

# Αιμολυτικές Αναιμίες

*Έλενα Σολωμού*

*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας*

# Αναιμία

- **Αυξημένη καταστροφή RBC** → αιμολυτικές αναιμίες
- **Μειωμένη παραγωγή RBC** (ερυθροποίηση)  
→ π.χ. Σιδηροπενική, μεγαλοβλαστική, απλαστική αναιμία, αναιμία χρόνιας νόσου

## Αιμολυτικές αναιμίες (I):

- **Αιμοσφαιρινοπάθειες** (θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική, μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία)
- **Ασταθείς αιμοσφαιρίνες** (αυτ. επικρατ. μεταλλάξεις σε ένα αμινοξύ β αλυσίδας)
- **Διαταραχές μεμβράνης ερυθρών** π.χ. Συγγενής σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση, πυροποικιλοκυττάρωση
- Αιμοσφαιρίνες με διαταραχή στη **σύνδεση με το Οξυγόνο**

## Αιμολυτικές αναιμίες (II)

- Έλλειψη **G6PD**
- Αιμολυτικές αναιμίες με ανοσολογικό μηχανισμό (φάρμακα, αυτοάνοσα νοσήματα, ιοί, ιδιοπαθής)
- **Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία**
- **Λοιμώξεις** (πνευμονιόκοκκος, *Salmonella typhi*, *Enterococcus faecalis*, μυκόπλασμα)
- **Παράσιτα** (μαλάρια, babesiosis)
- **Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία** (μετάλλικες βαλβίδες)

## **Αναιμία από Μειωμένη Παραγωγή RBC (I)**

- **Σιδηροπενική αναιμία**
- **Μεγαλοβλαστική αναιμία**
- **Απλαστική αναιμία**
- **Αναιμία Χρονιας νόσου**
- **Χρονια νεφρική ανεπάρκεια**

## Αναιμία από Μειωμένη Παραγωγή RBC (II)

- Διαταραχές ενδοκρινών αδένων
- Υποσιτισμός
- Διήθηση μυελού
- Διαταραχές του μυελού που οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή RBC (συγγενής δυσερυθροποιητική αναιμία, αληθής απλασία ερυθράς σειράς)

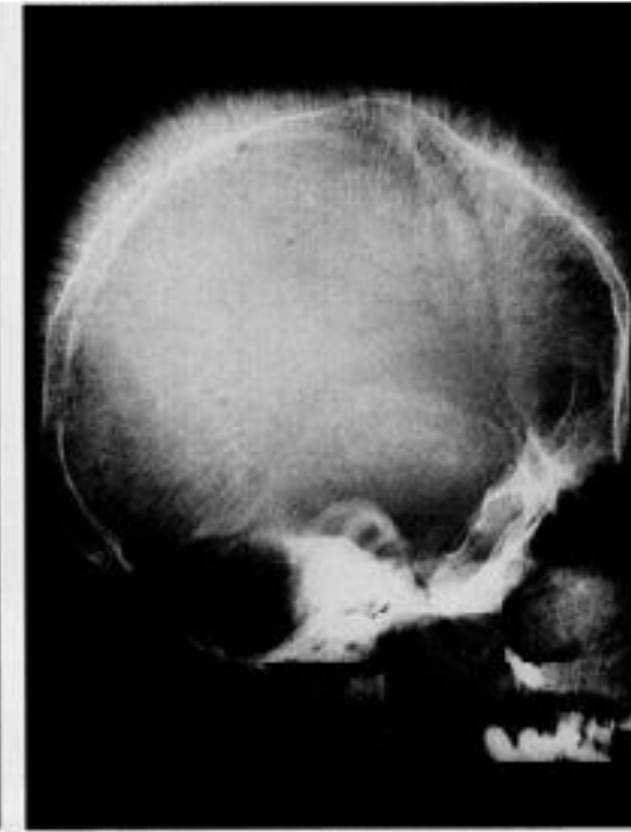
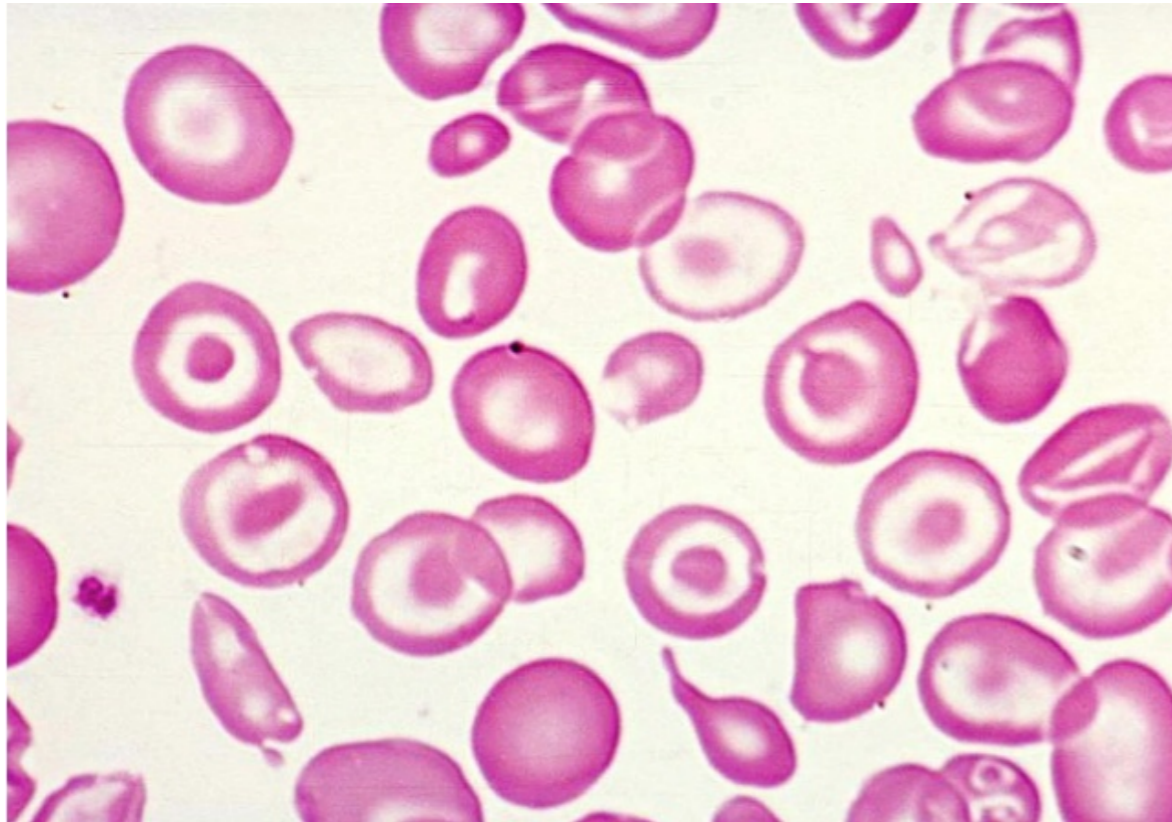
# Θαλασσαιμία

**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)
- Υπόχρωμη, μικροκυτταρική αναιμία, στοχοκύτταρα

Beta Thalassemia Major – bone changes

## β-θαλασσαιμία





## α-θαλασαιμία

- 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

**Table 8.11** The  $\alpha$ -thalassaemias

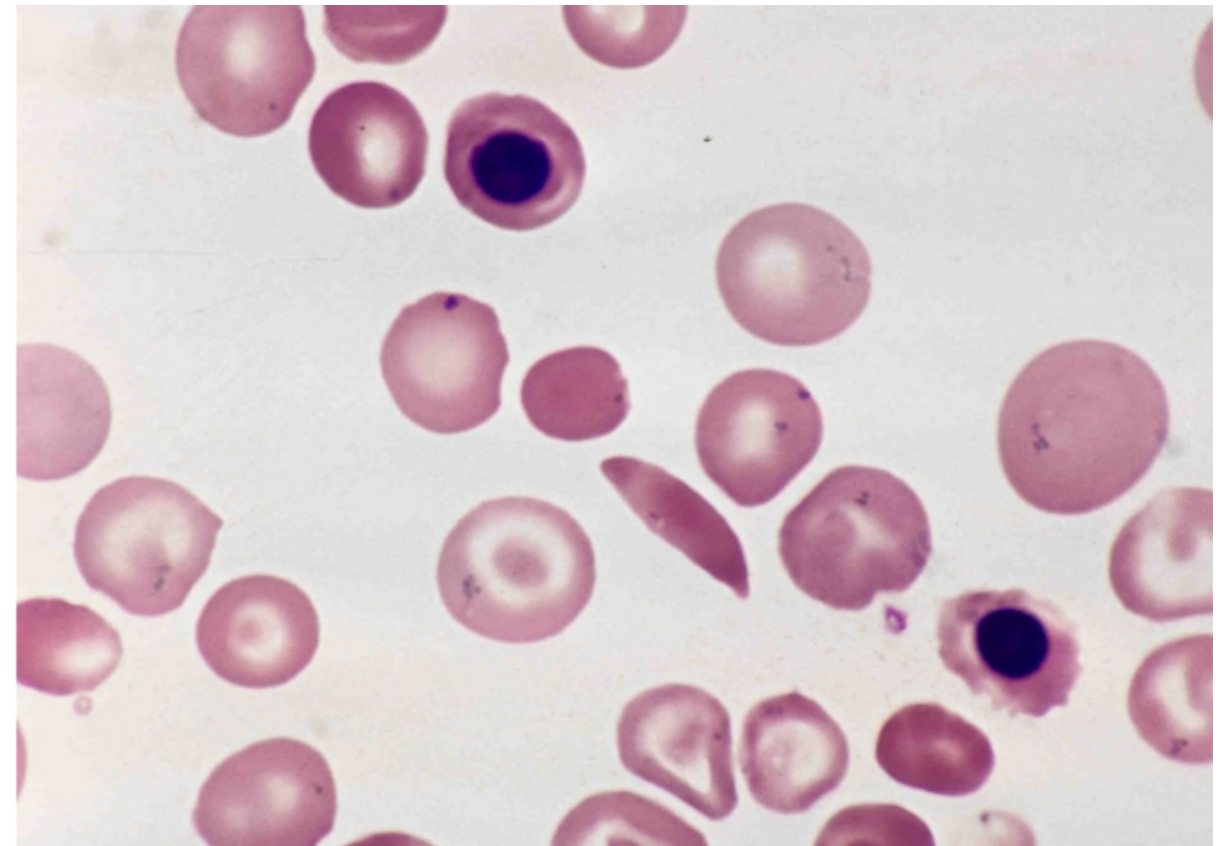
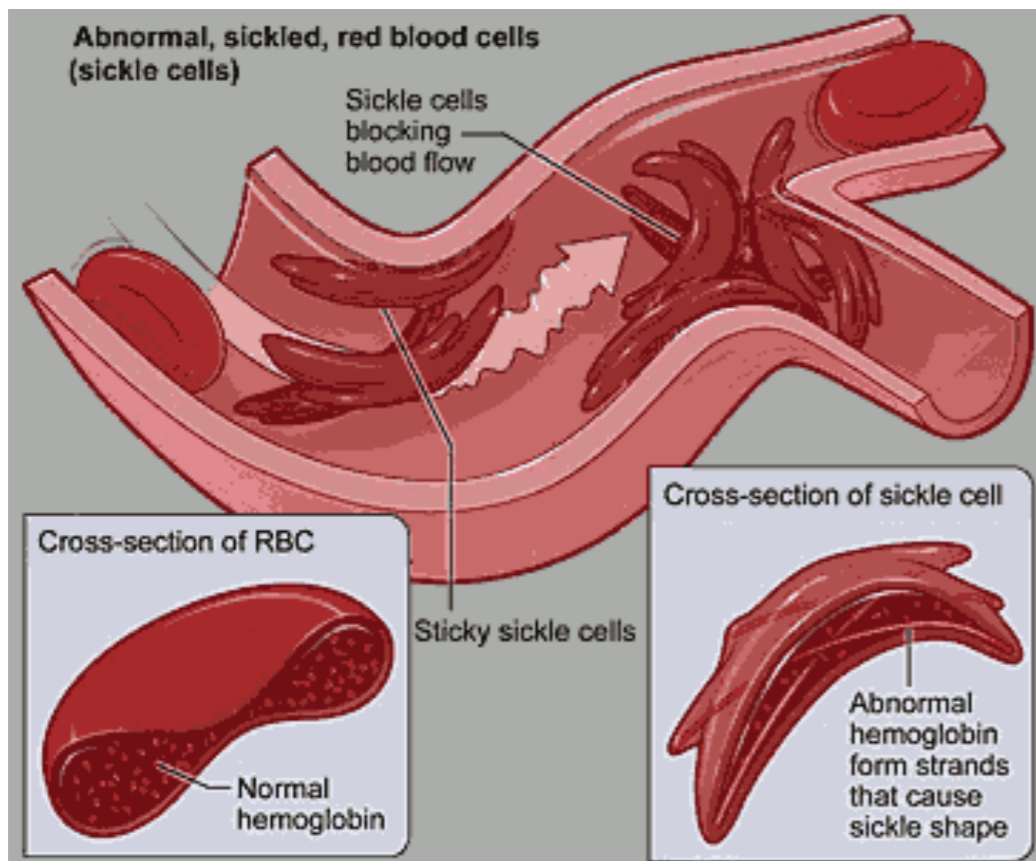
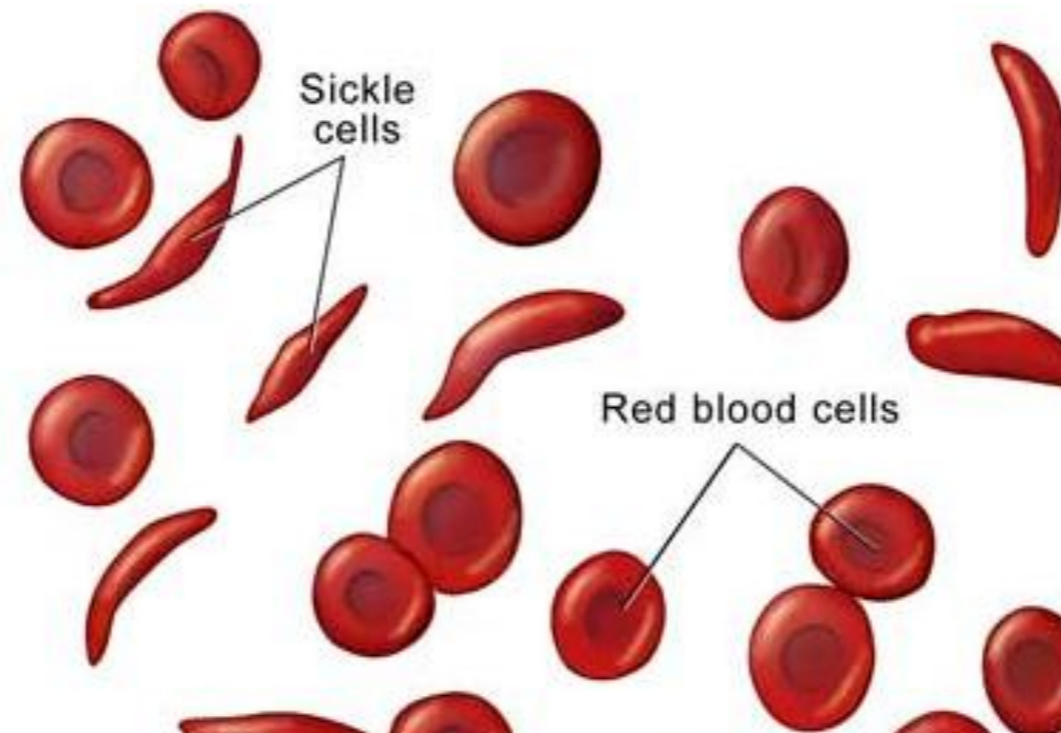
| <b>Number <math>\alpha</math>-globin genes deleted</b> | <b>Genotype</b>                             | <b>Haemoglobin type</b> | <b>Clinical picture</b>                   |
|--|---|-------------------------|---|
| 4  | $—/—$                                       | Hb Barts ( $\alpha_4$ ) | Hydrops fetalis                           |
| 3  | $—/-\alpha$                                 | HbH ( $\alpha_4$ )      | Moderately severe anaemia<br>Splenomegaly |
| 2  | $-\alpha/-\alpha$<br>or<br>$—/\alpha\alpha$ | HbA<br>Some HbH bodies  | Mild anaemia                              |
| 1  | $\alpha\alpha/-\alpha$                      | HbA                     | Very mild anaemia or no anaemia           |

