

Μικροαγγειοπαθητικές Αιμολυτικές Αναιμίες



ΑΘΗΝΑ ΜΟΥΓΓΙΟΥ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ ΠΓΝΠ
25-02-2016

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
- Κυριότερες νοσολογικές οντότητες:
 - ✓ Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες τύπου TTP και HUS (thrombotic microangiopathies, TMA)
 - ✓ Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (diffuse intravascular coagulation, DIC)

Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (thrombotic microangiopathies, TMA)



- Στόχος των συγγενών ή επίκτητων αιτιολογικών παραγόντων είναι το **ενδοθηλιακό κύτταρο**
- Μικροθρομβώσεις αιμοπεταλίων \pm ινική στα αρτηριόλια και τριχοειδή ενώ το φλεβικό σύστημα παραμένει ανέπαφο
- Σοβαρότητα διαταραχών: ανάλογη της έκτασης της μικροαγγειακής συσσώρευσης των PLTs

Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (thrombotic microangiopathies, TMA)



Κύριες νοσολογικές οντότητες:

- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (thrombotic thrombopenic purpura, TTP)
- Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (haemolytic uremic syndrome, HUS)
- Οφείλονται σε συγγενή ή επίκτητη έλλειψη ή ανεπάρκεια ενζυμικών παραγόντων, τοξίνες Shiga, φάρμακα, ή συνοδεύουν άλλες κλινικές οντότητες
- **TTP: 1^η περιγραφή από τον Eli MoschowitzMoschowitz, 1924**
- **HUS: 1^η περιγραφή σε 5 παιδιά από τον Conrad Gasser, 1955**
- Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας '60: επιβίωση <5%
- Τα κορτικοστεροειδή, η σπληνεκτομή, οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και κυρίως η ευρεία εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης στα τέλη δεκαετίας '70, βελτίωσαν ριζικά την πρόγνωση

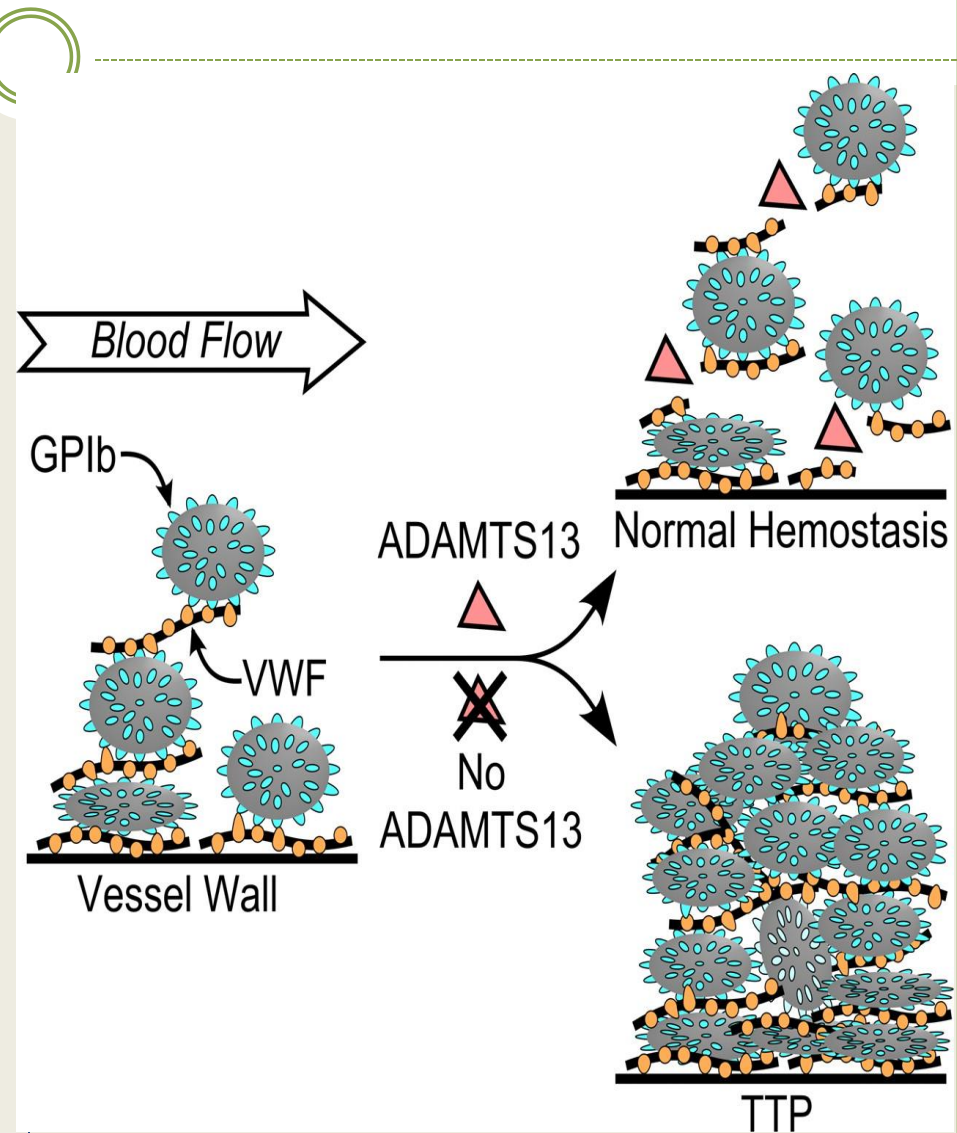
Επίπτωση ΤΤΡ



- Ανά έτος 3,7 περιστατικά / 1.000.000 πληθυσμού
- άνδρες: γυναίκες = 1:2-2.5
- Μεγαλύτερη επίπτωση κατά την 3^η και 4^η δεκαετία
- Επείγουσα αιματολογική διαταραχή
- Θνητότητα χωρίς θεραπεία >90%
- Θνητότητα με ανταλλαγή πλάσματος: 10-25%
- Η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη πλασμαφαίρεσης, όπου απαιτείται, καθορίζει την έκβαση της διαταραχής
- Συγγενής, ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής (15%)

