

Αιμολυτικές αναιμίες

Παναγιώτης Τσιριγώτης

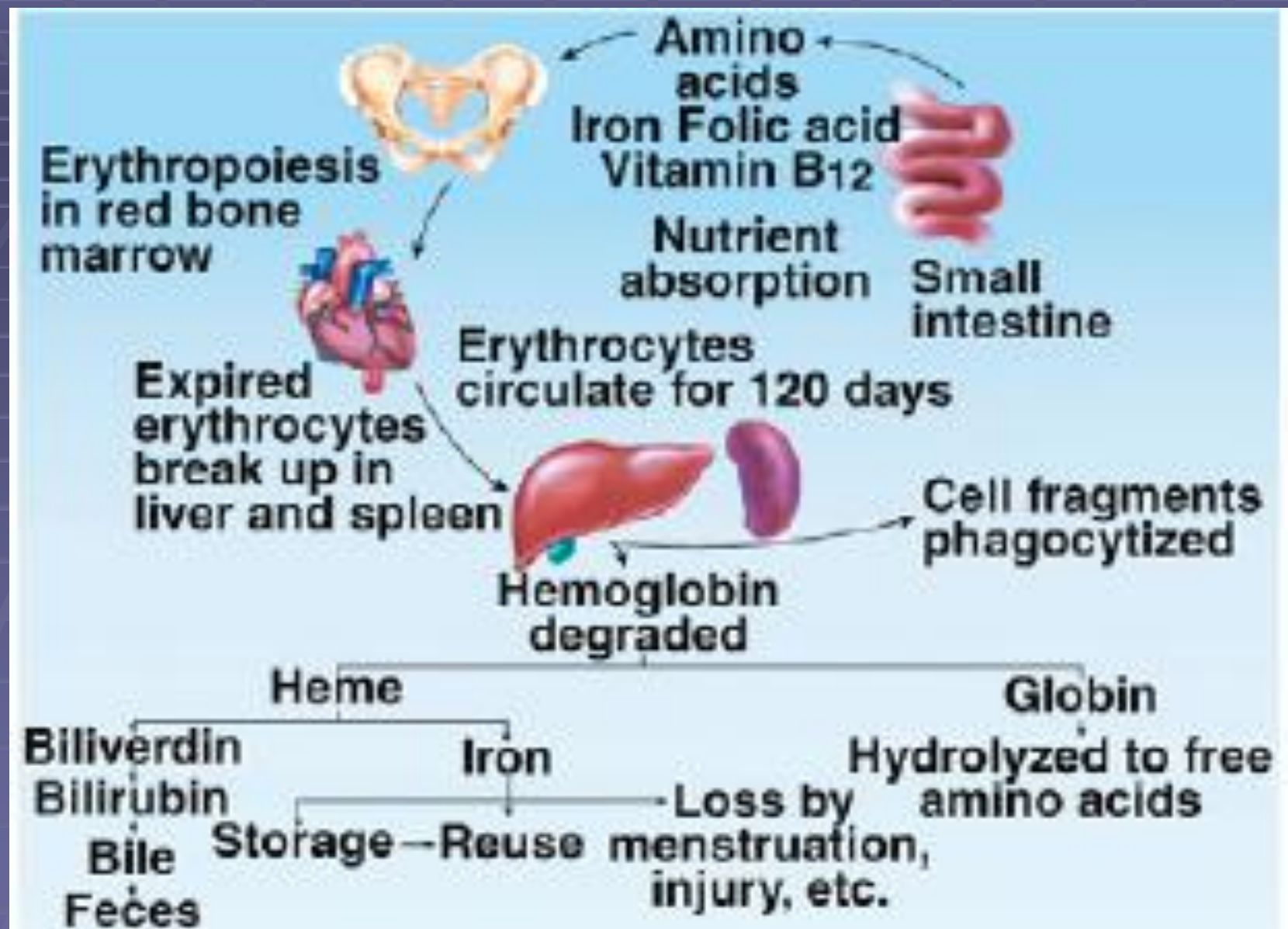
Περιστατικό

- Γυναίκα 40 ετών προσέρχεται με αδυναμία καταβολή
- Ατομικό αναμνηστικό:
 1. Ιστορικό περικαρδίτιδας προ 2ετίας, υποχώρησε με την θεραπευτική αγωγή
 2. Πολυαρθραλγικό σύνδρομο προ έτους που υποχώρησε με ΜΣΑΦ
- Αντικειμενική εξέταση: σπληνομεγαλία, υπίκτηρος,
- Εργαστηριακά ευρήματα
 1. Γενική αίματος: Hb=7gr/dl, WBC, PLT κφ
 2. Χολερυθρίνη=4.5mg/dl, (έμμεση=3.5)
 3. Απποσφαιρίνη: δεν ανιχνεύεται
 4. LDH=800 IU/ml (100-450)
 5. ΔΕΚ=8%

Τι ονομάζουμε αιμόλυση?

**Αιμόλυση είναι η «σημαντική»
μείωση του χρόνου επιβίωσης
των ερυθρών αιμοσφαιρίων**

Καταβολισμός της αιμοσφαιίνης



Εξωαγγειακή αιμόλυση

- Τα ερυθρά καταστρέφονται στο ΔΕΣ
- Η αιμοσφαιρίνη καταβολίζεται από τα μακροφάγα
- Μικρή ποσότητα αιμοσφαιρίνης διαφεύγει
- Μείωση αιμοσφαιρίνης

Ενδοαγγειακή αιμόλυση

- Τα ερυθρά καταστρέφονται στην συστηματική κυκλοφορία
- Η αιμοσφαιρίνη απελευθερώνεται στην συστηματική κυκλοφορία
- Μείωση αιμοσφαιρίνης
- **Ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στο αίμα**
- **Αιμοσφαιρινουρία**
- **Αιμοσιδηρινουρία**

Αιμολυτικές διαταραχές

- Αντιρροπούμενες
- Μη-αντιρροπούμενες

- Καθ-υπεροχή ενδοαγγειακή αιμόλυση
- Καθ-υπεροχή εξωαγγειακή αιμόλυση

Κλινικά σημεία-συμπτώματα

- Αναιμία
- Ικτερος
- Σπληνομεγαλία?
- Ειδικά ευρήματα σχετιζόμενα με την αιτιολογία της αιμόλυσης

Εργαστηριακά ευρήματα σχετιζόμενα με αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων

- Εμμεση υπερχολερυθριναιμία
- Αυξημένη έκκριση ουροχολινογόνου
- Αύξηση LDH
- Μείωση εξαφάνιση απτοσφαιρίνης
- Αιμοσφαιριναιμία
- Αιμοσφαιρινουρία
- Αιμοσιδηρινουρία

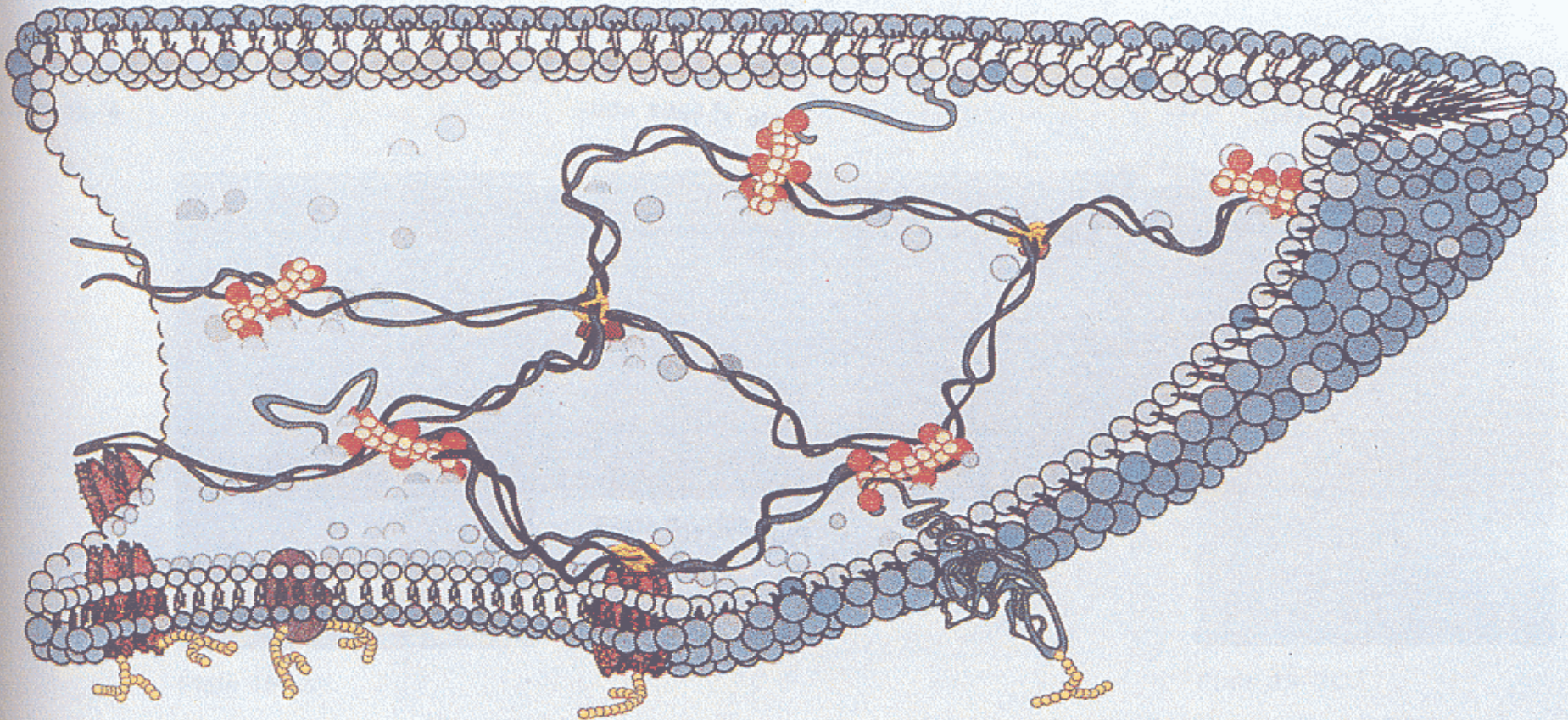
Εργαστηριακά ευρήματα σχετιζόμενα με αυξημένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων








- Περιφερικό αίμα:
 - ✓ Δικτυοερυθροκυττάρωση, πολυχρωματοφιλία, λεπτή βασεόφιλη στίξη
 - ✓ εμπύρηννα ερυθρά
 - ✓ μακροκυττάρωση
- Μυελός οστών: υπερπλασία ερυθράς σειράς

Αιμολυτικές διαταραχές

- Κληρονομικές
 - ✓ Μεμβρανοπάθειες (Κληρονομική σφαιροκυττάρωση)
 - ✓ Ενζυμοπάθειες (G-6PD deficiency)
 - ✓ Αιμοσφαιρινοπάθειες (Δρεπανοκυτταρική αναιμία)
 - ✓ Θαλασσαιμικά σύνδρομα

Κυτταροσκελετός του ερυθρού

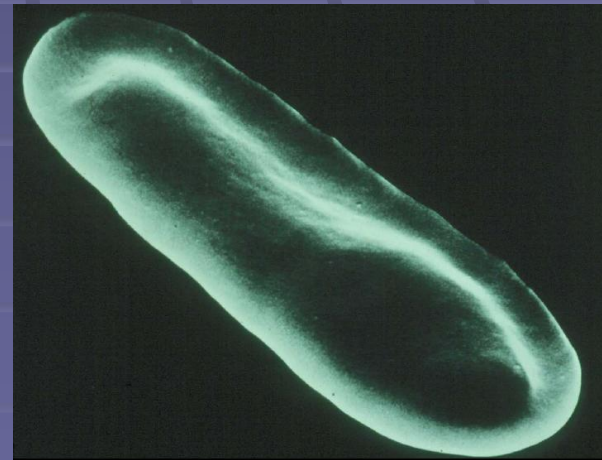
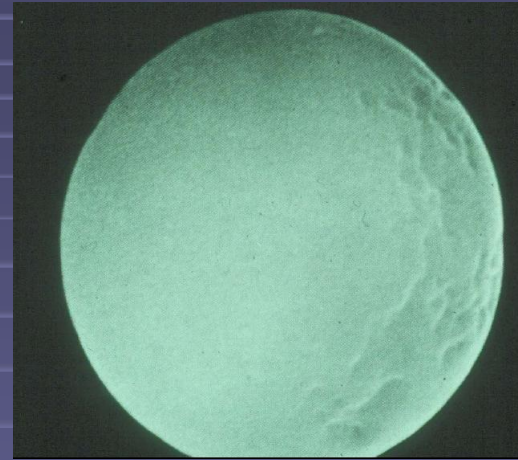
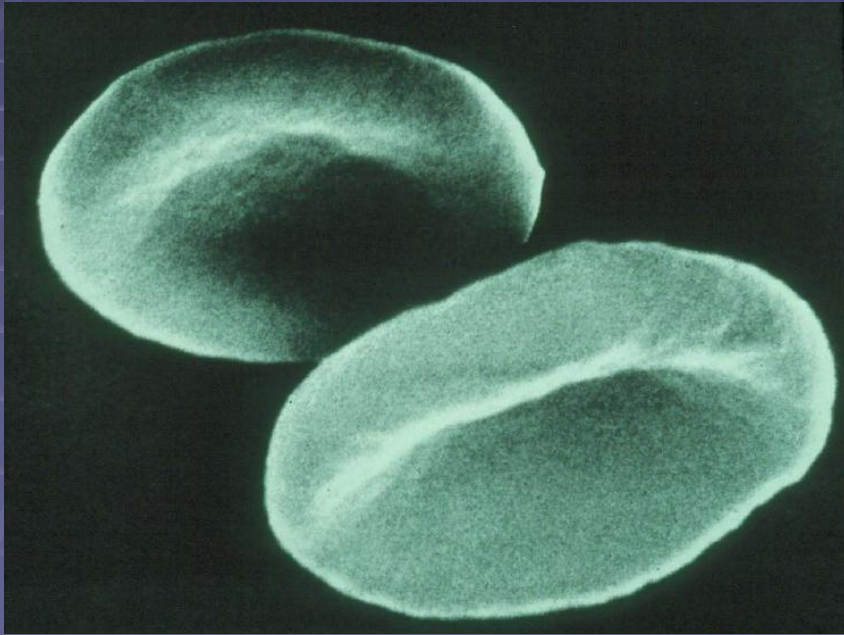


	spectrin α & β		protein 4.1
	band 3		ankyrin
	other membrane protein		actin
			glycophorin

Κυτταροσκελετός του ερυθρού

- Αποτελείται από δομικές πρωτεΐνες, όπως σπεκτρίνη, ανκυρίνη, κλπ
- Είναι υπεύθυνος για το σχήμα του ερυθρού και την ικανότητα παραμόρφωσης, ώστε να καθίσταται δυνατή η δίοδος από τα τριχοειδή
- Σε έλλειψη πρωτεϊνών της μεμβράνης, το ερυθρό υφίσταται σταδιακά σημαντικές βλάβες που τελικά καταλήγουν στην πρόωρη απομάκρυνση του από τα μακροφάγα
- Χαρακτηριστικές νόσοι:
 1. Κληρονομική σφαιροκυττάρωση
 2. Κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση

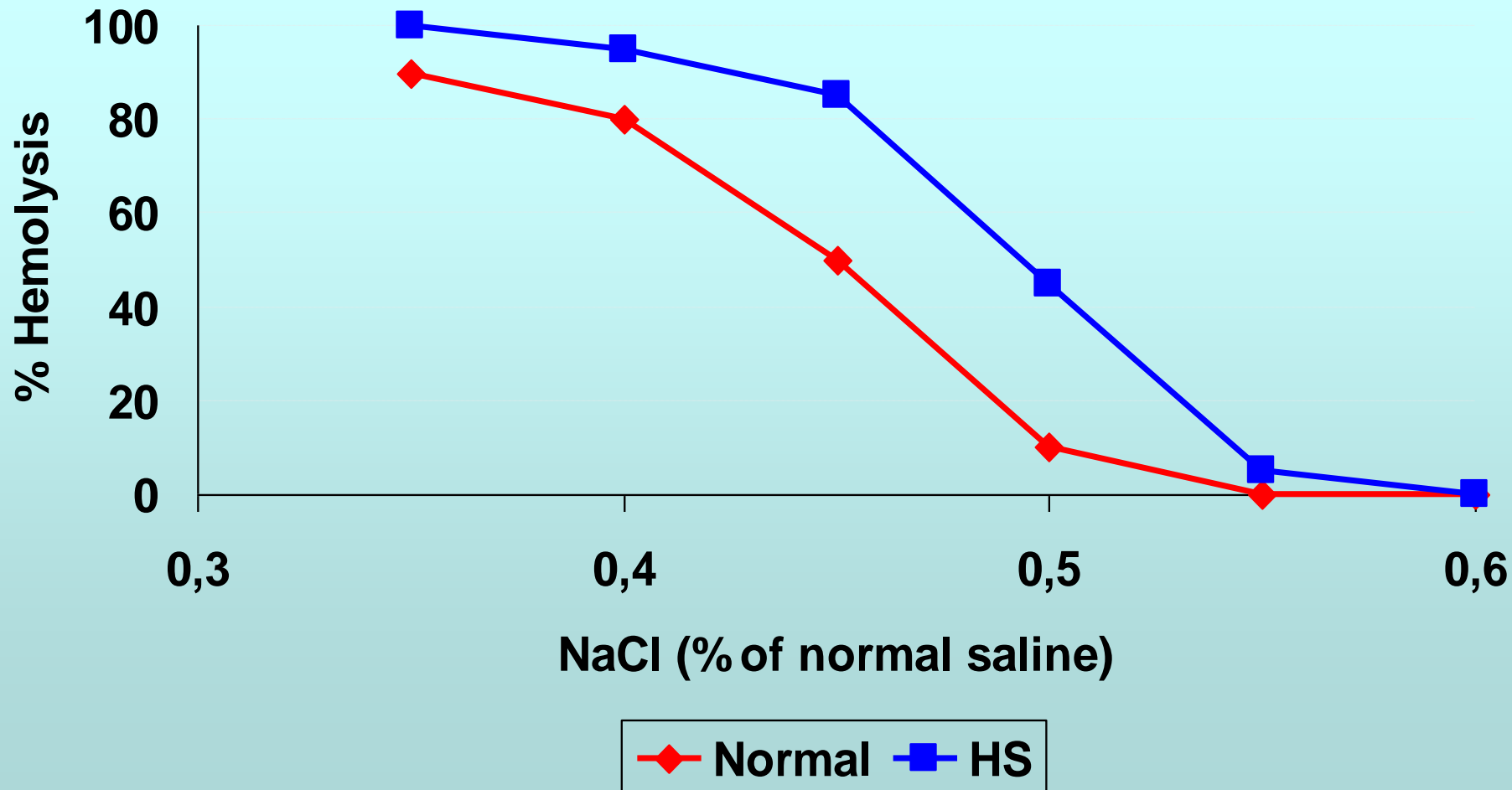
Μεμβρανοπάθειες



Κληρονομική σφαιροκυττάρωση

- Διαταραχή ή έλλειψη σπекτρίνης
- Μείωση παραμορφωσιμότητας ερυθρού, σταδιακή απώλεια μεμβράνης με κατάληξη την μετατροπή του ερυθρού σε σφαιροκύτταρο
- Αυξημένη ωσμωτική ευθραυστότητα (καταστροφή ερυθρού μετά από έκθεση σε υπότονα διαλύματα)
- Εξωαγγειακή καταστροφή σφαιροκυττάρων κυρίως από μακροφάγα σπληνός

Κληρονομική σφαιροκυττάρωση Ωσμωτική ευθραυστότητα



Κληρονομική σφαιροκυττάρωση

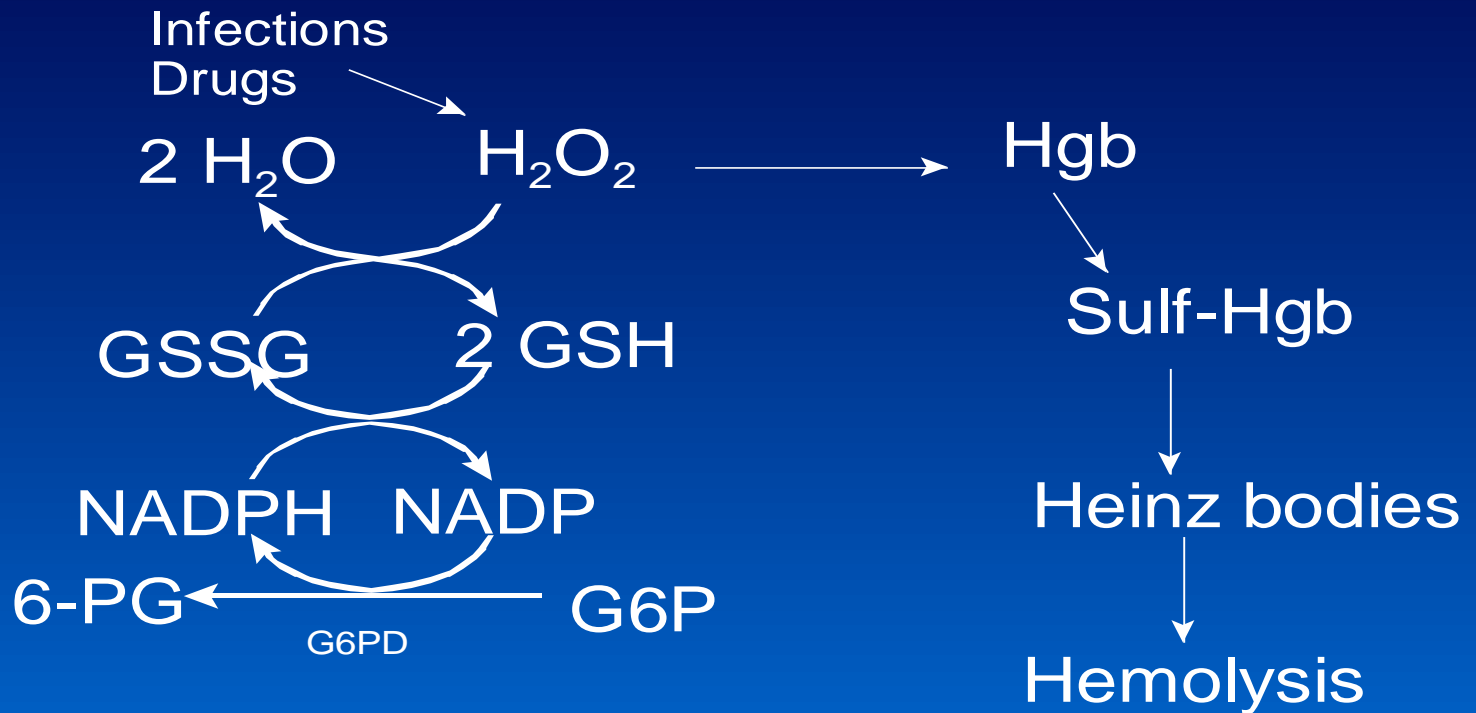
- Χρόνια εξωαγγειακή αιμόλυση
- Σπληνομεγαλία
- Υπίκτερος
- Θεραπευτικά γίνεται σπληνεκτομή

