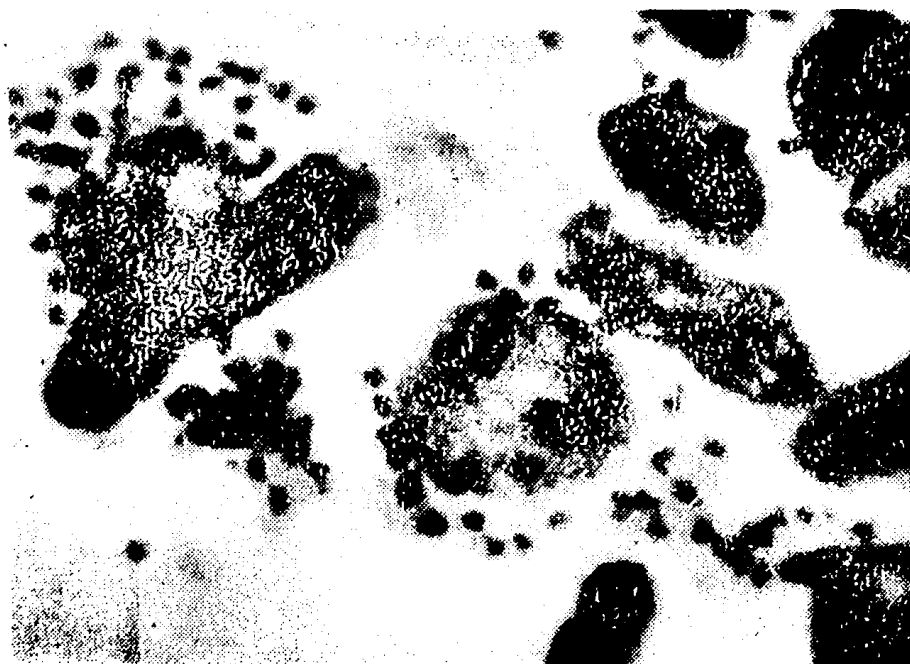


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ Π. Π. Γ. Ν. Ι.

ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Κωνσταντίνος Α. Μπουραντάς
Αν. Καθηγητής Παθολογίας - Αιματολογίας



ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1996



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000146059

616-15

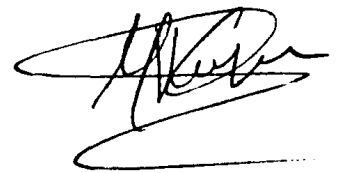


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΔΩΡΕΑ

Κ. Παχουλίδου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ Π. Π. Γ. Ν. Ι.

Στον αγαπητό
φίλο και
ευσεπτο καθηγητή
κ. Η. Μερκερο
με αγάπη
και ευτίμη



ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Κωνσταντίνος Α. Μπουραντάς
Αν. Καθηγητής Παθολογίας - Αιματολογίας

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ

Αλέξανδρος Μάκης

Δημήτριος Μαντέλλος

Παναγιώτης Οικονομίδης

Σταυρούλα Τσιάρα

Αριστείδης Χάιδος

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1996



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Αιματολογία έχει το προνόμιο να είναι η μοναδική ειδικότητα της Ιατρικής που ασχολείται με κλινικό και εργαστηριακό έργο. Οι γνώσεις της Αιματολογίας που προσπαθήσαμε να συγκεντρώσουμε στα “*Μαθήματα Αιματολογίας*”, περιλαμβάνουν στοιχεία από κλινική και εργαστηριακή αιματολογία καθώς και θεραπεία των αιματολογικών νόσων. Προσπαθήσαμε απλά και με σαφήνεια να εισάγουμε το φοιτητή και το νέο γιατρό στην Αιματολογία και να τον βοηθήσουμε στο πλησίασμα του αρρώστου και τη λύση των προβλημάτων του. Πήραμε στοιχεία από βασικά βιβλία Αιματολογίας, άρθρα, και προσωπική εμπειρία. Η αγάπη προς την Αιματολογία αλλά και η σκληρή δουλειά, ιδιαίτερα των νεωτέρων ιατρών συνεργατών βοήθησαν σημαντικά για να πραγματοποιηθούν τα “*Μαθήματα Αιματολογίας*”.

Κ. Α. ΜΠΟΥΡΑΝΤΑΣ

Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή του αρραβιαστικού γάμου

Ανατομία του ποταμού του Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

192

193

194

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΙΤΙΑ

Ανατομία

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία

Ανατομία

Ανατομία

Ανατομία

Ανατομία

Ανατομία του Αιγαίου

Ανατομία

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου

Ανατομία του Αιγαίου και της Αιγαίου



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|----|
| Ανατομία του αιμοποιητικού ιστού | 3 |
| Ανατομία του μυελού των οστών | 3 |
| Ανατομία του θύμου και των λεμφαδένων | 4 |
| Ανατομία και λειτουργία του σπλήνα | 5 |
| Η αιμοποίηση σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο | 7 |
| Προσέγγιση ασθενή με αιματολογικό πρόβλημα | 10 |
| Ιστορικό | 11 |
| Αντικειμενική εξέταση | 14 |
| Εργαστηριακά ευρήματα | 19 |

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

| | |
|--|----|
| Αναιμίες | 25 |
| Αιτιολογική προσέγγιση της αναιμίας | 26 |
| Εργαστηριακή εκτίμηση της αναιμίας | 27 |
| Σιδηροπενική αναιμία | 32 |
| μεταβολισμός του σιδήρου | 32 |
| εργαστηριακή διερεύνηση των αποθηκών του σιδήρου | 34 |
| αιτιολογία | 34 |
| κλινική εικόνα | 36 |
| εργαστηριακά ευρήματα | 37 |
| διαφορική διάγνωση | 38 |
| θεραπεία | 38 |
| Μακροκυτταρικές αναιμίες | 41 |
| Γενικά | 41 |
| Μεγαλοβλαστική αναιμία από ανεπάρκεια βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος | 42 |
| βιοχημεία και μεταβολισμός της βιταμίνης B12 | 42 |
| βιοχημεία και μεταβολισμός του φυλλικού οξέος | 42 |
| παθογένεια της ανεπάρκειας βιταμίνης B12 και φυλλικού αίτια ανεπάρκειας βιταμίνης B12 | 43 |
| αίτια ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος | 44 |
| κλινικές εκδηλώσεις | 45 |
| εργαστηριακή διάγνωση | 47 |
| θεραπεία - πρόγνωση | 48 |



| | |
|---|----|
| Αναιμία χρονίας νόσου | 50 |
| Αναιμία σε χρόνιες φλεγμονές | 50 |
| Αναιμία σε ουραιμία | 51 |
| Αναιμία σε ενδοκρινικές παθήσεις | 52 |
| Αναιμία σε ηπατοπάθειες | 53 |
| Απλαστικές αναιμίες | 54 |
| Απλαστική αναιμία | 54 |
| αιτιολογία | 54 |
| κλινική εικόνα | 58 |
| εργαστηριακά ευρήματα | 58 |
| διαφορική διάγνωση | 60 |
| θεραπεία | 60 |
| Απλασία της ερυθράς σειράς | 62 |
| Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα | 63 |
| Μυελοφθισική αναιμία | 64 |
| Αιμολυτικές αναιμίες | 65 |
| Γενικά | |
| παθοφυσιολογία | 65 |
| κλινικές εκδηλώσεις | 66 |
| εργαστηριακές εξετάσεις | 66 |
| Κληρονομική σφαιροκυττάρωση | 71 |
| Ανεπάρκεια G6PD | 73 |
| παθοφυσιολογία | 73 |
| γενετική | 75 |
| ανεπάρκεια της G6PD και φυσική επιλογή | 78 |
| κλινικές εκδηλώσεις | 78 |
| διάγνωση | 81 |
| θεραπεία | 82 |
| Αιμολυτικές αναιμίες από ανοσολογικά αίτια | 83 |
| Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες | 83 |
| από φάρμακα | 83 |
| από θερμά αντισώματα | 84 |
| από ψυχρά αντισώματα | 85 |
| παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία στο ψύχος | 86 |
| Αιμόλυση από μηχανική καταστροφή των ερυθροκυττάρων | 86 |
| Αιμόλυση από άμεση τοξική δράση στα ερυθροκύτταρα | 87 |
| Αιμόλυση από υπερσπληνισμό | 87 |
| Επίκτητες διαταραχές της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων | 88 |
| Νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία | 88 |



| | |
|--|-----|
| Διαταραχές της αιμοσφαιρίνης | 90 |
| Σύνθεση της αιμοσφαιρίνης | 90 |
| Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα | 92 |
| Ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία | 93 |
| Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία | 93 |
| Δρεπανοκυτταρική αναιμία | 94 |
| κλινικές εκδηλώσεις | 94 |
| θεραπεία | 100 |
| πρόγνωση | 100 |
| Θαλασσαιμίες | 101 |
| α-θαλασσαιμίες | 101 |
| β-θαλασσαιμίες | 102 |
| ελάσσων β-θαλασσαιμία (ετερόζυγη β-θαλασσαιμία) | 102 |
| αναιμία Cooley (ομόζυγη β-θαλασσαιμία) | 103 |
| ενδιάμεση | 103 |
| μείζων | 104 |
| Άλλες διαταραχές της αιμοσφαιρίνης | 108 |
| Ασταθείς αιμοσφαιρίνες | 108 |
| Αιμοσφαιρίνες με αυξημένη συγγένεια για το οξυγόνο | 109 |
| Αιμοσφαιρίνες με ελαττωμένη συγγένεια για το οξυγόνο | 109 |
| Μεθαιμοσφαιριναιμία | 109 |
| Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα | 112 |
| Χρόνια μυελογενής λευχαιμία | 112 |
| αιτιολογία | 112 |
| παθοφυσιολογία | 113 |
| πορεία της νόσου | 113 |
| κλινικά ευρήματα | 113 |
| εργαστηριακά ευρήματα | 114 |
| διάγνωση | 115 |
| θεραπεία | 115 |
| πρόγνωση | 117 |
| Πρωτοπαθής ερυθροκυττάρωση | 118 |
| αιτιολογία | 118 |
| παθοφυσιολογία | 118 |
| κλινικά ευρήματα | 118 |
| εργαστηριακά ευρήματα | 119 |
| διάγνωση | 119 |
| διαφορική διάγνωση | 120 |
| θεραπεία | 122 |
| πρόγνωση | 123 |
| Ιδιοπαθής μυελοϊνωση | 124 |
| Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση | 127 |



| | |
|--------------------------------------|-----|
| Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα | 130 |
| διάγνωση | 130 |
| κλινικά ευρήματα | 136 |
| εξέλιξη | 137 |
| προγνωστικοί παράγοντες | 138 |
| θεραπεία | 139 |
| Οξείες λευχαιμίες | 143 |
| επιδημιολογία | 144 |
| αιτιολογία | 144 |
| κλινικά ευρήματα | 146 |
| ταξινόμηση | 147 |
| μικροσκοπικά ευρήματα | 148 |
| κυτταροχημεία - ανοσολογικοί δείκτες | 150 |
| κυτταρογενετική | 150 |
| θεραπεία | 152 |
| Κακοήθη λεμφώματα | 157 |
| Νόσος του Hodgkin | 159 |
| επιδημιολογία-αιτιοπαθογένεια | 159 |
| κλινική εικόνα | 159 |
| εργαστηριακά ευρήματα | 161 |
| διάγνωση-ταξινόμηση | 161 |
| σταδιοποίηση | 162 |
| θεραπεία | 163 |
| Μη Hodgkin λεμφώματα | 165 |
| αιτιολογία-παθογένεια | 165 |
| κλινική εικόνα | 165 |
| εργαστηριακά ευρήματα | 167 |
| ταξινόμηση | 167 |
| προγνωστικοί παράγοντες | 169 |
| διάγνωση- διαδικασία σταδιοποίησης | 169 |
| διαφορική διάγνωση | 169 |
| ειδικοί υπότυποι | 169 |
| θεραπεία | 171 |
| Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία | 173 |
| κλινική εικόνα | 173 |
| εργαστηριακά ευρήματα | 174 |
| διάγνωση-διαφορική διάγνωση | 174 |
| σταδιοποίηση-πρόγνωση | 174 |
| θεραπεία | 174 |
| ειδικές μορφές | 176 |



| | |
|--|-----|
| Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα | 177 |
| Διαταραχές των πλασματοκυττάρων | 178 |
| Πολλαπλό μυέλωμα | 178 |
| κλινική εικόνα | 180 |
| διάγνωση | 182 |
| σταδιοποίηση-πρόγνωση | 184 |
| διαφορική διάγνωση | 184 |
| θεραπευτική αντιμετώπιση | 186 |
| τύποι πολλαπλού μυελώματος | 187 |
| ειδικές κλινικές εκδηλώσεις πολλαπλού μυελώματος | 188 |
| Μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom | 189 |
| κλινική εικόνα | 189 |
| εργαστηριακά ευρήματα | 190 |
| θεραπεία | 190 |
| Νόσοι από βαριές αλύσους | 190 |
| Μεταμόσχευση μυελού των οστών | 192 |
| ενδείξεις | 192 |
| επιλογή του δότη | 193 |
| τεχνική της μεταμόσχευσης | 193 |
| αποτελέσματα της θεραπείας με μεταμόσχευση | 194 |
| επιπλοκές | 196 |

ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

| | |
|--|-----|
| Η φυσιολογία της αιμόστασης | 201 |
| Η πήξη του αίματος | 201 |
| ενδογενής οδός | 203 |
| εξωγενής οδός | 204 |
| σχηματισμό και σταθεροποίηση του θρόμβου | 204 |
| Αιμοπετάλια-αρχική αιμόσταση | 204 |
| έλεγχος της αιμοπεταλιακής αντίδρασης | 207 |
| έλεγχος της πήξης και της ινωδόλυσης | 207 |
| Διαταραχές της αιμόστασης | 210 |
| Αιμορροφιλίες | 210 |
| Αιμορροφιλία Α | 211 |
| κλινική εικόνα | 212 |
| διάγνωση | 212 |
| δοκιμασίες πήξης | 212 |



| | |
|---|-----|
| Αιμορροφιλία Β | 212 |
| Αιμορροφιλία C | 213 |
| Θρομβοφιλία | 213 |
| αντιθρομβίνη III | 213 |
| ανεπάρκεια πρωτεΐνης C | 214 |
| ανεπάρκεια πρωτεΐνης S | 214 |
| Κληρονομικές διαταραχές των αιμοπεταλίων | 215 |
| Κληρονομικές διαταραχές των αγγείων | 215 |
| Επίκτητες διαταραχές της πήξης | 215 |
| έλλειψη βιταμίνης K | 215 |
| αντιπηκτικοί επίκτητοι παράγοντες | 215 |
| συνδυασμός έλλειψης παραγόντων πήξης | 216 |
| αντιπηκτικό του λύκου | 216 |
| Επίκτητες διαταραχές των αιμοπεταλίων | 217 |
| Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα | 217 |
| οξεία | 217 |
| χρόνια | 217 |
| θεραπεία | 218 |
| Φαρμακευτική θρομβοπενική πορφύρα | 219 |
| Επίκτητες διαταραχές από τα αγγεία | 219 |
| Σύνθετες διαταραχές της αιμόστασης | 220 |
| Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη | 220 |
| κλινική εικόνα | 221 |
| εργαστηριακά ευρήματα | 222 |
| θεραπεία-πρόγνωση | 222 |
| Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο | 223 |
| Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα | 223 |
| Διαταραχές της πήξης σε ηπατοπάθειες | 225 |
| Αιμορραγική διάθεση στην ουραιμία | 226 |
| Άλλες διαταραχές της πήξης | 226 |
| Κυκλοφορούντες παράγοντες αναστολής της πήξης του αίματος | 226 |
| Αιμορραγική διάθεση στις δυσπρωτεϊναιμίες | 227 |
| Διαταραχές της πήξης από αντιπηκτικά ή ινωδολυτικά | 227 |
| Αιμορραγική διάθεση μετά από μαζική μετάγγιση αίματος | 229 |
| Κλινική προσέγγιση της αιμόστασης | 230 |
| το ιστορικό | 230 |
| φυσική εξέταση | 230 |
| Εργαστηριακή εξέταση της αιμόστασης | 231 |
| αρχική εργαστηριακή προσέγγιση της αιμόστασης | 231 |
| ευρήματα σε ενδαγγειακή πήξη και ινωδόλυση | 232 |
| περαιτέρω έρευνα σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση | 234 |



Αντιθρομβωτική θεραπεία

αντιπηκτικά

θρομβολυτικά

αντιαιμοπεταλιακά

235

235

236

237

Ευρετήριο

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΔΙΕΡΘΗΡΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΗΣ

Ο μύελος της ουράς είναι ο μόνος που υπολείπεται της μεσοεγκεφαλικής στήλης. Το ενδοστέο κενάει το σπυράκι και το έμβρυο μετατοπίζεται οσφύς. Το περισσότερο κενάει το κεντρικό τμήμα του σπυρακιού οσφύς.

Ο μύελος των οσφύων εντάσσεται στον ενσφύο αγγειοκινητικό μύελ. Η αγγειοκινητική και αγγειοκινητική και στην ουρά κενάει έμβρυο οσφύς. Η μεταφορική του μύελος των οσφύων είναι ο σπυράκι οσφύς και η μεταφορική του μύελος των οσφύων είναι ο σπυράκι οσφύς.

Ο μύελος της ουράς είναι ο μόνος που υπολείπεται της μεσοεγκεφαλικής στήλης. Το ενδοστέο κενάει το σπυράκι και το έμβρυο μετατοπίζεται οσφύς. Το περισσότερο κενάει το κεντρικό τμήμα του σπυρακιού οσφύς.

ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Ο μύελος της ουράς είναι ο μόνος που υπολείπεται της μεσοεγκεφαλικής στήλης. Το ενδοστέο κενάει το σπυράκι και το έμβρυο μετατοπίζεται οσφύς. Το περισσότερο κενάει το κεντρικό τμήμα του σπυρακιού οσφύς.

Ο μύελος της ουράς είναι ο μόνος που υπολείπεται της μεσοεγκεφαλικής στήλης. Το ενδοστέο κενάει το σπυράκι και το έμβρυο μετατοπίζεται οσφύς. Το περισσότερο κενάει το κεντρικό τμήμα του σπυρακιού οσφύς.

Ο μύελος της ουράς είναι ο μόνος που υπολείπεται της μεσοεγκεφαλικής στήλης. Το ενδοστέο κενάει το σπυράκι και το έμβρυο μετατοπίζεται οσφύς. Το περισσότερο κενάει το κεντρικό τμήμα του σπυρακιού οσφύς.



ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Ο μυελός των οστών είναι ο ιστός που καταλαμβάνει τις κοιλότητες του *σπογγώδους* οστού. Το ενδόστεο καλύπτει το σπογγώδες και το έσω τμήμα του συμπαγούς οστού. Το περίοστεο καλύπτει το εξωτερικό τμήμα του συμπαγούς οστού.

Ο μυελός των οστών συνίσταται στον ενεργό αιμοποιητικά μυελό ή *ερυθρό μυελό* (αιματοκύτταρα και λιποκύτταρα) και στον *ωχρό μυελό* (λιποκύτταρα). Η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών αναφέρεται ως η αναλογία των αιματοκυττάρων προς τα λιποκύτταρα στον ερυθρό μυελό. Γενικά, η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία. Ένας απλός κανόνας που ακολουθείται είναι ότι το ποσοστό του λίπους σε ένα δείγμα μυελού των οστών είναι αριθμητικά ίσο με την ηλικία του ασθενούς σε χρόνια.

Η κοιλότητα του μυελού των οστών περιέχει ένα ευρύ δίκτυο αγγειακών καναλιών, των κολποειδών, που διαχωρίζουν σωρούς αιματοκυττάρων και λιποκυττάρων. Τα κολποειδή και τα κύτταρα ενώνονται από τους ινοβλάστες (κύτταρα συνδετικού ιστού που παράγουν ίνες κολλαγόνου). Τα κυτταροπλάσματα των ινοβλαστών δημιουργούν ένα δικτυωτό πλέγμα το οποίο αποτελεί την περιοχή όπου μπορεί να βρεθούν τα αιματοκύτταρα. Η εξωκυττάρια ουσία αποτελείται από *κολλαγόνο και κολλώδεις πρωτεΐνες όπως λαμινίνη, φμπρονεκτίνη, αιμονεκτίνη και πρωτεογλυκάνες*.

Οι πρωτεΐνες αυτές πιστεύεται ότι συνδέονται με τα αιματοκύτταρα. Η απώλεια της σύνδεσης των ώριμων αιματοκυττάρων με τις πρωτεΐνες φαίνεται ότι πυροδοτεί την απελευθέρωση των ώριμων αιματοκυττάρων στην κυκλοφορία. Η απελευθέρωση αυτή πραγματοποιείται διαμέσω του τοιχώματος των κολποειδών, που αποτελείται από μια μονή στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων που έχουν διακυτταρικά διαστήματα και κυττοπλασματικούς πόρους που επιτρέπουν την διαφυγή ώριμων αιματοκυττάρων στην κυκλοφορία.

Τα κολποειδή οδηγούν σε ένα κεντρικό κόλπο που εκβάλλει σε μια επιχώρια φλέβα από την οποία το προϊόν του μυελού εισάγεται στη συστηματική φλεβική κυκλοφορία. Ο μυελός διατρέφεται από αρτηρίες του οστού και του περιοστέου, κλάδους μυικών αρτηριών, που διακλαδίζονται σε τριχοειδή τα οποία αναστομώνονται τελικά με τους κόλπους του μυελού.



ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ

ΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ

Οι λεμφαδένες είναι ένα εγκυστωμένο σύνολο λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων και μακροφάγων. Ο λεμφαδένας έχει σχήμα φασολιού και μπορεί να διαιρεθεί σε μία εσωτερική περιοχή (*μυελός*) και σε μία εξωτερική (*φλοιός*). Τα λεμφοκύτταρα μέσα στον λεμφαδένα οργανώνονται σε *λεμφοζήδια*, τα οποία περιέχουν κυρίως Β λεμφοκύτταρα και τα οποία βρίσκονται στο φλοιό ανάμεσα σε ινώδη διαφραγμάτια τα οποία ξεκινούν από την εξωτερική κάψα.

Το λεμφοζήδιο αποτελείται από μία κεντρική περιοχή διηθητικών κυττάρων που ονομάζεται *βλαστικό κέντρο*. Το βλαστικό κέντρο περιέχει μεγάλα λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Κάθε λεμφοζήδιο περιβάλλεται από στρώματα λεμφοκυττάρων που φθάνουν στο εν τω βάθει τμήμα του φλοιού, την παραφλοιώδη μοίρα και από τα οποία εξελίσσονται οι μυελικές στήλες λεμφοκυττάρων. Τα Β λεμφοκύτταρα αποτελούν τον κύριο πληθυσμό των λεμφαδένων, του επιπολλοίς φλοιού και του μυελού, ενώ τα Τ λεμφοκύτταρα κυριαρχούν στην παραφλοιώδη μοίρα.

Η κάψα του λεμφαδένα διαπερνάται από *προσαγωγούς λεμφικούς αγωγούς που μεταφέρουν τη λέμφο των επιχώριων ιστών*. Οι αγωγοί αυτοί εκβάλλουν σε υποκάψιους κόλπους που με τη σειρά τους συνδέονται με τους κόλπους του μυελού. Οι τελευταίοι τελικά εκβάλλουν σε απαγωγούς λεμφικούς αγωγούς που οδηγούν σε μεγαλύτερους λεμφικούς πόρους. Η βασική δομή του λεμφαδένα συμπληρώνεται από ένα δίκτυο αρτηριών και φλεβών.

Οι λεμφαδένες βρίσκονται κυρίως κατά μήκος μεγάλων αιμοφόρων αγγείων του τραχήλου, της μασχάλης, του θώρακα, της κοιλίας, της πύελου, των βουβωνικών περιοχών και των άκρων. Οι λεμφαδένες αυτοί συνδέονται με τα λεμφαγγεία. Τα λεμφαγγεία των κάτω άκρων, των κοιλιακών τοιχωμάτων και σπλάχνων εκβάλλουν στο σύστημα της *χυλοφόρου δεξαμενής*, στο ύψος του πρώτου οσφυϊκού σπονδύλου. Από τη χυλοφόρο δεξαμενή ξεκινάει το μεγαλύτερο λεμφαγγείο του σώματος, ο *θωρακικός πόρος*. Ο τελευταίος ακολουθεί ανιούσα πορεία στο οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα και εκβάλλει στην αριστερή υποκλείδιο φλέβα στη βάση του τραχήλου. Τα λεμφαγγεία των άνω άκρων, της κεφαλής και του τραχήλου, εκβάλλουν στο θωρακικό πόρο στα αριστερά και στην δεξιά υποκλείδια φλέβα στα δεξιά.

Το επικουρικό δίκτυο του λεμφικού συστήματος περιλαμβάνει λεμφοζήδια στο βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού, του ουροποιητικού και του κόλπου. Στο δίκτυο αυτό περιλαμβάνεται ακόμα ο *φαρυγγικός λεμφικός δακτύλιος του Waldeyer*, και οι *πλάκες του Pejer* του υποβλεννογόνου του λεπτού εντέρου.



Ο ΘΥΜΟΣ

Ο θύμος προέρχεται από το 3ο και το 4ο βραγχιακό θύλακο, κατά τη διάρκεια της 8ης εβδομάδας της κύησης. Είναι ένα δίλοβο όργανο που φθάνει στο μέγιστο μέγεθός του κατά τη διάρκεια της εφηβείας και που ατροφεί σταδιακά με την ηλικία. Ο θύμος αποτελείται από τον φλοιό και από το μυελό και περιβάλλεται από ινώδη κάψα από την οποία ξεκινούν διαφραγμάτια προς το εσωτερικό του οργάνου. Ο φλοιός αποτελείται από ανώριμα T λεμφοκύτταρα (T stem cells), επιθηλιακά κύτταρα και μακροφάγα. Ο μυελός αποτελεί τον κεντρικό πυρήνα του οργάνου και περιέχει ώριμα θυμοκύτταρα (T λεμφοκύτταρα), επιθηλιακά κύτταρα και τα σωμάτια Hassal, δηλαδή μερικά εκφυλισμένα επιθηλιακά μυελοκύτταρα τελευταίου σταδίου.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΣΠΛΗΝΑ

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΣΠΛΗΝΑ

Ο σπλήνας περιβάλλεται από μια ινώδη κάψα που περιέχει τα προσαγωγά και απαγωγά αγγεία και νεύρα. Από την κάψα ξεκινούν διαφραγμάτια τα οποία φέρουν τις διαφραγματικές αρτηρίες. Η αιμάτωση του σπλήνα επιτυγχάνεται μέσω της σπληνικής αρτηρίας η οποία ξεκινά από τον κοιλιακή αρτηρία και καταλήγει στις πύλες του σπλήνα. Η φλεβική αποχέτευση επιτυγχάνεται μέσω της σπληνικής φλέβας, η οποία εκβάλλει στο σύστημα της πυλαίας.

Ο σπληνικός ιστός αποτελείται από τον λευκό και τον ερυθρό πολφό. Ο λευκός πολφός μπορεί χονδρικά να γίνει αντιληπτός ως ομοιογενώς κατανεμημένα λευκά οζίδια διαμέτρου 2mm και συνδέεται στενά με την αρτηριακή κυκλοφορία του οργάνου. Αποτελείται κυρίως από T λεμφοκύτταρα και ορίζεται ως ένα περιαρτηριακό λεμφοδικτυωτό έλυτρο. Περιοδικά, λεμφοζίδια που αποτελούνται κυρίως από B λεμφοκύτταρα προέρχονται από το έλυτρο αυτό. Σε μία ανοσολογικά ενεργό κατάσταση μπορεί να διακριθεί μια σκοτεινή ζώνη λεμφοκυττάρων που περιβάλλουν τα λεμφοζίδια. Η ζώνη αυτή αποτελείται από B λεμφοκύτταρα και ονομάζεται *mantle zone*. Τέλος, στο διάστημα μεταξύ του ερυθρού και του λευκού πολφού, βρίσκεται η ζώνη μετάπτωσης (*marginal zone*), που αποτελεί προέκταση του περιαρτηριακού λεμφοδικτυωτού ελύτρου και η οποία αποτελείται κυρίως από T λεμφοκύτταρα.

Ο ερυθρός πολφός του σπλήνα αποτελείται από τα αγγειακά κολποειδή, τις δοκίδες του Billroth, και τους τελικούς αρτηριακούς κλάδους ή θυσανωτά αρτηρίδια. Οι σπληνικοί κόλποι ορίζονται από ενδοθηλιακά κύτταρα ατρακτοειδούς σχήματος. Η επιφάνειά τους καλύπτεται από τις αποφύσεις



των δικτυωτών κυττάρων των δοκίδων του Billroth, μονοκύτταρα και μακροφάγα, τα οποία διαμορφώνουν στους κόλπους ένα δικτυωτό πλέγμα.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΣΠΛΗΝΑ

α. Διήθηση Αναφέρεται στη φαγοκυτταρική λειτουργία των κυττάρων των δοκίδων του Billroth και περιλαμβάνει την κάθαρση των γερασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή άλλων σωματιδίων όπως βακτηρίδια (*culling*), την απομάκρυνση των σωματίων Howell-Jolly που είναι υπολλείμματα πυρήνων, των σωματίων Heinz που είναι μετουσιωμένη αιμοσφαιρίνη, των σωματίων Pappenheimer και άλλων ερυθροκυτταρικών εγκλείστων (*pitting*), και την απομάκρυνση ερυθρών αιμοσφαιρίων με κλασματοποίηση, όπως σε μια αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Για το λόγο αυτό οι σπληνεκτομηθέντες παρουσιάζουν σωματία Howell-Jolly στο περιφερικό αίμα. Στην αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, αντισώματα συνδέονται στη μεμβράνη του ερυθροκυττάρου, και το σύμπλεγμα αντισώματος-μεμβράνης οδηγείται στη διαδικασία της απομάκρυνσης ερυθρών, με αποτέλεσμα να χαθεί η μεμβράνη του δισκοειδούς ερυθροκυττάρου, το οποίο παίρνει τελικά το σχήμα του σφαιροκυττάρου.

β. Ανοσολογική λειτουργία Ο λευκός πολφός αποτελεί το μεγαλύτερο λεμφικό όργανο του σώματος. Όπως και τα άλλα λεμφικά όργανα, ο σπλήνας παγιδεύει και επεξεργάζεται αντιγόνα και παράγει αντισώματα. Στη λειτουργία αυτή συμπεριλαμβάνεται η παραγωγή αντισωμάτων και η οφονοποίησης έναντι του *Streptococcus pneumoniae* και του *Haemophilus influenzae* σε συνδυασμό με την καταστροφή τους μέσω φαγοκυττάρωσης. Είναι λοιπόν λογικό επακόλουθο, σπληνεκτομηθέντες ασθενείς να έχουν αυξημένο κίνδυνο σηψαιμίας από εγκυστωμένους μικροοργανισμούς. Ο κίνδυνος λοίμωξης μετά από σπληνεκτομή είναι υψηλότερος σε μικρά παιδιά και στα 2 πρώτα χρόνια μετά την σπληνεκτομή. Για το λόγο αυτό συνίσταται η σπληνεκτομή στα βρέφη να μετατίθεται στην ηλικία των 4 ετών και ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου να μην παραλείπεται σε όλους τους σπληνεκτομηθέντες ασθενείς. Επίσης κρίνεται σκόπιμη η μακροχρόνια χορήγηση πενικιλίνης, για προφύλαξη από λοιμώξεις.

Κάθε ασθενής με σπληνεκτομή σε περίπτωση λοίμωξης πρέπει να αντιμετωπίζεται με ισχυρή αντιβίωση, για το φόβο σηψαιμίας.



ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Ο αιμοποιητικός ιστός είναι δυναμικός. Ημερησίως παράγονται 10^{13} κύτταρα που απαιτούνται για την αντικατάσταση των κυττάρων του περιφερικού αίματος που καταστρέφονται. Η παραγωγή των λευκών αιμοσφαιρίων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων στους ενήλικες γίνεται συνεχώς στις μυελικές κοιλότητες των οστών. Στο μυελό των οστών υπάρχουν άωρα κύτταρα, από τα οποία προέρχονται όλα τα κύτταρα του περιφερικού αίματος. Τα προγονικά αυτά κύτταρα ονομάζονται μητρικά πολυδύναμα αρχικά κύτταρα (*stem cells*) και αποτελούν το 0.01-0.05% των κυττάρων του μυελού. Τα *stem cells* έχουν την ικανότητα να αναγεννώνται και να παράγουν ίδια κύτταρα καθώς και να διαφοροποιούνται παράγοντας πολυδύναμα πρόδρομα κύτταρα: *Colony Forming Units (CFU)* ή *Burst Forming Units (BFU)*. Από τα κύτταρα αυτά προέρχονται οι αιμοποιητικές σειρές των ώριμων κυττάρων. Η διαδικασία της αιμοποίησης φαίνεται αδρά στο σχήμα 1. Η παραγωγή, διαφοροποίηση και λειτουργία των αιμοποιητικών κυτταρικών σειρών ρυθμίζεται από μια ομάδα γλυκοπρωτεϊνών, τους αυξητικούς αιμοποιητικούς παράγοντες. Ορισμένοι από αυτούς, όπως ο παράγοντας *c-kit ligand (SCF:stem cell factor ή steel factor)*, η ιντερλευκίνη-3 και ο *GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)* δρουν σε πολλαπλές κυτταρικές σειρές, ενώ μερικοί άλλοι, όπως η ερυθροποιητίνη (*Epo*), ο *G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor)* και ο *M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor)* δρουν κυρίως σε μεμονωμένες κυτταρικές σειρές. Οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες δρουν μέσω κυτταρικών υποδοχέων.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

M-CSF και G-CSF α.υποστηρικτική αγωγή νεοπλασιών του αίματος σε περίπτωση ουδετεροπενίας, β.αποκατάσταση ουδετεροπενίας μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, γ.διόρθωση της πανκυτταροπενίας στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, δ.αύξηση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας στην οξεία μυελογενή λευχαιμία επειδή ωθούν τα λευχαιμικά κύτταρα σε χημειοευαίσθητες φάσεις του κυτταρικού κύκλου.

Ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη α.διόρθωση αναιμίας στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, β. διόρθωση αναιμίας σε νεοπλασίες του αίματος και γ. μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών



Πίνακας 1. Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες

| <u>Παράγοντας</u> | <u>Κύτταρα που διεγείρει</u> | <u>Τόπος παραγωγής</u> | <u>Χρωμοσωμιακή εντόπιση</u> |
|-------------------|--|---|------------------------------|
| M-CSF | Μονοκύτταρα | Ενδοθήλιο, μονοκύτταρα, ινοβλάστες | 5q33.1 |
| GM-CSF | Κοκκιοκύτταρα, μεγακαρυοκύτταρα, ερυθροκύτταρα, stem cells | T κύτταρα, ενδοθήλιο, ινοβλάστες | 5q23-31 |
| G-CSF | Κοκκιοκύτταρα, μακροφάγα | Ενδοθήλιο, μονοκύτταρα, πλακούντας | 17q11-22 |
| IL-3 | Κοκκιοκύτταρα, ερυθροβλάστες, CFU | T κύτταρα | 5q23-31 |
| IL-4 | B και T κύτταρα | T κύτταρα | 5q31 |
| IL-5 | B κύτταρα, CFU-Eo | T κύτταρα | 5q31 |
| IL-6 | B, T κύτταρα, CFU, BFU-E, μακροφάγα | Λευκά αιμοσφαίρια, ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα | 7p15 |
| IL-7 | B κύτταρα | Λευκά αιμοσφαίρια | 8q12-13 |
| IL-8 | T κύτταρα, ουδετερόφιλα | Λευκά αιμοσφαίρια | 4 |
| IL-9 | BFU-E, CFU | Λεμφοκύτταρα | 5q31 |
| IL-11 | B, T κύτταρα, CFU, μακροφάγα | Μακροφάγα | Άγνωστη |
| Epo | CFU-E, BFU-E | Νεφροί, ήπαρ | 7q11-22 |
| SCF | stem cells | Άγνωστος | Άγνωστη |



ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

Μπροστά στην επιτακτική απαίτηση της διαγνωστικής επίλυσης και αντιμετώπισης ενός ιατρικού προβλήματος, ο γιατρός οφείλει να αντιτάξει τις βασικές αρχές της λογικής - ανάλυση και σύνθεση - ώστε να αξιολογήσει σωστά το ιστορικό, τα συμπτώματα, τα αντικειμενικά ευρήματα, τις εργαστηριακές εξετάσεις και να θέσει εύστοχους θεραπευτικούς σκοπούς. Η λογική αυτή προσέγγιση είναι απαραίτητη για τη λειτουργική αλληλοσυμπλήρωση της επιστημονικής κατάρτισης του γιατρού με την τεχνολογική υποστήριξη του εργαστηρίου και της βιοϊατρικής.

Διακρίνονται τέσσερις φάσεις στην προσέγγιση του ασθενούς. Η πρώτη περιλαμβάνει τη διερεύνηση και ανάλυση του κυρίαρχου ενοχλήματος με καθοδηγούμενες ερωτήσεις πάνω στο ιστορικό της παρούσας νόσου. Αυτές οι ερωτήσεις συμπληρώνονται με τη λήψη του υπόλοιπου ιστορικού (ατομικό αναμνηστικό, κληρονομικό ιστορικό, φάρμακα, αλλεργίες κ.α.) και ακολουθεί η αντικειμενική εξέταση, η οποία, πέρα από τη γενική εκτίμηση της υγείας του ασθενούς, εστιάζεται στα σημεία της νόσου που υποδεικνύονται από το ιστορικό. Στη δεύτερη φάση ο γιατρός πρέπει να επιλέξει τις κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις που θα τον βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση, η οποία προκύπτει με βάση τη σύνθεση των στοιχείων από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση. Στην επιλογή αυτή είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπόψη το οικονομικό κόστος, η ευαισθησία και η ειδικότητα των εξετάσεων, ώστε να μην επιβαρύνεται ο ασθενής. Ο συγκερασμός των κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων γίνεται στην τρίτη φάση, με σκοπό την εξαγωγή ισχυρών διαγνωστικών πιθανοτήτων σε επίπεδο νόσου ή συνδρόμου. Η τέταρτη φάση αφορά το σχεδιασμό θεραπευτικού πλάνου με βασική προϋπόθεση την ενημέρωση και συγκατάθεση του ασθενούς.

Ο παραπάνω τρόπος προσέγγισης εφαρμόζεται και στον ασθενή με αιματολογικό πρόβλημα, με την ιδιαιτερότητα ότι, παρ'όλο που είναι σχετικά σπάνιες οι πρωτοπαθείς αιματολογικές παθήσεις, οι δευτεροπαθείς εκδηλώσεις από το αιμοποιητικό (αναιμία, προσβολή λεμφαδένων κ.α.) σε παθήσεις άλλων συστημάτων είναι συχνές. Συνέπεια των παραπάνω είναι να διευρύνεται ο κατάλογος στη διαφορική διάγνωση κάποιου αιματολογικού προβλήματος και να απαιτείται από το γιατρό μεθοδικότητα και προσεκτική διερεύνηση.

Στην προσέγγιση που ακολουθεί, η προσοχή θα εστιαστεί στα κλινικά ευρήματα που σχετίζονται με πρωτοπαθείς αιματολογικές νόσους και τις επιπλοκές τους.



A. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η λήψη του ιστορικού είναι η βασικότερη φάση στη διαγνωστική προσέγγιση. Ένα πλήρες ιστορικό περιλαμβάνει α.τα στοιχεία ταυτότητας του ασθενούς, β.την αιτία εισόδου στο νοσοκομείο, γ.την παρούσα νόσο, δ.το ατομικό αναμνηστικό, ε.το κληρονομικό και οικογενειακό ιστορικό και στ.την ανασκόπηση των συστημάτων.

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

Περιλαμβάνει τη διερεύνηση και ανάλυση του κυρίαρχου ενοχλήματος σε σχέση με α.την εντόπιση, β.την ποιότητα, γ.την ένταση, δ.το χρόνο (αρχή, διάρκεια, συχνότητα), ε.τη σχέση με το περιβάλλον, στ.τους παράγοντες που επιδείνωσαν ή βελτίωσαν τα συμπτώματα και ζ.τις συνοδές εκδηλώσεις. Στην παρούσα νόσο ανήκει και ο τρόπος εξέλιξης των εργαστηριακών ευρημάτων. Σ'αυτήν την περίπτωση η μαρτυρία του αρρώστου είναι κατά κανόνα άχρηστη. Αν δηλαδή διαθέτει μια σειρά, π.χ. από γενικές εξετάσεις αίματος που υπογράφει ειδικός γιατρός, μπορούν να συναχθούν σημαντικά συμπεράσματα. Σημαντικό είναι να αναζητούνται και αρνητικά ευρήματα, που θα βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση.

Στη συνέχεια θα γίνει αναφορά σε συμπτώματα πρωτοπαθών αιματολογικών παθήσεων, που θα μπορούσαν να αποτελέσουν το κύριο ενόχλημα για το οποίο προσέρχεται ο αιματολογικός ασθενής στο γιατρό. Η αναφορά θα γίνει κατά συστήματα.

Γενικά συμπτώματα

Εύκολη κόπωση - αδυναμία: πρόκειται για μη ειδικό σύμπτωμα, που παρουσιάζεται σ' ένα πλήθος νόσων, σωματικών και ψυχικών. Ασθενείς με αναιμία συχνά παραπονιούνται για εύκολη κόπωση, ιδιαίτερα όταν η αναιμία εγκαθίσταται γρήγορα. Η έλλειψη σιδήρου στον οργανισμό ενοχοποιείται για εύκολη κόπωση, ακόμη κι αν δεν υφίσταται η ανάλογη αναιμία που να δικαιολογούσε το σύμπτωμα αυτό. Οι νεοπλασίες του αίματος μπορεί να εκδηλώνονται με αδυναμία η οποία συνήθως καλύπτεται από άλλα σοβαρότερα συμπτώματα.

Απώλεια βάρους: μπορεί, σπάνια, να παρατηρηθεί σε νεοπλασίες του αίματος, μέσα στα πλαίσια της καχεξίας που προκαλεί η κακοήθης νόσος. Απώλεια βάρους μπορεί να παρατηρηθεί τόσο στο λέμφωμα Hodgkin, όσο και στα μη-Hodgkin λεμφώματα, μέσα στα πλαίσια της Β-συμπτωματολογίας (απώλεια βάρους >10% τους τελευταίους 6 μήνες, πυρετός >38°C, νυχτερινές επιδρώσεις). Όταν όμως ο γιατρός διαπιστώσει απώλεια βάρους και αναιμία, η σκέψη του πρέπει πρώτα να οδηγηθεί σε πιο συνήθεις νόσους, όπως η φυματίωση, ο καρκίνος άλλων οργάνων με μεταστάσεις κλπ.

Πυρετός: σε ασθενείς με πυρετό αγνώστου αιτιολογίας ο γιατρός πρέπει να συμπεριλάβει στη διαφορική διάγνωση τα λεμφώματα, ιδιαίτερα τη νόσο του Hodgkin, και τις λευχαιμίες. Σ' αυτές τις νόσους ο πυρετός, πέρα από την ίδια την νόσο, μπορεί να οφείλεται και σε δευτεροπαθείς λοιμώξεις. Ο πυρετός Pel-Ebstein (υποτροπιάζων, με διάρκεια 3-10 ημέρες που ακολουθείται από απυρετική περίοδο 3-10 ημερών) είναι κλασικός στη



νόσο του Hodgkin. Ένας άλλος χαρακτηριστικός πυρετός είναι αυτός της κληρονομικής κυκλικής ουδετεροπενίας, στην οποία παρουσιάζεται κάθε τρεις εβδομάδες ταυτόχρονα με την ουδετεροπενία. Πυρετός όμως μπορεί να εμφανιστεί και στη μυελοϊνώση, στην κακοήθη αναιμία και στις αιμολυτικές αναιμίες. Σοβαρές αιμολυτικές κρίσεις μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό και φρίκια. Νυχτερινές εφιδρώσεις, που υποδεικνύουν χαμηλό πυρετό, παρατηρούνται σε ασθενείς με λέμφωμα ή λευχαιμία. Συνήθως ο πυρετός των αιματολογικών νεοπλασμάτων υποχωρεί με τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και οι ασθενείς έχουν χαμηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.

Ειδικά συμπτώματα

Δέρμα: ανεξήγητος γενικευμένος κνησμός σε ηλικιωμένα άτομα εγείρει την υποψία για λέμφωμα, ειδικότερα για νόσο Hodgkin ή λεμφογενή λευχαιμία. Στα άτομα αυτά μπορεί να αναπτυχθεί μελάγχρωση στις ηλιοεκτεθειμένες θέσεις ή να είναι διάχυτη. Οι πάσχοντες από πρωτοπαθή πολυερυθραιμία μπορεί να παραπονιούνται για έντονο κνησμό ιδιαίτερα μετά από ζεστό μπάνιο. Διαφορική διάγνωση της αιτιολογίας του γενικευμένου κνησμού θα πρέπει να γίνει από αυτόν που οφείλεται στην ξηρότητα του δέρματος λόγω της ηλικίας (γεροντικός κνησμός), από δερματίτιδες, από φαρμακευτικές αντιδράσεις, από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και από συγκινησιακά προβλήματα. Τριχόπτωση μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με αναιμία, ιδίως σιδηροπενική.

Λεμφαδένες: επώδυνοι λεμφαδένες μετά από λήψη αλκοόλ παρουσιάζονται σ' ένα ποσοστό 4-6% στη νόσο του Hodgkin (drinking syndrome). Η διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου στη νόσο του Hodgkin μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας.

Οφθαλμοί: σκοτώματα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα αιμορραγιών και εξιδρωμάτων στον αμφιβληστροειδή σε περιπτώσεις θρομβοπενίας ή σοβαρής αναιμίας. Παροδική απώλεια της όρασης μπορεί επίσης να παρατηρηθεί στην αληθινή πολυερυθραιμία και στο πολλαπλό μύελωμα, όπου αυξάνεται η γλοιότητα του αίματος, επιβραδύνεται η ροή του και προκαλείται απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς.

Ωτια: η σοβαρή αναιμία προκαλεί εμβοές και ίλιγγο. Η μυελοϊνώση συχνά συνοδεύεται από ωτοσκλήρυνση.

Στοματική κοιλότητα, ρινοφάρυγγας: η γλώσσα μπορεί να είναι επώδυνη σε ασθενείς με σιδηροπενική ή μεγαλοβλαστική αναιμία. Σε διαταραχές της πήξης ενδέχεται να αιμορραγούν τα ούλα ή να εμφανίζονται συχνές επιστάξεις. *Επώδυνα έλκη στα ούλα μπορεί να αποτελούν το μόνο σύμπτωμα οξείας λευχαιμίας.* Οσφρητικές παραισθήσεις ή ανοσμία μπορεί να παρατηρηθούν στη μεγαλοβλαστική αναιμία. Στη βαριά αναιμία, λόγω της ατροφίας του βλενογόνου του φάρυγγα και του οισοφάγου οι ασθενείς παραπονιούνται για δυσφαγία.

Θώρακας, αναπνευστικό, καρδιά: Διήθηση του μυελού του στέρνου και των πλευρών από νεοπλασματικά κύτταρα (πολλαπλό μύελωμα, λέμφωμα,



ΧΜΛ κ.α.), αλλά και υπερπλασία του μυελού στις αιμολυτικές αναιμίες μπορεί να προκαλέσει θωρακικό πόνο. Πόνος μπορεί να προκληθεί και από τη συμπίεση ή διήθηση των ριζών ή και νεύρων του νωτιαίου μυελού σε περίπτωση λεμφώματος ή πολλαπλού μυελώματος. Καθίζηση σπονδύλου λόγω πλασματοκυττώματος είναι αιτία πόνου στη ράχη. Αναιμικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν στηθάγχη κατά την άσκηση ή και κατά την ηρεμία όταν η αναιμία είναι βαριά. Στα άτομα αυτά παρουσιάζεται επίσης δύσπνοια και αίσθημα παλμών. Αιμόπτυση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα διαταραχών της αιμόστασης και της πήξης. Διογκωμένοι λεμφαδένες του μεσοθωρακίου από λέμφωμα προκαλούν βήχα από πίεση των βρόγχων ή της τραχείας.

Γαστρεντερικό σύστημα: στη σιδηροπενική αναιμία μπορεί οι ασθενείς να εμφανίσουν ένα χαρακτηριστικό και ανεξήγητο σύμπτωμα, τη *διαστροφή της όρεξης (pica syndrome)*. Οι ασθενείς έχουν επιθυμία να τρώνε χώμα, άργιλο (γεωφαγία), πάγο (παγοφαγία) και τροφές με άμυλο (αμυλοφαγία). Ως *οξεία κοιλία* μπορεί να εκδηλωθεί μια δρεπανοκυτταρική κρίση, η οξεία αιμόλυση, η οξεία διαλείπουσα πορφυρία και η απόφραξη του εντέρου από λέμφωμα. Δυσφορία και αίσθημα κοιλιακής διάτασης προκαλεί ο διογκωμένος σπλήνας στα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα. Αιμορραγία από το πεπτικό (αιματέμεση, μέλαινα κένωση, εντερορραγία) μπορεί να είναι η επιπλοκή διαταραχών της πήξης, της αιμόστασης, των αγγείων (π.χ σύνδρομο Osler-Weber-Rendu) ή λεμφώματος στο έντερο.

Νευρικό σύστημα: σύγχυση μπορεί να είναι εκδήλωση βαριάς αναιμίας, συνδρόμου υπεργλοιοτότητας (πολλαπλό μυέλωμα, αληθής πολυερυθραιμία) ή μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Διήθηση των μηνίγγων από λευχαιμικά κύτταρα στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ενδέχεται να προκαλέσει εμετούς, κεφαλαλγία, διαταραχές της όρασης, σύγχυση και κώμα. Το σύνδρομο υπεργλοιοτότητας και η βαριά αναιμία μπορεί να προκαλέσουν απώλεια συνείδησης. Η αυξημένη ενδοκράνια πίεση λόγω όγκου ή αιμορραγίας προκαλεί παρόμοια συμπτωματολογία. Στη μεγαλοβλαστική αναιμία παρουσιάζονται διαταραχές της εν τω βάθει αισθητικότητας, αιμωδίες, αδυναμία και παραισθησίες λόγω της περιφερικής νευροπάθειας. Παρόμοια συμπτώματα εμφανίζονται και στα λεμφώματα, στο πολλαπλό μυέλωμα και στις λευχαιμίες ως παρανεοπλασματική εκδήλωση. Κεφαλαλγίες εμφανίζονται σε αναιμία ή πολυερυθραιμία και μπορεί να είναι αιφνίδιες κι έντονες σε υπαραχνοειδή αιμορραγία εξαιτίας διαταραχών στην πήξη. Άνοια και άλλες ψυχικές διαταραχές μπορεί να προκαλέσει η μεγαλοβλαστική αναιμία σε προχωρημένο στάδιο.