The normal  $\alpha$ -globin genotype is  $\alpha\alpha/\alpha\alpha$  (i.e. 4  $\alpha$ -globin genes present).

## Δρεπανοκυτταρική αναιμία

- Μετάλλαξη στο κωδικόνιο 6 της β-αλυσίδας (βαλίνη αντικαθιστά το γλουταμινικό, β6 Glu→ Val)
- HbS: Σε αφυδάτωση ή πτώση της μερικής τάσης O<sub>2</sub>→ 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, καρδια, νεφρά, δέρμα, μάτια)

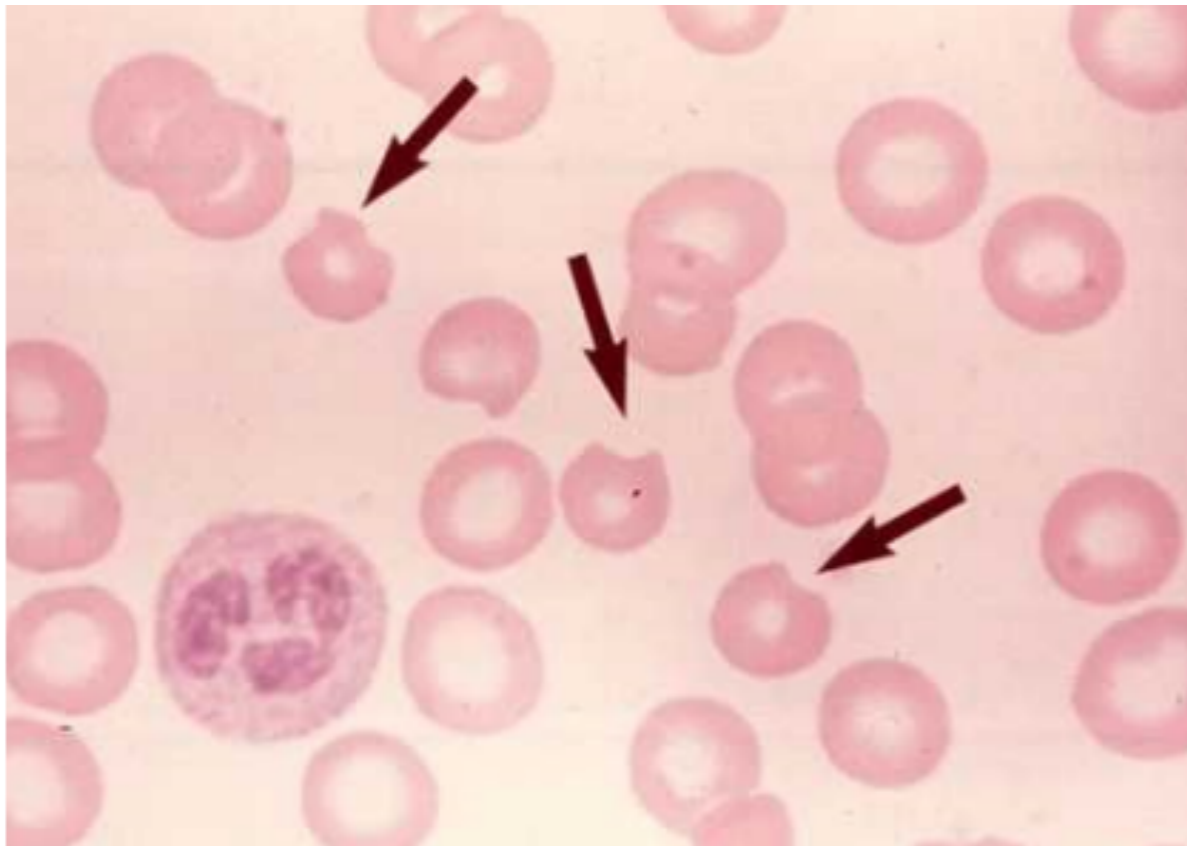
# Δρεπανοκυτταρική αναιμία



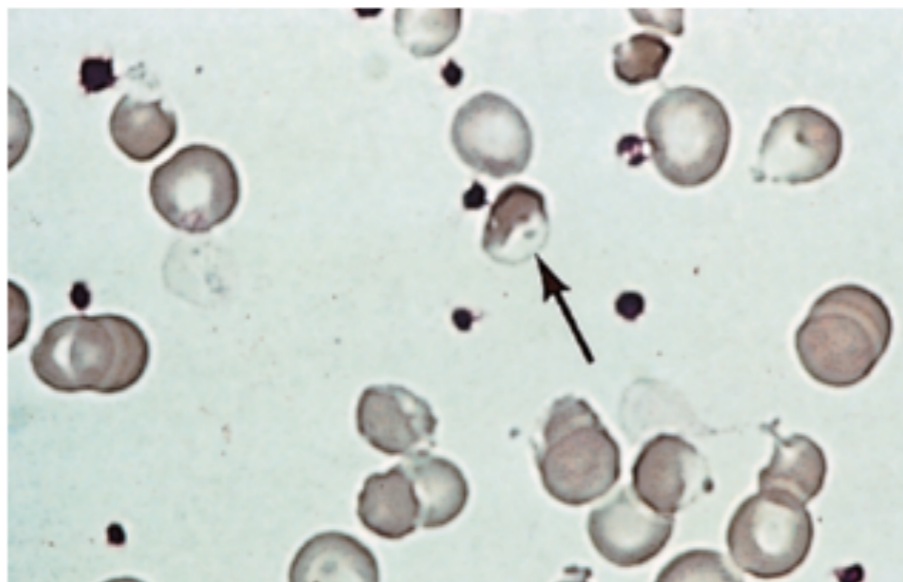
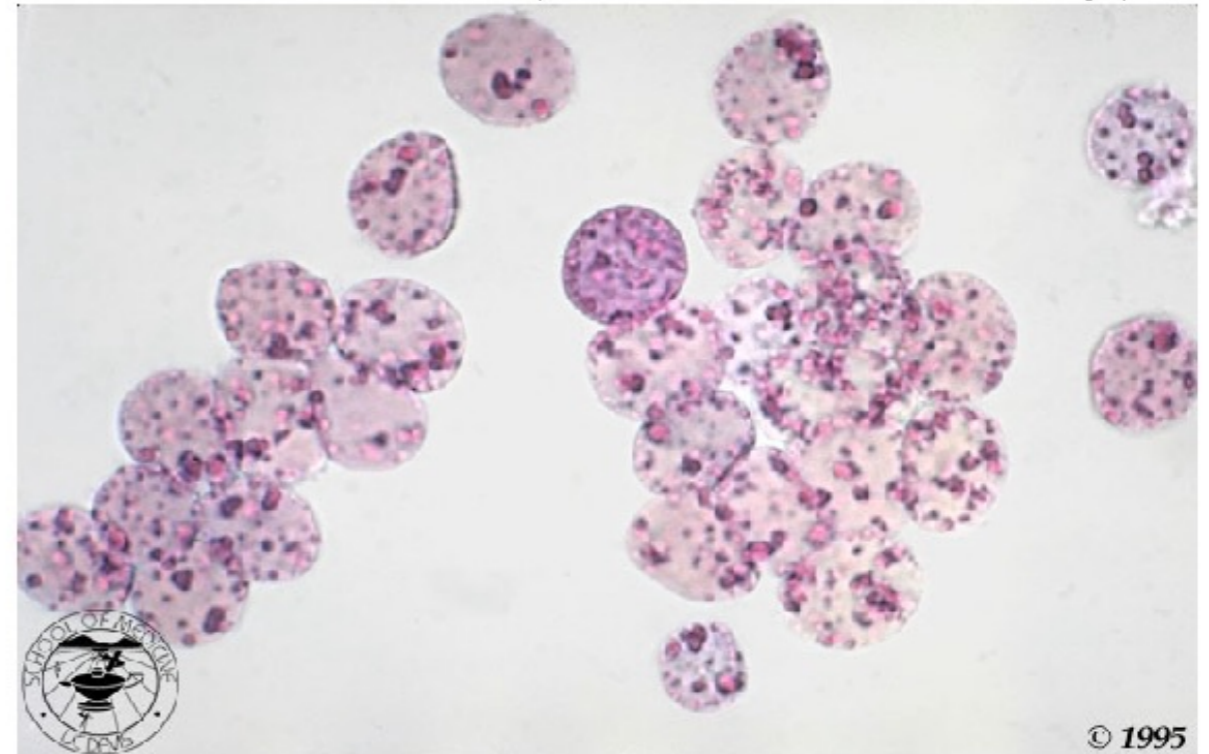
## Έλλειψη G6PD:

- Το γονίδιο για τη G6PD βρίσκεται στο X χρωμόσωμα
- Η πιο συχνή διαταραχή του μεταβολισμού των RBC
- G6PD def → ↓NADPH → ↓reduced glutathione → free radicals-RBC susceptible to oxidation of Hgb
- Δεν υπάρχει αιμόλυση φυσιολογικά. Φάρμακα, ή άλλος παράγοντας (λοίμωξη) → οξύ αιμολυτικό επεισόδιο → ενδαγγειακή αιμόλυση
- Φάρμακα: ναφθαλίνη, σουλφαμεθοξαζόλη, νιτροφουραντοίνη,...)