Ενζυμοπάθειες

- Ανεπάρκεια G-6PD
- Ανεπάρκεια πυρουβικής κινάσης

Ανεπάρκεια G6PD

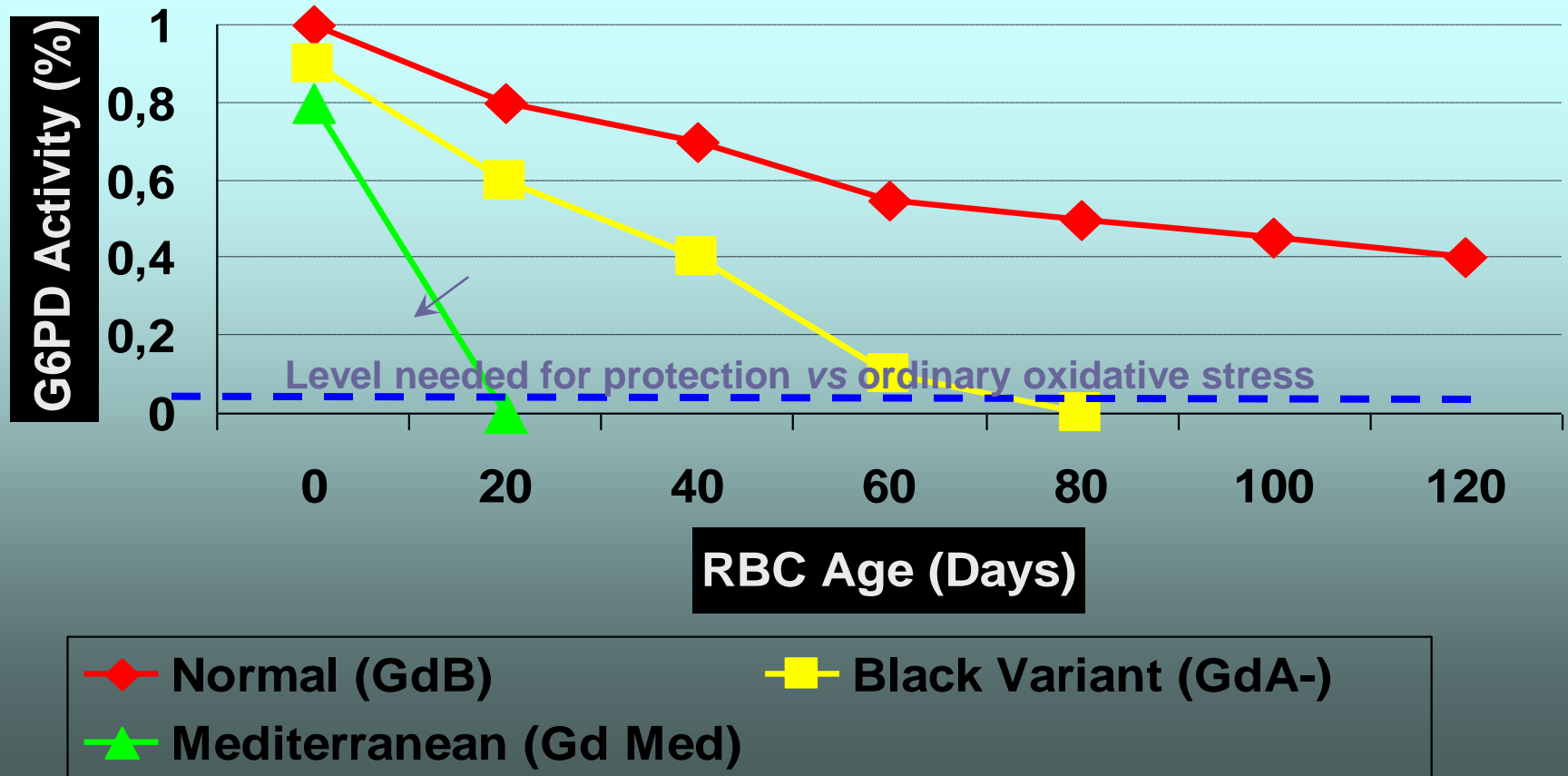
Λειτουργία της G6PD



Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase

- Αναγέννηση NADPH, και διατήρηση επαρκών ποσοτήτων αναχθέντος γλουταθείου
- Προστασία από οξειδωτικό stress
- Ανεπάρκεια G6PD προκαλεί αιμόλυση εάν το ερυθρό δεχθεί “ισχυρό οξειδωτικό” stress
 - Λοιμώξεις
 - Διαβητική οξέωση
 - Φάρμακα
 - Κουκιά, ναφθαλίνη
- Οξειδωτικό stress, βλάβη πρωτεινών, δημιουργία Heinz body, βλάβη μεμβράνης, ενδοαγγειακή αιμόλυση

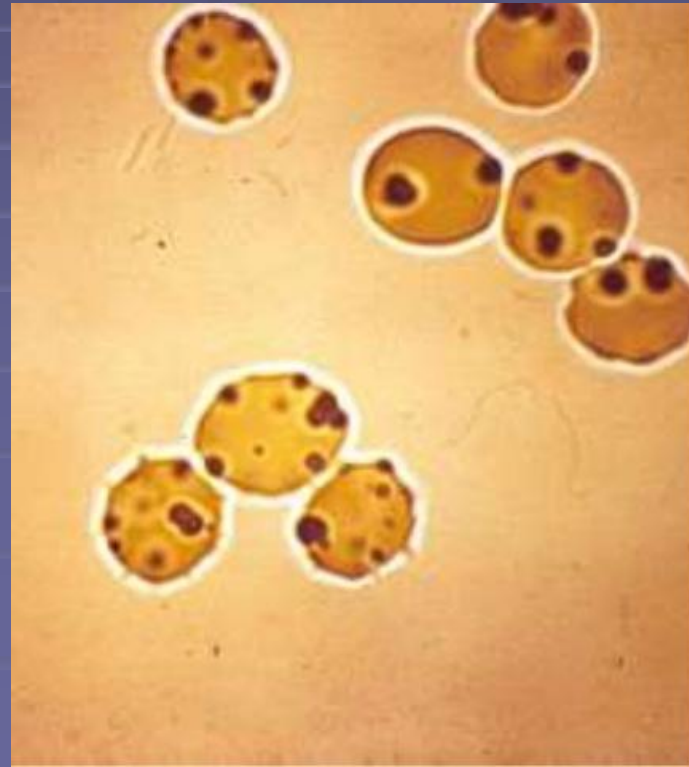
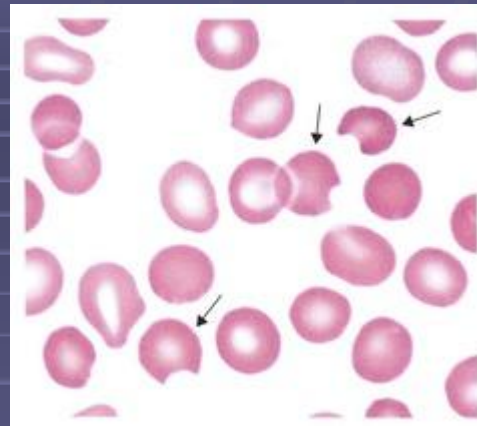
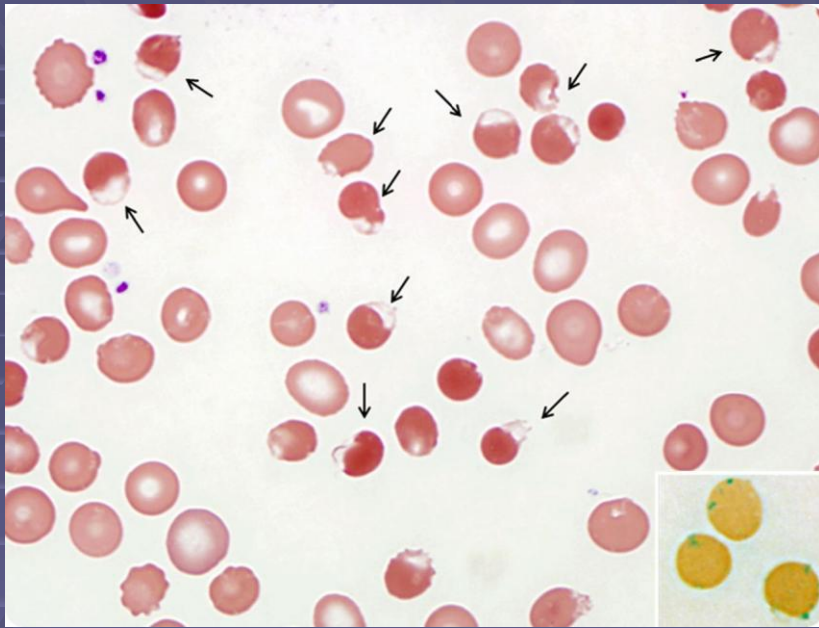
Ανεπάρκεια G-6PD Διαφορετικά ισοένζυμα



Ανεπάρκεια G-6PD

- Όχι χρόνια αιμόλυση
- Οξέα επεισόδια αιμόλυσης μετά οξειδωτικό stress
- Βαρεία ενδοαγγειακή αιμόλυση
- Αιμοσφαιρινουρία
- Θεραπεία: αλκαλοποίηση ούρων για αποφυγή ΟΝΑ, και μεταγγίσεις

Ανεπάρκεια G-6PD



HEINZ BODIES



Αιμολυτικές διαταραχές

- Επίκτητες
 - ✓ Άνοσες αιμολυτικές αναιμίες
 - ✓ Μακροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
 - ✓ Σύνδρομο θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας
 - ✓ Λοιμώξεις
 - ✓ Χημικές ουσίες, φάρμακα, δηλητήρια
 - ✓ Θερμική βλάβη
 - ✓ Σπάνια αίτια: PNH, Spur-cell anemia, severe hypophosphatemia, etc

Μακροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία

- Τεχνητές βαλβίδες συνήθως μεταλλικές
- Δυσλειτουργούσες βαλβίδες
- Ενδοαγγειακή καταστροφή ερυθρών
- Σχιστοκύτταρα στο περιφερικό αίμα
- Αιμοσφαιρινουρία
- Σιδηροπενία
- Θεραπευτικά: αντικατάσταση βαλβίδας



Ενδοαγγειακή αιμόλυση

- Μακροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
- Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
- Παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
- Ανεπάρκεια G-6PD
- Αντίδραση σε μετάγγιση
- Ορισμένες λοιμώξεις: malaria, clostridium sepsis
- Δηλητήρια φιδιών
- Ενδοφλέβια χορήγηση απεσταγμένου ύδατος
- Θερμική βλάβη
- Παροξυντική αιμοσφαιρινουρία εκ ψύχους

Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες

- Από θερμά αντισώματα (WAIHA)
- Από ψυχρά αντισώματα (CAS)
- Παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία εκ ψύχους (PCH)

















Είδη αντισωμάτων

Ιδιότητες αντισώματος	Θερμό αντίσωμα	Ψυχρό αντίσωμα
Τάξη αντισώματος	IgG	IgM
Δυνατότητα συγκόλλησης ερυθρών	OXI	NAI
Θερμοκρασία μέγιστης δράσης	37°C	4°C
Ευόδωση φαγοκυττάρωσης (υποδοχείς Fc στα μακροφάγα	NAI	OXI
Δυνατότητα ενεργοποίησης συμπληρώματος	Όχι μέχρι την τελική οδό (C3-C4)	Ναί μέχρι την τελική οδό (C5-C9) (Membrane attack complex)
	Ατελές αντίσωμα	Πλήρες αντίσωμα

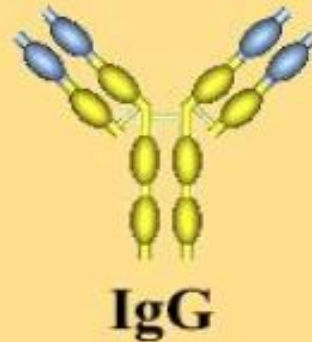
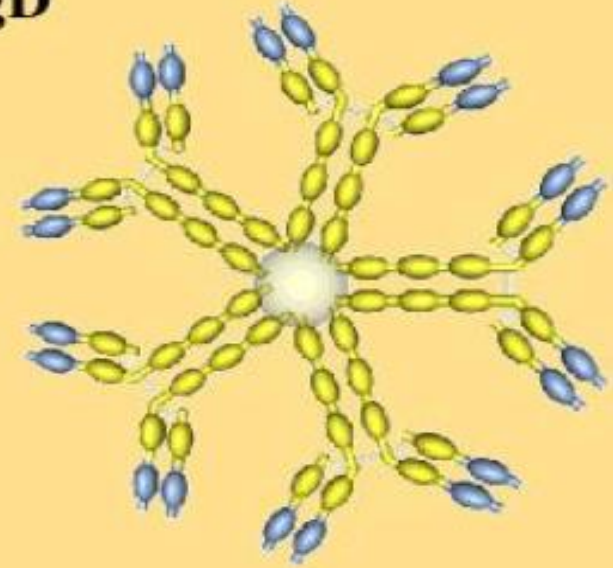
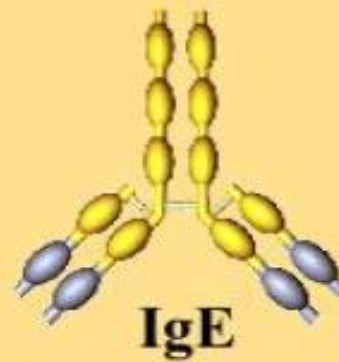
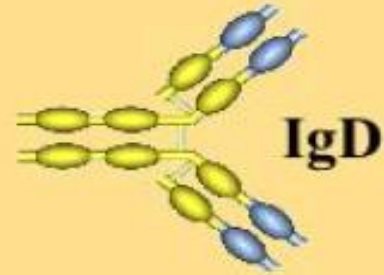
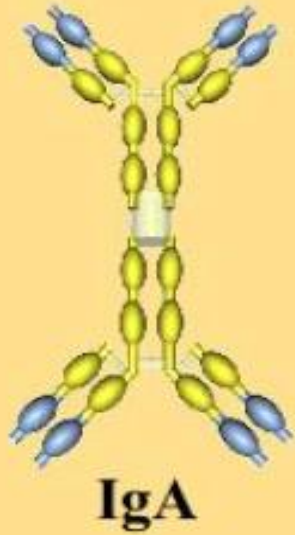
Ορατή συγκόλληση ερυθρών in vitro

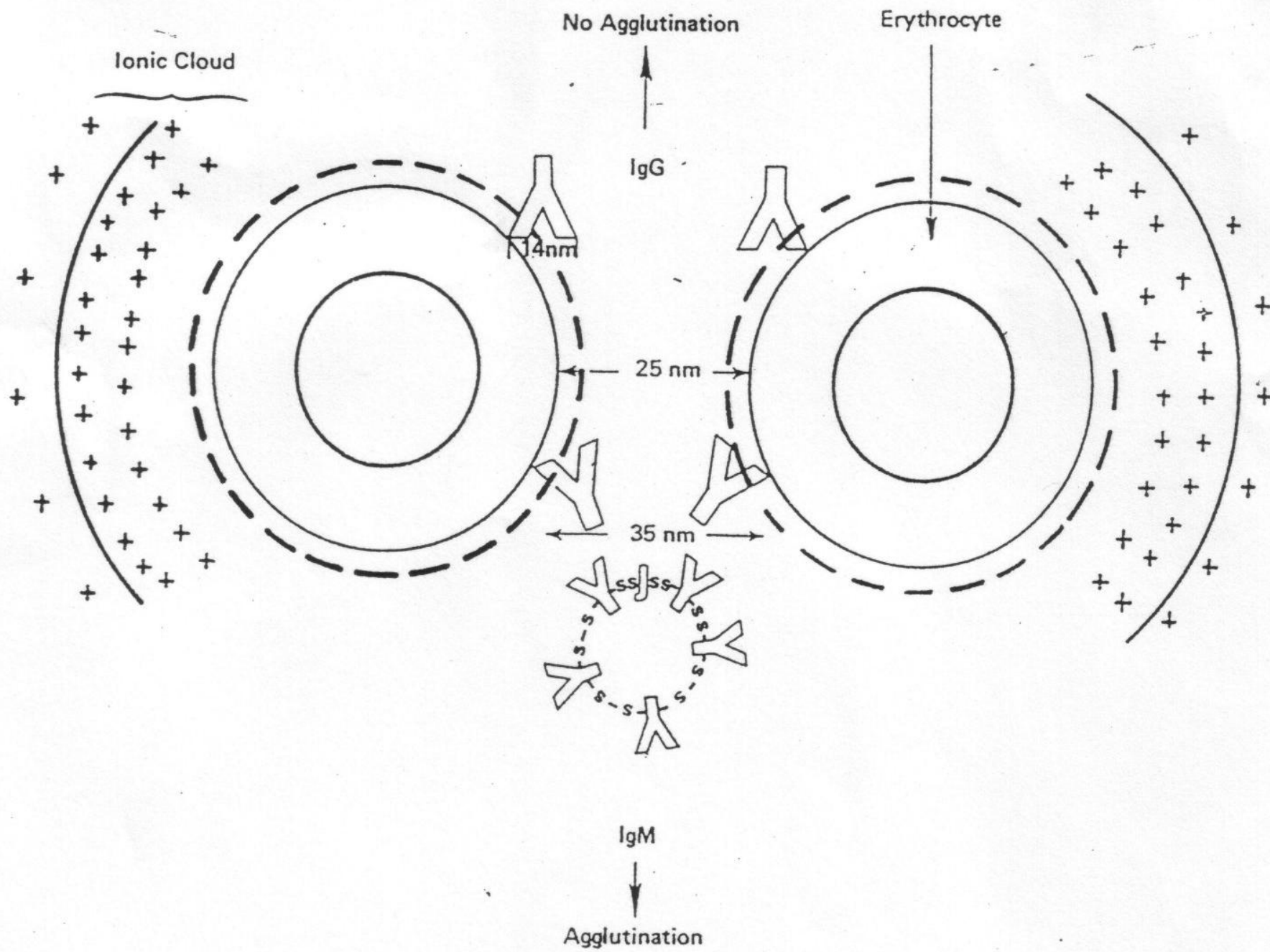
Blood Type Test

- Determines blood type and compatibility

Blood sample	Anti-A	Anti-B	Anti-O	Blood type
				A ⁺
				B ⁺
				AB ⁺
				O ⁺

Είδη αντισωμάτων





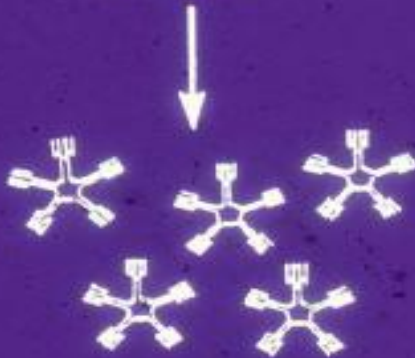
Δοκιμασία Coombs

- Anti-Human Globulin reagent (AHG)
 - Polyspecific
 - Anti-IgG
 - Anti-complement