Ουροποιογεννητικό σύστημα: η αιματοουρία αποτελεί ένα σύμπτωμα διαταραχής της πήξης και της αιμόστασης, ενώ κόκκινα ούρα μπορεί να παρουσιαστούν και στην ενδαγγειακή αιμόλυση λόγω αιμοσφαιρινουρίας. *Κόκκινα-σοκολατόχρωα ούρα παρατηρούνται στη νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία.* Οι νευρολογικές διαταραχές στη μεγαλοβλαστική αναιμία καθώς και η πίεση του νωτιαίου μυελού από νεοπλασίες, μπορεί να



προκαλέσουν νευρογενή κύστη. *Πριαπισμός* εμφανίζεται στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και στη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Ερυσθητικό σύστημα: αρθραλγίες εξαιτίας ουρικής αρθρίτιδας συμβαίνουν στις νεοπλασίες του αίματος, στη μυελοϊνωση και στις αιμολυτικές αναιμίες. Σ' αυτές τις παθήσεις υπερπαράγεται ουρικό οξύ από κατεστραμένα κύτταρα. Η αρθραλγία όμως μπορεί να οφείλεται και σε αιμάρθρωση, εξαιτίας διαταραχών στην πήξη ή στην αιμόσταση. *Πόνος στον αριστερό ώμο μπορεί να σημαίνει έμφρακτο του σπλήνα.* Σε ασθενείς με νόσο του Hodgkin εντοπισμένη στα οστά, προκαλείται πόνος μετά από λήψη αλκοόλ. *Οξείες αιμολυτικές κρίσεις προκαλούν πόνο στην οσφύ.*

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

Αποτελεί μία αναδρομή στο παρελθόν της υγείας, σωματικής και ψυχικής, του ασθενούς. Σε ασθενή με αιματολογικό πρόβλημα, ο γιατρός πρέπει να ρωτήσει για τυχόν έκθεση σε ακτινοβολία, χημικές ουσίες ή σε λήψη φαρμάκων. Το είδος της διατροφής και η εργασία έχουν επίσης σημασία.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Προσεκτικό κληρονομικό ιστορικό είναι απαραίτητο και εξαιρετικά χρήσιμο σε περιπτώσεις ασθενών με αιμολυτικές διαταραχές ή με διαταραχές στην αιμόσταση. Ο οικογενής χαρακτήρας είναι σαφής σε ασθένειες όπως η μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία, η οικογενής σφαιροκυττάρωση, η έλλειψη του ενζύμου G6PD, η νόσος Von Willebrand, η αιμορροφιλία Α και η αιμορροφιλία Β κλπ.

B. ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η αντικειμενική εξέταση έχει πρωταρχική αξία για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και οφείλει να είναι πάντοτε πλήρης. Ο γιατρός όταν υποψιάζεται από το ιστορικό πως υπάρχει αιματολογικό πρόβλημα πρέπει να εστιάζει την προσοχή του σε ορισμένα μέρη του σώματος, τα οποία είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στις αιματολογικές παθήσεις όπως το δέρμα, οι οφθαλμοί, ο σταματοφάρυγγας, οι λεμφαδένες, ο θώρακας, το ήπαρ, ο σπλήνας και το νευρικό σύστημα.

ΔΕΡΜΑ

Χρώμα του δέρματος Από την άποψη του αιμοποιητικού συστήματος ενδιαφέρει αν το δέρμα είναι ωχρό, ερυθρό ή κυανωτικό ή αν υπάρχει ίκτερος. Γενικά, αυτό εξαρτάται από την ποσότητα και το είδος (οξυγονωμένη ή αναχθείσα) της αιμοσφαιρίνης που κυκλοφορεί στα αγγεία του δέρματος καθώς και από την αιμάτωσή του.

Ωχρότητα γενικευμένη, μπορεί να προκαλέσει η αναιμία. Το χρώμα της παλάμης είναι χρήσιμος δείκτης για το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης και είναι κανονικά ρόδινο εκτός αν η αιμοσφαιρίνη είναι 7 gr/dl ή λιγότερο. Το χρώμα των δακτύλων και του λοβίου του ωτός είναι επίσης χρήσιμα για τη διάγνωση της αναιμίας. Εφόσον αποκλειστεί η αναιμία, η σκέψη πρέπει να στραφεί προς τις καταστάσεις που ελαττώνουν την αιμάτωση του δέρματος,



όπως είναι η αγγειοσύσπαση λόγω του ψύχους (ωχρότητα στα ακάλυπτα μέρη του σώματος) ή η χαμηλή καρδιακή παροχή (βαριά στένωση μιτροειδούς, αφυδάτωση, καταπληξία κ.α.). Στην μεγαλοβλαστική αναιμία το χρώμα του δέρματος είναι λεμονοειδές γιατί συνυπάρχει αναιμία και ίκτερος.

Ερυθρότητα μπορεί να οφείλεται σε ερυθροκυττάρωση στην οποία, κυρίως το πρόσωπο (αυτιά, μύτη, χείλη, βλεννογόνος) παρουσιάζεται κόκκινο ως βαθύ μπλε. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει ερυθροκυττάρωση, μία γενικευμένη ερυθρότητα μπορεί να αποτελεί φυσιολογική ανταπόκριση στην υψηλή θερμοκρασία (δέρμα θερμό και υγρό). Φλεγμονές του δέρματος τοπικές (πχ ερυσίπελας) ή διάχυτες (πχ ηλιακό έγκαυμα) αποτελούν άλλα αίτια ερυθρότητας. Καταστάσεις με αυξημένη καρδιακή παροχή (πχ κύηση) ή αυξημένη αιμάτωση μιας περιοχής (πχ εντοπισμένη νόσος Paget των οστών) μπορεί να είναι αίτια ερυθρότητας.

Κυάνωτικό γίνεται το δέρμα, όταν στο αίμα του δέρματος υπάρχουν 4-5 gr αναθείσας αιμοσφαιρίνης, στα 100 ml αίματος. Η κυάνωση διακρίνεται σε κεντρική (παθήσεις πνευμόνων, καρδιάς) και περιφερική. Στην περιφερική το αίμα φτάνει οξυγονωμένο στο δέρμα αλλά λόγω έντονης αγγειοσύσπασης η κυκλοφορία γίνεται βραδεία, τόσο ώστε να προκληθεί κυάνωση. Όλες οι περιπτώσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως ότι προκαλούν ωχρότητα μπορούν να προκαλέσουν και κυάνωση, αν είναι έντονες ή αν υπάρχει ερυθροκυττάρωση. Κυάνωση εμφανίζεται και στη μεθαιμοσφαιριναιμία.

Ίκτερος είναι η κίτρινη χρώση του δέρματος, του σκληρού χιτώνα των οφθαλμών και των βλεννογόνων και αποτελεί την κλινική έκφραση της υπερχολερυθριναιμίας, όταν η χολερυθρίνη του ορού υπερβεί τα 2-2,5 mg/dl. Ίκτερος παρουσιάζεται και σε μικρότερα επίπεδα χολερυθρίνης όταν συνυπάρχει βαριά αναιμία ή ανοιχτόχρωμο, ξανθό δέρμα. Διακρίνεται καλύτερα, πάντα στο φως της ημέρας, στο σκληρό χιτώνα όπου υπάρχει μεγάλη συγκέντρωση ελαστίνης, η οποία λόγω χημικής συγγένειας δεσμεύει τη χολερυθρίνη. Η χολερυθρίνη του ορού αυξάνεται όταν η παραγωγή της από την αίμη υπερβαίνει το μεταβολισμό και την απέκκρισή της. Οσον αφορά το αιμοποιητικό σύστημα υπερχολερυθριναιμία παρουσιάζεται όταν υπερπαράγεται έμμεση χολερυθρίνη λόγω αιμόλυσης (αιμολυτικές αναιμίες, ομόζυγη β-θαλασσαιμία). Ο ασθενής με αιμολυτική αναιμία μπορεί να παρουσιαστεί με έμμεση υπερχολερυθριναιμία και ίκτερο χωρίς κανένα άλλο σύμπτωμα. Το ίδιο όμως συμβαίνει και στο σύνδρομο *Gilbert*, από το οποίο πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση. Στο σύνδρομο αυτό υπάρχει κληρονομική, μερική έλλειψη του ενζύμου γλυκουρονική τρανσφεράση. Παρουσιάζεται σε ποσοστό 5-10% και εκδηλώνεται μετά την ηλικία των 20 ετών. Προκαλεί ήπια (1.2-3 mg/dl) κι επίμονη έμμεση υπερχολερυθριναιμία που ανιχνεύεται είτε σε μία τυχαία εξέταση αίματος ή μετά από την εμφάνιση διακυμαινομένου ικτέρου. Εξαρση του ικτέρου παρατηρείται κατά τη διάρκεια νηστείας, χειρουργικής επέμβασης, λοίμωξης, πυρετού ή μετά από χρήση αλκοόλ. Η διάγνωση γίνεται εξ αποκλεισμού όταν στον ασθενή α.δεν



παρατηρούνται συστηματικά συμπτώματα, β.δεν υπάρχουν ενδείξεις αιμόλυσης, γ.οι ηπατικοί δείκτες είναι φυσιολογικοί και δ.η βιοψία ήπατος δε δείχνει παθολογικά ευρήματα.

Πίνακας 1. Συσχέτιση δερματοπαθειών με νεοπλασίες του αίματος

ŷ ŷ συσχέτιση

σύνδρομο Leser-Trelat

οξείες λευχαιμίες
νόσος του Hodgkin

σύνδρομο Sweet

χρόνια μυελογενής λευχαιμία
λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα
μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ)
μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (ΜΥΝ)

άτυπη γαγγραινώδης πυοδερμία

οξεία μυελογενής λευχαιμία
μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ)
μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (ΜΥΝ)
πολλαπλό μυέλωμα
νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία

ŷ ŷ συσχέτιση

δερματομυοσίτιδα
ερυθροδερμία

νόσος του Hodgkin
χρόνια λεμφογενής λευχαιμία
λεμφώματα

Νύχια Τα νύχια αντιδρούν στους διάφορους βλαπτικούς παράγοντες με λίγους σχετικά τρόπους, έτσι ώστε να εμφανίζονται οι ίδιες ή παρόμοιες αλλοιώσεις σε διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις. Χρειάζεται, λοιπόν, προσοχή στην ερμηνεία των αλλοιώσεων αυτών. Η σιδηροπενική αναιμία, ιδιαίτερα όταν είναι χρόνια και βαριά, προκαλεί λέπτυνση και ευθραυστότητα των νυχιών καθώς και κοιλονυχία. Στην κοιλονυχία ο δίσκος του νυχιού λεπτύνεται και παίρνει τη μορφή κοχλιαρίου.

Βλάβες του δέρματος 1.*Δρυφάδες*: πρόκειται για διαβρώσεις που δημιουργούνται από τα νύχια του ασθενούς ή από άλλα αντικείμενα κατά την προσπάθεια (ξύσιμο) ανακούφισης από τον κνησμό (λέμφωμα Hodgkin, χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, πρωτοπαθής πολυερυθραιμία). Οι δρυφάδες ενδέχεται να επιμολυνθούν από μικρόβια του δέρματος-κυρίως από *Staphylococcus*. 2.*Ελκη στα πόδια*: ανευρίσκονται στην περιοχή του έσω ή έξω σφυρού σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, αιμοσφαιρινοπάθεια και οικογενή σφαιροκυττάρωση. Ενδαγγειακή θρόμβωση είναι η πιθανή αιτία αυτών των ελκών. 3.*Αιμορραγικές εκδηλώσεις από το δέρμα*: πετέχεια (<3mm) και πορφύρα (>3mm) είναι μικρές, στρογγυλές, κόκκινες ή καφεοειδείς αλλοιώσεις που προκύπτουν από την εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων στο δέρμα. Όταν λαμβάνουν μεγαλύτερη έκταση ονομάζονται



αυτόματες εκχυμώσεις. Εμφανίζονται κυρίως σε περιοχές με αυξημένη φλεβική πίεση, όπως είναι τα κάτω άκρα. Δεν εξαφανίζονται με την πίεση, σε αντίθεση με ερυθματώδεις βλάβες που οφείλονται σε αγγειοδιαστολή.

4. Νεοπλασίες του αίματος και δέρμα (παρaneoπλασματικές δερματοπάθειες): η παρουσία διαφόρων νεοπλασιών του αίματος μπορεί να υποσημαίνεται στο δέρμα ως συγκεκριμένες βλάβες που μπορούν να χαρακτηρισθούν ως παρaneoπλασματικές. Αποκτούν ιδιαίτερο ενδιαφέρον δεδομένου ότι μπορεί να οδηγήσουν σε μία πρώιμη ανίχνευση μιας νεοπλασίας του αίματος (πίνακας 1).

ΟΦΘΑΛΜΟΙ

Ο ίκτερος, όπως αναφέρθηκε, διακρίνεται καλύτερα στο σκληρό χιτώνα. Στους επιπεφυκότες μπορεί να εντοπιστεί ωχρότητα λόγω αναιμίας ή "πληθώρα" (κόκκινα μάτια) λόγω πολυερυθραιμίας. Η οφθαλμολογική εξέταση είναι απαραίτητη στους ασθενείς με αιματολογική νόσο. Σε περιπτώσεις θρομβοπενίας ή σοβαρής αναιμίας μπορεί να εμφανιστούν αιμορραγίες κι εξιδρώματα στον αμφιβληστροειδή. Διάταση των φλεβών ενδέχεται να παρατηρηθεί στην πολυερυθραιμία, ενώ σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία οι φλέβες στο βυθό φαίνονται κομβολογοειδείς, λόγω της υπεργλοιότητας.

ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑΣ

Ο βλεννογόνος φαίνεται ωχρός σε περίπτωση αναιμίας. Σε διαταραχές της πήξης και της αιμόστασης μπορεί να εμφανιστούν αιμορραγίες στον βλεννογόνο. Ουδετεροπενικοί και λεμφοπενικοί ασθενείς συχνά έχουν έλκη στο βλεννογόνο του στόματος. Έλκη στα ούλα έχουν οι ασθενείς με λέμφωμα και λευχαιμία. *Υπερτροφία των ούλων* λόγω εναπόθεσης λευχαιμικών κυττάρων είναι συχνή στη μονοκυτταρική και μυελομονοκυτταρική λευχαιμία. *Στη δηλητηρίαση με μόλυβδο παρατηρείται μία σκούρα μαύρη γραμμή στα ούλα, κοντά στη βάση των δοντιών.* Η γλώσσα γίνεται λεία, χωρίς θηλές, στη σιδηροπενική και στην κακοήγη αναιμία. *Υπερτροφία των αμυγδαλών σε ηλικιωμένα άτομα θέτει την υποψία χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας ή μη-Hodgkin λεμφώματος.*

ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ

Κατά την εξέταση των λεμφαδένων το ενδιαφέρον εστιάζεται στην ανεύρεση διόγκωσης κι ευαισθησίας αυτών, κυρίως σε περιοχές, όπως ο αυχένας, ο τράχηλος, η μασχάλη, η παρατροχίλια απόφυση του βραχιονίου οστού, η βουβωνική και η μηριαία περιοχή. Κάτω από κανονικές συνθήκες, στους ενήλικες οι μόνοι ψηλαφητοί λεμφαδένες είναι της βουβωνικής περιοχής και έχουν μέγεθος από 0,5 ως 2cm. Στα παιδιά, πολλαπλοί μικροί λεμφαδένες (0,5 ως 1cm) μπορεί να ψηλαφηθούν στον τράχηλο. Αλλού στο σώμα, όταν διαπιστωθεί ένας ή περισσότεροι λεμφαδένες με διόγκωση > 1cm σε διάμετρο και δεν προέρχονται από κάποια γνωστή αιτία, χρειάζεται διερεύνηση. Απαραίτητοι παράγοντες που πρέπει να εκτιμηθούν είναι: *α.η ηλικία του ασθενούς.* Σε μικρές ηλικίες (<30 ετών) οι καλοήθεις παθήσεις είναι πιο πιθανές (80%), ενώ σε μεγάλες ηλικίες (>50 ετών) η πιθανότητα για



καλοήθη αιτία της διόγκωσης των λεμφαδένων είναι μικρότερη (40%), β.τα φυσικά χαρακτηριστικά των λεμφαδένων. Στα λεμφώματα και στη χρόνια λεμφογενή λευχαιμία είναι συνήθως μαλακοί, σταθεροί σε ομάδες, χωρίς ευαισθησία. Στα μεταστατικά καρκινώματα είναι σκληροί και συμφύομενοι με τους γύρω ιστούς. Σε οξείες φλεγμονές είναι ευαίσθητοι, ασύμμετρα διογκωμένοι, σε ομάδες και το υπερκείμενο δέρμα μπορεί να είναι ερυθρηματώδες, γ.η εντόπιση. Στη νόσο του Hodgkin διογκώνονται κυρίως οι τραχηλικοί λεμφαδένες. Ο αδένας του Virchow εμφανίζεται στην αριστερή υπερκλείδια περιοχή εξαιτίας μετάστασης καρκινώματος κυρίως του γαστρεντερικού. Φλεγμονές στην κεφαλή προκαλούν διόγκωση στους πρόσθιους τραχηλικούς ενώ φλεγμονές στο χέρι στους λεμφαδένες της παρατροχίλιας απόφυσης. Διόγκωση των μασχαλιαίων παρατηρείται σε καρκίνο του μαστού. δ.η κατάσταση του ασθενούς. Πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ιστορικό και να γίνεται αντικειμενική εξέταση σ' όλα τα συστήματα.

ΘΩΡΑΚΑΣ

Ευαισθησία ή πόνος κατά την ψηλάφηση των πλευρών και του στέρνου είναι σημαντικό κλινικό σημείο για τη διάγνωση ασθενειών όπως το πολλαπλό μύλωμα, η λευχαιμία, μεταστατικοί όγκοι, η β-θαλασσαιμία, νόσοι που διηθούν το μυελό ή προκαλούν υπερπλασία αυτού. Συστολικό φύσημα ακούγεται σε αναιμία και είναι λειτουργικό.

ΣΠΛΗΝΑΣ

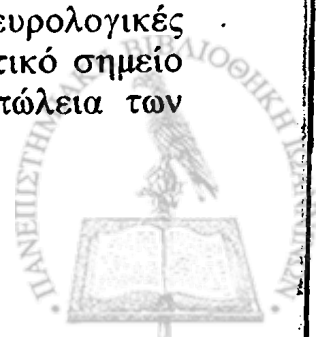
Ο σπλήνας είναι συνήθως αψηλάφητος και όταν διαπιστωθεί ψηλαφητός σπλήνας αποτελεί ισχυρό κλινικό σημείο. Σπληνομεγαλία παρατηρείται σε λοιμώξεις (ιοί, βακτήρια), σε αυτοάνοσες νόσους (συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα), σε συμφόρηση της σπληνικής κυκλοφορίας (θρόμβωση της σπληνικής ή πυλαίας φλέβας, κίρρωση ήπατος, χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), σε χρόνια αιμόλυση (οικογενής σφαιροκυττάρωση, μεσογειακή αναιμία κ.α) και σε διηθητικές παθήσεις (αμυλοείδωση, βλεννοπολυσακχαριδώσεις, καλοήθειες και κακοήθειες όγκοι, λευχαιμίες, λεμφώματα, μεταστάσεις κ.α). Εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία, όπου ο σπλήνας μερικές φορές φτάνει μέχρι την ηβική σύμφυση, παρατηρείται στις μυελοϋπερπλαστικές νόσους, στη σπλαχνική λεϊσμανίαση και στην ελονοσία.

ΗΠΑΡ

Η προσπάθεια ανεύρεσης ηπατομεγαλίας με την επίκρουση και την ψηλάφηση, αλλά και με ηπερηχογράφημα είναι απαραίτητη σε περίπτωση υπόνοιας αιματολογικής νόσου. Ηπατομεγαλία μπορεί να παρατηρηθεί στις λευχαιμίες, στις μυελοϋπερπλαστικές νόσους, θησαυριδώσεις, λεμφώματα κ.α.

ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Στη μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω έλλειψης βιταμίνης B12, που είναι απαραίτητη για τη σύνθεση μυελίνης, μπορεί να διαπιστωθούν νευρολογικές διαταραχές όπως: απώλεια της εν τω βάθει αισθητικότητας, θετικό σημείο Romberg και Babinski, καλπαστικό βάδισμα, ελάττωση ή απώλεια των



αντανακλαστικών και διαταραχές της αντίληψης. Σημεία από τις εγκεφαλικές συζυγίες μπορεί να παρατηρηθούν στην περίπτωση διήθησης των μηνίγγων από λευχαιμικά κύτταρα. Σημεία ενδοκράνιας υπέρτασης ή πίεσης του εγκεφάλου παρατηρούνται σε λέμφωμα του εγκεφάλου. Σημεία από διήθηση ή πίεση του νωτιαίου μυελού ή των ριζών ενδέχεται να παρατηρηθούν στο πολλαπλό μυέλωμα και σε λεμφώματα.

Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Οι εργαστηριακές εξετάσεις που ενδέχεται να ζητηθούν σ' έναν ασθενή με αιματολογικό πρόβλημα είναι οι εξής: *α.στο αίμα*: γενική αίματος, χρόνος ροής και πήξης, PT, PTT, ΔΕΚ, ΤΚΕ, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, ηπατικοί δείκτες, χολερυθρίνη, LDH, ουρικό οξύ, λιποειδικό προφίλ, Glc, λεύκωματα και ηλεκτροφόρηση τους, απτοσφαιρίνες, Fe ορού, φερριτίνη, TIBC, βιταμίνη B12 και φυλλικό οξύ, άμεση και έμμεση Coombs, αντιγόνα ή/και αντισώματα για ηπατίτιδα Β, C, για HIV, καθώς και μικροσκοπική εξέταση σε αντικειμενοφόρο πλάκα, *β.στα ούρα*: γενική ούρων, *γ.στο μυελό*: αναρρόφηση μυελού και βιοψία μυελού. Μπορεί επίσης να ζητηθεί ακτινογραφία θώρακα και οστών, υπερηχογράφημα κοιλίας, CT ή/και MRI μεσοθωρακίου ή κοιλίας κυρίως για τη σταδιοποίηση λεμφώματος. Από τις παραπάνω εξετάσεις ο ιατρός θα επιλέξει τις καταλληλότερες με βάση τα διαφοροδιαγνωστικά δεδομένα που προκύπτουν από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση.

Η αναρρόφηση μυελού γίνεται με ειδική βελόνη από την οπίσθια άνω λαγόνια άκανθα, με τοπική αναισθησία, υπό άσηπτες συνθήκες. Στους ενήλικες μπορεί να γίνει και από την λαγόνια ακρολοφία καθώς και από το στέρνο. Σε παιδιά κάτω του ενός έτους γίνεται και από την κνημιαία ακρολοφία.

Η βιοψία μυελού πραγματοποιείται, κάτω από άσηπτες συνθήκες και με τοπική αναισθησία, από την οπίσθια άνω λαγόνια άκανθα.



Πίνακας 2. Η γενική εξέταση του αίματος περιλαμβάνει

| | |
|---|--|
| αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων | 4.0-11.0 x10 ⁹ /l |
| αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων | ανδρ.: 4.5-6.5x10 ¹² /l γυν.: 3.9-5.6 x10 ¹² /l |
| αιμοσφαιρίνη (Hb) | ανδρ.: 13.5-18.0 g/dl γυν.: 11.5-16.0 g/dl |
| αιματοκρίτης (Ht) (εκατοστιαία κατ'όγκο αναλογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων επί του συνολικού όγκου του αίματος) | ανδρ.: 40-54% γυν.: 37-47% |
| MCH (η μέση κατά βάρος περιεκτικότητα κάθε ερυθρού αιμοσφαιρίου σε αιμοσφαιρίνη) | 27-32 pg |
| MCHC (η μέση εκατοστιαία περιεκτικότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αιμοσφαιρίνη) | 30-36g/dl |
| MCV (μέσος όγκος ερυθρού αιμοσφαιρίου) | 76-96 μm ³ |
| ουδετερόφιλα | 2.0-7.5x10 ⁹ (40-75% WBC) |
| λεμφοκύτταρα | 1.3-3.5x10 ⁹ (20-45% WBC) |
| ηωσινόφιλα | 0.04-0.44x10 ⁹ (1-6% WBC) |
| βασεόφιλα | 0.0-0.10x10 ⁹ (0-1% WBC) |
| μονοκύτταρα | 0.2-0.8x10 ⁹ (2-10% WBC) |
| αριθμός αιμοπεταλίων | 150-400x10 ⁹ /l |
| αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) | 0.8-2.0% όταν ο αριθμός των RBC είναι φυσιολογικός ή 25-100x10 ⁹ /l |
| RDW (Red cell Distribution Width) κατανομή του μήκους των RBC ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) | δείκτης ανισοκυττάρωσης (μεγαλοβλαστική, σιδηροπενική αναιμία, θαλασσαιμία) ανδρ.: ηλικία σε έτη/2 γυν.: ηλικία σε έτη + 10/2 ϋκροταφ. αρτηρίτιδα πολλαπλό μύελωμα λέμφωμα ϕ πολυερυθραιμία δρεπανοκυτταρική αναιμία κρυσφαιριναιμία |



Πίνακας 3. Η βιοχημική εξέταση του αίματος περιλαμβάνει

| | |
|--|---|
| ουρία-κρεατινίνη | αναιμία εξαιτίας ΧΝΑ, παραπρω- τειναιμίες που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία |
| AST,ALT,γ-GT χολερυθρίνη ουρικό οξύ γλυκόζη, λιποειδικό προφίλ. LDH | διαφ. διάγνωση υπερχολερυθριναιμίας αιμολυτικές αναιμίες ΧΜΛ, ΧΛΛ, πολλαπλό μύελωμα |
| λεύκωμα(ηλεκτροφόρηση) Fe, φερριτίνη, TIBC (ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα σιδήρου) | αιμόλυση παραπρωτειναιμίες |
| B12, φυλλικό οξύ Coomb's απτοσφαιρίνες χρόνος πήξης, PT, PTT | αιμολυτικές αναιμίες ενδαγγειακή αιμόλυση διαταραχές της πήξης |

Πίνακας 4. Η γενική εξέταση των ούρων περιλαμβάνει

| | |
|---|---|
| χρώμα-όψη ούρων ειδικό βάρος pH γλυκόζη λεύκωμα, παραπρωτείνες αιμοσφαιρίνη ερυθρά αιμοσφαίρια πυοσφαίρια κύλινδροι | ίκτηρος, διαταραχές της πήξης ↑ σε λευκωματουρία (μύελωμα) |
| | Bence Jones σε μύελωμα αιμόλυση |



ΑΝΑΙΜΙΑ

Αναιμία είναι η κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μείωση κάτω από τα φυσιολογικά όρια του αριθμού των ερυθροκυττάρων, των τιμών της αιμοσφαιρίνης (Hb) και του αιματοκρίτη (Ht), σε συγκεκριμένο όγκο αίματος. Η αναιμία δεν είναι νόσος, αλλά είναι παθοφυσιολογική κατάσταση αδυναμίας μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς και πρέπει να γίνεται πάντοτε έρευνα για την αιτία που την προκαλεί.

Είναι ορθότερο η αναιμία να ορίζεται από τη μείωση της μάζας των ερυθροκυττάρων κάτω από τα φυσιολογικά όρια. Όμως η παράμετρος αυτή είναι δύσκολο να προσδιοριστεί στην καθημερινή κλινική πράξη και για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, η συγκέντρωση της Hb και ο Ht για τον προσδιορισμό της αναιμίας. Πρέπει όμως να λαμβάνεται υπόψη ότι σε ορισμένες καταστάσεις, όπως μια οξεία βαριά αιμορραγία ή σε απώλεια σημαντικού όγκου πλάσματος, οι τιμές των παραπάνω παραμέτρων μπορεί να βρεθούν αυξημένες, ενώ στην πραγματικότητα η μάζα των ερυθροκυττάρων έχει μειωθεί και άρα υπάρχει αναιμία.

Οι φυσιολογικές τιμές του αριθμού των ερυθροκυττάρων, της συγκέντρωσης της Hb και της τιμής του Ht στους ενήλικες είναι:

| | αριθμός RBC (/μL) | Hb (g/dL) | Ht (%) |
|----------|-----------------------------|-------------|---------|
| άνδρες | 4.5 - 6.5 x 10 ³ | 13.5 - 18 | 40 - 54 |
| γυναίκες | 3.9 - 5.6 x 10 ³ | 11.5 - 16.5 | 36 - 47 |

Κλινικές εκδηλώσεις Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναιμίας είναι αποτέλεσμα της υποξίας και του επιπρόσθετου καρδιοαναπνευστικού έργου, που απαιτείται για να αντιρροπιστούν οι επιπτώσεις της. Η ένταση των συμπτωμάτων εξαρτάται από τη βαρύτητα της αναιμίας, αλλά και από την ταχύτητα με την οποία αυτή εγκαθίσταται, καθώς και από τη διάρκειά της. Πολλές φορές συνυπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις και από την υποκείμενη νόσο, στην οποία οφείλεται η αναιμία.

➤ Οι ασθενείς που πάσχουν από ήπια αναιμία πιθανώς να είναι ασυμπτωματικοί, ή να παρουσιάζουν εύκολη κόπωση, δύσπνοια, ταχύπνοια και αίσθημα παλμών, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης. Αντίθετα, βαριά αναιμία μπορεί να εκδηλωθεί με αδυναμία, ίλιγγο, κεφαλαλγία, εμβοές, διαταραχές της όρασης, νωθρότητα, οξυθυμία ή ακόμη και με ανώμαλη συμπεριφορά. Μερικές φορές μπορεί να παρατηρηθεί αμηνόρροια και μείωση της libido στους άνδρες. Όταν η Hb μειωθεί κάτω από 7.5g/dL αναπτύσσεται υπερδυναμική κυκλοφορία, που σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας μέχρι και καταπληξία. Είναι ακόμη δυνατό, η αναιμία να γίνει η αφορμή για να εκδηλωθούν συμπτώματα, όπως στηθάγχη και παροδικά ισχαιμικά



εγκεφαλικά επεισόδια, σε άτομα που πάσχουν από αγγειοπάθεια, η οποία μέχρι εκείνη τη στιγμή δεν είχε προκαλέσει κλινικές εκδηλώσεις.

Από τη φυσική εξέταση, το συχνότερο και πιο χαρακτηριστικό εύρημα είναι η ωχρότητα, η οποία οφείλεται σε περιφερική αγγειοσύσπαση. Η ωχρότητα είναι πιο εμφανής στις παλάμες, στα λοβία των αυτιών, στο υπονύχιο, στο βλεννογόνο του στόματος και στους επιπεφυκότες. Άλλα ευρήματα από τη φυσική εξέταση είναι η ταχυκαρδία, το συστολικό λειτουργικό φύσημα της καρδιάς και μερικές φορές ο ίκτερος και η σπληνομεγαλία.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

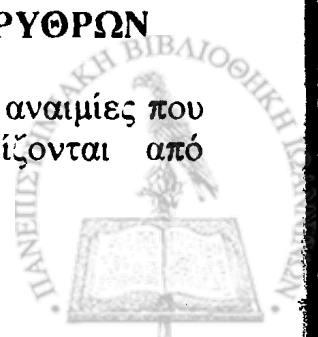
Πτώση του αιματοκρίτη σε μικρό χρονικό διάστημα (οξεία αναιμία) έχουμε σε δύο περιπτώσεις α) σε απώλεια αίματος και β) σε οξεία αιμόλυση. Γενικά, αναιμία έχουμε είτε σε απώλεια ή καταστροφή αίματος είτε σε ανεπαρκή παραγωγή ερυθρών (πίνακας 1).

A. ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η αναιμία από απώλεια αίματος μπορεί να οφείλεται σε οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος. Στην πρώτη περίπτωση και μάλιστα σε περίπτωση οξείας αιμορραγίας, θα εκδηλωθούν συμπτώματα υποξίας και υποογκαιμίας. Όταν κατά την έγερση του ατόμου από την ύπτια στην όρθια θέση παρατηρηθεί πτώση της αρτηριακής πίεσης $>20\text{mmHg}$ και αύξηση του καρδιακού ρυθμού $>25\%$, σημαίνει ότι υπάρχει απώλεια αίματος τουλάχιστον 1000mL. Απώλεια αίματος πάνω από 1500mL μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα καταπληξίας. Στην οξεία απώλεια αίματος δεν παρατηρείται άμεσα πτώση της τιμής του Ht και της συγκέντρωσης της Hb, λόγω αιμοσυμπύκνωσης. Είναι δυνατό να παρατηρηθεί αύξηση των λευκών "με στροφή προς τα αριστερά" και θρομβοκυττάρωση. Φυσιολογικά, μια οξεία αιμορραγία ακολουθείται από αύξηση των ΔΕΚ, τις επόμενες ημέρες. Η χρόνια απώλεια αίματος συνήθως οφείλεται σε αιμορραγία από το πεπτικό σύστημα, οπότε πρέπει να αποκλειστεί η ύπαρξη νεοπλασματος του πεπτικού συστήματος, ή από το γεννητικό σύστημα στις γυναίκες (μηνορραγία, μητρορραγία). Η εξέταση των κοπράνων για αίμα (Hemocult) είναι ιδιαίτερα χρήσιμη και πρέπει να επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, αφού μια αιμορραγία από το πεπτικό μπορεί να είναι διαλείπουσα.

B. ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΕΡΥΘΡΩΝ (ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ)

Οι αιμολυτικές αναιμίες είναι λιγότερο συχνές απ' ό,τι οι αναιμίες που οφείλονται σε μειωμένη παραγωγή ερυθρών. Χαρακτηρίζονται από



βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων, που φυσιολογικά είναι 120 ημέρες, από αύξηση των ΔΕΚ και μια σειρά άλλα εργαστηριακά ευρήματα. Τα αίτια των αιμολυτικών αναιμιών μπορεί να διακριθούν σε εξοφρυθροκυτταρικά και ενδοφρυθροκυτταρικά καθώς και σε κληρονομικά και επίκτητα.

Γ. ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΡΥΘΡΩΝ

Στην περίπτωση αυτή η αναιμία μπορεί να οφείλεται 1. σε έλλειψη βασικών συστατικών για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, όπως ο σίδηρος, η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ, 2. στην αδυναμία του μυελού να παράγει ερυθροκύτταρα, όπως στην απλαστική αναιμία και στη διήθηση του μυελού από λέμφωμα, λευχαιμία ή άλλο νεόπλασμα και 3. σε χρόνια νοσήματα, όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, φλεγμονή, ηπατική νόσος, ενδοκρινολογικές παθήσεις κ.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Το πρώτο στάδιο για την εργαστηριακή εκτίμηση μιας αναιμίας είναι η εξέταση των δεικτών MCV (μέσος όγκος ερυθρών), MCHC (μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό), MCH (μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης), RDW (εύρος μεγέθους ερυθρών) και του αριθμού των RBC. Ανάλογα με το μέσο κυτταρικό όγκο των ερυθρών (MCV), οι αναιμίες μπορούν να διακριθούν αδρά σε:

1. Μικροκυτταρική - Υπόχρωμη (MCV < 80 fL)
2. Μακροκυτταρική (MCV > 100 fL)
3. Ορθοκυτταρική - Ορθόχρωμη (MCV 80-100 fL)

Γενικά, η μειωμένη σύνθεση αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε ανάπτυξη μικροκυτταρικής αναιμίας, ενώ η μακροκυτταρική αναιμία είναι το αποτέλεσμα διαταραχής της σύνθεσης του DNA, στις πρόδρομες κυτταρικές μορφές των ερυθρών.

Η ανεπαρκής σύνθεση αιμοσφαιρίνης μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη των δομικών στοιχείων που την αποτελούν, δηλαδή του σιδήρου, των πρωτεϊνικών αλύσεων της σφαιρίνης και της αίμης. Κατά συνέπεια, μικροκυτταρική αναιμία αναπτύσσεται στη σιδηροπενική αναιμία, στη θαλασσαιμία και σε διαταραχές της σύνθεσης της αίμης, όπως στη δηλητηρίαση με μόλυβδο και στη σιδηροβλαστική αναιμία.

Η διαταραχή της σύνθεσης του DNA, η οποία οδηγεί στην ανάπτυξη μακροκυτταρικής αναιμίας οφείλεται συχνότερα στην ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 ή του φυλλικού οξέος ή είναι δευτεροπαθής από τη λήψη κυτταροτοξικών φαρμάκων, όπως η υδροξυουρία και η ζιδοβουδίνη (AZT). Μακροκυτταρική αναιμία μπορεί ακόμη να παρατηρηθεί σε διαταραχές του αρχέγονου



μητρικού πολυδύναμου κυττάρου (stem cell), όπως στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, αλλά και στην απλαστική αναιμία (πίνακας 2).

Ορθοκυτταρικές-ορθόχρωμες αναιμίες είναι η αναιμία χρόνιας νόσου, όπως η αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και οι αναιμίες που οφείλονται σε ανεπάρκεια του μυελού. Η ανεπάρκεια του μυελού μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη stem cells (απλαστική αναιμία) ή σε διήθηση του μυελού (μυελόφθοση). Η μυελόφθοση μπορεί να οφείλεται σε διήθηση από κολλαγόνες ίνες (μυελοϊνώση), σε διήθηση από κύτταρα που δεν ανήκουν φυσιολογικά στο μυελό (π.χ. καρκίνου μαστού) ή σε διήθηση από καρκινικά κύτταρα του ίδιου του μυελού (π.χ. λεμφώματα και λευχαιμίες).

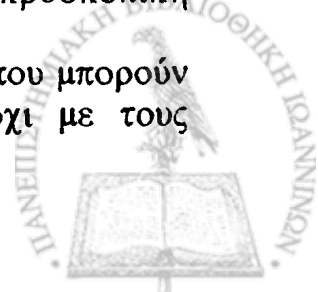
Επιπλέον, πέρα από την τιμή του MCV, μια αναιμία χαρακτηρίζεται από το πόσο ποικίλουν σε μέγεθος (ανισοκυττάρωση) και σχήμα (ποικιλοκυττάρωση) τα ερυθρά. Η ανισοκυττάρωση μπορεί να εκτιμηθεί από την τιμή του δείκτη RDW (red cell distribution of width). Τυπικά, ο RDW είναι αυξημένος σε σιδηροπενική και μεγαλοβλαστική αναιμία, αλλά είναι φυσιολογικός στις θαλασσαιμίες, στην αναιμία χρόνιας νόσου και στη μακροκυτταρική αναιμία από αλκοολισμό. Οι υπόλοιποι δείκτες των ερυθρών (MCHC και MCH) δεν είναι το ίδιο σημαντικοί για την εκτίμηση της αναιμίας, με εξαίρεση τη χαρακτηριστική αύξηση του MCHC στην κληρονομική σφαιροκυττάρωση και την μείωση του MCH στη σιδηροπενική αναιμία και τις θαλασσαιμίες.

Ο αριθμός των ερυθροκυττάρων είναι ιδιαίτερα χρήσιμος μερικές φορές, για τη διάκριση της σιδηροπενικής αναιμίας από την θαλασσαιμία. Υπάρχει ένας αδρός κανόνας (ο κανόνας του τρία), σύμφωνα με τον οποίο η τιμή του Ht είναι τριπλάσια αυτής της Hb, που με την σειρά της είναι τριπλάσια του αριθμού των RBC (π.χ. Ht=45%, Hb=15 g/dl, RBC=5x10⁶/μL). Στη σιδηροπενική αναιμία ο αριθμός των RBC ακολουθεί την πτώση της τιμής της Hb και η αναλογία τηρείται. Αντίθετα στη θαλασσαιμία, παρά τη μείωση της Hb, ο αριθμός των RBC είναι φυσιολογικός ή ακόμη και αυξημένος.

Το δεύτερο στάδιο για την εκτίμηση μιας αναιμίας είναι η μικροσκοπική εξέταση του περιφερικού αίματος. Οι περισσότερες πληροφορίες που προέρχονται από τους δείκτες των ερυθρών, μπορούν να επιβεβαιωθούν και από τη μικροσκοπική εξέταση. Για παράδειγμα, το φυσιολογικό μέγεθος ενός ερυθροκυττάρου είναι ίσο με το μέγεθος του πυρήνα ενός μικρού λεμφοκυττάρου. Έτσι, η παρουσία ερυθρών με μεγαλύτερο μέγεθος σημαίνει μακροκυττάρωση.

Παρόμοια, η υποχρωμία (χαμηλός MCH) γίνεται εμφανής από την αύξηση της κεντρικής ωχρότητας των ερυθροκυττάρων, η οποία ξεπερνά το φυσιολογικό 1/3 της διαμέτρου του ερυθροκυττάρου. Ακόμη, η ανισοκυττάρωση (αυξημένος RDW) είναι εμφανής στη μικροσκοπική εξέταση.

Υπάρχουν όμως πολλές ανωμαλίες των ερυθροκυττάρων, που μπορούν να διαπιστωθούν μόνο με τη μικροσκοπική εξέταση και όχι με τους



αυτόματους αναλυτές αίματος. Για παράδειγμα, μακροκυττάρωση με ωσειδή μακροκύτταρα παρατηρούνται στην ανεπάρκεια της βιταμίνης Β12 ή του φυλλικού οξέος, ενώ σφαιρικά μακροκύτταρα παρατηρούνται στη μακροκυττάρωση από αλκοολισμό.

Η συνύπαρξη δύο διαφορετικών πληθυσμών ερυθροκυττάρων, ενός μακροκυτταρικού και ενός μικροκυτταρικού, ονομάζεται διμορφισμός και μπορεί να συναντηθεί στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και στη σιδηροβλαστική αναιμία.

Ένα ακόμη παράδειγμα, όπου η μικροσκοπική εξέταση παίζει βασικό ρόλο για τη διάγνωση, είναι η διάκριση δύο μικροκυτταρικών αναιμιών, της σιδηροπενικής και της θαλασσαιμίας. Η μικροκυττάρωση και η υποχρωμία της σιδηροπενικής αναιμίας, συνοδεύεται από την παρουσία ελλειπτοκυττάρων, ανισοκυττάρωσης και ερυθρών με σχήμα "πούρου". Η θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από βασεόφιλη στίξη, στοχοκυττάρωση και πολυχρωματοφιλία.

Άλλες ανωμαλίες των ερυθρών, που μπορεί να εντοπιστούν στην μικροσκοπική εξέταση, είναι οι διαταραχές του σχήματος (ποικιλοκυττάρωση) και η παρουσία έγκλειστων σωματίων. Ένα παράδειγμα ποικιλοκυττάρωσης, είναι οι κληρονομικές διαταραχές της μεμβράνης των ερυθρών, όπου μπορεί να βρεθούν σφαιροκύτταρα (μικρά στρογγυλά ερυθρά με έντονο χρώμα) και ελλειπτοκύτταρα. Άλλες διαταραχές του σχήματος των ερυθρών περιλαμβάνουν τα σχιστοκύτταρα, που είναι θραύσματα ερυθρών μετά από μηχανική ρήξη σε στενωμένες βαλβίδες της καρδιάς, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ή χημειοθεραπεία με μιτομικίνη-C. Τα δρεπανοκύτταρα έχουν σχήμα δρεπάνου και χαρακτηρίζουν τη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η παρουσία δακρυοκυττάρων μπορεί να σημαίνει μυελόφθοση (π.χ. διήθηση από καρκίνο), ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από εμπύρνα ερυθρά και πρόδρομα μυελοειδή κύτταρα στην περιφέρεια, ένα φαινόμενο γνωστό ως λευκοερυθροβλαστική εικόνα. Η εικόνα αυτή, απαντάται και στην ιδιοπαθή μυελοσκλήρυνση.

Τα ενδοκυτταρικά έγκλειστα μπορεί να προέρχονται από υπολείματα του πυρήνα, προϊόντα της Hb ή να είναι μικροοργανισμοί που παρασιτούν μέσα στα ερυθρά, όπως το πλασμώδιο της ελονοσίας. Τα σωμάτια Howell-Jolly είναι υπολείματα του DNA του πυρήνα και παρατηρούνται μετά από σπληνεκτομή, στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και σε βαριά μεγαλοβλαστική αναιμία. Το δίκτυο βασεόφιλης στίξης οφείλεται σε ανεπάρκεια νουκλεοτιδάσης και παρατηρείται στη θαλασσαιμία και σε δηλητηρίαση από μόλυβδο. Τα σωμάτια Heinz είναι κατακρημνισμένη αιμοσφαιρίνη και παρατηρούνται σε άτομα με ασταθείς αιμοσφαιρίνες ή μετά από φαρμακευτική αντίδραση. Τα σωμάτια Pappenheimer είναι μικτά και αποτελούνται από σίδηρο, μιτοχόνδρια και ριβοσώματα.



Πίνακας 1. Αίτια των αναιμιών**I. ΑΠΩΛΕΙΑ ΕΡΥΘΡΩΝ**

Α. Οξεία (αιμορραγία - αιμόλυση)

Β. Χρόνια

**II. ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΕΡΥΘΡΩΝ
(ΑΙΜΟΛΥΣΗ)**

Α. Εξωερυθροκυτταρικά αίτια

1. αντισώματα
2. λοιμώξεις (ελονοσία)
3. υπερσπληνισμός
4. υποκείμενη νόσος (λέμφωμα)
5. φάρμακα
6. χημικοί & φυσικοί παράγοντες
7. τραύμα ερυθρών

Β. Ενδοερυθροκυτταρικά αίτια

Κληρονομικά αίτια

1. διαταραχές της γλυκόλυσης
2. διαταραχές της γλουταθειόνης
3. ποσοτικές & ποιοτικές διαταραχές της Hb
4. διαταραχές της μεμβράνης των ερυθρών
5. πορφυρία

Επίκτητα αίτια

1. παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
2. δηλητηρίαση από μόλυβδο

**III. ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗ
ΕΡΥΘΡΩΝ**

Α. Έλλειψη συστατικών

1. σίδηρος, βιταμίνη B12, φυλλικό
2. πρωτεΐνες
3. πιθανώς το ασκορβικό οξύ
4. χαλκός, κοβάλτιο, πυριδοξίνη, νιασίνη, ριβοφλαβίνη, θειαμίνη

Β. Ελάττωση ερυθροβλαστών

Ατροφία μυελού των οστών

1. χημικοί ή φυσικοί παράγοντες
2. κληρονομική
3. ιδιοπαθής

Έλλειψη ερυθράς σειράς εκλεκτικά
(Pure red cell aplasia)

1. θύμωμα
2. χημικοί ή φυσικοί παράγοντες
3. αντιβιοτικά

Γ. Διήθηση μυελού των οστών

1. λευχαιμία, λέμφωμα
2. πολλαπλούν μυέλωμα
3. μυελοϊνωση ή καρκίνος

Δ. Διαταραχές από τους

ενδοκρινείς αδένες

1. μυξοίδημα
2. ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων
3. ανεπάρκεια υπόφυσης
4. υπερθυρεοειδισμός

Ε. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

ΣΤ. Χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι

1. λοιμώξεις
2. μη λοιμώδεις νόσοι, κοκκιώματα
νόσοι του συνδετικού ιστού

Ζ. Κίρρωση του ήπατος



Πίνακας 2. Μορφολογική διαίρεση των αναιμιών

I. Μακροκυτταρική αναιμία (MCV>94 MCHC>31)

- A. Μεγαλοβλαστική**
1. Ανεπάρκεια B12
κακοήθης αναιμία
 2. Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος
φτωχή διαιτητική πρόσληψη
 3. Διαταραχές σύνθεσης DNA
οροτική οξυουρία
 4. Φάρμακα
κυτταροστατικά
- B. Μη μεγαλοβλαστική**
1. Αύξημένη ερυθροποίηση
αιμολυτική αναιμία
 2. Αύξηση επιφάνειας ερυθρών
ηπατική νόσος
 3. Άλλα αίτια
μυξοίδημα, λευχαιμία,
απλαστική αναιμία
μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
- II. Μικροκυτταρική, υπόχρωμη (MCV<80 MCHC<31)**
1. Σιδηροπενία
χρόνια απώλεια αίματος
διαταραχές απορρόφησης
 2. Διαταραχές σύνθεσης σφαιρινών
θαλασσαιμίες
 3. Διαταραχές σύνθεσης αίμης
πυριδοξίνη
 4. Σιδηροβλαστική αναιμία
- III. Νορμοκυτταρική νορμόχρωμη (MCV 82-92 MCHC>30)**
1. Πρόσφατη απώλεια αίματος
 2. Αύξηση όγκου πλάσματος
 3. Υποπλαστικός μυελός
 4. Διήθηση μυελού
 5. Χρόνια νόσος

Πίνακας 3. Διαταραχές του σχήματος των ερυθρών

- Στοχοκυττάρωση**
μετά από σπληνεκτομή
νόσοι ήπατος
θαλασσαιμία
- Σφαιροκυττάρωση**
κληρονομική
ανοσοαιμολυτική αναιμία
- Ελλειπτοκυττάρωση**
κληρονομική
μεγαλοβλαστική αναιμία
- Δρεπανοκυττάρωση**
δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Σπασμένα ερυθρά**
διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο
θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
ουραιμία
μικροαγγειοπαθητική αναιμία
αιμόλυση
μηχανικά αίτια
- Δακρυοκύτταρα**
μυελοϊνώση
θαλασσαιμία
μυελόφθιση
- Ακανθοκύτταρα**
αβηταλιποπρωτεΐναιμία
αιμόλυση σε ηπατική νόσο
μετά σπληνεκτομή
έλλειψη πυρουβικής κινάσης
- Εχινοκύτταρα**
ουραιμία
νεογνά
έλλειψη πυρουβικής κινάσης
- Βασεόφιλη στίξη**
θαλασσαιμία
δηλητηρίαση με μόλυβδο



ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος είναι ένα ιχνοστοιχείο απαραίτητο για το σχηματισμό της αιμοσφαιρίνης, της μυοσφαιρίνης, διαφόρων ενζύμων και άλλων ουσιών. Ο σίδηρος είναι ιχνοστοιχείο που βρίσκεται σε κύτταρα οργανισμών τόσο του φυτικού όσο και του ζωικού βασιλείου. Η συνολική ποσότητα σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό ανέρχεται σε 4-5gr. Το 65% αυτής της ποσότητας βρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη, 4% στη μυοσφαιρίνη, 1% σε διάφορες ενώσεις της αίμης που ελέγχουν την ενδοκυττάρια οξείδωση (κυτοχρώματα), 0.1% είναι συνδεδεμένο με την τρανσφερρίνη και 15-30% βρίσκεται αποθηκευμένο στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, κυρίως με τη μορφή της φερριτίνης.

Μια ποσότητα σιδήρου, ίση με 1mggr περίπου, χάνεται καθημερινά με τα κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος, του δέρματος και του ουροποιητικού συστήματος που αποφορδίζονται, καθώς και με τον ιδρώτα. Στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρήσεως χάνεται 1 mggr ακόμη κάθε μέρα. Πρόσθετες ποσότητες σιδήρου χάνονται όταν συμβεί μια οποιαδήποτε αιμορραγία.

Η απορρόφηση του σιδήρου γίνεται κατά κύριο λόγο στο δωδεκαδάκτυλο και ακολούθως στο ανώτερο μέρος της νήστιδας. Τα ανόργανα άλατα σιδήρου βρίσκονται στις τροφές σε δύο μορφές: Fe^{++} και Fe^{+++} . Το μεγαλύτερο ποσό σιδήρου των τροφών αποτελείται από άλατα τρισθενούς σιδήρου, τα οποία είναι αδιάλυτα σε φυσιολογικό pH, αλλά γίνονται διαλυτά και απορροφήσιμα στο όξινο γαστρικό pH. Η αίμη που βρίσκεται στο κρέας αποτελεί την κύρια πηγή σιδήρου για τον οργανισμό, η οποία μάλιστα είναι πολύ πιο απορροφήσιμη σε σχέση με τα ανόργανα άλατα σιδήρου.

Η απορρόφηση του σιδήρου επηρεάζεται από διάφορα συστατικά των τροφών. Την απορρόφηση σιδήρου αυξάνουν τα κιτρικά και το ασκορβικό οξύ, ενώ οι ταννίνες, τα φωσφορικά, η καζεΐνη, οι τετρακυκλίνες και τα άλατα του φυτικού οξέος που υπάρχουν σε λαχανικά και δημητριακά, σχηματίζουν σύμπλοκες ενώσεις με το σίδηρο και ελαττώνουν την απορρόφησή του. Με αυτό το μηχανισμό εξηγείται η ανάπτυξη αναιμίας σε περιπτώσεις αμυλοφαγίας και χορτοφαγίας.