## Έλλειψη G6PD



## Heinz Bodies (G6PD Deficiency)



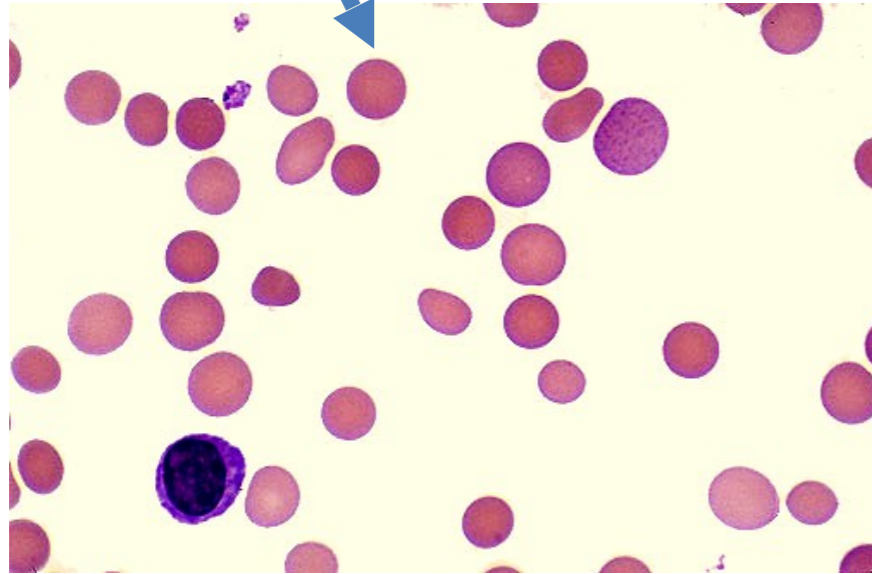
**Heinz Bodies:**  
**Μετουσιωμένη αιμοσφαιρίνη**

# Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία

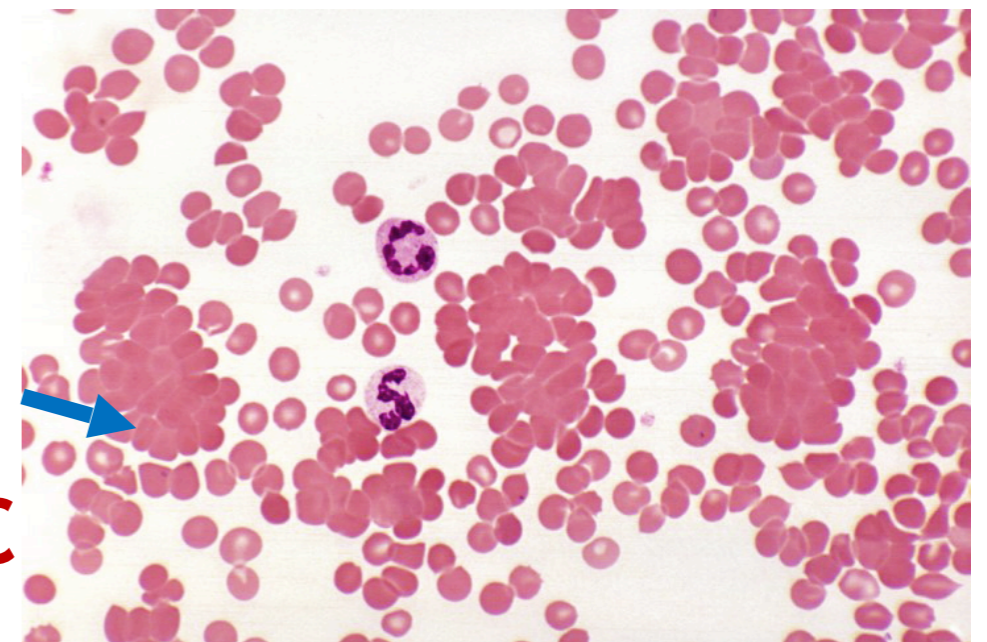
- Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ)
- Θερμού τύπου: IgG: Φαγοκυττάρωση στο σπλήνα: **σφαιροκυττάρωση**
- Ψυχρού τύπου: IgM/συμπλήρωμα: ενδαγγειακή αιμόλυση: **συγκόλληση**
- Λεμφοπερπλαστικά Νοσήματα
- Ιογενείς λοιμώξεις
- Φάρμακα (mefenamic acid, cephalosporins, penicillin, erythromycin, omeprazole, diclofenac, ibuprofen, ranitidine, insuline....)

# Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία

- Θερμού τύπου: IgG: Φαγοκυττάρωση στο σπλήνα:  
σφαιροκυττάρωση



Ψυχρού τύπου: IgM/  
συμπλήρωμα: ενδαγγειακή  
αιμόλυση: **συγκολλήσεις RBC**





## Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)

- Σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο PIG-A στο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο → έλλειψη GPI-linked πρωτεϊνών (CD55, CD59.....)
- Ενδοαγγειακή αιμόλυση
- Θρομβώσεις
- Απλασία Μυελού

# Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)

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



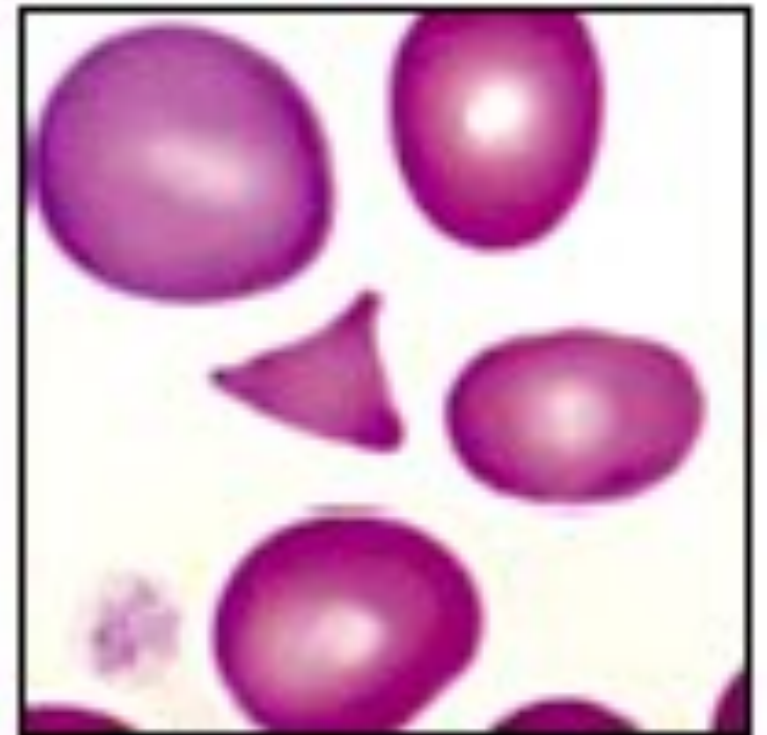
# Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία

- Θρομβώσεις συχνά σε ασυνήθεις θέσεις (π.χ. Budd-Chiari)
- Απλασία Μυελού
- Αναιμία
- Πνευμονική υπέρταση
- Έντονη κόπωση
- Κοιλιακό άλγος

# Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία

Μηχανικό τραύμα λόγω:

- **Πρόσθετων βαλβίδων**
- Στένωσης ή απόφραξης της κυκλοφορίας
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Κακοήθης υπέρταση
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
- Ουραιμικό - αιμολυτικό σύνδρομο
- Διάχυτος καρκίνος
- **Σχιστοκύτταρα**



Schistocyte

## **Αναιμία στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια**

- **Μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης**
- **Ουραιμικές τοξίνες που καταστέλλουν το μυελό**
- **Σιδηροπενία**
- **Μειωμένος χρόνος ζωής των RBC**
- **Απώλεια αίματος (ΓΕΣ, αγγειοδυσπλασίες....)**

# Ενδοκρινικές Διαταραχές

- Υποθυρεοειδισμός
- Υποφυσιακή Ανεπάρκεια
- Υπερπαραθυρεοειδισμός

## Υποθρεψία:

- Παρατεταμένη υποθρεψία: νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική αναιμία
- Νευρική ανορεξία: gelatinous transformation of the BM → νέκρωση μυελού
- Έλλειψη χαλκού, Βιτ Α, Β6, Ε

# Αιμολυτικές Αναιμίες

- Οι αιμολυτικές αναιμίες οφείλονται στην αυξημένη καταστροφή των RBC
- Ο χρόνος ζωής των RBC είναι μειωμένος
- Η καταστροφή των RBC γίνεται από τα μακροφάγα στο μυελό, στο ήπαρ και σπλήνα

# Αιτια Αιμόλυσης

- Συγγενή αίτια
  - Συγγενής σφαιροκυττάρωση
  - Συγγενής ελλειπτοκυττάρωση
  - Αιμοσφαιρινοπάθειες
  - Μεταβολικές διαταραχές (G6PD def, Pyruvate kinase def, Pyrimidine kinase def)



- **Ανοσολογικός μηχανισμός**

- Αυτοάνοσα αίτια (θερμού και ψυχρού τύπου)
- Αλλοάνοσα (μετά από μεταμόσχευση, αιμολυτική αντίδραση νεογνού, αιμόλυση μετά από μετάγγιση)
- Φάρμακα

- **Μή άνοσος μηχανισμός**

- Επίκτητες διαταραχές μεμβράνης ερυθρών
- ΡΝΗ
- Προσθετικές βαλβίδες
- Αιμοσφαιρινουρία μετά από βάδιση
- Δευτεροπαθώς μετά από νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια
- Άλλα αίτια

- **Άλλα αίτια**

- Λοιμώξεις (ελονοσία, μυκόπλασμα, *clostridium welchii*, σήψη)
- Φάρμακα ή άλλοι χημικοί παράγοντες
- Υπερσπληνισμός
- Εγκαύματα

**Table 8.8 Causes of haemolytic anaemia**

**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

**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

**Miscellaneous**

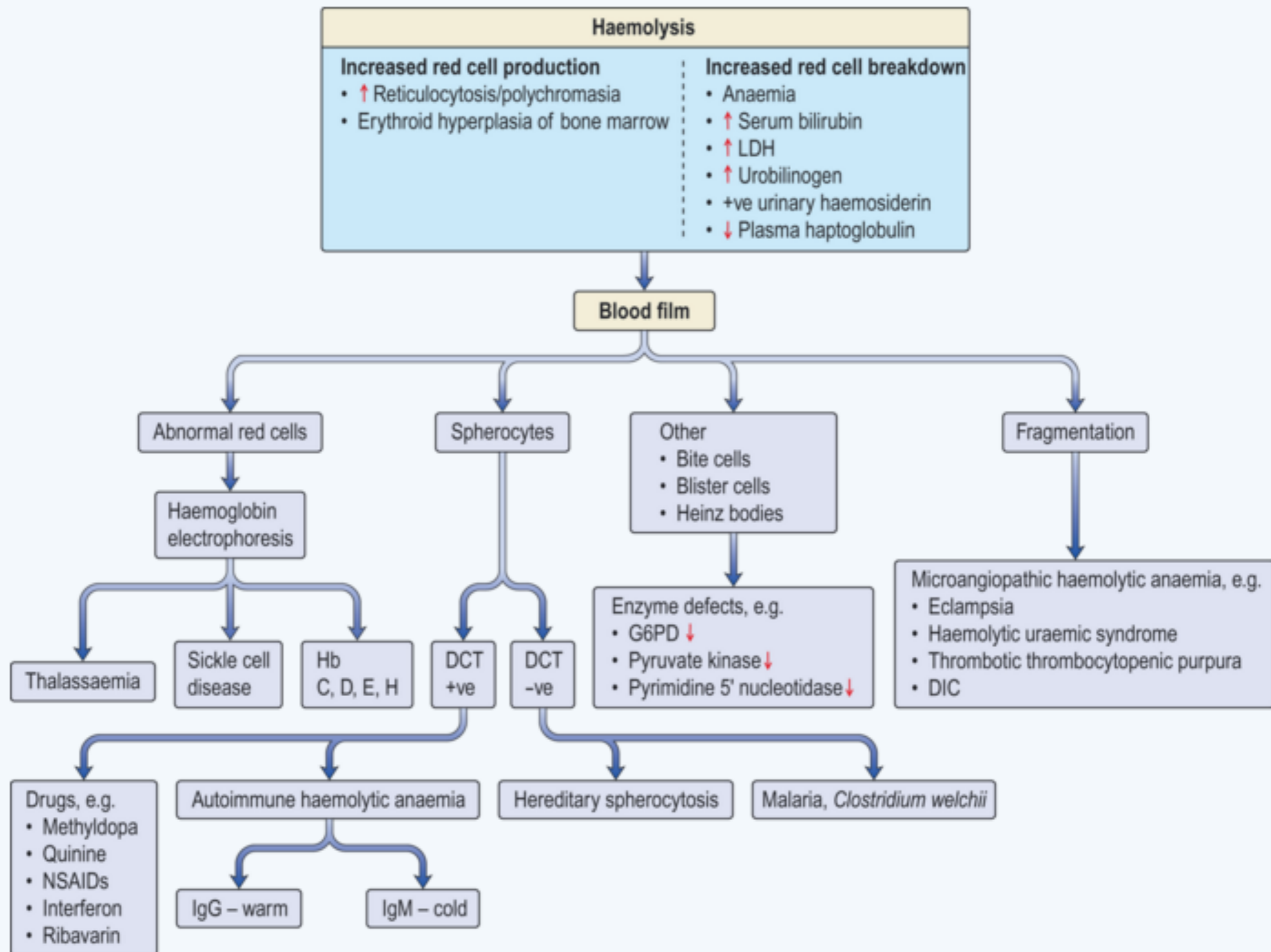
Infections, e.g. malaria, mycoplasma

*Clostridium welchii*, generalized sepsis

Drugs and chemicals causing damage to the red cell membrane or oxidative haemolysis

