

# ***ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ***



Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

Αναπλ. Καθηγητής

Δ΄ Παθολογική Κλινική

Ιατρική Σχολή Παν/μίου Αθηνών

# ΟΡΙΣΜΟΣ

- Αναιμίες που χαρακτηρίζονται από βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Βαρύτητα της αιμόλυσης # χρόνος ζωής ερυθρών
- <15 ημέρες: μη αντιρροπούμενη αιμόλυση

# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

## Αίτια ενδοερυθροκυτταρικά

- Αιμοσφαιρινοπάθειες
- Ένδεια ενζύμων

## Αίτια εξωερυθροκυτταρικά

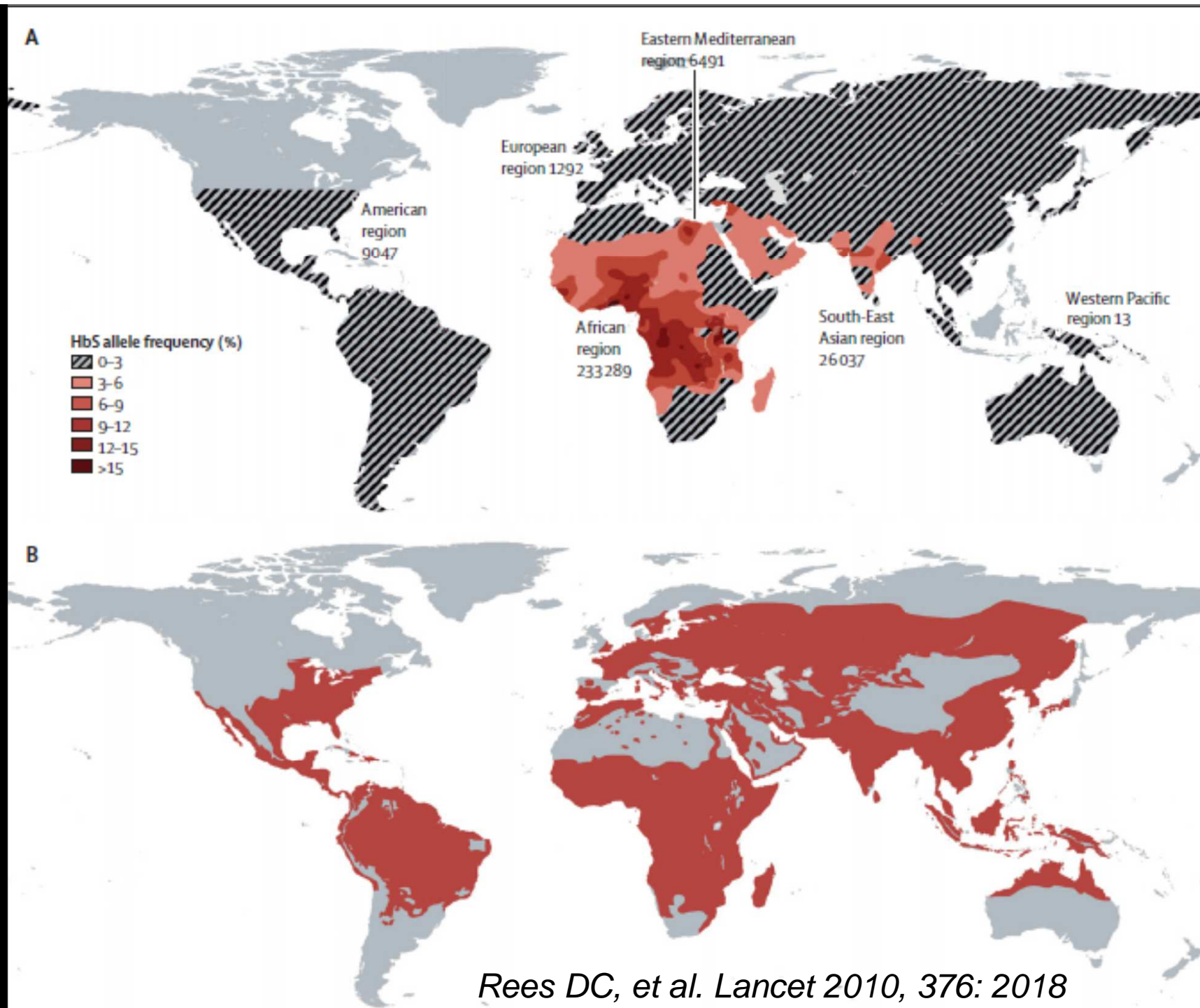
- Αυτοάνοση ή αλλοάνοση αιμολυτική αναιμία
- Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
- Υπερσπληνισμός
- Καταστροφή μεμβρανών λόγω στροβιλώδους ροής αίματος

