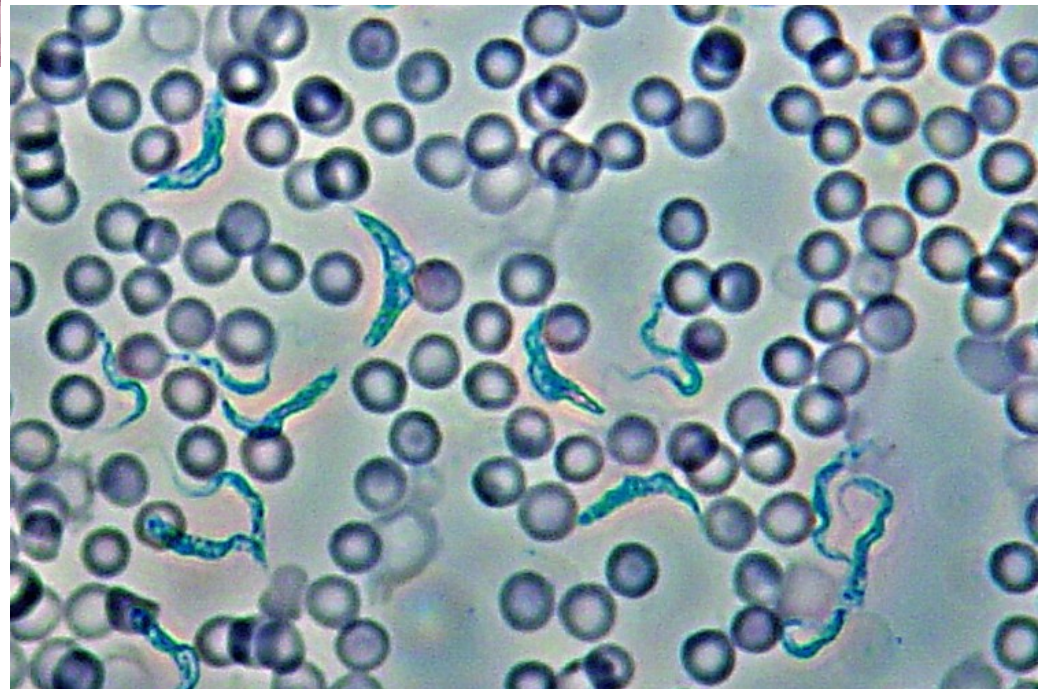
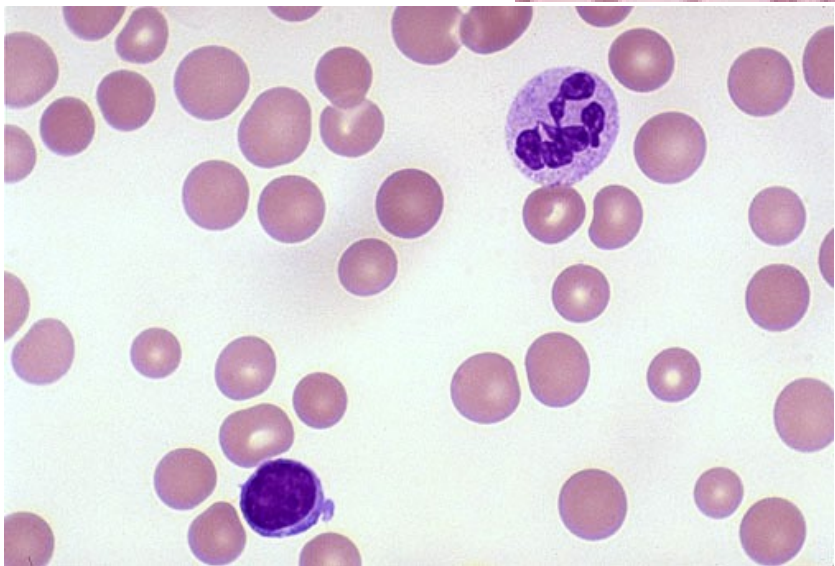
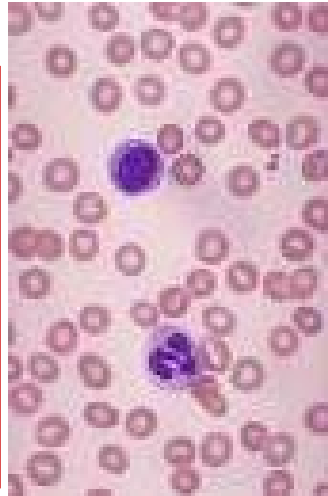
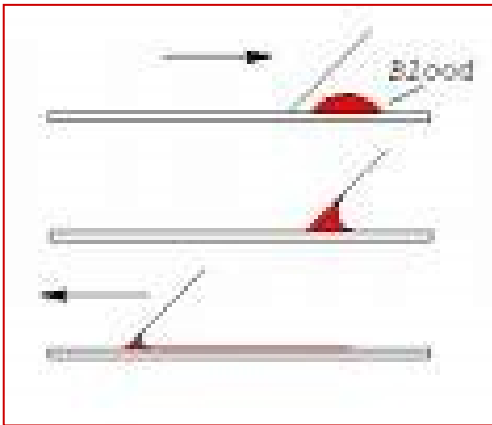




ΣΠΑΝΙΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Αργύρης Σ. Συμεωνίδης
Καθηγητής Αιματολογίας
Πανεπιστημίου Πατρών

Η σημαντικότερη εργαστηριακή διερεύνηση του ασθενούς είναι η **εκτίμηση επιχρίσματος του περιφερικού αίματος**



Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

- Επίκτητη αιμολυτική αναιμία η οποία είναι το αποτέλεσμα της κλωνικής έκπτυξης ενός προγονικού κυττάρου το οποίο φέρει μια επίκτητη μετάλλαξη στο *PIGA* γονίδιο το οποίο βρίσκεται στο X χρωμόσωμα.
- Τα RBC στη PNH είναι ευαίσθητα στη λυτική δράση του συμπληρώματος σαν αποτέλεσμα της έλλειψης του CD55 και του CD59 από την επιφάνεια τους.
- Η αιμοσφαιρινουρία που υπάρχει στο νόσημα είναι το αποτέλεσμα της ενδοαγγειακής αιμόλυσης των RBCs τα οποία είναι ευαίσθητα στη λυτική δράση του συμπληρώματος
- Πολύ σπάνιο νόσημα (3-5 νέες περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετησίως)



Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

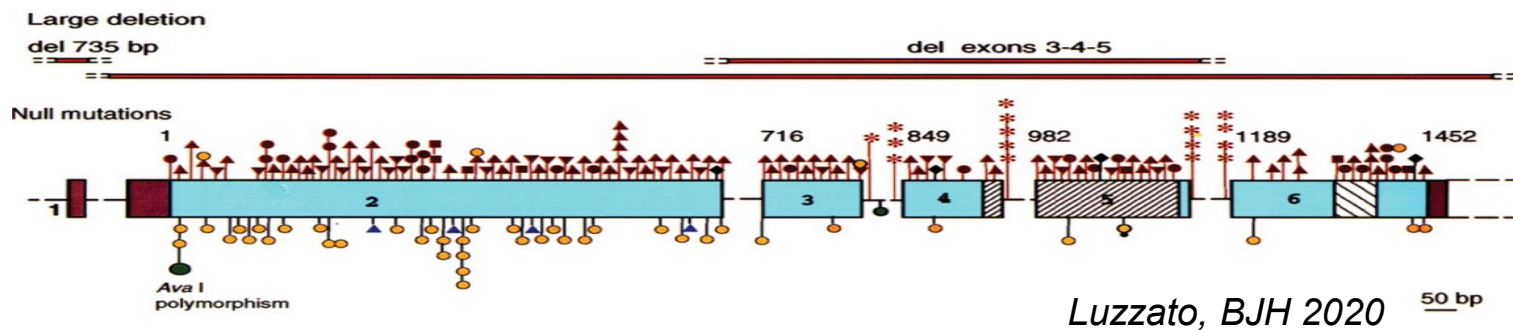
- Δεν είναι παροξυσμική
 - Υπάρχει χρόνια αιμόλυση στη PNH που αποτελεί και το πιο χαρακτηριστικό εύρημα. Οδηγεί σε διαταραχές από διάφορα συστήματα
- Δεν είναι μόνο νυχτερινή
 - Κατα τη διάρκεια της νύχτας η μείωση του ρυθμού της αναπνοής έχει σαν αποτέλεσμα πτώση του pH, με αποτέλεσμα αυξημένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- Η Αιμοσφαιρινουρία δεν είναι τόσο συχνή.
 - Το 74% των ασθενων εμφανίζονται αρχικά χωρίς αιμοσφαιρινουρία

