

# Αιμολυτικές Αναιμίες- Κληρονομικές και Επίκτητες

*Έλενα Σολωμού*

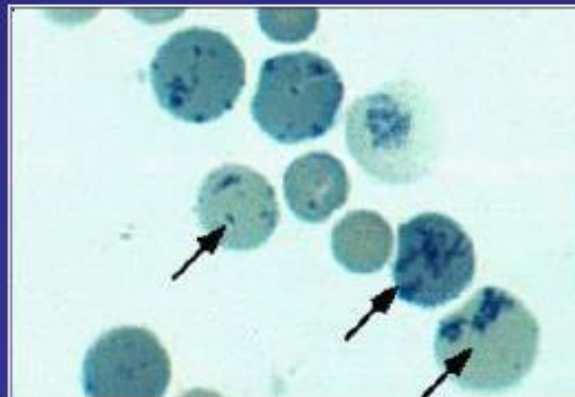
*Επικ. Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας  
Ιατρική Σχολή Πανεπ. Πατρών*

## 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 Cr<sup>51</sup>

↑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

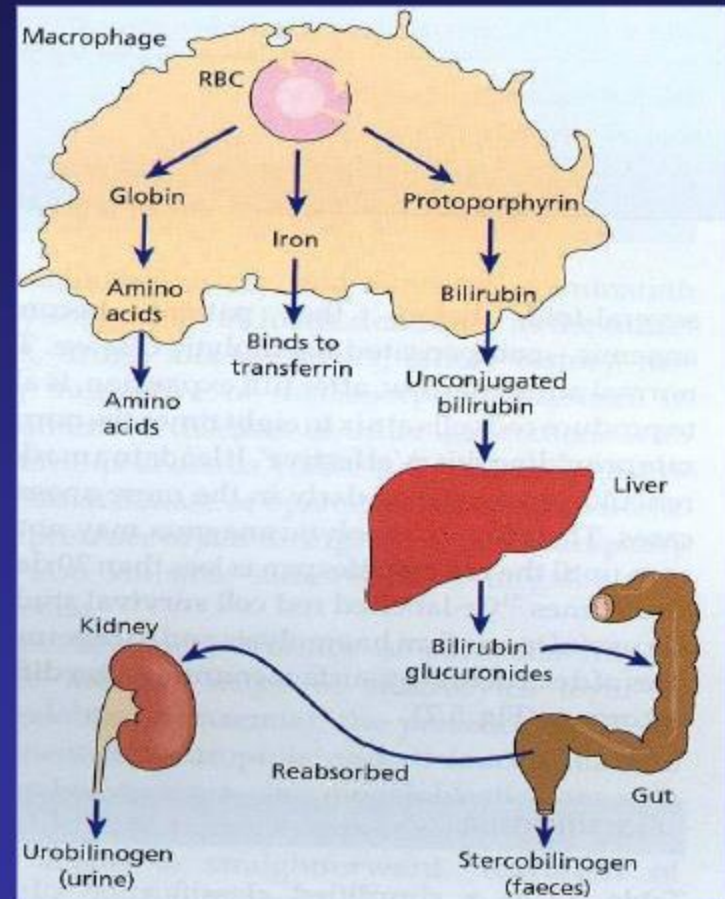
- Ενδοαγγειακή Αιμόλυση: μικροαγγειοπάθητική αιμόλυση (π.χ. προσθετική βαλβίδα), αντιδράσεις κατά τη μετάγγιση, λοιμώξεις, παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία ψυχρού αντισώματος, PNH, μετά από δήγμα όφεως, μετά ενδοφλεβια χορήγηση υπότονου διαλύματος

# Θέση καταστροφής ερυθρών

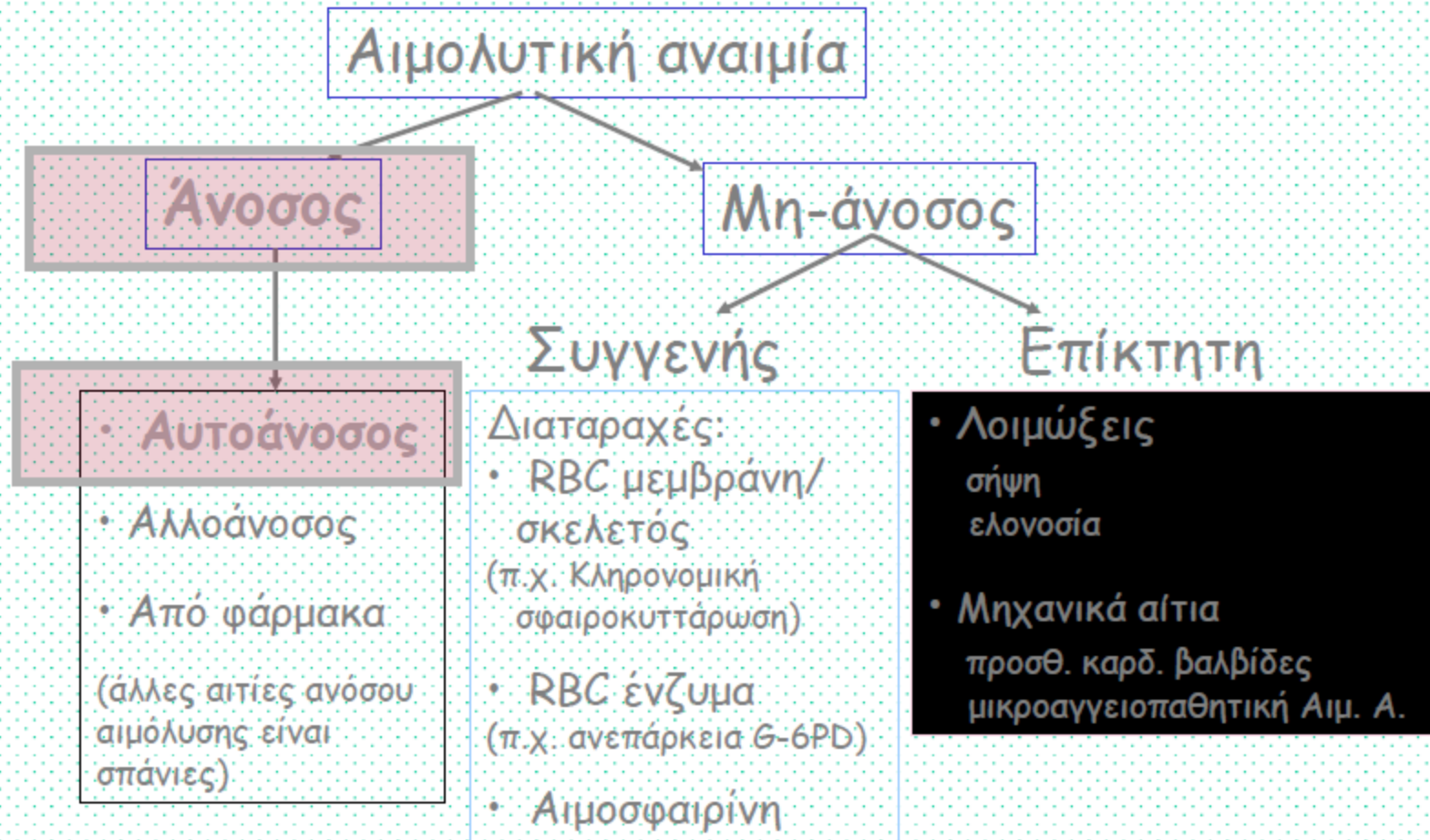
Καθορίζεται από τον τύπο και τη βαρύτητα της βλάβης των ερυθρών