Hypersplenism

Burns



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

# Ενδοαγγειακή-Εξωαγγειακή αιμόλυση

- Εξωαγγειακή αιμόλυση

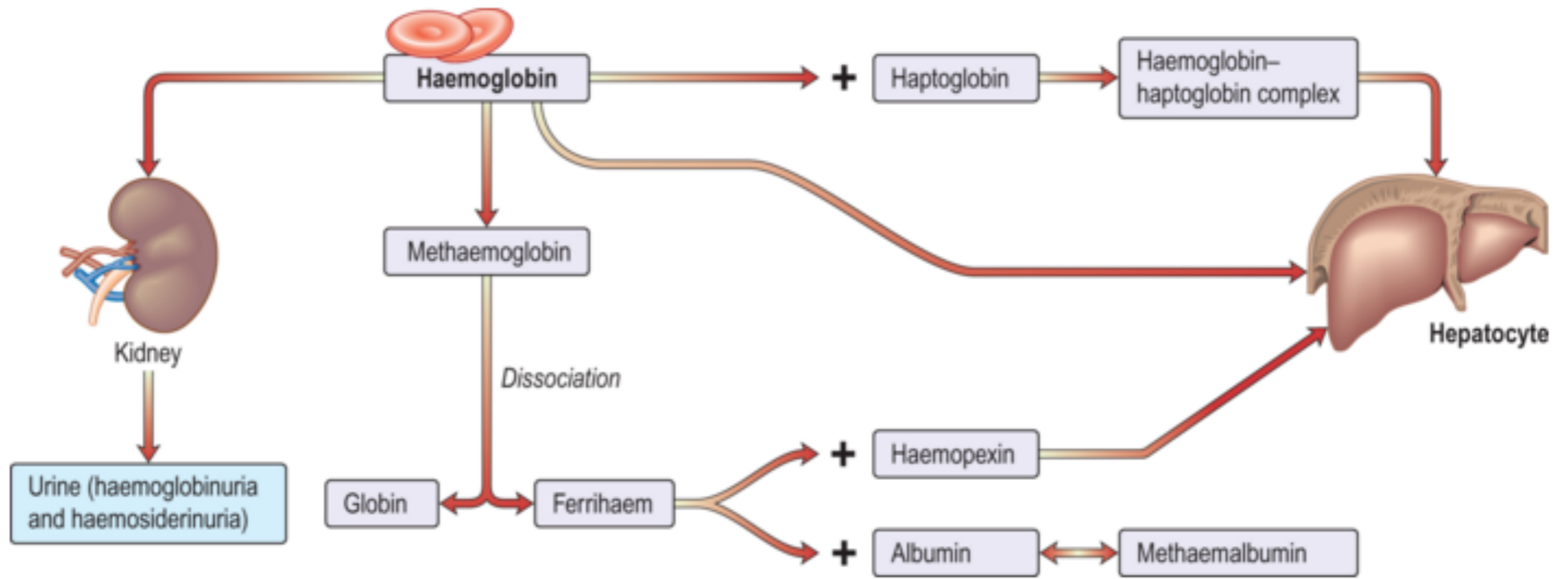
Στις περισσότερες περιπτώσεις η αιμόλυση είναι εξωαγγειακή. Τα ερυθρά απομακρύνονται από τη κυκλοφορία από τα μακροφάγα του ΔΕΣ, κυρίως στο σπλήνα

- Ενδοαγγειακή αιμόλυση

Όταν τα ερυθρά καταστρέφονται πολύ γρήγορα στη κυκλοφορία τότε απελευθερώνεται αιμοσφαιρίνη. Η αιμοσφαιρίνη αυτή συνδέεται στην αποσφαιρίνη. Αλλά ο ρυθμός καταστροφής των ερυθρών είναι μεγαλύτερος από το ρυθμό παραγωγής της αποσφαιρίνης, με αποτέλεσμα να υπάρχει επιπλέον ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στο πλάσμα.

Αυτή η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη φιλτράρεται από τα νεφρικά σωληνάρια και πάει στα ούρα. Στα ουροφόρα σωληνάρια η αιμοσφαιρίνη σπάει και βρίσκεται εκεί ως αιμοσιδηρίνη.

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



**Figure 8.17**  The fate of haemoglobin in the plasma following intravascular haemolysis.

# 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



# Κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες

- Χρόνιος και υποτροπιάζων χαρακτήρας
- Συνήθως θετικό κληρονομικό ιστορικό
- Χολολιθίαση σε παιδική / νεαρή ηλικία

Η αναιμία συσχετίζεται με

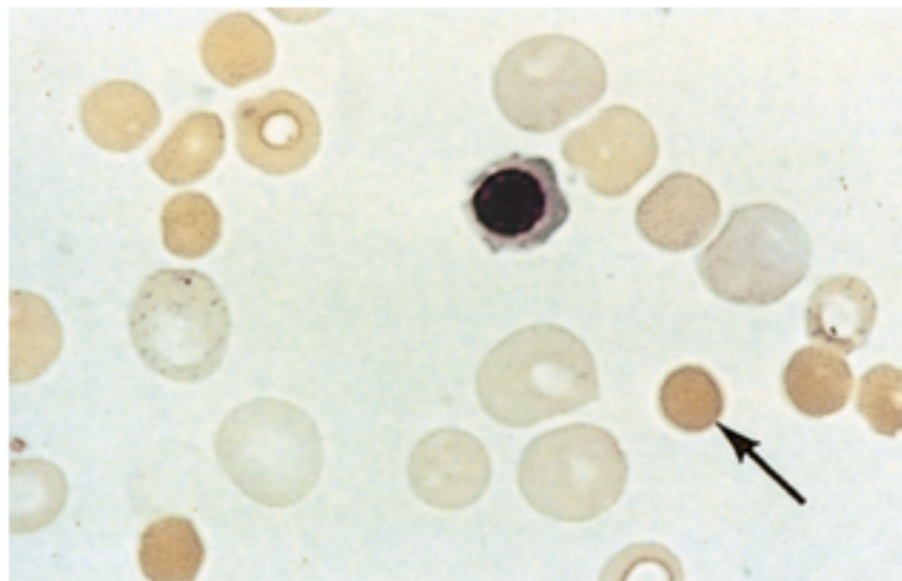
- τη βαρύτητα της αιμόλυσης
- τις εφεδρείες του μυελού των οστών

επιδεινώνεται

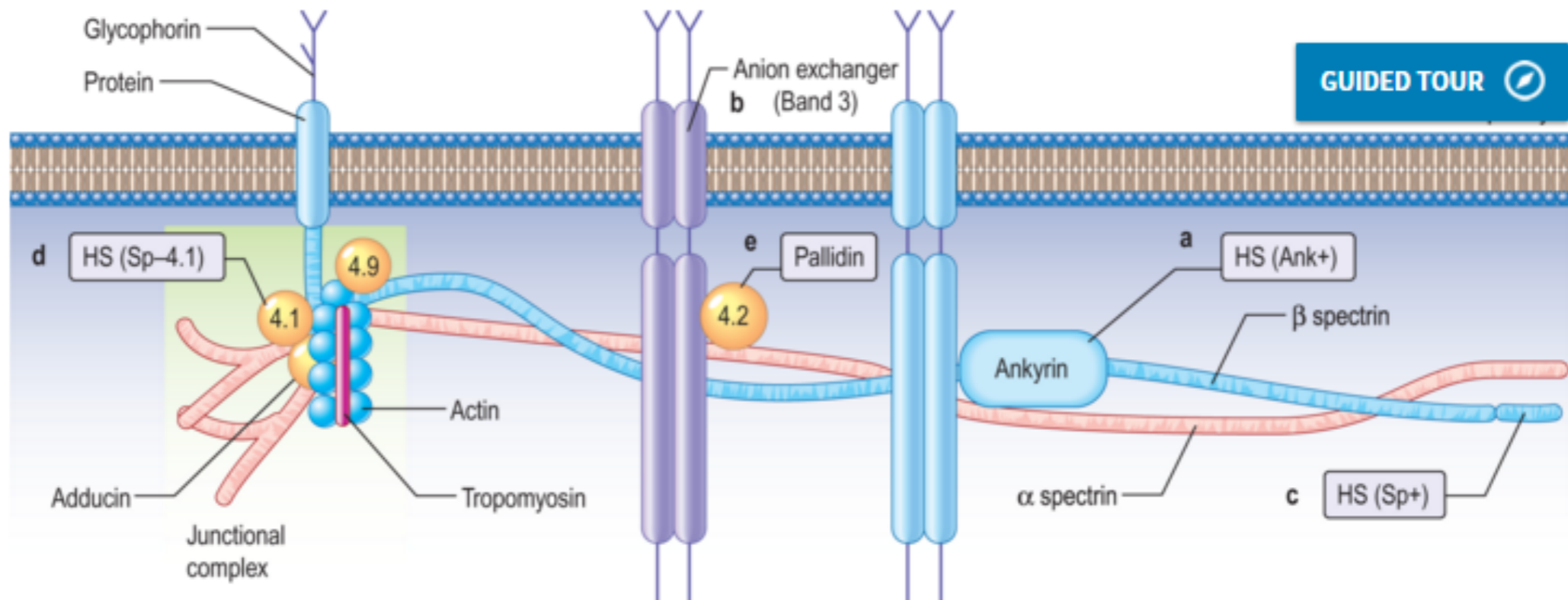
- στην κύηση
- μετά από ίωση
- απλαστική κρίση μετά από παρβοϊό (B19)

# Συγγενής αιμολυτικές αναιμίες

- Συγγενής Σφαιροκυττάρωση: Η πιο καλά χαρακτηρισμένη βλάβη που την προκαλεί είναι η έλλειψη της **σπεκτρίνης**, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και από έλλειψη και άλλων πρωτεϊνών της μεμβράνης



- Συγγενής ελλειπτοκυττάρωση: Τα ερυθρά έχουν σχήμα έλλειψης λόγω της έλλειψης της πρωτεΐνης 4.1 ή του συμπλόκου σπεκτρίνη/ακτίνη/4.1



# Συγγενής σφαιροκυττάρωση

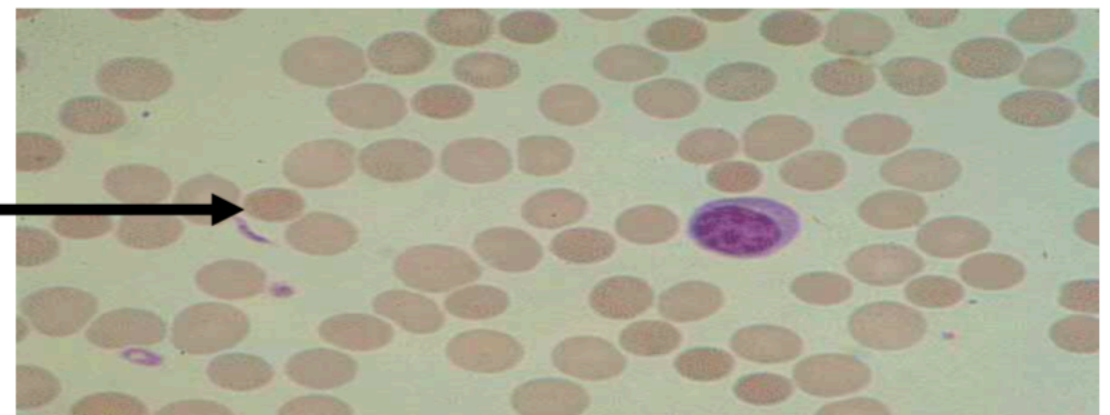
- Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1871
- 1:5000 γεννήσεις στην Β. Αμερική και Ευρώπη
- 1:2000 αιμοδότες: αυξημένη οσμωτική ευθραυστότητα
- αποτελεί μία ετερογενή ομάδα νοσημάτων, όσον αφορά την κλινική βαρύτητα  
την πρωτεϊνική έλλειψη  
την κληρονομικότητα:
  - **Κυρίαρχη αυτοσωματική** και σημειακές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