Λειτουργία του PIG-A γονιδίου

- Βρίσκεται στο X-χρωμόσωμα (Χρ22.1)
- Απαραίτητο για τη σύνθεση των GPI- ομάδων (glycosylphosphatidyl-inositol)-πρώτο στάδιο της σύνθεσης
- Μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί και σε υγιή άτομα, χωρίς κλινική εικόνα PNH.
- *“Escape” or “relative advantage” theory*: Πιθανά ένα δεύτερο γεγονός προάγει την έκπτυξη του GPI- αρνητικού κλώνου στο μυελό, με αποτέλεσμα τη κυκλοφορία στη περιφέρεια των ώριμων κυττάρων από το κλώνο αυτό

PIG-A mutations

- Περισσότερες από 180 μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στους ασθενείς με PNH, σε όλη τη κωδικοποιούμενη περιοχή του *PIGA* γονιδίου.



- Πρόσφατα έχει περιγραφεί εικόνα PNH σε ασθενή με μετάλλαξη στο *PIGT* γονίδιο (χρωμ.20)
- Το *PIGA* γονίδιο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση των GPI ομάδων, ενώ το *PIGT* είναι απαραίτητο για τη προσκόλληση των ήδη σχηματισμένων GPI ομάδων στις διάφορες πρωτεΐνες

Κλινικές εκδηλώσεις PNH

- **Ενδοαγγειακή αιμόλυση** → Αυξημένη συγκέντρωση ελεύθερης Hgb στο πλάσμα → έλλειψη NO → αγγειοσύσπαση, σπασμός οισοφάγου, στυτική δυσλειτουργία, κοιλιακό άλγος, καταβολή, θρόμβωση, και πιθανά συσσώρευση αιμοπεταλίων
- Αναιμία, αιμοσφαιρινουρία, κόπωση, οξεία/χρονία νεφρική ανεπάρκεια, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, κοιλιακό άλγος, άλγος ράχης, κεφαλαλγία, σπασμός οισοφάγου, στυτική δυσλειτουργία, χολολιθίαση
- **Λόγω θρόμβωσης:** Θρόμβωση κοιλιακών φλεβών: Budd-Chiari, Θρόμβωση σπληνικής, μεσεντερίου, νεφρικών φλεβών, πυλαία υπέρταση, κίρσοι οισοφάγου, θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών: κεφαλαλγία, αιμορραγικό έμφρακτο, θρόμβωση οφθαλμικής, απώλεια όρασης, DVT, πνευμονική εμβολή, MI, AEE
- Απλασία μυελού: Αναιμία, λοιμώξεις, αιμορραγία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, οστικά άλγη

Πώς γίνεται η διάγνωση της PNH σήμερα

- Για τη σωστή διάγνωση θα πρέπει να γίνεται έλεγχος με **κυτταρομετρία ροής**
- Με την κυτταρομετρία ροής γίνεται ανάλυση στα ερυθρά, στα μονοκύτταρα και στα ουδετερόφιλα.
- **CD59 και CD55** στα RBCs: Χρήσιμο για να γίνει προσδιορισμός του βαθμού της έλλειψης των GPI-συνδεδεμένων πρωτεϊνών (PNH type I, type II, type III). Μειονέκτημα: ↓ ευαισθησία (λόγω της αιμόλυσης και των μεταγγίσεων πιθανά να μην έχουμε το πραγματικό μέγεθος του κλώνου)
- CD59, **CD24**, CD16, ή άλλες GPI-συνδεδεμένες πρωτεΐνες στα **ουδετερόφιλα**: Πλεονέκτημα: Η έλλειψη τουλάχιστον δύο αποτελεί ευαίσθητο και ειδικό δείκτη για τη διάγνωση της PNH. Μειονέκτημα: Μπορεί να είναι δύσκολο να γίνει στην SAA που ο αριθμός των ουδετεροφίλων είναι πολύ χαμηλός

Ποιούς ασθενείς εξετάζουμε για PNH?