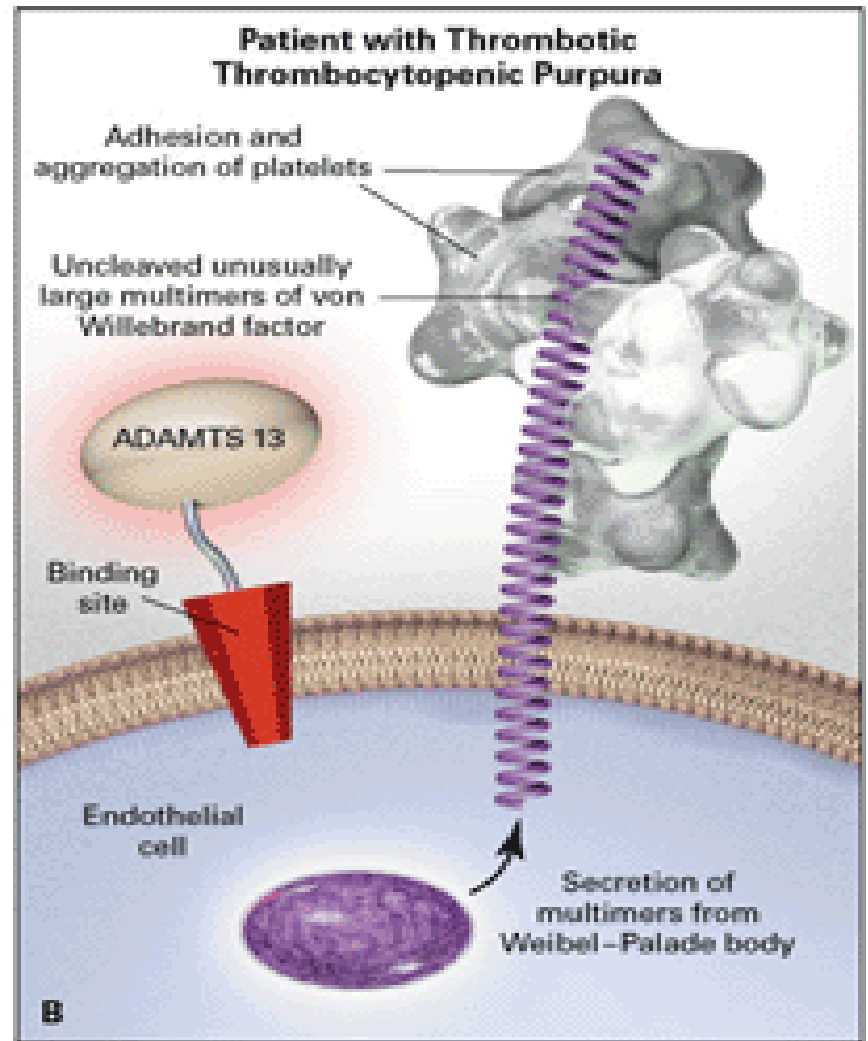
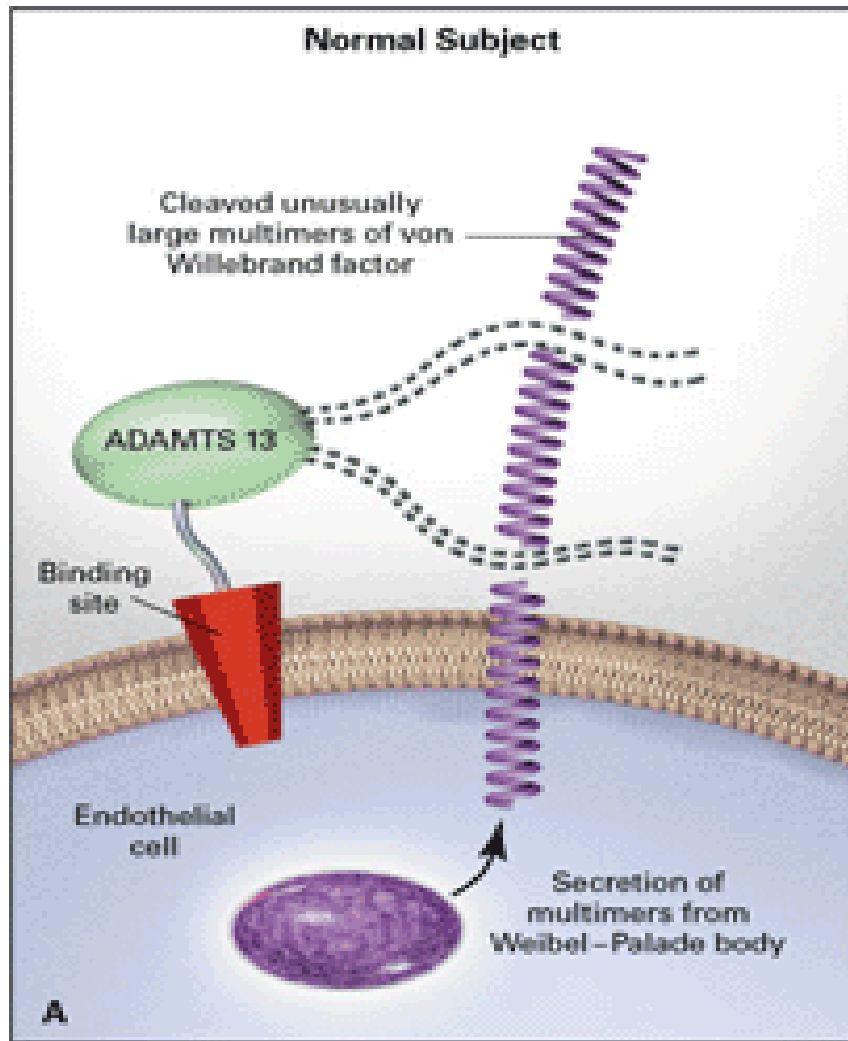
Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)

- Μέχρι τη δεκαετία του '80 άγνωστης παθοφυσιολογίας
- 1982: Ασυνήθη μεγάλα πολυμερή του vWF στο πλάσμα ασθενών με TTP
- 1996: Απομόνωση της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS-13, Furlan et al.
- 2001: Ταυτοποίηση του γονιδίου της ADAMTS-13 από τους Levy και συν.