## 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)

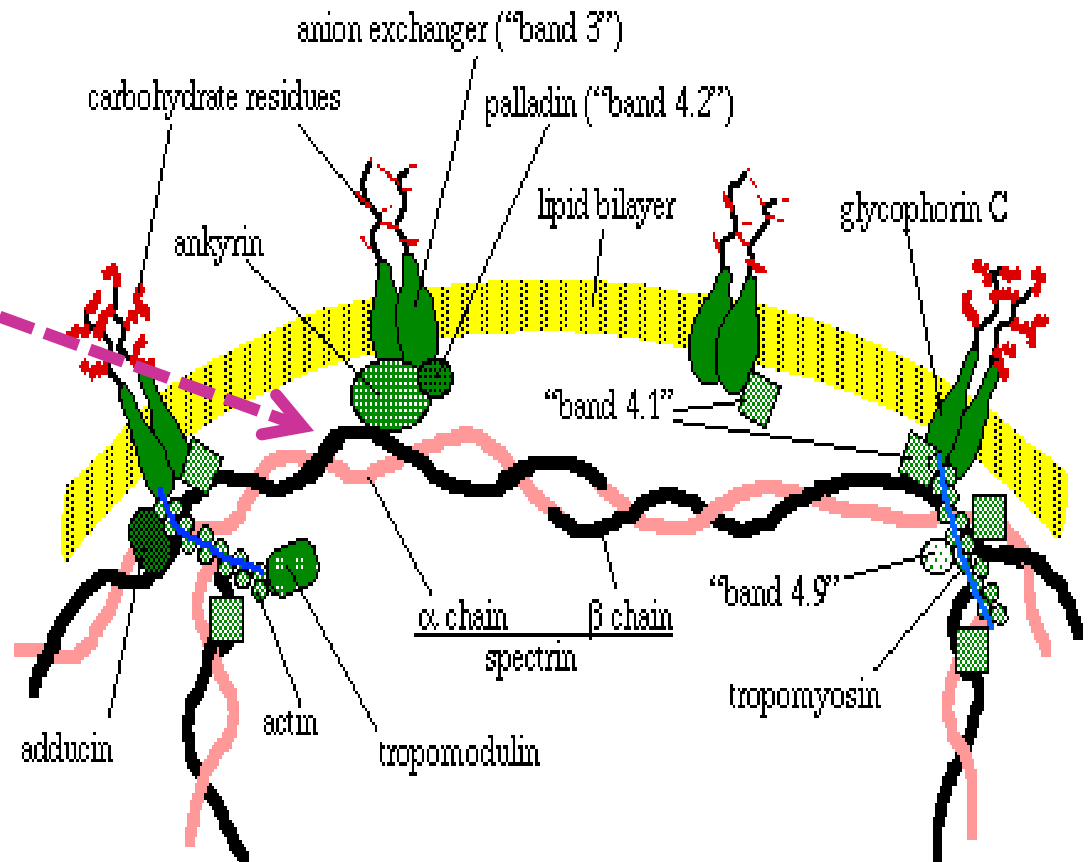
# Συγγενής σφαιροκυττάρωση

- 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%)