# ***ΚΟΙΝΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ***

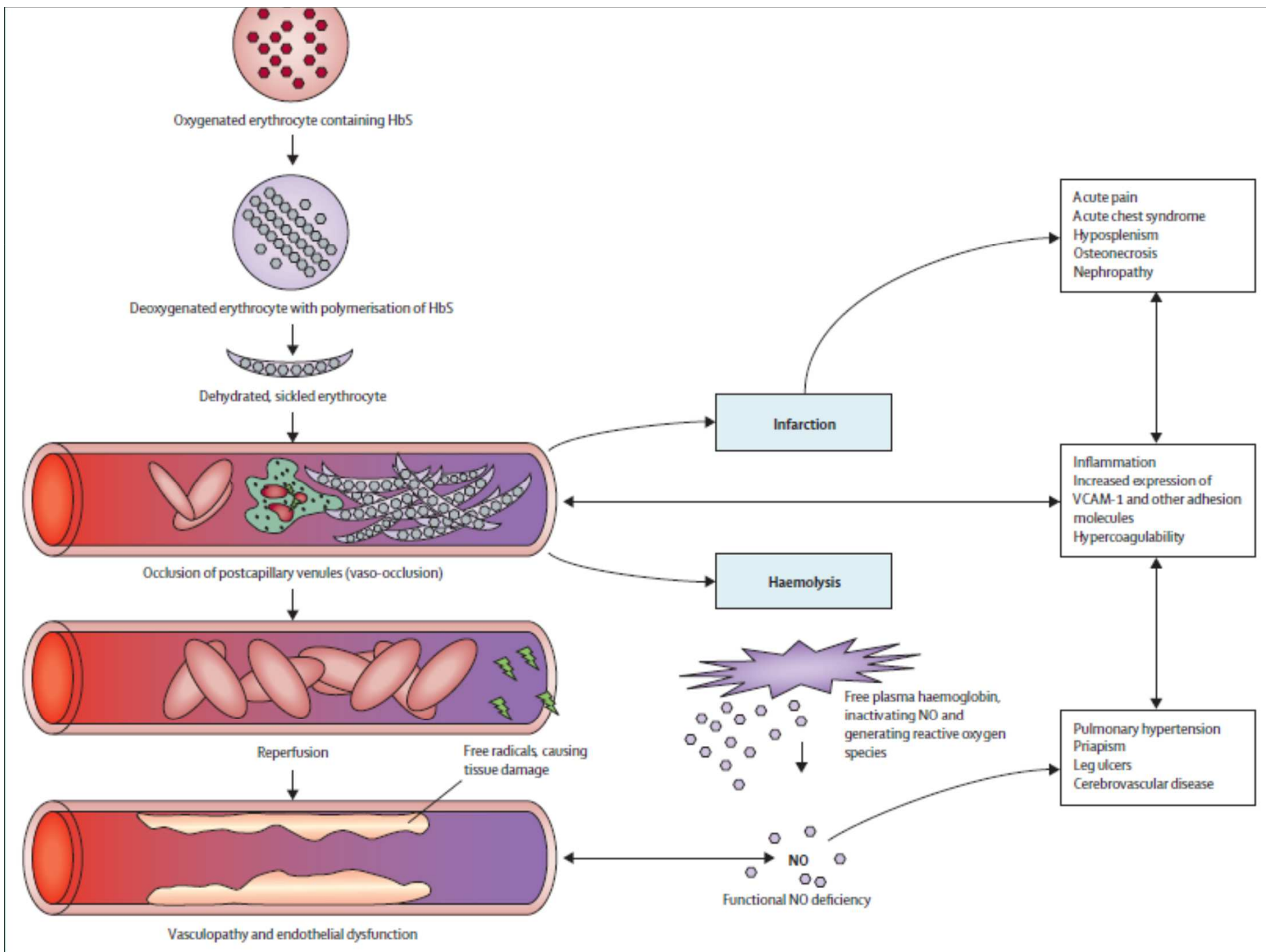
- Συμπτώματα αναιμίας, πιο έντονα ανάλογα με το χρόνο έναρξης
- Ίκτερος (υπέρχρωση ούρων)
- Σπληνομεγαλία

# ΚΟΙΝΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία (χρόνια αιμόλυση)
- Υπόχρωμη μακροκυτταρική αναιμία (οξεία αιμόλυση, λόγω ↑ΔΕΚ)
- Δικτυοερυθροκυττάρωση, εμπύρηννα ερυθρά, πολυχρωματοφιλία
- ↑έμμεση χολερυθρίνη
- ↑LDH (ισοένζυμα 1 και 2)
- ↓Απροσφαιρίνες, ↑ αιμοσιδηρίνη
- Αιμοσφαιρινουρία



*Rees DC, et al. Lancet 2010, 376: 2018*



# ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ: ΕΙΔΗ ΚΡΙΣΕΩΝ

- Επώδυνες κρίσεις: έντονα άλγη κυρίως άκρων λόγω εγκλωβισμού ερυθρών στα μικρά αγγεία και απόφραξη τους
- Αίτιο 70-90% των εισαγωγών στις ΗΠΑ και στο Ηνωμένο Βασίλειο
- Απλαστικές κρίσεις: Parvo B19
- Αιμολυτικές κρίσεις: σπάνιες
- Κρίσεις εγκλωβισμού ερυθρών στο σπλήνα