Η ημερήσια πρόσληψη σιδήρου, μέσω ενός μέσου διαιτολογίου, ανέρχεται σε 10-20 mggr, από τα οποία απορροφώνται 1-2mggr κατά μέσο όρο, μέσω ενός μηχανισμού ενεργητικής μεταφοράς, ο οποίος παραμένει άγνωστος προς το παρόν.

Η απορρόφηση σιδήρου από το επιθήλιο του εντέρου ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Σε φυσιολογικές συνθήκες απορροφάται το 10% της λαμβανόμενης ποσότητας σιδήρου, σε υπερφόρτωση με σίδηρο η ποσότητα αυτή ελαττώνεται, ενώ σε ένδεια



σιδήρου η απορρόφηση μπορεί να φτάσει το 40% της λαμβανόμενης ποσότητας.

Στο αίμα, ο σίδηρος μεταφέρεται συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη, μια β-σφαιρίνη, η οποία συνδέει δύο άτομα Fe^{+++} . Μετά από αναγωγή του Fe^{+++} σε Fe^{++} με τη βοήθεια του ασκορβικού οξέος, ο σίδηρος απελευθερώνεται στους διάφορους ιστούς. Το σύνολο των θέσεων της τρανσφερρίνης προς σύνδεση με το σίδηρο, εκφράζεται με την ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα του πλάσματος (TIBC - Total Iron Binding Capacity). Σε φυσιολογικές συνθήκες, ένα ποσοστό 20-45% των θέσεων της τρανσφερρίνης είναι καλυμένο με άτομα σιδήρου (Fe^{+++}). Τα κύτταρα των διαφόρων ιστών φέρουν ειδικούς υποδοχείς τρανσφερρίνης, με τους οποίους συνδέεται η τρανσφερρίνη με το μεταφερόμενο σίδηρο. Ο σίδηρος εισέρχεται στα κύτταρα και απελευθερώνεται στα λυσοσωμάτια. Ένα μέρος του σιδήρου χρησιμεύει για το σχηματισμό της αιμοσφαιρίνης, της μυοσφαιρίνης και άλλων ουσιών, ενώ ένα άλλο μέρος του σιδήρου αποθηκεύεται ως φερριτίνη ή αιμοσιδηρίνη. Όσο μεγαλύτερες είναι οι ανάγκες ενός κυττάρου σε σίδηρο, τόσο μεγαλύτερος είναι και ο αριθμός υποδοχέων τρανσφερρίνης που αυτό φέρει.

Η φερριτίνη σχηματίζεται από την αποφερριτίνη, όταν η τελευταία προσλάβει σίδηρο. Ο σίδηρος της φερριτίνης εύκολα αποδίδεται για χρήση από τα διάφορα κύτταρα. Με την πάροδο του χρόνου η φερριτίνη καταβολίζεται από τα λυσοσώματα σε αιμοσιδηρίνη, ο σίδηρος της οποίας δύσκολα και αργά αποδίδεται για χρήση στον οργανισμό. Μικρές ποσότητες φερριτίνης κυκλοφορούν στον ορό του αίματος και μπορούμε να τις μετρήσουμε και να βγάλουμε συμπεράσματα για τα σωματικά αποθέματα σιδήρου. Τα φυσιολογικά όρια φερριτίνης ορού είναι 15-200 ngr/ml για τους άντρες, 12-150 ngr/ml για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και 16-412 ngr/ml για τις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες. Υπολογίζεται πως για κάθε 1 ngr/ml φερριτίνης ορού αντιστοιχούν 10mg αποθηκευμένου σιδήρου. Είναι σημαντικό σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία που βρίσκονται υπό θεραπεία, να διατηρείται η φερριτίνη ορού σε επίπεδα μεγαλύτερα από 50 ngr/ml.

15-200
12-150

Ένα ποσοστό 80-90% του απορροφόμενου σιδήρου αποδίδεται στο μυελό των οστών, όπου χρησιμοποιείται για την αιμοποίηση. Στο μυελό των οστών ο σίδηρος προσλαμβάνεται από τις αναπτυσσόμενες ερυθροβλάστες, στις οποίες ενσωματώνεται στον τετραπυρρολικό δακτύλιο της πρωτοπορφυρίνης, δίνοντας γένεση στο μόριο της αίμης. Το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου που χρησιμοποιείται στην παραγωγή νέων ερυθρών αιμοσφαιρίων προέρχεται από την ανακύκλωση του σιδήρου των γερασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων που καταστρέφονται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα.



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΘΗΚΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η εργαστηριακή διερεύνηση των αποθεμάτων του οργανισμού σε σίδηρο μπορεί να γίνει με άμεσες και έμμεσες μεθόδους. Οι άμεσες μέθοδοι απαιτούν τη λήψη βιοψίας μυελού των οστών. Το μεγαλύτερο μέρος των αποθηκών σιδήρου βρίσκεται σε κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος του μυελού των οστών, ήπατος και σπληνός, καθώς και στα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος. Οι βιοψίες ήπατος αποδίδουν υλικό κατάλληλο για την εκτίμηση υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο. Αντίθετα η βιοψία μυελού των οστών μπορεί να συντελέσει στη διάγνωση έλλειψης σιδήρου.

Από τις έμμεσες μεθόδους, η πιο απλή είναι ο προσδιορισμός του κορεσμού της τρανσφερρίνης, δηλαδή του λόγου:

$$\text{Κορεσμός τρανσφερρίνης} = \frac{\text{Fe ορού} \times 100}{\text{T.I.B.C.}} \%$$

Ο φυσιολογικός κορεσμός της τρανσφερρίνης κυμαίνεται γύρω στο 30%. Κορεσμός κάτω από 15% σημαίνει σιδηροπενική αναιμία, ενώ κορεσμός πάνω από 50% σημαίνει αιμοχρωμάτωση.

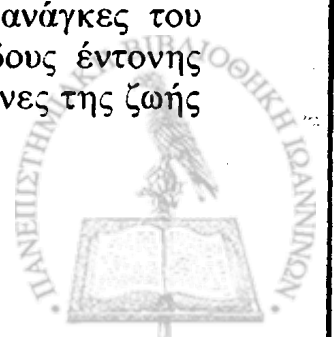
Η φερριτίνη του ορού είναι γλυκοζυλιωμένη και διαφέρει ελαφρώς στη δομή της σε σχέση με τη φερριτίνη που βρίσκεται στις αποθήκες του σιδήρου. Ο φυσιολογικός ρόλος της φερριτίνης ορού δεν είναι γνωστός. Όπως αναφέρθηκε η ποσότητα της φερριτίνης ορού αντανακλά τη συνολική ποσότητα σιδήρου του οργανισμού, αν και μπορεί να αυξηθεί σε φλεγμονές, καρκίνο και ηπατοπάθειες, γιατί αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης. Τα φυσιολογικά όρια της φερριτίνης ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία.

Σε ασθενείς με έλλειψη σιδήρου, η πρωτοπορφυρίνη ΙΧ συσσωρεύεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η μέτρηση αυτής της ελεύθερης μέσα στο ερυθρό αιμοσφαίριο πρωτοπορφυρίνης (FEP - Free Erythrocyte Protoporphyrine) αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη έλλειψης σιδήρου.

Ο καλύτερος τρόπος ανίχνευσης του σιδήρου είναι η βιοψία μυελού των οστών και ακολουθεί η μέτρηση της φερριτίνης του ορού. Άλλος τρόπος είναι η αξονική τομογραφία του ήπατος για την εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου, κυρίως όταν αυτές είναι αυξημένες (αιμοχρωμάτωση). Εξίσου καλά αποτελέσματα επιτυγχάνονται με τον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό (MRI).

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Σιδηροπενική αναιμία εμφανίζεται όταν η πρόσληψη σιδήρου είναι μικρότερη από τις ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο. Οι ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο είναι ιδιαίτερα αυξημένες στις περιόδους έντονης σωματικής ανάπτυξης, όπως είναι η εμβρυϊκή ζωή, οι πρώτοι μήνες της ζωής



και η εφηβεία. Στην εμβρυϊκή ζωή ο απαιτούμενος σίδηρος προέρχεται από τη μητέρα. Ακόμη και αν η μητέρα είναι αναιμική το έμβρυο προσλαμβάνει αρκετό σίδηρο και σπάνια εμφανίζει αναιμία, αν και οι αποθήκες του σε σίδηρο μπορεί να είναι άδειες. Μετά τη γέννηση, κατά τον 2ο-3ο μήνα της ζωής παρατηρείται έντονη σωματική ανάπτυξη του παιδιού με παράλληλη αύξηση της συνολικής μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων του. Στην περίοδο αυτή μπορεί να αναπτυχθεί σιδηροπενική αναιμία, ιδιαίτερα σε παιδιά αναιμικών μητέρων και σε πρόωρα που έχουν μειωμένες αποθήκες σιδήρου. Το μητρικό γάλα περιέχει οριακώς επαρκή ποσότητα σιδήρου, ενώ το αγελαδινό γάλα ακόμη μικρότερες. Η εφηβεία είναι περίοδος γρήγορης ανάπτυξης, η οποία μπορεί συχνά να συνδυάζεται με σιδηροπενία και λόγω διαίτας που στηρίζεται στα δημητριακά ή που δεν περιέχει αρκετά ποσά σιδήρου. Τέτοιες διαίτες μπορεί να οδηγήσουν σε σιδηροπενική αναιμία και μπορεί να παρατηρηθούν και σε ηλικιωμένα άτομα ή άπορους.

Μια δεύτερη ομάδα αιτιών που μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενική αναιμία είναι οι διαταραχές της απορρόφησης σιδήρου. Ελαττωμένη απορρόφηση σιδήρου μπορεί να παρατηρηθεί σε άτομα που έχουν υποστεί μερική ή ολική γαστρεκτομή. Η ελάττωση της απορρόφησης σιδήρου σ'αυτούς τους ασθενείς οφείλεται στην αυξημένη κινητικότητα του εντερικού σωλήνα και σε παρακαμπτικές επεμβάσεις που γίνονται ταυτόχρονα, με αποτέλεσμα η τροφή να μη διέρχεται από το δωδεκαδάκτυλο και το ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου που είναι και οι κύριες θέσεις απορρόφησης του σιδήρου. Η απορρόφηση του σιδήρου διαταράσσεται επίσης σε καταστάσεις όπως είναι η αχλωρυδρία, η χρόνια διάρροια, η κοιλιόκακη και άλλες καταστάσεις εντερικής δυσαπορρόφησης.

Μια τρίτη και πολύ σημαντική αιτία σιδηροπενίας και αναιμίας είναι η αυξημένη απώλεια σιδήρου. Αυτή μπορεί να διακριθεί σε φυσιολογική και παθολογική.

Η φυσιολογικά αυξημένη απώλεια σιδήρου αφορά την εμμηνορυσία στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και την κύηση. Στην εμμηνορυσία η ημερήσια απώλεια σιδήρου διπλασιάζεται, ενώ κατά την κύηση χάνονται περίπου 900mg σιδήρου. Ένα μέρος από αυτά πηγαίνουν στο έμβρυο, ένα μέρος στον πλακούντα, ενώ ένα τρίτο μέρος χάνεται μέσω αιμορραγιών στην περιγεννητική περίοδο. Αυτές οι φυσιολογικές απώλειες σιδήρου αντισταθμίζονται με αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από το έντερο της γυναίκας, συνήθως όμως αυτό δεν επαρκεί. Γι'αυτό συνιστάται η λήψη σιδήρου από την αρχή της κύησης. Ανεξάρτητα από τα επίπεδα σιδήρου στις αποθήκες της μητέρας, το έμβρυο θα λάβει το σίδηρο που έχει ανάγκη ακόμη κι αν χρειαστεί να εξαντληθούν οι αποθήκες σιδήρου της μητέρας.

Η παθολογική απώλεια σιδήρου προέρχεται στο πλείστο των περιπτώσεων από το γαστρεντερικό σύστημα. Οι αιμορραγίες του πεπτικού συνήθως περνούν απαρατήρητες και η σιδηροπενική αναιμία είναι συνήθως η αφορμή για την αποκάλυψή τους. Νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος που προδιαθέτουν στην απώλεια αίματος είναι το πεπτικό έλκος,



η γαστρίτιδα, οι αιμορροΐδες, οι αγγειοδυσπλασίες του παχέως εντέρου, η εκκολπωμάτωση, το αδenoκαρκίνωμα και άλλες σπανιότερες. Σε κάθε περίπτωση αναιμίας και ιδιαίτερα σιδηροπενικής, πρέπει να γίνεται Hemocult, και αν αυτό είναι θετικό θα πρέπει να γίνεται προσεκτικός έλεγχος για την ανεύρεση αδenoκαρκινώματος με δακτυλική εξέταση ορθού, ενδοσκοπικό και ακτινολογικό έλεγχο όλου του πεπτικού. Τελικά σε ένα ποσοστό 15% των ασθενών που εμφάνισαν αίμα στα κόπρανα, δεν ανευρίσκεται η πηγή της αιμορραγίας. Άλλα αίτια απώλειας αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα είναι η λήψη σαλικυλικών, η αιμορραγική διάθεση, η θρομβοκυττοπενία, ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, νόσος του von Willebrand. Λιγότερο συχνά αίτια αιμορραγίας από το πεπτικό είναι η έλλειψη διαφόρων παραγόντων πήξης και διάφορα παράσιτα όπως το αγκυλόστομα, που βρίσκονται κυρίως σε τροπικές χώρες.

Απώλεια αίματος από άλλα συστήματα ή άλλες θέσεις του σώματος, πέρα από το γαστρεντερικό σύστημα, σπάνια προκαλούν σιδηροπενική αναιμία. Απώλεια αίματος από το ουροποιητικό σύστημα μπορεί να είναι αρκετά σημαντική ώστε να προκαλέσει σιδηροπενική αναιμία, όπως στην περίπτωση της παροξυσμικής νυχτερινής αιμοσφαιρινουρίας, σε νεοπλάσματα του ουροποιητικού συστήματος, υπερτροφία προστάτη, θηλώματα κλπ.

Κάθε γυναίκα που παρουσιάζει σιδηροπενική αναιμία είναι σκόπιμο να υποβάλλεται σε γυναικολογική εξέταση.

Απώλεια αίματος μπορεί επίσης να εμφανισθεί από τους πνεύμονες. Σπάνια, μπορεί να προκληθεί αναιμία σε περιπτώσεις βρογχεκτασίας ή ιδιοπαθούς πνευμονικής αιμοσιδήρωσης. Σε νεοπλάσματα του πνεύμονα και περιπτώσεις πνευμονικής φυματίωσης μπορεί να παρατηρηθεί αιμόπτυση και αναιμία χρόνιας νόσου, σχεδόν ποτέ όμως δεν αναπτύσσεται σιδηροπενική αναιμία.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η έλλειψη σιδήρου προκαλεί συμπτώματα αφ' ενός από την εμφανιζόμενη αναιμία, αλλά και από τα άλλα συστήματα, γιατί ο σίδηρος χρειάζεται για το σχηματισμό διαφόρων ενζύμων και συμμετέχει σε οξειδωτικές αντιδράσεις.

Η έλλειψη σιδήρου επηρεάζει την αύξηση και διαφοροποίηση των κυττάρων του σώματος. Οι δράσεις αυτές στην ερυθρά σειρά του μυελού των οστών, οδηγούν στην ανάπτυξη αναιμίας με τα χαρακτηριστικά συμπτώματα και σημεία όλων των αναιμιών, όπως αίσθημα κόπωσης, ελάττωση της αντοχής στην προσπάθεια, ευερεθιστότητα, ζάλη, ωχρότητα δέρματος και βλεννογόνων, ελαφρά ταχυκαρδία, ταχύπνοια. Μερικά από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν συμπτώματα νευρώσεων που οφείλονται στο άγχος των ασθενών και όχι στην ίδια τη νόσο.

Τα κύτταρα του βλεννογόνου του γαστρεντερικού συστήματος πολλαπλασιάζονται γρήγορα και γι' αυτό, άτομα που πάσχουν από



σιδηροπενική αναιμία εμφανίζουν ένα αριθμό κλινικών εκδηλώσεων από το πεπτικό σύστημα. Ένα χαρακτηριστικό εύρημα είναι η γλωσσίτιδα. Η γλώσσα εμφανίζεται κόκκινη, διογκωμένη, λεία, στιλπνή και ευαίσθητη. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών μπορεί να εμφανίσει γωνιακή χειλίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από διάβρωση στη γωνία του στόματος που συνοδεύεται από μικρό οίδημα και ευαισθησία. Σπανιότερες εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα είναι η γαστρική ατροφία με αχλωρυδρία και το σύνδρομο Plummer-Vinson. Το τελευταίο προσβάλλει πιο συχνά γυναίκες στην 4η-5η δεκαετία της ζωής και χαρακτηρίζεται από δυσφαγία που οφείλεται στην ανάπτυξη μιας ημισεληνοειδούς μεμβράνης στο πρόσθιο οισοφαγικό τοίχωμα της τραχηλικής μοίρας του οισοφάγου. Ας σημειωθεί τέλος ότι η σιδηροπενία έχει συνδεθεί με καρκίνο του οισοφάγου, ο οποίος μπορεί να εκδηλωθεί με δυσφαγία.

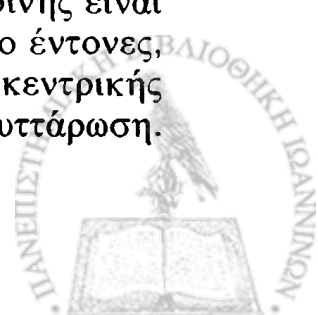
Τα νύχια στη σιδηροπενική αναιμία είναι γραμμωτά, εύθραυστα και κοίλα (κοιλονυχία), ενώ παρατηρείται και απώλεια τριχών.

Ένα πολύ χαρακτηριστικό σύνδρομο που αναπτύσσεται σε κάποιες περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας, είναι το σύνδρομο pica. Αυτό χαρακτηρίζεται από διαστροφή της όρεξης των ασθενών, οι οποίοι έχουν την τάση να τρώνε χώμα (γαιοφαγία), πάγο (παγοφαγία) και άμυλο (αμυλοφαγία). Η αμυλοφαγία και η γαιοφαγία μπορεί να οδηγήσουν σε μεγαλύτερη σιδηροπενία, αφού δεσμεύουν το σίδηρο στο έντερο, καθιστώντας τον μη απορροφήσιμο.

Οι γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία εμφανίζουν συχνά μηννορραγία, η οποία μπορεί να είναι αίτιο ή αποτέλεσμα της νόσου....

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Η ανάπτυξη της σιδηροπενικής αναιμίας περνά από κάποια στάδια. Αρχικά **A** εξαντλούνται τα αποθέματα του οργανισμού **B** σε σίδηρο, χωρίς να αναπτύσσεται αναιμία. Η φερριτίνη ορού πέφτει, ενώ στη χρώση του μυελού των οστών με κυανούν της Πρωσίας, παρατηρείται εξαφάνιση του σιδήρου από τα μακροφάγα. Στο επόμενο στάδιο παρατηρείται **C** ερυθροποίηση με χαμηλή παροχή σιδήρου, όχι όμως τόσο ώστε να αναπτυχθεί αναιμία. Στο **B** στάδιο αυτό παρατηρείται ελάττωση του σιδήρου του ορού, ελάττωση του κορεσμού της **C** τρανσφερρίνης και αύξηση της **D** NBC. Όσο ο κορεσμός της τρανσφερρίνης διατηρείται πάνω από 15%, αυτό σημαίνει ότι υπάρχει αρκετός σίδηρος ώστε να μην αναπτυχθεί αναιμία, έστω κι αν υπάρχει σιδηροπενία. Όταν ο κορεσμός της τρανσφερρίνης πέσει σε επίπεδα κάτω του 15%, τότε ο σίδηρος που υπάρχει δεν είναι αρκετός για να στηρίξει την **E** αιμοποίηση. Στο στάδιο αυτό παρατηρείται αύξηση της FEP, ενώ τα ερυθροκύτταρα χαρακτηρίζονται από μικρή υποχρωμία και μικροκυττάρωση. Στο τελευταίο στάδιο υπάρχει αναιμία. Ο κορεσμός της τρανσφερρίνης είναι μικρότερος του 15%. Η υποχρωμία και η μικροκυττάρωση είναι πιο έντονες, ενώ στο αιματολογικό παρασκεύασμα παρατηρείται αύξηση της κεντρικής ωχρότητας των ερυθροκυττάρων, ανισοκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση.



Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι φυσιολογικά σε αριθμό ή ελαφρά ελαττωμένα σε βαριά νόσο, ενώ τα αιμοπετάλια μπορεί να είναι φυσιολογικά σε αριθμό ή αυξημένα σε περιπτώσεις χρόνιας ενεργού αιμορραγίας. Τα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ) είναι στα φυσιολογικά όρια σαν ποσοστό, αλλά αν μετρηθεί ο απόλυτος αριθμός τους, είναι συνήθως μικρός (κάτω από 50,000/ml). Τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν μικρό χρόνο ζωής. Στην εξέταση παρασκευάσματος μυελού των οστών παρατηρείται υπερπλασία της ερυθράς σειράς.

Οι υποδοχείς τρανσφερρίνης αποχωρίζονται από τα κύτταρα που τους φέρουν και μπορούν να μετρηθούν στο πλάσμα. Οι υποδοχείς αυτοί αντανακλούν την ένταση της αιμοποίησης.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

↓ MCH

↓ MCH Η σιδηροπενική αναιμία χαρακτηρίζεται από υποχρωμία και μικροκυττάρωση και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τις άλλες υποχρωμες ή μικροκυττάρικες αναιμίες. Τέτοιες είναι οι θαλασσαιμίες, η αναιμία χρόνιας νόσου, η σιδηροβλαστική αναιμία και η δηλητηρίαση με μόλυβδο.

Στις ετερόζυγες μορφές θαλασσαιμίας α ή β , η μικροκυττάρωση είναι πιο εκσεσημασμένη σε σχέση με την υποχρωμία, ενώ η MCHC είναι συνήθως μέσα στα φυσιολογικά όρια. Στην ετερόζυγο μορφή θαλασσαιμίας υπάρχουν επιπλέον στοχοκύτταρα και βασεόφιλος στίξη, ενώ η αιμοσφαιρίνη A2 είναι αυξημένη στη β θαλασσαιμία και χαμηλή στην α θαλασσαιμία και στη σιδηροπενική αναιμία. Ασθενής με β θαλασσαιμία και σιδηροπενική αναιμία μπορεί να μην έχει αυξημένη αιμοσφαιρίνη A2 και έτσι να έχουμε ψευδή αποτελέσματα στην ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο πρέπει πάντα να διορθώνουμε την τυχόν υπάρχουσα σιδηροπενική αναιμία και τα επίπεδα σιδήρου, πριν κάνουμε ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών. Στη θαλασσαιμία ο σίδηρος ορού είναι αυξημένος ή φυσιολογικός, ενώ είναι ελαττωμένος τόσο στην σιδηροπενική αναιμία όσο και στην αναιμία χρόνιας νόσου. Η τελευταία χαρακτηρίζεται όμως από αυξημένη φερριτίνη ορού, ενώ στην εξέταση μυελού των οστών διαπιστώνεται η ύπαρξη αποθεμάτων σιδήρου. Στη διαφορική διάγνωση ίσως βοηθήσει και η δοκιμαστική θεραπεία με σίδηρο για ένα χρονικό διάστημα. Η διαφορική διάγνωση από τη σιδηροβλαστική αναιμία γίνεται με την ανεύρεση δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών στο μυελό των οστών. Η MCHC σ' αυτούς τους ασθενείς είναι συνήθως φυσιολογική. Πάντως σε όλες τις περιπτώσεις της σιδηροπενίας πρέπει ο ασθενής να ερευνάζεται σχολαστικά για την ανεύρεση της αιτίας της σιδηροπενίας και να μη χορηγείται τυφλά σίδηρος.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όπως αναφέρθηκε, είναι πολύ σημαντικό σε κάθε περίπτωση σιδηροπενικής αναιμίας να ανευρεθεί και να θεραπευθεί η αιτία που την προκαλεί.



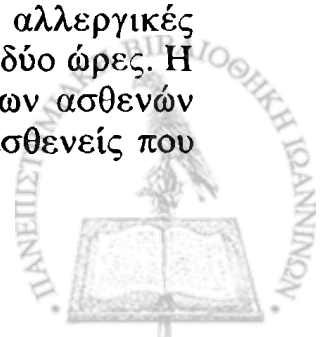
Η αντιμετώπιση της έλλειψης σιδήρου γίνεται με χορήγηση ανόργανων αλάτων σιδήρου και συμπλεγμάτων σιδήρου με πολυσακχαρίτες από του στόματος ή με χορήγηση συμπλεγμάτων σιδήρου-δεξτράνης ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια.

Τα σκευάσματα ανόργανων αλάτων σιδήρου περιέχουν 50mg σιδήρου σε κάθε ταμπλέτα των 325 mg. Χορηγούνται συνήθως τρεις φορές την ημέρα μεταξύ των γευμάτων, γιατί απορροφώνται καλύτερα από άδειο στομάχι. Συχνά η λήψη τους συνοδεύεται από επιγαστρική δυσφορία, μετεωρισμό, αίσθημα πλήρωσης, ακόμη και πόνο. Διάρροια ή δυσκοιλιότητα μπορεί να παρατηρηθούν, ενώ τα κόπρανα γίνονται μαύρα. Υπάρχουν και σκευάσματα γλυκονικού σιδήρου τα οποία απορροφώνται καλύτερα και μπορούν να λαμβάνονται μαζί με το φαγητό με αποτέλεσμα λιγότερες παρενέργειες. Τα συμπλέγματα σιδήρου με πολυσακχαρίτες περιέχουν 150mg σε κάθε ταμπλέτα. Η ταυτόχρονη χορήγηση ασκορβικού οξέος από του στόματος αυξάνει κατά 20-30% την απορρόφηση σιδήρου. Πα' όλα αυτά, τα πολυβιταμινούχα σκευάσματα σιδήρου ίσως πρέπει να αποφεύγονται γιατί έχουν αυξημένο κόστος ενώ περιέχουν μικρή ποσότητα σιδήρου.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία εκδηλώνεται με αύξηση των ΔΕΚ η οποία εμφανίζεται την 3η-4η μέρα από την έναρξη της θεραπείας. Τα ΔΕΚ φτάνουν το μέγιστο αριθμό τη 10η μέρα (δικτυοερυθροκυτταρική κρίση). Αν τα ΔΕΚ δεν αυξηθούν, αυτό μπορεί να σημαίνει λανθασμένη διάγνωση, κακή συνεργασία του ασθενούς, αναποτελεσματικότητα του σκευάσματος που χορηγήθηκε, ύπαρξη σημαντικής απώλειας αίματος (π.χ. σύνδρομο Osler Weber Rendu), διήθηση του μυελού των οστών από όγκο, χρόνιες φλεγμονές, δυσαπορρόφηση. Αν υπάρχει δυσαπορρόφηση σιδήρου επιβάλλεται η παρεντερική χορήγησή του.

Τα συμπλέγματα σιδήρου-δεξτράνης είναι το σκεύασμα που χρησιμοποιείται για ενδομυϊκή χορήγηση. Αυτό περιέχει 50mg σιδήρου σε κάθε ml, και η ένεση γίνεται στους γλουτούς σε σχήμα Z. Επειδή υπάρχει πιθανότητα αλλεργικής αντίδρασης προς τη δεξτράνη του σκευάσματος, πάντα ξεκινάει η θεραπεία με τη χορήγηση μιας δοκιμαστικής δόσης 25mg και παρακολούθηση του ασθενούς. Ο σίδηρος χορηγείται μια φορά την εβδομάδα, ενώ το μέγιστο της δόσης είναι τα 100mg. Η χορήγηση συνεχίζεται μέχρι να γεμίσουν οι αποθήκες του οργανισμού με σίδηρο. Η ενδομυϊκή χορήγηση σιδήρου έχει σχετισθεί σε κάποιες μελέτες με την πρόκληση σαρκώματος των γραμμωτών μυών.

Ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου γίνεται όταν θέλουμε να διορθώσουμε γρήγορα το έλλειμμα ή όταν δεν μπορούμε να εφαρμόσουμε θεραπεία από του στόματος ή με ενδομυϊκές ενέσεις. Συνήθως διαλύονται 500mg σιδήρου σε 100ml φυσιολογικού ορού. Πριν τη θεραπεία χορηγούμε 1ml διαλύματος ενδοφλέβια και παρακολουθούμε τον ασθενή για τυχόν αλλεργικές αντιδράσεις. Ο χρόνος χορήγησης του διαλύματος είναι περίπου δύο ώρες. Η μέγιστη δόση είναι 4gr σιδήρου. Ένα ποσοστό 20% περίπου των ασθενών εμφανίζουν αρθραλγίες, ρίγη και πυρετό. Υπάρχουν όμως και ασθενείς που



μπορεί να εμφανίσουν βαρύτερες παρενέργειες, όπως αναφυλακτικό shock. Οι παρενέργειες αυτές είναι δόσοεξαρτώμενες και μπορεί να επιμείνουν για αρκετές ημέρες. Για την αντιμετώπιση των παρενεργειών αυτών βοηθούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ενώ συνιστάται η αποφυγή ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η συνολική ποσότητα σιδήρου που θα χορηγηθεί είναι ανάλογη με το έλλειμα σε μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ 1000mgr ακόμη χορηγούνται για να γεμίσουν οι αποθήκες. Ένας τύπος που μπορεί να βοηθήσει είναι:

$$\text{mgr συμπλέγματος σιδήρου-δεξτράνης} = 15 \cdot \text{Hb (gr/dl)} \cdot \text{χρωματικό βάρος (Kgr)} \cdot \text{x}^3$$

Πιο απλά για κάθε γραμμάριο αιμοσφαιρίνης που λείπει να χορηγούνται 2,5 αμπούλες με σίδηρο. Όταν η αναιμία είναι ιδιαίτερα έντονη και υπάρχει κίνδυνος για το καρδιαγγειακό σύστημα ή τα αγγεία του κεντρικού νευρικού συστήματος (έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), ίσως χρειαστεί να γίνουν και μεταγγίσεις αίματος.



ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Οι μακροκυτταρικές αναιμίες μπορούν να διακριθούν 1. στις μεγαλοβλαστικές μακροκυτταρικές αναιμίες και 2. στις μη μεγαλοβλαστικές μακροκυτταρικές αναιμίες.

1. ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Αυτές χαρακτηρίζονται από την παρουσία ωσειδών μακροκυττάρων, αύξηση του MCV συνήθως πάνω από 110fL, υπερκατάτμηση του πυρήνα των ουδετεροφίλων στο περιφερικό αίμα, ενώ στο μυελό ανευρίσκονται γιγάντια μεταμυελοκύτταρα και ραβδοπύρηνα κύτταρα, καθώς και μεγάλα πρόδρομα κύτταρα των ερυθρών. Ο πυρήνας αυτών των πρόδρομων κυττάρων είναι ανώριμος, ενώ αντίθετα το κυτταρόπλασμα είναι ώριμο και η παραγωγή αιμοσφαιρίνης ιδιαίτερα αυξημένη. Οι συχνότερες αιτίες αναφέρονται στον πίνακα 1.

2. ΜΗ ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Χαρακτηρίζεται από μακροκυττάρωση με στρογγυλά μακροκύτταρα και MCV συνήθως 100-110 fL.

Τα κυριότερα αίτια αναφέρονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 1 Αίτια μεγαλοβλαστικής μακροκυτταρικής αναιμίας

1. ανεπάρκεια βιταμίνης B12
2. ανεπάρκεια φυλλικού οξέος
3. χημειοθεραπεία
(AZT, υδροξυουρία)
4. κληρονομική οροτική οξυουρία
5. σύνδρομο Lesch-Nyhan

Πίνακας 2 Αίτια μη μεγαλοβλαστικής μακροκυτταρικής αναιμίας

1. ακλοολισμός
2. ηπατική νόσος
3. δικτυοερυθροκυττάρωση
(αιμολυτική αναιμία)
4. υποθυρεοειδισμός
5. απλαστική αναιμία
6. μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα



ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Β12 ΚΑΙ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Β12

Η βιταμίνη Β12 (κυανοκοβαλαμίνη) είναι η μία από τις τέσσερις κοβαλαμίνες. Το μόριο της κοβαλαμίνης αποτελείται από τρία μέρη: 1. ένα δακτύλιο κορρίνης, παρόμοιο με αυτόν της αίμης, με ένα άτομο κοβαλτίου στο κέντρο, 2. ένα νουκλεοτίδιο συνδεδεμένο με το δακτύλιο και 3. μία ομάδα που μπορεί να είναι μέθυλ-, αδενόσυλ-, υδρόξυλ- ή κυανική, οπότε προκύπτουν και τα αντίστοιχα συνένζυμα. Η υδρόξυλ- και η κυανοκοβαλαμίνη είναι ανενεργά συνένζυμα και πρέπει να μετατραπούν στα ενεργά μεθυλκοβαλαμίνη και αδενοσυλκοβαλαμίνη, από ένζυμα των ιστών. Η μεθυλκοβαλαμίνη συμμετέχει στο σχηματισμό του τετραϋδροφυλλικού οξέος (THFA) από το Ν5-μέθυλ-THFA, ενώ η αδενοσυλκοβαλαμίνη στη μετατροπή του μεθυλμαλονικούCoA σε ηλεκτρυλοCoA.

Η βιταμίνη Β12 απορροφάται από το τελικό τμήμα του ειλεού, μόνο όταν είναι ενωμένη με τον ενδογενή παράγοντα (intrinsic factor, IF), μια γλυκοπρωτεΐνη MB 59kD, που εκκρίνεται από τα τοιχωματικά αδενικά κύτταρα του θόλου του στομάχου. Αρχικά, στο στόμαχο η βιταμίνη Β12 ενώνεται με τη γλυκοπρωτεΐνη R, που βρίσκεται στη σίελο, στο γαστρικό υγρό και σε άλλες εκκρίσεις. Το σύμπλεγμα βιταμίνη Β12-R δεν είναι δυνατό να απορροφηθεί. Στο δωδεκαδάκτυλο όμως η βιταμίνη Β12 αποδεσμεύεται από την γλυκοπρωτεΐνη R, ώστε κατόπιν να ενωθεί με τον IF. Για την αποδέσμευση της βιταμίνης Β12 από τη γλυκοπρωτεΐνη R απαιτείται η δράση των παγκρεατικών ενζύμων, αλλά και ύπαρξη αλκαλικού περιβάλλοντος στο δωδεκαδάκτυλο, ώστε αυτά να είναι δραστικά.

Κατά την απορρόφησή της από τον ειλεό η βιταμίνη Β12, αποδεσμεύεται από το σύμπλεγμα της με τον IF και κατόπιν απελευθερώνεται στο αίμα, όπου ενώνεται με την τρανσκοβαλαμίνη II (TC II). Ενωμένη με την TC II η βιταμίνη Β12 μεταφέρεται και αποθηκεύεται στο ήπαρ και στους άλλους ιστούς, μέσω των υποδοχέων της TC II. Ο ρόλος της TC II φαίνεται να είναι η μεταφορά στους ιστούς της βιταμίνης Β12 που μόλις απορροφήθηκε, γιατί το μεγαλύτερο ποσοστό της βιταμίνης που βρίσκεται στο πλάσμα (80%) είναι ενωμένο με την TC I και ένα μικρότερο ποσό με την TC III. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες παράγονται από τα κοκκιοκύτταρα και γι' αυτό σε καταστάσεις με κοκκιοκυττάρωση, όπως τα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, η βιταμίνη Β12 του ορού και η δεσμευτική ικανότητα του ορού για την βιταμίνη Β12 βρίσκονται αυξημένες.

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ

Το φυλλικό οξύ είναι βιταμίνη, που αποτελείται από ένα παράγωγο πτεριδίνης, π-αμινοβενζοϊκό οξύ και γλουταμινικό οξύ. Στο βλεννογόνο της νήστιδας το διυδροφυλλικό οξύ (DHFA) της τροφής ανάγεται σε



τετραϋδροφυλλικό οξύ (THFA), μια αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο αναγωγάση του DHFA. Κατόπιν το THFA μετατρέπεται σε N5-μεθυλ-THFA και εισέρχεται στο αίμα. Στα κύτταρα-στόχους το N5-μεθυλ-THFA προσφέρει μεθυλ- ομάδα στη σύνθεση της μεθειονίνης από την ομοκυστεΐνη και μετατρέπεται σε THFA. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από την συνθετάση της μεθειονίνης, είναι όμως απολύτως απαραίτητη και η παρουσία της μεθυλκοβαλαμίνης ως συνενζύμου. Το THFA λειτουργεί ως συνένζυμο σε αντιδράσεις που τελικά οδηγούν στη σύνθεση των τριών από τα τέσσερα νουκλεοτίδια του DNA. Αντίθετα, το N5-μεθυλ-THFA δε μπορεί να πάρει μέρος στις αντιδράσεις αυτές. Αυτό σημαίνει ότι σε ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (μεθυλκοβαλαμίνης) το φυλλικό οξύ δε μπορεί να δράσει ως συνένζυμο για τη σύνθεση του DNA.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ B12 ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Οι ημερήσιες διατροφικές ανάγκες για φυλλικό οξύ είναι 100-200μg, ενώ οι αντίστοιχες για τη βιταμίνη B12 1-3μg. Συνολικά στις αποθήκες του σώματος υπάρχουν 5000-10000μg φυλλικού οξέος και 2000-3000μg βιταμίνης B12. Αυτό σημαίνει ότι αν για κάποιο λόγο σταματήσει η πρόσληψη των δύο αυτών βιταμινών, οι αποθήκες φυλλικού θα εξαντληθούν σε 1-3 μήνες, ενώ αντίθετα οι αποθήκες βιταμίνης B12 θα εξαντληθούν σε 3-4 χρόνια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η κυριότερη αιτία ανεπάρκειας φυλλικού να είναι η ελλιπής διατροφική πρόσληψη, ενώ αντίθετα η δυσαπορρόφηση από το πεπτικό να είναι η κυριότερη αιτία ανεπάρκειας της βιταμίνης B12.

Τα φρέσκα λαχανικά είναι τροφή πλούσια σε φυλλικό οξύ, αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ο βρασμός καταστρέφει το φυλλικό οξύ. Αντίθετα, η βιταμίνη B12 δε βρίσκεται σε φυτικές αλλά σε ζωικές τροφές, όπως το κρέας, το συκώτι και το γάλα.

Αίτια ανεπάρκειας της βιταμίνης B12 (Πίνακας 3.)

Όπως αναφέρθηκε, η μεγαλοβλαστική αναιμία πολύ σπάνια μπορεί να προκληθεί από ελλιπή διατροφική πρόσληψη βιταμίνης B12 και μόνο σε αποκλειστικά φυτοφάγους. Η συχνότερη αιτία είναι η έλλειψη του ενδογενή παράγοντα στην κακοήθη αναιμία. Επίσης η μερική και κυρίως η ολική γαστρεκτομή οδηγούν σε έλλειψη IF και μεγαλοβλαστική αναιμία.

Η υπερανάπτυξη μικροβίων στο λεπτό έντερο έχει ως αποτέλεσμα την κατανάλωση της βιταμίνης B12 και παρατηρείται σε νοσήματα όπου δημιουργείται στάση του εντερικού περιεχομένου, όπως στο σύνδρομο τυφλής έλικας. Η οξίνωση του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο σύνδρομο Zollinger-Ellison και η χρόνια παγκρεατίτιδα, έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης των παγκρεατικών ενζύμων. Κατά συνέπεια, δε διάσπάται το σύμπλεγμα βιταμίνη B12-γλυκοπρωτεΐνη R, οπότε η B12 δεν μπορεί να απορροφηθεί. Νοσήματα του τελικού ειλεού, όπως η νόσος του Crohn, εμποδίζουν την απορρόφηση της βιταμίνης B12, όπως



επίσης και ορισμένα φάρμακα (νεομυκίνη, κολχικίνη, PAS), που ενεργούν ανταγωνιστικά.

Η κακοήθης αναιμία ή ιδιοπαθής μεγαλοβλαστική αναιμία είναι η συχνότερη κατάσταση έλλειψης IF. Η νόσος προσβάλλει εξίσου άνδρες και γυναίκες, συνήθως μετά την ηλικία των 60 ετών και μπορεί να έχει οικογενή χαρακτήρα. Οφείλεται σε χρόνια γαστρίτιδα, η οποία οδηγεί σε ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου και μείωση της παραγωγής IF. Υπάρχει ακόμη αχλωρυδρία, μείωση της παραγωγής πεψίνης και υπεργαστριναιμία. ~~Πιστεύεται ότι είναι νόσος αυτοάνοσης αιτιολογίας~~ και συχνά συνυπάρχει με τη νόσο του Graves, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, σύνδρομο Sjogren, νόσο του Addison, λευκή και υπερπαραθυρεοειδισμό. Στο 90% των ασθενών ανιχνεύονται κυκλοφορούντα αντισώματα κατά των αδενικών κυττάρων του στομάχου και στο 60% αντισώματα κατά του IF, ενώ πιθανώς στην παθογένεια της νόσου να συμμετέχει και η κυτταρική ανοσία. Οι ασθενείς με κακοήθη αναιμία, αν και σπάνια αναπτύσσουν γαστρικούς πολύποδες, διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, για την ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου. Για το λόγο αυτό, πρέπει να βρίσκονται σε τακτική παρακολούθηση.

Αίτια ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος (Πίνακας 4.)

Η μεγαλοβλαστική αναιμία από ανεπάρκεια φυλλικού γενικά μπορεί να οφείλεται: 1. σε ανεπαρκή πρόσληψη από την τροφή 2. σε αυξημένες ανάγκες σε φυλλικό 3. σε δυσαπορρόφηση φυλλικού από το πεπτικό 4. σε διαταραχή του μεταβολισμού του φυλλικού. Ακόμη είναι δυνατό να οφείλεται σε συνδυασμό των παραπάνω αιτίων.

Ανεπαρκής πρόσληψη φυλλικού παρατηρείται συχνά στους αλκοολικούς. Οι θερμιδικές ανάγκες καλύπτονται από το αλκοόλ και οι ασθενείς αυτοί δεν καταναλώνουν τροφές που να περιέχουν το απαραίτητο φυλλικό οξύ. Επιπλέον, το αλκοόλ παρεμβαίνει και στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος. Έλλειψη φυλλικού παρατηρείται συχνά σε ηλικιωμένους - κυρίως τρώφιμους ιδρυμάτων - οι οποίοι τρέφονται μόνο με συντηρημένες τροφές, φτωχές σε φυλλικό οξύ (δίαιτα "tea-and-toasters").

Αυξημένες ανάγκες σε φυλλικό υπάρχουν σε όλες τις καταστάσεις με αυξημένο μεταβολισμό και κυτταρικό πολλαπλασιασμό, όπως σε αυξημένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τέτοιες καταστάσεις είναι η εγκυμοσύνη, ο υπερθυρεοειδισμός, χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες (όπως η μεσογειακή αναιμία), η αποφολιδωτική δερματοπάθεια, η νεογνική και η εφηβική ηλικία. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, χρειάζονται επιπλέον φυλλικό, σε αντικατάσταση αυτού που χάνεται κατά την αιμοκάθαρση.

Δυσαπορρόφηση φυλλικού παρατηρείται σε νοσήματα όπως η κοιλιοκάκη και το τροπικό sprue και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα, όπως η φαινοβαρβιτάλη, τα οποία ανταγωνίζονται την απορρόφηση του φυλλικού.



Πίνακας 3. Αίτια ανεπάρκειας της βιταμίνης B12

Ελλειπής διαιτητική πρόσληψη
 αποκλειστικά φυτοφάγοι
 (σπάνια)

Δυσασπορρόφηση
 απουσία IF
 κακοήθης αναιμία
 γατρεκτομή
 καταστροφή γαστρικού βλεννογόνου από
 καυστικά υγρά
 συγγενής έλλειψη IF

εντερική νόσος
 νόσος Crohn
 τροπικό sprue
 κοιλιόκακη
 διήθηση του εντέρου
 (λέμφωμα, σκληρόδερμα)

υπερανάπτυξη μικροβίων
 σύνδρομο τυφλής έλικας
Diphyllobothrium latum
 (Χρόνια παγκρεατίτιδα
 Σύνδρομο Zollinger-Ellison)

Διαταραχές μεταβολισμού B12
 συγγενής έλλειψη TCII
 μονοξειδίου του αζώτου

Πίνακας 4. Αίτια ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος

Ελλειπής διαιτητική πρόσληψη
 κακή διατροφή
 ηλικιωμένοι
 αλκοολισμός
 νεογνά

Δυσασπορρόφηση
 κοιλιόκακη
 τροπικό sprue
 αντιεπιληπτικά
 φαινοβαρβιτάλη
 σουλφασαλαζίνη

Διαταραχές μεταβολισμού
 μεθοτρεξάτη
 αμινοπτερίνη
 σουλφοναμίδες
 αλκοόλ

Αυξημένες απαιτήσεις
 Εγκυμοσύνη
 νεογνική ηλικία & εφηβεία
 υπερθυρεοειδισμός
 χρόνια αιμολυτική αναιμία
 ομόζυγη β-θαλασσαιμία
 νεόπλασμα
 αιμοκάθαρση
 αποφολιδώτική δερματοπάθεια

Διαταραχή στο μεταβολισμό του φυλλικού προκαλούν τα φάρμακα μεθοτρεξάτη και αμινοπτερίνη, που αναστέλλουν την διυδροφυλλική αναγωγή, αλλά επίσης και η πυριμεθαμίνη, οι σουλφοναμίδες και το αλκοόλ.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Αιματολογικές διαταραχές Στη μεγαλοβλαστική αναιμία ο αιματοκρίτης μπορεί να είναι σημαντικά χαμηλός, στα επίπεδα 15-20%. Ο MCV είναι συχνά μεγαλύτερος από >110fL. Ο MCV μπορεί να είναι χαμηλότερος (αν συνυπάρχει σιδηροπενία ή ετερόζυγη μορφή μεσογειακής αναιμίας). Αυξημένος είναι επίσης ο δείκτης RDW, ενώ αντίθετα τα ΔΕΚ είναι μειωμένα. Στην πλάσματική εξέταση ανευρίσκεται εκσεσημασμένη



μια C-100-11.
 ανισοκυττάρωση, μεγάλα ωοειδή ερυθρά, μερικά από τα οποία είναι εμπύρνα και αρκετά δακρυκύτταρα. Υπάρχει ακόμη βασεοφιλία και σωματία Howell-Jolly.

Επειδή η διαταραχή στη σύνθεση του DNA επηρεάζει όλες τις σειρές του μυελού, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Χαρακτηριστική είναι η υπερκατάτμηση του πυρήνα των ουδετεροφίλων. Πάνω από 5% των ουδετεροφίλων έχει 6 ή περισσότερους λοβούς στον πυρήνα τους και αυτό αποτελεί σημαντικό εύρημα για τη διάγνωση.

Οι πρόδρομες κυτταρικές μορφές των ερυθρών στο μυελό είναι κύτταρα μεγάλα, με ανώριμο πυρήνα και μερικές φορές με ανώμαλες μιτώσεις. Παρατηρούνται ακόμη γιγάντια μεταμυελοκύτταρα, ραβδόπύρνα και μεγακαρυοκύτταρα. Αν και η ωρίμανση των κυττάρων στο μυελό δεν είναι φυσιολογική, ο μυελός συνεχίζει να παράγει έντονα μεγαλοβλαστικές μορφές κυττάρων, οπότε γίνεται υπερπλαστικός, παρά την περιφερική κυτταροπενία. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται αναποτελεσματική αιμοποίηση και έχει ως συνέπεια την ενδομυελική αιμόλυση και ίκτερο. Περίπου το 90% των κυττάρων που παράγονται καταστρέφονται στο μυελό πριν μεταφερθούν στην περιφέρεια, ενώ φυσιολογικά αυτό συμβαίνει μόνο στο 10-15% των κυττάρων. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης, της LDH και του σιδήρου του ορού, ενώ μειωμένη βρίσκεται η τιμή της απτοσφαιρίνης (ενδομυελική αιμόλυση).

Η αναιμία αναπτύσσεται σταδιακά μέσα σε διάστημα μηνών. Είναι δυνατό να μην παρουσιαστούν συμπτώματα μέχρι που ο αιματοκρίτης να μειωθεί <20%. Τα συμπτώματα της αναιμίας περιλαμβάνουν εύκολη κόπωση, αδυναμία, ίλιγγο, εμβοές, αίσθημα παλμών, ορθοστατική υπόταση, στηθάγχη, πυρετό και σημεία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ώστε πολλές φορές ασθενείς με μεγαλοβλαστική αναιμία να καταφεύγουν σε καρδιολόγο, με έκδηλο φόβο, λόγω της στηθάγχης. Στη φυσική εξέταση ο ασθενής παρουσιάζει ωχρότητα, με ελαφρά ικτερική χροιά στους επιπεφυκότες και στο δέρμα (λεμονόχρους χροιά του δέρματος), αποτέλεσμα της ενδομυελικής αιμόλυσης. Υπάρχει ταχυσφυγμία και η ακρόαση πιθανώς να αποκαλύψει συστολικό φύσημα.

Διαταραχές από το πεπτικό Τα συμπτώματα από το πεπτικό περιλαμβάνουν ανορεξία, χειλίτιδα, εναλλαγές διάρροιας και δυσκοιλιότητας -που μερικές φορές οφείλονται στο αίτιο της δυσσαπορρόφησης της B12- ακόμη και κοιλιακό άλγος. Η απώλεια σωματικού βάρους μπορεί να είναι σημαντική. Στην επισκόπηση, η γλώσσα παρουσιάζεται λεία και κόκκινη σα "βοδινό κρέας".

Νευρομυχιατρικές διαταραχές Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 οδηγεί σε διαταραχή της σύνθεσης του ηλεκτρολυτικού CoA από το μεθυλομαλόνυλCoA, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση του δευτέρου. Αυτό οδηγεί στη σύνθεση μεγάλων ποσοτητών προπιονυλCoA, που με τη σειρά του έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή λιπαρών οξέων με περιττό αριθμό ατόμων



άνθρακα. Πιστεύεται ότι αυτά τα λιπαρά οξέα διαταράσσουν τη μεμβράνη των νευρώνων, οδηγώντας σε νευροψυχιατρικές διαταραχές.

Οι νευροψυχιατρικές διαταραχές αναπτύσσονται μόνο σε ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 και ποτέ σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Εμφανίζονται σε πρώιμα ή σε αργότερα στάδια της νόσου και δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της αναιμίας και της έντασης των νευρολογικών εκδηλώσεων. Πρέπει επίσης να τονιστεί, ότι είναι δυνατό να υπάρχουν νευροψυχιατρικές διαταραχές χωρίς τη σύγχρονη ύπαρξη αναιμίας. Η βιταμίνη B12 είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της μυελίνης. Στα αρχικά στάδια προκαλείται απομυελινοποίηση στα περιφερικά νεύρα, στις οπίσθιες και κατόπιν στις πλάγιες δέσμες του νωτιαίου μυελού και στην παρεγκεφαλίδα. Σε προχωρημένα στάδια επέρχεται θάνατος των νευρώνων, οπότε οι βλάβες γίνονται μη αναστρέψιμες. Τα συμπτώματα είναι συμμετρικά και περιλαμβάνουν παραισθησίες των άκρων, απώλεια της παλλαισθησίας και της στερεογνωσίας, αταξία και πάρεση. Αναπτύσσεται σπαστικότητα και αύξηση ή μείωση της έντασης των τενόντιων αντανακλαστικών. Χαρακτηριστική μπορεί να είναι η κατάργηση του τενόντιου αντανακλαστικού του Αχιλλείου τένοντα. Τα σημεία Babinski και Romberg μπορεί να είναι θετικά. Μπορεί να παρατηρηθούν απώλεια μνήμης, διαταραχές της γεύσης και της όρασης, με σοβαρή ατροφία του οπτικού νεύρου. Οι ψυχιατρικές διαταραχές περιλαμβάνουν κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις, αλλαγή προσωπικότητας, ανώμαλη συμπεριφορά και αυτοκτονίες. Σε ψυχιατρικούς ασθενείς πρέπει πάντα να γίνεται μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης B12.