- Coombs-αρνητική αιμολυτική αναιμία
- Αιμοσφαιρινουρία
- Απλαστική αναιμία
- ΜΔΣ- δυσπλασία μίας σειράς-ανθεκτική αναιμία κυρίως σε υποπλαστικό ΜΔΣ
- Κυτταροπενίες που δεν μπορεί να τεθεί διάγνωση
- Θρομβώσεις συνήθως σε ασυνήθεις θέσεις
- Σε θρομβοπενία ή ουδετεροπενία με μακροκυττάρωση και στοιχεία αιμόλυσης
- Σε όλους τους ασθενείς με κοιλιακή θρόμβωση ή σε εγκεφαλικές φλέβες

Κατάταξη της PNH

Κλασική PNH: Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα ενδοαγγειακής αιμόλυσης, συνήθως μυελός με φυσιολογική μορφολογία, κατά τόπους υποκυτταρικός, με υπερπλασία της ερυθράς σειράς

PNH που συνοδεύει άλλα σύνδρομα απλασίας: Απλαστική αναιμία ή ΜΔΣ με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα ενδοαγγειακής αιμόλυσης, μυελός ως επί ΑΑ ή ΜΔΣ

Υποκλινική PNH: Μικρός PNH κλώνος, χωρίς αιμόλυση, συχνά βρίσκεται σε ασθενείς με απλασία μυελού

Θεραπευτικές επιλογές στην PNH

- Υποστηρικτικά μέτρα (μεταγγίσεις, αντιπηκτικά...)
 - Μεταμόσχευση
 - **Eculizumab**
 - **Ravulizumab**
 - **Pegcetacoplan**
 - Κλινικές μελέτες.....
- C5 inhibitors
- C3 inhibitor
- Αναστολείς Συμπληρώματος
-
- The diagram uses curly braces to group the drugs. Eculizumab and Ravulizumab are grouped under 'C5 inhibitors'. Pegcetacoplan and the clinical studies are grouped under 'C3 inhibitor'. A larger brace on the right groups all these categories under the title 'Αναστολείς Συμπληρώματος' (Complement Inhibitors).