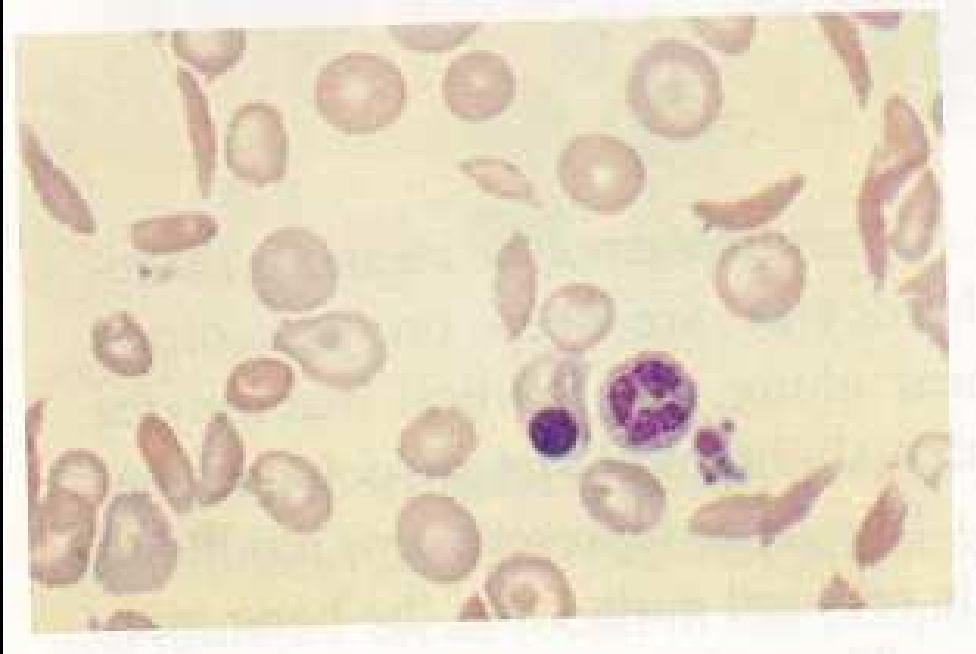
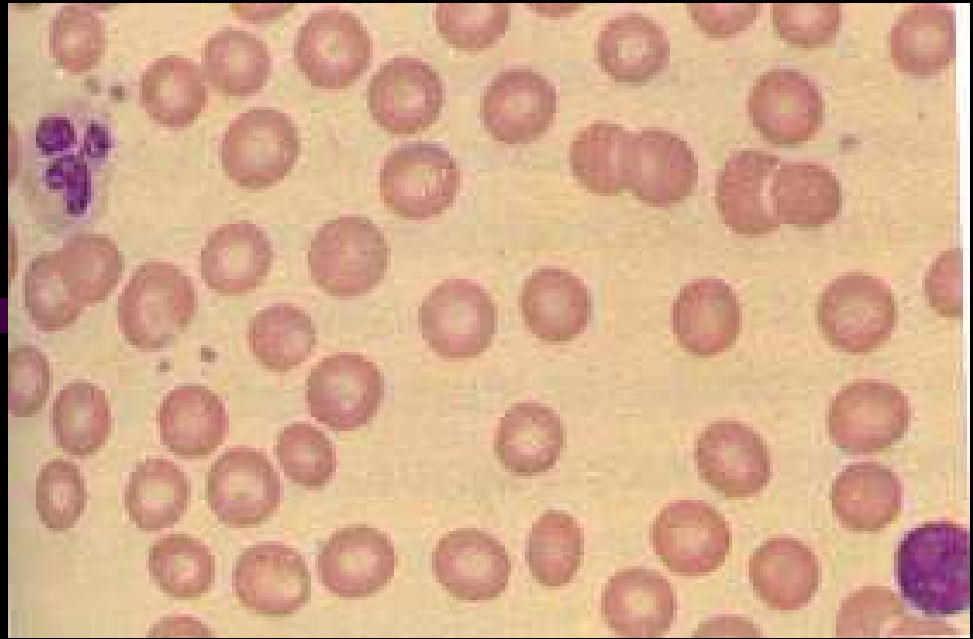


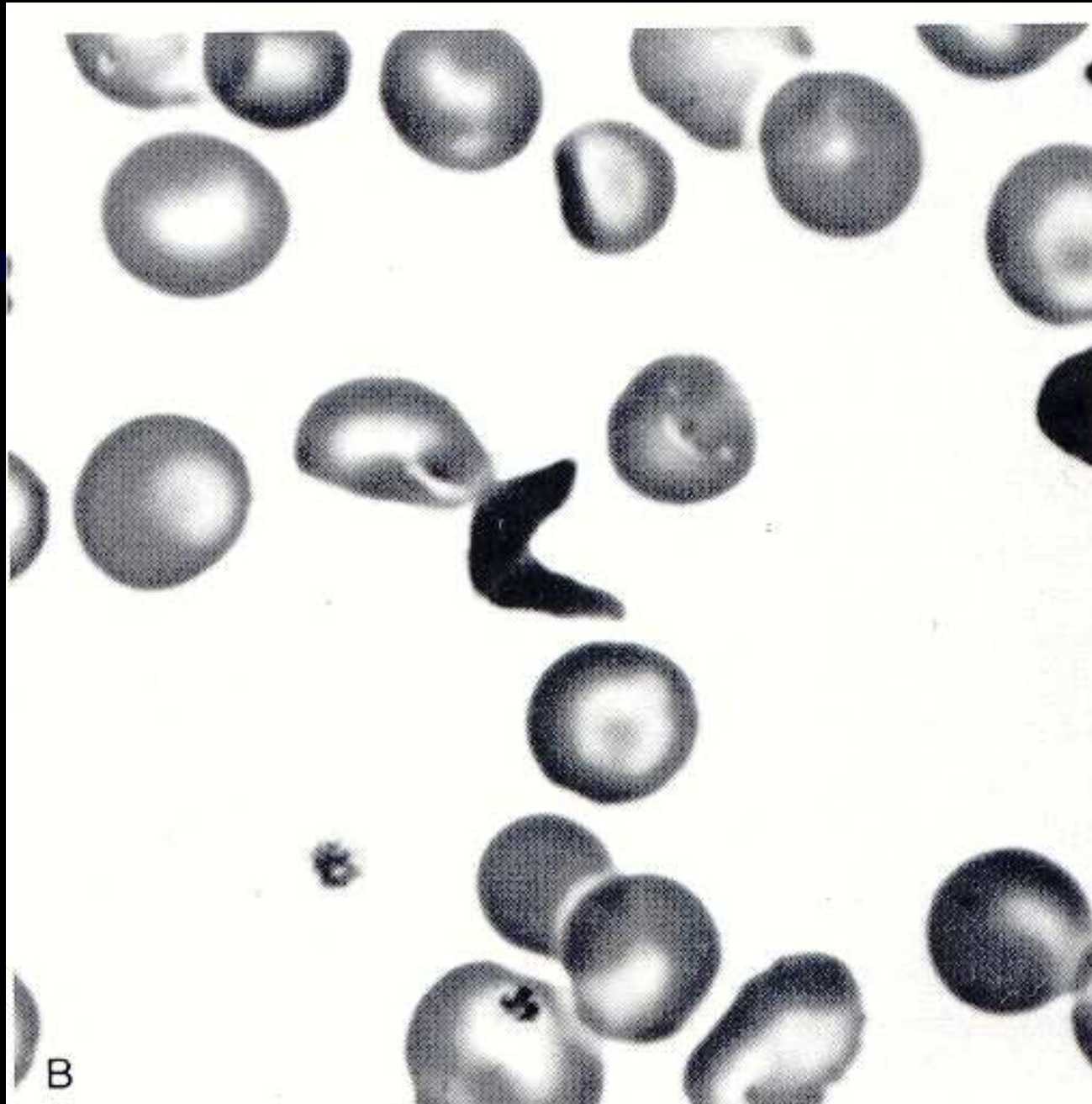
# ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