## 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*

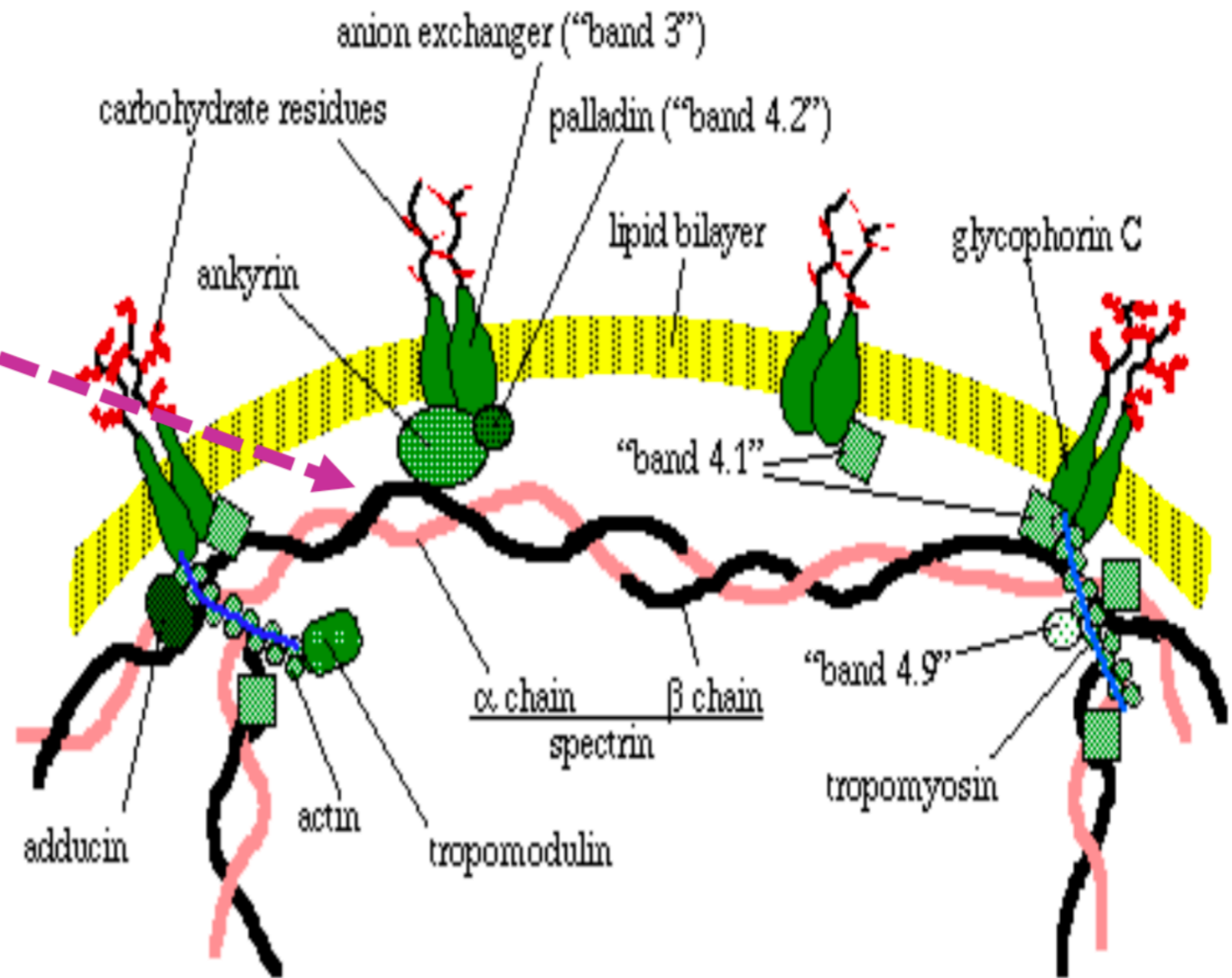
σφαιροκύτταρα



# Συγγενής σφαιροκυττάρωση

## Ανεπάρκεια ή Δυσλειτουργία

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



# 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 θετικού **άμεσου τεστ Coombs**, το οποίο 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  $37^{\circ}\text{C}$  ή σε πιο χαμηλές θερμοκρασίες αντίστοιχα ( $4^{\circ}\text{C}$ ).
- Στη θερμού τύπου τα αντισώματα συνήθως είναι *IgG*, ενώ η άμεση Coombs είναι θετική για *IgG* μόνο, για το συμπλήρωμα ή και για τα δύο.
- Στη ψυχρού τύπου ΑΙΗΑ, τα αντισώματα είναι συνήθως *IgM*. Συχνά απομακρύνονται από τα ερυθρά και αναγνωρίζονται ως C3d.

- Τα IgM ή IgG αντισώματα τα οποία 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**

**Table 8.14 Causes and major features of autoimmune haemolytic anaemias**

|  | <b>Warm</b>  | <b>Cold</b>   |
|--|--|---|
| 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<br>Chronic lymphocytic leukaemia<br>Lymphomas<br>Hodgkin's lymphoma<br>Carcinomas<br>Drugs, many including methyldopa, penicillins, cephalosporins, NSAIDs, quinine, interferon | Infections, e.g. infectious mononucleosis, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , other viral infections (rare)<br>Lymphomas<br>Paroxysmal cold haemoglobinuria (IgG) |