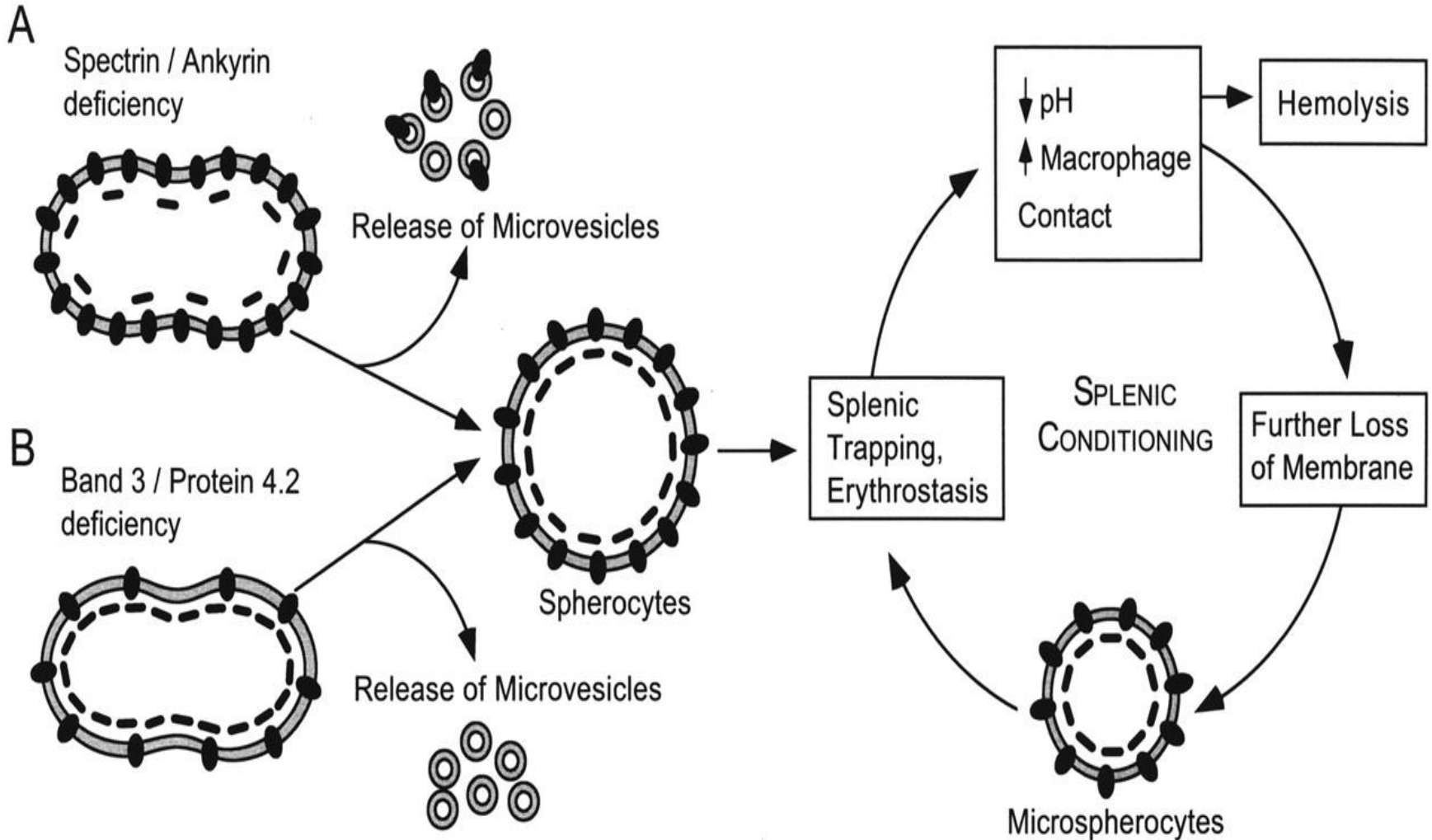
# Συγγενής σφαιροκυττάρωση

Ανεπάρκεια ή  
Δυσλειτουργία

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



# Συγγενής σφαιροκυττάρωση



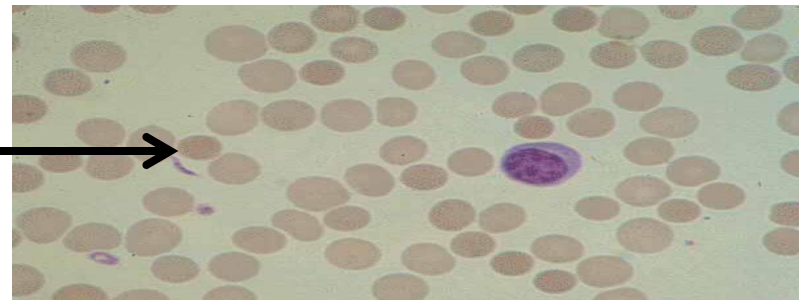


# Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα

## Η κλινική βαρύτητα διαφέρει μεταξύ των ασθενών

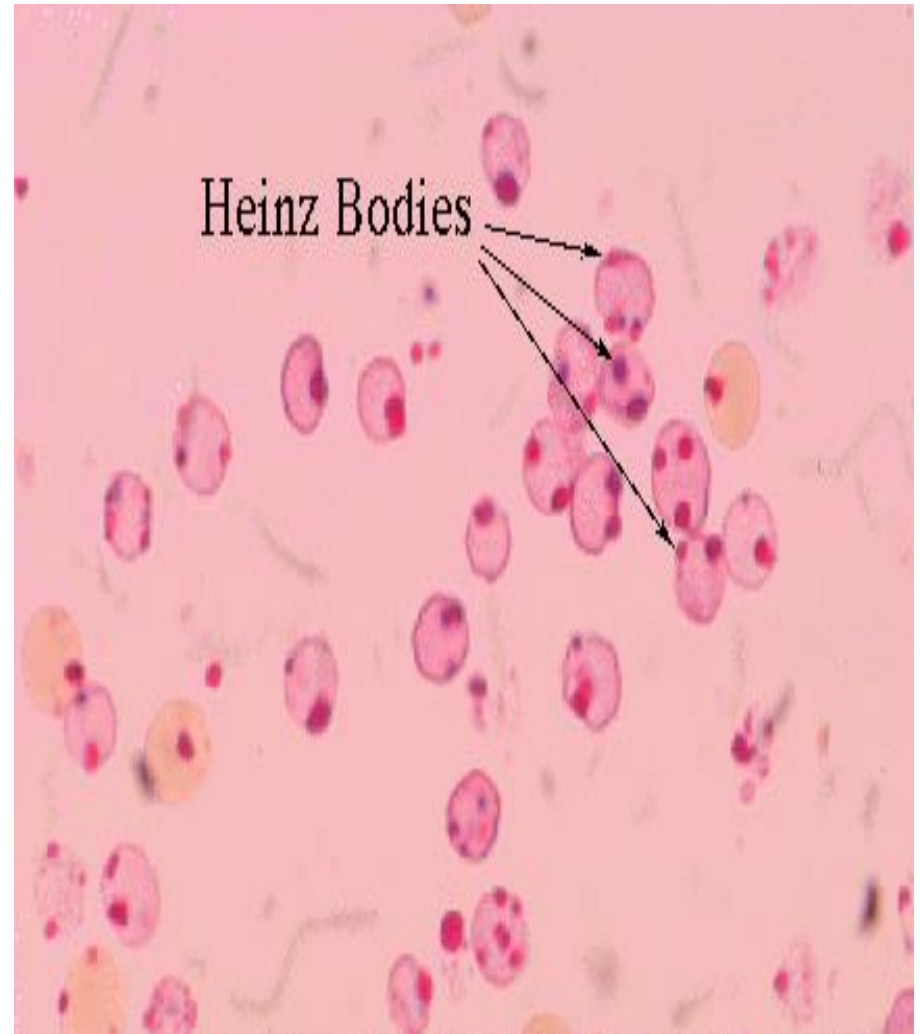
- αιμολυτική αναιμία (αναιμία + ίκτερος)
- σπληνομεγαλία (μέτρια)
- χολολιθίαση σε νεαρή ηλικία
- σπάνια έλκη στα κάτω άκρα
- βαριά αναιμία λόγω των μειωμένων εφεδρειών του μυελού των οστών
- *Αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες συμβατοί με εξωαγγειακή αιμόλυση*
- *Χαρακτηριστικό το επίχρισμα περιφερικού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