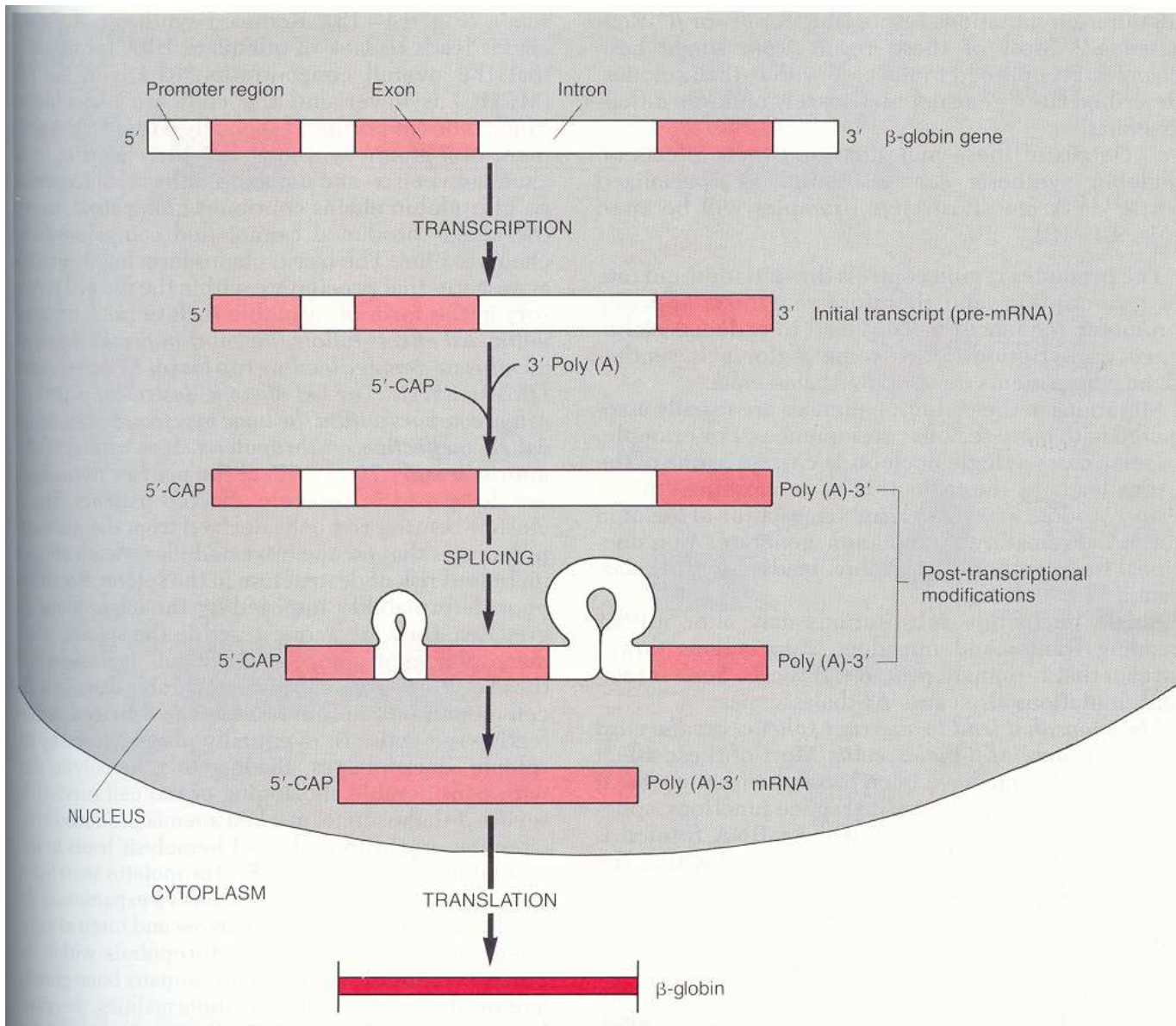
- *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b, *Salmonella typhimurium*
- Εναλλακτική οδός συμπληρώματος: ελυτροφόρα βακτήρια
- Οψωνινοποίηση από C3b και σύνδεση με C1R για μεταφορά στο σπλήνα που πλημμυρίζει σε φαγοκυτταρικό δυναμικό
- Πνευμονία, μηνιγγίτιδα, οστεομυελίτιδα

# ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
- $A = S$ : στίγμα
- $A < S$ : νόσος
- Δοκιμασία δρεπάνωσης





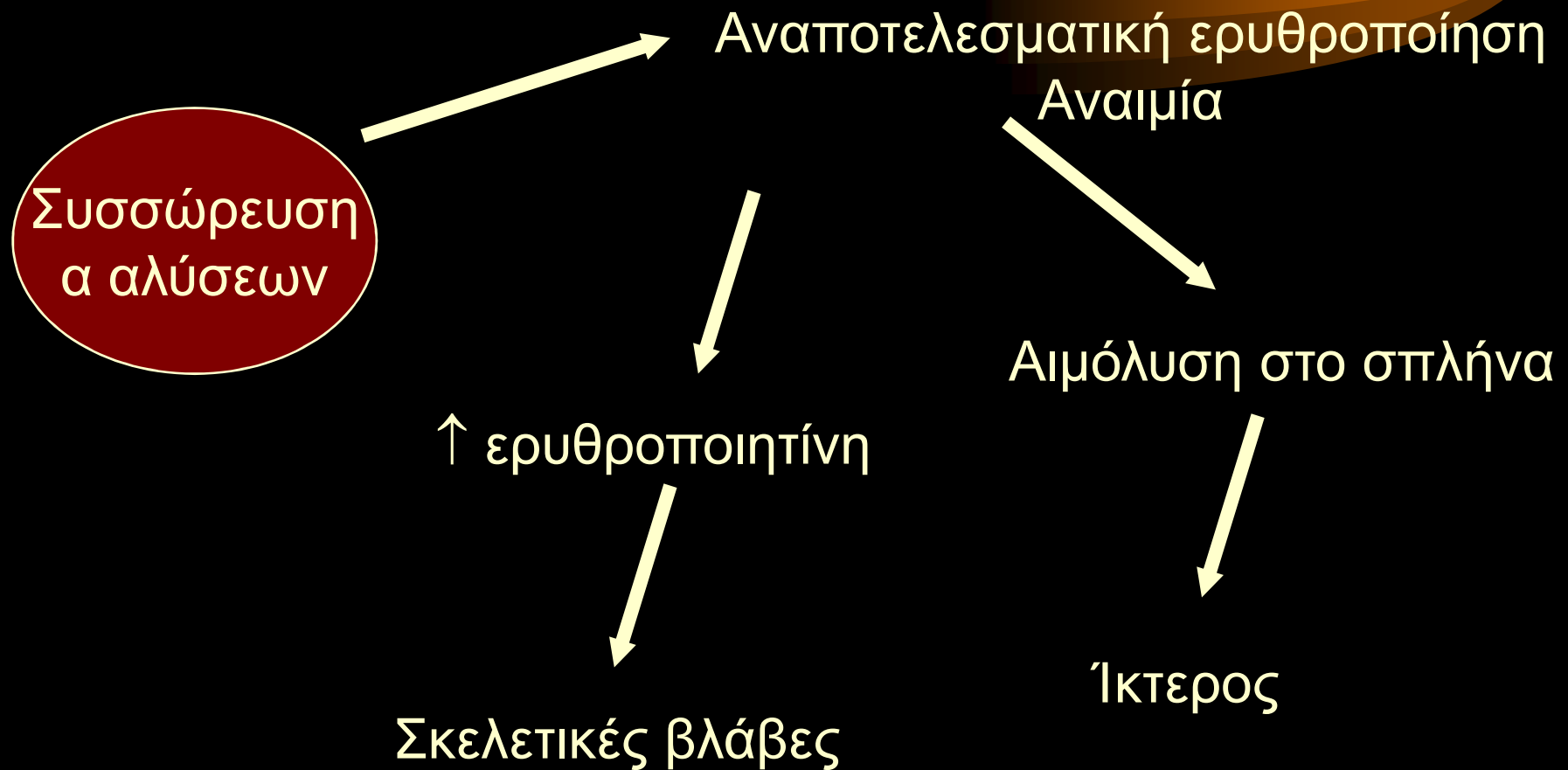


3% του παγκόσμιου πληθυσμού  
ετερόζυγοι για  $\beta$ -θαλασσαιμία

Birgens H, Ljung R. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 11

# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

(Thain SL. Br J Hematol 2004, 124: 264)



## **β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ**

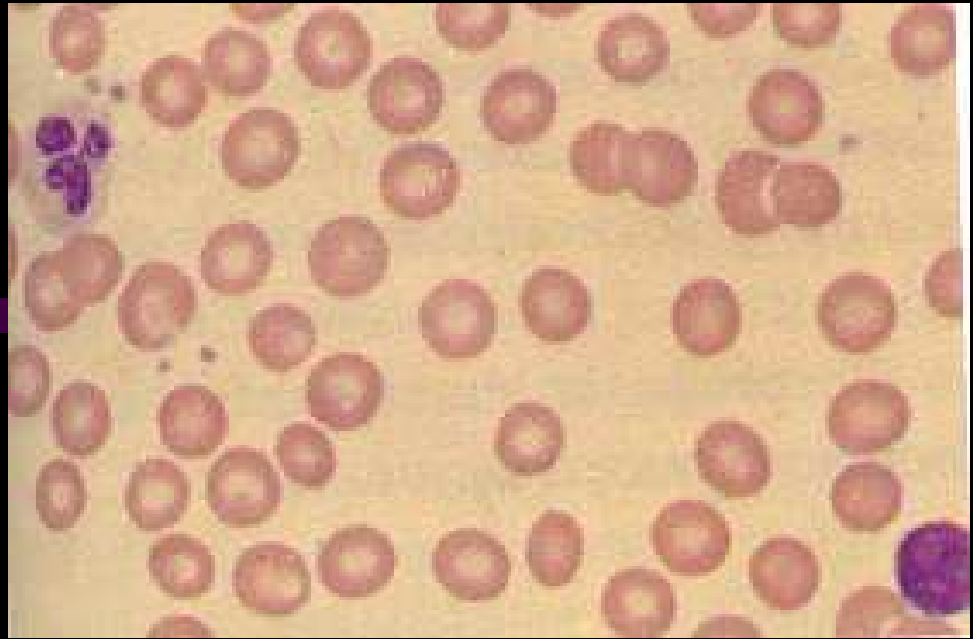
*(Muncie & Campbell. Am Pham Phys 2009, 80: 339)*