HUMAN SERUM OR
SERUM PROTEINS

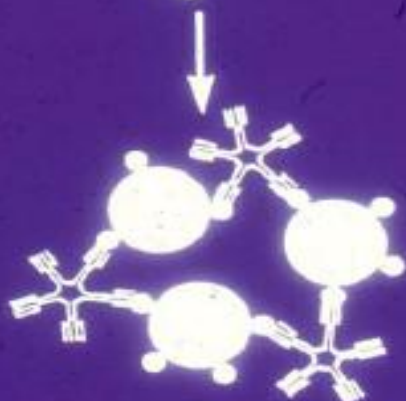


ANTI-IMMUNOGLOBULIN,
ANTI-COMPLEMENT
ANTIBODIES PRODUCED
BY RABBIT

+



RED CELLS COATED
WITH "INCOMPLETE"
ANTIBODIES OR
COMPLEMENT



AGGLUTINATION

Άμεσος Coombs (Direct antiglobulin test – DAT)

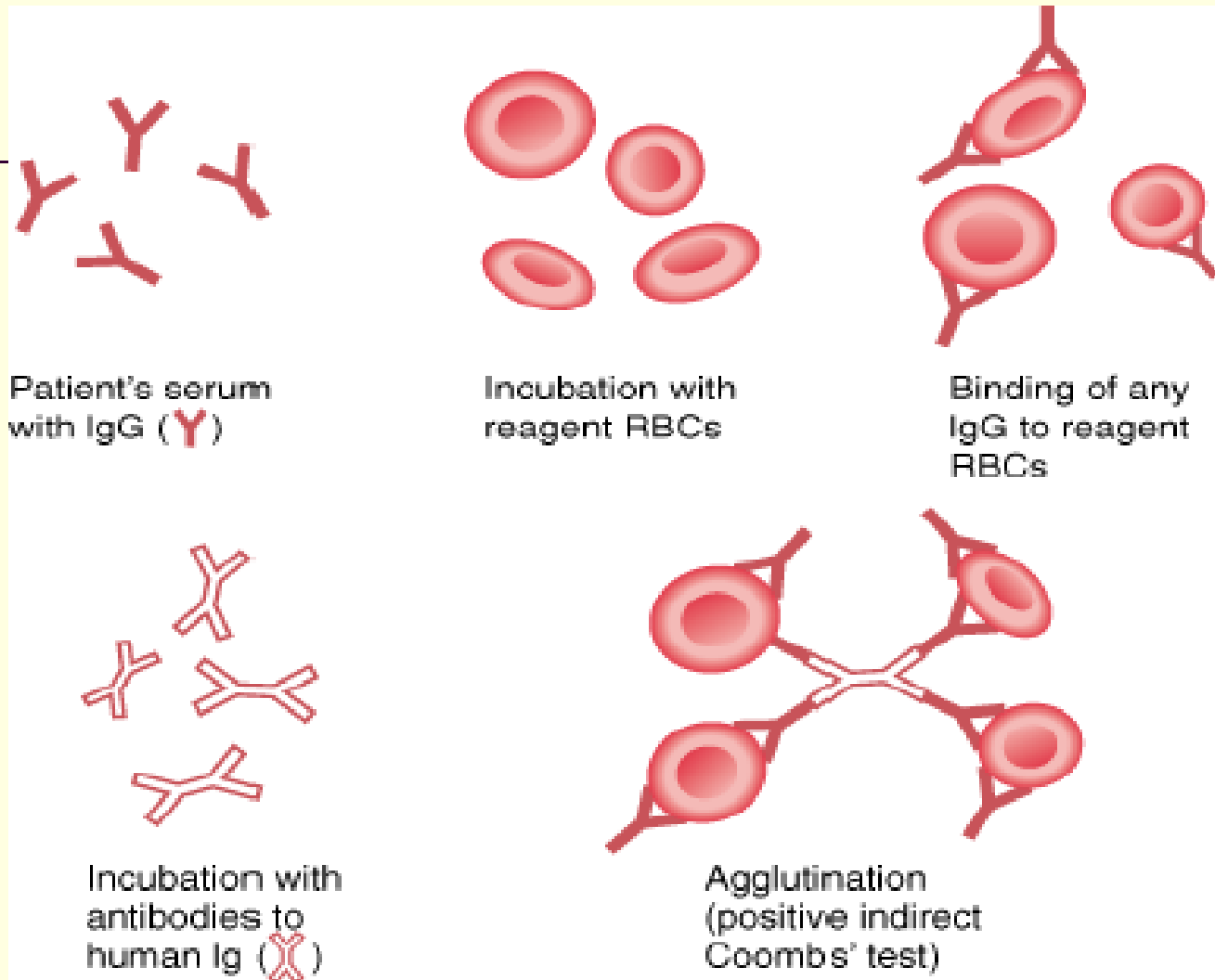


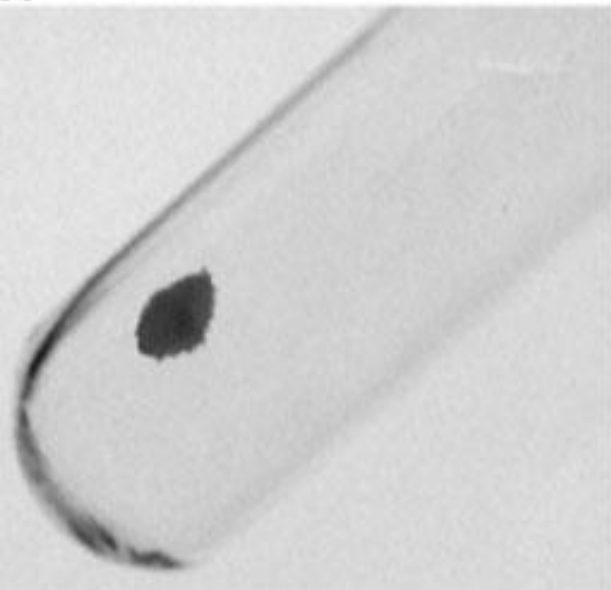
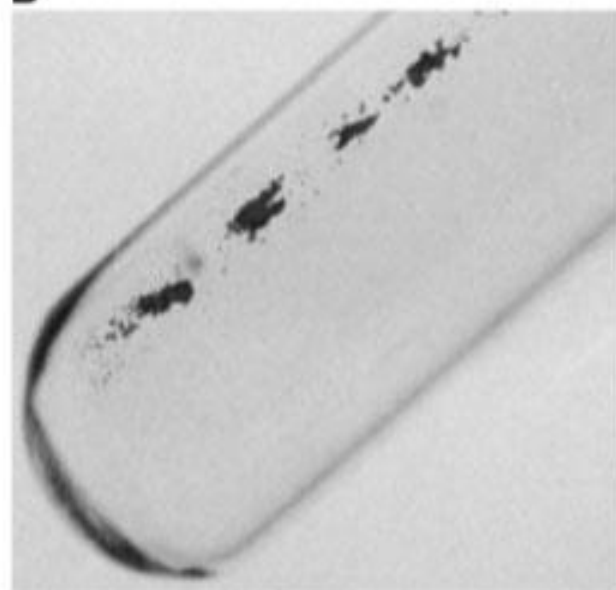
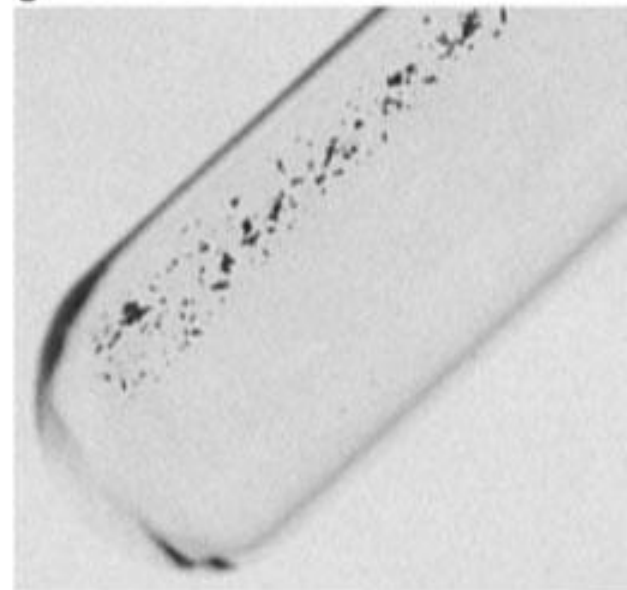
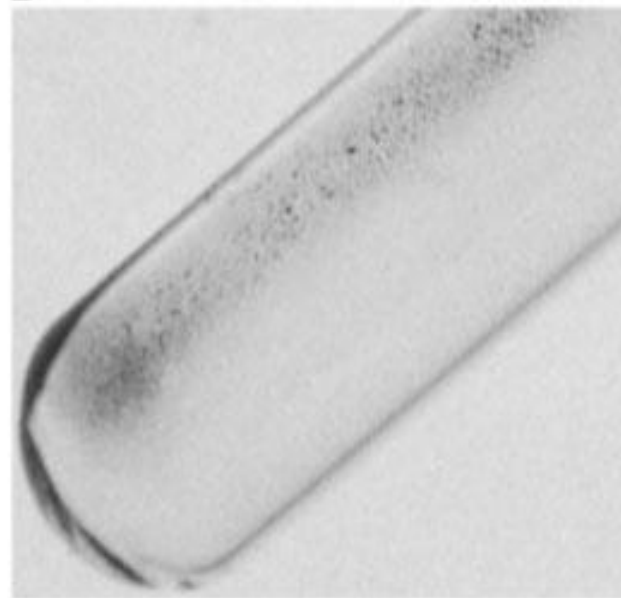
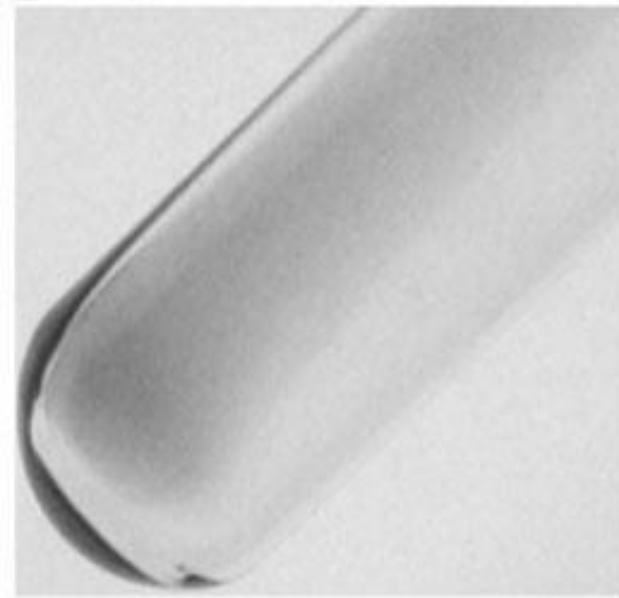
RBCs with IgG (Y)
or C3 (C) bound to
membrane