σφαιροκύτταρα



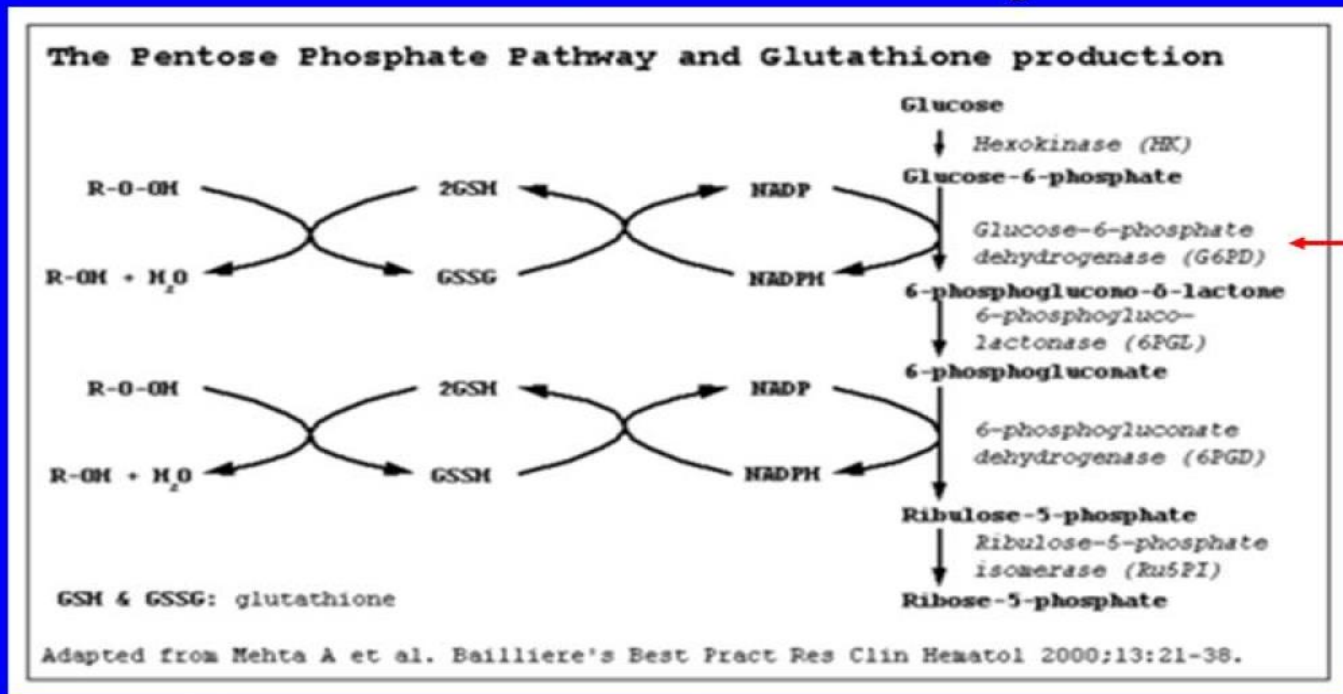
# Αιμολυτική αναιμία λόγω ανεπάρκειας G-6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase)

- 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**

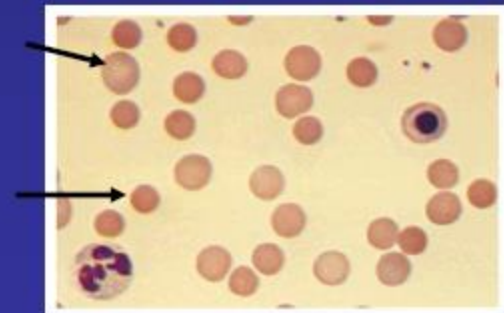
**ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ**