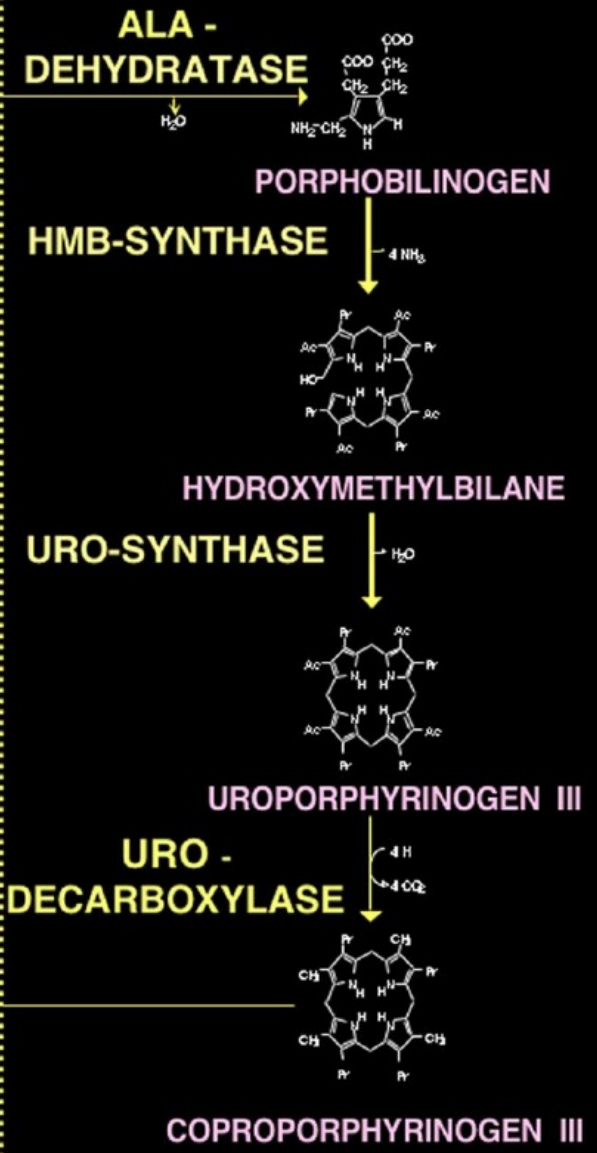
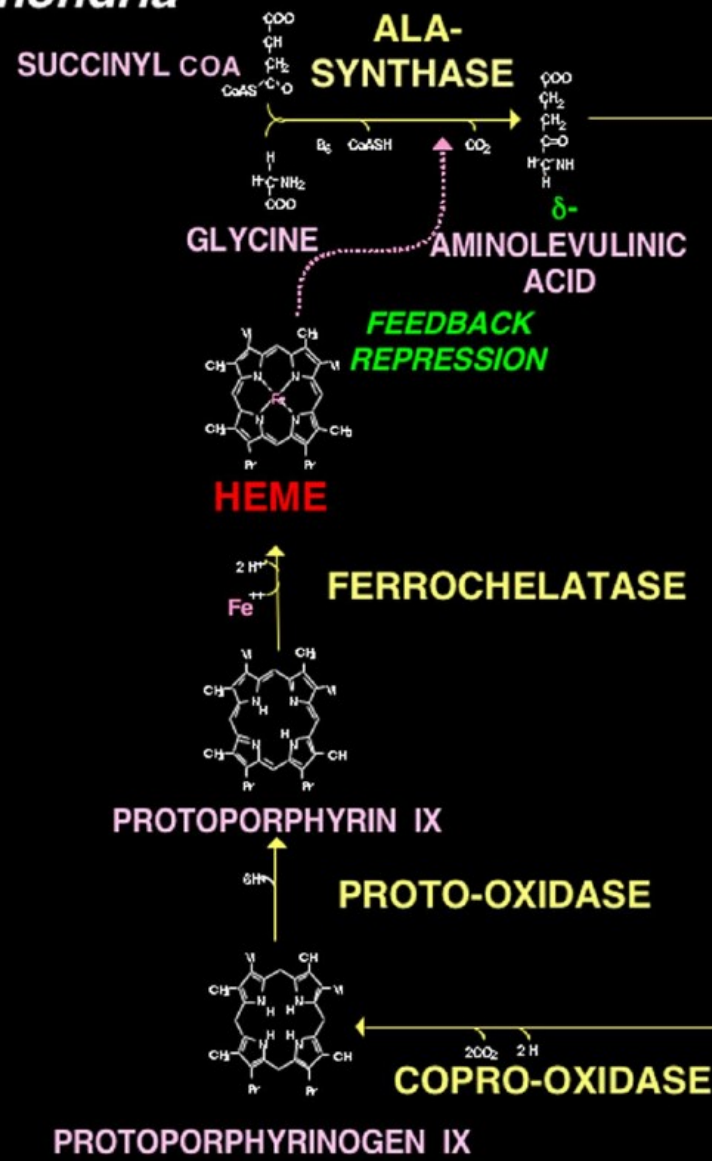
Υποστηρικτικά μέτρα...