Καρδιολογικές διαταραχές Όπως αναφέρθηκε, οι ασθενείς, λόγω της αναιμίας, πολλές φορές καταφεύγουν στον καρδιολόγο με στηθαγγικά φαινόμενα. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, πιστεύεται ότι η έλλειψη βιταμίνης B12 προκαλεί αύξηση της ομοκυστεϊνης με αποτέλεσμα αύξηση της αθηροσκλήρυνσης.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ B12 ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Εκτός από τα χαρακτηριστικά ευρήματα από το αίμα και το μυελό, η διάγνωση στηρίζεται και σε ειδικές εργαστηριακές δοκιμασίες.

Οι τιμές της βιταμίνης B12 στον ορό είναι πάντα χαμηλές, με σπάνια εξαίρεση τη συγγενή έλλειψη της TCII. Η δοκιμασία Schilling μπορεί να αποκαλύψει την παθογένεια της νόσου. Στην πρώτη φάση αυτής της δοκιμασίας (Schilling test I) χορηγούνται ενδομυϊκά στον ασθενή 1000μg μη σεσημασμένης κυανοκοβαλαμίνης, ώστε να καλυφθούν οι αποθήκες βιταμίνης B12 του σώματος. Κατόπιν χορηγούνται από το στόμα 1000μg ραδιοσημασμένης κυανοκοβαλαμίνης. Αν αυτή απορροφηθεί, τότε >7% της δόσης θα ανιχνευθεί στα ούρα 24ώρου, διαφορετικά συμπεραίνεται ότι υπάρχει δυσαπορρόφηση της B12. Στο δεύτερο στάδιο της δοκιμασίας (Schilling test II) μαζί με την βιταμίνη B12 χορηγείται από το στόμα και



ενδογενής παράγοντας. Αν η ανεπάρκεια B12 οφείλεται σε κακοήθη αναιμία θα παρατηρηθεί διόρθωση της δυσασπορόφησης, διαφορετικά η δυσασπορόφηση αποδίδεται σε νόσο του εντέρου ή υπερανάπτυξη μικροβίων. Τότε η δοκιμασία επαναλαμβάνεται μετά από θεραπεία με τετρακυκλίνη, διάρκειας 2 εβδομάδων (Schilling test III).

Η διάγνωση της κακοήθους αναιμίας στηρίζεται επιπλέον στην ανίχνευση στο αίμα των αντισωμάτων κατά των αδενικών κυττάρων του στομάχου και των αντισωμάτων κατά του ενδογενούς παράγοντα.

Σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, τα επίπεδά του στο αίμα βρίσκονται μειωμένα. Επειδή όμως, τα επίπεδα στο αίμα επηρεάζονται από την πρόσφατη πρόσληψη φυλλικού με την τροφή, χρησιμοποιείται η μέτρηση του φυλλικού οξέος των ερυθροκυττάρων, ως πιο αξιόπιστη μέθοδος (τα ερυθροκύτταρα προσλαμβάνουν φυλλικό οξύ μόνο κατά τη γένεσή τους και το ποσό αυτό δεν μεταβάλλεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της ζωής τους).

Τελευταία στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι δείκτες για τη βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ δεν είναι μόνο τα επίπεδά τους, αλλά και οι ποσότητες της ομοκυστεΐνης και του μεθυλμαλονικού οξέος στο αίμα.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η μεγαλοβλαστική αναιμία, επειδή συχνά εκδηλώνεται με πανκυτταροπενία, πρέπει να διακριθεί από όλες τις άλλες πανκυτταροπενίες και ιδιαίτερα από τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, με τα οποία έχει πολλά κοινά γνωρίσματα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας, πρέπει να γίνει ακριβής διάγνωση και να καθοριστεί αν η μεγαλοβλαστική αναιμία οφείλεται σε ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Ο λόγος είναι ότι αν χορηγηθεί μόνο το φυλλικό οξύ σε περίπτωση ανεπάρκειας της βιταμίνης B12, μπορεί να διορθώσει τις αιματολογικές διαταραχές, ακόμη και σε μικρές δόσεις. Αφήνει όμως ανεπηρέαστες τις νευροψυχιατρικές διαταραχές οι οποίες, παρά τη διόρθωση της αναιμίας, εξελίσσονται σε βαρύτερης μορφής και πιθανώς μη αναστρέψιμες βλάβες.

Γενικά, σήμερα, σε ασθενείς με μεγαλοβλαστική αναιμία κρίνεται σκόπιμο να χορηγείται ταυτόχρονα βιταμίνη B12 και φυλλικό οξύ. Επίσης είναι σκόπιμο να χορηγείται και σίδηρος, λόγω της υπερπαραγωγής ερυθρών, καθώς πολλές φορές και κάλιο, για την αποφυγή υποκαλιαιμίας, επειδή το κάλιο εισέρχεται στα νεοσχηματισθέντα ερυθροκύτταρα.

Επειδή σπάνια απαιτείται επείγουσα θεραπεία, υπάρχει ο απαραίτητος χρόνος ώστε να διαπιστωθεί η ακριβής αιτία της αναιμίας. Επείγουσα θεραπεία θα χρειαστεί μόνο σε δύο περιπτώσεις. Η πρώτη αφορά ιδιαίτερα βαριές νευρολογικές διαταραχές, που πρέπει να αντιμετωπιστούν το συντομότερο με χορήγηση βιταμίνης B12, διότι η καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας αυξάνει τον κίνδυνο να προκληθούν μόνιμες



νευρολογικές βλάβες. Η δεύτερη περίπτωση αφορά ιδιαίτερα βαριά αναιμία, αν και πτώση της αιμοσφαιρίνης στα 4-5g/dL είναι συνήθως καλά ανεκτή από τον ασθενή. Σπάνια σ' αυτή την περίπτωση θα χρειαστεί μετάγγιση αίματος, η οποία καλό είναι να αποφεύγεται, λόγω των κινδύνων που εγκυμονεί και κυρίως λόγω του κινδύνου υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας.

Θεραπεία της ανεπάρκειας της βιταμίνης B12 Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στη διόρθωση των διαταραχών που προκαλεί η έλλειψη της B12, στην πρόληψη των υποτροπών και στην αναπλήρωση των σωματικών αποθεμάτων σε βιταμίνη B12.

Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση ενδομυικά 1000μg, 12 φορές σε διάστημα δύο μηνών και κατόπιν χορήγηση 1000μg μια φορά κάθε μήνα, ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα της B12 στα φυσιολογικά όρια. Η αναιμία μπορεί να διορθωθεί ακόμη και με μία μόνο δόση 1000μg βιταμίνης B12. Ο μυελός αρχίζει να γίνεται φυσιολογικός σε ώρες μετά τη χορήγηση της B12, ενώ η μέγιστη αύξηση των ΔΕΚ παρατηρείται σε 4-5 ημέρες. Ο ασθενής γρήγορα ανακτά την καλή φυσική του κατάσταση. Αντίθετα, οι νευρολογικές διαταραχές απαιτούν θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας και αν δεν έχουν εξελιχθεί σε μόνιμες βλάβες, υποχωρούν σε χρονικό διάστημα μέχρι και 18 μηνών.

Η πρόληψη των υποτροπών προϋποθέτει την αντιμετώπιση της αιτίας στην οποία οφείλεται η ανεπάρκεια της B12. Επειδή αυτό συνήθως δεν είναι εφικτό, η πρόληψη των υποτροπών επιτυγχάνεται με τη χορήγηση 1000μg μία φορά κάθε μήνα ισοβίως, ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα βιταμίνης B12 του οργανισμού σε φυσιολογικά επίπεδα.

Θεραπεία της ανεπάρκειας φυλλικού οξέος Επειδή το συχνότερο αίτιο ανεπάρκειας φυλλικού είναι η ελλειπής διαιτητική πρόσληψη, η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση φυλλικού από το στόμα, ενώ σπάνια, σε περιπτώσεις δυσαπορρόφησης, θα χρειαστεί παρεντερική χορήγηση. Η χορήγηση 1mg φυλλικού p.os κάθε μέρα για 3-4 εβδομάδες είναι συνήθως επαρκής για να διορθώσει την αναιμία και να καλύψει τις αποθήκες του σώματος. Μόνο αν η αιτία της ανεπάρκειας φυλλικού είναι μη αναστρέψιμη απαιτείται θεραπεία με καθημερινή χορήγηση 1mg φυλλικού ισοβίως, διαφορετικά η χρονική διάρκεια της θεραπείας περιορίζεται στις 3-4 εβδομάδες.



ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Πρόκειται για μια συχνή μορφή αναιμίας. Εμφανίζεται σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νοσήματα όπως φλεγμονές, ουραιμία, ενδοκρινολογικές διαταραχές και ηπατοπάθειες. Η αναιμία αυτή μπορεί να διορθωθεί με τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου.

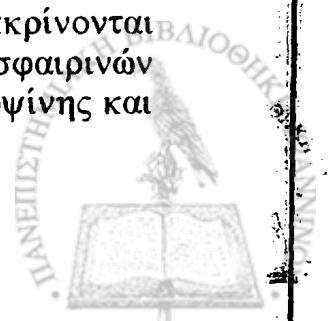
ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΕ ΧΡΟΝΙΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΕΣ

Πρόκειται για ήπια έως μέσης βαρύτητας αναιμία η οποία εμφανίζεται σε ασθενείς που έχουν κάποια χρόνια φλεγμονή, λοιμώδους ή όχι αιτιολογίας ή κάποια κακοήθεια. Τέτοιες διαταραχές που συχνά οδηγούν σε ανάπτυξη αναιμίας είναι η υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, το πνευμονικό απόστημα, η φυματίωση, η οστεομυελίτιδα, η πυελονεφρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σαρκοείδωση, οι αγγειίτιδες, η εντερίτιδα, τα έμφρακτα, το λέμφωμα Hodgkin, ο καρκίνος του πνεύμονα και του μαστού.

Ειδικά για τα νεοπλάσματα πρέπει να έχουμε υπ' όψιν ότι η αναιμία μπορεί να οφείλεται και σε απώλεια αίματος, διήθηση του μυελού των οστών, κακή διατροφή ή να είναι παρενέργεια των χημειοθεραπευτικών που τυχόν χορηγούνται.

Η αναιμία χρόνιας φλεγμονής είναι ήπια ή μέσης βαρύτητας. Η αιμοσφαιρίνη είναι συνήθως μεγαλύτερη από 8gr/dl ενώ η αναιμία χαρακτηρίζεται ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αν και μπορεί να είναι και ελαφρώς μικροκυτταρική. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν λιγότερο σίδηρο απ' ότι φυσιολογικά ενώ τα μακροφάγα του μυελού των οστών περιέχουν αυξημένες ποσότητες σιδήρου. Η ωρίμανση της ερυθράς σειράς του μυελού είναι φυσιολογική. Τα δικτυοερυθροκύτταρα είναι ελαττωμένα ενώ παρατηρείται μια μικρή βράχυνση της διάρκειας ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία ίσως να οφείλεται σε υπερπλασία του μονοκυτταρικού φαγοκυτταρικού συστήματος και στη σπληνομεγαλία που μπορεί να συνοδεύει κάποιες από τις χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές. Όταν υπάρχει σπληνομεγαλία μπορεί να ανευρεθούν σφαιροκύτταρα στο περιφερικό αίμα. Ο σίδηρος ορού είναι ελαττωμένος, η φερριτίνη αυξημένη, η τρανσφερίνη ελαττωμένη, όπως ελαττωμένος είναι ο κορεσμός της τρανσφερίνης. Η ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη ερυθρών είναι αυξημένη. Η χαμηλή τρανσφερίνη ανευρίσκεται λίγες εβδομάδες μετά την έναρξη της φλεγμονώδους διαταραχής και αποτελεί χρήσιμο διαφορογνωστικό στοιχείο από τη σιδηροπενική αναιμία στην οποία η τρανσφερίνη αυξάνεται.

Υπό την επίδραση κυτοκινών (ιντερλευκίνη-1, TNF) που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα προκαλείται αύξηση των γ-σφαιρινών του πλάσματος, του ινωδογόνου, των απτοσφαιρινών, της α-αντιθρυψίνης και



του τρίτου στοιχείου του συμπληρώματος. Αυτά οδηγούν σε αύξηση της ΤΚΕ.

Φαίνεται πως η αναιμία σε χρόνια φλεγμονή οφείλεται στο ότι υπάρχει ελάττωμα στη μεταφορά του σιδήρου από τα μακροφάγα του μυελού στα κύτταρα της ερυθράς σειράς τα οποία έτσι είναι "σιδηροπενικά" και έχουν αυξημένη ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη και ελαφρά ελαττωμένο MCHC. Η τρανσφερίνη δίνει το σίδηρό της στα ερυθρά αιμοσφαίρια κανονικά αν και φαίνεται πως υπό την επίδραση της ιντερλευκίνης 1 (IL-1) αυξάνεται η έκφραση των υποδοχέων τρανσφερίνης των μακροφάγων του μυελού των οστών με αποτέλεσμα ένα μεγάλο μέρος της τρανσφερίνης να δεσμεύεται από τα μακροφάγα. Επίσης υπό την επίδραση της IL-1 αυξάνει η λακτοφερρίνη πλάσματος η οποία δεσμεύει τον ελεύθερο σίδηρο και τον αποδίδει στα μακροφάγα όπου παγιδεύεται. Εκτός των μακροφάγων του μυελού όλα τα μακροφάγα που φαγοκυτταρώνουν ερυθρά αιμοσφαίρια παγιδεύουν το σίδηρο και δεν τον αποδίδουν στο μυελό των οστών.

Η οριστική θεραπεία της αναιμίας επιτυγχάνεται με τη θεραπεία, όπου αυτό είναι δυνατόν, της υποκείμενης φλεγμονώδους διαταραχής. Αν αυτό δεν γίνεται η χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης μπορεί να βοηθήσει. Η ερυθροποιητίνη μπορεί να χορηγηθεί μόνη της ή μαζί με το σίδηρο. Δοκιμαστική θεραπεία με σίδηρο μόνο μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση από τη σιδηροπενική αναιμία. Πολύ σπάνια μπορεί να χρειαστεί θεραπεία με μετάγγιση αίματος. Η ενδογενής ερυθροποιητίνη είναι χαμηλότερη απ' ό,τι αντιστοιχεί στο επίπεδο αναιμίας.

ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΕ ΟΥΡΑΙΜΙΑ

Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν αναιμία ποικίλου βαθμού η οποία χαρακτηρίζεται ορθόχρωμη - ορθοκυτταρική. Η σοβαρότητα της αναιμίας είναι συχνά ανάλογη του επιπέδου της αζωθαιμίας. Το αίτιο της νεφρικής βλάβης δεν έχει σχέση με το βαθμό της αναιμίας, με την εξαίρεση της πολυκυστικής νόσου των νεφρών στην οποία παρατηρείται μικρότερη ή καθόλου αναιμία ενώ αυτοί οι ασθενείς μπορούν εμφανισθούν ακόμη και με ερυθροκυττάρωση. Η αναιμία που συνοδεύει νεφρικές νόσους μπορεί να είναι πολύ σοβαρή με αιμοσφαιρίνη μέχρι 4 g/dl. Γενικά όμως η αναιμία είναι καλά ανεκτή από αυτούς τους ασθενείς και αυτό επειδή παρατηρείται ελάττωση της συγγένειας του οξυγόνου και ευκολότερη απόδοσή του στους ιστούς.

Ο μυελός των οστών παρουσιάζεται φυσιολογικός. Στο περιφερικό αίμα παρατηρούνται ελαττωμένα δικτυοερυθροκύτταρα ενώ στο 1/3 των ασθενών παρατηρούνται εχينوκύτταρα. Η διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι λίγο ελαττωμένη.



Η αναιμία σε ουραιμία οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ελαττωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς. Η ερυθροποιητίνη πλάσματος σ' αυτούς τους ασθενείς είναι χαμηλή. Εκτός όμως από την έλλειψη ερυθροποιητίνης, η ερυθροποίηση μπορεί να επηρεαστεί από τοξικές ουσίες που αθροίζονται στο πλάσμα. Οι ουσίες αυτές μπορούν να επηρεάσουν τη δέσμευση σιδήρου από τους ερυθροβλάστες και να οδηγήσουν σε αναποτελεσματική ερυθροποίηση. Λίγοι ασθενείς αναπτύσσουν αιμόλυση που οφείλεται σε εξωερυθροκυτταρικά αίτια όπως μεταβολικά, μηχανικά, οξειδωτικοί παράγοντες του διαλύματος της αιμοδιάλυσης κ.α.. Σοβαρή μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία αναπτύσσεται σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας που οφείλεται σε ουραιμικό - αιμολυτικό σύνδρομο ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Τα άλατα αλουμινίου που υπάρχουν στα διαλύματα που χρησιμοποιούνται για την αιμοκάθαρση μπορεί να επιδεινώσουν την αναιμία, η οποία μπορεί να εμφανίσει χαρκτήρες μικροκυττάρωσης και υποχρωμίας. Επίσης μπορεί να συνυπάρχει και έλλειψη φυλλικού οξέος.

Η οριστική θεραπεία της αναιμίας γίνεται με τη θεραπεία της νεφρικής βλάβης, όταν αυτό είναι δυνατόν, ή μετά από επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού. Η αιμοδιάλυση βοηθά με την απομάκρυνση τοξικών ουσιών που βλάπτουν την ερυθροποίηση. Η χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης υποδόρια ή ενδοφλέβια έχει πολύ καλά αποτελέσματα.

Ας σημειωθεί ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν και κάποιες ποιοτικές διαταραχές αιμοπεταλίων οι οποίες μπορεί να εκδηλωθούν με αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα. Η αιμοδιάλυση βελτιώνει αυτές τις διαταραχές.

ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΕ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Πολλές ορμόνες, όπως η θυροξίνη, τα γλυκοκορτικοειδή, η τεστοστερόνη - η οποία αυξάνει την παραγωγή ερυθροποιητίνης - και η αυξητική ορμόνη επηρεάζουν την ερυθροποίηση. Ο υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση κακοήθους αναιμίας καθώς και σιδηροπενικής. Επειδή παρατηρείται μια μείωση του όγκου του πλάσματος, η αναιμία μπορεί να καλυφθεί. Σε νόσο του Addison επίσης παρατηρείται μικρή αναιμία που μπορεί να καλυφθεί από την ελάττωση του όγκου του πλάσματος. Σε πανυποπόφουσισμό μπορεί να ανευρεθεί αναιμία και λευκοπενία. Σε εκτομή της υπόφυσης παρατηρείται έλλειψη ερυθροποιητίνης. Στον υπογοναδισμό παρατηρείται ήπια αναιμία.

Η θεραπεία συνίσταται στη ρύθμιση της ενδοκρινολογικής διαταραχής. Σε περιπτώσεις ανεξήγητης αναιμίας πρέπει να σκεφτόμαστε και αυτά τα αίτια και κυρίως τον υποθυρεοειδισμό.



ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΕ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Σε χρόνιες ηπατοπάθειες μπορεί να παρατηρηθεί ήπια ως μέσης βαρύτητας ορθόχρωμη - ορθοκυτταρική εως ελαφρά μακροκυτταρική αναιμία. Ο μυελός των οστών είναι φυσιολογικός, ενώ στο περιφερικό αίμα ανευρίσκονται στοχοκύτταρα και στοματοκύτταρα. Η διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ελαττωμένη. Η αναιμία αυτή υπάρχει όσο υπάρχει η ηπατοπάθεια. Γενικά, αυξημένη SGOT και μακροκυττάρωση είναι ενδείξεις αλκοολισμού.

Σε αλκοολική ηπατοπάθεια υπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες που επηρεάζουν την αναιμία. Έτσι το αλκοόλ αναστέλει την ερυθροποίηση. Οι αλκοολικοί έχουν φτωχή διατροφή και συχνά έλλειψη φυλλικού οξέος. Οι αλκοολικοί μπορεί να έχουν απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα λόγω ύπαρξης γαστρίτιδας, δωδεκαδακτυλικού έλκους ή κιρσών οισοφάγου. Αιμορραγίες επίσης μπορεί να παρατηρηθούν λόγω ποσοτικών διαταραχών των αιμοπεταλίων και των παραγόντων της πήξης. Σπάνια, τέλος, σε κίρρωση του ήπατος μπορεί να παρατηρηθεί αιμολυτική αναιμία με ακανθοκύτταρα στο περιφερικό αίμα. Συχνά στο αίμα των ασθενών με αλκοολική ηπατοπάθεια παρατηρούνται δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες.



ΑΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Αποτελούν σπάνια αίτια αναιμίας. Ο όρος απλαστική αναιμία χρησιμοποιείται για τις περιπτώσεις που υπάρχει πανκυτταροπενία στο περιφερικό αίμα και υποκυτταρικός μυελός των οστών. Παρόμοιες καταστάσεις με την απλαστική αναιμία αποτελούν η απλασία της ερυθράς σειράς (pure red cell aplasia), η μυελοφθισική αναιμία και οι μυελοδυσπλαστικές αναιμίες.

ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η απλαστική αναιμία είναι μία νόσος που αφορά κυρίως νέους σε ηλικία ανθρώπων. Η μέση ηλικία προσβολής είναι τα 25 έτη, αν εξαιρέσουμε τις περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας που οφείλονται σε χημειοθεραπευτικά φάρμακα και απαντώνται κυρίως σε ηλικιωμένους.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η απλαστική αναιμία οφείλεται σε βλάβη του αρχικού πολυδύναμου μητρικού κυττάρου (stem cell). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η απλαστική αναιμία χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις οφείλονται σε κάποιο από τα παρακάτω αίτια:

Α. Συγγενή αίτια Η συχνότερη μορφή συγγενούς απλαστικής αναιμίας είναι η αναιμία Fanconi. Η αναιμία Fanconi κληρονομείται συνήθως με τον σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, ενώ υπάρχουν μορφές που κληρονομούνται με τον επικρατούντα χαρακτήρα καθώς και μορφές μη κληρονομούμενες που οφείλονται σε βλάβη του εμβρυικού κυττάρου ηλικίας 25-34 ημερών. Χαρακτηρίζεται από διαταραχές μορφομετρικές, δερματικές, σκελετικές και αιματολογικές. Χαρακτηριστικό της κλινικής εικόνας είναι το χαμηλό ύψος, που οφείλεται σε έλλειψη παραγωγής αυξητικής ορμόνης. Συχνά υπάρχει μικροκεφαλία, μικροοφθαμία και μικροστομία. Η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει ευαισθησία του δέρματος στην ακτινοβολία, στους μύκητες και στα κυτταροστατικά, καθώς και café - au - lait κηλίδες. Συχνά υπάρχει απουσία κερκίδας, απουσία κερκιδικής αρτηρίας, απουσία αντίχειρα ή υποπλαστικός ή δυσπλαστικός αντίχειρας, πολυδακτυλία, συνδακτυλία ή συνένωση φαλάγγων του αντίχειρα. Από το ουροποιητικό μπορεί να παρατηρηθεί απουσία νεφρού, δυσπλασία της πύελου και ανωμαλίες της ανατομίας του νεφρού που οδηγούν σε ουρολοιμώξεις και υδρονέφρωση. Επίσης παρατηρούνται στραβισμός, υπογοναδισμός και ατροφία σπληνός. Οι αιματολογικές διαταραχές της αναιμίας Fanconi περιλαμβάνουν ανισοκυττάρωση, μακροκυττάρωση, στοχοκυττάρωση και εμπύρνη ερυθρά αιμοσφαίρια στο περιφερικό αίμα.



Μετά τη γέννηση η γενική αίματος είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική. Η πανκυτταροπενία εκδηλώνεται συνήθως σε 5-10 χρόνια ή και αργότερα στην εφηβική ηλικία. Η πορεία της πανκυτταροπενίας είναι ανεξέλεγκτη και συνήθως ο ασθενής καταλήγει σε μια πενταετία, συνήθως από λευχαιμία. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να οδηγούνται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών. Στον μυελό των οστών υπάρχει ελάττωση των πρόδρομων μορφών. Παρατηρείται αύξηση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (HbF). Συχνά τα ανδρογόνα ανατρέπουν την κυτταροπενία. Η αναιμία Fanconi συχνά οδηγεί σε μυελογενή λευχαιμία, ηπάτωμα ή και καρκίνωμα του δέρματος. Οι ασθενείς με αναιμία Fanconi φέρουν, συνήθως, χρωμοσωματικές ανωμαλίες.

Β.Φάρμακα Πολλά από τα συνήθη αντινεοπλασματικά και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα προκαλούν καταστολή του μυελού των οστών και απλαστική αναιμία. Ο βαθμός της αναιμίας σχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου και η αναιμία υποχωρεί αν διακοπεί η θεραπεία. Τέτοια φάρμακα είναι οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος, οι αλκυλιούντες παράγοντες, οι ανθρακυκλίνες, οι νιτροζουρίες και τα ανάλογα πουρινών και πυριμιδινών.

Η χλωραμφενικόλη είναι ένα αντιβιοτικό ευρέος φάσματος το οποίο ενοχοποιείται για πρόκληση απλαστικής αναιμίας. Η χλωραμφενικόλη δρα τοξικά στο μυελό των οστών με δύο τρόπους: α. Συχνότερα προκαλεί καταστολή της ερυθρής σειράς ή και πανκυτταροπενία που εξαρτάται από τη δοσολογία του φαρμάκου και τη διάρκεια της θεραπείας. Παρατηρείται αναιμία, ελάττωση του δικτυοερυθροκυττάρων και αύξηση του σιδήρου στο πλάσμα. Στο μυελό των οστών παρατηρούνται κενोटόπια στο κυτταρόπλασμα των αρχέγονων κυττάρων της ερυθράς και της κοκκιοκυτταρικής σειράς. Παρόμοια μορφολογία παρατηρείται μετά από λήψη μεγάλης ποσότητας αλκοόλ. Με τη διακοπή της χλωραμφενικόλης συνήθως η κλινική εικόνα αποκαθίσταται β. Η πιο σοβαρή μορφή βλάβης του μυελού των οστών από τη χλωραμφενικόλη είναι η ιδιοσυγκρασιακή, μη δοσοεξαρτώμενη αντίδραση. Η συχνότητα εμφάνισης τέτοιας αντίδρασης είναι 1 σε 50.000 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο. Οι ασθενείς εμφανίζουν σοβαρή πανκυτταροπενία και συχνά μη αναστρέψιμη και θανατηφόρα απλασία μυελού. Η ανάπτυξη αυτής της απλαστικής αναιμίας δείχνει να μη σχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου ή τη διάρκεια της χορήγησής του, ενώ μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Η χλωραμφενικόλη δεν πρέπει να χορηγείται όταν μπορεί να αντικατασταθεί από άλλα φάρμακα, εκτός αν πρόκειται για περιστατικό τύφου όπου αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής.

Η φαινυλοβουταζόνη προκαλεί ιδιοσυγκρασιακή απλασία μυελού σε συχνότητα 1 περίπτωση ανά 25.000-40.000 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσουν καταστολή του μυελού των οστών ή και απλαστική αναιμία.

Γ.Χημικές ουσίες Η βενζίνη, τα παράγωγά της καθώς και άλλοι υδρογονάνθρακες μπορεί να προκαλέσουν διάφορες αιματολογικές



διαταραχές (κυρίως οξεία λευχαιμία) μεταξύ των οποίων και απλαστική αναιμία. Η απλαστική αυτή αναιμία μπορεί να οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση. Ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Αυτή η απλασία μπορεί να είναι αναστρέψιμη, αν και ήπιες ανωμαλίες, όπως η μακροκυττάρωση μπορούν να παραμείνουν.

Δ.Ακτινοβολία Η ακτινοβολία προκαλεί βλάβη του DNA. Ο μυελός των οστών ως έντονα πολλαπλασιαζόμενος ιστός βλάπτεται από αυτή. Η τοξική δράση της ακτινοβολίας είναι δόσοεξαρτώμενη. Ελάττωση των stem cells μπορεί να επέλθει με ακτινοβολία 10 Gy ή και λιγότερο. Μεγαλύτερες δόσεις καταστρέφουν το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών με αποτέλεσμα την ανεπαρκή αιμοποίηση. Το ίδιο συμβαίνει και με τις θεραπευτικές δόσεις που χορηγούνται για τη θεραπεία του καρκίνου.

Ε.Λοιμώξεις Η ηπατίτιδα Α είναι η πιο συχνή λοίμωξη που συνδέεται με εμφάνιση απλαστικής αναιμίας. Το 5-10% των περιπτώσεων της απλαστικής αναιμίας εμφανίζονται σε έδαφος ηπατίτιδας. Συχνότερα εμφανίζεται σε νέους άνδρες, 1-2 μήνες μετά την αποδρομή της οξείας ηπατίτιδας. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις που η απλαστική αναιμία συνδέεται με ηπατίτιδα κυρίως Α και λιγότερο συχνά Β. Σε άλλες περιπτώσεις απλαστική αναιμία εμφανίζεται μετά από λοιμώδη μονοπυρήνωση. Ο ιός Epstein-Barr έχει βρεθεί στο μυελό των οστών αυτών των ασθενών. Ο ιός Parvo B19 έχει σχετισθεί επίσης με πρόκληση απλαστικής αναιμίας. Διάφορες άλλες ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις έχουν ενοχοποιηθεί σπάνια. Από αυτές αξίζει να σημειωθεί ο ιός HIV που μπορεί να προκαλέσει πανκυτταροπενία και υποπλαστικό μυελό των οστών, όπως επίσης και οξεία απλαστική αναιμία από ηπατίτιδα.

ΣΤ.Ανοσολογικά αίτια Απλαστική αναιμία έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή μετά από ασύμβατη μετάγγιση, σε περιπτώσεις ηωσινοφιλικής περιτονίτιδας, σε συστηματικό ερυθματώδη λύκο, σε κρυοσφαιριναιμία. Απλαστική αναιμία έχει εμφανιστεί και κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης μετά από ανοσοκαταστολή που έγινε για μεταμόσχευση του μυελού των οστών.

Ζ. Άλλα αίτια Απλαστική αναιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη κύηση. Μετά τον τοκετό ή μετά από έκτρωση η αναιμία υποχωρεί αυτόματα.

Το 30% περίπου των ασθενών που πάσχουν από παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία εμφανίζουν απλαστική αναιμία. Το 5% των πασχόντων από απλαστική αναιμία έχουν θετικό Ham test.



Πίνακας 1. Φάρμακα που προκαλούν καταστολή του μυελού

- A. Προβλεπόμενα
1. κυτταροστατικά
 2. χλωραμφενικόλη
- B. Ιδιοσυγκρασίας (όχι δόσοεξαρτώμενα, αλλά πιθανόν από ανοσολογικές αιτίες)
1. Αντιφλεγμονώδη
 - α. Βουταζολιδίνη
 - β. Άλατα χρυσού
 2. Αντιβιοτικά
 - α. Χλωραμφενικόλη
 - β. Σουλφοναμίδες
 3. Φαινοθειαζίνες
 4. Υπογλυκαιμικοί παράγοντες
 - α. Χλωροπροπαμίδη
 - β. Τολβουταμίδη
 5. Ανθελονοσιακά
 - α. Αμοδιακίνη
 - β. Πυριμεθαμίνη
 6. Διουρητικά
 - α. Θειαζίδες
 7. Αντιθυρεοειδικά
 - α. Θειουρακίλη
 - β. Καρβιμαζόλη
- Γ. Ανεπαρκής αιμοποίηση
1. Αντιεπιληπτικά
 - α. Πριμιδόνη
 - β. Φαινυτοΐνη
- Δ. Ανοσοκαταστροφή (φάρμακο - απτίνη - αντίδραση με αντίσωμα)
1. Αμδοπυρίνη
 2. Διάφορα

Πίνακας 2. Φάρμακα που προκαλούν απλαστική αναιμία

- A. Αντιβιοτικά
- α. Χλωραμφενικόλη
 - β. Πενικιλίνη
 - γ. Κεφαλοσπορίνες
 - δ. Σουλφοναμίδες
- B. Αντιφλεγμονώδη
- α. Βουταζολιδίνη
 - β. Ινδομεθακίνη
 - γ. Χρυσός
 - δ. Πενικιλλαμίνη
- Γ. Υπογλυκαιμία
- α. Χλωροπροπαμίδη
 - β. Τολβουταμίδη
- Δ. Αντινεοπλασματικά, κυτταροστατικά
- Ε. Αντιθυρεοειδικά, φαινοθειαζίνες, ανθελονοσιακά, διουρητικά, αντιεπιληπτικά.

Πίνακας 3. Χημικά και τοξίνες που κάνουν απλαστική αναιμία

1. Εντομοκτόνα
2. Αρωματικοί υδρογονάνθρακες
 - α. βενζίνη
 - β. ξυλένη
 - γ. τολουένη
3. Βαφές
4. Τοξίνες

Πίνακας 4. Λοιμώξεις που προκαλούν απλαστική αναιμία

1. Ηπατίτιδα
2. Ιός Epstein-Barr
3. Ερυθρά
4. Ιός εγκεφαλίτιδας της Βενεζουέλας
5. Κυτταρομεγαλοϊός
6. HIV
7. Τοξοπλάσμωση
8. Βρουκέλλωση



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η έναρξη της νόσου είναι συνήθως ύπουλη. Τα κυριότερα συμπτώματα και σημεία της νόσου έχουν σχέση με την αναιμία, την αιμορραγική διάθεση και τη λευκοπενία.

Επειδή τα ερυθρά αιμοσφαίρια ζουν περισσότερο από τα λευκά και τα αιμοπετάλια, η αναιμία εμφανίζεται αργότερα.

Η αιμορραγική διάθεση προέρχεται από θρομβοπενία και εκφράζεται με πετέχειες από το δέρμα και αιμορραγίες από τους βλενογόνους (μύτη, ούλα, κόλπος, γαστρεντερικό σύστημα). Η παρουσία αυτόματης αιμορραγικής διάθεσης (πετέχειες, εκχυμώσεις) υποδηλώνει οξεία απλασία μυελού με αιμοπετάλια κάτω των 20.000κκχ, Ht <20%, ουδετερόφιλα <500κκχ.

Η αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς είναι συχνή και οδηγεί σε τύφλωση. Αιμορραγίες μπορεί να προκληθούν και στο κεντρικό νευρικό σύστημα προκαλώντας ανάλογη νευρολογική εικόνα.

Οι λοιμώξεις συνήθως προέρχονται από μικροοργανισμούς που παρασιτούν στο δέρμα ή το πεπτικό σύστημα. Στο πρώτο στάδιο της νόσου εμφανίζονται λοιμώξεις από το φάρυγγα, τους πνεύμονες ή τα μαλακά μόρια και δεν απαντούν στα συνήθη αντιβιοτικά.

Ασθενείς με ουδετεροπενία <1000κκχ έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σηψαιμία από *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp ή *Staphylococcus* spp.

Λόγω της αναιμίας παρατηρείται ελαφρά προοδευτική αδυναμία και κόπωση. Δέρμα και βλεννογόνοι εμφανίζουν ωχρότητα.

Στη φυσική εξέταση δεν ανευρίσκεται διόγκωση λεμφαδένων ή σπληνομεγαλία. Πυρετός μπορεί να συνυπάρχει. Σε λοίμωξη μπορεί να μην υπάρχουν συνήθη συμπτώματα λόγω ύπαρξης ουδετεροπενίας.

Η πορεία της νόσου είναι ανάλογη της σοβαρότητας της απλασίας. Μια ήπια απλασία μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή. Εναλλακτικά μπορεί να αποκατασταθούν μία ή περισσότερες σειρές μέχρι και την πλήρη ανάρρωση. Μια απλαστική αναιμία θεωρείται οξεία όταν υπάρχει πανκυτταροπενία και τα δύο τουλάχιστον από τα ακόλουθα κριτήρια: α.κοκκιοκύτταρα λιγότερα από 500/μλ, β.αιμοπετάλια λιγότερα από 20.000/μλ γ.αναιμία με δικτυοερυθροκύτταρα λιγότερα από 1%. Ασθενείς με οξεία απλαστική αναιμία κινδυνεύουν άμεσα να πεθάνουν από σοβαρή αιμορραγία ή λοιμώξεις και πρέπει να γίνεται μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ασθενείς που αναρρώνουν μπορεί να έχουν ήπια θρομβοκυττοπενία και μακροκυττάρωση για πολλά χρόνια. Ασθενείς που επιζούν πολλά χρόνια έχουν κίνδυνο να αναπτύξουν οξεία λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Υπόνοια απλαστικής αναιμίας θέτει η γενική αίματος όπου ανευρίσκεται αναιμία, λευκοπενία και θρομβοπενία (πανκυτταροπενία). Η



αναιμία είναι ορθόχρωμη ή μακροκυτταρική και τα ΔΕΚ είναι ελαττωμένα μέχρι του μηδενός. Αν υπάρχουν βλάστες ή λευκά αιμοσφαίρια χωρίς κοκκία, τίθεται η υποψία λευχαιμίας ή μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου. Η ύπαρξη εμπύρηνων ερυθρών θέτει την υποψία μυελοϊνώσεως ή διήθησης του μυελού. Τέλος, ανώμαλα αιμοπετάλια θέτουν υποψία περιφερικής καταστροφής τους ή μυελοδυσπλασίας.

Η εξέταση του μυελού των οστών (αναρρόφηση και βιοψία) είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και για να αποκλειστεί η λευχαιμία ή η διήθηση από νεόπλασμα. Σε πολλές περιπτώσεις η αναρρόφηση μυελού των οστών είναι πολύ δύσκολη ή δεν έχουμε καθόλου υλικό (dry tap).

Πίνακας 5. Διαφορική διάγνωση πανκυτταροπενίας

Πανκυτταροπενία με υποκυτταρικό μυελό των οστών

- Ιδιοπαθής απλαστική αναιμία
- Συγγενής απλαστική αναιμία (αναιμία Fanconi)
- Επίκτητη απλαστική αναιμία
- Μερικά μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
- Μερικές οξείες λεμφοβλαστικές λευχαιμίες
- Οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία (acute aleukemic leukemia)
- Μερικά λεμφώματα του μυελού των οστών
- Θησαυριδώσεις
- Οστεοπέτρωση

Πανκυτταροπενία με κυτταροβριθή μυελό των οστών

- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
- Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινοουρία
- Μυελοϊνώση
- Μερικές οξείες λευχαιμίες
- Μυελόφθιση
- Λέμφωμα του μυελού οστών
- Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων
- Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος
- Υπερσπληνισμός
- Ανεπάρκεια Β12 ή φυλλικού οξέος
- Βαριά λοίμωξη
- Αλκοόλ
- Βρουκέλλωση
- Σαρκοείδωση
- Φυματίωση
- AIDS

Υποκυτταρικός μυελός των οστών, με ή χωρίς κυτταροπενία

- Πυρετός Q
- Νόσος Λεγεωναρίων
- Νευρογενής ανορεξία, ασιτία
- Μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις



Σ' αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να γίνεται βιοψία μυελού για να τεθεί η διάγνωση. Ο μυελός των οστών είναι υποκυτταρικός ή άνευ κυττάρων στην απλαστική αναιμία όπως και μετά από χρήση κυτταροστατικών ή ακτινοβολίας. Παρατηρείται αύξηση του λίπους του μυελού.

Ο σίδηρος του ορού είναι αυξημένος, ενώ η τρανσφερρίνη βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό οδηγεί σε αύξηση του κορεσμού τρανσφερρίνης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην περιφέρεια.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της απλαστικής αναιμίας γίνεται *εξ αποκλεισμού*. Έτσι σε κάθε περίπτωση που τίθεται η υποψία της νόσου, πρέπει να αποκλειστούν τα άλλα αίτια πανκυτταροπενίας, που φαίνονται στον πίνακα 5. Ας σημειωθεί πως η παρουσία κάποιων σημείων, όπως η λεμφαδενοπάθεια ή η σπληνομεγαλία, αποκλείουν τη διάγνωση απλαστικής αναιμίας. Συνήθως η γενική αίματος και η εξέταση του μυελού των οστών θέτουν τη διάγνωση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της απλαστικής αναιμίας συνίσταται στα εξής:

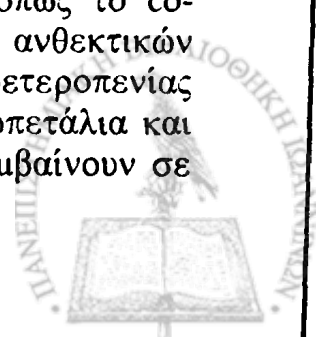
A. Προσπάθεια ανεύρεσης της αιτίας ή του αιτιολογικού παράγοντα

B. Υποστηρικτική θεραπεία (μεταγγίσεις - αντιμετώπιση των λοιμώξεων)

Γ. Ειδική θεραπεία

A. Η θεραπεία ξεκινά πάντα με απομάκρυνση του αιτιολογικού παράγοντα. Αυτό μπορεί να συνδυαστεί με χορήγηση ανδρογόνων στις ήπιες μορφές απλαστικής αναιμίας. Σε βαριές μορφές αναιμίας, η μεταμόσχευση μυελού των οστών ίσως είναι η μόνη θεραπεία.

B. Η υποστηρικτική θεραπεία εφαρμόζεται στις περιπτώσεις που είναι απαραίτητη. Σε ήπιες μορφές της νόσου συνήθως δε χρειάζεται να εφαρμοστεί. Σε σοβαρότερες μορφές, όταν τα ουδετερόφιλα είναι λιγότερα από 500/μl πρέπει να προφυλαχθεί ο ασθενής από λοιμώξεις. Σε υποψία λοιμώξεων πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος. Πρέπει να γίνεται κάλυψη για σταφυλόκκοκο και Gram (-) βακτηρίδια, κυρίως με αμινογλυκοσίδες, αντιψευδομονασικές πενικιλίνες ή κεφαλοσπορίνες με αντιψευδομονασική δράση. Σε πυρετό άγνωστης αιτιολογίας πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Προφυλακτική, συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών δεν πρέπει να γίνεται. Δεν πρέπει επίσης να γίνονται ενδομυϊκές ενέσεις. Σήμερα γίνονται προσπάθειες για αποστείρωση του δέρματος και του πεπτικού σωλήνα που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση αντιβιοτικών από το στόμα όπως το cotrimoxazole ή ciprofloxacin, αν και υπάρχει φόβος ανάπτυξης ανθεκτικών βακτηριδίων. Πρόσφατα χρησιμοποιούνται σε καταστάσεις ουδετεροπενίας αυξητικοί παράγοντες όπως GM-CSF, G-CSF, IL-3 για τα αιμοπετάλια και ερυθροποιητίνη. Σε λοιμώξεις με Gram (-) βακτηρίδια που συμβαίνουν σε



ασθενείς με ουδετεροπενία και δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση αντιβιοτικών, μπορεί να φανεί χρήσιμη η μετάγγιση λευκών αιμοσφαιρίων. Ποτέ δε γίνεται προφυλακτική χορήγηση λευκών αιμοσφαιρίων.

Η θρομβοπενία αντιμετωπίζεται με μετάγγιση αιμοπεταλίων. Αυτή γίνεται σε περιπτώσεις όπου παρατηρείται σοβαρή ενεργός αιμορραγία ή όταν τα αιμοπετάλια μειωθούν σε τιμή κάτω από 20.000/μl. Αν αναπτυχθεί ευαισθητοποίηση του ασθενή προς τα αιμοπετάλια των μεταγγίσεων, μπορεί να βοηθήσει η χορήγηση HLA - συμβατών αιμοπεταλίων.

Η αναιμία διορθώνεται με μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, με σκοπό να διατηρείται η αιμοσφαιρίνη σε επίπεδο 8-9 g/dl. Ο κίνδυνος για αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς είναι αυξημένος όταν υπάρχει μεγάλη αναιμία. Ασθενείς που έχουν κάνει περισσότερες από 50 μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αίματος πρέπει να αρχίζουν θεραπεία με δεσφεριοξαμίνη για να μην αναπτύξουν αιμοσιδήρωση.

Εκτός της αιμοσιδήρωσης που ήδη αναφέρθηκε, οι μεταγγίσεις εκθέτουν τους ασθενείς στον κίνδυνο ηπατίτιδας και AIDS. Ένας σημαντικός κίνδυνος των μεταγγίσεων είναι η ευαισθητοποίηση σε αντιγόνα των κυττάρων του αίματος που μπορεί να κάνει δύσκολη την επιτυχία μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Έτσι πρέπει να γίνονται μόνο οι απαραίτητες μεταγγίσεις ενώ αν πρόκειται να γίνει μεταμόσχευση μυελού των οστών δεν πρέπει να γίνονται μεταγγίσεις με αίμα ή παράγωγα αίματος που προέρχονται από συγγενείς του ασθενή.

Γ. Διάφορα φάρμακα που διεγείρουν τον μυελό των οστών έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί. Τα ανδρογόνα αποτελούν συχνά την αρχική θεραπεία σε ήπια νόσο και σε ηλικιωμένα άτομα. Τα ανδρογόνα που κυρίως χρησιμοποιούνται είναι τα ακόλουθα: oxymetholone, fluoxymesterone και nandrolone decanoate. Η ανταπόκριση συνήθως σημειώνεται 3-6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας.

Οι αυξητικοί παράγοντες έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της απλαστικής αναιμίας. Χορηγείται ένας αυξητικός παράγοντας ή συνδυασμός δύο ή και περισσότερων. Ο αυξητικός παράγοντας GM-CSF είναι από τους ευρύτερα χρησιμοποιούμενους αυξητικούς παράγοντες και αυξάνει τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα μονοκύτταρα, ενώ έχει ελάχιστη δράση στα αιμοπετάλια και τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Χρησιμοποιείται επίσης ο G-CSF, η IL-3 και η ερυθροποιητίνη.

Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται επίσης στη θεραπεία με πολύ καλά αποτελέσματα. Έχουν χρησιμοποιηθεί αντιοροί κατά ανθρώπινων λεμφοκυττάρων και κατά θυμοκυττάρων (αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη). Οι παράγοντες αυτοί οδηγούν το 40-50% των ασθενών σε πλήρη ή συνηθέστερα μερική ύφεση μέσα σε διάστημα δύο μηνών. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι άγνωστος. Κατά τη θεραπεία με τέτοιους παράγοντες απαιτείται προσοχή, γιατί υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών



παρενεργειών όπως είναι η ορονοσία. Σε τέτοιες περιπτώσεις βοηθά η χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοστεροειδών καθώς και κυκλοσπορίνης.

Η σπληνεκτομή δεν έχει καμία θέση στη θεραπεία της απλαστικής αναιμίας. Άτομα κάτω των 20 ετών έχουν 80% επιβίωση. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στην απλαστική αναιμία. Η απόφαση για μεταμόσχευση μυελού των οστών πρέπει να λαμβάνεται νωρίς ώστε να μη γίνονται πολλές μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων αίματος. Η εμφάνιση νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή αυξάνει με την ηλικία και εμφανίζεται στο 90% των περιπτώσεων σε άτομα ηλικίας άνω των 30 ετών. Σε άτομα άνω των 30 ετών παρατηρείται και αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης διάμεσης πνευμονίας και ευκαιριακών λοιμώξεων. Έτσι μεταμοσχεύσεις του μυελού των οστών δε γίνονται σε άτομα άνω των 40 ετών. Στις ηλικίες 20-40 ετών αποφασίζεται μεταμόσχευση λαμβάνοντας υπ' όψιν την ύπαρξη ή όχι συμβατού δότη, το ιστορικό προηγηθεισών μεταγγίσεων και την κλινική εικόνα τού ασθενούς.

ΑΠΛΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΑΣ ΣΕΙΡΑΣ (Pure red cell aplasia)

Η απλασία της ερυθράς σειράς προκαλεί βαριά αναιμία με εξαφάνιση των δικτυοερυθροκυττάρων αλλά με φυσιολογικούς αριθμούς λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων. Η αναιμία είναι ορθόχρωμη - ορθοκυτταρική. Ο μυελός των οστών εμφανίζει εκλεκτική απουσία των μητρικών κυττάρων της ερυθράς σειράς, ενώ τα υπόλοιπα κύτταρα του μυελού είναι φυσιολογικά. Στο μυελό των οστών μπορεί να υπάρχουν αυξημένα λεμφοκύτταρα. Η σχέση της ερυθράς προς τη λευκή σειρά είναι 1/10.

Τα αίτια της απλασίας της ερυθράς σειράς φαίνονται στον πίνακα 1.

Το σύνδρομο Blackfan-Diamond είναι σπάνιο χρόνια σύνδρομο. Εμφανίζεται από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 2 ετών. Το 25% των ασθενών φέρει και άλλες συγγενείς ανωμαλίες ελάσσονος σημασίας. Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη. Η θεραπεία γίνεται με γλυκοκορτικοειδή και μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Το θύμωμα αποτελεί το 1/3 των επίκτητων αιτίων της απλασίας της ερυθράς σειράς. Το 5% των πασχόντων από θύμωμα εμφανίζουν αμιγή απλασία.

Σε κάποιους ασθενείς έχει βρεθεί ανοσοσφαιρίνη IgG ειδικά κυτταροτοξική για τις ερυθροβλάστες του μυελού των οστών. Σε ελάχιστες περιπτώσεις ασθενών έχει βρεθεί αναστολέας της ερυθροποιητίνης.

Εφόσον δεν παράγονται ερυθρά αιμοσφαίρια, η ζωή των ασθενών εξαρτάται από τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αν υπάρχει διόγκωση του θύμου αδένος, η θυμεκτομή μπορεί να θεραπεύσει το 50% των ασθενών. Αν δεν υπάρχει θύμωμα ή αν δεν πετύχει η θυμεκτομή μπορεί να βοηθήσει η



χορήγηση γλυκοκορτικοειδών με ή χωρίς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες όπως κυκλοφωσφamide, αζαθειοπρίμη, κυκλοσπορίνη ή αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη. Η θεραπεία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη κλινική ύφεση. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών γίνεται σε νέους ασθενείς σύμφωνα με όσα έχουν αναφερθεί.

Πίνακας 1. Αίτια απλασίας της ερυθράς σειράς

A. Αυτοπεριοριζόμενη

1. Παροδική ερυθροβλαστοπενία της παιδικής ηλικίας
2. Παροδική απλαστική κρίση σε αιμόλυση (λοίμωξη από ιό Parvo B19)

B. Εμβρυϊκή απλασία της ερυθράς σειράς

1. Μη ανοσολογικής αιτιολογίας εμβρυϊκός ύδρωπας (ενδομήτρια λοίμωξη με ιό Parvo)

Γ. Συγγενής αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς

1. Σύνδρομο Blackfan - Diamond

Δ. Επίκτητη αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς

1. Θύμωμα
2. Άλλες νεοπλασίες (κακοήθειες λεμφοκυττάρων, παρανεοπλασματικό φαινόμενο σε συμπαγείς όγκους)
3. Νοσήματα του συνδετικού ιστού (συστηματικός ερυθματώδης λύκος, νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα).
4. Ιοί: Parvo B19, HIV, Ηπατίτιδα, HTLV, Epstein-Barr
5. Εγκυμοσύνη
6. Φάρμακα: ειδικά η φαινυτοΐνη, αζαθειοπρίμη, χλωραμφαινικόλη, προκαΐναμίδη, ισονιαζίδη
7. Ιδιοπαθής

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νόσων του μυελού των οστών, που εκδηλώνονται με ορθοκυτταρική αναιμία και συχνά συνδυάζονται με ουδετεροπενία, θρομβοκυττοπενία και μονοκυττάρωση. Στο περιφερικό αίμα μπορεί να ανευρεθούν δίλοβα ουδετερόφιλα (κύτταρα Pelger - Huet) και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες. Στο μυελό των οστών μπορεί να βρεθούν διαταραχές σε όλες τις κυτταρικές σειρές.



ΜΥΕΛΟΦΘΙΣΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Έτσι χαρακτηρίζεται η αναιμία που προκαλείται από διήθηση του μυελού των οστών από κακοήγη νεοπλασία, ίνωση ή κοκκίωμα, από πρωτοπαθείς διαταραχές της αποθήκευσης λιπιδίων, όπως η νόσος Gaucher ή η νόσος των Niemann-Rick καθώς και από οστεοπέτρωση.

Οι κακοήθεις νεοπλασίες που προκαλούν μυελοφθισική αναιμία διακρίνονται σε νεοπλασίες που προέρχονται από κύτταρα του μυελού των οστών, όπως οι λευχαιμίες, τα λεμφώματα και το πολλαπλό μύελωμα και σε μεταστατικά νεοπλάσματα. Τα τελευταία συνήθως προέρχονται από καρκίνο του μαστού, του στομάχου, του προστάτη, του πνεύμονα και του θυροειδούς.

Η ίνωση του μυελού των οστών μπορεί να συνδυαστεί με μυελοειδή μεταπλασία. Συχνά με την ίνωση του μυελού των οστών, μπορεί να βρεθεί ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία.

Η πιο συχνή αιτία διήθησης του μυελού των οστών με κοκκίωμα είναι η φυματίωση.

Η διήθηση του μυελού των οστών επηρεάζει την ερυθροποίηση και τη θρομβοποίηση. Τα ουδετερόφιλα είναι φυσιολογικά σε αριθμό ή και αυξημένα. Η αναιμία που αναπτύσσεται μπορεί να είναι βαριά και έχει τους χαρακτήρες ορθόχρωμης - ορθοκυτταρικής αναιμίας. Τα δικτυοεθροκύτταρα είναι συνήθως 3-6%. Αν ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων διορθωθεί ανάλογα με το βαθμό της αναιμίας φαίνεται ότι η παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ελαττωμένη.

Στο περιφερικό αίμα βρίσκονται άωρα κύτταρα, δακρυοκύτταρα, σπασμένα κύτταρα με βασεόφιλα κοκκία και νορμοβλάστες. Ο συνδυασμός άωρων μυελοειδών κυττάρων και νορμοβλαστών στο περιφερικό αίμα δημιουργεί την "λευκοερυθροβλαστική" μορφολογία που είναι χαρακτηριστική της νόσου. Ο λευκοκυτταρικός τύπος εμφανίζει στροφή προς τα αριστερά.

Η προσπάθεια αναρρόφησης μυελού των οστών μπορεί να μην αποδόσει υλικό (dry tap). Σ' αυτή την περίπτωση απαιτείται βιοψία του μυελού. Η εξέταση του μυελού των οστών θέτει τη διάγνωση. Επειδή η διήθηση του μυελού των οστών μπορεί να είναι τμηματική καλό είναι να γίνονται περισσότερες από μία βιοψίες.

Η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική με μεταγγίσεις αίματος. Σε περιπτώσεις φυματίωσης χορηγείται αντιφυματική αγωγή.



ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Η φυσιολογική διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων είναι περίπου 120 ημέρες. Στο τέλος των 120 ημερών τα γηρασμένα ερυθρά καταστρέφονται και φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ). Ο όρος "αιμολυτική αναιμία" αναφέρεται γενικά σε καταστάσεις πρόωρης και υπερβολικής καταστροφής των ερυθρών, που συνεπάγεται βράχυνση της διάρκειας της ζωής τους.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι αιμολυτικές αναιμίες οφείλονται: 1. σε διαταραχές των ερυθρών, όπως διαταραχές της μεμβράνης τους, ενζυμικές διαταραχές και διαταραχές της αιμοσφαιρίνης 2. σε παράγοντες έξω από τα ερυθρά, όπως η δράση αντισωμάτων κατά των ερυθρών (πίνακας 3). Ο σπλήνας συχνά έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της αιμόλυσης. Συχνότερα η αιμόλυση συμβαίνει εξωαγγειακά, στα φαγοκύτταρα του σπλήνα και του ήπατος. Λιγότερο συχνή είναι η ενδοαγγειακή αιμόλυση, όπου η λύση των ερυθρών συμβαίνει μέσα στα αγγεία.

Στην εξωαγγειακή αιμόλυση τα ερυθρά φαγοκυτταρώνονται και η αιμοσφαιρίνη διασπάται σε αίμη και σφαιρίνη. Η σφαιρίνη αποσυντίθεται στα αμινοξέα που την αποτελούν, ενώ η αίμη διασπάται σε χολοπρασίνη, σίδηρο και μονοξείδιο του άνθρακα. Η χολοπρασίνη ανάγεται σε χολερυθρίνη, η οποία κατόπιν εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος, όπου και ενώνεται με την αλβουμίνη. Η χολερυθρίνη αυτή, που δεν είναι υδατοδιαλυτή (έμμεση χολερυθρίνη), προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα, όπου θα συνδεθεί με γλυκουρονικό οξύ, αντίδραση που καταλύεται από τη γλυκουρονική τρανσφεράση. Αυτή η χολερυθρίνη είναι υδατοδιαλυτή και μέσω της χολής αποβάλλεται στο λεπτό έντερο, εκτός από ένα μικρό ποσό που επιστρέφει στο αίμα και αντιστοιχεί στην άμεση χολερυθρίνη του αίματος. Η χολερυθρίνη που αποβάλλεται με τη χολή μεταβολίζεται από τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου σε ουροχολινογόνο, το οποίο επαναρροφάται στο αίμα και κατόπιν αποβάλλεται στα ούρα ή στη χολή (εντεροηπατική κυκλοφορία του ουροχολινογόνου).

Σε ασθενείς με ασταθείς αιμοσφαιρίνες παρατηρείται εξωαγγειακή αιμόλυση, που οφείλεται σε κατακρήμνιση της παθολογικής αιμοσφαιρίνης πάνω στη μεμβράνη των ερυθρών. Τα κύτταρα τότε γίνονται ανώμαλα και φαγοκυτταρώνονται από το ΔΕΣ. Η κατακρημνισμένη αιμοσφαιρίνη σχηματίζει τα σωματία Heinz και αποδομείται με τη συνήθη οδό σε χολερυθρίνη. Παρόλα αυτά, ένα ποσό παρακάμπτει αυτή τη μεταβολική οδό και η αίμη μετατρέπεται σε διπυρρόλια, χρωστικές που εκκρίνονται στα ούρα, προσδίδοντάς τους σκούρο κόκκινο χρώμα. Είναι πάντως σπάνια περίπτωση εξωαγγειακής αιμόλυσης.



Στην ενδοαγγειακή αιμόλυση, η αιμοσφαιρίνη δεσμεύεται από την απτοσφαιρίνη, μια πρωτεΐνη που βρίσκεται σε μεγάλα ποσά στο πλάσμα (100mg/dL). Το σύμπλεγμα απτοσφαιρίνης-αιμοσφαιρίνης μεταφέρεται στο ήπαρ, όπου η αιμοσφαιρίνη αποδομείται με τη μεταβολική οδό που αναφέρθηκε. Όταν και τα 100mg/dL της απτοσφαιρίνης δεσμευτούν με αιμοσφαιρίνη, τότε το υπόλοιπο ποσό της αιμοσφαιρίνης απομένει ελεύθερο στο πλάσμα, σχηματίζοντας διμερή. Τα διμερή αιμοσφαιρίνης είτε διηθούνται στους νεφρούς είτε ο Fe^{2+} του μορίου της οξειδώνεται σε Fe^{3+} , οπότε σχηματίζεται μεθαιμοσφαιρίνη.

Η μεθαιμοσφαιρίνη διασπάται σε σφαιρίνη και οξειδωμένη αίμη (αίμη με Fe^{3+}). Η οξειδωμένη αίμη δεσμεύεται με την αλβουμίνη (σχηματίζοντας μεθαλβουμίνη) και την αιμοπηξίνη και έτσι μεταφέρεται στο ήπαρ, όπου μεταβολίζεται σε χολερυθρίνη.

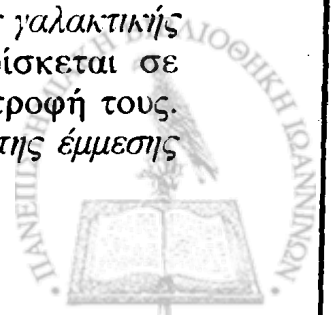
Τα διμερή αιμοσφαιρίνης που διηθούνται στους νεφρούς, επαναρροφώνται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, όπου αποδομούνται και μεταβολίζονται σε σφαιρίνη, χολερυθρίνη και σίδηρο, ο οποίος αποθηκεύεται στα κύτταρα των σωληναρίων ως *αιμοσιδηρίνη*. Όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα αυξηθεί τόσο που να ξεπερνά την ικανότητα των νεφρικών σωληναρίων για επαναρρόφηση, η αιμοσφαιρίνη περνά στα ούρα και εκδηλώνεται αιμοσφαιρινουρία.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Όταν η αιμόλυση είναι χρόνια αλλά και μικρού βαθμού, ο ασθενής εμφανίζει τα συμπτώματα κάθε αναιμίας. Σε περίπτωση οξείας και βαριάς αιμόλυσης μπορεί να εμφανιστεί πυρετός και ρίγος, πόνος στην οσφύ και στην κοιλιακή χώρα, καταβολή και καταπληξία. Η αναφορά στο ιστορικό του ασθενή ικτέρου ή καφε-κόκκινων ούρων πρέπει να προσανατολίζουν σε πιθανή ύπαρξη αιμολυτικής αναιμίας. Στην νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία είναι χαρακτηριστική η εμφάνιση σοκολατόχρωων πρωινών ούρων. Η *χολολιθίαση σε νεαρή ηλικία* είναι συχνό εύρημα και πολλές φορές η πρώτη εκδήλωση μιας χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας. Τέλος, ιδιαίτερη σημασία έχει το ιστορικό λήψης φαρμάκων, ιδιαίτερα σε άτομα με ανεπάρκεια του ενζύμου της G6PD, καθώς και το οικογενειακό ιστορικό για τις χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Κάθε μορφή αιμόλυσης συνοδεύεται συνήθως από δικτυοερυθροκυττάρωση, ως αποτέλεσμα της προσπάθειας του μυελού να αναπληρώσει τα ερυθρά που καταστρέφονται. Στην αιμόλυση πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από άλλες καταστάσεις που προκαλούν αύξηση των ΔΕΚ (πίνακας 1). Στην αιμόλυση παρατηρείται ακόμη *αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH)* στο πλάσμα, διότι το ένζυμο αυτό βρίσκεται σε μεγάλα ποσά στα ερυθρά και απελευθερώνεται μετά την καταστροφή τους. Αν ο βαθμός της αιμόλυσης είναι σημαντικός, υπάρχει *αύξηση της έμμεσης*



χολερυθρίνης στο πλάσμα. Ίκτερος εμφανίζεται όταν η ολική χολερυθρίνη στο αίμα αυξηθεί πάνω από 2-2.5mg%. Πάντως, με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η έμμεση χολερυθρίνη δεν αυξάνεται πάνω από 4-5mg%. Στην αιμόλυση υπάρχει ακόμη αύξηση του ουροχολινογόνου στα ούρα. (Πίνακας 2)

Επιπλέον, σε ενδοαγγειακή αιμόλυση παρατηρείται σοβαρή μείωση της τιμής της απτοσφαιρίνης του πλάσματος. Η αύξηση της αιμοσιδηρίνης των ούρων, η οποία ανιχνεύεται με χρώση των ούρων με Prussian blue, σημαίνει σημαντική αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα. Στην περίπτωση αυτή είναι επίσης δυνατό να παρατηρηθεί αιμοσφαιρινουρία. Τα παραπάνω ευρήματα είναι συχνά σε ασθενείς με νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία.

Πολλές φορές όμως τίθεται πρόβλημα διάκρισης της αιμοσφαιρινουρίας από τη μυοσφαιρινουρία. Η διάκριση μπορεί να γίνει με φυγοκέντρηση δείγματος αίματος. Στην αιμοσφαιρινουρία το πλάσμα θα έχει καφεκόκκινη χροιά, ενώ στη μυοσφαιρινουρία θα έχει φυσιολογική όψη. Αυτό συμβαίνει διότι η μυοσφαιρίνη έχει χαμηλό MB και γρήγορα διηθείται στα ούρα.

Ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στο πλάσμα μπορεί να βρεθεί και σε εξωαγγειακή αιμόλυση, γιατί ένα ποσό διαφεύγει την αποδόμηση από τα φαγοκύτταρα. Στην περίπτωση αυτή όμως τα επίπεδά της δεν είναι αρκετά υψηλά, ώστε να δημιουργήσουν τα εργαστηριακά ευρήματα που αναφέρθηκαν στην ενδοαγγειακή αιμόλυση, πέρα από κάποιου βαθμού μείωση της απτοσφαιρίνης. Παρόλα αυτά, κάθε μορφή αιμόλυσης μπορεί να προκαλέσει αύξηση των ΔΕΚ (πίνακας 1), της LDH, της έμμεσης χολερυθρίνης στο αίμα και του ουροχολινογόνου στα ούρα.

Στην κλινική πράξη τα παραπάνω ευρήματα δεν οδηγούν πάντα στη διάγνωση. Για παράδειγμα, ακόμη κι αν υπάρχει αιμόλυση, δε θα υπάρξει αύξηση των ΔΕΚ αν ο ασθενής πάσχει από σιδηροπενία, ανεπάρκεια φυλλικού ή χρόνια νόσο. Ακόμη η LDH μπορεί να βρεθεί αυξημένη σε πολλές άλλες καταστάσεις, εκτός από αιμόλυση. Η απτοσφαιρίνη είναι μια από τις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Κατά συνέπεια ακόμη και σε ύπαρξη αιμόλυσης μπορεί να βρεθεί αυξημένη, αν ο ασθενής πάσχει από φλεγμονώδη νόσο. Αντίθετα, σε ηπατική νόσο η τιμή της απτοσφαιρίνης είναι μειωμένη, χωρίς να υπάρχει αιμόλυση.

Η αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης είναι χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα στην αιμόλυση. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το σύνδρομο Gilbert και σπανιότερα φαρμακευτική αντίδραση ή σηψαιμία. Αντίθετα, οι αποφρακτικές νόσοι του ήπατος και των χοληφόρων χαρακτηρίζονται από αύξηση κυρίως της άμεσης χολερυθρίνης. Η χολερυθριναιμία εξαρτάται γενικά από το βαθμό της αιμόλυσης και την ακεραιότητα της ηπατικής λειτουργίας. Σε ήπια αιμόλυση και με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, το ήπαρ είναι σε θέση να αποβάλλει τη χολερυθρίνη που παράγεται, ώστε τελικά να μην παρατηρείται υπερχολερυθριναιμία. Αυτό σημαίνει ότι ακόμη κι όταν η τιμή της έμμεσης



χολερυθρίνης κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα, είναι δυνατό να υπάρχει αιμόλυση.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις που αναφέρθηκαν (μέτρηση ΔΕΚ, LDH, έμμεσης και ολικής χολερυθρίνης, απτοσφαιρίνης και ουροχολινογόνου ούρων) αποτελούν το βασικό εργαστηριακό έλεγχο που πρέπει να γίνεται σε κάθε μορφή αιμόλυσης. Επιπλέον, σε ενδοαγγειακή αιμόλυση, πρέπει να μετρηθεί η αιμοσιδηρίνη των ούρων και η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη του πλάσματος. Η αιμοσιδηρίνη των ούρων εξαρτάται από την αιμοσιδηρίνη που είναι αποθηκευμένη στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και κατά συνέπεια έχει σημασία γιατί δίνει πληροφορίες για την πορεία μιας ενδοαγγειακής αιμόλυσης μακροπρόθεσμα.

Εργαστηριακά η μείωση της διάρκειας ζωής των ερυθροκυττάρων μπορεί να εκτιμηθεί με χορήγηση ενδοφλέβια αυτόλογων ερυθρών, που έχουν σημειωθεί με ραδιενεργό ^{51}Cr . Επιπλέον, η συγκέντρωση του ^{51}Cr στο σπλήνα, στο ήπαρ ή αλλού μπορεί ορισμένες φορές να αναδείξει το όργανο όπου καταστρέφονται τα ερυθρά.

Πίνακας 1. Αίτια δικτυοερυθροκυττάρωσης

1. αιμολυτική αναιμία
2. αντιδραστική μετά από αιμορραγία
3. μετά από θεραπεία αναιμίας (δικτυοερυθροκυτταρική κρίση)
π.χ. χορήγηση βιταμίνης B12 σε κακοήθη αναιμία ή
χορήγηση Fe σε σιδηροπενική αναιμία
4. μυελόφθοση
ήπια αύξηση (3-7%)



Πίνακας 2. Αίτια υπερχολερυθριναιμίας

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

ΕΜΜΕΣΗ ΑΜΕΣΗ ΟΥΡΟΧΟΛΙΝΟΓΟΝΟ

| | | | |
|--------------------------------|---|---|---|
| υπερπαραγωγή | | | |
| αιμόλυση | ↑ | N | - |
| αναποτελεσματική ερυθροποίηση | ↑ | N | - |
| μειωμένη ηπατική πρόσληψη | | | |
| φάρμακα | ↑ | N | - |
| σύνδρομο Gilbert | ↑ | ↓ | - |
| μειωμένη σύνδεση | | | |
| νεογνικός ίκτερος | ↑ | ↓ | - |
| σύνδρομο Gilbert | ↑ | ↓ | - |
| σύνδρομο Crigler-Najjar (I,II) | ↑ | ↓ | - |
| μειωμένη ηπατική έκκριση | | | |
| ενδοηπατική απόφραξη | | | |
| σύνδρομο Dubin-Johnson | ↑ | ↑ | + |
| σύνδρομο Rotor | ↑ | ↑ | + |
| φάρμακα (χλωραμφενικόλη) | ↑ | ↑ | + |
| καλοήθης ίκτερος κύησης | ↑ | ↑ | + |
| καλοήθης υποτροπιάζουσα | | | |
| χολόσταση | ↑ | ↑ | + |
| εξωηπατική απόφραξη | | | |
| λιθίαση | ↑ | ↑ | + |
| νεοπλάσματα | ↑ | ↑ | + |
| ηπατοκυτταρική νόσος | | | |
| ηπατίτιδα | ↑ | ↑ | + |
| κίρρωση | ↑ | ↑ | + |



Πίνακας 3. Αιτιολογική ταξινόμηση των αιμολυτικών αναιμιών**ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΑΙΤΙΑ****A. Διαταραχές της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων**

1. κληρονομική σφαιροκυττάρωση
2. κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση
3. κληρονομική στοματοκυττάρωση

B. Ενζυμικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων

1. διαταραχές της γλυκόλυσης
2. ανεπάρκεια της G-6-PD
3. άλλες

Γ. Αιμοσφαιρινοπάθειες

1. θαλασσαιμίες
2. δρεπανοκυτταρική αναιμία
3. άλλες

ΕΠΙΚΤΗΤΑ ΑΙΤΙΑ**A. Αιμόλυση από ανοσολογικά αίτια****I. Ισοάνοση αιμολυτική αναιμία**

1. από μετάγγιση αίματος
2. αιμολυτική νόσος νεογνών

II. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία

1. από θερμά αντισώματα
2. από ψυχρά αντισώματα
3. παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία στο ψύχος
4. αιμολυτική αναιμία από φάρμακα

B. Υπερσπληνισμός**Γ. Μηχανική καταστροφή ερυθρών**

1. από μηχανικό stress
2. ενδοκαρδιακά
3. ενδοαγγειακά

Δ. Επίκτητες διαταραχές της μεμβράνης των ερυθρών

1. νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία
2. ακανθοκυττάρωση



ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΣΦΑΙΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Είναι κληρονομική νόσος που χαρακτηρίζεται από χρόνια εξωαγγειακή αιμόλυση. Όταν εκδηλώνεται αναιμία, η μέση διάρκεια ζωής των ερυθρών έχει μειωθεί κάτω από τις 20 ημέρες. Η νόσος κληρονομείται με επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα και η συχνότητά της είναι 1/4500.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η κληρονομική σφαιροκυττάρωση οφείλεται σε μοριακές ανωμαλίες ή έλλειψη πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού των ερυθροκυττάρων και κυρίως της σπεκτρίνης και της πρωτεΐνης 4.1. Αποτέλεσμα είναι τα ερυθρά να χάνουν το φυσιολογικό σχήμα του αμφίκοιλου δίσκου και να μετατρέπονται σε σφαιρικά κύτταρα, των οποίων η επιφάνεια είναι μειωμένη σε σχέση με τον όγκο τους. Τα σφαιροκύτταρα έχουν μεγαλύτερες απαιτήσεις σε ATP, σε σχέση με τα φυσιολογικά ερυθρά και όταν βρεθούν σε περιβάλλον που αυτές δεν μπορούν να ικανοποιηθούν, όπως είναι η μικροκυκλοφορία του σπλήνα, υπόκεινται σε τραυματισμούς και καταστρέφονται.

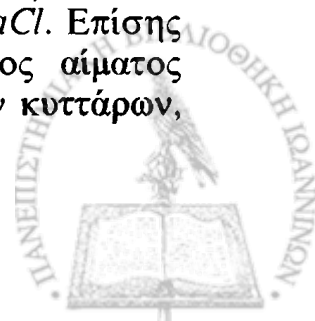
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Παρ' ότι είναι κληρονομική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί για πρώτη φορά στην παιδική, αλλά και στην ενήλικη ζωή, σε ηλικία 60-70 ετών. Η νόσος εκδηλώνεται με αναιμία, ίκτερο και σπληνομεγαλία. Ο ίκτερος οφείλεται σε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης και έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό χολόλιθων από χολοχρωστικές. Η χολολιθίαση και οι επιπλοκές της μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου, ακόμη και στην παιδική ηλικία. Η σπληνομεγαλία μπορεί επίσης να είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου.

Η αναιμία πιθανώς να μην είναι εμφανής, αν ο μυελός είναι σε θέση να αναπληρώσει την απώλεια ερυθρών. Αυτό οδηγεί στην υπερπλασία του μυελού και μερικές φορές στην ακτινογραφία θώρακα είναι εμφανείς παρασπονδυλικές εστίες αιμοποίησης. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται εξωμυελική αιμοποίηση και πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από την ύπαρξη κάποιου νεοπλασματος π.χ. λεμφώματος.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η παρουσία σφαιροκυττάρων στο περιφερικό αίμα πρέπει να προσανατολίζει στη διάγνωση της κληρονομικής σφαιροκυττάρωσης. Αν και ο MCV είναι φυσιολογικός, ο MCHC είναι χαρακτηριστικά αυξημένος. Υπάρχει ακόμη αύξηση των ΔΕΚ (15-30%), μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων και άλλα εργαστηριακά ευρήματα εξωμυελικής αιμόλυσης. Η οριστική διάγνωση γίνεται από την αύξηση της ευθραυστότητας των σφαιροκυττάρων, όταν αυτά τοποθετηθούν σε υπότονα διαλύματα NaCl. Επίσης στην κληρονομική σφαιροκυττάρωση η τοποθέτηση δείγματος αίματος στους 37°C για 48 ώρες οδηγεί σε αυτοαιμόλυση το 10-50% των κυττάρων,



ενώ αυτό φυσιολογικά συμβαίνει σε λιγότερο από το 4% των κυττάρων. Η αυτοαιμόλυση αναστέλλεται με την προσθήκη γλυκόζης στο δείγμα του αίματος.

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από άλλες καταστάσεις με παρουσία σφαιροκυττάρων στο αίμα. Τέτοια κατάσταση είναι η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Η διαφορική διάγνωση θα στηριχθεί στη θετική αντίδραση Coombs και στο αρνητικό κληρονομικό ιστορικό. Ουσιαστικά σφαιροκύτταρα μπορεί να βρεθούν σε κάθε μορφής αιμόλυση, γιατί τα ερυθρά πριν καταστραφούν μετατρέπονται σε σφαιροκύτταρα, αλλά και σε καταστάσεις, όπως η *κίρρωση του ήπατος* και σε *χρόνια λοίμωξη*.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αν τα συμπτώματα είναι ήπια δεν απαιτείται κάποια ειδική θεραπεία. Στις περιπτώσεις που η αναιμία ή ο ίκτερος είναι έντονος, μπορεί να γίνει σπληνεκτομή, η οποία βελτιώνει σημαντικά την κλινική εικόνα της νόσου, γιατί αφαιρείται ο τόπος καταστροφής των ερυθρών, τα οποία διατηρούν το σφαιρικό σχήμα και μετά τη σπληνεκτομή.



ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗ-6-ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ ΔΕΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗΣ (G6PD)

Η ανεπάρκεια της γλυκόζη-6-φωσφορική δευδρογονάσης (G6PD) είναι η συχνότερη ενζυμοπάθεια των ερυθροκυττάρων. Υπολογίζεται ότι έχουν ανεπάρκεια G6PD πάνω από 200 εκατομύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο και μέχρι το τέλος του 1989 είχαν περιγραφεί πάνω από 400 παραλλαγές της. Η ενζυμοπάθεια αυτή ανακαλύφθηκε πριν από περίπου 40 χρόνια, ως αποτέλεσμα της έρευνας σχετικά με την αιμολυτική δράση της πριμακίνης και άλλων φαρμάκων.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το μονομερές πεπτίδιο της G6PD αποτελείται από 515 αμινοξέα και έχει MB 59,256 Daltons. Το ενεργό ένζυμο είναι διμερές και περιέχει στενά συνδεδεμένο ένα μόριο NADP. Σε μερικές παθολογικές - μη δραστικές μορφές του ενζύμου, που προέρχονται από τις διάφορες μεταλλάξεις, η σύνδεση του NADP με το διμερές δεν είναι σταθερή.

Η G6PD καταλύει την πρώτη αντίδραση της μεταβολικής οδού της μονοφωσφορικής εξόζης, κατά την οποία η 6-φωσφορική γλυκόζη αφυδρογονώνεται και παράγεται η 6-φωσφογλυκονο-δ-λακτόνη. Στην αντίδραση αυτή μετέχει ως συνένζυμο το NADP, το οποίο ανάγεται σε NADPH (Σχήμα 1). Πρέπει να τονιστεί ότι, η μεταβολική οδός της μονοφωσφορικής εξόζης είναι η μόνη πηγή παραγωγής NADPH για τα ερυθρά, το οποίο, ως αναγωγικό μέσο, προστατεύει τα κύτταρα από τη δράση οξειδωτικών ουσιών.

Συγκεκριμένα, σε πολλές αντιδράσεις που συμβαίνουν στο εσωτερικό των κυττάρων σχηματίζονται ανιόν υπεροξειδίου (O_2^-) και υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Το H_2O_2 , αλλά πολύ περισσότερο το O_2^- , είναι ισχυροί οξειδωτικοί παράγοντες, που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές βλάβες στα ερυθροκύτταρα, οξειδώνοντας την κυτταρική μεμβράνη και τις σουλφιδρυλικές ομάδες της αιμοσφαιρίνης, οδηγώντας τελικά σε καταστροφή του κυττάρου. Τα ερυθροκύτταρα διαθέτουν, φυσιολογικά, ενζυμικούς μηχανισμούς προστασίας από τη δράση των οξειδωτικών ουσιών.

Η δισμουτάση είναι το ένζυμο που μετατρέπει το O_2^- σε H_2O_2 και στη συνέχεια το H_2O_2 εξουδετερώνεται από δύο άλλα ένζυμα, την καταλάση και την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης.

Τα ερυθροκύτταρα περιέχουν καταλάση σε μεγάλα ποσά, παρόλα αυτά όμως φαίνεται ότι το ένζυμο αυτό είναι αναποτελεσματικό για την εξουδετέρωση του H_2O_2 . Επιπλέον, η καταλάση χρειάζεται NADPH για να μετατραπεί από την ανενεργό στην ενεργό της μορφή και άρα η δραστηριότητά της εξαρτάται και από τη δραστηριότητα της G6PD.

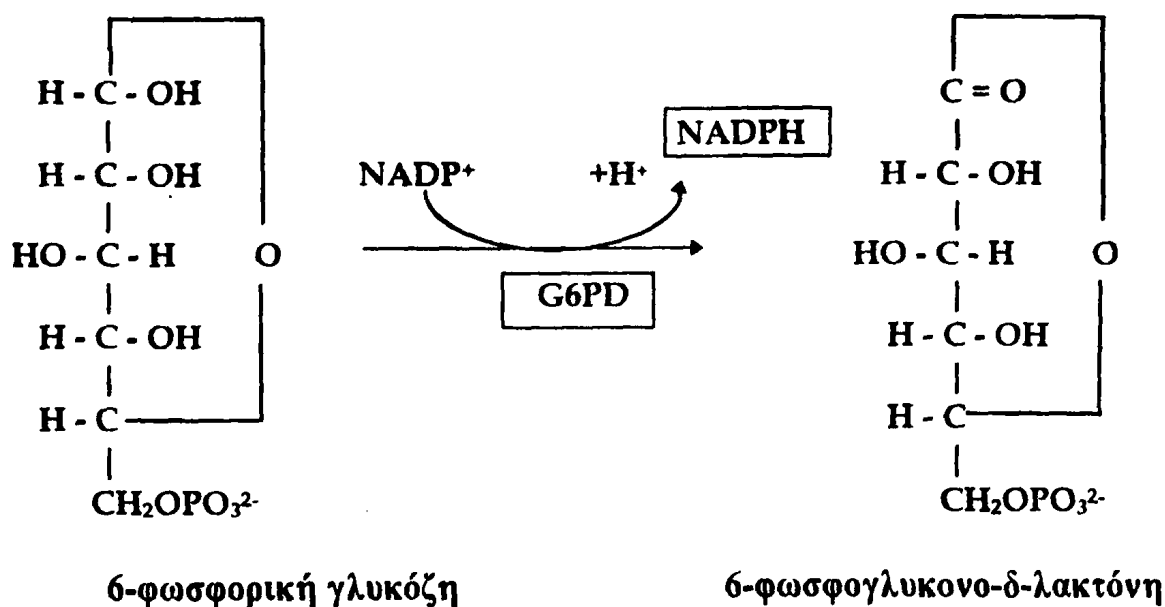
Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης είναι το δεύτερο ένζυμο που καταλύει την εξουδετέρωση του H_2O_2 , χρησιμοποιώντας ως συνένζυμο την

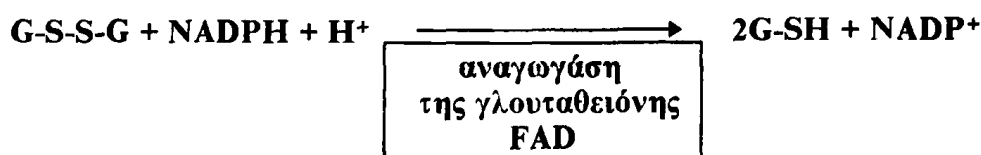
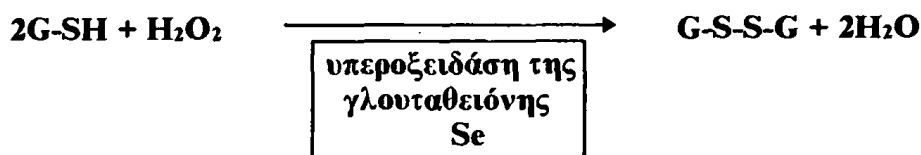


αναχθείσα γλουταθειόνη (GSH). Η GSH οξειδώνεται κατά την αντίδραση από το H_2O_2 , σχηματίζοντας οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG) και νερό (Σχήμα 3). Η αναπαραγωγή της GSH γίνεται με την αναγωγή της GSSG, αντίδραση που καταλύεται από την αναγωγή της γλουταθειόνης και για την οποία είναι απολύτως απαραίτητη η συμμετοχή του NADPH, ως αναγωγικού μέσου (Σχήμα 2).

Κατά συνέπεια, η ανεπάρκεια της G6PD οδηγεί σε έλλειψη GSH, αφήνοντας τα ερυθροκύτταρα εκτεθειμένα στη δράση διαφόρων οξειδωτικών παραγόντων σε περιπτώσεις οξειδωτικού stress. Η οξείδωση της μεμβράνης των ερυθρών προκαλεί ενδοαγγειακή αιμόλυση, ενώ η οξείδωση της αιμοσφαιρίνης οδηγεί στο σχηματισμό της μεθαιμοσφαιρίνης, δηλαδή αιμοσφαιρίνης με Fe^{+3} και όχι Fe^{+2} . Η μεθαιμοσφαιρίνη κατακρημνίζεται πάνω στην μεμβράνη των ερυθρών, σχηματίζοντας τα σωμάτια Heinz. Τελικά, τα ερυθρά παγιδεύονται στη μικροκυκλοφορία του σπλήνα και καταστρέφονται από τα φαγοκύτταρα του οργάνου.

Σχήμα 1. Ο σχηματισμός του NADPH στο ερυθροκύτταρο



Σχήμα 2. Η αναγωγή της οξειδωμένης γλουταθειόνηςΣχήμα 3. Η εξουδετέρωση του H_2O_2 

ΓΕΝΕΤΙΚΗ

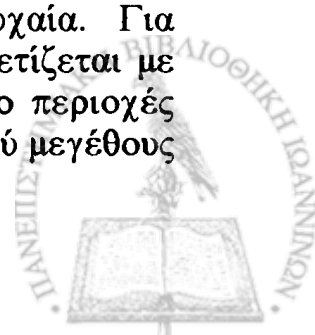
Κληρονομικότητα Ακόμη και πριν ανακαλυφθεί η υποκείμενη διαταραχή - δηλαδή η ανεπάρκεια της G6PD - είχε γίνει σαφώς κατανοητό, ότι η ευαισθησία ορισμένων ατόμων σε φάρμακα που προκαλούσαν αιμόλυση, όπως η πριμακίνη, μεταβιβαζόταν κληρονομικά με φυλοσύνδετο γονίδιο. Παλιότερες μελέτες, που έγιναν σε αμερικανούς αφρικανικής καταγωγής, έδειξαν ότι η διαταραχή στην αναχθείσα γλουταθειόνη, εντοπιζόταν συχνότερα στη μητέρα και στους υιούς της ίδιας οικογένειας.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το γονίδιο που κωδικοποιεί την G6PD, βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος X, σε μια περιοχή όπου βρίσκονται πολλά άλλα γονίδια που σχετίζονται με φυλοσύνδετα νοσήματα, όπως η αιμορροφιλία A, η αχρωματοψία, η συγγενής δυσκεράτωση, κα.

Το γονίδιο της G6PD Η κλωνοποίηση του γονιδίου της G6PD έπιτεύχθηκε για πρώτη φορά το 1986, βοηθώντας σημαντικά στη μελέτη του. Το γονίδιο περιέχει 13 εξόνια και περισσότερες από 20,000 βάσεις DNA, ενώ σήμερα είναι πλέον γνωστή όλη η ακολουθία των βάσεων του γονιδίου. Η παραγωγή του ενζύμου της G6PD έχει επιτευχθεί σε *in vitro* καλλιέργειες κυττάρων και από την *Escherichia coli*.

Οι μεταλλάξεις Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 400 μεταλλάξεις του γονιδίου, οι περισσότερες από τις οποίες επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του ενζύμου, αν και υπάρχει μικρός αριθμός μεταλλάξεων που δεν προκαλούν ανεπάρκεια.

Τα σημεία πάνω στο μόριο του DNA όπου συμβαίνουν μεταλλάξεις, οι οποίες οδηγούν σε ανεπάρκεια του ενζύμου, δεν είναι τυχαία. Για παράδειγμα, στις περιπτώσεις όπου η ανεπάρκεια της G6PD σχετίζεται με χρόνια αιμολυτική αναιμία, το 87% των μεταλλάξεων αφορά δύο περιοχές του πεπτιδίου, οι οποίες αντιστοιχούν μόνο στο 28% του συνολικού μεγέθους



του. Συγκεκριμένα, η πρώτη περιοχή του πεπτιδίου είναι η θέση σύνδεσης με το NADP ή το NADPH και η δεύτερη περιοχή είναι η θέση σύνδεσης του ενζύμου με την 6-φωσφορική γλυκόζη.

Η βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων εξαρτάται όχι μόνο από τη θέση, αλλά και από το είδος της μετάλλαξης. Για παράδειγμα, η μετάλλαξη Santiago οφείλεται στην αντικατάσταση της Arg στη θέση 198 του πεπτιδίου από Pro και σχετίζεται με βαριά ανεπάρκεια του ενζύμου και αιμολυτική αναιμία. Η αντικατάσταση της Arg στην ίδια θέση από Cys συμβαίνει στη μετάλλαξη Coimbra και σχετίζεται με ηπιότερη ανεπάρκεια του ενζύμου.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) έχει ταξινομήσει τις διάφορες μεταλλάξεις σε 4 κατηγορίες ανάλογα με την κλινική βαρύτητα της ανεπάρκειας που προκαλούν. Γενικά, αν και η βαρύτητα της ανεπάρκειας ποικίλει ανάλογα με την μετάλλαξη, πρέπει να τονιστεί ότι η πλήρης ανεπάρκεια της G6PD είναι ασύμβατη με τη ζωή.

Πίνακας 1.

Ταξινόμηση των μεταλλάξεων της G6PD κατά τη WHO

| | |
|-------------|--|
| κατηγορία 1 | συγγενής μη-σφαιροκυτταρική αιμολυτική αναιμία |
| κατηγορία 2 | σοβαρή ανεπάρκεια |
| κατηγορία 3 | μέτρια έως ήπια ανεπάρκεια |
| κατηγορία 4 | χωρίς ανεπάρκεια |

Μεταλλάξεις που προκαλούν αιμολυτική αναιμία μόνο σε παρουσία οξειδωτικού stress Πρόκειται για μεταλλάξεις με ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον, γιατί τα άτομα που πάσχουν από αυτές, κινδυνεύουν να εκδηλώσουν αιμολυτική αναιμία μόνο κάτω από ορισμένες κλινικές καταστάσεις, όπως η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων, λοιμώξεις, η νεογνική ηλικία κλπ.

Παλιότερα, πριν γίνει δυνατή η μελέτη των μεταλλάξεων σε επίπεδο DNA, οι διάφοροι τύποι ανεπάρκειας της G6PD χαρακτηριζόταν από τους πληθυσμούς στους οποίους εμφανιζόταν σε μεγάλη συχνότητα. Ο φυσιολογικός "άγριος" τύπος του ενζύμου χαρακτηρίστηκε ως G6PD B. Σε αμερικανούς αφρικανικής καταγωγής το ένζυμο με ανεπάρκεια ονομάστηκε G6PD A- και χαρακτηριζόταν από το γεγονός ότι ήταν ταχύτερο κατά την ηλεκτροφόρηση, σε σχέση με το ένζυμο G6PD B. Στον ίδιο πληθυσμό βρίσκεται και το ένζυμο G6PD A+, το οποίο έχει υποστεί μετάλλαξη και παρουσιάζει τις ίδιες ηλεκτροφορητικές ιδιότητες με το G6PD A-. Αν και το ένζυμο G6PD A+ έχει υποστεί μετάλλαξη, είναι λειτουργικά φυσιολογικό και εντοπίζεται στο 20-40% του συγκεκριμένου πληθυσμού.



Στην Ελλάδα και σε άλλες χώρες της Μεσογείου συναντάται ο παθολογικός τύπος *G6PD Mediterranean*, που έχει τις ίδιες ηλεκτροφορητικές ιδιότητες με το φυσιολογικό ένζυμο, αλλά προκαλεί βαρύτερης μορφής ανεπάρκεια, σε σχέση με το *G6PD A-*.

Μεταλλάξεις που προκαλούν συγγενή μη-σφαιροκυτταρική αιμολυτική αναιμία Πρόκειται για μεταλλάξεις που προκαλούν ιδιαίτερα βαριά ανεπάρκεια του ενζύμου, οδηγώντας σε βράχυνση της ζωής των ερυθροκυττάρων, ακόμη και σε απουσία οξειδωτικού stress. Εκδηλώνονται ως κληρονομική μη-σφαιροκυτταρική αιμολυτική αναιμία, ήπιας εώς μέτριας βαρύτητας, με σπληνομεγαλία. Είναι ετερογενής ομάδα μεταλλάξεων, που εμφανίζονται σπάνια και σποραδικά, σε διάφορους πληθυσμούς. Οι μεταλλάξεις αυτές δεν έχουν καμία σχέση με τους κοινούς τύπους, όπως ο τύπος *G6PD A-* ή ο τύπος *G6PD Mediterranean*.

Μεταλλάξεις που δεν προκαλούν ανεπάρκεια G6PD Οι μεταλλάξεις αυτές δεν έχουν κλινικό ενδιαφέρον, αφού δε σχετίζονται με ανεπάρκεια του ενζύμου και πρόκληση αιμολυτικής αναιμίας. Παρουσιάζουν όμως ιδιαίτερο ενδιαφέρον για μελέτες γενετικής και για τη μελέτη των διαφόρων πληθυσμών.

Αυτές οι σιωπηλές μεταλλάξεις άλλοτε συνυπάρχουν με μεταλλάξεις που προκαλούν ανεπάρκεια της *G6PD* και άλλοτε όχι, με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η διάκριση διαφορετικών απλοτύπων που φέρουν την ίδια μετάλλαξη που προκαλεί την ανεπάρκεια της *G6PD*. Για παράδειγμα, ο απλότυπος που συναντάται σε Ευρωπαίους με *G6PD Mediterranean* είναι διαφορετικός από αυτόν που συναντάται σε Ινδούς με *G6PD Mediterranean*. Πιθανολογείται έτσι, ότι πρόκειται για μεταλλάξεις που συνέβησαν ανεξάρτητα, σε διαφορετικούς πληθυσμούς και είχαν το ίδιο αποτέλεσμα.

Οι σιωπηλές μεταλλάξεις της *G6PD* έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης για να αποδείξουν την μονοκλωνικότητα νοσημάτων, όπως η αληθής πολυερυθραιμία και το λέμφωμα, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, όπως το καρκίνωμα του παχέος εντέρου, έχει αποδειχθεί ότι ο όγκος μπορεί να προέρχεται από περισσότερα του ενός αρχικά κύτταρα.

Επιδημιολογία των μεταλλάξεων σε διάφορους πληθυσμούς Η συχνότητα της ανεπάρκειας της *G6PD* διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε διαφορετικές εθνότητες και πληθυσμούς. Στους αμερικανούς αφρικανικής καταγωγής η συχνότητα της ανεπάρκειας υπολογίζεται στο 10-11% του πληθυσμού. Αντίθετα, στους Κούρδους εβραϊκής καταγωγής το παθολογικό ένζυμο *G6PD Mediterranean* εμφανίζεται σε συχνότητα που υπολογίζεται στο 70% του αντρικού πληθυσμού. Σ' ότι αφορά τον ελληνικό πληθυσμό, μια μελέτη του 1991 με δείγμα 1,286,000 νεογνά υπολόγισε τη συχνότητα της ανεπάρκειας *G6PD* στο 4.5%.

Με την ανάπτυξη τεχνικών, που επέτρεψαν τη μελέτη των μεταλλάξεων στο ίδιο το γονίδιο της *G6PD*, έγινε δυνατή η συγκέντρωση πλήθους πληροφοριών σχετικά με τις διάφορες μεταλλάξεις της *G6PD*. Για παράδειγμα, ο τύπος *G6PD A-*, που παλιότερα θεωρήθηκε ως μία μετάλλαξη,



αποδείχθηκε ότι είναι μια ετερογενής ομάδα πολλών μεταλλάξεων, που όλες συμβαίνουν στο ίδιο υπόστρωμα, το γονίδιο του ενζύμου G6PD A+. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι συγκεκριμένες μεταλλάξεις συναντώνται σε περιοχές που κατοικούνται από συγκεκριμένους πληθυσμούς ή σε περιοχές που είναι ιστορικά γνωστό ότι οι συγκεκριμένοι πληθυσμοί μετανάστευσαν. Για παράδειγμα, ο τύπος G6PD A- απαντάται σε όλη την Αφρική, στην Ευρώπη και σε περιοχές του Νέου Κόσμου, όπου αφρικανοί μεταφέρθηκαν ως σκλάβοι. Ο τύπος G6PD Mediterranean απαντάται σε πληθυσμούς της Νότιας Ευρώπης, στη Μέση Ανατολή και στην Ινδία.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ G6PD ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ

Παρόλο που η ανεπάρκεια της G6PD θέτει σε κίνδυνο την επιβίωση των ατόμων που πάσχουν από αυτή, παρατηρείται ότι η διαταραχή αυτή εμφανίζεται σε μερικούς πληθυσμούς σε ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι, η ανεπάρκεια της G6PD προσφέρει κάποιου είδους πλεονέκτημα στα άτομα που πάσχουν από αυτή, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Συγκεκριμένα, διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η ανεπάρκεια της G6PD, προσφέρει προστασία από την ελονοσία, όπως συμβαίνει και με άλλες κληρονομικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων (δρεπανοκυτταρική αναιμία). Σε ορισμένες περιοχές του κόσμου, η θνητότητα από την ελονοσία είναι τόσο υψηλή, ώστε μεταλλάξεις που προσφέρουν προστασία από τη νόσο να οδηγούν σε αυξημένη επιβίωση και επικράτηση των ατόμων που είναι φορείς τους. Τα παραπάνω στηρίζονται από τα ευρήματα διαφόρων μελετών, όπως:

1.Επιδημιολογικές μελέτες, που έδειξαν ότι πληθυσμοί στους οποίους η ανεπάρκεια G6PD εμφανίζεται σε μεγάλη συχνότητα, κατοικούν σε περιοχές που ενδημεί η ελονοσία.

2.Μελέτες που έδειξαν ότι σε φυσιολογικά άτομα παρατηρείται μεγαλύτερη παρασιταϊμία σε σχέση με πάσχοντες από ανεπάρκεια της G6PD ή με ετερόζυγες γυναίκες.

3.Μελέτες σε ετερόζυγες γυναίκες, στις οποίες συνυπάρχουν δύο πληθυσμοί ερυθροκυττάρων, ένας με φυσιολογική δραστηριότητα της G6PD και ένας με ανεπάρκεια της G6PD. Περισσότερα παράσιτα βρέθηκε να υπάρχουν σε φυσιολογικά ερυθρά και λιγότερα παράσιτα σε ερυθρά με ανεπάρκεια της G6PD.

4.Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το πλασμώδιο της ελονοσίας αναπτύσσεται καλύτερα σε φυσιολογικά παρά σε παθολογικά ερυθρά.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

A. Αιμολυτική αναιμία

Αιμολυτική αναιμία από φάρμακα Η αιμολυτική δράση ορισμένων φαρμάκων - όπως το ανθελονοσιακό πριμακίνη - είναι η πρώτη επίπτωση της ανεπάρκειας της G6PD που έγινε γνωστή. Η χορήγηση τέτοιων φαρμάκων



ακολουθείται μετά από 1-2 ημέρες από πτώση της αιμοσφαιρίνης. Στα αρχικά στάδια της αιμόλυσης, η μικροσκοπική εξέταση του αίματος θα αποκαλύψει μορφολογικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων και παρουσία των σωματίων Heinz. Όταν η αιμόλυση είναι βαριά προκαλείται αιμοσφαιρινουρία, που εκδηλώνεται με χρώση των ούρων και πόνο στην οσφύ.

Η βαρύτητα της αιμόλυσης σχετίζεται με τον τύπο της ανεπάρκειας της G6PD. Στον τύπο G6PD A- αιμολύονται μόνο τα γηρασμένα ερυθρά, και όχι τα νεότερα κύτταρα, τα οποία διατηρούν σχεδόν φυσιολογική λειτουργικότητα του ενζύμου. Αντίθετα στον τύπο G6PD Mediterranean η αιμόλυση αφορά όλα τα ερυθροκύτταρα, είναι βαρύτερης μορφής και μπορεί να συνεχίζεται ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. Η βαρύτητα της αιμόλυσης εξαρτάται ακόμη από την ικανότητα του κάθε ατόμου να μεταβολίζει το φάρμακο που προκαλεί αιμόλυση. Όταν αυτή είναι μικρή η αιμόλυση που προκαλείται είναι βαρύτερη.

Παλιότερες μελέτες που έγιναν κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1950, χρησιμοποιώντας ερυθρά σεσημασμένα με ^{51}Cr εκτίμησαν τη μείωση της διάρκειας ζωής των ερυθρών που προκαλούσαν διάφορα φάρμακα, σε άτομα με ανεπάρκεια της G6PD. Οι μελέτες αυτές, είχαν ως αποτέλεσμα να ενοχοποιηθούν πολλά φάρμακα, ως υπεύθυνα για την πρόκληση αιμόλυσης, μεταξύ των οποίων και μερικά με ευρεία χρήση, όπως η ασπιρίνη και η ακεταμινοφαίνη.

Πίνακας 1. Φάρμακα και χημικές ουσίες που πρέπει να αποφεύγονται από άτομα με ανεπάρκεια της G6PD

Ακετανιλίδη
Δοξορουμπικίνη
Φουραζολιδόνη
Μπλε του μεθυλενίου
Ναλιδιζικό οξύ
Ναφθαλίνη
Νιτροφουραντοΐνη
Νιριδαζόλη
Πριμακίνη
Σουλφομεθοξαζόλη
Σουλφαπυριδίνη
Τρινιτροτουλουόλη
Σουλφανιλαμίδα
Σουλφακεταμίδα

Πίνακας 2. Μερικά κοινά φάρμακα που μπορεί να χορηγηθούν με ασφάλεια, σε θεραπευτικές δόσεις, σε άτομα που δεν πάσχουν από συγγενή μη σφαιροκυτταρική αιμολυτική αναιμία

Ακεταμινοφαίνη
Ασκορβικό οξύ
Ασπιρίνη
Αμινοπυρίνη
Χλωραμφενικόλη
Χλωροκίνη
Κολχικίνη
Διφαινυλδραμίνη
Ισονιαζίδη
L-Dopa

p-αμινο βενζοϊκό οξύ
Φαινακετίνη
Φαινυλβουταζόνη
Φαινυτοΐνη
Προβενεσίδα
Προκαϊναμίδη
Κινιδίνη
Κινίνη
Στρεπτομυκίνη
Σουλφιζοξαζόλη
Τριμεθοπρίμη
Βιταμίνη Κ



Νεότερες μελέτες έδειξαν, ότι στην πραγματικότητα ο αριθμός των φαρμάκων που μπορεί να ευθύνονται για την πρόκληση αιμόλυσης, είναι πολύ μικρότερος από αυτόν που είχε αρχικά εκτιμηθεί, τουλάχιστον σε άτομα που πάσχουν από τους κοινούς τύπους ανεπάρκειας της G6PD, όπως ο G6PD A- και ο G6PD Mediterranean. Η χορήγηση φαρμάκων στα παραπάνω άτομα, όπως η ασπιρίνη και η ακεταμινοφαίνη, σε θεραπευτικές δόσεις είναι ασφαλής. Πιθανολογείται ότι, σε περιπτώσεις που χορηγήθηκαν τέτοια φάρμακα και προκλήθηκε αιμολυτική αναιμία, η αιτία ήταν κάποια υποκείμενη κλινική κατάσταση, όπως λοίμωξη ή πυρετός και όχι η χορήγηση του φαρμάκου (Πίνακες 1 και 2).