Λοίμωξη  
Φάρμακα  
Αυτοάνοσα νοσήματα  
Λεμφοϋπερπλαστικά

- **Αλλοάνοση Αιμόλυση**

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

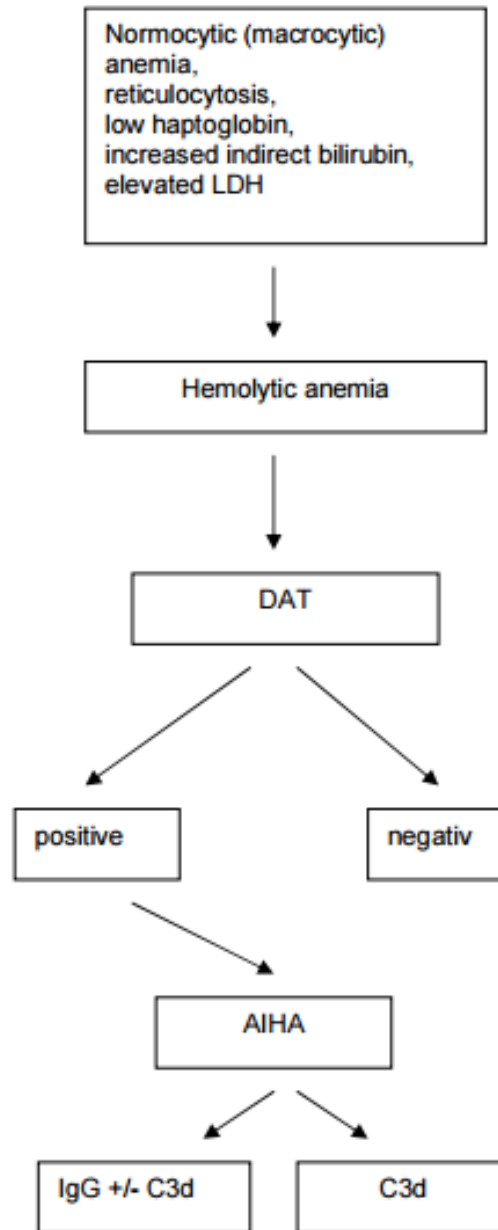
- **Αιμόλυση από φάρμακα**



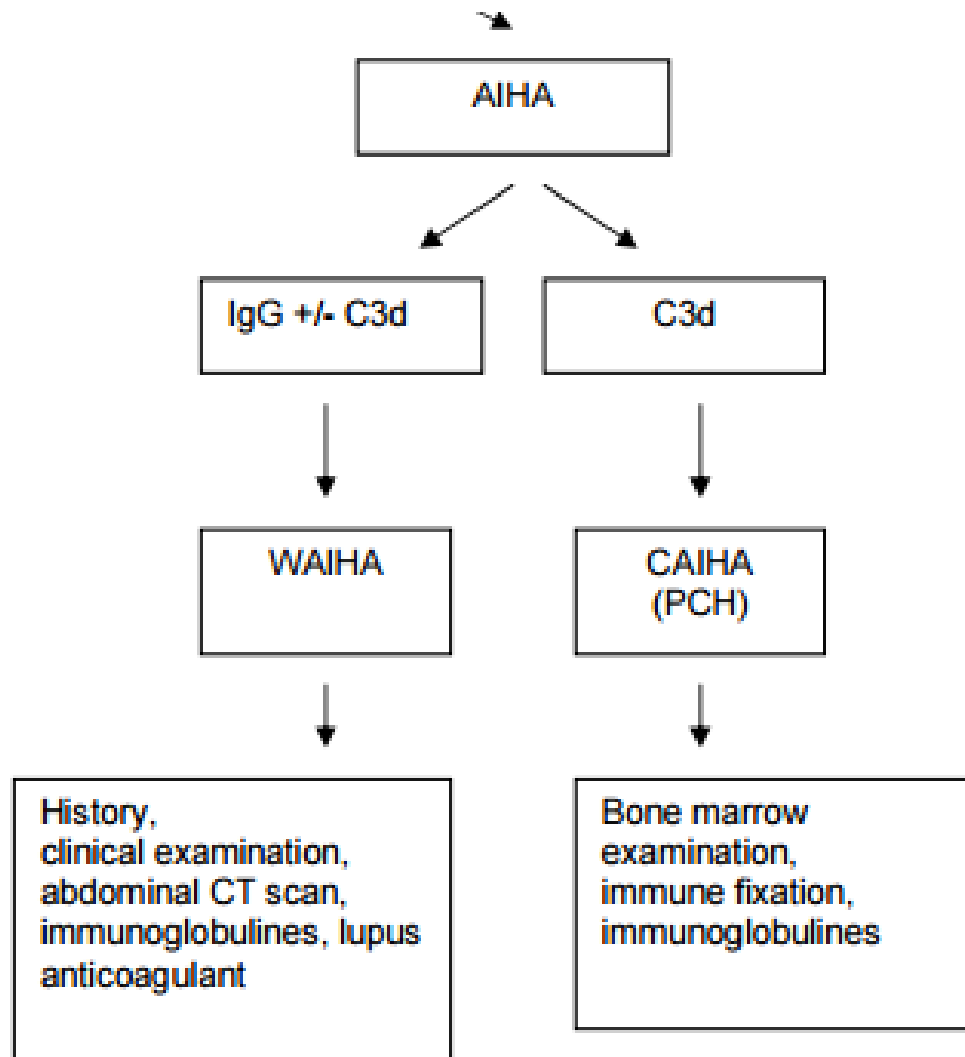
# Αυτοάνοσος Αιμολυτική Αναιμία

- 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 κλασική 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).

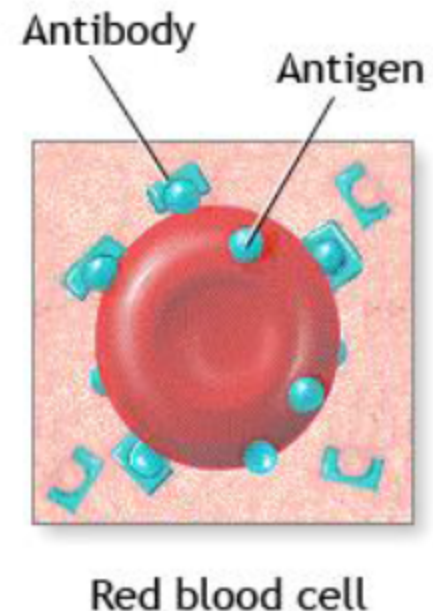
## ΑΑΑ / Άμεση Αντίδραση Coombs

### 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%

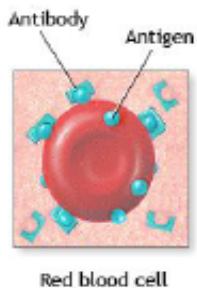
Υγείς αιμοδότες, μεταξύ 1/1000 και 1/36.000.