- **Σιδηροπενία:** αρκετές φορές αν ο ασθενής δεν λαμβάνει κάποια άλλη θεραπεία μπορούμε να δώσουμε σίδηρο *per os*.
- Προσοχή!!!! Η χορήγηση σιδήρου → **αύξηση στα ΔΕΚ** → τα νέα αυτά ερυθρά δυνατόν να οδηγήσουν σε εκ νέου **ενεργοποίηση** του συμπληρώματος → **αιμόλυση**
- Για αυτό το λόγο αποφεύγεται η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου και προτιμάται σίδηρος **per os**.
- Κάποιοι συστήνουν να χορηγείται ο σίδηρος μαζί με κορτικοειδή για όσο το δυνατό αποφυγή αιμόλυσης
- Αντιπηκτικά → σε πολλούς ασθενείς δεν είναι αποτελεσματικά για τη πρόληψη νέων θρομβώσεων

Μεταβολική οδός βιοσύνθεσης της αίμης

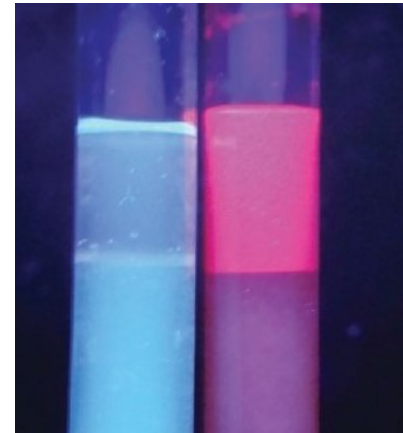
Mitochondria

Cytoplasm



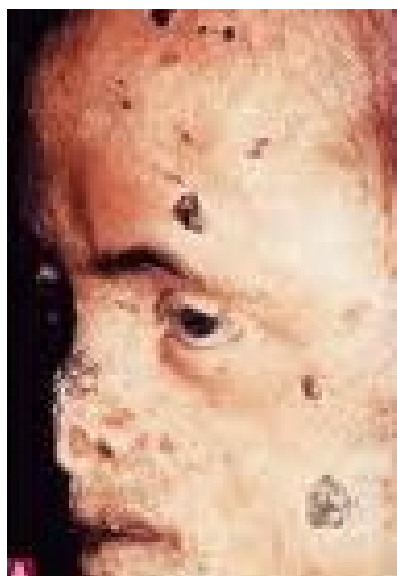
Πορφυρίες - Παθογένεια

- Αναστολή σχηματισμού αίμης => υπόχρωμη μικροκ. αναιμία
- Άθροιση / κυκλοφορία πορφυρινών στον οργανισμό
 - ⇒ Ηπατοτοξικότητα
 - ⇒ Νευρολογικές εκδηλώσεις
 - ⇒ Ψυχιατρικές εκδηλώσεις
 - ⇒ Δερματικές εκδηλώσεις
- Φωτοευαισθησία, εγκαύματα από φυσικό και τεχνητό φώς



Ερυθροποιητική Πρωτοπορφυρία

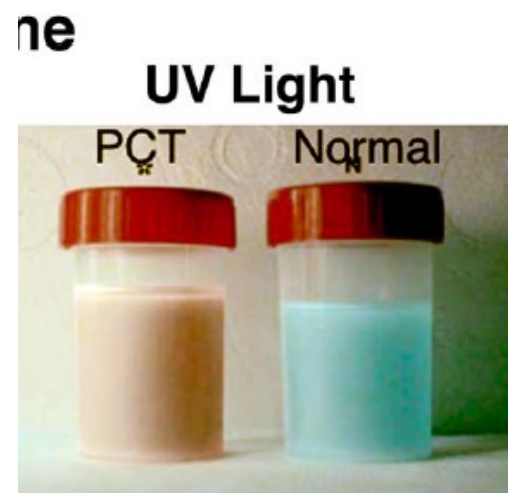
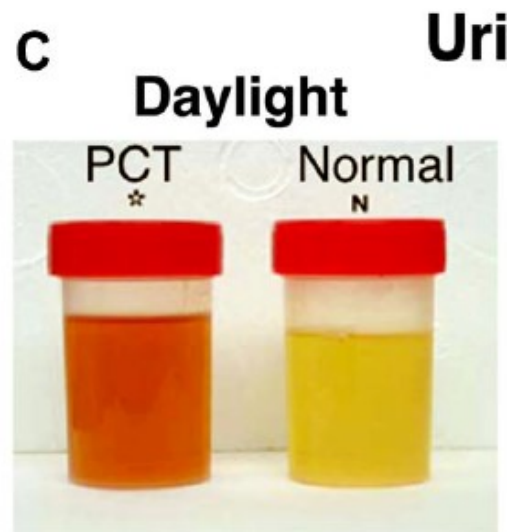
Κλινικές εκδηλώσεις