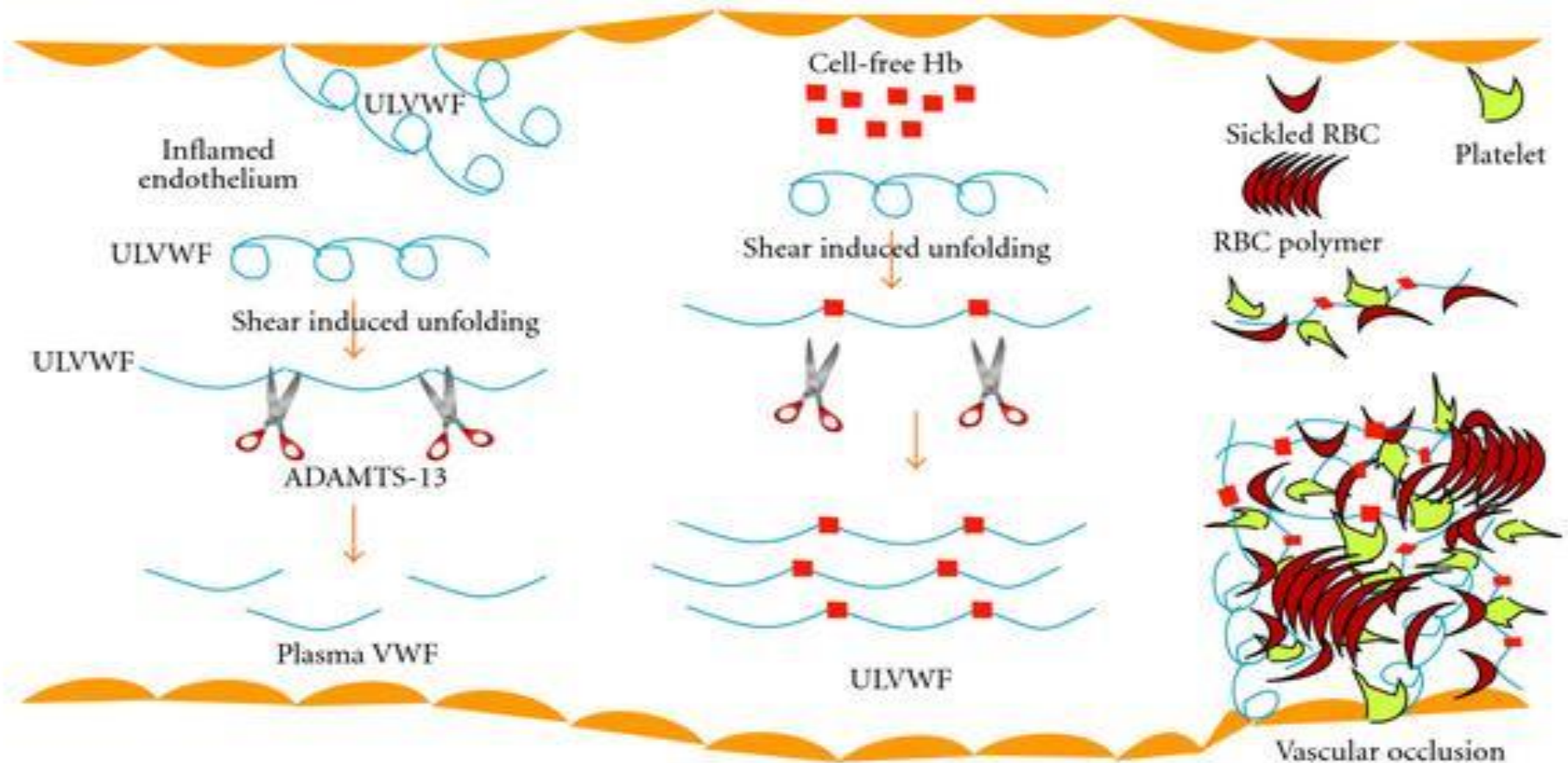


ADAMTS-13 και TTP

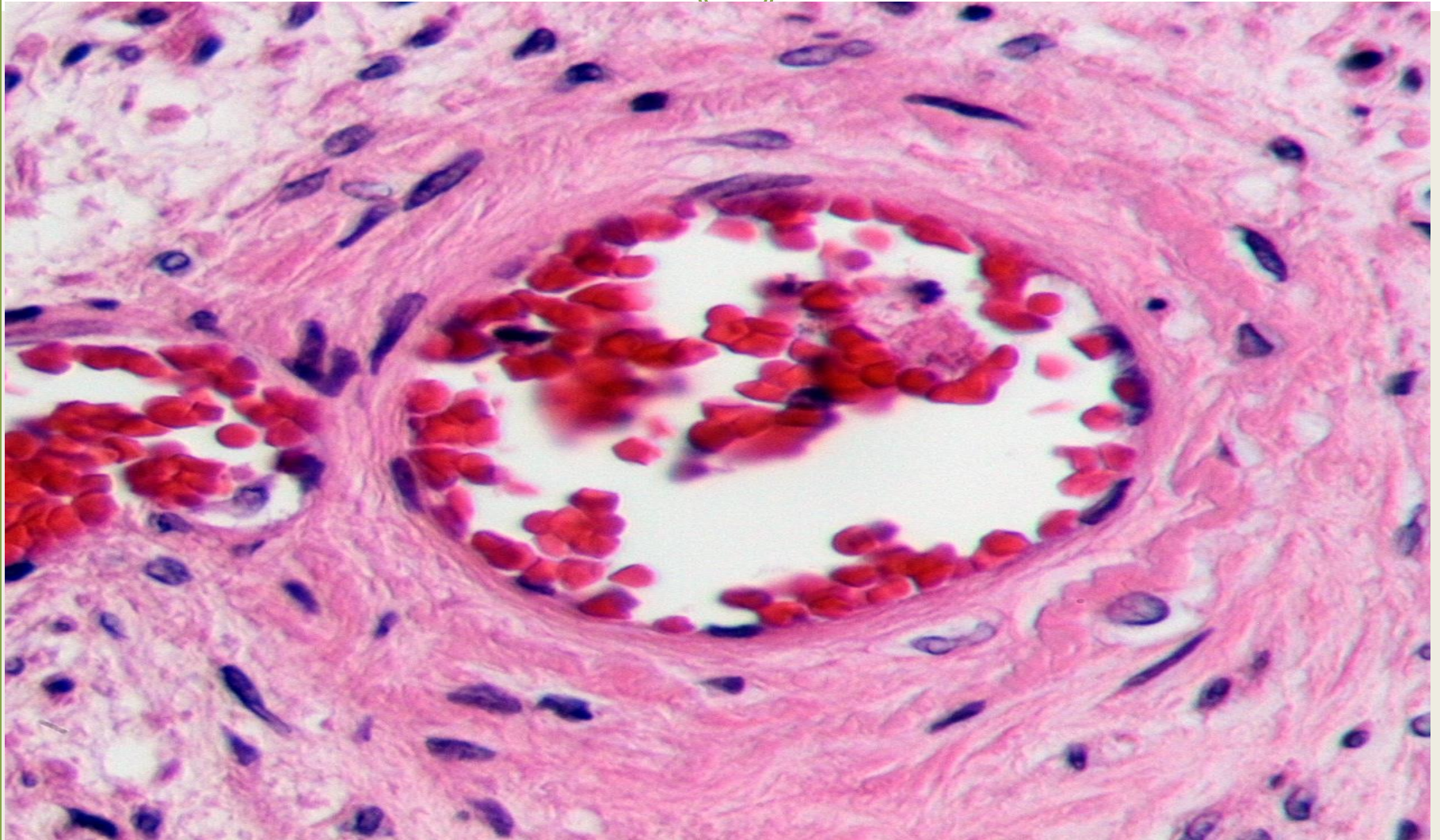
Blood 2010;115:1500-1511



Φυσιολογική δράση της ADAMTS-13: Συνδέεται με υποδοχείς της θρομβοσπονδίνης των ενδοθηλιακών κυττάρων και πρωτεολύει στη θέση 842-843 (μεταξύ τυροσίνης και μεθειονίνης) τα πολυμερή του vWF



Η διάχυτη απόφραξη της μικροκυκλοφορίας από αιμοπεταλιακούς θρόμβους προκαλεί ισχαιμία ζωτικών οργάνων



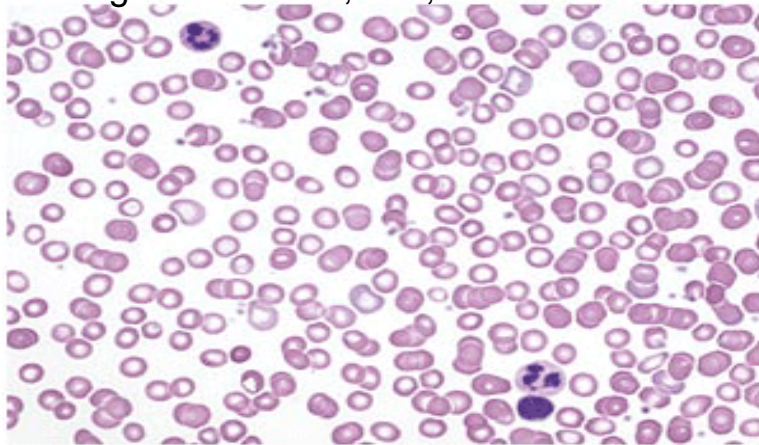
Πώς εκφράζεται η ΤΤΡ κλινικοεργαστηριακά;



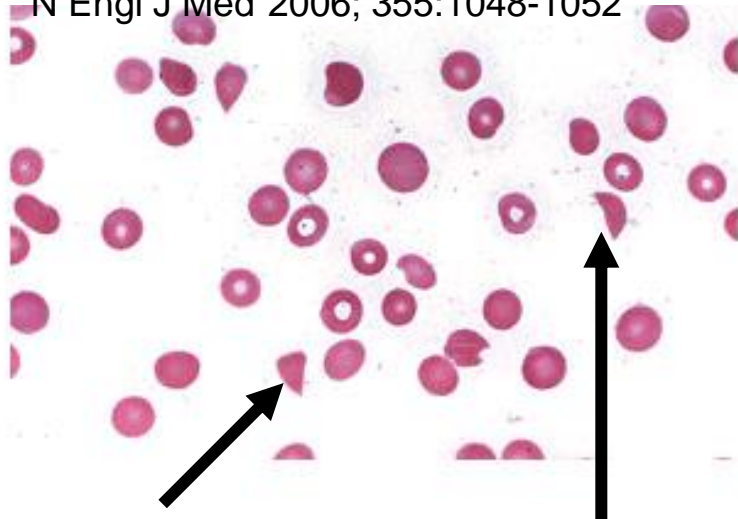
1. Θρομβοπενία (μεγάλες αυτόματες εκχυμώσεις, αιμορραγίες από τους βλενογόννους)
2. Αιμολυτική αναιμία
3. Πυρετός
4. Νευρολογική συμπτωματολογία
5. Νεφρική δυσλειτουργία (όχι πάντα)
6. Μη ειδικά συμπτώματα (κακουχία, εύκολη κόπωση)

Εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με: θρομβοπενία και μηχανική κάκωση ερυθρών αιμοσφαιρίων

N Engl J Med 2006; 354:1927-1935



N Engl J Med 2006; 355:1048-1052



Σχιστοκύτταρα ή helmet cells

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

TTP πλην ιδιοπαθών και συγγενών μορφών

Κύηση

Μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού οστών

HIV λοίμωξη

Κακοήθεια

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Αυτοάνοσα νοσήματα

Κακοήθης υπέρταση

Φάρμακα (quinine, κυτταροστατικά, ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ανοσοκατασταλτικά)

- Ενδοθηλιακή βλάβη από τοξίνες που προκαλεί απελευθέρωση μεγάλων πολυμερών του vWF και μείωση απελευθέρωσης της προσταγλανδίνης-I₂ που είναι ισχυρός ανασταλτής της συσσώρευσης των PLTs
- Δραστικότητα ADAMTS-13 φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη