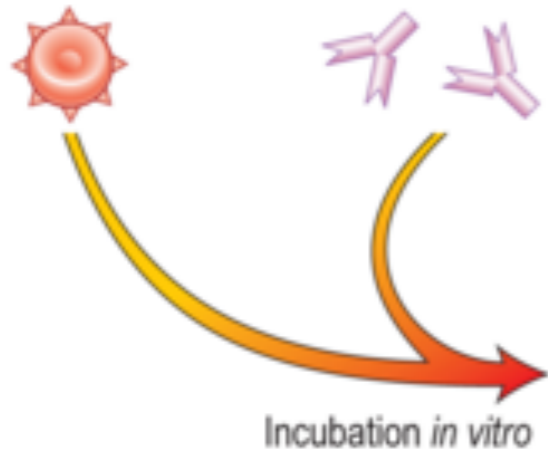
# Coombs' Test

## Indirect antiglobulin test

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

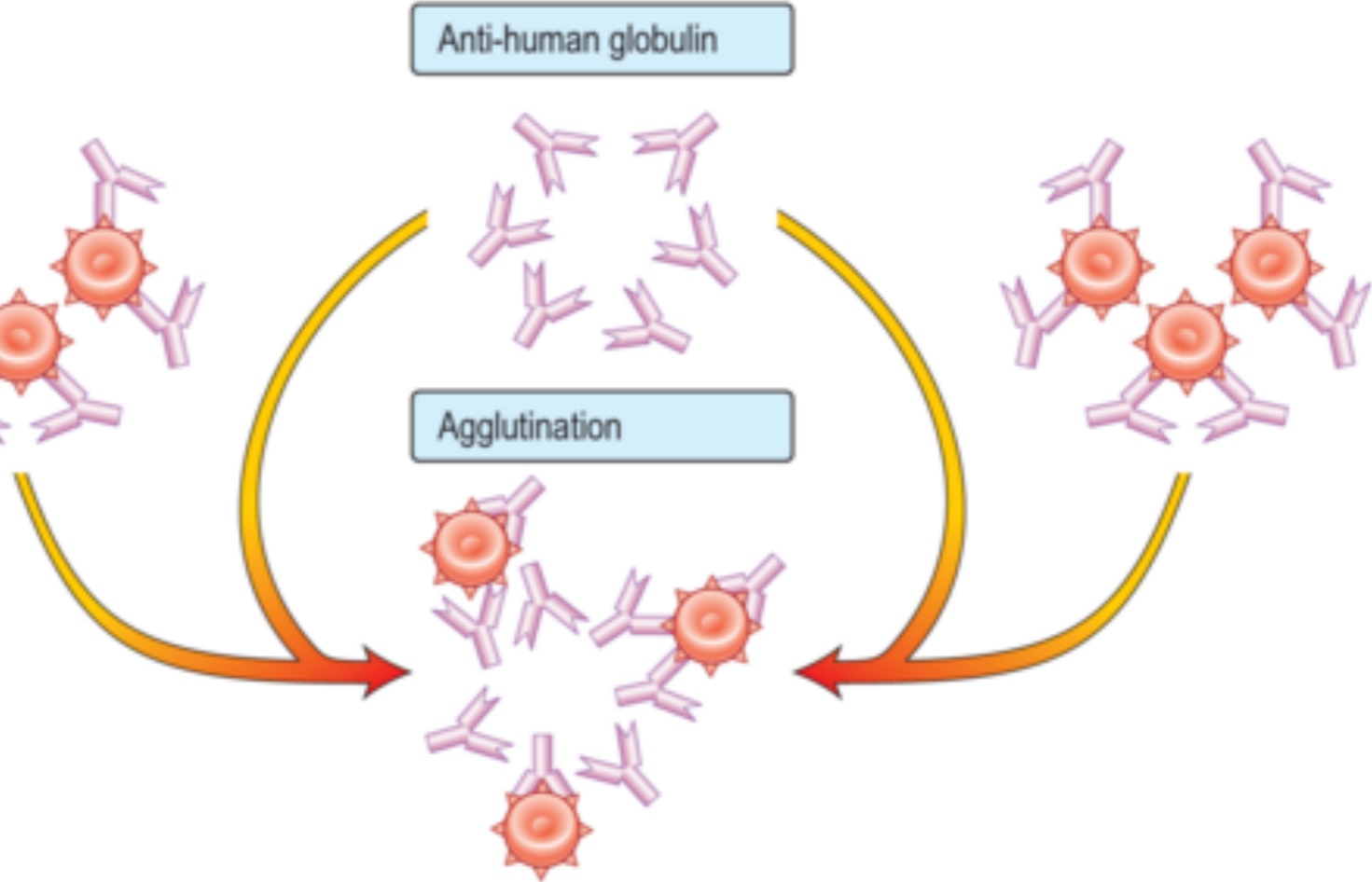
Normal RBC

Patient's serum/plasma



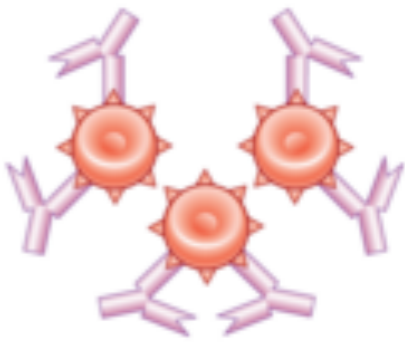
Anti-human globulin

Agglutination

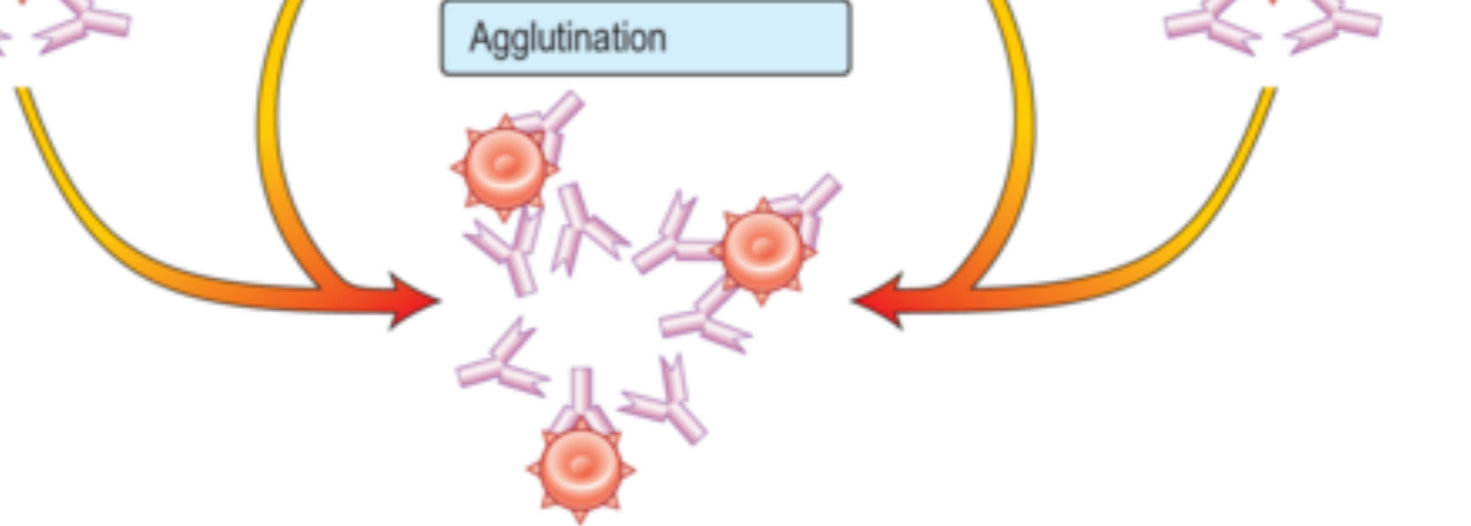


## Direct antiglobulin test

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

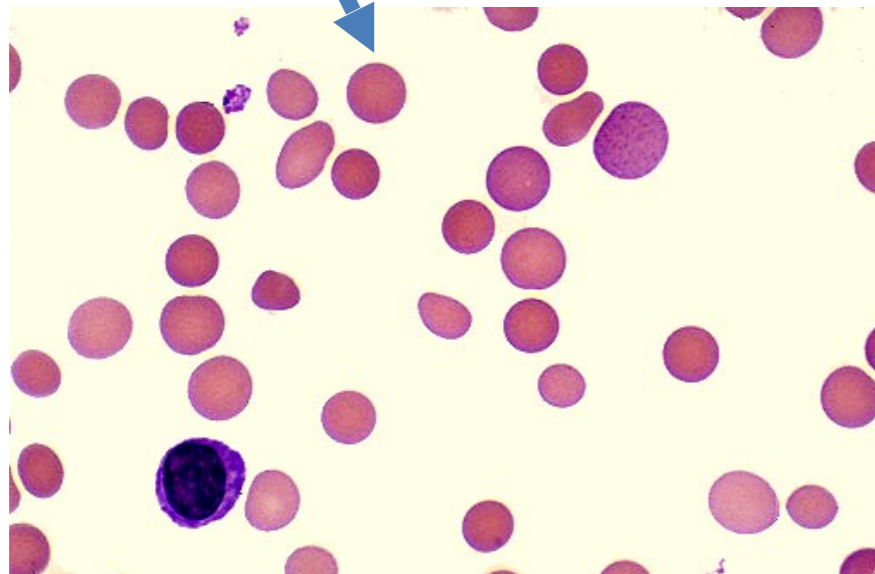


Agglutination

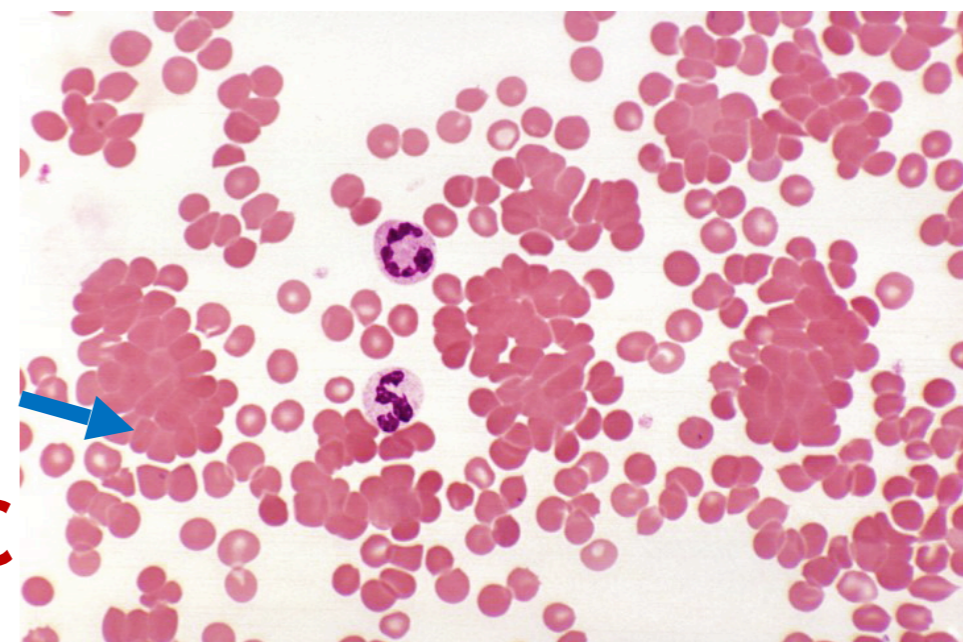


# Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία

- Θερμού τύπου: IgG: Φαγοκυττάρωση στο σπλήνα:  
σφαιροκυττάρωση

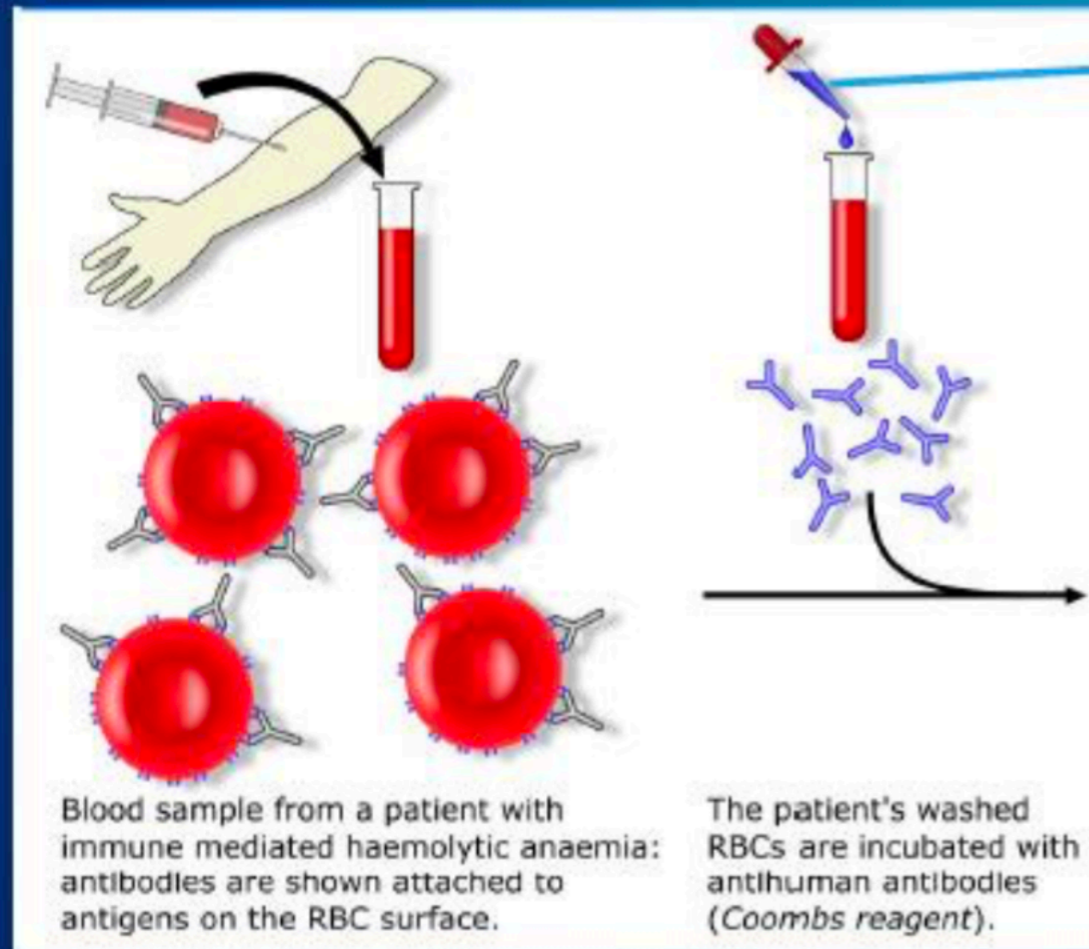


Ψυχρού τύπου: IgM/  
συμπλήρωμα: ενδαγγειακή  
αιμόλυση: **συγκολλήσεις RBC**



# 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

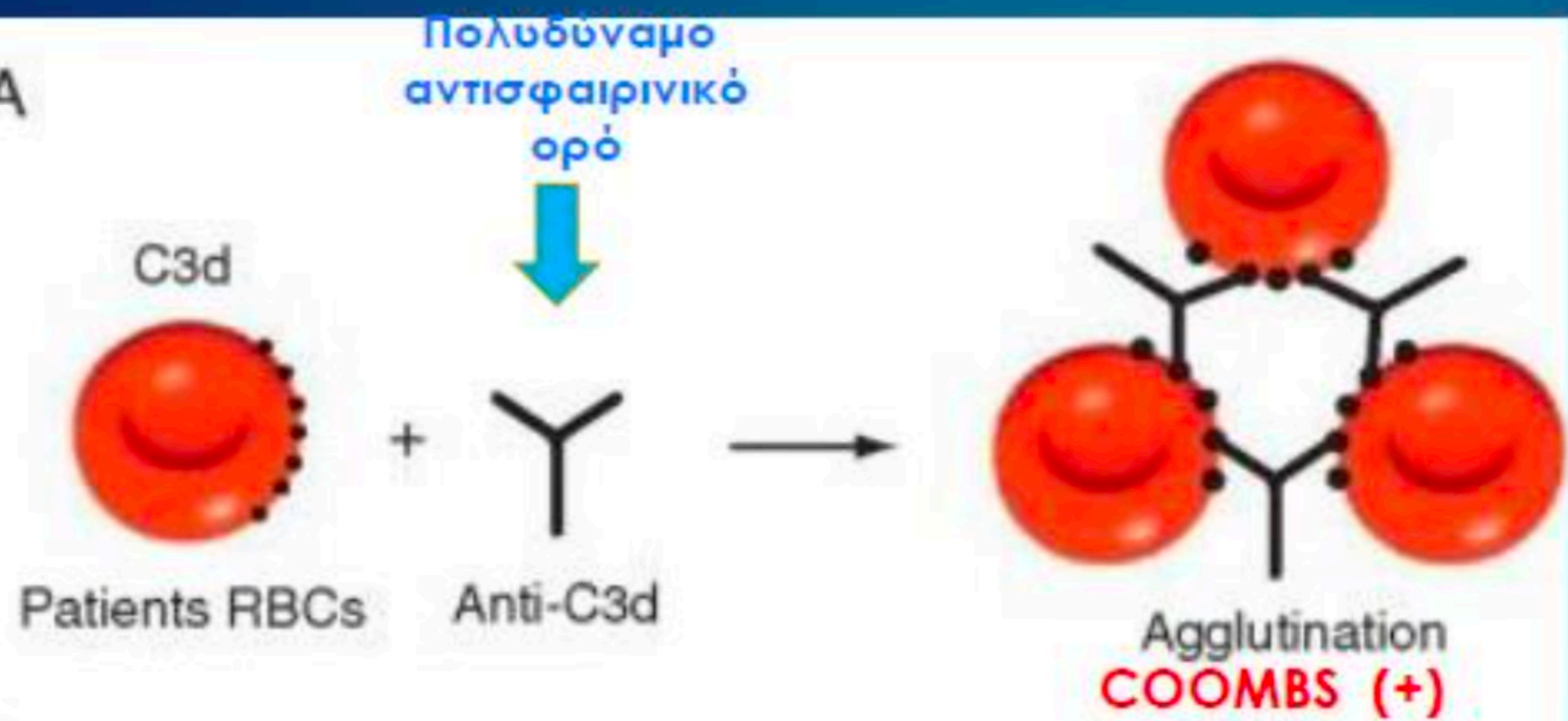


**AHG:** Anti Human Globulin  
ή Coombs reagent  
ή Πολυδύναμος ορός

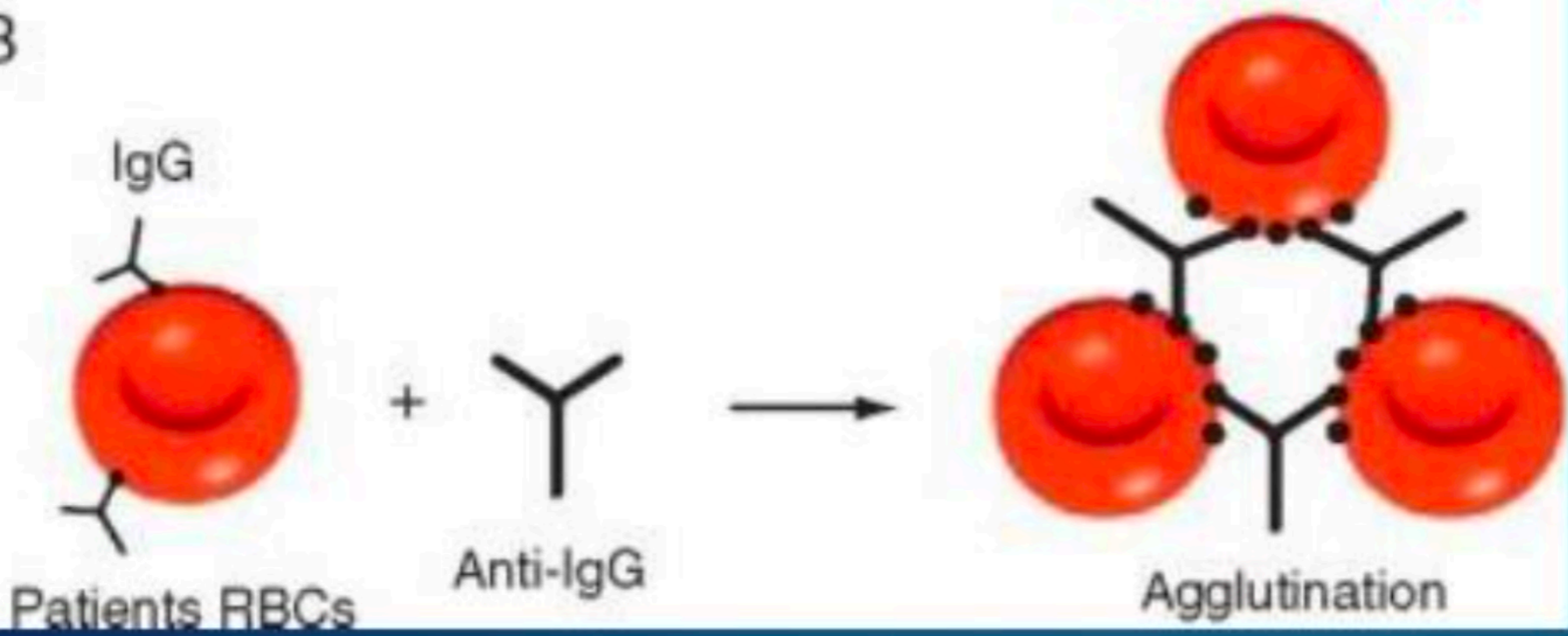
Αφού προηγηθεί πλύσιμο των ερυθρών του ασθενους x 3 φορές, προστίθεται ο πολυδύναμος ορός