# AAA / Άμεση Αντίδραση Coombs

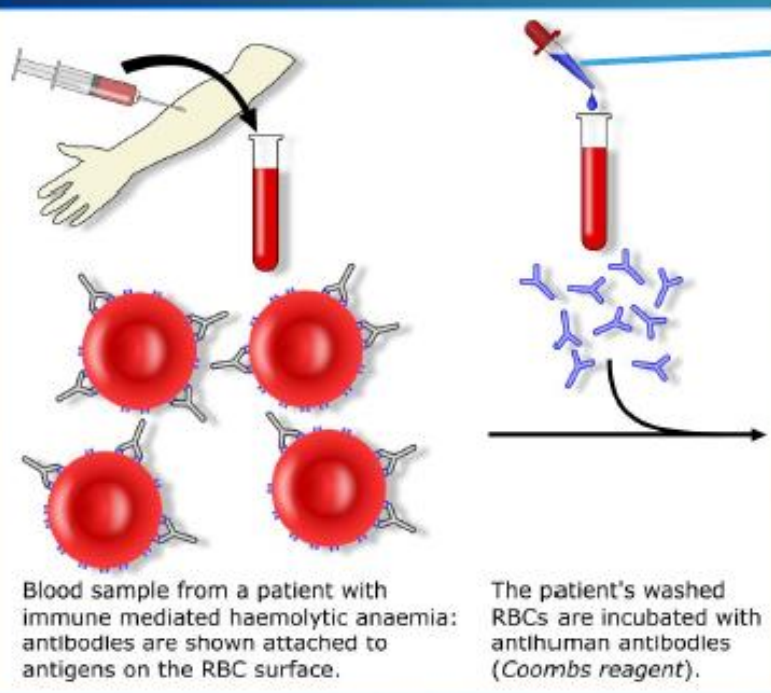
## Αξιολόγηση Αρνητικής Άμεσης Coombs

- 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

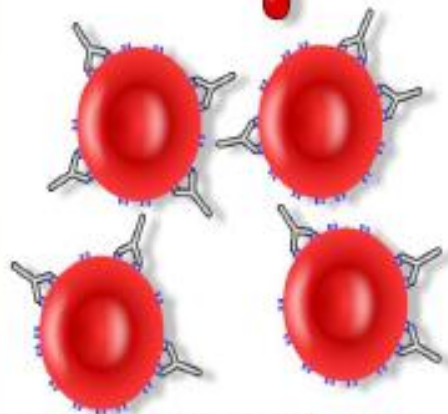
Αφού προηγηθεί πλύσιμο των ερυθρών του ασθενους x 3 φορές, προστίθεται ο πολυδύναμος ορός

\*Άμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης  
**DAT: Direct Antiglobulin Test**



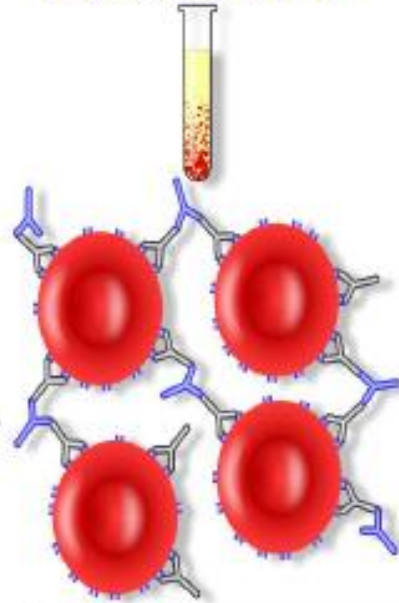


Blood sample from a patient with immune mediated haemolytic anaemia: antibodies are shown attached to antigens on the RBC surface.

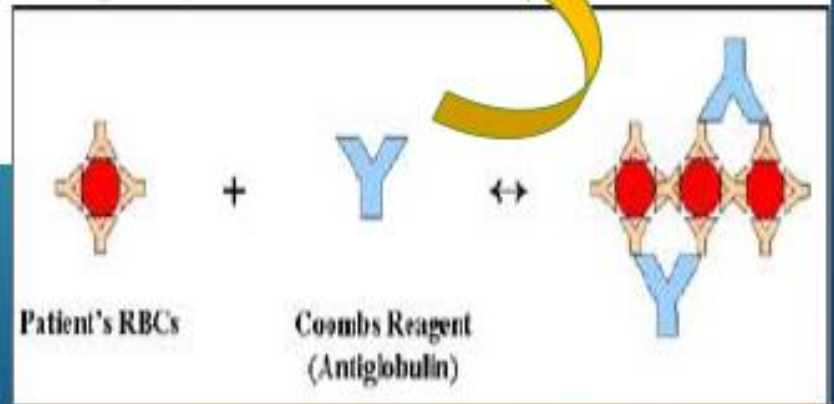


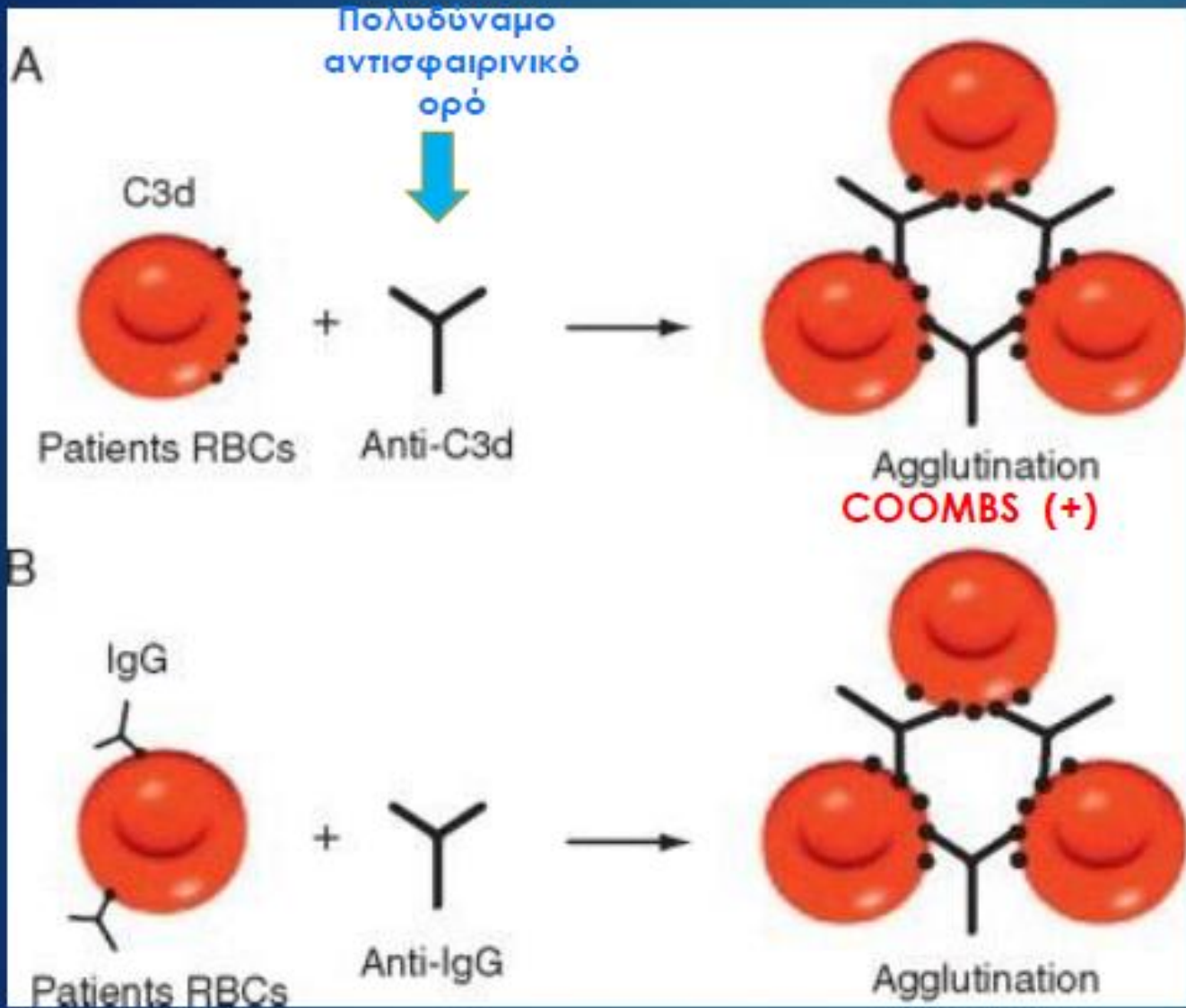
The patient's washed RBCs are incubated with antihuman antibodies (Coombs reagent).