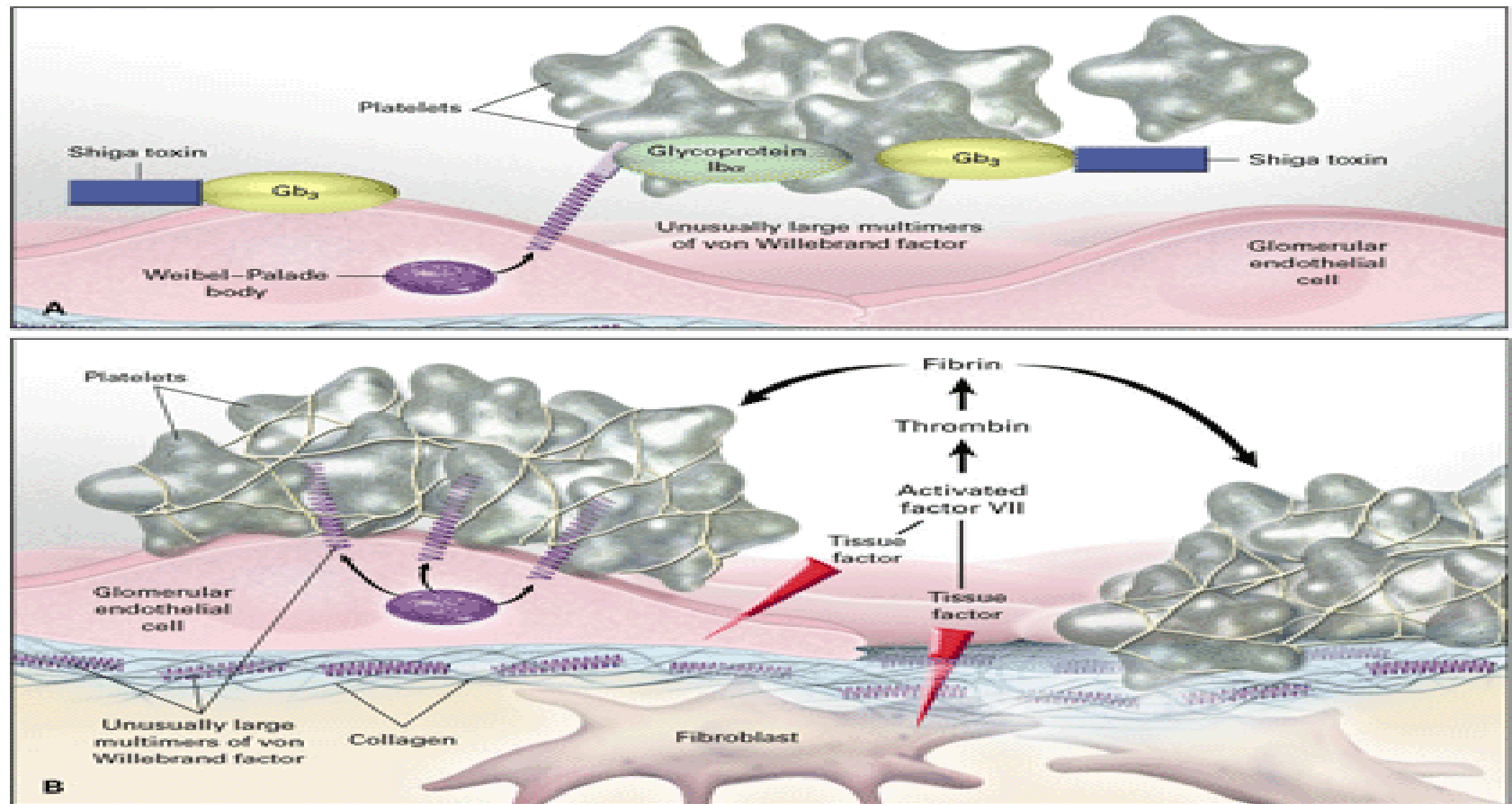
Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (haemolytic uremic syndrome, HUS)



TMA διαταραχή	Μηχανισμός	Ιστοπαθολογικό εύρημα
1) HUS κλασσικό (80-90%) 2) HUS οικογενές (5-10%)	1) Ενδοθηλιακή βλάβη από τοξίνη Shiga (παιδιά) 2) Ανεπάρκεια παράγοντα H και ενεργοποίηση συμπληρώματος	Θρόμβοι αιμοπεταλίων και ινικής κυρίως στους νεφρούς
Δευτεροπαθές HUS (5%)	Ενδοθηλιακή βλάβη από τους ίδιους παράγοντες που προκαλούν και TTP	Θρόμβοι στη νεφρική και συστηματική κυκλοφορία

HUS και τοξίνη Shiga (Εξωτοξίνη που κωδικοποιείται από βακτηριοφαγικό DNA (E. Coli O157:H7) ή το DNA της S. Dysenteriae

Blood 2010;115:1500-1511

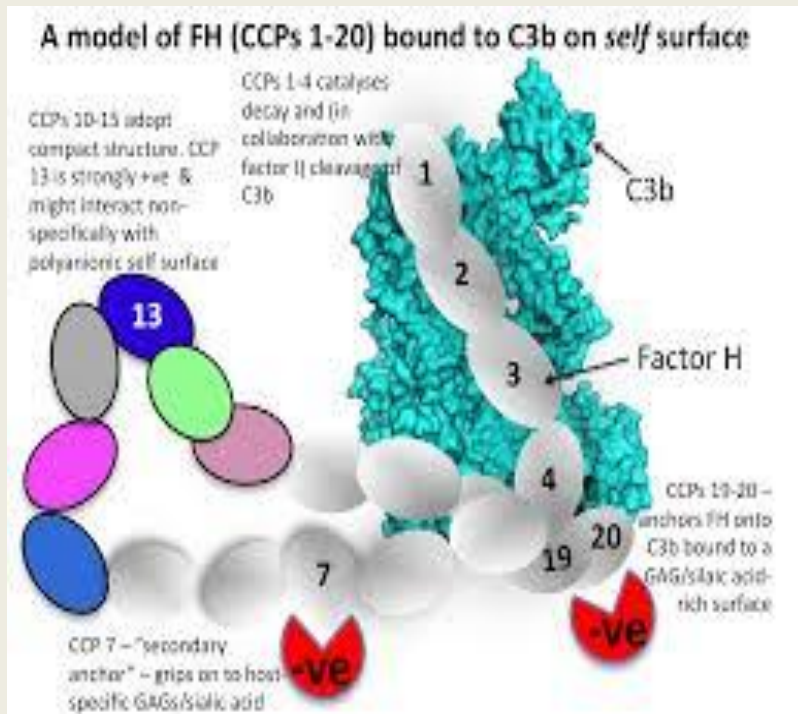


Οικογενές HUS και παράγοντας Η:

Προστασία των κυττάρων από βλάβη μέσω της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος .
Προάγει την αδρανοποίηση του C3β από τον παράγοντα 1 (ανασταλτής C3β)