Φαβισμός Ο φαβισμός είναι η εκδήλωση αιμολυτικής αναιμίας, σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD, μετά την κατανάλωση κουκιών (*Vicia faba*). Έχει αναφερθεί, ότι είναι δυνατή η πρόκληση αιμόλυσης ακόμη και με την οσμή των κουκιών. Όλα τα άτομα που παρουσιάζουν φαβισμό πάσχουν από ανεπάρκεια G6PD, ενώ αντίθετα οι πάσχοντες από ανεπάρκεια της G6PD δεν παρουσιάζουν όλοι φαβισμό. Ενδέχεται, πέρα από την ανεπάρκεια της G6PD, να εμπλέκονται στην πρόκληση του φαβισμού και άλλοι παράγοντες, γενετικοί ή περιβαλλοντικοί. Ο φαβισμός εμφανίζεται, κατά κανόνα, σε σοβαρές μορφές ανεπάρκειας, όπως η G6PD Mediterranean, αν και σποραδικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φαβισμού σε άτομα με ανεπάρκεια τύπου G6PD A-. Η βαρύτητα της αιμόλυσης στο φαβισμό είναι ανάλογη αυτής που προκαλείται από φάρμακα. Εκδηλώνεται μετά από 24 ώρες από την κατανάλωση κουκιών και η αιμοσφαιρινουρία μπορεί να διαρκέσει αρκετές ημέρες.

Αιμολυτική αναιμία από λοιμώξεις Αν και αρχικά η πρόκληση αιμολυτικής αναιμίας είχε συνδεθεί με τη χορήγηση φαρμάκων, πιστεύεται πλέον ότι οι λοιμώξεις είναι η συχνότερη αιτία αιμόλυσης. Η αιμόλυση μπορεί να προκληθεί από πολλούς τύπους λοιμώξεων, χωρίς ο μηχανισμός της να είναι γνωστός με ακρίβεια. Έχουν ενοχοποιηθεί οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που παράγονται κατά τη φαγοκυττάρωση μικροβίων από τα μακροφάγα, αλλά αυτό δεν εξηγεί περιπτώσεις αιμόλυσης από λοιμώξεις, όπως οι ιογενείς ηπατίτιδες.

Αιμολυτική αναιμία σε σακχαρώδη διαβήτη Πιθανολογείται ότι επεισόδια κετοξέωσης ή υπογλυκαιμίας μπορεί να σχετίζονται με την πρόκληση αιμόλυσης σε άτομα με ανεπάρκεια της G6PD.

B. Νεογνικός ίκτερος

Ο νεογνικός ίκτερος και ιδιαίτερα ο πυρηνικός ίκτερος είναι μία από τις σοβαρότερες επιπτώσεις της ανεπάρκειας της G6PD. Εμφανίζεται κυρίως σε νεογνά που πάσχουν από τον τύπο G6PD Mediterranean και πολύ σπανιότερα στον τύπο G6PD A-. Έχει παρατηρηθεί, ότι νεογνά με ανεπάρκεια G6PD, που προσβάλλονται από νεογνικό ίκτερο, δεν παρουσιάζουν αναιμία. Πιστεύεται ότι ο νεογνικός ίκτερος δεν οφείλεται σε μαζική αιμόλυση, αλλά στην ανεπάρκεια της G6PD των ηπατοκυττάρων, που



έχει ως αποτέλεσμα ηπατική δυσλειτουργία. Παρόλα αυτά, πιθανώς να συνυπάρχει μικρού βαθμού βράχυνση της ζωής των ερυθροκυττάρων.

Γ. Άλλες εκδηλώσεις της ανεπάρκειας G6PD

Άλλες αιματολογικές εκδηλώσεις Η διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD, σε καταστάσεις χωρίς οξειδωτικό stress, αποτέλεσε αντικείμενο αρκετών μελετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, σε ομοζυγώτες που πάσχουν από τον τύπο G6PD A- δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της διάρκειας ζωής των ερυθρών ή της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες. Αντίθετα, μελέτες σε πάσχοντες από G6PD Mediterranean, έδειξαν ότι, υπάρχει μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης 2g/dL κατά μέσο όρο, αύξηση των ΔΕΚ κατά 0,26% και του MCV κατά 3.9fl, σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες, τιμές που θεωρούνται στατιστικά σημαντικές. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι η ανεπάρκεια G6PD Mediterranean, μπορεί να εκδηλώνεται ως χρόνια, ήπια αιμολυτική αναιμία, ακόμη και σε απουσία οξειδωτικού stress.

Παρουσία της G6PD στους διάφορους ιστούς Τουλάχιστον στην ανεπάρκεια G6PD Mediterranean, υπάρχει σημαντική ανεπάρκεια του ενζύμου σε πολλούς άλλους ιστούς, εκτός από τα ερυθροκύτταρα, όπως στα λευκά αιμοσφαίρια, στα αιμοπετάλια, στο ήπαρ, στους νεφρούς, στους ινοβλάστες, κα.

Μέσος όρος ζωής Παλιότερες μελέτες είχαν δείξει μειωμένη επιβίωση για άτομα με ανεπάρκεια G6PD. Οι μελέτες αυτές, όμως, δεν ήταν στατιστικά έγκυρες και νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει διαφορά στη διάρκεια επιβίωσης των ατόμων αυτών και του φυσιολογικού πληθυσμού.

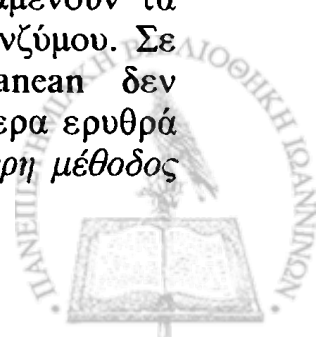
Καρκίνος Αντίστοιχα με τα παραπάνω, μελέτες που έδειξαν μικρότερη επίπτωση του καρκίνου σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD, έχει αποδειχτεί πλέον ότι δεν ισχύουν.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ποσοτικός προσδιορισμός της δραστηριότητας της G6PD στα ερυθροκύτταρα Οι μέθοδοι αυτοί στηρίζονται στη μέτρηση της αναγωγής του NADP σε NADPH in vitro.

Μέθοδοι screening Πρόκειται για μη ποσοτικές μεθόδους, που οδηγούν στην εντόπιση ομοζυγωτών, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν αιμόλυση. Συχνότερα χρησιμοποιείται σήμερα η ανίχνευση της παράγωγης NADPH με φθορισμό.

Διάγνωση της ανεπάρκειας G6PD σε άτομα που παρουσιάζουν αιμόλυση Σε άτομα με G6PD A-, μπορεί να υπάρξει διαγνωστικό πρόβλημα, επειδή με την αιμόλυση καταστρέφονται τα γηρασμένα ερυθρά και παραμένουν τα νεότερα, που έχουν σχεδόν φυσιολογική δραστηριότητα του ενζύμου. Σε βαρύτερες μορφές ανεπάρκειας, όπως η G6PD Mediterranean δεν εμφανίζονται τέτοια διαγνωστικά προβλήματα, γιατί και τα νεότερα ερυθρά παρουσιάζουν σημαντική ανεπάρκεια του ενζύμου. Η ασφαλέστερη μέθοδος



για τη διάγνωση είναι, σε κάθε περίπτωση, η ανάλυση DNA, που λαμβάνεται από λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος.

Διάγνωση των ετεροζυγωτών Οι ετεροζυγώτες της ανεπάρκειας G6PD, χαρακτηρίζονται από την παρουσία στην περιφέρεια δύο πληθυσμών ερυθροκυττάρων, ενός με φυσιολογική λειτουργία του ενζύμου και ενός με ανεπάρκεια. Είναι, όμως, δυνατό σε μερικές γυναίκες ο πληθυσμός των φυσιολογικών ερυθρών να είναι κατά πολύ μεγαλύτερος του παθολογικού πληθυσμού και σε άλλες το αντίθετο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η χρήση των κοινών μεθόδων για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του ενζύμου, να δείξει σχεδόν φυσιολογική δραστηριότητα της G6PD στην πρώτη ομάδα και σοβαρή ανεπάρκεια στη δεύτερη. Κατά συνέπεια, τέτοιες μέθοδοι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση ετεροζυγωτών. Η ασφαλέστερη μέθοδος για τη διάγνωση είναι και σε αυτή την περίπτωση, η μελέτη του DNA.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ.

Όταν ένα άτομο με ανεπάρκεια G6PD παρουσιάσει αιμόλυση, είναι βασικό να εντοπιστεί και να αντιμετωπιστεί ο εκλυτικός παράγοντας (λοιμώξη, φάρμακο, κλπ). Σε μερικούς ασθενείς με σοβαρή αιμόλυση, όπως σε περιπτώσεις φαβισμού, θα χρειαστεί να γίνουν υποστηρικτικές μεταγγίσεις ερυθρών. Επίσης, πρέπει να γίνεται καλή ενυδάτωση του ασθενή, ώστε να αποφευχθεί η πρόκληση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, λόγω της αιμοσφαινουρίας.

Σε ασθενείς με φαβισμό έχει προταθεί, ταυτόχρονα με τις μεταγγίσεις, η χορήγηση δεσφερριόξαμίνης. Σε ορισμένους ασθενείς, η αγωγή αυτή έδειξε ενθαρρυντικά, αλλά αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Το ίδιο ισχύει και για τη χορήγηση της βιταμίνης E, που δρα ως αντιοξειδωτικός παράγοντας.

Η σοβαρότερη επίπτωση της ανεπάρκειας της G6PD, είναι ίσως ο νεογνικός ίκτερος, που πρέπει να αντιμετωπίζεται με φωτοθεραπεία, χορήγηση φαινοβαρβιτάλης, ενώ αν η χολερυθρίνη ξεπεράσει τα 20mg/dL, πρέπει να γίνεται αφαιμαξομετάγγιση.



ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΑΠΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

Οι αιμολυτικές αναιμίες από ανοσολογικά αίτια μπορούν να διακριθούν: 1. στις αιμολυτικές αναιμίες που προκαλούνται από ισοαντισώματα και 2. στις αιμολυτικές αναιμίες από αυτοαντισώματα. Στη δεύτερη περίπτωση μπορούν να διακριθούν οι αιμολυτικές αναιμίες από α. θερμά και β. ψυχρά αντισώματα.

ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Η αντίδραση Coombs είναι η σπουδαιότερη εργαστηριακή δοκιμασία που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και τη διαφορική διάγνωση των αυτοάνοσων αιμολυτικών αναιμιών.

Η άμεση αντίδραση Coombs μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία αντισωμάτων IgG ή του κλάσματος C3 του συμπληρώματος στην επιφάνεια των ερυθρών. Σε δείγμα αίματος του ασθενή προστίθεται αντιανθρώπιος ορός anti-IgG ή anti-C3 που έχει παρασκευαστεί από ορό ζώων. Αν υπάρχουν IgG ή C3 στην επιφάνεια των ερυθρών θα δημιουργήσουν συμπλέγματα με αυτά. Επειδή τα anti-IgG και anti-C3 έχουν δύο θέσεις σύνδεσης με το αντιγόνο, δημιουργούν μοριακές γέφυρες μεταξύ των ερυθρών, φαινόμενο που γίνεται αντιληπτό σαν αιμοσυγκόλληση (θετική άμεση αντίδραση Coombs).

Με την έμμεση αντίδραση Coombs ανιχνεύεται η παρουσία αντισωμάτων στο πλάσμα του ασθενούς. Σε ερυθρά αιμοσφαίρια άλλου ατόμου (ετερόλογα ερυθρά) προστίθεται ορός του ασθενή, οπότε αν υπάρχουν αντισώματα στον ορό αυτά θα προσροφηθούν στην επιφάνεια των ετερόλογων ερυθρών. Ακολουθούν τα ίδια στάδια, όπως στην άμεση Coombs και αν υπάρξει αιμοσυγκόλληση η έμμεση Coombs είναι θετική.

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

Υπάρχουν τρεις τύποι αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας από φάρμακα, ανάλογα με το μηχανισμό που προκαλείται:

α. Τύπου της α-μεθυλντόπα. Αν και στο 10% των ασθενών που λαμβάνουν α-μεθυλντόπα η άμεση αντίδραση Coombs είναι θετική, μόνο 10% από αυτούς θα παρουσιάσουν αιμολυτική αναιμία. Το φάρμακο τροποποιεί το σύστημα αντιγόνων Rhesus, με αποτέλεσμα την παραγωγή IgG κατά του τροποποιημένου συστήματος Rhesus, αλλά με διασταυρωμένη αντίδραση και κατά των φυσιολογικών αντιγόνων Rhesus. Για το λόγο αυτό η έμμεση



Coombs μπορεί να είναι θετική ακόμη και σε απουσία του φαρμάκου. Μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου η αιμόλυση παύει να υπάρχει μέσα σε μερικές εβδομάδες, η άμεση Coombs όμως μπορεί να παραμείνει θετική για περισσότερο από ένα έτος.

β. Τύπου της πενικιλίνης (απτίνης). Στην περίπτωση αυτή το φάρμακο συνδέεται με γλυκοπρωτεΐνη της επιφάνειας του ερυθροκυττάρου, σχηματίζοντας νέα αντιγόνα κατά των οποίων παράγονται αντισώματα που τελικά οδηγούν στην καταστροφή του κυττάρου. Η έμμεση Coombs δεν είναι θετική, αν δεν προστεθεί στην αντίδραση το φάρμακο.

γ. Τύπου της κινιδίνης. Το φάρμακο συνδέεται με γλυκοπρωτεΐνη της επιφάνειας του ερυθροκυττάρου, όχι όμως τόσο ισχυρά όσο στην περίπτωση της πενικιλίνης, με αποτέλεσμα τόσο το ίδιο το φάρμακο όσο και τα αντισώματα -συνήθως IgM- που παράγονται, να αποκολλούνται και να ελευθερώνονται στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της αντίδρασης Coombs. Τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά έχουν την ιδιότητα να ενεργοποιούν το συμπλήρωμα, οδηγώντας σε αιμόλυση, που μερικές φορές είναι σοβαρή και συνοδεύεται από αιμοσφαιρινουρία. Η άμεση Coombs είναι θετική με τη χρήση ορού anti-C3 και όχι anti-IgM, ενώ η έμμεση Coombs είναι θετική μόνο αν προστεθεί το φάρμακο.

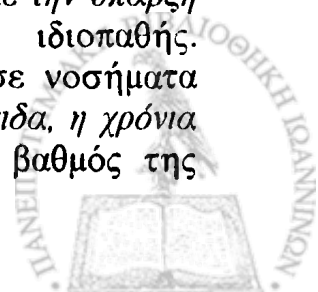
ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΘΕΡΜΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Αυτός ο τύπος αυτοάνοσης αιμολυτικής προκαλείται από αντισώματα IgG και σπανιότερα IgA που είναι δραστικά στη θερμοκρασία του σώματος (37°C). Τα αντισώματα αυτά συνδέονται με αντιγόνα της επιφάνειας των ερυθρών και μπορούν να οδηγήσουν σε αιμόλυση με δύο μηχανισμούς: 1. Δρώντας ως αντιγονοπαρουσιαστικά αντισώματα στα φαγοκύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και κυρίως του σπλήνα. Τα φαγοκύτταρα αναγνωρίζουν το Fc τμήμα των αντισωμάτων IgG, που είναι συνδεδεμένα στην επιφάνεια των ερυθρών, με αποτέλεσμα να φαγοκυτταρώνουν τα ερυθρά ή τμήμα της μεμβράνης τους, οπότε μετατρέπονται σε σφαιροκύτταρα. Τα σφαιροκύτταρα καταστρέφονται τελικά στα κολλοειδή του σπλήνα. 2. Ενεργοποιώντας το συμπλήρωμα, οπότε η λύση των ερυθρών γίνεται αυτόματα από το συμπλήρωμα ή με τη συμμετοχή μακροφάγων.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία από θερμά αντισώματα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς κάθε ηλικίας και συχνότερα σχετίζεται με την ύπαρξη κάποιας υποκείμενης νόσου, ενώ λιγότερο συχνά είναι ιδιοπαθής. Συγκεκριμένα, η αυτοάνοση αιμόλυση μπορεί να οφείλεται σε νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, το λέμφωμα Hodgkin ή μη-Hodgkin. Ο βαθμός της



αναιμίας παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις, ανάλογα με την περίπτωση. Η αναιμία είναι δυνατό να είναι πολύ ήπια, ως ιδιαίτερα σοβαρή, με τιμές $Hb < 7g/dL$ και αύξηση των $\Delta EK > 30\%$. Μπορεί να βρεθεί ακόμη σπληνομεγαλία, σφαιροκυττάρωση μέχρι και αιμοσφαιρινουρία και εκδηλώσεις καταπληξίας. Βασικό στοιχείο για τη διάγνωση είναι η θετική άμεση και έμμεση αντίδραση Coombs. Η συνύπαρξη αιμόλυσης και θρομβοπενίας από καταστροφή των αιμοπεταλίων αποτελεί το σύνδρομο Evans.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Αρχικά θα πρέπει να αποκλειστεί η περίπτωση της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας από φάρμακα. Αν η αναιμία είναι ήπια, δεν απαιτείται κάποια ειδική θεραπεία. Σε σοβαρότερη αναιμία η αρχική θεραπεία είναι η χορήγηση κορτικοστεροειδών, μέχρι η τιμή της αιμοσφαιρίνης να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα, οπότε η δόση των χορηγούμενων κορτικοστεροειδών μειώνεται σταδιακά. Τα κορτικοστεροειδή δρουν αναστέλλοντας την αναγνώριση του τμήματος Fc των αντισωμάτων IgG από τα μακροφάγα, αλλά και μειώνοντας την παραγωγή αντισωμάτων. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στη χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Η σπληνεκτομή ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή σε όσους ασθενείς η χορήγηση πρενιζόνης αντενδείκνυται. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ούτε στη σπληνεκτομή, χορηγούνται ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κυρίως κυκλοφωσφαμίδη και αζαθειοπρίμη.

Ο θάνατος μπορεί να προκληθεί από βαριά αιμόλυση και αναιμία, από θρομβωτικά επεισόδια και από λοιμώξεις, λόγω φαρμακευτικής ανοσοκαταστολής.

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΨΥΧΡΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Πρόκειται συνήθως για IgM αντισώματα κατά πολυσακχαριδών, που είναι περισσότερο δραστικά σε θερμοκρασίες χαμηλότερες από αυτή του σώματος, συνήθως στους $23-30^{\circ}C$ (κρυοσυγκολλητίνες). Μπορούν να διακριθούν δύο τύποι: α. Μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία συχνά σχετίζονται με υποκείμενη λεμφοκυτταρική νεοπλασία και β. Πολυκλωνικά αντισώματα, τα οποία συχνά σχετίζονται με αντίδραση σε λοίμωξη. Οι δύο συχνότερες τέτοιες λοιμώξεις είναι η πνευμονία από μυκόπλασμα και η λοιμώδης μονοπυρήνωση, ενώ σπανιότερα σχετίζονται με άλλες ιογενείς λοιμώξεις.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Στην κλινική εικόνα κυριαρχούν δύο στοιχεία: η αιμόλυση και η ακροκυάνωση. Η αιμόλυση συνήθως είναι ήπια. Η έντασή της είναι μεγαλύτερη σε υψηλή συγκέντρωση αντισωμάτων, σε χαμηλή θερμοκρασία



περιβάλλοντος και όταν η θερμοκρασία του σώματος πλησιάζει τη θερμοκρασία στην οποία είναι περισσότερο δραστικό το αντίσωμα. Η αιμόλυση προκαλείται αποκλειστικά από ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Επειδή τα ερυθρά είναι αρκετά ανθεκτικά στη δράση του συμπληρώματος, σπάνια θα παρατηρηθεί έντονη αιμόλυση. Η ακροκυάνωση είναι εμφανής στα άκρα, στα πτερύγια των αυτιών και στη μύτη, θέσεις όπου η θερμοκρασία του αίματος μειώνεται αρκετά, ώστε να προκληθεί αιμοσυγκόλληση στις φλέβες. Η ακροκυάνωση υποχωρεί με τη θέρμανση των μελών και δεν έχει τα χαρακτηριστικά της αγγειοσπασίας του φαινομένου *Raynaud*.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι εκδηλώσεις της νόσου αντιμετωπίζονται με την τοποθέτηση του ασθενή σε θερμό περιβάλλον. Τα γλυκοκορτικοειδή και η σπληνεκτομή δεν είναι αποτελεσματικά, όπως στην αιμολυτική αναιμία από θερμά αντισώματα. Σε ασθενείς με έντονη κλινική εικόνα, η χορήγηση χλωραμβουκίλης ή κυκλοφωσφαμίδης έχει καλά αποτελέσματα. Γενικά η νόσος είναι χρόνια, χωρίς υφέσεις και η πρόγνωση της εξαρτάται από την πρόγνωση της υποκείμενης νόσου.

ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ ΣΤΟ ΨΥΧΟΣ

Είναι σπάνια διαταραχή που οφείλεται στο σχηματισμό του IgG αντισώματος των Donath- Landsteiner. Αιτιολογικά σχετίζεται με τη *σύφιλη*, *ιογενείς λοιμώξεις* ή *αυτοάνοση νόσο*. Οδηγεί σε αιμολυτική κρίση μετά από έκθεση στο ψύχος. Κλινικά χαρακτηρίζεται από αιμοσφαιριναιμία και αιμοσφαιρινουρία, πυρετό με ρίγος, καταβολή και πόνο στην οσφύ και στα κάτω άκρα. Η διάγνωση γίνεται με ανίχνευση του αντισώματος και η αντιμετώπιση είναι αυτή της υποκείμενης νόσου.

ΑΙΜΟΛΥΣΗ ΑΠΟ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η άσκηση μηχανικής βίας στα ερυθρά έχει ως αποτέλεσμα τον τραυματισμό και την καταστροφή τους (αιμόλυση). Η εξέταση του περιφερικού αίματος αποκαλύπτει την ύπαρξη θραυσμάτων των ερυθρών, με ιδιαίτερα σχήματα, σαν κράνος, τρίγωνα κ.α. Εξαιτίας των θραυσμάτων ο δείκτης MCV είναι μειωμένος, ενώ λόγω της ανισοκυττάρωσης βρίσκεται αυξημένος ο δείκτης RDW. Ο τραυματισμός των ερυθρών μπορεί να συμβεί:



1. **Εξωαγγειακά** Συμβαίνει συχνά μετά από βάδισμα ή τρέξιμο πολλών χιλιομέτρων (πχ Μαραθώνειος δρόμος), όπου τα ερυθρά καταστρέφονται από μηχανικό τραύμα στα πέλματα. Μερικές φορές υπάρχει αιμοσφαιριναιμία και αιμοσφαιρινουρία. Δεν απαιτείται κάποια ειδική θεραπεία.

2. **Ενδοκαρδιακά** Οφείλεται στη ροή του αίματος μέσα από αποτιτανωμένες, στενωμένες ή τεχνητές βαλβίδες της καρδιάς. Μπορεί ακόμη να οφείλεται στην τοποθέτηση τεχνητών προθέσεων στην καρδιά, όπως τα εμφυτεύματα για τη διόρθωση της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας.

3. **Ενδοαγγειακά** Η αιμόλυση μπορεί να οφείλεται σε βλάβες των αγγείων, κακοήγη υπέρταση, εκλαμψία ή απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος. Άλλα αίτια είναι η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο και η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Στην παθολογία αυτού του τύπου αιμόλυσης βασικό ρόλο παίζουν οι εναποθέσεις ινικής στα αγγεία και η παγίδευση ερυθρών και αιμοπεταλίων σε αυτές.

ΑΙΜΟΛΥΣΗ ΑΠΟ ΑΜΕΣΗ ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ

Διάφοροι λοιμώδεις παράγοντες μπορούν να προσβάλλουν τα ερυθρά και να προκαλέσουν αιμόλυση. Ορισμένοι μικροοργανισμοί, όπως το *πλασμάδιο της ελονοσίας*, παρασιτούν μέσα στα ερυθροκύτταρα, οδηγώντας έτσι στην καταστροφή τους. Συνήθως όμως οι μικροοργανισμοί προκαλούν αιμόλυση, λόγω των τοξινών που παράγουν. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η *σηψαιμία από το Clostridium welchii*, το οποίο παράγει φωσφολιπάση που λύει τη μεμβράνη των ερυθρών και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αιμόλυση. Άλλα μικρόβια που προκαλούν αιμόλυση είναι ο *α-* και ο *β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος* και ο *μηνιγγιτιδόκοκκος*.

Τα *δηλητήρια ορισμένων φιδιών* προκαλούν σοβαρή αιμόλυση, που μπορεί να διαρκέσει μέχρι μία εβδομάδα. Ο *χαλκός* έχει άμεση τοξική δράση στα ερυθρά και αυτό εξηγεί την αιμόλυση που παρατηρείται στη νόσο του Wilson. Τέλος, έκθεση των ερυθρών σε θερμοκρασίες πάνω από 49°C οδηγεί στην καταστροφή τους και στο γεγονός αυτό οφείλεται η *αιμόλυση σε βαρείς εγκαυμάτιες*.

ΑΙΜΟΛΥΣΗ ΑΠΟ ΥΠΕΡΣΠΛΗΝΙΣΜΟ

Υπερσπληνισμός χαρακτηρίζεται η κατάσταση όπου συνυπάρχουν σπληνομεγαλία και κυτταροπενία, που διορθώνεται με τη σπληνεκτομή.



Κατά τη διέλευση του αίματος από το σπλήνα είναι φυσιολογικό να καταστρέφονται πολλά από τα γηρασμένα ερυθρά, αλλά διέρχονται άθικτα τα φυσιολογικά κύτταρα. Στον υπερσπληνισμό είτε με μηχανική δράση είτε με τη μεσολάβηση κάποιου ανοσολογικού μηχανισμού καταστρέφονται πολλά φυσιολογικά κύτταρα. Ο βαθμός της αναιμίας είναι ανάλογος του υπερσπληνισμού. Μπορεί να συνυπάρχει μείωση των αιμοπεταλίων σε επίπεδα 50,000 -100,000/ μL και μείωση των λευκών σε επίπεδα 2500-4000/ μL . Γενικά, ο υπερσπληνισμός συνοδεύεται από σπληνομεγαλία. Η θεραπεία στοχεύει στο αίτιο του υπερσπληνισμού και η σπληνεκτομή ενδείκνυται μόνο σε περιπτώσεις σοβαρής αναιμίας. Μετά τη σπληνεκτομή υποχωρεί η αναιμία, η λευκοπενία και η θρομβοπενία που συνοδεύουν τον υπερσπληνισμό.

ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

ΝΥΚΤΕΡΙΝΗ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ

Η νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) είναι σπάνια νόσος που προσβάλλει κυρίως νέους ενήλικες. Χαρακτηρίζεται από αιμόλυση και αιμοσφαιρινουρία, που γίνονται πιο έκδηλες κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η νόσος χαρακτηρίζεται από λοιμώξεις, νεφρική ανεπάρκεια, θρομβώσεις και συχνά καταλήγει σε οξεία λευχαιμία.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η PNH είναι χρόνια και επίκτητη διαταραχή της μεμβράνης ενός κλώνου κυττάρων του αίματος (ερυθροκυττάρων, λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων). Πιστεύεται ότι οφείλεται σε επίκτητη βλάβη ενός μόνο αρχέγονου πολυδύναμου κυττάρου (stem cell), από το οποίο παράγεται όλος ο κλώνος των παθολογικών κυττάρων. Έτσι στο αίμα κυκλοφορούν φυσιολογικά και παθολογικά ερυθρά, το ποσοστό των οποίων ποικίλει από ασθενή σε ασθενή, αλλά και στον ίδιο ασθενή κατά καιρούς. Η βασική διαταραχή των ερυθρών είναι η μερική ή πλήρης αδυναμία να παράγουν μοριακές γέφυρες γλυκοφωσφοτιδυλινοσιτόλης μεταξύ ορισμένων πρωτεϊνών της μεμβράνης (DAF, CD59 κ), οι οποίες φυσιολογικά προστατεύουν από τη δράση των κλασμάτων C3b και C5-9 του συμπληρώματος. Αποτέλεσμα είναι τα παθολογικά ερυθρά να γίνονται περισσότερο ευαίσθητα στην αιμολυτική δράση του συμπληρώματος.



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η PNH χαρακτηρίζεται από χρόνια αιμολυτική αναιμία και αιμοσφαιρινουρία (ενδοαγγειακή αιμόλυση), οι οποίες εντείνονται στη διάρκεια του ύπνου, λόγω της πτώσης του pH στο αίμα (οξυαιμία του ύπνου). Η ένταση της αναιμίας ποικίλει. Μερικές φορές είναι βαριά με $Ht < 20\%$ και αν δεν συνυπάρχει σιδηροπενία, είναι ορθόχρωμη ορθοκυτταρική. Η αιμοσφαιρινουρία, αν και δεν υπάρχει πάντα, προσδίδει χαρακτηριστική σοκολατόχρωμη όψη στα ούρα. Συχνά υπάρχει ακόμη σπληνομεγαλία, λευκοπενία και θρομβοπενία. Η θρόμβωση των φλεβών στην PNH, κυρίως των ηπατικών (σύνδρομο Budd-Chiari), της πυλαίας, των εγκεφαλικών και των άνω άκρων αποτελεί σοβαρό πρόβλημα και ευθύνεται για το 50% των θανάτων. Σοβαρό πρόβλημα δημιουργούν τέλος τα επεισόδια έντονου κοιλιακού άλγους και οσφυαλγίας που συνδυάζονται συχνά με επώδυνη δυσφαγία.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Είναι ιδιαίτερα σοβαρές και περιλαμβάνουν την οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία (5-10% των ασθενών), την απλαστική αναιμία και τις φλεβικές θρομβώσεις.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η πιο ειδική διαγνωστική δοκιμασία είναι το *Ham test*, κατά το οποίο σε δείγμα αίματος προστίθεται HCl, ώστε το pH να κατέλθει στο 6.2. Στις συνθήκες αυτές ενεργοποιείται το συμπλήρωμα, οδηγώντας στη λύση των παθολογικών, αλλά όχι και των φυσιολογικών ερυθρών. Σε περιπτώσεις που ο πληθυσμός των παθολογικών ερυθρών είναι πολύ μικρός, το *Ham test* μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικό. Περισσότερο ευαίσθητη, αλλά λιγότερο ειδική, είναι η δοκιμασία αιμόλυσης μετά από προσθήκη σακχαρόζης σε δείγμα αίματος.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υποστηρικτική θεραπεία γίνεται με μεταγγίσεις πλυμένων ερυθρών για την αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και χορήγηση σιδήρου, ώστε να αναπληρωθούν τα ποσά σιδήρου που χάνονται λόγω της αιμοσφαιρινουρίας. Η πρεδνιζόνη βοηθά, αναστέλλοντας τη δράση του συμπληρώματος, ενώ τα ανδρογόνα υποστηρίζουν την ερυθροποίηση, κυρίως αν συνυπάρχει υποπλασία του μυελού. Τα θρομβωτικά επεισόδια πρέπει να αντιμετωπίζονται επειγόντως με ηπαρίνη και αντιπηκτικά, ενώ ισχυρά αναλγητικά απαιτούνται για τις επώδυνες κρίσεις της νόσου. Σε έντονη αιμοσφαιρινουρία χρειάζεται καλή ενυδάτωση του ασθενή, ώστε να προληφθεί η οξεία σωληναριακή νέκρωση. Η μεταμόσχευση μυελού είναι μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση, που επίσης αποτρέπει την μετάπτωση της PNH σε οξεία λευχαιμία.



ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης αρχίζει στις ερυθροβλάστες και συνεχίζεται σε όλα τα στάδια μέχρι και του δικτυοερυθροκυττάρου. Η αίμη σχηματίζεται κυρίως από το οξεικό οξύ και γλυκίνη στα μιτοχόνδρια. Το οξεικό οξύ και η γλυκίνη σχηματίζουν ένα πυρρόλιο. Τέσσερις πυρρολικές ενώσεις ενώνονται μεταξύ τους με δεσμούς άνθρακα και δίνουν γένεση στο δακτύλιο της πρωτοπορφυρίνης. Αυτός στη συνέχεια ενώνεται με ένα σίδηρο και έτσι σχηματίζεται η αίμη. Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες της αίμης ταξινομούνται σε δύο ομάδες. Η α-ομάδα περιλαμβάνει τις σφαιρίνες α, θ, και ζ ενώ η μη α-ομάδα περιλαμβάνει τις σφαιρίνες β, γ, δ, ε. Η αιμοσφαιρίνη περιλαμβάνει δύο όμοιες πολυπεπτιδικές αλυσίδες που ανήκουν στην α-ομάδα και δύο όμοιες από τη μη α-ομάδα. Κάθε μία από αυτές είναι ενωμένες με ένα μόριο αίμης. Το μοριακό βάρος της αιμοσφαιρίνης είναι 68.000D.

Η αιμοσφαιρίνη A (αιμοσφαιρίνη ενήλικος) αποτελεί το 97% της αιμοσφαιρίνης στους ενήλικες και περιέχει 2α και 2β πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Φυσιολογικά υπάρχουν ίσα ποσά α και β αλυσίδων. Κάθε α αλυσίδα ενώνεται με μία β και σχηματίζουν ένα διμερές. Δύο τέτοια διμερή ενώνονται μεταξύ τους με δεσμό ασθενέστερο από του διμερούς και σχηματίζεται η αιμοσφαιρίνη. Το υπόλοιπο 3% της αιμοσφαιρίνης του ενήλικα αποτελείται κατά κύριο λόγο από αιμοσφαιρίνη A₂ (2-3%) που σχηματίζεται από 2α και 2δ αλυσίδες και αιμοσφαιρίνη F (1%) που σχηματίζεται από 2α και 2γ αλυσίδες. Η αιμοσφαιρίνη F ή εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη είναι η κυριότερη αιμοσφαιρίνη της εμβρυϊκής ζωής αφού στο έμβρυο δεν υπάρχει αιμοσφαιρίνη A. Κατά τους τελευταίους 3 μήνες ελαττώνεται η σύνθεση των γ αλυσίδων και αυξάνεται η σύνθεση των β οπότε ελαττώνεται η αιμοσφαιρίνη F και αυξάνεται η A.

Η σύνθεση των α-αλύσεων ελέγχεται από τέσσερα γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 16 ενώ η σύνθεση των β-αλύσεων ελέγχεται από δύο γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 11.

Ο κύριος ρόλος των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της αιμοσφαιρίνης είναι η μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες προς τους ιστούς και η μεταφορά διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς προς τους πνεύμονες, απ' όπου αποβάλλεται. Το 97% περίπου του οξυγόνου μεταφέρεται προς τους ιστούς συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη ενώ τα υπόλοιπα 3% μεταφέρονται διαλυμένα στο υγρό του πλάσματος και των κυττάρων. Το οξυγόνο συνδέεται χαλαρά και αμφίδρομα με τον σίδηρο της αιμοσφαιρίνης. Στα πνευμονικά τριχοειδή, όπου η PO₂ είναι αυξημένη, το οξυγόνο συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη ενώ στα τριχοειδή των ιστών, όπου η PO₂ είναι χαμηλή, το



οξυγόνο αποδίδεται στους ιστούς. Η καμπύλη κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο έχει σχήμα S. Ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο πλησιάζει το 100% στους πνεύμονες, όπου η PO_2 στα αρτηριακό αίμα φτάνει τα 100 mm Hg, ενώ στο φλεβικό αίμα, όπου η PO_2 είναι περίπου 40 mm Hg, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης είναι περίπου 70%. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες κάθε 100ml αίματος μεταφέρουν 5 ml οξυγόνου σε κάθε κύκλο τους στους ιστούς. Η συνδεδεμένη με οξυγόνο αιμοσφαιρίνη καλείται οξυοαιμοσφαιρίνη ενώ η μη συνδεδεμένη με οξυγόνο λέγεται δεοξυαιμοσφαιρίνη. Ένα μόριο αιμοσφαιρίνης που είναι μερικώς κορεσμένο με οξυγόνο έχει μεγαλύτερη συγγένεια για το οξυγόνο σε σχέση με μόριο αιμοσφαιρίνης που είναι λιγότερο κορεσμένο.

Η συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες οι οποίοι μετακινούν την καμπύλη κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο προς τα αριστερά (αυξημένη συγγένεια) ή προς τα δεξιά (ελαττωμένη συγγένεια). Αυτές οι αλλαγές εμφανίζονται λόγω αλλαγών στη δομή της αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη βρίσκεται σε δύο μορφές οι οποίες μπορεί να μεταπέσουν η μία στην άλλη. Οι μορφές αυτές T (tense ή taut) - δεοξυαιμοσφαιρίνη και η R (relaxed) - οξυοαιμοσφαιρίνη που διαφέρουν μεταξύ τους στη συγγένεια για το οξυγόνο που εμφανίζει η κάθε μία. Η μορφή T έχει χαμηλή συγγένεια ενώ η μορφή R υψηλή. Παράγοντες που αυξάνουν την συγγένεια αιμοσφαιρίνης - οξυγόνου είναι η αύξηση του pH, η ελάττωση της θερμοκρασίας και η ελάττωση του 2,3-DPG (διφωσφογλυκερικό οξύ). Αντίθετα η ελάττωση του pH και η ελάττωση της θερμοκρασίας ή της συγκέντρωσης του 2,3 DPG οδηγούν σε ελάττωση της συγγένειας αιμοσφαιρίνης - οξυγόνου.

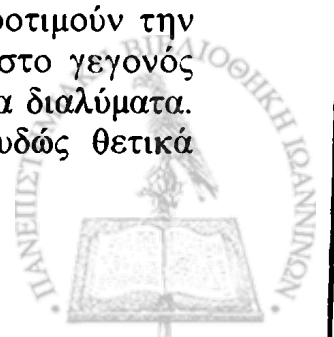


ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Πρόκειται για διαταραχές της δομής της αιμοσφαιρίνης στις οποίες το προσβαλλόμενο άτομο κληρονομεί από τους γονείς του τουλάχιστον ένα γονίδιο αιμοσφαιρίνης S. Το γονίδιο της αιμοσφαιρίνης S είναι μεταλλαγμένο γονίδιο, στο οποίο υπάρχει αλλαγή σε μία βάση του μορίου DNA που ρυθμίζει τη σύνθεση των β αλύσεων της αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος που φυσιολογικά βρίσκεται στην έκτη θέση της β-αλύσου της αιμοσφαιρίνης, με βαλίνη. Αυτό οδηγεί στο σχηματισμό της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S.

Τα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα περιλαμβάνουν την ετερόζυγο μορφή της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (HbAS), τη δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbS) και μικτές ετερόζυγες καταστάσεις της αιμοσφαιρίνης όπως τη μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (S-β thal), αιμοσφαιρινοπάθεια SC, αιμοσφαιρινοπάθεια SD και άλλες. Η δεόξυ μορφή της HbS χαρακτηρίζεται από μειωμένη ενδοκυττάρια διαλυτότητα και τάση να πολυμερίζεται μέσα στο ερυθρό αιμοσφαίριο μετά την απόδοση του O_2 . Αυτό οδηγεί σε in situ αλλαγή του σχήματος του ερυθρού αιμοσφαιρίου στους ιστούς από αμφίκυκλο σε δρεπανοειδές, σε αλλοιώσεις της μεμβράνης του και σε ελάττωση της ευκαμψίας του με αποτέλεσμα αποφράξεις μικρών αγγείων, μικροέμφρακτα στους ιστούς και πιθανή άμεση βλάβη στο ενδοθήλιο των αγγείων. Έμφρακτα γίνονται και σε μεγάλα αγγεία, όπως της καρδιάς, του εγκεφάλου των πνευμόνων και των άκρων. Η έκταση και ο ρυθμός με τον οποίο πολυμερίζεται η αιμοσφαιρίνη S εξαρτάται κυρίως από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης S καθώς από το βαθμό κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο και τη μερική πίεση του οξυγόνου (PO_2). Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση της HbS και όσο μικρότερος ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο και η PO_2 , τόσο μεγαλύτερος είναι ο ρυθμός πολυμερισμού της HbS. Αν ο πολυμερισμός της HbS γίνει πριν το ερυθρό αιμοσφαίριο φύγει από τα τριχοειδή αγγεία, αυτά μπορεί να αποφραχθούν, οδηγώντας σε υποξία των ιστών τοπικά, περαιτέρω μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης και μεγαλύτερη δρεπάνωση. Η δρεπάνωση είναι φυσιολογικά αναστρέψιμη. Ωστόσο, η μεμβράνη των δρεπανοκυττάρων μπορεί να καταστραφεί οδηγώντας σε απώλεια νερού και καλίου από τα κύτταρα και σε μη αναστρέψιμη δρεπάνωση. Το ποσοστό αυτών των κυττάρων ποικίλλει στους ομοζυγώτες και δε σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου.

Η διάγνωση των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων στηρίζεται στην πρόκληση δρεπάνωσης σε συνθήκες μειωμένης τάσης οξυγόνου. Συνήθως η δρεπάνωση φαίνεται μικροσκοπικά όταν προσθέσουμε μια ουσία που δεσμεύει οξυγόνο όπως η metabisulfate. Πολλά εργαστήρια προτιμούν την πραγματοποίηση ενός test διαλυτότητας, το οποίο στηρίζεται στο γεγονός ότι η δεοξυαιμοσφαιρίνη S έχει μικρή διαλυτότητα σε υπέρτονα διαλύματα. Πολλές φορές, διάφορες ασταθείς αιμοσφαιρίνες δίνουν ψευδώς θετικά



αποτελέσματα στο test διαλυτότητας. Όταν λοιπόν τα test αυτά έχουν θετικό αποτέλεσμα, θα πρέπει να ακολουθεί ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών.

ΕΤΕΡΟΖΥΓΟΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Τα άτομα με ετερόζυγο μορφή της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας φέρουν ένα παθολογικό γονίδιο αιμοσφαιρίνης S και ένα φυσιολογικό. Τα άτομα αυτά έχουν 35-40% HbS και 55-60% HbA.

Οι ετεροζυγώτες έχουν ελάχιστα κλινικά προβλήματα και φυσιολογική διάρκεια ζωής. Τα ερυθρά τους αιμοσφαίρια απαιτούν πολύ χαμηλότερη μερική πίεση O_2 (PO_2) σε σχέση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια των ομοζυγωτών προκειμένου να υποστούν δρεπάνωση. Έτσι παρουσιάζουν δρεπανοκυτταρικές κρίσεις μόνο όταν γίνουν πολύ υποξικοί. Η μυελώδης μοίρα των νεφρών χαρακτηρίζεται από το υπέρτονο περιβάλλον της και εκεί μπορεί να γίνει δρεπάνωση. Σπληνικά έμφρακτα μπορεί να παρατηρηθούν. Λόγω του σχηματισμού εμφράκτων στο νεφρό μπορεί να παρατηρηθούν επεισόδια ανώδυνης αιματουρίας, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και ελάττωση της συμπυκνωτικής ικανότητας του νεφρού. Σπάνια παρατηρούνται διαταραχές από άλλα όργανα.

ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία αποτελεί ένα ετερόζυγο δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο στο οποίο συνυπάρχει η ετερόζυγη μορφή της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (Ss) και η ετερόζυγη μορφή της β θαλασσαιμίας (Bβ). Όταν δεν παράγονται καθόλου β αλυσίδες ($s\beta^0$) η κλινική εικόνα είναι παρόμοια της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Όταν παράγονται έστω και λίγες β αλυσίδες ($s\beta^+$) η κλινική εικόνα είναι ηπιότερη της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Σπληνομεγαλία παρατηρείται στο 70% των ασθενών. Στο περιφερικό αίμα παρατηρείται υποχρωμία, μικροκυττάρωση και στοχοκυττάρωση. Στην ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης το ποσοστό της HbS είναι 60-90% και της HbF 10-30%. Στη μορφή $s\beta^+$ η HbA είναι 10-30%, ενώ στη μορφή $s\beta^0$ δεν παράγεται καθόλου.



ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία φέρουν δύο παθολογικά γονίδια αιμοσφαιρίνης S, είναι δηλαδή ομοζυγώτες. Η αιμοσφαιρίνη αυτών των ασθενών περιλαμβάνει 2-20% HbF, ενώ το υπόλοιπο είναι HbS.

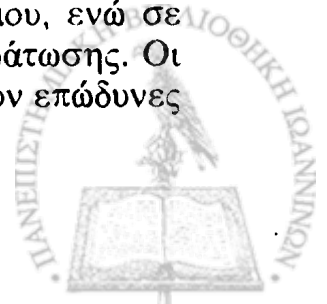
Οι κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή, αλλά και στον ίδιο ασθενή με την πάροδο του χρόνου. Οι περισσότεροι ασθενείς (περίπου 60%) έχουν ήπια νόσο και μπορούν να αντιμετωπίσουν μόνοι τους τις επώδυνες αποφρακτικές κρίσεις, ενώ ένα ποσοστό 15-20% των ασθενών εμφανίζουν σοβαρές κρίσεις, που πολλές φορές απαιτούν θεραπεία σε νοσοκομείο. Η συχνότητα των κρίσεων σχετίζεται αρνητικά με την επιβίωση.

Οι κύριοι παράγοντες που καθορίζουν τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων είναι το επίπεδο της HbF και η τιμή της αιμοσφαιρίνης. Έχει αποδειχθεί ότι η τιμή της HbF είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη συχνότητα και την ένταση των επώδυνων δρεπανοκυτταρικών κρίσεων, ενώ η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι ευθέως ανάλογη με την ένταση και συχνότητα των κρίσεων. Επιπλέον η οξείδωση και η αύξηση του 2,3-DPG μειώνουν τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο, οδηγώντας στην αύξηση της συγκέντρωσης της δεοξυαιμοσφαιρίνης, την αύξηση του πολυμερισμού της και τη δρεπάνωση. Αύξηση της συγκέντρωσης της δεοξυαιμοσφαιρίνης και δρεπάνωση συμβαίνει και όταν αφαιρεθεί νερό από το ερυθροκύτταρο, όπως συμβαίνει στο υπερτονικό περιβάλλον της μυελώδους μοίρας των νεφρών και σε αφυδάτωση. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια που έχουν HbS εμφανίζουν αυξημένη προσκολλητικότητα με το ενδοθήλιο των τριχοειδών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου που απαιτείται για τη διέλευση των ερυθροκυττάρων από τη μικροκυκλοφορία, οδηγώντας σε αύξηση του πολυμερισμού της αιμοσφαιρίνης και δρεπάνωση.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας δε γίνονται φανερές πριν την ηλικία των 6 μηνών, ηλικία στην οποία αντικαθίσταται η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη F από την παθολογική αιμοσφαιρίνη S. Η κλινική εικόνα της νόσου χαρακτηρίζεται από καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, επώδυνες κρίσεις, αιματολογικές διαταραχές και επιπλοκές από διάφορα όργανα.

Α. Επώδυνες κρίσεις Τα μικροαγγειακά έμφρακτα προκαλούν οξείες επώδυνες κρίσεις. Οι οξείες επώδυνες κρίσεις είναι το πιο συχνό σύμπτωμα που αναφέρουν οι ασθενείς. Η συχνότητα και βαρύτητα των επώδυνων κρίσεων ποικίλει πολύ, τόσο μεταξύ των διαφόρων ασθενών, όσο και στον ίδιο ασθενή στην πορεία του χρόνου. Σε κάποιους ασθενείς οι κρίσεις είναι συχνότερες όταν εκτίθενται στο κρύο, ίσως λόγω αγγειόσπασμου, ενώ σε άλλους οι κρίσεις είναι συχνότερες στη ζέστη, ίσως λόγω αφυδάτωσης. Οι λοιμώξεις, το σωματικό και ψυχικό stress μπορούν να προκαλέσουν επώδυνες



κρίσεις. Στην πλειονότητα πάντως των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται εκλυτικό αίτιο. Στο 50% των περιπτώσεων οι επώδυνες κρίσεις μπορεί να συνδυάζονται με πυρετό, λευκοκυττάρωση, ερυθρότητα αρθρώσεων και τοπική ευαισθησία από την αρχή. Κατά την πρόοδο της επώδυνης κρίσης όλοι σχεδόν οι ασθενείς αναπτύσσουν τα ανωτέρω. Η συγκέντρωση των δρεπανοκυττάρων είναι υψηλή στην αρχή της κρίσης και μειώνεται βαθμιαία στην πορεία της. Το 10% περίπου των ασθενών παρουσιάζει συχνά επώδυνες κρίσεις (πάνω από 20 κρίσεις κάθε έτος) και έχει μικρή επιβίωση. Ο πόνος εντοπίζεται συνήθως στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στην κοιλιακή χώρα, στο θώρακα, στα γόνατα, στα χέρια και στα πόδια. Ο πόνος μπορεί να είναι σφυγμώδης, νυγμώδης ή αμβλύς. Ο πιο ισχυρός πόνος προέρχεται από τα έμφρακτα των αγγείων του μυελού των οστών και πολλές φορές αναγκάζει τον ασθενή να λάβει ανταλγικές θέσεις, όπως ανύψωση του μέλους που πονά.

Τα παθοφυσιολογικά γεγονότα που οδηγούν στην ανάπτυξη της αίσθησης του πόνου δεν είναι απολύτως κατανοητά. Με τις ως τώρα γνώσεις φαίνεται ότι η απόφραξη των αγγείων από τα *in situ* δημιουργούμενα δρεπανοκύτταρα οδηγεί σε ισχαιμία ιστών και εμφραγματικές βλάβες, οι οποίες προκαλούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις αυξάνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος μέσω αλληλεπιδράσεων σε ενδοκρινικές οδούς και πυροδοτεί την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης, η οποία σε φλεγμονώδεις ιστούς προκαλεί περαιτέρω ιστική ισχαιμία, οδηγώντας σε φαύλο κύκλο. Λόγω της ιστικής καταστροφής απελευθερώνονται K^+ , H^+ , βραδυκίνη, ισταμίνη και κυτοκίνες. Τα ιόντα καλίου και υδρογόνου, η βραδυκίνη και η ισταμίνη διεγείρουν τους νευρικούς υποδοχείς της περιφέρειας, οι οποίοι στέλνουν ώσεις στον εγκεφαλικό φλοιό προκαλώντας το αίσθημα του πόνου. Από τις κυτοκίνες που εκλύονται, η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) είναι ενδογενές πυρογόνο που προκαλεί τον πυρετό, ενώ παράλληλα αυξάνει τη σύνθεση των προσταγλανδινών E_2 και I_2 οι οποίες επίσης διεγείρουν τους περιφερικούς νευρικούς υποδοχείς. Οι διεγερμένοι περιφερικοί υποδοχείς εκλύουν την ουσία P, η οποία διεγείρει περισσότερο τους υποδοχείς αυτούς. Παράλληλα, η ουσία P και η βραδυκίνη προκαλούν αγγειοδιαστολή και εξαγγείωση υγρών, οδηγώντας σε οίδημα και τοπική ευαισθησία. Η ισταμίνη που εκλύεται μπορεί να προκαλέσει κνησμό (Σχήμα 1).

Εκτός της διέγερσης των νευρικών ινών από τις ουσίες που αναφέρθηκαν και την πρόκληση πόνου, υπάρχουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα ουσίες που δρουν ανασταλτικά στο αίσθημα του πόνου. Οι ουσίες αυτές είναι η εγκεφαλίνη, η σεροτονίνη, η β-ενδορφίνη και η δυνορφίνη. Έτσι, σε συγκεκριμένο ασθενή, η ισορροπία αυτών των ουσιών καθορίζει τη σοβαρότητα του πόνου ως ένα βαθμό.