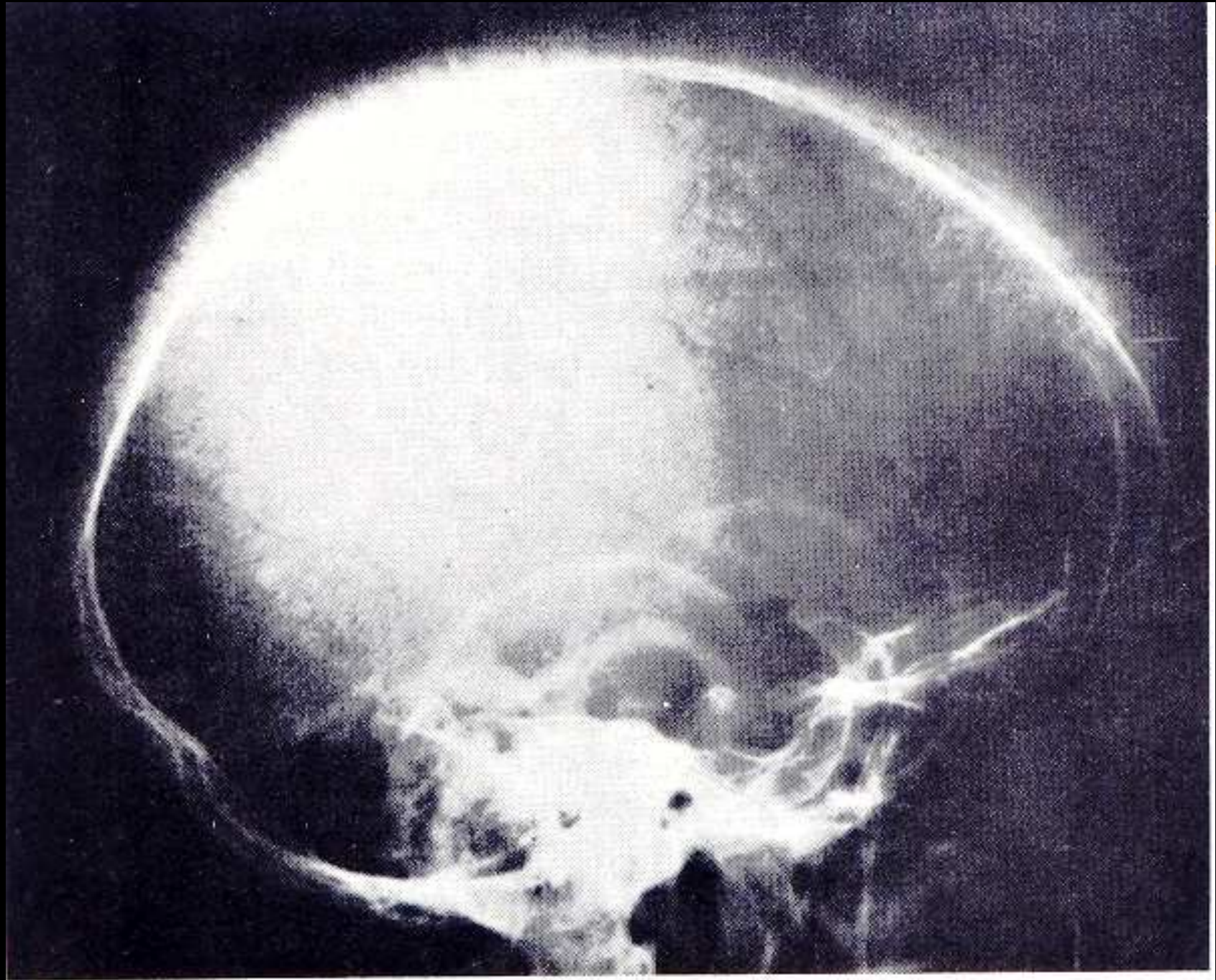
- Στίγμα: Καμία (ΠΡΟΣΟΧΗ επί εγκυμοσύνης ή αιμορραγίας πεπτικού)
- Ομοζυγώτης (νόσος Cooley): σημεία αιμόλυσης + ηπατο-σπληνο-μεγαλία + διανοητική καθυστέρηση + «μογγολοειδές» προσώπείο

## ***β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ***

- Στίγμα: υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, HbA<sub>2</sub> (α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>) 5%, HbF 1-3%
- Ομοζυγώτης (νόσος Cooley): υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, HbA<sub>2</sub> (α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>) 15-20%, HbF 65-70%
- Ηλεκτροφόρηση επί φυσιολογικής φερριτίνης







# ΕΛΛΕΙΨΗ G-6PD

6-φωσφορική γλυκόζη



6-φωσφογλυκογόνο  
-δ-λακτόνη

G6PD

NADP

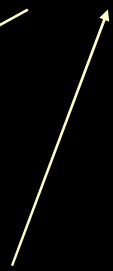
NADPH

GSH

GSSG

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΣ  
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ  
ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ  
ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

6-φωσφογλυκονικό  
οξύ



# ΕΛΛΕΙΨΗ G-6PD

- 200 εκατομμύρια παγκοσμίως
- Φυσιολογικό ένζυμο Β
- Α+ μετάλλαξη με μερική λειτουργικότητα
- Α- αδυναμία ανταπόκρισης στον οξειδωτικό ερεθισμό
- Φυλοσύνδετος υπολειπόμενος χαρακτήρας: άνδρες + γυναίκες “μωσαϊκά”

## **ΕΛΛΕΙΨΗ G-6PD: ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

- Κουκιά (κυαμισμός)
- Βιταμίνη Κ
- Σουλφοναμίδες, χλωραμφενικόλη, κινολόνες, νιτροφουραντοΐνη
- Κινίνη, κινιδίνη
- Ασπιρίνη, ακεταμινοφαίνη

# ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

(Gehrs & Friedberg. *Am J Hematol* 2002, 69: 258)

Εκ θερμών αντισωμάτων

Εκ ψυχρών αντισωμάτων

- Σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών
- Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία

Μεικτού τύπου

Φαρμακευτικής αιτιολογίας

- Αυτοάνοση
- “Αθώου περαστικού”
- Τύπου νεοαντιγόνου

# ΑΙΤΙΑ AAA (1)

(Gehrs & Friedberg. *Am J Hematol* 2002, 69: 258)

Εκ θερμών αντισωμάτων (IgG)

Ιδιοπαθής

Δευτεροπαθής

- Λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα (NHL, ΧΛΛ, μ. Waldenstrom)
- Αυτοάνοσα σύνδρομα (ΣΕΛ, ΡΑ, σκληρόδερμα, ελκώδης κολίτιδα)
- Συμπαγή νεοπλάσματα (τερατώματα, Ca ωοθηκών, σ. Kaposi)
- HIV λοίμωξη

# ΑΙΤΙΑ AAA (2)

(Gehrs & Friedberg. *Am J Hematol* 2002, 69: 258)

Εκ ψυχρών αντισωμάτων (IgM, 0-4°C)

Ιδιοπαθής

Δευτεροπαθής (με το αντιγόνο I των ερυθρών)

- Λοιμώξεις (CMV, *Mycoplasma pneumoniae*, HIV, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*)
- Λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα

Φάρμακα

- Πενικιλίνη, α-μέθυλ-ντόπα



# ΑΑΑ: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

(Gehrs & Friedberg. *Am J Hematol* 2002, 69: 258)

Εκ θερμών αντισωμάτων (IgG)

- Γυναίκες/άνδρες: 2/1
- Συμπτώματα αναιμίας

Εκ ψυχρών αντισωμάτων (IgM)

- Πιο αιφνίδια έναρξη
- Μετά λοίμωξη

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία

- Αιφνίδια εισβολή υψηλού πυρετού με ρίγος, οσφυαλγία, κοιλιακό άλγος και υπέρχρωση ούρων, φαινόμενο Raynaud, ουρτικάρια

# ΑΑΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ (1)

(Gehrs & Friedberg. *Am J Hematol* 2002, 69: 258)

Εργαστηριακή τεκμηρίωση αιμόλυσης

+

Θετική δοκιμασία DAT (direct antiglobulin test) ή  
θετική άμεση Coombs

±

Αντισώματα λύσης μεμβράνης ερυθρών  
(RBC eluate)

# ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ COOMBS

(Zantek ND, et al. *Am J Hematol* 2012, 87: 707)

- ΆΜΕΣΗ: συγκόλληση ερυθρών ασθενούς με ειδικό αντιορό με αντισώματα εναντίον των προσκολλημένων IgG ή IgM ή του C3b
- ΈΜΜΕΣΗ: συγκόλληση ερυθρών από τον ορό του ασθενούς

# ΑΑΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ (2)

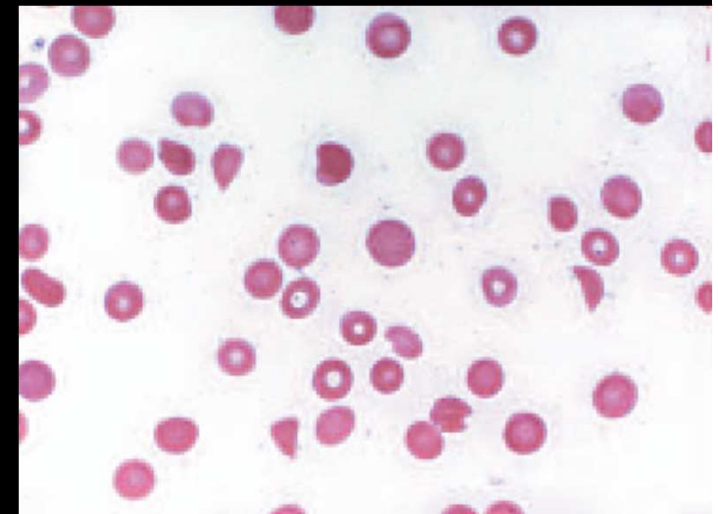
(Gehrs & Friedberg. *Am J Hematol* 2002, 69: 258)

- Εκ θερμών αντισωμάτων: IgG και/ή C3, έκπλυμα ερυθρών IgG
- Σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών: C3
- Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία: C3
- Φάρμακα: IgG και/ή C3, έκπλυμα ερυθρών IgG