Δύσμορφες ουλές - εγκαύματα δέρματος από φυσικό ή τεχνητό φώς
Δόντια σκουρόχρωμα που φθορίζουν στο υπεριώδες φώς

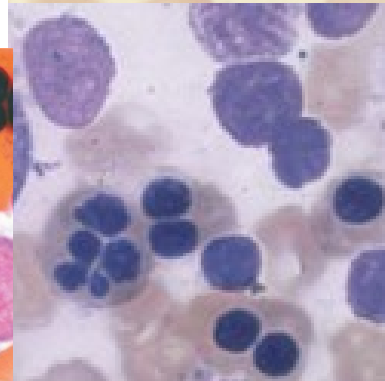
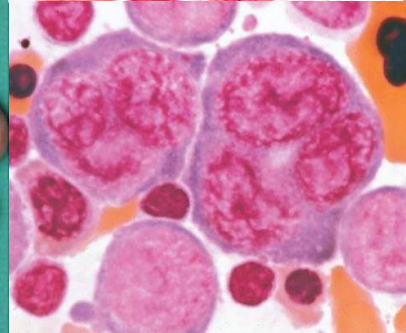
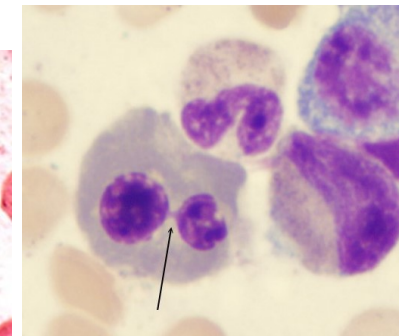
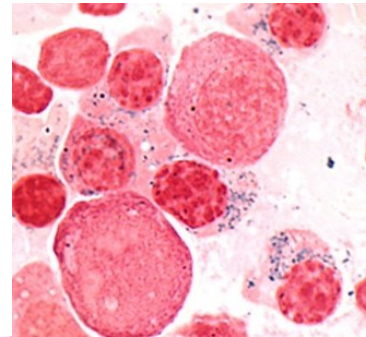