Οι επώδυνες κρίσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, ανάλογα με την εντόπιση τους, δίνουν χαρακτηριστικές κλινικές εικόνες:



1.Οξύ θωρακικό σύνδρομο Η κλινική του εικόνα περιλαμβάνει θωρακικό πόνο, πυρετό, δύσπνοια, υποξία, πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος και μείωση της τιμής της αιμοσφαιρίνης. Τα αίτια του οξέος θωρακικού συνδρόμου μπορεί να είναι έμφρακτα πλευρών ή στέρνου, πνευμονικά έμφρακτα από *in situ* δρεπάνωση ή πνευμονική εμβολή. Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακος, καλλιέργειες πτυέλων και αίματος, μέτρηση αερίων αίματος, σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης και έλεγχο των κάτω άκρων για θρομβοφλεβίτιδα. Στο περιφερικό αίμα ασθενών με πνευμονικά έμφρακτα λόγω δρεπάνωσης ανευρίσκονται φυσαλιδώδη κύτταρα. Αν συμβούν πολλά επεισόδια δρεπάνωσης στους πνεύμονες και αναπτυχθούν πολλά μικροέμφρακτα, υπάρχει πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης. Η πνευμονική υπέρταση και η χρόνια πνευμονική νόσος λόγω δρεπάνωσης και εμφράκτων, μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε αιφνίδιο θάνατο.

2.Σύνδρομο δεξιού άνω τεταρτημορίου της κοιλιάς Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία που έχουν αυτό το σύνδρομο εμφανίζουν πόνο στο άνω δεξιό τεταρτημόριο της κοιλιάς. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει μεταξύ επώδυνης κρίσης της νόσου, χολοκυστίτιδας, οξείας απολυματοποίησης ήπατος και ηπατικής κρίσης. Η απολυματοποίηση χαρακτηρίζεται από διόγκωση του ήπατος και πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης χωρίς διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Ο μηχανισμός της φαίνεται ότι περιλαμβάνει απολυματοποίηση δρεπανοκυττάρων μέσα στα κολποειδή του ήπατος. Η ηπατική κρίση λέγεται και δρεπανοκυτταρική ενδοηπατική χολόσταση. Χαρακτηρίζεται από οξεία έναρξη πόνου, προοδευτική διόγκωση του ήπατος, αύξηση της χολερυθρίνης (κυρίως της έμμεσης), αύξηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT). Τα ηπατικά ένζυμα αυξάνονται.

3.Πριαπισμός Ο πριαπισμός μπορεί να είναι οξύς ή χρόνιος και εμφανίζεται όταν τα σπυραγγώδη σώματα του πέους αποφράσσονται από δρεπανοκύτταρα και έτσι διακόπτεται η παροχέτευση αίματος από τα σπυραγγώδη σώματα.

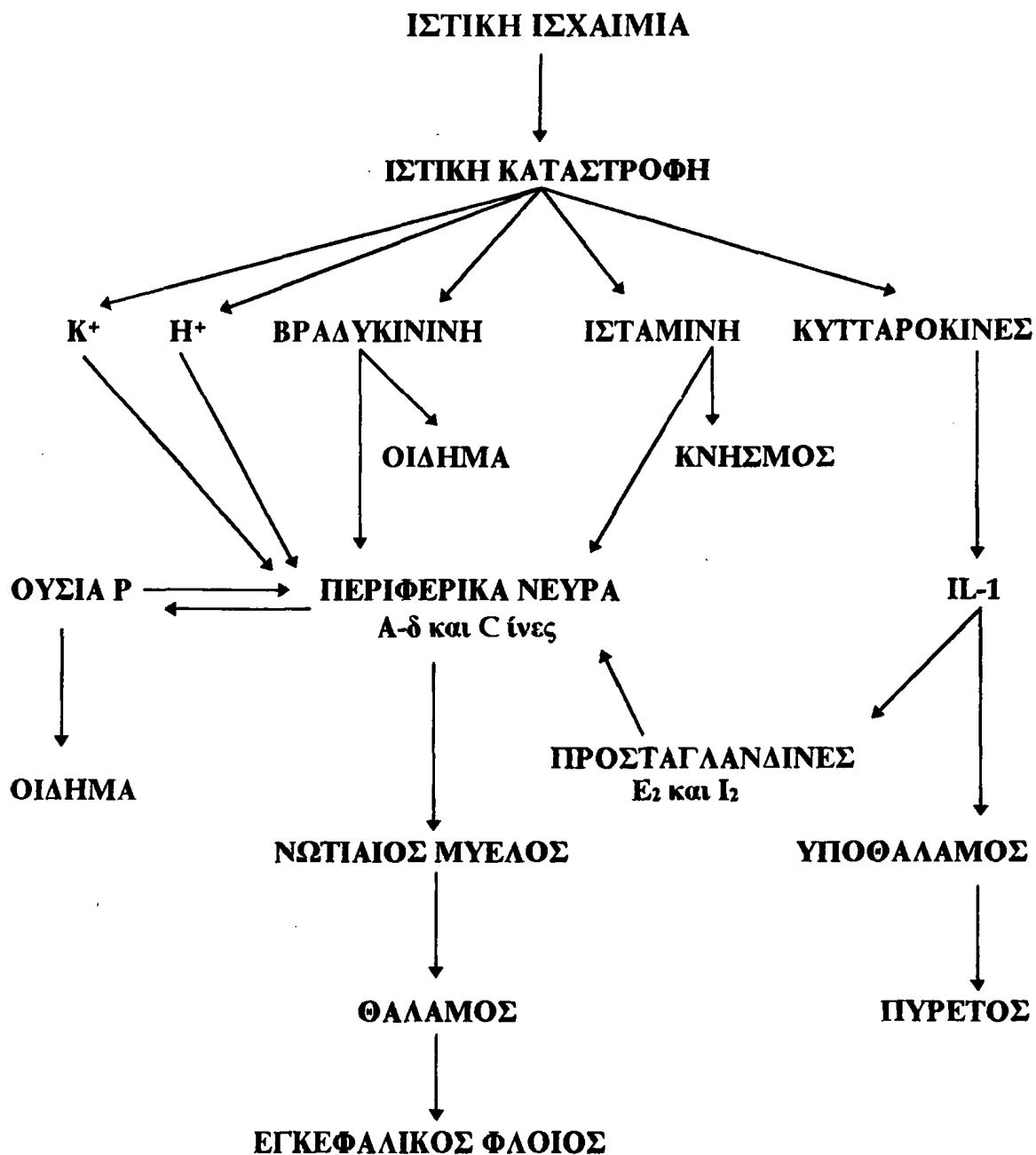
4.Σύνδρομο χεριών- ποδιών Εμφανίζεται οξέως σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 2 ετών. Χαρακτηρίζεται από οξεία επώδυνη εξοίδηση ενός ή περισσοτέρων άκρων. Πυρετός και λευκοκυττάρωση μπορεί να συνυπάρχουν. Συνήθως η κρίση υποχωρεί σε μια εβδομάδα. Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται από οστεομυελίτιδα.

5.Απολυματοποίηση σπληνός Εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας 5 μηνών έως 2 ετών. Χαρακτηρίζεται από σπληνομεγαλία και πτώση της αιμοσφαιρίνης. Τα επεισόδια έχουν την τάση να επαναλαμβάνονται και μπορεί να είναι θανάσιμα. Στις ηλικίες 5-6 ετών ο σπλήνας υφίσταται ίνωση και ο κίνδυνος απολυματοποίησης μειώνεται. Η απολυματοποίηση του σπλήνα σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία σηψαιμίας από στρεπτόκοκκο της πνευμονίας και αιμόφιλο της ινφλουέντζας. Τελικά οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική

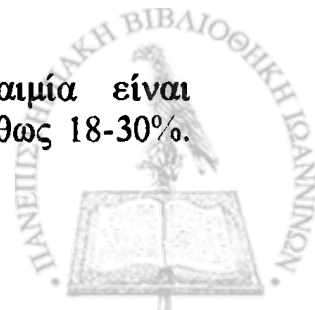


αναιμία υφίστανται αυτοσπληνεκτομή από τα συνεχή μικροέμφρακτα, που οδηγούν σε ίνωση και νέκρωση του σπλήνα.

Σχήμα 1. Παθοφυσιολογία των επώδυνων κρίσεων



β.Αιματολογικές διαταραχές Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία. Ο αιματοκρίτης είναι συνήθως 18-30%.



Τα ΔΕΚ είναι αυξημένα (6,3-20%). Η ύπαρξη φυσιολογικού MCV παρά τον αυξημένο αριθμό ΔΕΚ αναφέρεται και ως σχετική μικροκυττάρωση. Τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια είναι αυξημένα λόγω της διέγερσης του μυελού των οστών που οφείλεται στη χρόνια αιμόλυση και ειδικά για τα αιμοπετάλια, λόγω της αυτοσπληνεκτομής, αφού ο σπλήνας είναι φυσιολογικά αποθήκη αιμοπεταλίων.

Παρά τη χρόνια αιμόλυση που είναι χαρακτηριστική της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, μπορεί να παρατηρηθούν και υπεραιμολυτικές κρίσεις, που χαρακτηρίζονται από πτώση του αιματοκρίτη, αύξηση των ΔΕΚ, αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης και της LDH. Οι υπεραιμολυτικές κρίσεις μπορεί να οφείλονται σε λοίμωξη (π.χ. μυκόπλασμα πνευμονίας), συνύπαρξη ανεπάρκειας G6PD και λήψης οξειδωτικών παραγόντων ή αντίδραση αιμολυτική σε μετάγγιση. Υπεραιμολυτική κρίση μπορεί να αναπτυχθεί και κατά τη διάρκεια των επώδυνων κρίσεων.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι οι απλαστικές κρίσεις, οι οποίες οφείλονται κυρίως σε βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις. Οι πιο σημαντικές λοιμώξεις που προκαλούν απλαστική αναιμία είναι οι λοιμώξεις από ιού Parvo.

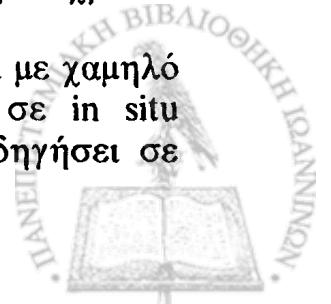
Μεγαλοβλαστική κρίση μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με έλλειψη φυλλικού οξέος. Σιδηροπενική αναιμία μπορεί να αναπτυχθεί ειδικά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που αρνούνται να μεταγγισθούν και δε λαμβάνουν σίδηρο.

Η χρόνια αναιμία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι πολύ καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Η HbS έχει μειωμένη συγγένεια με το οξυγόνο και έτσι αποδίδει οξυγόνο στους ιστούς παρά το χαμηλό αιματοκρίτη. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι οι ασθενείς με χαμηλό αιματοκρίτη εμφανίζουν σπανιότερα επώδυνες κρίσεις. Φαίνεται ότι η μείωση του ιξώδους με την πτώση του αιματοκρίτη κάνει πιο δύσκολη την απόφραξη των αγγείων.

γ.Επιπλοκές από τα διάφορα όργανα Όλα τα όργανα του σώματος επηρεάζονται από τα μικρο- και μακροέμφρακτα που σχηματίζονται στη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Στην ενηλικίωση υπάρχουν συνήθως στοιχεία ανατομικής και λειτουργικής βλάβης οργάνων. Πιο συχνά βλάβη παρατηρείται στους πνεύμονες, νεφρούς, ήπαρ, σκελετό και δέρμα.

1.Καρδιοπνευμονικές επιπλοκές Εκτός από όσα αναφέρθηκαν στο οξύ θωρακικό σύνδρομο, μπορεί να παρατηρηθεί συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις στην πνευμονική κυκλοφορία, που οδηγούν σε ελάττωση της PO₂ του αρτηριακού αίματος. Λόγω της υπερδυναμικής κυκλοφορίας που αναπτύσσεται παρατηρείται από την καρδιά συστολικό φύσημα εξώθησης. Σπάνια παρατηρείται δρεπάνωση και απόφραξη αγγείων στο μυοκάρδιο, ίσως λόγω του πολύ μικρού χρόνου παραμονής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο μυοκάρδιο.

2.Επιπλοκές από το ουρογεννητικό σύστημα Το υπέρτονο και με χαμηλό pH περιβάλλον της μυελώδους μοίρας των νεφρών οδηγεί σε in situ δρεπάνωση και ανάπτυξη μικροεμφράκτων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε



αιματοουρία και ελάττωση της συμπεκνωτικής ικανότητας των νεφρών. Η αιματοουρία μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενική αναιμία. Το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ μπορεί να βοηθήσει. Η ελάττωση της συμπεκνωτικής ικανότητας των νεφρών μπορεί να οδηγήσει σε πολυουρία και αφυδάτωση. Υπερουριχαιμία μπορεί να ανευρεθεί, σπάνια όμως είναι μεγάλη και δεν αναπτύσσεται συχνά ουρική αρθρίτιδα. Νεφρωτικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αναπτυχθούν, χωρίς να είναι καλά ξεκαθαρισμένη η παθογένεια τους.

Στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία παρατηρείται επιβράδυνση της σεξουαλικής ωρίμανσης.

3. *Επιπλοκές από ήπαρ - χοληφόρα* Οι κυριότερες επιπλοκές από το ήπαρ έχουν ήδη αναφερθεί στο σύνδρομο άνω δεξιού τεταρτημορίου της κοιλιάς. Αν τα ηπατικά έμφρακτα επιμολυνθούν, μπορεί να αναπτυχθεί ηπατικό απόστημα. Ίκτερος υπάρχει συνήθως λόγω της αιμόλυσης και μπορεί να σχηματισθούν χολόλιθοι. Χολοκυστεκτομή απαιτείται μόνο όταν η χολολιθίαση προκαλέσει συμπτώματα.

4. *Σκελετικές επιπλοκές* Οστικές ανωμαλίες λόγω επέκτασης του μυελού των οστών μπορεί να παρατηρηθούν. Οι περιοχές των οστικών εμφράκτων έχουν ακτινολογικές εικόνες που χαρακτηρίζονται από αύξηση της οστικής πυκνότητας. Οι αμφίκοιλοι σπόνδυλοι είναι χαρακτηριστικοί της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Τα οστικά έμφρακτα συχνά επιμολύνονται από *Salmonella typhi* δημιουργώντας εστίες οστεομυελίτιδας. Άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου και του βραχιόνιου οστού μπορεί να αναπτυχθεί και να οδηγήσει σε αναπηρία. Ασθενικό σώμα, επιμηκυσμένα άκρα και ανισοδακτυλία μπορεί να παρατηρηθούν στη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

5. *Δερματικές επιπλοκές* Χρόνια έλκη στα κάτω άκρα μπορεί να αναπτυχθούν κατά την πορεία της νόσου. Τα έλκη είναι πιο συχνά όσο πιο βαριά είναι η αναιμία. Η συνήθης εντόπιση των ελκών είναι στην περιοχή της ποδοκνημικής άρθρωσης, λόγω της βαρύτητας. Αντισηψία και ανύψωση του κάτω άκρου είναι τα πρώτα θεραπευτικά μέτρα που πρέπει να ληφθούν. Αν αυτά αποτύχουν, μεταγγίσεις αίματος και στη συνέχεια μεταμόσχευση δέρματος μπορούν να θεραπεύσουν τα έλκη.

6. *Οφθαλμολογικές επιπλοκές* Έμφρακτα στον αμφιβληστροειδή, αρτηριο-φλεβικές ανωμαλίες, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, αμφιβληστροειδίτιδα και αιμορραγίες μπορεί να παρατηρηθούν.

7. *Νευρολογικές επιπλοκές* Θρόμβωση σε εγκεφαλικά αγγεία είναι η κύρια εκδήλωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Υπαραχνοειδείς αιμορραγίες μπορεί να παρατηρηθούν, όπως επίσης μικροανευρύσματα και εγκεφαλικές αιμορραγίες. Το 25% των ασθενών εμφανίζει κάποια επιπλοκή από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ειδικά εδώ φαίνεται πως οι θρομβώσεις αφορούν κύριως τα μεγάλα αγγεία και όχι τα μικρά. Τα εγκεφαλικά έμφρακτα αντιμετωπίζονται με μεταγγίσεις αίματος (αφαιμαξομεταγγίσεις στα παιδιά) και τα ανευρύσματα με χειρουργική επέμβαση.



ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το πιο σημαντικό βήμα στη θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι η κατανόηση της παθογένειας της δρεπάνωσης. Πολλοί παράγοντες που αυξάνουν την HbF και εμποδίζουν τη δρεπάνωση, βρίσκονται υπό μελέτη. Η υδροξυουρία και η ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη είναι δύο τέτοιοι παράγοντες.

Η υποστηρικτική και προφυλακτική θεραπεία είναι πολύ σημαντική. Είναι σημαντικό να διαγιγνώσκονται άμεσα οι λοιμώξεις και να χορηγείται γρήγορα η κατάλληλη για κάθε περίπτωση θεραπεία με αντιβιοτικά. Προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης σε παιδιά και ο εμβολιασμός προφυλάσσουν από λοιμώξεις με πνευμονιόκοκκο.

Η χορήγηση φυλλικού οξέος από του στόματος καθημερινά, προφυλάσσει από την ανάπτυξη μεγαλοβλαστικής αναιμίας, καλύπτοντας τις αυξημένες απαιτήσεις σε φυλλικό οξύ αυτών των ασθενών.

Οι επώδυνες κρίσεις αντιμετωπίζονται με αναλγητικά και ενυδάτωση. Τα αναλγητικά που χορηγούνται διακρίνονται σε ναρκωτικά αναλγητικά όπως μορφίνη και μεπεριδίνη που δρουν κεντρικά και σε μη-ναρκωτικά αναλγητικά όπως η ιβουπροφένη που δρουν στην περιφέρεια. Αν συνυπάρχει και υποξία, η χορήγηση οξυγόνου βοηθά.

Οι μεταγγίσεις αίματος δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Οι αφαιμαξομεταγγίσεις προστατεύουν τον ασθενή από αποφράξεις αγγείων, αντικαθιστώντας μεγάλο μέρος των ερυθρών αιμοσφαιρίων του ασθενή από υγιή ερυθρά αιμοσφαίρια. Μεταγγίσεις αίματος γίνονται όταν ο ασθενής πρέπει να χειρουργηθεί, σε περιπτώσεις εγκεφαλικού εμφράκτου, σε σοβαρή ηπατική κρίση ή ενδοηπατική χολόσταση με χολερυθρίνη περισσότερο από 50mg/dl, σε πριαπισμό, σε περιπτώσεις κήσης και σε έλκη κάτω άκρων.

Σήμερα συνιστάται η μεταμόσχευση μυελού των οστών σε συνεχείς κρίσεις, σε εγκεφαλικά επεισόδια και σε πριαπισμό.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η κλινική πορεία της νόσου ποικίλει σημαντικά. Κατά τα τελευταία χρόνια η θνητότητα από τη νόσο έχει μειωθεί σημαντικά. Τα επίπεδα της HbF επηρεάζουν την πορεία της νόσου αλλά δεν έχουν προγνωστική αξία. Έθνικές διαφορές στην πρόγνωση έχουν αναφερθεί.



ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ

Οι θαλασσαιμίες αποτελούν μια ομάδα συγγενών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη σύνθεση μιας ή περισσότερων από τις αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης. Λόγω της ελαττωμένης παραγωγής αιμοσφαιρίνης τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι μικρά έχουν υποχρωμία και ο χρόνος ζωής τους είναι μειωμένος λόγω της αιμόλυσης. Οι θαλασσαιμίες αποτελούν ποσοτικές διαταραχές της αιμοσφαιρίνης. Οι αλυσίδες που παράγονται έχουν φυσιολογική δομή.

α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ

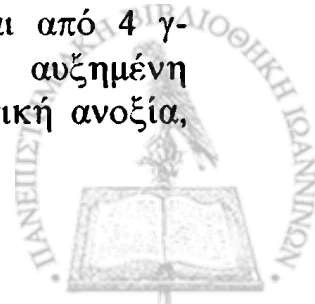
Οι α-θαλασσαιμίες χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη σύνθεση των α-αλυσίδων. Η σύνθεση των α-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης ελέγχεται, φυσιολογικά, από 4 γονίδια (δύο γονίδια σε κάθε χρωμόσωμα 16). Στις α-θαλασσαιμίες ένα ή περισσότερα από τα γονίδια αυτά υφίστανται μετάλλαξη με αποτέλεσμα να μην εκφράζονται. Η κλινική εικόνα της νόσου εξαρτάται από τον αριθμό των γονιδίων που εκφράζονται και συνεπώς από τον αριθμό των α-αλυσίδων που παράγονται.

Στην κατάσταση του σιωπηλού φορέα ή ετερόζυγο α-θαλασσαιμία εκφράζονται 3 από τα 4 γονίδια (α-/αα). Οι ασθενείς δεν έχουν καθόλου συμπτώματα, ενώ δεν υπάρχουν ούτε αιματολογικές ανωμαλίες.

Στην ελάσσονα α-θαλασσαιμία εκφράζονται 2 από τα 4 γονίδια. Μπορούμε να διακρίνουμε την ομόζυγη α-θαλασσαιμία 2 (α-/α-) και την ετερόζυγο α-θαλασσαιμία 1 (αα/--). Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ήπια αναιμία και ήπια αιμόλυση. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια χαρακτηρίζονται από μικρή υποχρωμία και μικροκυττάρωση.

Στην αιμοσφαιρινοπάθεια Η εκφράζεται 1 από τα 4 γονίδια (α/--). Η μεγάλη έλλειψη α-αλυσίδων οδηγεί σε υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, με αιμοσφαιρίνη 7-10 gr/dl, στοχοκύτταρα και σωμάτια Heinz. Η αιμοσφαιρίνη Α μειώνεται (60-70%) ενώ το υπόλοιπο της αιμοσφαιρίνης (30%) είναι κατά κύριο λόγο αιμοσφαιρίνη Η, η οποία αποτελείται από 4 β-αλυσίδες. Ίσως παρατηρηθεί σπληνομεγαλία. Συνήθως δεν απαιτούνται μεταγγίσεις αίματος.

Η βαρύτερη α-θαλασσαιμία είναι η ομόζυγη α-θαλασσαιμία (--/--). Η κατάσταση δεν είναι συμβατή με τη ζωή. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από τον εμβρυικό ύδρωπα και τον ενδομήτριο θάνατο. Η έλλειψη των α-αλυσίδων είναι πλήρης και οι μόνες αιμοσφαιρίνες που ανευρίσκονται είναι η αιμοσφαιρίνη Η και η αιμοσφαιρίνη Barts που αποτελείται από 4 γ-αλυσίδες. Η αιμοσφαιρίνη Barts χαρακτηρίζεται από πολύ αυξημένη συγγένεια για το οξυγόνο. Έτσι αναπτύσσεται στο έμβρυο ιστική ανοξία,



συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μαζικός ασκίτης, οίδημα και θάνατος (εμβρυικός ύδρωπας). Χαρακτηριστικό της νόσου είναι επίσης η ανεύρεση εμπύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αυξημένο αριθμό.

Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ

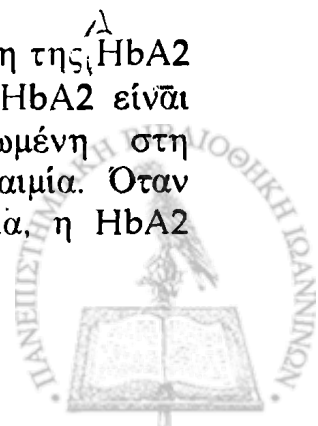
Οι β-θαλασσαιμίες χαρακτηρίζονται από ελάττωση της σύνθεσης των β-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Η σύνθεση των β-αλυσίδων ελέγχεται από 2 γονίδια τα οποία βρίσκονται στα χρωμοσώματα 11 και προέρχονται ένα από κάθε γονέα. Μετάλλαξη σε ένα από τα γονίδια οδηγεί σε αναστολή της έκφρασής του και τη δημιουργία ελάσσονος β-θαλασσαιμίας. Το ελαττωματικό γονίδιο μεταφέρεται στους απογόνους σύμφωνα με τους νόμους του Mendel. Αν κάποιος κληρονομήσει από τους γονείς του 2 ελαττωματικά γονίδια, εμφανίζει την ομόζυγο μορφή της β-θαλασσαιμίας (αναιμία Cooley), η κλινική εικόνα της οποίας είναι πιο βαριά. Σε όλες τις μορφές β-θαλασσαιμίας παρατηρείται ελάττωση της παραγωγής των β-αλυσίδων και περίσσεια των α. Ως αποτέλεσμα έχουμε αναποτελεσματική ερυθροποίηση και αιμόλυση σε διάφορους βαθμούς.

Α. ΕΛΑΣΣΩΝ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΜΙΑ (Ετερόζυγη β-θαλασσαιμία)

Είναι συχνά απαντώμενη νόσος, σπάνια όμως εμφανίζει σημαντικές κλινικές εκδηλώσεις. Η αναιμία, όταν υπάρχει, είναι ήπια. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι μικρότερα από τα φυσιολογικά (MCV μικρότερος του φυσιολογικού κατά 15% περίπου). Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένος κατά 10-15%, γι' αυτό και η αναιμία είναι συνήθως ήπια. Το 20% περίπου των ασθενών εμφανίζουν μικρή σπληνομεγαλία. Σε κάποιους ασθενείς παρατηρείται και ίκτερος, ειδικά αν συνυπάρχει σύνδρομο Gilbert.

Η νόσος πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί κυρίως από τη σιδηροπενική αναιμία. Σε σύγκριση με τη σιδηροπενική αναιμία, η ελάσσων β-θαλασσαιμία παρουσιάζεται με μεγαλύτερη μικροκυττάρωση για ίδιο αιματοκρίτη. Ο MCH είναι φυσιολογικός. Στο αίμα ασθενών με ελάσσων β-θαλασσαιμία μπορεί να βρεθούν στοχοκύτταρα, βασεόφιλη στίξη ερυθρών καθώς και κύτταρα με σχήμα πούρου. Τα δικτυοερυθροκύτταρα είναι φυσιολογικά. Ο σίδηρος ορού είναι φυσιολογικός εκτός αν συνυπάρχει σιδηροπενική αναιμία. Ο χρόνος ζωής των ερυθρών είναι λίγο ελαττωμένος.

Στην ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης παρατηρείται αύξηση της HbA2 σε επίπεδα 5% και μικρή αύξηση της HbF. Η αύξηση της HbA2 είναι χρήσιμο διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο, αφού είναι μειωμένη στη σιδηροπενική αναιμία, αλλά και στην ελάσσων β-θαλασσαιμία. Όταν συνυπάρχει ελάσσων β-θαλασσαιμία και σιδηροπενική αναιμία, η HbA2 είναι φυσιολογική.



Θεραπεία δε χρειάζεται. Πρέπει όμως οι ασθενείς να ενημερώνονται για την πιθανότητα γέννησης παιδιού με ελάσσονα ή μείζονα θαλασσαιμία.

B. ANAΙΜΙΑ COOLEY (Ομόζυγη β-θαλασσαιμία)

Στην ομόζυγο μορφή της β-θαλασσαιμίας, παρατηρείται μεγάλη ελάττωση της παραγωγής των β-αλυσίδων και μεγάλη περίσσεια των α. Οι α-αλυσίδες που μένουν ελεύθερες στο εσωτερικό των ερυθροβλαστών, σχηματίζουν συσσωματώματα και καθιζάνουν. Οι καθιζήσεις αυτές επηρεάζουν τη διαβατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροβλαστών και οδηγούν σε παγίδευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων από μακροφάγα του μονοκυτταρικού-φαγοκυτταρικού συστήματος και καταστροφή τους. Έτσι η ομόζυγη β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από ενδομυελική καταστροφή των ερυθροειδών κυττάρων και μείωση της διάρκειας παραμονής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία. Ο χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων μειώνεται στις 20 ημέρες. Εμφανίζουν δηλαδή οι ασθενείς αναποτελεσματική ερυθροποίηση και περιφερική αιμόλυση. Η ελάττωση αυτή των ερυθρών αιμοσφαιρίων οδηγεί σε έντονη διέγερση της ερυθροποίησης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη διεύρυνση του μυελού των οστών και την εξωμυελική αιμοποίηση στο ήπαρ και το σπλήνα.

Οι ασθενείς που έχουν ομόζυγο β θαλασσαιμία μπορούν να διακριθούν σε δύο ομάδες, ανάλογα με τις ανάγκες που παρουσιάζουν για αίμα. Οι ασθενείς με ενδιάμεση β-θαλασσαιμία μπορούν να ζήσουν χωρίς μεταγγίσεις αίματος, ενώ αυτοί με μείζονα θαλασσαιμία εξαρτώνται απολύτως από τις μεταγγίσεις.

1. Ενδιάμεση β-θαλασσαιμία Οι ασθενείς αυτοί καταφέρνουν να διατηρούν ένα επίπεδο αιμοσφαιρίνης 6-7gr/dl χωρίς μεταγγίσεις και έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους έχοντες μείζονα β θαλασσαιμία. Οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγάλα ποσά HbA₂, σημαντικά ποσά HbF και ποικίλα ποσά HbA. Συχνά παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση του σιδήρου στον οργανισμό και δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση, λόγω της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το πεπτικό σύστημα. Η αιμοχρωμάτωση μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές των ενδοκρινών αδένων και της καρδιάς. Λόγω της διεύρυνσης του μυελού των οστών εμφανίζεται οστεοπόρωση και μορφή αρθρίτιδας. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί συμπίεση του νωτιαίου μυελού και παραπληγία λόγω διεύρυνσης του μυελού των σπονδύλων και δημιουργία εξωμυελικής αιμόλυσης. Με τοπική ακτινοβολία μπορεί να αποφευχθεί αυτή η κατάσταση. Αν παρατηρηθεί υπερσπληνισμός απαιτείται σπληνεκτομή. Οι μεταγγίσεις αίματος, αν και δεν είναι απολύτως αναγκαίες, μπορεί να προφυλάξουν τον ασθενή από τις δυσάρεστες αυτές καταστάσεις.

Από γενετικής άποψης, η ενδιάμεση θαλασσαιμία οφείλεται σε διάφορες διαταραχές των γονιδίων που ελέγχουν τη σύνθεση των β-αλυσίδων, με αποτέλεσμα τη μείωση της έκφρασης των γονιδίων κατά 50-100%.



2. Μείζων β θαλασσαιμία Η μείζων θαλασσαιμία αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή συγγενούς αιμολυτικής αναιμίας. Κατά τη γέννηση οι ασθενείς έχουν φυσιολογική αιματολογική εικόνα. Η παραγωγή των γ-αλυσίδων και η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης F γίνονται φυσιολογικά. Τα πρώτα σημεία της νόσου εμφανίζονται μεταξύ 6ου και 9ου μήνα της ζωής, όταν μειώνεται η σύνθεση των γ-αλυσίδων. Οι ασθενείς δεν μπορούν να παράγουν αλυσίδες β και αιμοσφαιρίνη A, οπότε εμφανίζεται σοβαρή αναιμία. Το βρέφος εμφανίζει ωχρότητα, ελαττωμένη ανάπτυξη και εκσεσημασμένη ηπατοσπληνομεγαλία. Η αιμοσφαιρίνη μπορεί να είναι 3-6 gr/dl και ο αιματοκρίτης κάτω από 20%. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια χαρακτηρίζονται από σοβαρή μικροκυττάρωση, υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, ενώ στοχοκύτταρα, δακρυκύτταρα, σπασμένα ερυθρά και κύτταρα με σχήμα πύρου ανευρίσκονται. Νορμοβλάστες ανευρίσκονται συχνά, ειδικά σε ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή. Η ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης δείχνει έλλειψη ή χαμηλή HbA, πολύ αυξημένη HbF (εως 90%) και HbA2 συχνά αυξημένη (+10%). Έλεγχος των γονέων αποδεικνύει πως και οι δύο έχουν την ετεροζυγώδη μορφή της β-θαλασσαιμίας. Όταν ο ένας από τους δύο γονείς είναι υγιής δεν υπάρχει πιθανότητα γέννησης παιδιού με μείζων θαλασσαιμία, εκτός αν είναι σιωπηλός φορέας της νόσου, ο οποίος ίσως να μην αναγνωρίζεται ούτε με μεθόδους DNA.

Πριν την εφαρμογή των μεταγγίσεων αίματος, οι ασθενείς αυτοί πέθαιναν συχνά μέχρι την ηλικία των 3 ετών, ενώ κανείς δεν επιβίωνε μέχρι την ενηλικίωση. Με τη σωστή εφαρμογή μεταγγίσεων και αποσιδήρωσης, οι ασθενείς αυτοί μπορούν σήμερα να ζήσουν φυσιολογική ζωή. Αν οι μεταγγίσεις γίνονται λιγότερο συχνά απ'ότι πρέπει, οι ασθενείς εμφανίζουν κάποια στίγματα της νόσου όπως οστικές ανωμαλίες, ηπατοσπληνομεγαλία, υπερσπληνισμό και διαταραχές της ανάπτυξης. Αν η αποσιδήρωση δεν γίνεται σωστά εμφανίζεται υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο (αιμοχρωμάτωση).

Χαρακτηριστικές οστικές διαταραχές είναι η οστεοπόρωση, τα παθολογικά κατάγματα καθώς και μορφολογικές ανωμαλίες των ζυγωματικών και των οστών του θόλου του κρανίου. Οι ανωμαλίες αυτές οφείλονται στη διεύρυνση του μυελού των οστών και εμφανίζονται εντονότερα στους ασθενείς που δε μεταγγίζονται. Η διεύρυνση του μυελού των οστών μπορεί να οδηγήσει και σε μορφολογικές διαταραχές των σπονδύλων, συμπίεση του νωτιαίου μυελού και νευρολογικές διαταραχές.

Οι μεταγγίσεις αίματος πρέπει να συνδυάζονται με αποσιδήρωση για να αποφευχθεί η υπερφόρτωση με σίδηρο. Η ικανότητα του ανθρώπινου οργανισμού να αποβάλλει σίδηρο είναι πολύ περιορισμένη. Κάθε μονάδα αίματος που λαμβάνει ένας ασθενής, του δίνει περίπου 200mg σίδηρο. Ακόμη και χωρίς μεταγγίσεις αίματος όμως μπορεί να αναπτυχθεί αιμοχρωμάτωση, αφού οι ασθενείς έχουν αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από το πεπτικό σύστημα. Ο αυξημένος σίδηρος εναποτίθεται σε όλα σχεδόν τα όργανα. Οι ιστοί

αντιδρούν με την παραγωγή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης. Η αύξηση του σιδήρου στα κύτταρα του οργανισμού οδηγεί σε καταστροφή των μεμβρανών του κυττάρου, απελευθέρωση λυσοσωματικών ενζύμων, καταστροφή του κυττάρου και απελευθέρωση σιδήρου, οδηγώντας έτσι στη δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση. Τα όργανα που επηρεάζονται κατά κύριο λόγο, είναι το ήπαρ, οι ενδοκρινείς αδένες και η καρδιά.

Το ήπαρ των θαλασσαιμικών είναι διογκωμένο και τα ηπατικά ένζυμα αυξημένα 2-4 φορές. Η βιοψία ήπατος μπορεί να δείξει ίνωση ή και κίρρωση. Παρά τα εργαστηριακά αυτά ευρήματα όμως, η ηπατική λειτουργία διατηρείται ικανοποιητική.

Οι ενδοκρινείς αδένες των θαλασσαιμικών δυσλειτουργούν, η αιτιολογία όμως παραμένει άγνωστη. Η σωματική τους ανάπτυξη είναι ελαττωμένη. Πολύ συχνά υπάρχει πρωτοπαθής υπογοναδισμός. Σακχαρώδης διαβήτης, υποθυρεοειδισμός και σπάνια υπερθυρεοειδισμός μπορεί να βρεθούν.

Τα καρδιακά κύτταρα των θαλασσαιμικών φέρουν αυξημένο αριθμό υποδοχέων τρανσφερρίνης. Από την καρδιά των θαλασσαιμικών μπορεί να βρεθεί περικαρδίτιδα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες. Η περικαρδίτιδα εμφανίζεται με επαναλαμβανόμενες προσβολές που διαρκούν 4-7 ημέρες και αυτοπεριορίζονται. Η αντιμετώπισή τους συνίσταται σε ανάπαυση, χορήγηση ασπιρίνης ή άλλων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων όπως η ινδομεθακίνη. Σπάνια αναπτύσσεται συμπιεστική περικαρδίτιδα, οπότε απαιτείται περικαρδιεκτομή.

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί όψιμη επιπλοκή της νόσου και οφείλεται στην υπερφόρτωση με σίδηρο. Η κατάσταση είναι σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο του ασθενή σε διάστημα ενός έτους από την εμφάνιση της ανεπάρκειας. Η αντιμετώπιση γίνεται με τη χορήγηση διγοξίνης, διουρητικών και αγγειοδιασταλτικών.

Οι αρρυθμίες είναι συχνές, ιδίως σε ασθενείς που έχουν λάβει περισσότερες από 150 μονάδες αίματος. Έκτακτες κοιλιακές συστολές και κοιλιακή ταχυκαρδία είναι συχνές και μπορεί να είναι η αιτία θανάτου αυτών των ασθενών.

Οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία μετά από λοίμωξη από ιούς Parvo είναι δυνατό να εμφανίσουν κρίσεις απλαστικής αναιμίας. Συχνές είναι οι λοιμώξεις από Υερσίνια, διότι οι μικροοργανισμοί αυτοί αναπτύσσονται εύκολα σε περιβάλλον πλούσιο σε σίδηρο.

Η θεραπεία της μείζονος β-θαλασσαιμίας περιλαμβάνει την προληπτική αγωγή, την προγεννητική διάγνωση, τη συμπτωματική αγωγή με μεταγγίσεις αίματος και αποσιδήρωση και τη ριζική θεραπεία με μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Η προληπτική αγωγή περιλαμβάνει την αναγνώριση των ετερόζυγων μορφών της νόσου (των φορέων δηλαδή της β-θαλασσαιμίας) και την ενημέρωσή τους για τους κινδύνους που έχουν, δύο φορές να αποκτήσουν παιδιά με τη μείζονα μορφή της β-θαλασσαιμίας. Όταν δύο φορές της μείζονος θαλασσαιμίας αποφασίσουν να αποκτήσουν παιδιά, είναι



απαραίτητο να γίνει προγεννητικός έλεγχος στο έμβρυο. Η αναγνώριση των φορέων της νόσου γίνεται με τη μέτρηση της ποσότητας της αιμοσφαιρίνης A2 και των ερυθροκυτταρικών δεικτών. Η προγεννητική διάγνωση γίνεται σε περιπτώσεις που και οι δύο γονείς είναι φορείς της β-θαλασσαιμίας. Η προγεννητική διάγνωση γίνεται με έλεγχο του DNA κυττάρων του εμβρύου. Τα κύτταρα που χρησιμοποιούνται βρίσκονται στο αμνιακό υγρό και λαμβάνονται με αναρρόφηση αμνιακού υγρού κατά τη 14η εβδομάδα της κύησης. Ο κίνδυνος διακοπής της κύησης μετά την εξέταση αυτή υπολογίζεται σε 1%. Η προγεννητική διάγνωση μπορεί να γίνει ακόμη νωρίτερα κατά τη 10η εβδομάδα της κύησης, αν χρησιμοποιηθούν κύτταρα από βιοψία χοριακής λάχνης. Οι κίνδυνοι για διακοπή της κύησης είναι μεγαλύτεροι σ' αυτή την περίπτωση και φτάνουν το 5%.

Οι μεταγγίσεις αίματος είναι απαραίτητες για τους περισσότερους ομοζυώτες. Όταν οι μεταγγίσεις αίματος αρχίσουν νωρίς και γίνονται έτσι ώστε η αιμοσφαιρίνη να διατηρείται σε επίπεδα πάνω από 12gr/dl, η ερυθροποίηση είναι σε αρκετό βαθμό κατεσταλμένη. Έτσι δεν παρατηρείται διεύρυνση του μυελού και παραμόρφωση των οστών, ούτε σημαντική αιμόλυση και η αύξηση των παιδιών με μεσογειακή αναιμία γίνεται φυσιολογικά. Πριν αρχίσουν οι μεταγγίσεις αίματος, οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται για ηπατίτιδα Β, εφόσον βέβαια δεν έχουν αντισώματα κατά του ιού της ηπατίτιδας Β. Πρέπει επίσης να ελέγχονται όλες οι αντιγονικές ομάδες των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στους ασθενείς αυτούς χορηγούνται πλυμένα ή φιλτραρισμένα ερυθρά. Προτιμούνται ερυθρά αιμοσφαίρια που λήφθησαν πρόσφατα. Τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των μεταγγίσεων είναι 3-4 εβδομάδες. Η ποσότητα αίματος που χορηγείται κάθε φορά είναι ανάλογη με την αιμοσφαιρίνη του ασθενούς.

Οι ανάγκες ενός ασθενούς σε αίμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά αν αναπτυχθεί υπερσπληνισμός. Η σπληνεκτομή ενδείκνυται σ' αυτές τις περιπτώσεις και μειώνει τις ανάγκες του ασθενούς σε αίμα και αυξάνει τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των μεταγγίσεων. Πριν τη σπληνεκτομή απαιτείται ο εμβολιασμός του ασθενούς για πνευμονιόκοκκο, αιμόφιλο ινφλουένζας και μηνιγγιτιδόκοκκο. Μετά της επέμβαση χορηγείται προφυλακτικά πενικιλίνη V, 250mg, δύο φορές την ημέρα, εφ' όρου ζωής.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι μεταγγίσεις μπορεί να οδηγήσουν σε υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο. Η φερριτίνη ορού, η μέτρηση του σιδήρου που υπάρχει σε ηπατικό ιστό που λαμβάνεται με βιοψία, η μέτρηση της ποσότητας σιδήρου που αποβάλλεται με τα ούρα μετά από μια συγκεκριμένη δόση δεσφεριοξαμίνης και η μαγνητική τομογραφία ήπατος είναι χρήσιμα στον υπολογισμό των αποθηκών σιδήρου του οργανισμού. Η αποσιδήρωση γίνεται με τη χορήγηση δεσφεριοξαμίνης. Η δεσφεριοξαμίνη χορηγείται υποδορίως ή ενδοφλέβια. Η καθημερινή δόση είναι 2-6gr και χορηγείται στάγδην σε διάρκεια 8-10 ωρών, 5-6 φορές την εβδομάδα. Η ακριβής δόση πρέπει να εξατομικεύεται. Αυξημένη δόση δεσφεριοξαμίνης



μπορεί να προκαλέσει αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου. Παρ'όλα αυτά η καρδιοπάθεια που προκαλείται από την εναπόθεση σιδήρου, δεν είναι πάντα αναστρέψιμη. Γι'αυτό η αποσιδήρωση πρέπει να αρχίζει στην παιδική ηλικία, όταν αρχίζουν να αυξάνουν οι αποθήκες σιδήρου του οργανισμού και η φερριτίνη του ορού αυξηθεί $>1000\mu\text{g/L}$. Σύντομα αναμένεται η κυκλοφορία σκευάσματος p.os.

Χαμηλές δόσεις βιταμίνης C, της τάξεως των 100mg την ημέρα, βοηθούν την απέκκριση σιδήρου και είναι καλό να χορηγούνται.

Οριστική θεραπεία της μείζονος β-θαλασσαιμίας μπορεί να επιτευχθεί με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Οι καλύτεροι υποψήφιοι για μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι ασθενείς παιδικής ηλικίας που έχουν υποστεί λίγες μεταγγίσεις. Η επιτυχία της μεταμόσχευσης μυελού των οστών, φτάνει το 95% σε παιδιά χωρίς ηπατική νόσο.

Δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο και ίσως χρησιμοποιηθούν στο μέλλον. Η πρώτη περιλαμβάνει τη χορήγηση υδροξουρίας και ερυθροποιητίνης. Έχει δειχθεί ότι τα δύο αυτά φάρμακα μπορούν να αυξήσουν το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης ασθενών με μείζονα β θαλασσαιμία. Η δεύτερη θεραπεία που βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο είναι η γονιδιακή θεραπεία.



ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

ΑΣΤΑΘΕΙΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

Πρόκειται για αιμοσφαιρίνες που έχουν υποστεί μετάλλαξη με αποτέλεσμα δομικές αλλαγές σε κάποιες θέσεις τους, που οδηγούν σε καθίζησή τους στο εσωτερικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και το σχηματισμό σωματίων Heinz. Περισσότερες από 100 ασταθείς αιμοσφαιρίνες με ελαττωμένη διαλυτότητα έχουν βρεθεί. Η διαταραχή είναι συνήθως μία αντικατάσταση αμινοξέων στη β αλυσίδα ή σπανιότερα εξάλειψη κάποιου ή κάποιων αμινοξέων. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια με τα σωματία Heinz αναγνωρίζονται από το μονοκυτταρικό φαγοκυτταρικό σύστημα, το οποίο μπορεί να καταστρέψει τα ερυθρά αιμοσφαίρια ή να φαγοκυτταρώσει τα σωματία Heinz μόνο, μαζί με τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης του ερυθρού.

Η παρουσία ασταθούς αιμοσφαιρίνης εκδηλώνεται με χρόνια αιμολυτική αναιμία ποικίλης βαρύτητας. Οι βαριές μορφές μπορεί να εκδηλωθούν πριν τη γέννηση ή αμέσως μετά από αυτή με ίκτερο, σπληνομεγαλία και σκουρόχρωμα ούρα. Σε ήπιες μορφές η αιμόλυση μπορεί να γίνει μετά από λήψη οξειδωτικών παραγόντων όπως φαρμάκων. Το επίπεδο της αναιμίας εξαρτάται και από τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο. Αν αυτή είναι αυξημένη μπορεί να γίνει η αιμόλυση με φυσιολογική αιμοσφαιρίνη. Στους ενήλικες μπορεί να εμφανιστούν έλκη στα σφυρά καθώς και χολολιθίαση.

Το 80% των περιπτώσεων οφείλεται σε αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο και το 20% οφείλεται σε νέα μετάλλαξη.

Η μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων ποικίλει. Οι ανωμαλίες είναι μεγαλύτερες μετά από σπληνεκτομή. Συχνά υπάρχει μικρή υποχρωμία και βασεόφιλος στίξη. Σωματία Heinz απαντώνται συχνά, καθώς και ερυθρά που μοιάζουν δαγκωμένα (έχει φαγοκυτταρωθεί σωματίο Heinz μαζί με κυτταρική μεμβράνη) και αυξημένα ΔΕΚ.

Η διάγνωση συγγενούς αιμολυτικής αναιμίας με σωματία Heinz γίνεται με:

1. Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης που δείχνει φυσιολογικό κλάσμα σε ποσότητα συνήθως 30% της ολικής.
2. Ανεύρεση σωματίων Heinz .
3. Σε θερμοκρασία 50° C ή σε 17% ισοπροπανόλη οδηγεί σε σημαντική καθίζηση αιμοσφαιρίνης.
4. Η καμπύλη κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο είναι συχνά ανώμαλη.

Η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική. Σπάνια απαιτούνται μεταγγίσεις. Καλό είναι να αποφεύγονται τα οξειδωτικά φάρμακα. Η



σπληνεκτομή μπορεί να βοηθήσει σε περιπτώσεις βαριάς αιμόλυσης αλλά δεν πρέπει να γίνεται σε παιδιά κάτω των 4 ετών γιατί αυτό αυξάνει τον κίνδυνο σηψαιμίας. Μετά τη σπληνεκτομή αυξάνονται τα σωματία Heinz και οι ανωμαλίες των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ίσως η διάγνωση τεθεί οριστικά μόνο μετά από σπληνεκτομή.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΣΥΓΓΕΝΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΟΞΥΓΟΝΟ

Πρόκειται για αιμοσφαιρίνες που έχουν υποστεί κάποια μετάλλαξη με αποτέλεσμα την αύξηση της συγγένειάς τους για το οξυγόνο. Η καμπύλη κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο είναι μετατοπισμένη προς τα αριστερά. Οι αιμοσφαιρίνες αυτές μπορούν εύκολα να κορεσθούν με οξυγόνο στους πνεύμονες αλλά δύσκολα αποδίδουν το οξυγόνο στους ιστούς. Αυτό διεγείρει την παραγωγή ερυθροποιητίνης και οδηγεί σε πολυερυθραιμία. Οι ασθενείς έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό.

Η συγγένεια αιμοσφαιρίνης - οξυγόνου μετράται με την P50, την μερική δηλαδή πίεση οξυγόνου που απαιτείται για να κορεσθεί η αιμοσφαιρίνη κατά 50% με οξυγόνο. Η P50 εμφανίζει τιμές μικρότερες του φυσιολογικού. Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης πρέπει να γίνεται αλλά ίσως δεν αναδείξει παθολογικά ευρήματα (στο 1/3 των περιπτώσεων είναι φυσιολογικά).

Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Σπάνια η πολυερυθραιμία είναι αρκετά μεγάλη ώστε να δώσει κλινική εικόνα από αυξημένη γλοιότητα του αίματος. Κυάνωση μπορεί να παρατηρηθεί.

Θεραπεία δεν απαιτείται. Όταν η γλοιότητα του αίματος είναι πολύ αυξημένη και ο αιματοκρίτης είναι πολύ υψηλός μπορεί να γίνει φλεβοτομή.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΜΕ ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΣΥΓΓΕΝΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΟΞΥΓΟΝΟ

Οι αιμοσφαιρίνες αυτές εμφανίζουν ελάττωση της συγγένειάς τους με το οξυγόνο. Η καμπύλη κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο είναι μετατοπισμένη προς τα δεξιά. Όταν η συγγένεια αιμοσφαιρίνης - οξυγόνου δεν είναι πολύ ελαττωμένη, η αιμοσφαιρίνη καταφέρνει να κορεσθεί σχεδόν πλήρως με οξυγόνο στους πνεύμονες. Στα τριχοειδή των περιφερικών ιστών αποδίδεται ποσότητα οξυγόνου μεγαλύτερη της φυσιολογικής. Αυτό έχει δύο συνέπειες: η πρώτη είναι ότι η αυξημένη απόδοση οξυγόνου οδηγεί σε ελάττωση της παραγωγής της ερυθροποιητίνης και έτσι επιτυγχάνεται η



φυσιολογική παραγωγή οξυγόνου στους ιστούς με ελαττωμένο όμως αιματοκρίτη. Δημιουργείται δηλαδή μια "ψευδοαναιμία". Η δεύτερη συνέπεια είναι ότι η αιμοσφαιρίνη που κυκλοφορεί στα τριχοειδή των περιφερικών ιστών έχει πολύ χαμηλό κορεσμό με οξυγόνο με αποτέλεσμα τη δημιουργία κλινικής εικόνας κυάνωσης. Η κυάνωση αυτή είναι καλοήθης. Η P50 είναι αυξημένη.

Θεραπεία δεν απαιτείται. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η αναιμία και η κυάνωση δεν πρέπει να διορθώνονται αφού αποτελούν φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού στη διαταραχή της αιμοσφαιρίνης.

ΜΕΘΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ

Η αιμοσφαιρίνη μπορεί να μεταφέρει οξυγόνο μόνο όταν βρίσκεται στην αναγωγική μορφή (Fe^{++}). Όταν η αιμοσφαιρίνη οξειδωθεί σε μεθαιμοσφαιρίνη, ο σίδηρος της αίμης γίνεται τρισθενής (Fe^{+++}) και δεν μπορεί πλέον να μεταφέρει οξυγόνο. Σε φυσιολογικές συνθήκες το 1% της αιμοσφαιρίνης ενός φυσιολογικού ερυθρού αιμοσφαιρίου βρίσκεται στη μορφή της μεθαιμοσφαιρίνης. Μια μικρή ποσότητα αιμοσφαιρίνης αυτοοξειδώνεται στην κυκλοφορία. Η μεθαιμοσφαιρίνη μετατρέπεται ξανά σε αιμοσφαιρίνη με τη βοήθεια του κυτοχρώματος b₅ το οποίο οξειδώνεται. Για να ξανααποκτήσει το κυτόχρωμα b₅ την αναγωγική του μορφή είναι απαραίτητη η ύπαρξη της αναγωγάσης του κυτοχρώματος b₅.