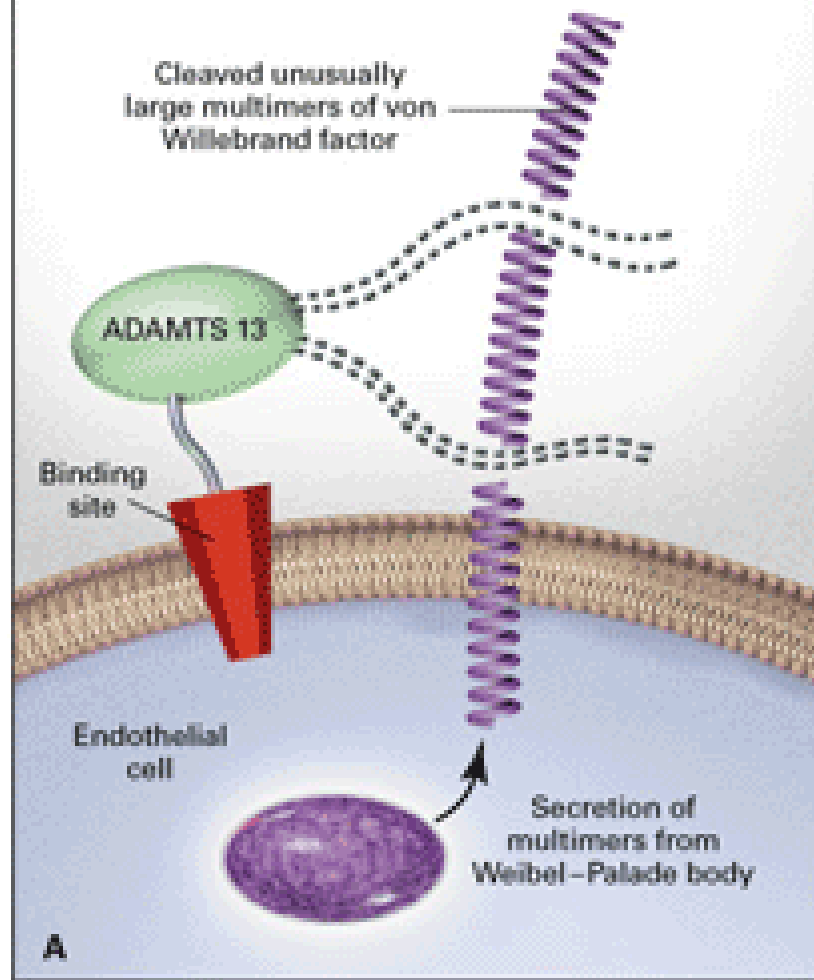
# ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

(George JN. *N Engl J Med* 2006, 254: 1927)

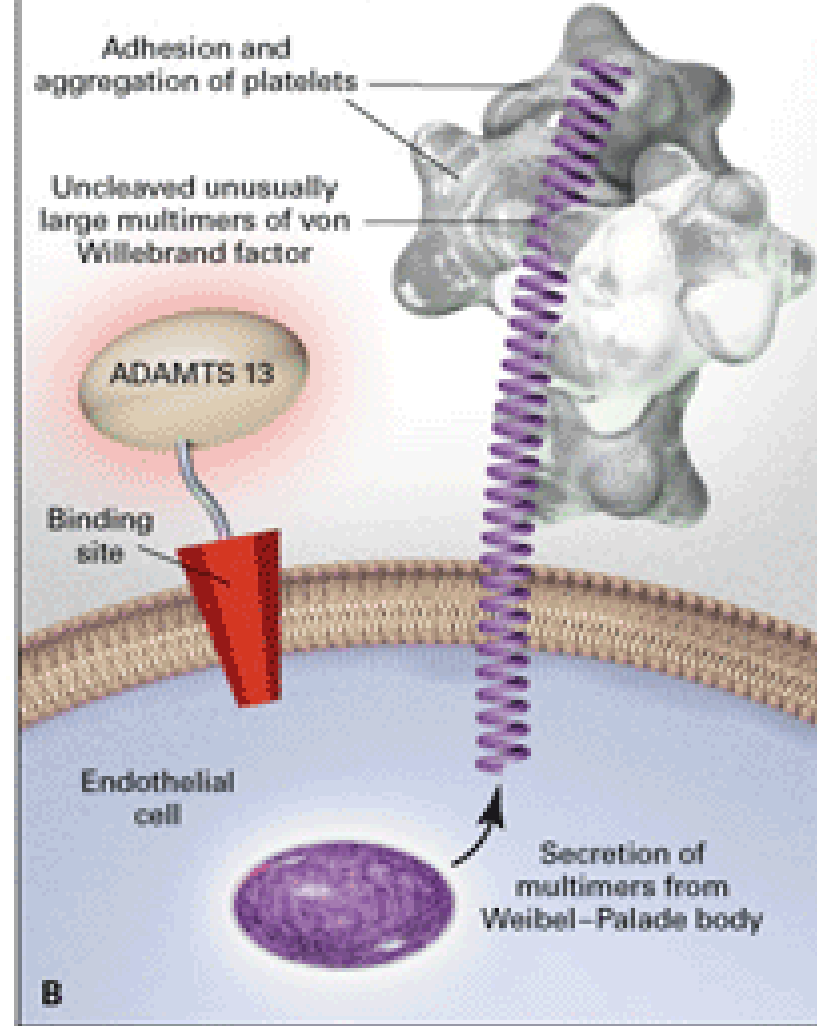
- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (σ. Moschowitz)
- Ουραιμικό-αιμολυτικό σύνδρομο
- Στα πλαίσια διάχυτης ενδαγγειακής πήξης
- Πλέγμα αιμοπεταλίων χωρίς στοιχεία φλεγμονής αποφράζει τα αγγεία και προκαλεί συμπτώματα λόγω ισχαιμίας



### Normal Subject



### Patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura



# ΠΡΩΤΕΪΝΗ ADAMTS13

(George JN et al. *Hematology* 2002, 315)

- A
- Disintegrin-like
- And
- Metalloprotease with
- Thrombospondin type 1 repeats
- 1 μg/ml στον ορό
- $T_{1/2}$ : 2-3 ημέρες
- Συγγενής μερική ή ολική έλλειψη
- ΔΕΝ είναι παθογνωμονική

# ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

(Moake JL. *N Engl J Med* 2002, 347: 589)

- Πυρετός
- Νευρολογικά συμπτώματα
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Θρομβοπενία
- Σημεία μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας



# ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ-ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

(Moake JL. *N Engl J Med* 2002, 347: 589)

- Μετά γαστρεντερίτιδα από στέλεχος *Escherichia coli* O157:H7 ή από στελέχη *Shigella dysenteriae* που παράγουν τις τοξίνες Shiga τύπου 1 και 2
- Οικογενές (5-10% των περιπτώσεων) από ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία του ανασταλτικού παράγοντα Η στην κινητοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος