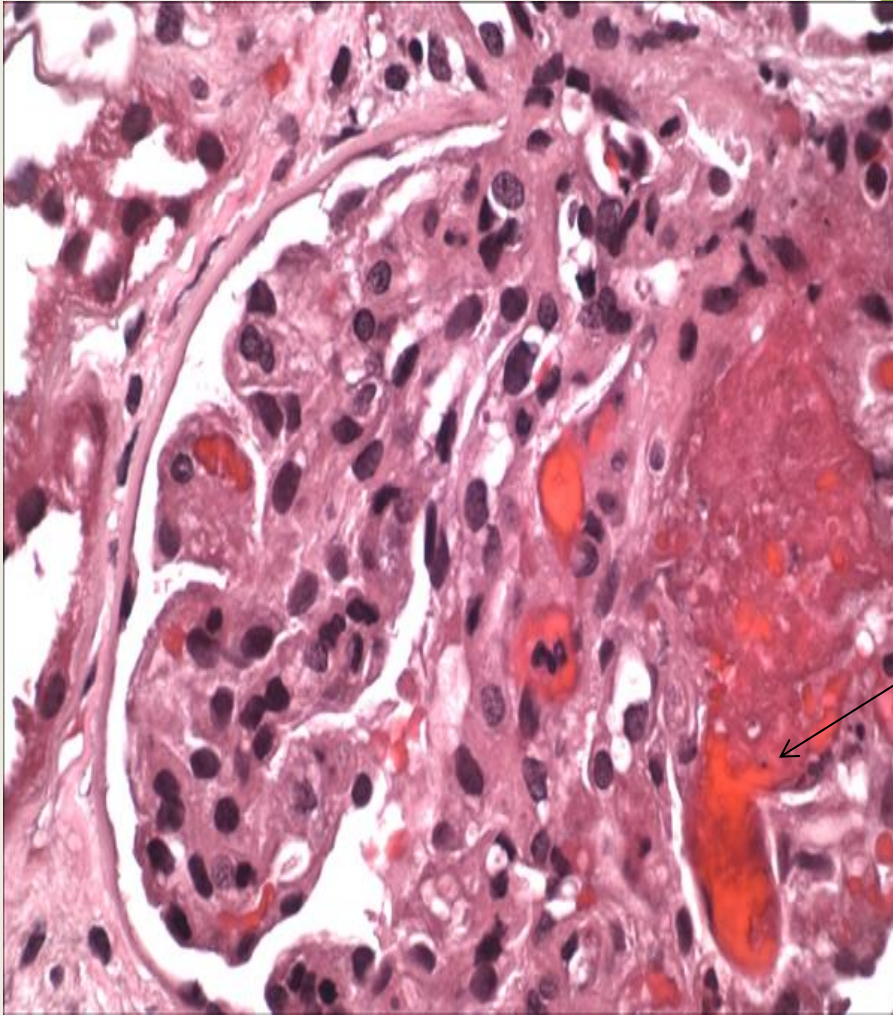
Παράγοντας Η

Έλλειψη του παράγοντα Η



- Άναρχη δράση του C3
- Βλάβη νεφρικών σπειραμάτων μέσω αντισωμάτων ή ανοσοσυμπλεγμάτων
- Απόπτωση ενδοθηλίου
- Αποκάλυψη υπενδοθηλίου
- Συσσώρευση αιμοπεταλίων
- Τοπική έκθεση ιστικού παράγοντα
- Σύνδεση και ενεργοποίηση FVII
- Γένεση θρομβίνης και σχηματισμός πολυμερών ινικής

HUS και σπειραματοτριχοειδική ενδοθηλίωση



- Δημιουργία θρόμβων αιμοπεταλίων και ινικής ως αποτέλεσμα ενδοθηλιακής βλάβης

HUS



Κλινική εικόνα

- Εμπύρετο
- Συμπτώματα από το αναπνευστικό ή το ΓΕΣ
- Κοιλιακό άλγος
- Ενδαγγειακή αιμόλυση
- Αρτηριακή υπέρταση

Εργαστηριακά ευρήματα

- Μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση
- Αναιμία
- Θρομβοπενία
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

ΜΟΡΦΗ ΤΜΑ		
	HUS	TTP
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ		
1. Αιμολυτική αναιμία	100	100
2. Θρομβοπενία	60	94
3. Νευρολογική σημειολογία	15	90
4. Πυρετός	21	50
5. Ανουρική ΟΝΑ	98	2
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ		
Μέση τιμή Αιμοπεταλίων	95.000	35.000
Κρεατινίνη	4.1	1.8
Δραστικότητα ADAMTS1-13 < 5%	13	89
Αντισώματα κατά ADAMTS-13	0	51

Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (Disseminated Intravascular Coagulation (DIC))

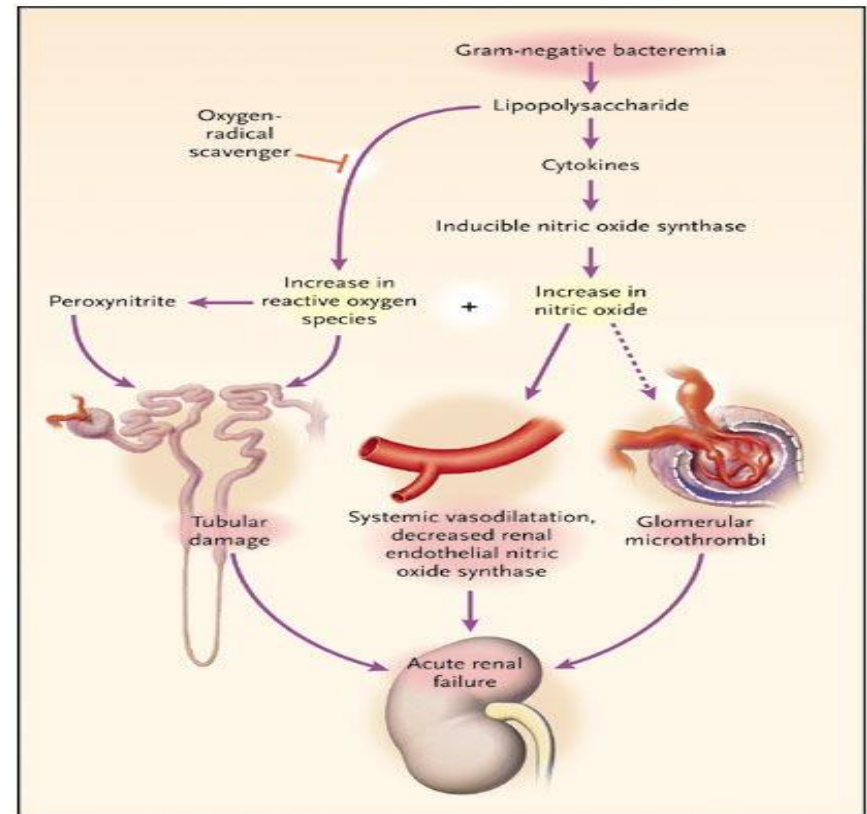
- Αποτελεί επίκτητη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από συστηματική ενδαγγειακή ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης
- Αν και είναι κυρίως θρομβωτική διαδικασία, προκαλεί τόσο θρομβώσεις (αρχικά) όσο και αιμορραγίες (τελικά)
- Παρατηρείται περίπου στο 1% των νοσηλευόμενων ασθενών
- Η θνητότητα κυμαίνεται από 40-80% και σχετίζεται με την υποκείμενη αιτιολογική διαταραχή