Incubation with
antibodies to
human Ig (X)
and C3 (C)

Agglutination
(positive direct
Coombs' test)

Εμμεση Coombs (IAT- indirect antiglobulin test)



A**4+ Agglutination****B****3+ Agglutination****C****2+ Agglutination****D****1+ Agglutination****E****Negative**

(Courtesy Organon Teknika, Inc.)

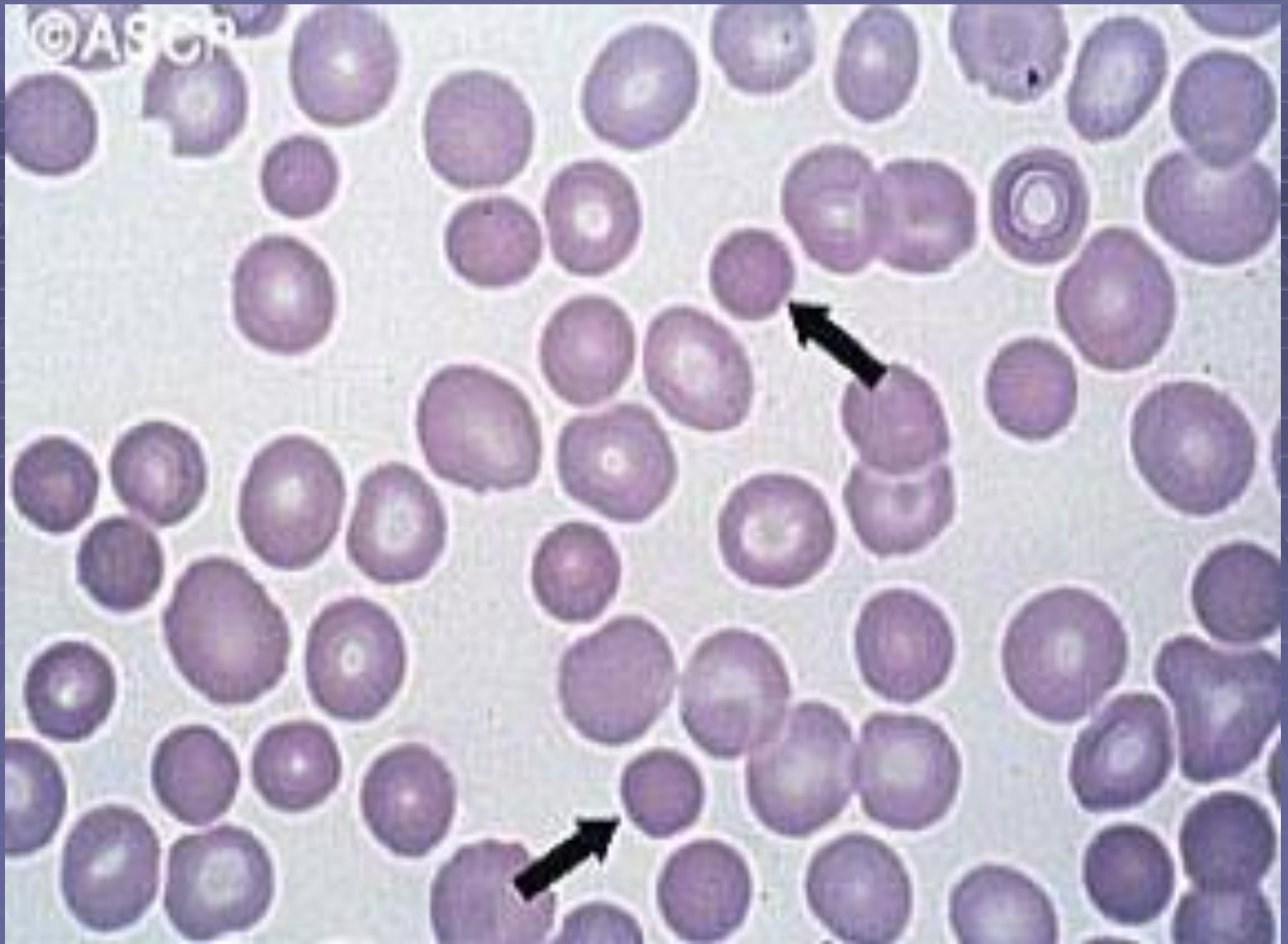
WAIHA

- Χρόνια αιμόλυση
- Κατά κανόνα εξωαγγειακή αιμόλυση
- Σπανίως ενδοαγγειακή αιμόλυση
- Συμπτωματολογία αναιμίας

WAIHA – Εργαστηριακά - κλινικά ευρήματα

- Hb
- ΔΕΚ?
- LDH?
- Χολερυθρίνη?
- Απτοσφαιρίνη?
- Αιμοσιδηρίνη ούρων?
- Μικροσκόπηση περιφερικού αίματος?
- Σπληνομεγαλία?
- Λεμφαδενοπάθεια?

© ASCP



WAIHA – Coombs Άμεση

DAT Immune Hemolysis

- Warm antibody AIHA
 - 67% positive IgG and C3d
 - 20% positive IgG and negative C3d
 - 13% Positive C3d and negative IgG
- Cold Agglutinin Syndrome
 - 100% positive C3d and negative IgG
- Paroxysmal Cold Hemoglobinuria
 - 100% positive C3d and negative IgG

WAIHA – Coombs Έμμεση

- Θετική 50% - 70%
- Eluate (έκλουσμα)
- Πανσυγκολλητίνη
- Αντισωματικός στόχος?

WAIHA - Αιτιολογία

- Ιδιοπαθής?
- Λεμφουπερπλαστικά σύνδρομα?
- Αυτοάνοσα νοσήματα?
- Ελκώδης κολίτιδα?
- Συμπαγείς όγκοι?
- Σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας?
- Φάρμακα?

