πλασμαφαίρεση: αναποτελεσματική
- Ο ασθενής καταλήγει εντός εβδομάδων μετά την αναγνώριση της διαταραχής



ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΤΜΑ

- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
 - Ρευματοειδής αρθρίτιδα
 - Σύνδρομο Sjogren
 - Οζώδης πολυαρτηρίτιδα
 - Πολυμυοσίτιδα
 - Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
 - Νόσος Grave's
-
- Αυτοαντισώματα έναντι της ADAMTS13 και απρόσφορη συσσώρευση αιμοπεταλίων
 - PEX/FFP, κορτικοειδή, IVIG, anti-CD20 (rituximab), ανοσοκατασταλτικά



Φάρμακα και ΤΜΑ

Φάρμακο	1^η περιγραφή	Περιγραφή από:
Κινίνη	1865	Vipar WH
Τικλοπιδίνη	1991	Page Y, et al.
Κλοπιδογρέλη	2000	SoRelle et al.
Κυκλοσπορίνη	1986	Walfe JA et al.
Μιτομυκίνη-C	1982	Bayle F et al.
Τζεμισιταμπίνη	2004	Humphreys BD et al.
Cis-πλατίνα	1991	Khansur T et al.
Καρβοπλατίνα	1989	Walker RW et al.
Tacrolimus	1993	Holman MJ et al.



ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΤΜΑ

- Μείωση φαρμάκου
- Διακοπή φαρμάκου

Χωρίς την αναμενόμενη
κλινικοεργαστηριακή βελτίωση;

- Χορήγηση πλάσματος
- Πλασμαφαίρεση



ΔΔΧ ΤΜΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

- ▶ Η ανακάλυψη των ADAMTS13 διαταραχών βοήθησε στη αιτιολογική διαφοροδιάγνωση της TTP από το HUS και τις δευτεροπαθείς ΤΜΑ

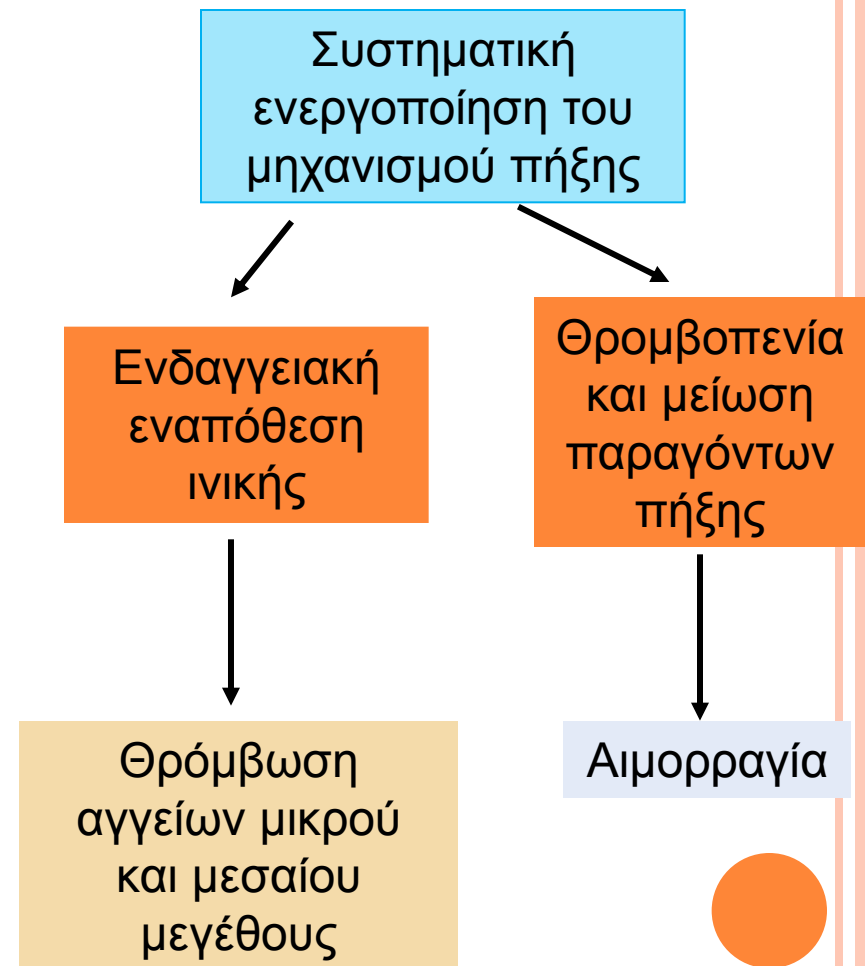
Ωστόσο:

- ▶ Καθυστερημένη αξιολόγηση κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων
- ▶ Οι ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες δεν είναι ευρέως διαδεδομένες
- ▶ Οι ΤΜΑ διαταραχές μπορεί να πάρουν τη μορφή συνδρόμου λόγω της πολυοργανικής ανεπάρκειας

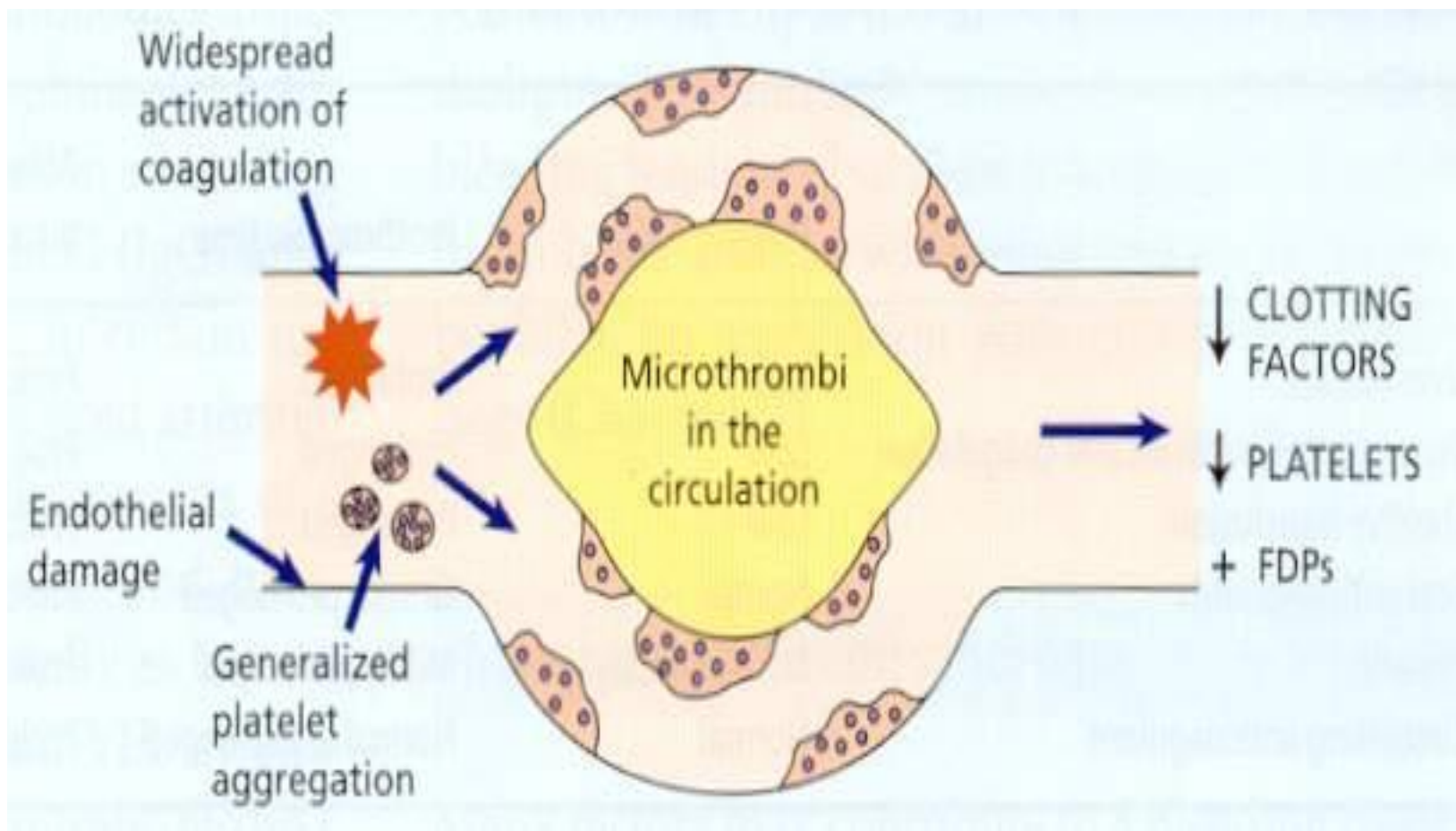
μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στη δδχ από άλλες μικροαγγειοπαθητικές αιμολυτικές αναιμίες