Καταστάσεις που σχετίζονται με DIC

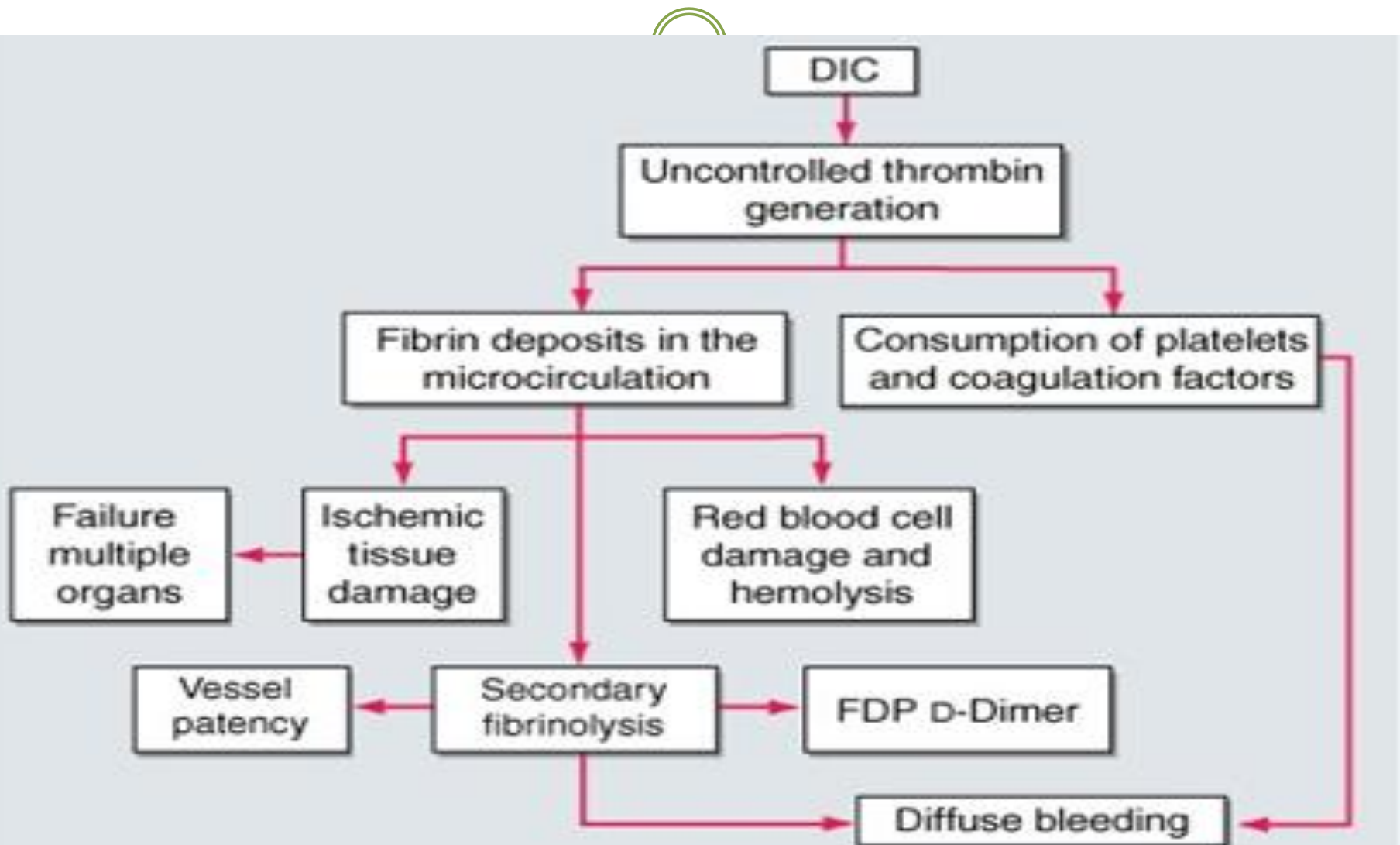
Αίτια

- Τραύμα
- Λοιμώξεις
- Μαιευτικές επιπλοκές (εκλαμψία, προδρομικός πλακούντας, εμβρυικός θάνατος)
- Κακοήθειες: AML, Ca πνεύμονα, ΓΕΣ, μαστού, προστάτη
- Εγκαύματα
- Αγγειίτιδες
- Ασύμβατη μετάγγιση
- Παγκρεατίτιδα
- Δείγμα φιδιού
- Μαζική αιμορραγία
- Μαζική μετάγγιση