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

A



B



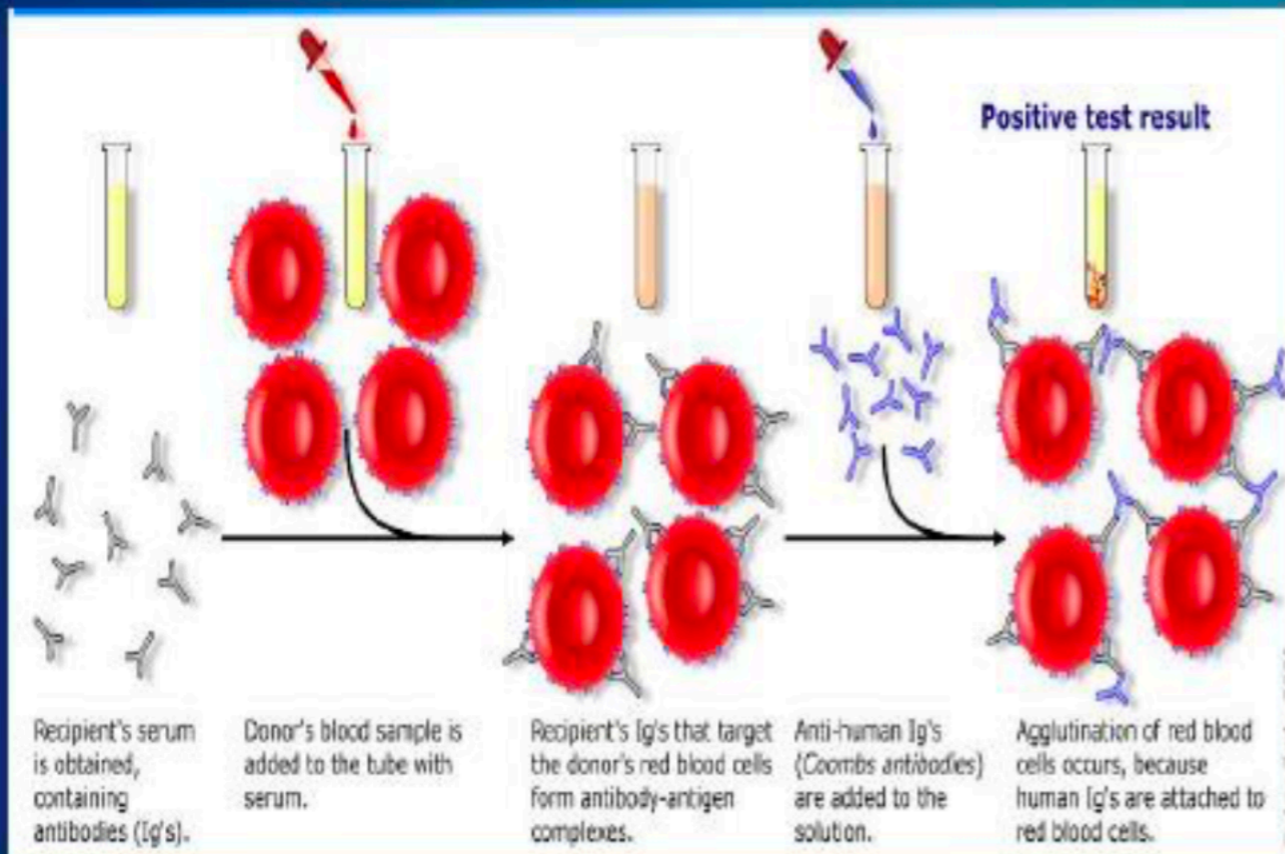
# Έμμεση Coombs

- Ανιχνεύει ελεύθερα αντισώματα (αυτο-/ αλλο-Abs) στον ορό του ασθενούς

Διαφορά αυτοαντισώματος - αλλοαντισώματος

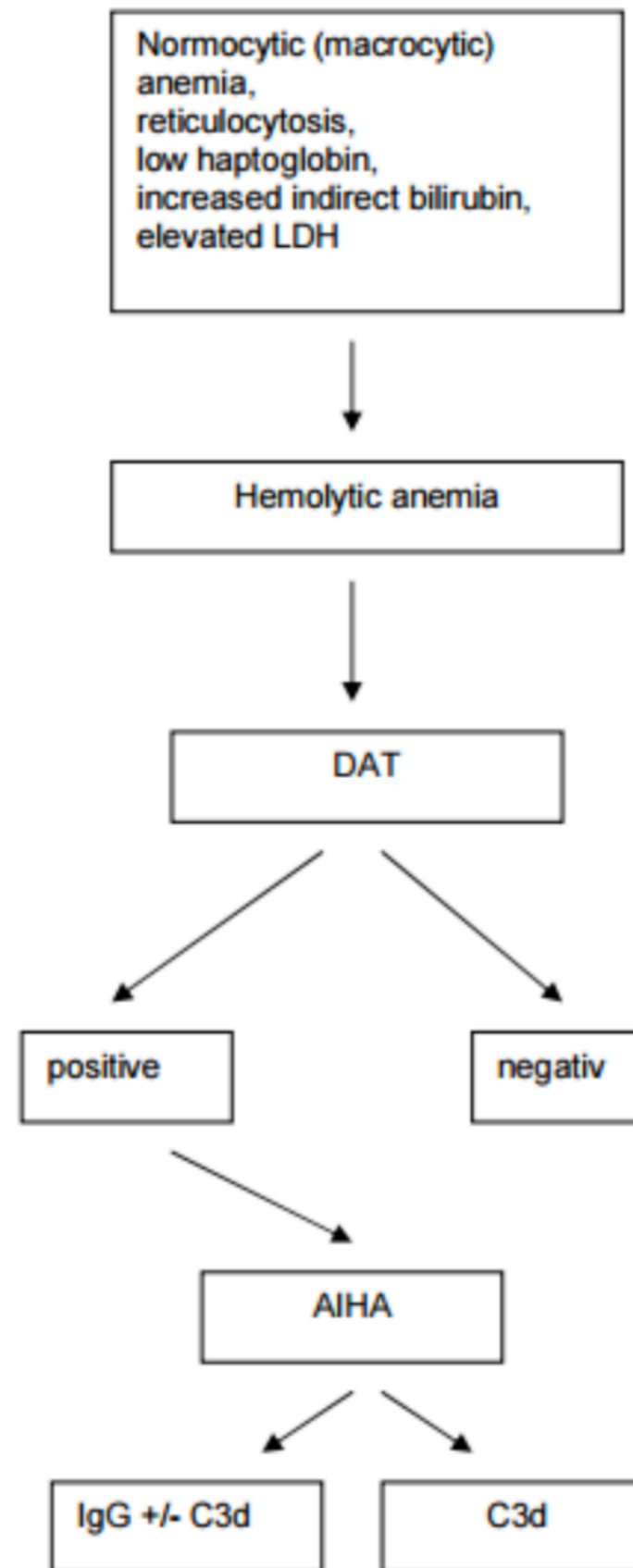
Στο 80% των ασθενών με ΑΑΑ τα αντιερυθροκυτταρικά αυτοαντισώματα ευρίσκονται και στον ορό των ασθενών και ανιχνεύονται με την έμμεση Coombs (Άμεση Coombs+, Έμμεση Coombs +)

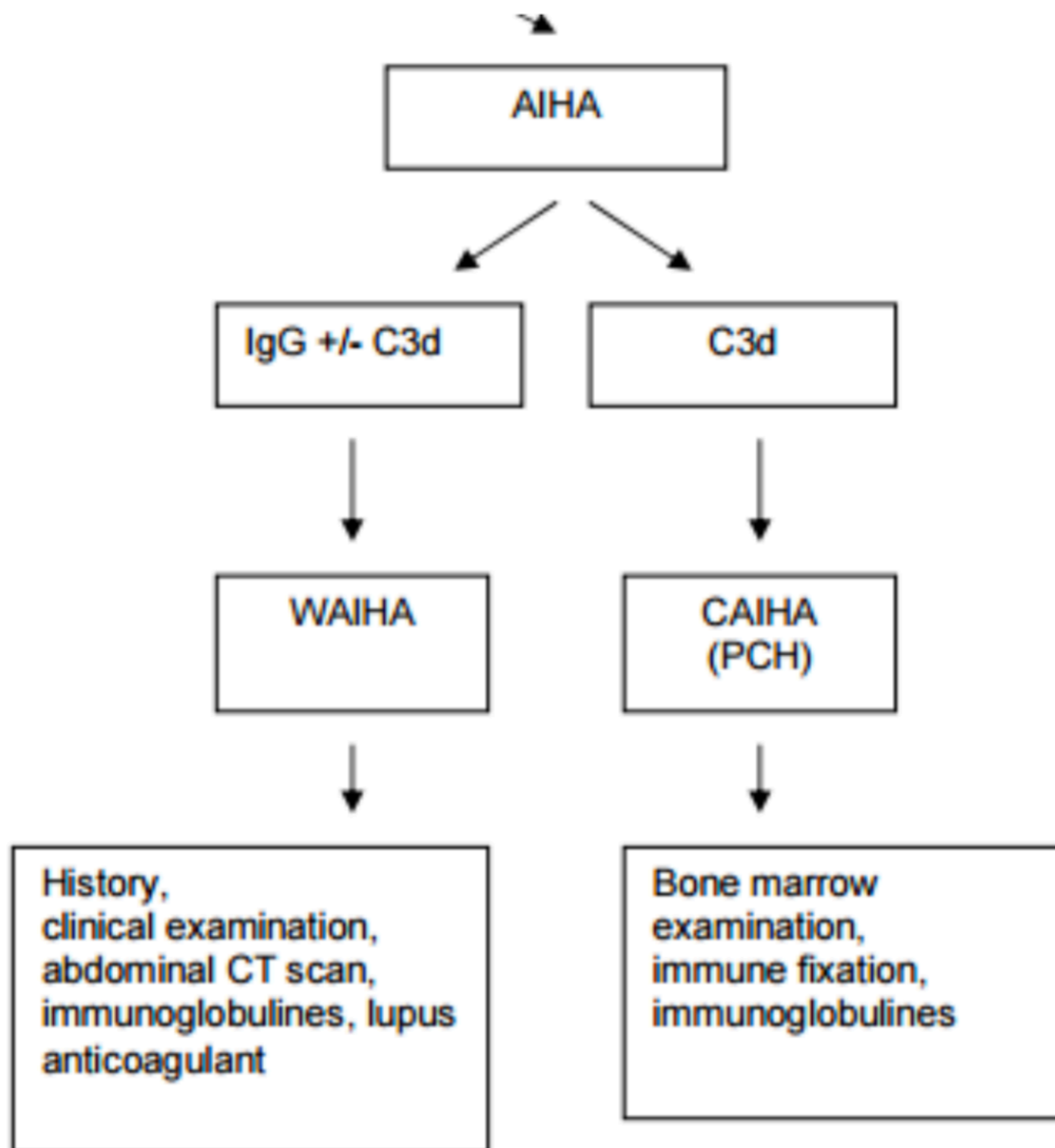
Ανιχνεύει αλλοαντισώματα μετά από μεταγγίσεις, ασυμβατότητα Rh μεταξύ μητέρας-εμβρύου





**Figure 1: Diagnostic algorithm in autoimmune hemolytic anemia**





# Θεραπεία ΑΙΗΑ -θερμού τύπου αντίσωμα

- Κορτικοειδή
- Σπληνεκτομή
- Rituximab (anti-CD20 mAb)
  
- Danazol
- Κυκλοφωσφαμίδη
- Αζαθειοπρίνη
- Κυκλοσπορίνη
- Mycophenolate mofetil
- Βινκριστίνη

- Η Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία από ψυχρό αντίσωμα διακρίνεται σε
  - 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 υγείων ατόμων σε χαμηλούς τίτλους και είναι πολυκλωνικές.

# Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

## ΛΟΙΜΩΔΗ ΑΙΤΙΑ I

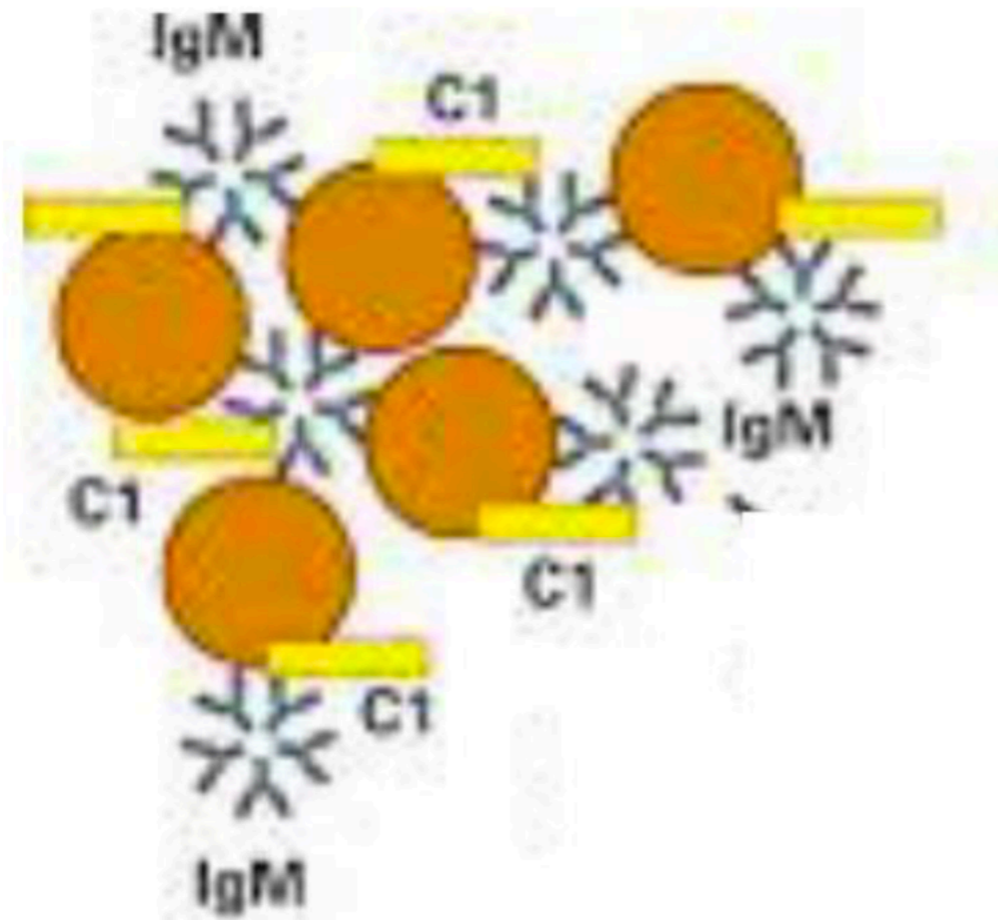
- Συχνότερες στα παιδιά
- Συνήθη λοιμώδη αίτια :
  - Μυκόπλασμα της πνευμονίας (ειδικά για το I αντιγόνο)
  - Λοιμώδη μονοπυρήνωση (ειδικά για το i αντιγόνο)

### 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)4 γονίδιο.

# Νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ



Μείωση θερμοκρασίας



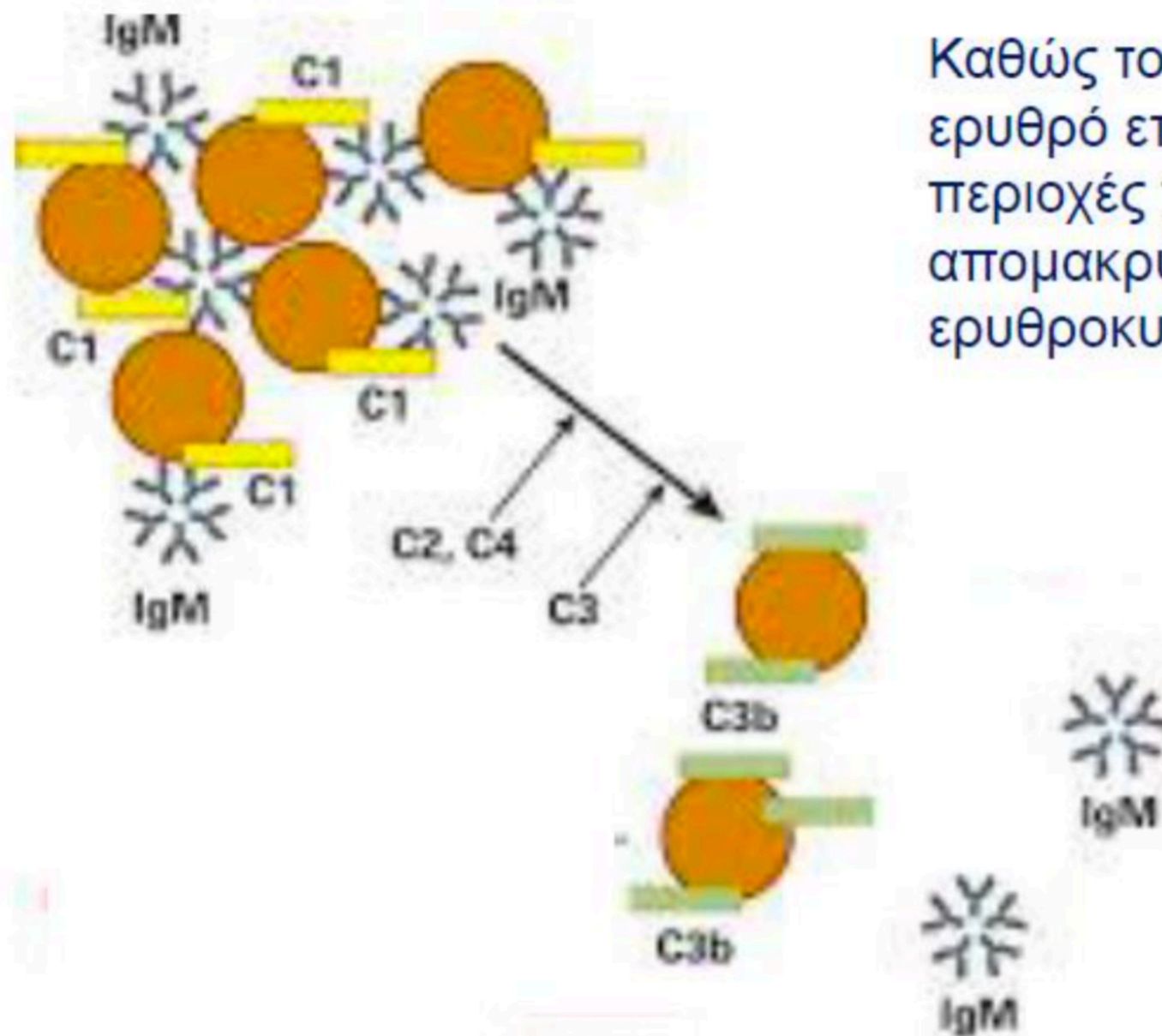
Σύνδεση IgM στην μεμβράνη των ερυθρών.



**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 I

- 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

## 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.

# Δευτεροπαθής ΑΑΑ ψυχρού τύπου

- Συνήθως συσχετίζεται με λοιμώξεις
  - ✓ Μυκόπλασμα πνευμονίας
  - ✓ Λοιμώδης μονοπυρήνωση
  - ✓ Αδενοϊός, κυτταρομεγαλοϊός, HIV, E.Coli
  - ✓ Μετά από ερυθρά, παρωτίτιδα
- Συνοδή λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών

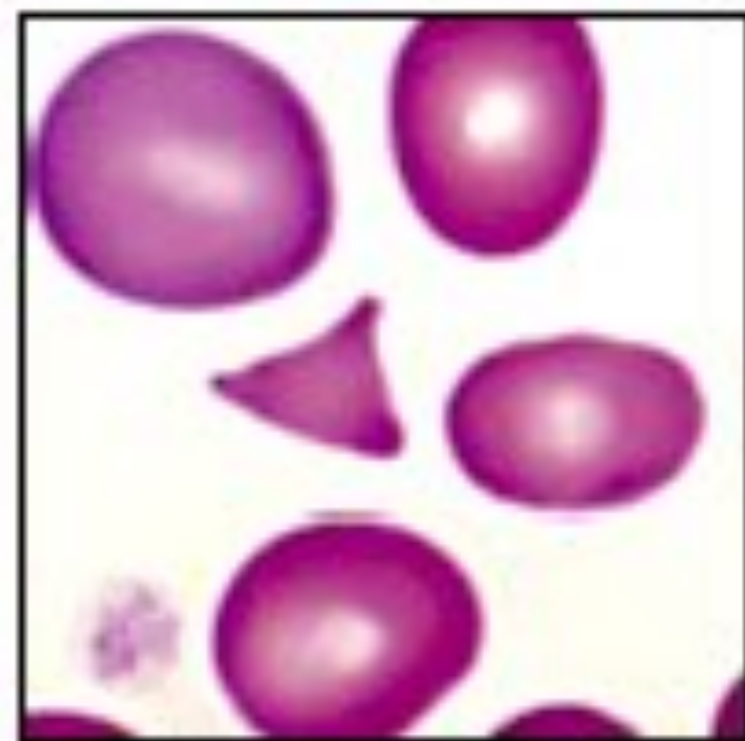
# Haemolytic disease of the newborn

- 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

# Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία

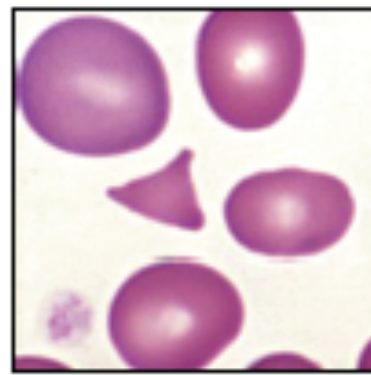
Μηχανικό τραύμα λόγω:

- **Πρόσθετων βαλβίδων**
- Στένωσης ή απόφραξης της κυκλοφορίας
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Κακοήθης υπέρταση
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
- Ουραιμικό - αιμολυτικό σύνδρομο
- Διάχυτος καρκίνος
- **Σχιστοκύτταρα**



Schistocyte

# Mechanical haemolytic anaemia



Schistocyte

- Red cells may be injured by physical trauma in the circulation. Direct injury may cause immediate cell lysis or be followed by resealing of the cell membrane with the formation of distorted red cells or '*fragments*'. These cells may circulate for a short period before being destroyed prematurely in the reticuloendothelial system.
- The causes of mechanical haemolytic anaemia include:  
*damaged artificial heart valves*
- March haemoglobinuria, where there is damage to red cells in the feet associated with prolonged marching or running
- *Microangiopathic haemolytic anaemia (MAHA)*, where fragmentation of red cells occurs in an abnormal microcirculation caused by malignant hypertension, eclampsia, haemolytic uraemic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, vasculitis or disseminated intravascular coagulation.



# 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 κατάτμηση των ερυθρών

## Φάρμακα (ακόμα και χωρίς έλλειψη)

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