Θεραπεία

- Κορτικοειδή
- IVIgG?
- Rituximab?
- Σπληνεκτομή
- Ανοσοκατασταλτικά (cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine)
- Πλασμαφαίρεση - ανοσοπροσρόφηση

Αιμόλυση από ψυχρά αντισώματα (CAS)

- Ιδιοπαθής νόσος ψυχρών συγκολλητινών
- Νόσος ψυχρών συγκολλητινών στα πλαίσια λεμφοπτεριπλαστικού συνδρόμου

Κοινό χαρακτηριστικό

- Παρουσία μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης (MGUS, Immunocytoma, Waldenstrom macroglobulinemia)

CAS – Κλινικά σημεία ευρήματα

- Χρόνια αιμόλυση
- Κατα κανόνα εξωαγγειακή αιμόλυση
- Επιπλέκεται από επεισόδια βαρείας ενδοαγγειακής αιμόλυσης μετά έκθεση σε ψύχος
- Επιδείνωση τους χειμερινούς μήνες
- Ακροκυάνωση, γάγγραινα
- Σπληνομεγαλία?
- Λεμφαδενοπάθεια?



Εργαστηριακά ευρήματα

- Ht=10%
- Hb=9gr/dl
- MCV=υψηλό



Εργαστηριακά ευρήματα

- DAT positive (C3d)
- IAT negative
- Δοκιμασία ψυχρών συγκολλητινών θετική
- Τίτλος υψηλός(1/64.000, 1/128.000)
- Μονοκλωνικό κλάσμα στον ορό (IgM)

Δοκιμασία ψυχρών συγκολλητινών

- Ορός ασθενούς σε 37⁰C
- Επώαση σε 4⁰C για 24 ώρες
- Ορατή συγκόλληση
- Τιτλοποίηση

Θεραπεία

- Κορτικοειδή?
- Αποφυγή ψύχους (γαντια, κάλτσες, σκούφος)
- Χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδιο
- Rituximab?
- IVIgG?
- Σπληνεκτομή
- Ενταντικοποιημένη χημειοθεραπεία
- Πλασμαφαίρεση?
- Μετάγγιση ερυθρών (blood warmer)

Οξεία CAS

- Αυτοιώμενη νόσος
- Δευτεροπαθής μετά ίογενείς συνήθως λοιμώξεις
- EBV, μυκόπλασμα
- Ειδικότητα αντισώματος (anti-I, anti-i)
- Όχι μονοκλωνικό κλάσμα στον ορό

Χρόνια CAS χωρίς μονοκλωνικό

- Παρακολούθηση
- Ορισμένοι ασθενείς θα παρουσιάσουν μονοκλωνικό αργότερα

Παροξυντική αιμοσφαιρινουρία εκ ψύχους

- Οξεία ενδοαγγειακή αιμόλυση
- Σύφιλη
- Ιογενείς λοιμώξεις σε παιδιά
- Θεραπεία: μετάγγιση με blood warmer
- Αυτοιώμενη νόσος
- Θεραπεία συφιλίδος
- DAT (C3d)
- IAT: αρνητική

Donath-Landsteiner Test (Biphasic Hemolysis)

	30' @4°C 60' @37 °C	90' @4 °C	90' @37 °C
Patient Serum	+	-	-
Patient Serum Normal fresh serum	+	-	-
Normal Fresh	-	-	-

Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia

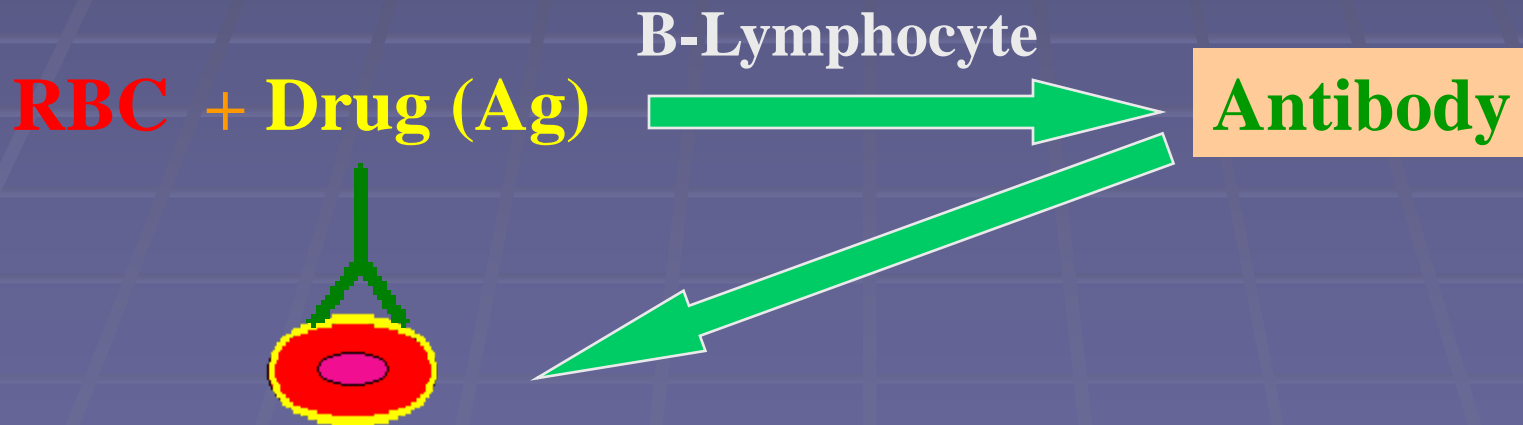
1. Drug Adsorption Mechanism

Penicillins, Cephalosporin and Streptomycins

mechanism

First the drug is nonspecifically adsorbed to the patient's red cell

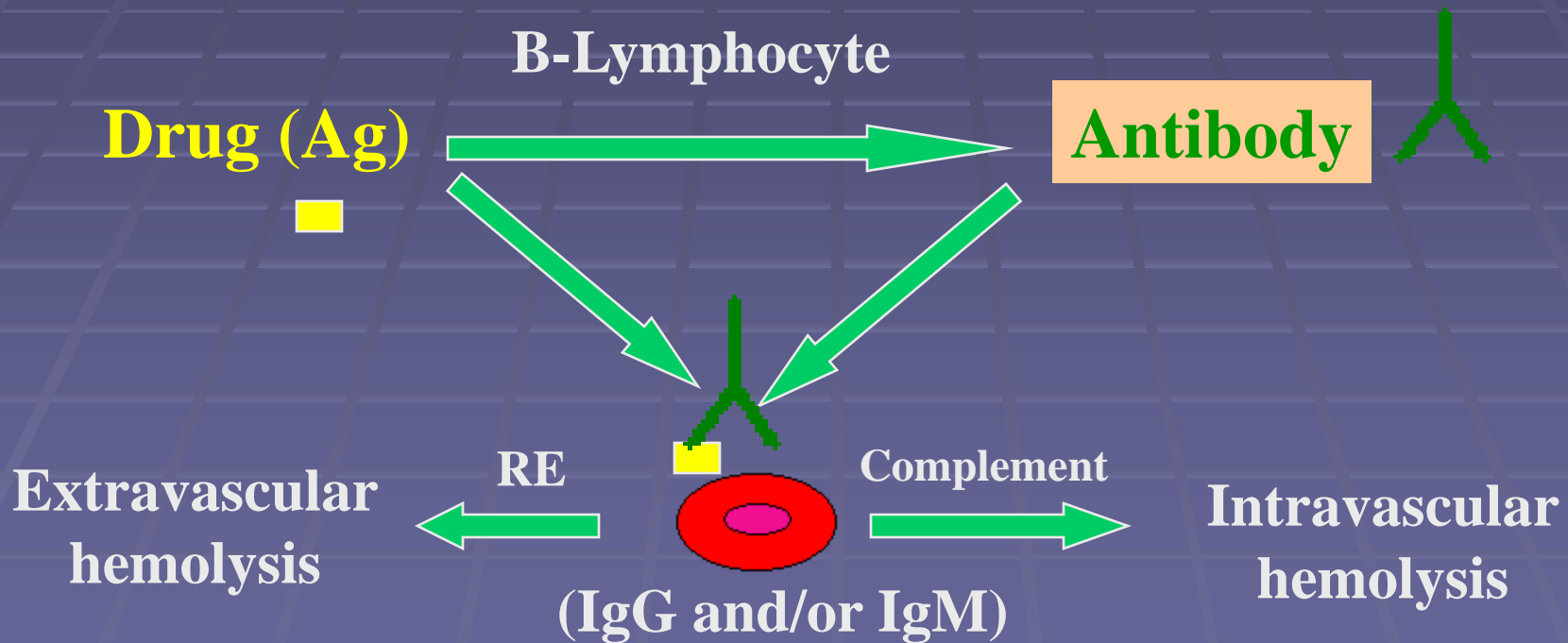
Second the drug must be able to elicit an antibody response



Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia

2. Immune Complex Mechanism : “Innocent bystander”

Quinidine and Phenacetin



Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia

3. Methyldopa-Induced (Autoimmune) Mechanism

methyldopa and related drugs (Aldomet, L-dopa):
treatment of hypertension