### Positive test result



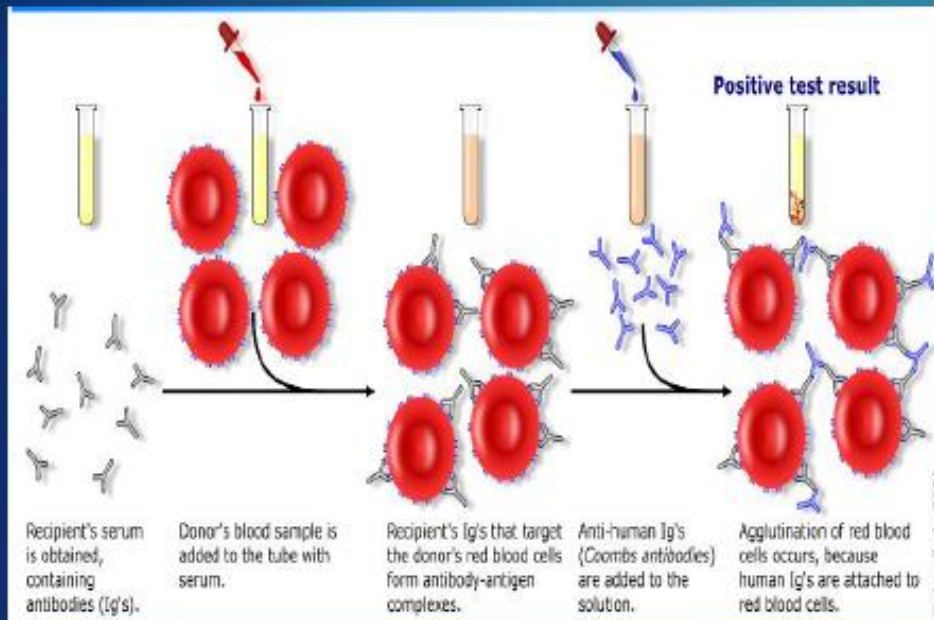
Legend	
	Antigens on the red blood cell's surface
	Human anti-RBC antibody
	Antihuman antibody (Coombs reagent)





# 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/m<sup>2</sup> 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
- **Κυκλοφωσφamide 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.

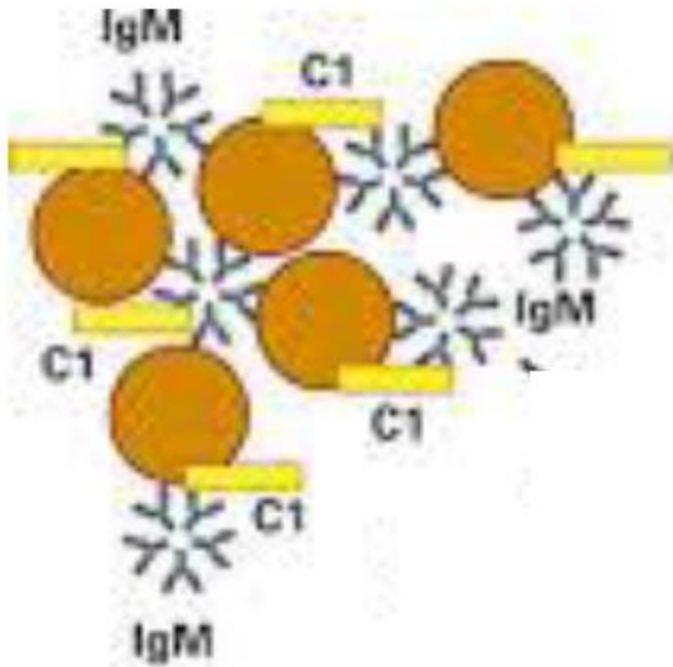
# Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

## 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



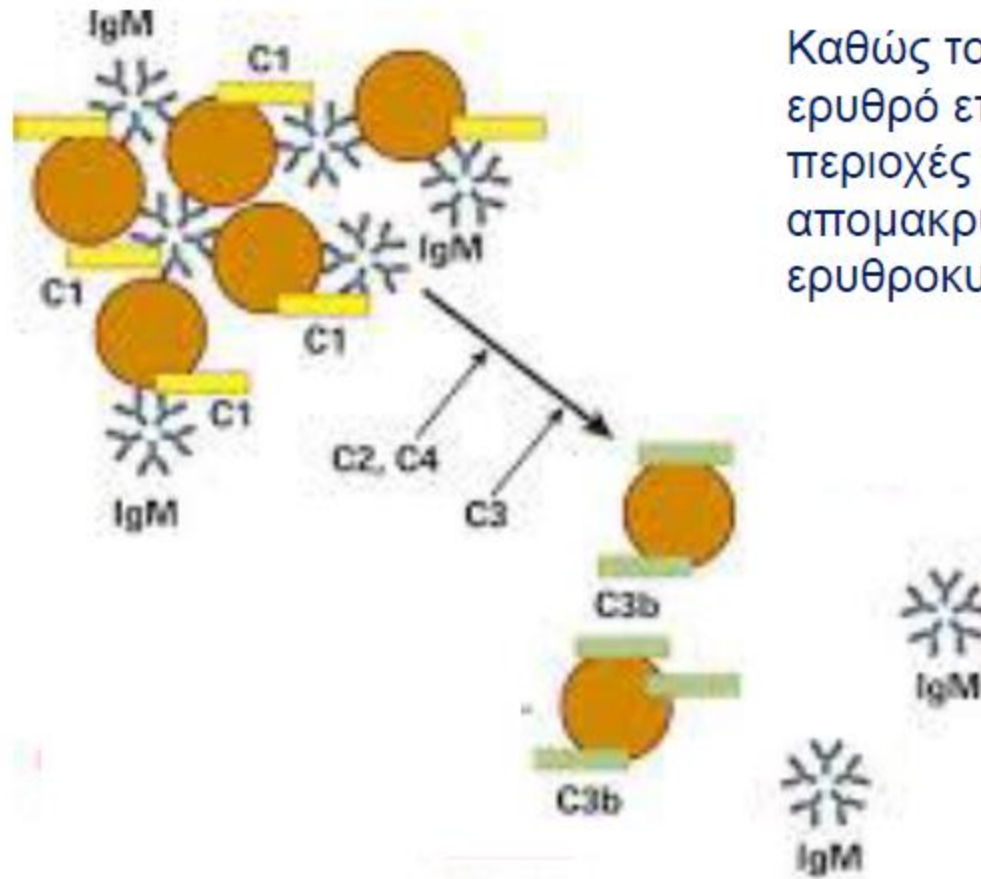
Σύνδεση IgM στην μεμβράνη των  
ερυθρών.



**Συγκόλληση ερυθρών**  
**Ενεργοποίηση συμπληρώματος**

# Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

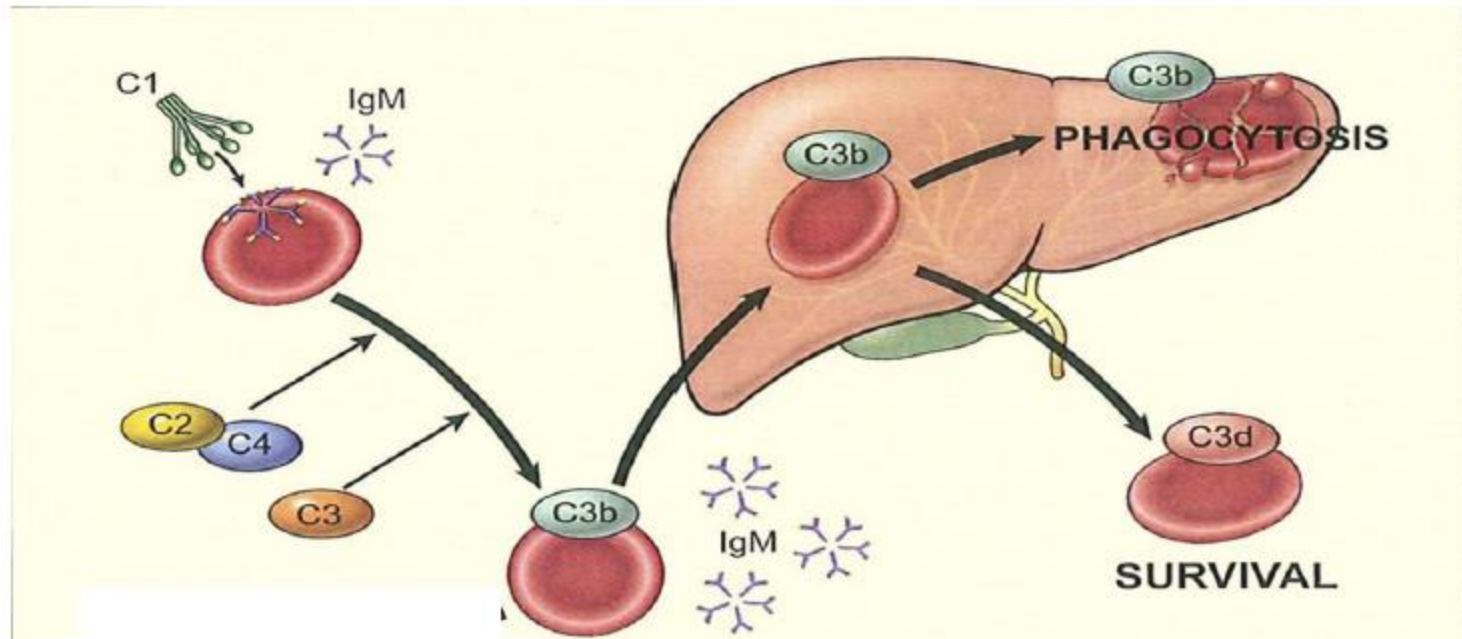


Καθώς το καλυμμένο με το C3b ερυθρό επιστρέφει στις κεντρικές περιοχές του σώματος, το IgM απομακρύνεται από την ερυθροκυτταρική μεμβράνη.



# 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 Ι

- 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)<sub>4</sub> 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 κατάρτιση των ερυθρών

## Φάρμακα (ακόμα και χωρίς έλλειψη)

Σουλφοναμίδες

Φαιναζοπυριδίνη

Νιτροφουραντοίνη

φαινακετίνη

Cisplatin

Χλωρικό οξύ

νιτρικό οξύ

ναφθαλίνη

μπλε του μεθυλενίου