Συγγενής ερυθροποιητική πορφυρία

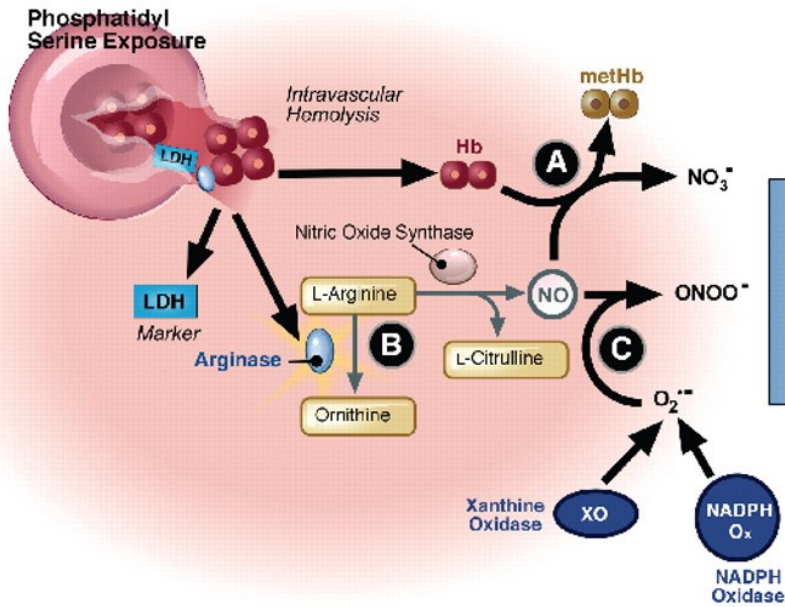


Συγγενείς δυσερυθροποιητικές αναιμίες

- Σπάνια συγγενή νοσήματα με σοβαρή διαταραχή της ερυθροποίησης, χωρίς διαταραχή από τις υπόλοιπες σειρές.
- Εκδήλωση στην παιδική ηλικία με βαρεία μακροκυτταρική αναιμία και χρόνια αιμόλυση/μη αποδοτική ερυθροποίηση που οδηγεί σε πλήρη εξάρτηση από μεταγγίσεις.
- 3 τύποι: τύπος I, τύπος II, τύπος III. Ο τύπος I: ηπιότερος.
- Στον τύπο II => αιμόλυση από ενεργοποίηση του συμπληρώματος στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη, ως επί PNH.
- Οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων εμπλεκόμενων στην ωρίμανση των ερυθράς σειράς.
- Θεραπευτικά μόνον allo-SCT.

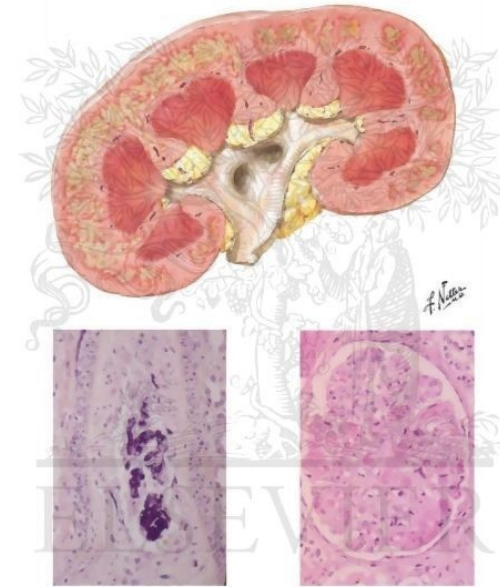
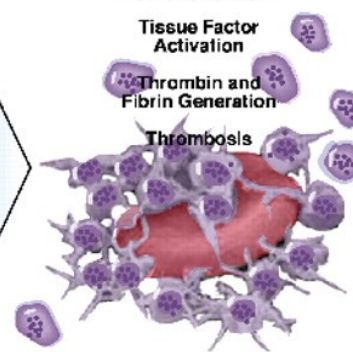


Συνέπειες ενδοαγγειακής αιμόλυσης

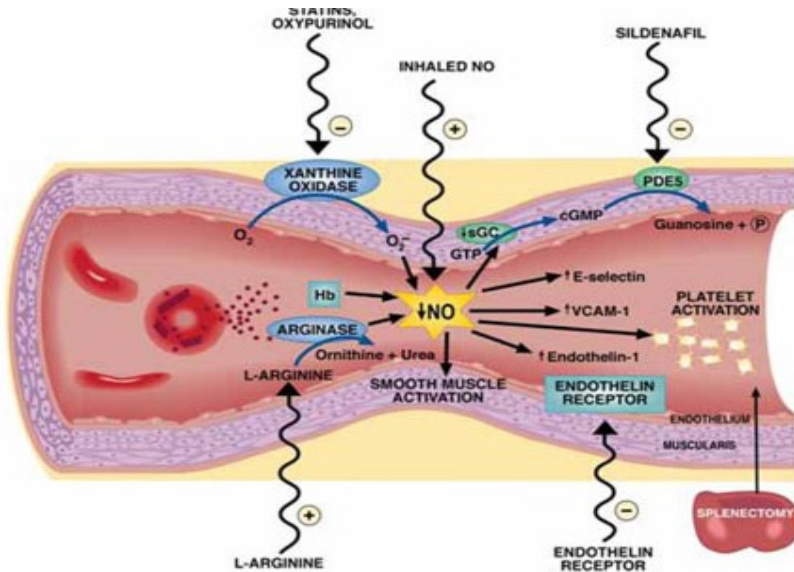


Hemostatic Activation

- Platelet Activation
- Tissue Factor Activation
- Thrombin and Fibrin Generation
- Thrombosis



© ELSEVIER, INC. - NETTERIMAGES.COM



Όσο πιο πολύ ψάχνουμε τον ασθενή και το αίμα του μέχρι την διάγνωση, τόσο πιο πολλά βρίσκουμε