Η DIC ΜΙΜΕΙΤΑΙ ΤΗΝ ΤΜΑ

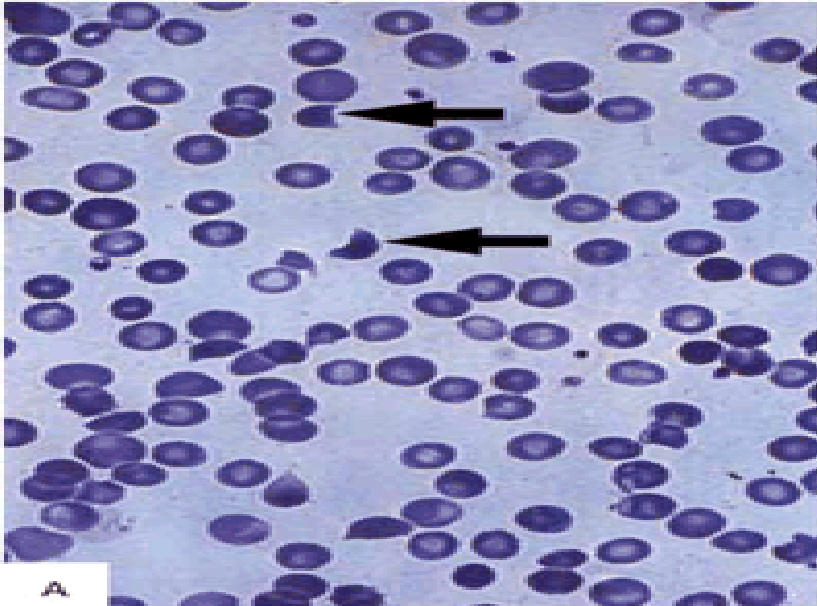
- Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (disseminated intravascular coagulation, DIC): **διαταραχή του αιμοστατικού μηχανισμού**
- Σηπτική κατάσταση
- Εκτεταμένα τραύματα, εγκαύματα
- Τοξίνες
- Παγκρεατικά ένζυμα
- Αμνιακό υγρό
- Μαζική μετάγγιση



ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ DIC

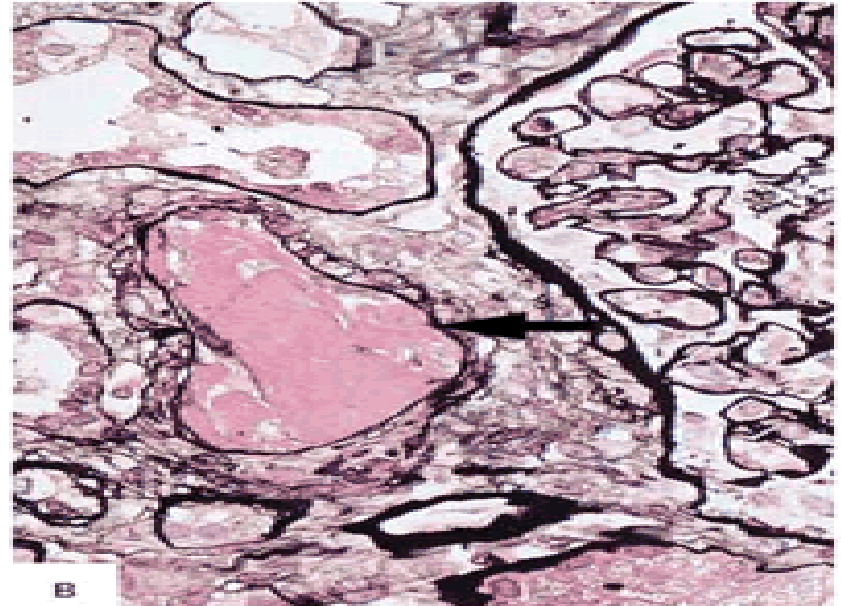


Η DIC μιμείται την TMA



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

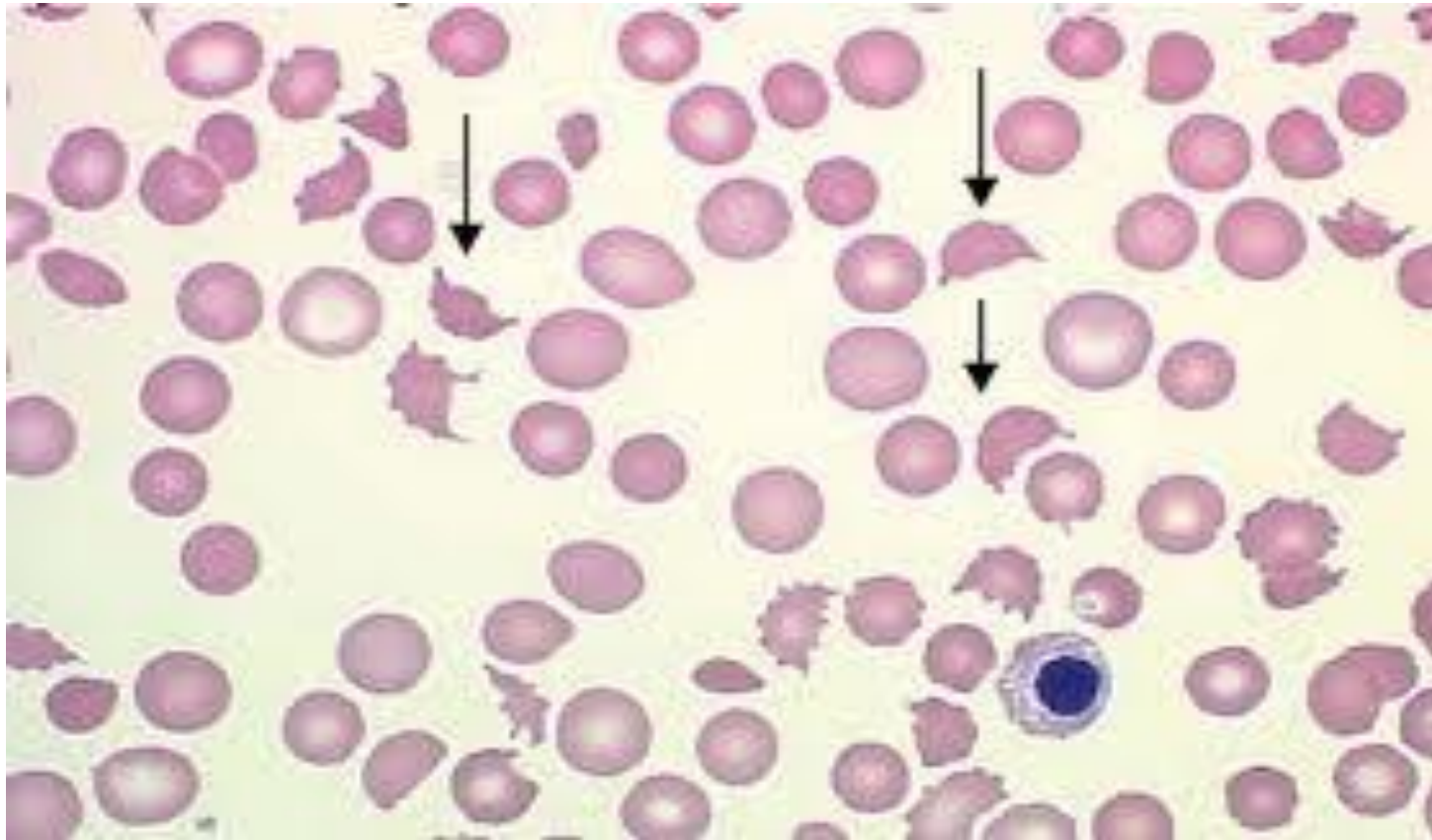


ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ DIC

- **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



ΣΧΙΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ, ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΤΑΞΗ
ΧΡΟΝΩΝ ΠΗΞΗΣ: DIC



ΣΧΙΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ, ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΧΩΡΙΣ ΠΑΡΑΤΑΣΗ
ΧΡΟΝΩΝ ΠΗΞΗΣ: ΤΜΑ