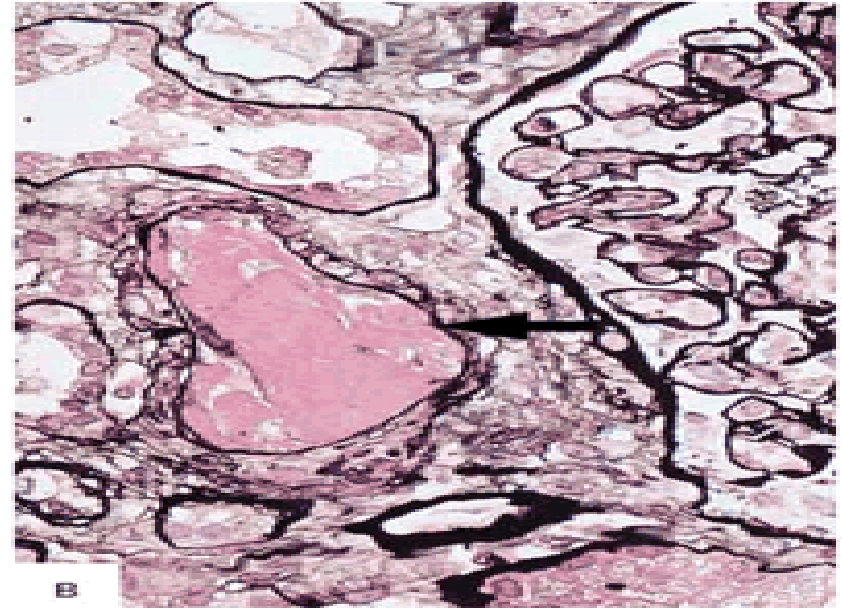
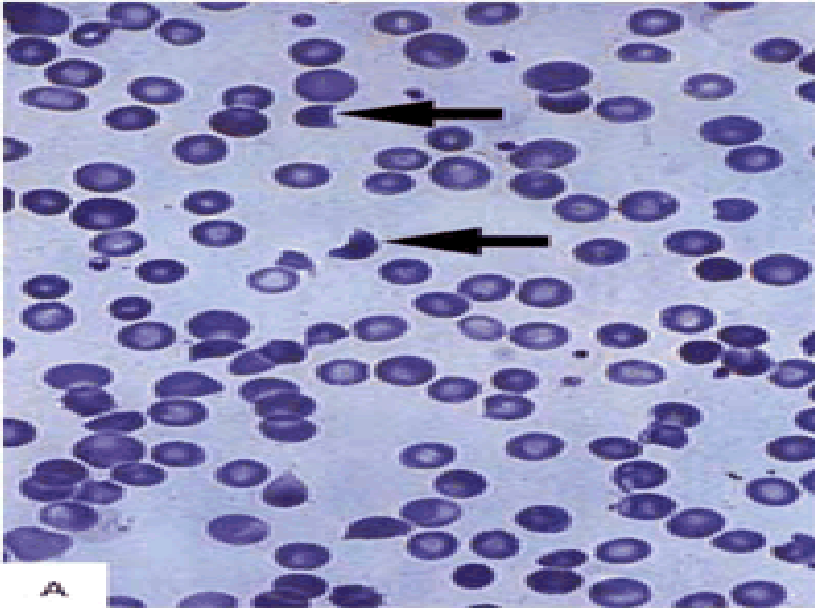
DIC και σήψη από Gram (-)



Καταρράκτης 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

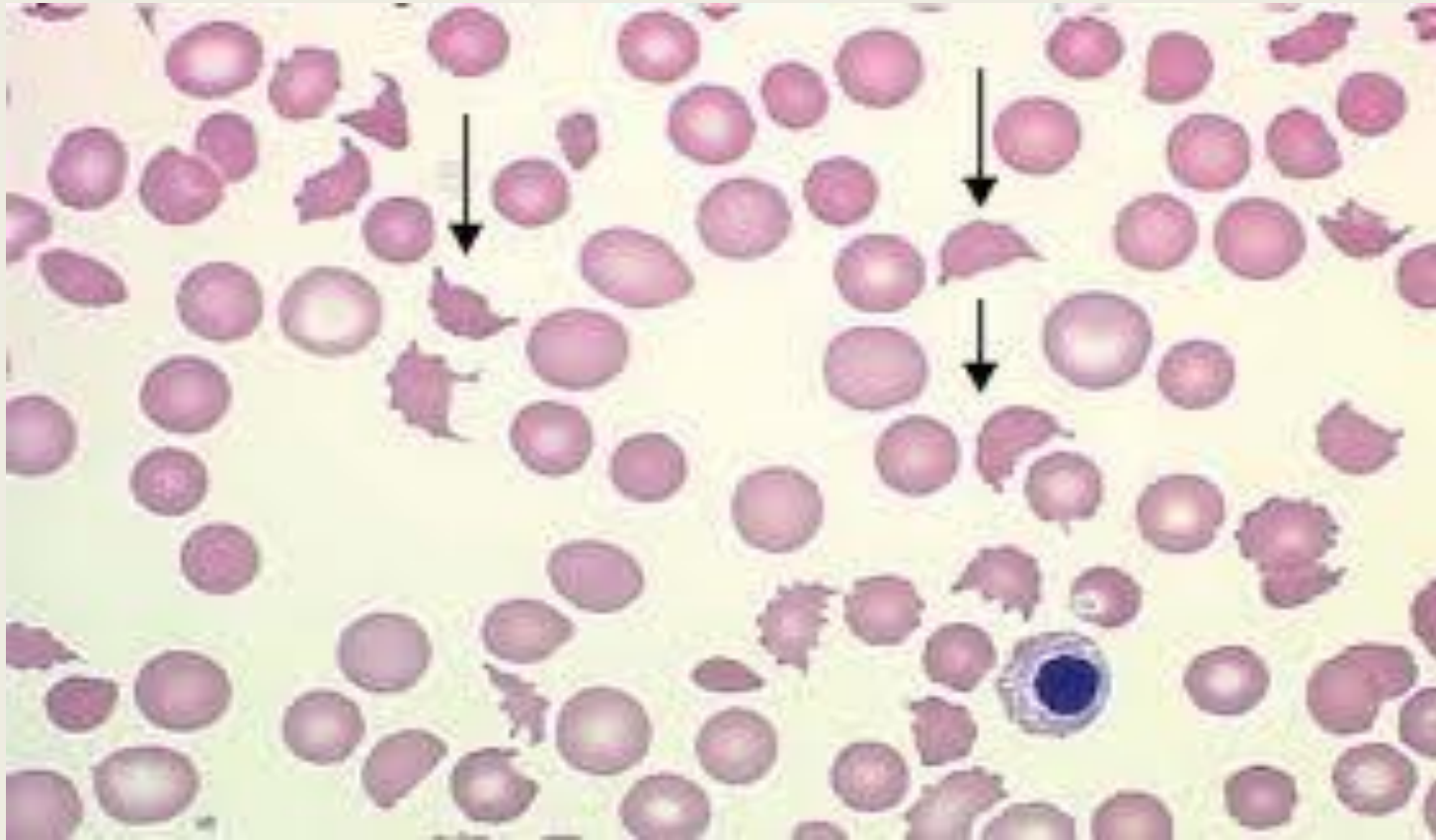
Στη **DIC** οι θρόμβοι περιέχουν ινική και όχι vWF, στην **TTP** αιμοπετάλια, vWF και ελάχιστη ή καθόλου ινική, στο **HUS** οι θρόμβοι περιέχουν αιμοπετάλια και ινική

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

Σχιστοκύτταρα, θρομβοπενία και παράταση χρόνων πήξης: DIC



Σχιστοκύτταρα, θρομβοπενία χωρίς παράταση χρόνων πήξης: TMA