Η κληρονομική μεθαιμοσφαιριναιμία οφείλεται σε έλλειψη της αναγωγάσης του κυτοχρώματος b₅ ή σε παρουσία κάποιας αιμοσφαιρίνης M. Στις αιμοσφαιρίνες M έχει αντικατασταθεί κάποιο αμινοξύ από κάποιο άλλο. Η αντικατάσταση αφορά τα αμινοξέα που είναι υπεύθυνα για τη σύνδεση της σφαιρίνης με το σίδηρο της αίμης. Το αποτέλεσμα είναι ο σίδηρος να διατηρείται στην Fe^{+3} μορφή του. Υπάρχουν πέντε αιμοσφαιρίνες M. Οι ασθενείς με κληρονομική μεθαιμοσφαιριναιμία είναι ασυμπτωματικοί ενώ εμφανίζουν ελαφρά κυάνωση. Στην περίπτωση της συγγενούς έλλειψης της αναγωγάσης του κυτοχρώματος b₅ η μεθαιμοσφαιρίνη είναι το 15-30% της ολικής ενώ το ποσοστό είναι λίγο μεγαλύτερο στα γερασμένα ερυθρά λόγω μεγαλύτερης ελάττωσης σ' αυτά της συγκέντρωσης του ενζύμου.

Η επίκτητη μεθαιμοσφαιριναιμία προκαλείται μετά από έκθεση σε φάρμακα ή τοξίνες όπως είναι: νιτρικά και νιτρώδη, βαφές ανιλίνης, ακετανυλίνη, φαινακετίνη, σουλφοναμίδες, λιδοκαΐνη, φαιναζοπυρίνη. Ειδικά η έκθεση σε τοπικά αναισθητικά, όπως η προκαΐνη και σε νιτροπρωσίδη, μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή μεθαιμοσφαιριναιμία. Οι ετεροζυγώτες, όσον αφορά το γονίδιο που ελέγχει τη σύνθεση της αναγωγάσης της μεθαιμοσφαιρίνης, είναι πιο ευαίσθητοι στα φάρμακα και



τις τοξίνες που προκαλούν μεθαιμοσφαιριναιμία. Η μεθαιμοσφαιριναιμία από φάρμακα ή τοξίνες μπορεί μερικές φορές να είναι θανατηφόρα.

Το χαρακτηριστικό της κλινικής εικόνας της μεθαιμοσφαιριναιμίας είναι η κυάνωση. Αυτή εμφανίζεται όταν η αιμοσφαιρίνη μειωθεί $< 1,5 \text{ gr/dl}$ δηλαδή στο 10% της ολικής αιμοσφαιρίνης. Όταν φτάσει το 35% παρουσιάζονται συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, ασθενικότητα και δύσπνοια. Μεθαιμοσφαιρίνη περισσότερο από 80% της ολικής αιμοσφαιρίνης είναι ασύμβατη με τη ζωή.

Η μεθαιμοσφαιριναιμία είναι μια πιθανή διάγνωση σε κάθε περίπτωση κυάνωσης που δε συνοδεύεται από ενδείξεις πνευμονικής ή καρδιακής νόσου. Το αίμα έχει χρώμα σκούρο καφέ το οποίο δεν αλλάζει όταν το αίμα αναμιχθεί με αέρα. Η PO_2 στο αρτηριακό αίμα είναι φυσιολογική. Με την ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης υπολογίζεται η ποσότητα της μεθαιμοσφαιρίνης. Οι αιμοσφαιρίνες M ανιχνεύονται με ηλεκτροφόρηση καθώς και με φασματοσκόπηση, όπου εμφανίζονται χαρακτηριστικές ανωμαλίες στο φάσμα απορρόφησης.

Η θεραπεία της μεθαιμοσφαιριναιμίας που οφείλεται σε ελάττωση της αναγωγάσης της μεθαιμοσφαιρίνης γίνεται με χορήγηση 100-300 mg την ημέρα μπλε του μεθυλενίου ή 300-500 mg την ημέρα ασκορβικού οξέος από το στόμα. Η θεραπεία γίνεται για κοσμητικούς λόγους. Η τοξική μεθαιμοσφαιριναιμία αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση 2 mg/kg βάρους σώματος μπλε του μεθυλενίου. Η χορήγηση επαναλαμβάνεται αν χρειαστεί. Μια ώρα μετά την χορήγηση η ποσότητα της μεθαιμοσφαιρίνης ελαττώνεται κατά 50%. Σε ύπαρξη αιμοσφαιρινών M δεν υπάρχει θεραπεία και δεν είναι απαραίτητη.



ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα μυελοΐπερπλαστικά νοσήματα (MYN) αποτελούν ετερογενή ομάδα νόσων που προέρχονται από βλάβη του μητρικού αρχεγονου πολυδύναμου κυττάρου (stem cell). Είναι κλωνικές νόσοι και χαρακτηρίζονται από υπερπαραγωγή μίας ή περισσότερων σειρών. Στα MYN περιλαμβάνονται 1. η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ), 2. η πρωτοπαθής ερυθροκυττάρωση (ΠΕ), 3. η ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση (ΙΘ) και 4. η ιδιοπαθής μυελοϊνώση (ΙΜ) (μυελοσκληρυνση, μυελοειδής μεταπλασία). Τα MYN είναι χρόνιες νόσοι και είναι δυνατό να εξελιχθούν σε οξεία λευχαιμία.

Πίνακας 1 Χαρακτηριστικά των μυελοΐπερπλαστικών νοσημάτων

| | <i>ΧΜΛ</i> | <i>ΠΕ</i> | <i>ΙΘ</i> | <i>ΙΜ</i> |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| αιματοκρίτης | N ή ↓ | ↑↑ | N | ↓ |
| αριθμός λευκών | ↑↑↑ | ↑ | N | ↑ ή ↓ |
| αριθμός αιμοπεταλίων | ↑ ή ↓ | ↑ | ↑↑↑ | ↑ ή ↓ |
| σπληνομεγαλία | ↑↑↑ | ↑ | ↑ | ↑↑↑ |
| αλκαλική φωσφατάση λευκών | ↓ ως 0 | ↑↑ | ↑ ή N | ↑ ή N |
| ίνωση μυελού | +/- | +/- | +/- | +++ |
| χρωμόσωμα Ph | + | - | - | - |

ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η χρόνια ουδετερόφιλη λευχαιμία είναι η συχνότερη χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) και αποτελεί το 15-20% των λευχαιμιών. Η επίπτωσή της είναι 1/100.000 κατοίκους το χρόνο, με ελαφρά προτίμηση στους άνδρες. Προσβάλλει όλες τις ηλικίες, αλλά κυρίως εμφανίζεται σε ηλικία 40-50 ετών.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Δεν έχει βρεθεί ειδικός αιτιολογικός παράγοντας για τη ΧΜΛ. Πιστεύεται όμως ότι η ακτινοβολία αυξάνει τον κίνδυνο να προκληθεί ΧΜΛ. Πολλές περιπτώσεις αναφέρθηκαν μετά την έκρηξη της ατομικής βόμβας στην Ιαπωνία καθώς και σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ακτινοβολία. Ο ρόλος των ιών δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, αν και το ογκογονίδιο bcr-abl θεωρείται ότι εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ΧΜΛ.



ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΧΜΛ είναι κλωνική νόσος που προέρχεται από σωματική μετάλλαξη του μητρικού αρχέγονου πολυδύναμου κυττάρου (stem cell). Η υπερπλασία του προσβεβλημένου κυττάρου, σε βάρος των φυσιολογικών κυττάρων, φαίνεται ότι προκαλεί τη λευχαιμία. Επέρχεται επέκταση του μυελού των οστών, στο ήπαρ και στο σπλήνα (εξωμυελική αιμοποίηση).

Το 1960 ανακαλύφθηκε το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας (Ph), που χαρακτηρίζει γενετικά τη νόσο. Το χρωμόσωμα Ph προέρχεται από την αμοιβαία μετάθεση τμημάτων των μακρών σκελών των χρωμοσωμάτων 22 και 9. Στο τμήμα του χρωμοσώματος 9 βρίσκεται το ανθρώπινο πρωτοογκογονίδιο Abelson (abl), το οποίο με τη μετάθεση φέρεται στην περιοχή bcr του χρωμοσώματος 22. Έτσι σχηματίζεται το χειμερινό γονίδιο abl-bcr, από το οποίο όταν εκφραστεί παράγεται μια πρωτεΐνη MB 210kD (p210). Η πρωτεΐνη p210 έχει δράση όμοια με την κινάση της τυροσίνης, όπως άλλωστε και το φυσιολογικό προϊόν του abl, η πρωτεΐνη p145. Η p145 διεγείρει φυσιολογικά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Όμως η δράση της p210 είναι πιο ισχυρή από αυτή της p145 και πιστεύεται ότι συμμετέχει έτσι στη γένεση της ΧΜΛ.

Το χρωμόσωμα Ph βρίσκεται στα άωρα κύτταρα των κοκκιοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων, των μεγακαρυοκυττάρων, των μονοκυττάρων και μερικών λεμφοκυττάρων. Στο 90% των ασθενών, το χρωμόσωμα Ph είναι ορατό. Στις περιπτώσεις που δεν είναι ορατό, η διάγνωση μπορεί να στηριχτεί στην αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), με την οποία ανιχνεύεται το mRNA του γονιδίου abl-bcr.

ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

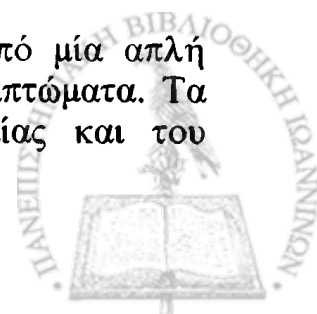
Συνήθως η ΧΜΛ είναι *διφασική νόσος*, με μια χρόνια φάση που μεταπίπτει στην οξεία βλαστική κρίση. Μερικές φορές παρεμβάλλεται μία ενδιάμεση φάση (επιταχυνόμενη φάση).

Η χρόνια φάση διαρκεί από μήνες ως 10 χρόνια, με μέσο όρο 3-4 χρόνια. Κατά τη διάρκεια της χρόνιας φάσης η θεραπεία μειώνει τα συμπτώματα, τον αριθμό των λευκών και το μέγεθος του σπλήνα. Ο ασθενής ζει συνήθως μία φυσιολογική ζωή.

Η μετάπτωση στην οξεία βλαστική φάση μερικές φορές γίνεται βραδέως, οπότε έχουμε την ενδιάμεση φάση. Άλλες φορές (20%) επέρχεται με οξέα φαινόμενα, όπως αιμορραγίες, πυρετό και αύξηση των βλαστών. Συνήθως η ΧΜΛ μετεπίπτει σε οξεία μυελογενή λευχαιμία, αλλά μερικές φορές (20%) σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ενώ σπάνια είναι διφαινοτυπική.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Κατά τη διάγνωση, η οποία μπορεί να γίνει τυχαία από μία απλή εξέταση αίματος, ο ασθενής παρουσιάζει ήπια ή καθόλου συμπτώματα. Τα συνήθη ευρήματα της νόσου είναι αποτέλεσμα της αναιμίας και του



υπερκαταβολισμού, όπως κακουχία, αδυναμία, απώλεια βάρους και πυρετός. Συχνά υπάρχει αιμορραγική διάθεση. Η ΧΜΛ συνοδεύεται από σημαντική σπληνομεγαλία και μερικές φορές ο σπλήνας φτάνει μέχρι την ηβική σύμφυση. Είναι χαρακτηριστικό ότι πολλές φορές ο ίδιος ο ασθενής μπορεί να ψηλαφήσει το διογκωμένο σπλήνα. Αποτέλεσμα της σπληνομεγαλίας είναι το αίσθημα βάρους ή ο πόνος στο αριστερό υποχόνδριο. Ηπατοσπληνομεγαλία υπάρχει στο 60% των ασθενών. Πολύ σπάνια υπάρχουν διογκωμένοι λεμφαδένες, οι οποίοι πρέπει να θέτουν την υποψία μετάπτωσης της ΧΜΛ σε οξεία λευχαιμία. Συμπτώματα ουρικής αρθρίτιδας και πριαπισμός αποτελούν επίσης συχνά ευρήματα στη ΧΜΛ. Τα οστικά άλγη καθώς και άλγη από σπληνικά έμφρακτα, είναι συμπτώματα που συναντώνται σε προχωρημένα στάδια της νόσου.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η ΧΜΛ συνήθως χαρακτηρίζεται από αναιμία με επίπεδα Hb <11g/dL και αύξηση των λευκών >30.000/μL και μερικές φορές πάνω >100.000/μL. Ορισμένες φορές τα αιμοπετάλια αυξάνονται >450.000/μL και τότε πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από την ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση (IT). Αυτή στηρίζεται στην υψηλή αλκαλική φωσφατάση λευκών και την απουσία του χρωμοσώματος Ph στην IT. Η εξέταση του περιφερικού αίματος στη ΧΜΛ αποκαλύπτει αύξηση της κοκκιώδους σειράς, με παρουσία βλαστών, προμυελοκυττάρων, μυελοκυττάρων και μεταμυελοκυττάρων (εικόνα μυελού στην περιφέρεια). Συχνά παρατηρείται ακόμη αύξηση των ηωσινόφιλων και των βασεόφιλων. Η βασεοφιλία είναι χαρακτηριστικό και των άλλων MYN και χρησιμεύει για τη διαφορική διάγνωση από τα ΜΔΣ, όπου τα βασεόφιλα είναι χαμηλά. Ο μυελός στη ΧΜΛ είναι υπερπλαστικός με αύξηση της σχέσης λευκής/ερυθράς σειράς. Μερικές φορές ανευρίσκεται ίνωση του μυελού. Στο μυελό και στο σπλήνα ορισμένες φορές υπάρχουν φαγοκύτταρα με έγκλειστα από λιπίδια, που μοιάζουν με τα κύτταρα της νόσου του Gaucher.

Είναι χαρακτηριστικό στη ΧΜΛ ότι η αλκαλική φωσφατάση λευκών είναι πολύ χαμηλή έως μηδέν, σε αντίθεση με τις υψηλές τιμές που βρίσκονται στα άλλα MYN και στις λευχαιμοειδείς αντιδράσεις. Μια άλλη νόσος με πολύ χαμηλή αλκαλική φωσφατάση είναι η νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία.

Η βιταμίνη B12 του ορού είναι αυξημένη, λόγω της αυξημένης παραγωγής τρανσκοβαλαμίνης I και III από τα κοκκιοκύτταρα. Η υπερουριχαιμία στη ΧΜΛ είναι αποτέλεσμα του υπερκαταβολισμού και της χημειοθεραπείας.

Η βλαστική φάση της νόσου χαρακτηρίζεται από αύξηση των βλαστών >15% στην περιφέρεια ή βλάστες και προμυελοκύτταρα >50% στο μυελό των οστών, οστικές αλλοιώσεις, θρομβοπενία ή θρομβοκυττάρωση, αύξηση της βασεοφιλίας και της ηωσινοφιλίας, εντονότερη αναιμία και ίνωση του μυελού, πυρετό, σπληνομεγαλία καθώς και από επιπρόσθετες διαταραχές στα χρωμοσώματα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

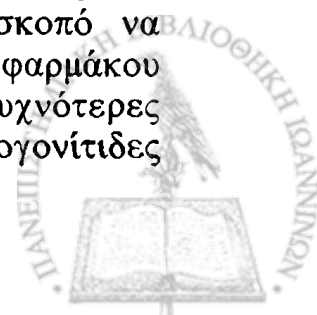
Η διάγνωση της ΧΜΛ θα στηριχθεί στα ευρήματα από το περιφερικό αίμα, στην υπερπλασία του μυελού, στη σπληνομεγαλία, στην πολύ χαμηλή αλκαλική φωσφατάση λευκών και φυσικά στην παρουσία του χρωμοσώματος Ph. Όπου αυτό δεν είναι ορατό, χρησιμοποιείται η αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης για την ανίχνευση του mRNA από τη μεταγραφή του bcr-abl γονιδίου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν γνώση σχετικά με την ασθένειά τους, αφ' ενός για να γνωρίζουν τον προσδοκόμενο χρόνο επιβίωσης, αφετέρου για να λάβουν αποφάσεις σχετικά με την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών, αν η ηλικία τους είναι κάτω των 55 ετών. Πριν τη χημειοθεραπεία ή αν γίνουν αρνητικοί στο χρωμόσωμα Ph, μπορεί να ληφθούν κύτταρα για αυτομεταμόσχευση. Επίσης πρέπει να λαμβάνεται σπέρμα, ώστε να χρησιμοποιηθεί σε επικείμενη στειρότητα.

Σε νέους ασθενείς, με συμβατό στο σύστημα HLA δότη, η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι η μόνη αντιμετώπιση που μπορεί να προσφέρει οριστική ίαση. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να βρεθεί συμβατός δότης στα αρχικά στάδια και η μεταμόσχευση να γίνει κατά τη χρόνια φάση και μάλιστα τον πρώτο χρόνο της νόσου. Το 50-60% των ασθενών που υπόκεινται σε μεταμόσχευση κατά τη χρόνια φάση της ΧΜΛ εμφανίζουν μακροχρόνια ύφεση από τη νόσο. Αν η ύφεση διαρκέσει πάνω από τρία χρόνια, οι ασθενείς θεωρούνται θεραπευμένοι από τη νόσο. Πάντως ένα ποσοστό ασθενών (20%) αποθνήσκει κατά τη διεξαγωγή της μεταμόσχευσης, ενώ ένα ποσοστό (5-10%) εμφανίζει υποτροπή στα τρία πρώτα χρόνια. Η πρόγνωση της μεταμόσχευσης μυελού κατά την ενδιάμεση φάση είναι λιγότερο καλή, ενώ στη βλαστική φάση μικρό μόνο ποσοστό των ασθενών θα θεραπευτούν. Σε νέους ασθενείς χωρίς συμβατό δότη και αφού η θεραπεία με INF-α δεν αποδώσει καλά αποτελέσματα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα μεταμόσχευσης από μη συμβατό δότη, αλλά κυρίως η δυνατότητα για αυτομεταμόσχευση.

Δυστυχώς, τα 2/3 των ασθενών με ΧΜΛ είναι προχωρημένης ηλικίας ή δεν υπάρχει συμβατός δότης και απομένει να αντιμετωπιστούν με χημειοθεραπεία. Ο στόχος των χημειοθεραπευτικών παραγόντων στη χρόνια φάση της ΧΜΛ, είναι η μείωση του ρυθμού της μυελοποίησης και κατά συνέπεια ο έλεγχος της νόσου και των συμπτωμάτων. Ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας εκλογής είναι η υδροξουρία, λόγω της εύκολης χρήσης της και των περιορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών της. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει με δόση 1,5-2g p.os την ημέρα. Τα λευκά υποχωρούν μέσα σε μία έως δύο εβδομάδες. Η θεραπεία συνεχίζεται και εξατομικεύεται με σκοπό να διατηρούνται τα λευκά πάνω από 5000/μL. Απότομη διακοπή του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει ταχεία άνοδο των λευκών. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροξουρίας είναι εξάνθημα, βλενογονίτιδες



και διάρροιες και συνήθως είναι καλά ανεκτές. Αν η χορήγηση της υδροξουρίας μειώσει υπερβολικά τον αριθμό των λευκών, είναι δυνατό να προκληθούν λοιμώξεις. Η *μπουσουλφάνη* έχει χρησιμοποιηθεί πολύ στο παρελθόν, αλλά σήμερα αποτελεί φάρμακο δεύτερης εκλογής, γιατί προδιαθέτει στην εμφάνιση οξείας λευχαιμίας. Επίσης έχει περιορισθεί η χρήση της και λόγω των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της, οι οποίες περιλαμβάνουν στείρωση, αμηνόρροια, πνευμονική και οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, ίνωση και απλασία του μυελού και υπέρχρωση του δέρματος. Η χορήγησή της περιορίζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς που δεν ανέχονται την υδροξουρία. Η δόση κυμαίνεται στα 2-6mg την ημέρα ή χορηγούνται μεγάλες δόσεις 50-100mg κάθε 4-6 εβδομάδες.

Η χορήγηση της *INF-α* έδειξε ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΧΜΛ, μειώνοντας σημαντικά τα επίπεδα των λευκών και των αιμοπεταλίων. Η *INF-α*, σε αντίθεση με τους άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, φαίνεται να επηρεάζει μόνο τα παθολογικά κύτταρα. Η χορήγηση της *INF-α* προκαλεί πλήρη ύφεση της νόσου σε μεγάλο ποσοστό ασθενών και υποχώρηση των συμπτωμάτων και των κλινικών ευρημάτων της νόσου, όπως της ηπατοσπληνομεγαλίας. Στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην *INF-α* παρατηρείται σχετική μείωση των κυττάρων με θετικό το χρωμόσωμα Ph (κυτταρογενετική ύφεση) και αύξηση των φυσιολογικών κυττάρων. Περιγράφεται δε ότι ένα ποσοστό ασθενών αρνητικοποιεί πλήρως το χρωμόσωμα Ph, πετυχώντας πλήρη κυτταρογενετική ύφεση. Αντίθετα, οι άλλοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως η υδροξουρία, μπορούν να προκαλέσουν μικρή μόνο μείωση των κυττάρων με θετικό το χρωμόσωμα Ph. Με την *INF-α*, περίπου το 70% των ασθενών παρουσιάζει πλήρη αιματολογική ύφεση, ενώ στο 20% επιτυγχάνεται αρνητικοποίηση του χρωμοσώματος Ph. Η *INF-α* χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια σε δόση 3 μέχρι 5x10⁶IU, που μπορεί να αυξηθεί έως 10 x10⁶IU την ημέρα και ρυθμίζεται έτσι ώστε ο αριθμός των λευκών να διατηρείται άνω των 5000/μL. Η χορήγηση *INF-α* μπορεί να συνδυαστεί με τη χορήγηση υδροξουρίας ή άλλων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως με μικρές δόσεις κυτοσίνης αραβινοσίδης. Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν *INF-α* παρουσιάζουν γριππώδη συνδρομή με μυαλγίες, πυρετό και κακουχία, η οποία μερικές φορές είναι τόσο έντονη που κάνει αδύνατη τη χορήγηση της *INF-α*. Η *INF-α* αντενδείκνυται σε ασθενείς με κατάθλιψη ή άλλη ψυχική νόσο και πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε πάσχοντες από νόσο του ήπατος, της καρδιάς ή του θυρεοειδή αδένου.

Η θεραπεία στη βλαστική φάση είναι δύσκολη. Αν η εξέλιξη είναι σε οξεία μυελογενή λευχαιμία χορηγούνται χημειοθεραπευτικά, αλλά με φτωχά αποτελέσματα. Είναι όμως σημαντικό να διαγνωστεί η εξέλιξη σε οξεία λεμφογενή λευχαιμία, γιατί η χορήγηση μεγάλων δόσεων βινκριστίνης και πρενιζόνης έχει πολύ καλά αποτελέσματα. Αν επιτευχθεί ύφεση πρέπει να επιχειρηθεί μεταμόσχευση μυελού των οστών.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η μεγάλη ηλικία, ο υψηλός ή χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, η έντονη παρουσία βλαστών στην περιφέρεια, η σημαντική βασηοφιλία και ηωσινοφιλία καθώς και η παρουσία επιπρόσθετων χρωμοσωμιακών ανωμαλιών εκτός από το χρωμόσωμα Ph, σημαίνουν φτωχή πρόγνωση.

Ο κίνδυνος μετάπτωσης της χρόνιας φάσης στη βλαστική κρίση είναι 20% το χρόνο. Το 85% των θανάτων συμβαίνουν στη βλαστική κρίση. Συνολικά η μέση επιβίωση στη ΧΜΛ είναι 4-5 έτη, ενώ στην ενδιάμεση φάση 85 εβδομάδες και στη βλαστική κρίση μόνο 15-20 εβδομάδες.

Πίνακας 2. Παράγοντες που σχετίζονται με κακή πρόγνωση στη ΧΜΛ

A. Κλινικοί παράγοντες

- Μεγάλη ηλικία
- Συμπτώματα κατά τη διάγνωση
- Σημαντική απώλεια σωματικού βάρους
- Ηπατομεγαλία
- Σπληνομεγαλία
- Κακή γενική κατάσταση
- Ασθενείς της μαύρης φυλής

B. Εργαστηριακοί παράγοντες

- Αναιμία
- Θρομβοκυττάρωση, θρομβοκυττοπενία, μεγακαρυοκυττοπενία
- Αυξημένοι βλάστες, ή βλάστες & προμυελοκύτταρα στο αίμα ή στο μυελό
- Αυξημένα βασεόφιλα ή ηωσινόφιλα στο αίμα ή στο μυελό
- Ίνωση κολλαγόνου βαθμού 3-4

Γ. Παράγοντες σχετικοί με τη θεραπεία

- Μακρός χρόνος για ύφεση μετά από θεραπεία με βουσουλφάνη
- Μικρή διάρκεια ύφεσης
- Αποτυχία μείωσης των κυττάρων με Ph(+) μετά εντατική θεραπεία με INF-α
- Φτωχή αρχική απόκριση στη θεραπεία με INF-α
- Η συνολική δόση βουσουλφάνης ή υδροξουρίας που απαιτείται τον πρώτο χρόνο για τον έλεγχο της νόσου



ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Η πρωτοπαθής ερυθροκυττάρωση (ΠΕ) ή αληθής πολυερυθραιμία (polycythaemia vera, PV), είναι κλωνική νόσος του αρχέγονου μητρικού πολυδύναμου κυττάρου (stem cell), που χαρακτηρίζεται από υπερπαραγωγή ερυθροκυττάρων με αποτέλεσμα την αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων και της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης. Η επίπτωση της ΠΕ είναι περίπου 5/10⁶ κατοίκους, ενώ είναι συχνότερη σε άτομα εβραϊκής καταγωγής. Η μέση ηλικία που εμφανίζεται η νόσος είναι τα 60 έτη, αλλά μπορεί να προσβάλλει άτομα κάθε ηλικίας. Είναι κάπως συχνότερη στους άνδρες παρά στις γυναίκες (1.4/1).

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΠΕ είναι νόσος άγνωστης αιτιολογίας. Δεν έχει βρεθεί αιτιολογική συσχέτιση με την έκθεση στην ακτινοβολία ή την προσβολή από ιούς. Αντίθετα, το γεγονός ότι μερικές φορές η νόσος έχει οικογενή χαρακτήρα, υποδεικνύει ότι υπάρχει κάποιος γενετικός παράγοντας που σχετίζεται με την πρόκληση της νόσου.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η βασική εκδήλωση της νόσου είναι η ερυθροκυττάρωση. Ο όρος ερυθροκυττάρωση αναφέρεται στην αύξηση της μάζας και όχι του αριθμού των ερυθροκυττάρων. Η παραγωγή ερυθρών από το μυελό, διεγείρεται φυσιολογικά από μία γλυκοπρωτεΐνη MB 18kD, την ερυθροποιητίνη (EPO), η οποία παράγεται κυρίως στους νεφρούς. Στην ΠΕ τα επίπεδα της EPO είναι φυσιολογικά ή χαμηλά. Αν και παλιότερα πιστευόταν ότι η ερυθροποίηση στην ΠΕ είναι ανεξάρτητη από τα επίπεδα της EPO, έχει πλέον αποδειχθεί ότι οι ερυθροβλάστες στην ΠΕ είναι υπερευαίσθητοι στη δράση της EPO.

Όπως και στη ΧΜΛ, παρατηρείται αυξημένος ρυθμός παραγωγής, αλλά και καταστροφής, κυττάρων και των άλλων σειρών, δηλαδή κοκκιοκυττάρων και μεγακαρυοκυττάρων.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Πρόκειται κυρίως για ευρήματα από θρομβωτικά και αιμορραγικά επεισόδια, των οποίων η παθογένεια δεν είναι γνωστή με ακρίβεια. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αδυναμία, δύσπνοια, κεφαλαγία, ζάλη, ίλιγγο, εμβοές και αίσθημα τάσης στο κρανίο. Οι ασθενείς ακόμη παραπονούνται για διαταραχές της όρασης, που μερικές φορές αποτελούν προάγγελο εγκεφαλικού επεισοδίου, ιδίως αν τα αιμοπετάλια είναι πολύ αυξημένα. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να αναφερθούν είναι απώλεια βάρους, ιδρώτες και πόνος στα πέλματα. Ο πολύ έντονος κνησμός, κυρίως μετά από ένα θερμό λουτρό, οφείλεται πιθανώς στην έκλυση ισταμίνης από τα βασεόφιλα και είναι παθολογικό σύμπτωμα της νόσου.



Κλινικά, οι ασθενείς εμφανίζουν συμφόρηση και κυάνωση στο πρόσωπο, κυρίως στη μύτη, στα αυτιά και στους βλεννογόνους, εικόνα που είναι γνωστή ως "πληθώρα". Η σπληνομεγαλία είναι γνώρισμα της νόσου και ένα από τα κριτήρια για τη διάγνωσή της.

Η υπεργλοιοότητα του αίματος ευθύνεται για ισχαιμικά φαινόμενα, όπως στηθάγχη και διαλείπουσα χωλότητα των κάτω άκρων. Η υπεργλοιοότητα και η ελάττωση της ροής του αίματος στα μικρά αγγεία, ευθύνονται επίσης για θρομβωτικά επεισόδια, όπως το σύνδρομο Budd-Chiari και η θρόμβωση φλεβιδίων του αμφιβληστροειδή. Τα αιμορραγικά φαινόμενα στην ΠΕ οφείλονται σε διαταραχές της αιμόστασης από ατελή συστολή του θρόμβου και εκδηλώνονται συχνότερα με εκχυμώσεις παρά με επίσταξη.

Εκτός από τα παραπάνω, οι ασθενείς με ΠΕ μπορεί να παρουσιάσουν μια σειρά από άλλα ιατρικά προβλήματα, όπως πεπτικό έλκος, οστικά άλγη και επιπλοκές υπερουριχαιμίας, όπως ουρική αρθρίτιδα και νεφρολιθίαση.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στις τυπικές περιπτώσεις της νόσου υπάρχει αύξηση του αιματοκρίτη, της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, λευκοκυττάρωση και θρομβοκυττάρωση. Η μέτρηση της μάζας των ερυθρών με ^{51}Cr είναι βασική εργαστηριακή εξέταση για τη διάγνωση και τη διαφορική διάγνωση της νόσου. Στην ΠΕ η μάζα των ερυθρών βρίσκεται αυξημένη $>36\text{ml/Kg}$ στους άνδρες (με φ.τ. $25.5-31.2\text{ml/Kg}$) και $>32\text{ml/Kg}$ στις γυναίκες (με φ.τ. $22.8-28.0\text{ml/Kg}$).

Χαρακτηριστικό στην ΠΕ είναι οι ιδιαίτερα χαμηλές τιμές EPO , που μάλιστα τείνουν στο μηδέν. Αντίθετα αυξημένη βρίσκεται συχνά η αλκαλική φωσφατάση των λευκών, η βιταμίνη B12 του ορού και η δεσμευτική ικανότητα βιταμίνης B12 του ορού.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Κάθε άνδρας με $\text{Ht}>55\%$ ($\text{Hb}>18\text{g/dL}$) ή γυναίκα με $\text{Ht}>52\%$ ($\text{Hb}>17\text{g/dL}$) πρέπει να ελέγχεται για την πιθανότητα να πάσχει από ΠΕ. Η ύπαρξη λευκοκυττάρωσης, θρομβοκυττάρωσης και σπληνομεγαλίας συνηγορούν επίσης προς τη διάγνωση της ΠΕ. Η διάγνωση της νόσου γίνεται με βάση τα κριτήρια που αναφέρονται στον πίνακα 1.

Για τη διάγνωση της νόσου απαιτείται η ύπαρξη των τριών μείζονων κριτηρίων. Στην περίπτωση που δεν υπάρχει σπληνομεγαλία, απαιτείται η ύπαρξη των άλλων δύο μείζονων κριτηρίων και τουλάχιστον δύο από τα ελάσσονα κριτήρια.



Πίνακας 1. Κριτήρια διάγνωσης της ΠΕ

Μείζονα κριτήρια

1. Αυξημένη μάζα ερυθρών
 $>36\text{ml/Kg}$ στους άνδρες
 $>32\text{ml/Kg}$ στις γυναίκες
2. Κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε $O_2 \geq 92\%$
3. Σπλινομεγαλία

Ελάσσονα κριτήρια

1. Θρομβοκυττάρωση $>400.000 /\mu\text{L}$
2. Λευκοκυττάρωση $>12.000 /\mu\text{L}$
3. Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση λευκών >100
4. Αυξημένη B12 ορού $>900 \text{pg/mL}$
 ή δεσμευτική ικανότητα B12 $>2200 \text{pg/mL}$

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση της ΠΕ πρέπει να γίνει από τα άλλα MYN, από όλες τις καταστάσεις που προκαλούν δευτεροπαθή ερυθροκυττάρωση και από καταστάσεις που προκαλούν σχετική πολυερυθραιμία (πίνακας 2).

Δευτεροπαθής ερυθροκυττάρωση Τα αίτια της δευτεροπαθούς ερυθροκυττάρωσης μπορεί να διακριθούν σε αυτά, που ευθύνονται για την πρόκληση ιστικής υποξίας και κατά συνέπεια οδηγούν σε αύξηση της EPO στο αίμα και σε αυτά που οδηγούν σε αύξηση EPO, χωρίς την ύπαρξη ιστικής υποξίας. Γενικά, η αυξημένη EPO στο αίμα είναι εύρημα της δευτεροπαθούς ερυθροκυττάρωσης, σε αντίθεση με τα πολύ χαμηλά επίπεδα EPO, που βρίσκονται στην ΠΕ.

Οι καταστάσεις με ιστική υποξία χαρακτηρίζονται από κορεσμό της αιμοσφαιρίνης $<92\%$ στο αρτηριακό αίμα, σε αντίθεση με την ΠΕ. Οι συχνότερες από αυτές είναι: 1. Η διαβίωση σε υψηλό υψόμετρο, όπου η μερική πίεση του O_2 της ατμόσφαιρας είναι χαμηλή 2. Χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, που έχουν ως αποτέλεσμα την κακή οξυγόνωση του αίματος 3. Καρδιαγγειακά νοσήματα, με διαφυγή αίματος (shunt) από δεξιά προς αριστερά 4. Διαταραχές της αιμοσφαιρίνης, όπως αύξηση της καρβοξυαιμοσφαιρίνης (HbCO) στους καπνιστές, συγγενή έλλειψη της 2,3 DPG και αιμοσφαιρίνη με υψηλή συγγένεια προς το O_2 . Η τελευταία κατάσταση χαρακτηρίζεται από μετατόπιση προς τα αριστερά της καμπύλης κορεσμού της αιμοσφαιρίνης.



Πίνακας 2. Αίτια ερυθροκυττάρωσης

Πρωτοπαθής ερυθροκυττάρωση

Άλλα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα

Δευτεροπαθής ερυθροκυττάρωση

με χαμηλό κορεσμό O_2

μεγάλο υψόμετρο

καρδιαγγειακή επικοινωνία από δεξιά προς αριστερά

χρόνια πνευμονική νόσος

κυψελιδικός υποαερισμός

αιμοσφαιρίνη με υψηλή συγγένεια προς το O_2

καρβοξυαιμοσφαιρίνη

συγγενής έλλειψη της 2,3 DPG των ερυθρών

με φυσιολογικό κορεσμό O_2

όγκοι που παράγουν ερυθροποιητίνη

ή παρόμοιας δράσης ουσία

καρκίνωμα του νεφρού

αιμαγγειοβλάστωμα της παρεγκεφαλίδας

ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

λειομώματα της μήτρας

καρκίνωμα των ωοθηκών

φαιοχρωμοκύττωμα

νοσήματα των νεφρών

κύστεις

υδρονέφρωση

σύνδρομο Bartter's

νεφρωτικό σύνδρομο

διάχυτη παρεγχυματική νόσος

Εξωγενής χορήγηση ερυθροποιητίνης ή ανδρογόνων

Ιδιοπαθής

Σχετική ερυθροκυττάρωση

ερυθροκυττάρωση από stress

Η υπερπαραγωγή EPO, χωρίς την ύπαρξη ιστικής υποξίας, μπορεί να οφείλεται σε νεοπλάσματα και σε μια σειρά από νοσήματα των νεφρών. Για τον αποκλεισμό των τελευταίων μπορεί να χρειαστεί να γίνει γενική εξέταση ούρων, υπερηχογράφημα, ενδοφλέβια πνευλογραφία και αξονική τομογραφία.

Η διαφορική διάγνωση ΠΕ και δευτεροπαθούς ερυθροκυττάρωσης μπορεί ακόμη να στηριχθεί σε καλλιέργειες κυττάρων του μυελού. Η ανάπτυξη αρχέγονων πολυδύναμων κυττάρων της ερυθράς σειράς (burst forming unit-erythroid, BFU-E) εξαρτάται από το ποσό της προστιθέμενης EPO. Στην ΠΕ η αύξηση αποικιών της ερυθράς σειράς γίνεται χωρίς την προσθήκη EPO.



Τέλος, σε αντίθεση με την ΠΕ, στη δευτεροπαθή ερυθροκυττάρωση η αλκαλική φωσφατάση λευκών κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν παρουσιάζει πυρετό, λοίμωξη ή άλλη φλεγμονώδη κατάσταση, οπότε μπορεί να βρεθεί αυξημένη.

Σχετική ερυθροκυττάρωση ή ερυθροκυττάρωση από stress μπορεί να παρατηρηθεί σε αιμοσυμπύκνωση μετά από θεραπεία με διουρητικά, διάρροια ή εγκαύματα. Παλιότερα η κατάσταση αυτή αναφερόταν ως σύνδρομο Gaisbock.

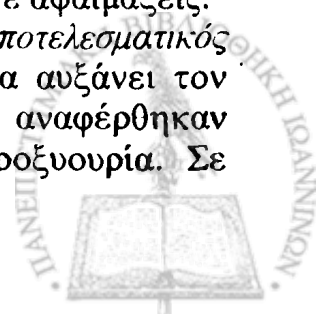
ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ΠΕ είναι η μόνη μορφή ερυθροκυττάρωσης που πιθανώς να χρειαστεί να αντιμετωπιστεί με μυελοκατασταλτική θεραπεία και για το λόγο αυτό η διάγνωση πρέπει να γίνεται με βεβαιότητα. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται, ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τη γενική κατάσταση του ασθενή και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Ο κύριος σκοπός της θεραπείας είναι η βελτίωση της κλινικής εικόνας και η μείωση των θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών, χωρίς να αυξάνει η πιθανότητα να προκληθεί οξεία λευχαιμία ή άλλο νεόπλασμα.

Οι αφαιμάξεις ενδείκνυνται να γίνονται σε κάθε ασθενή, ως πρώτο στάδιο της θεραπείας και στοχεύουν στη μείωση του Ηt κάτω από 45%. Σε νέους ασθενείς αφαιρούνται 300-500mL κάθε μέρα, ενώ σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα αφαιρούνται μικρότερα ποσά. Οι αφαιμάξεις βελτιώνουν την κλινική εικόνα της νόσου, αλλά δε βοηθούν στην αποφυγή των θρομβωτικών επεισοδίων. Έχουν όμως το πλεονέκτημα ότι δεν αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης οξείας λευχαιμίας. Εκτός από τις αφαιμάξεις μπορεί ακόμη να εφαρμοστεί και η αιμοπεταλιοαφαίρεση για τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Η χημειοθεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με αιμοπετάλια >10%/μL που κινδυνεύουν από θρομβωτικά επεισόδια, σε ασθενείς με έντονο κνησμό ή άλλα συμπτώματα που δεν ελέγχονται με τις αφαιμάξεις και ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα που δεν μπορούν να υποβληθούν σε αφαιμάξεις. Η χλωραμβουκίλη χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν για τη θεραπεία της ΠΕ. Από το 1967 έως το 1984 σε μελέτες βρέθηκε ότι η χλωραμβουκίλη προκαλούσε οξεία λευχαιμία σε ποσοστό μεγαλύτερο από 10% σε διάστημα 5 ετών. Έτσι σήμερα η χλωραμβουκίλη αντενδείκνυται για τη θεραπεία της ΠΕ. Η θεραπεία με ραδιενεργό ^{32}P έχει τα ίδια ποσοστά επιβίωσης με τη θεραπεία με αφαιμάξεις. Αν και μειώνει το κίνδυνο για θρομβωτικά επεισόδια, αυξάνει τον κίνδυνο να προκληθεί οξεία λευχαιμία, λέμφωμα και άλλα νεοπλάσματα. Ο ^{32}P χρησιμοποιείται σήμερα μόνο σε ηλικιωμένους ασθενείς, που δεν είναι δυνατό να υποβληθούν σε αφαιμάξεις.

Η υδροξουρία έχει αποδειχθεί ότι είναι ο πιο αποτελεσματικός χημειοθεραπευτικός παράγοντας για την ΠΕ, πιθανώς χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο να προκληθεί οξεία λευχαιμία, αν και πρόσφατα αναφέρθηκαν περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας μετά από θεραπεία με υδροξουρία. Σε



ασθενείς που με αφαιμάξεις ο Ηt έχει μειωθεί σε επίπεδα 40-45%, η υδροξουρία χορηγείται σε δόση 10-15mg/Kg/ημέρα, με στόχο να διατηρηθεί ο Ηt στα παραπάνω επίπεδα. Η δόση μπορεί να ρυθμιστεί, ώστε να μην μειωθούν τα λευκά κάτω από 4.000/ μ L και να διατηρείται ο αριθμός των αιμοπεταλίων μεταξύ 100x10³ και 600x10³/ μ L.

Η INF- α , η οποία χρησιμοποιείται σε πειραματικό επίπεδο, αν και μειώνει τα ερυθρά και τα αιμοπετάλια, δεν φαίνεται να έχει τα ίδια καλά αποτελέσματα όπως με τη χρήση της στη θεραπεία της ΧΜΛ. Οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, όπως η ασπιρίνη, αν και μειώνουν την τάση για θρομβώσεις, επιδεινώνουν την αιμορραγική διάθεση. Παρόλα αυτά, η χορήγηση μικρών δόσεων ασπιρίνης βοηθά στην αντιμετώπιση των θρομβωτικών επεισοδίων.

Σε προχωρημένες καταστάσεις, εμφανίζεται αναιμία, θρομβοπενία, ηπατοσπληνομεγαλία, ίνωση στο μυελό και λευκοερυθροβλαστική εικόνα στην περιφέρεια. Εντατική χημειοθεραπεία και ακτινοβολία του σπλήνα βοηθούν στην ύφεση της νόσου. Η ΠΕ μπορεί να μεταπέσει σε άλλο ΜΥΝ ή λευχαιμία (5-10%).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Στην ΠΕ η πρόγνωση εξαρτάται από τη συχνότητα των θρομβωτικών επεισοδίων. Άλλες αιτίες θανάτου είναι οι αιμορραγίες, οι λοιμώξεις και η ανάπτυξη νεοπλασιών.

Χωρίς θεραπεία το 50% των ασθενών καταλήγει μέσα σε 18 μήνες από τη διάγνωση. Η μέση επιβίωση με θεραπεία με αφαιμάξεις είναι 13.9 χρόνια, με ³²P 11.8 χρόνια και με χλωραμβουκίλη 8.9 χρόνια.

Η μετάπτωση σε λευχαιμία, κυρίως οξεία μυελογενή, είναι συχνότερη στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με ³²P και ακλυλιούντες παράγοντες, παρά σ' αυτούς που αντιμετωπίζονται με αφαιμάξεις. Αυτός ο τύπος της λευχαιμίας είναι πιο ανθεκτικός στη χημειοθεραπεία απ' ό,τι η λευχαιμία που αναπτύσσεται de novo και έχει κακή πρόγνωση.



ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ

Η ιδιοπαθής μυελοΐνωση (IM) ανήκει στα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα και χαρακτηρίζεται από σταδιακή ίνωση του μυελού των οστών, εξωμυελική αιμοποίηση, σπληνομεγαλία και προοδευτική ανάπτυξη αναιμίας. Η βασική διαταραχή στο μυελό είναι η υπερπλασία των ινοβλαστών, που πιστεύεται ότι οφείλεται σε απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων από τα αιμοπετάλια και τα μεγακαρυοκύτταρα.

Η νόσος προσβάλλει εξίσου συχνά άνδρες και γυναίκες, συνήθως ηλικίας 50-70 ετών. Πολλές φορές η IM είναι το τελικό στάδιο εξέλιξης της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και της πρωτοπαθούς ερυθροκυττάρωσης. Έχει αποδειχθεί με μελέτες των χρωμοσωμάτων και των ισοενζύμων της G6PD ότι η IM είναι κλωνική νόσος.

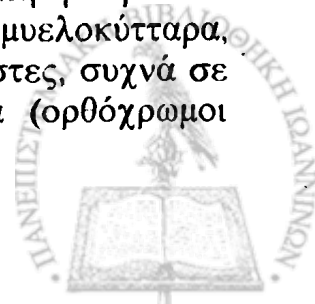
ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στα αρχικά στάδια η νόσος είναι ασυμπτωματική και μπορεί η σπληνομεγαλία και οι αιματολογικές διαταραχές να ανακαλυφθούν τυχαία από ιατρικές εξετάσεις που έγιναν για άλλο λόγο. Σε προχωρημένα στάδια ο ασθενής θα παρουσιάσει συμπτώματα από την αναιμία, τη θρομβοπενία και τη σπληνομεγαλία. Η σπληνομεγαλία είναι χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα της IM και παρουσιάζεται στο 100% των ασθενών. Ακόμη και κατά τη διάγνωση είναι σοβαρή και το μέγεθος του σπλήνα φθάνει μέχρι τον ομφαλό. Στο 50% των ασθενών ανευρίσκεται επιπλέον και ηπατομεγαλία. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις δεν είναι σπάνιες, ιδιαίτερα σε προχωρημένα στάδια της νόσου και οφείλονται σε θρομβοπενία. Άλλα συμπτώματα είναι καταβολή, απώλεια βάρους και πυρετός μέχρι 38°C.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Κατά τη διάγνωση παρατηρείται αναιμία στο 50% των ασθενών, αλλά τελικά όλοι οι ασθενείς θα αναπτύξουν αναιμία. Η αναιμία στα αρχικά στάδια της νόσου οφείλεται σε καταστροφή ερυθρών στο μυελό. Σε πιο προχωρημένα στάδια η αναιμία οφείλεται στην κατακράτηση και καταστροφή των ερυθρών στο σπλήνα (pooling), σε ανεπάρκεια φυλλικού, σε αύξηση του όγκου του πλάσματος και σπανιότερα στην ανάπτυξη αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας.

Η μορφολογία των ερυθρών παρουσιάζει χαρακτηριστικά παθολογικά ευρήματα. Υπάρχει συνδυασμός ορθόχρωμων και υπόχρωμων ερυθροκυττάρων (δίμορφη εικόνα), παρουσία δακρυοκυττάρων, ποικιλοκυττάρωση και μακροκυττάρωση. Τα λευκά συνήθως είναι μέτρια αυξημένα ή άλλες φορές (25%) μειωμένα. Είναι χαρακτηριστική η παρουσία άωρων μορφών των λευκοκυττάρων στην περιφέρεια, όπως μυελοκύτταρα, μεταμυελοκύτταρα αλλά και προμυελοκύτταρα και μυελοβλάστες, συχνά σε ποσοστό 10-20%. Ανευρίσκονται ακόμη εμπύρνηνα ερυθρά (ορθόχρωμοι



ερυθροβλάστες), σε τιμή 10/100 λευκά αιμόσφαιρια. Η ταυτόχρονη παρουσία στο περιφερικό αίμα άωρων μορφών των λευκών αιμοσφαιρίων και εμπύρηνων ερυθρών ονομάζεται λευκοερυθροβλαστική αντίδραση και παρατηρείται στο 96% των ασθενών. Λευκοερυθροβλαστική αντίδραση παρατηρείται ακόμη σε διήθηση του μυελού από νεόπλασμα. Τα αιμοπετάλια άλλοτε είναι μειωμένα και άλλοτε ιδιαίτερα αυξημένα, μέχρι $4 \times 10^6/\mu\text{L}$.

Άλλα ευρήματα είναι η υπερουριχαιμία, που μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα, και η υπερχολερυθριναιμία. Η αλκαλική φωσφατάση των λευκών είναι υψηλή και σε συνδυασμό με την απουσία του χρωμοσώματος της Φιλαδέλφειας, χρησιμεύει για τη διαφορική διάγνωση της ΙΜ από τη ΧΜΛ.

Η προσπάθεια αναρρόφησης μυελού με στερνική παρακέντηση είναι ανεπιτυχής, λόγω της σκληρότητας του οστού (*dry tap*). Μετά από επίμονη προσπάθεια μπορεί να εξαχθεί ελάχιστο υλικό, που είναι κυρίως αίμα στο οποίο περιέχονται λίγα μυελικά κύτταρα, μεταξύ των οποίων πολλά μεγακαρυοκύτταρα. Η βιοψία τεμαχίου οστού χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις έκδηλης ίνωσης. Στα αρχικά στάδια με τη χρώση αργύρου βρίσκονται πολλά μεγακαρυοκύτταρα σε ομάδες, ενώ σε προχωρημένες μορφές υπάρχει ερήμωση του αιμοποιητικού συστήματος. Η αύξηση της σκληρότητας των οστών, μπορεί να διαπιστωθεί και ακτινογραφικά στο 50% των ασθενών, κυρίως στα σώματα των σπονδύλων και τα μακρά οστά.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα εργαστηριακά ευρήματα στην ΙΜ είναι χαρακτηριστικά και η διάγνωση σπάνια παρουσιάζει δυσκολίες. Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στη βιοψία οστού, που αποκαλύπτει αυξημένη ίνωση. Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από τα άλλα ΜΥΝ και από το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ), γιατί υπάρχουν ασθενείς στα τελικά στάδια του ΜΔΣ με σημαντική ίνωση του μυελού.

ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ΙΜ είναι χρόνια νόσος, με μέση διάρκεια επιβίωσης 5-8 έτη, που μπορεί να παραταθεί μέχρι και τα 20 έτη. Η αναιμία αναπτύσσεται σταδιακά, ώστε τελικά να υπάρχει ανάγκη για μεταγγίσεις αίματος. Σε προχωρημένα στάδια μπορεί να αναπτυχθεί ακόμη λευκοπενία και θρομβοπενία. Η ΙΜ εξελίσσεται σε οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία σε ποσοστό 5-15%.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για την ΙΜ και άλλωστε σε πολλούς ασθενείς δε χρειάζεται. Η συχνότερη ένδειξη για την εφαρμογή θεραπευτικής αγωγής είναι η ανάπτυξη σοβαρής αναιμίας. Επειδή η αναιμία μπορεί να προκαλείται από πολλούς παράγοντες θα χρειαστεί να χορηγηθούν φυλλικό οξύ, σίδηρος, κορτικοστεροειδή και ανδρογόνα, αλλά συνήθως τα αποτελέσματα είναι φτωχά. Τα ανδρογόνα αυξάνουν την



παραγωγή της ερυθροποιητίνης, αλλά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούν και κυρίως λόγω της αύξησης του κινδύνου να προκληθεί καρκίνος του προστάτη στους άνδρες. Στις περιπτώσεις που η αναιμία δεν διορθώνεται με την παραπάνω αγωγή θα χρειαστεί να γίνουν μεταγγίσεις αίματος, ώστε να διατηρηθεί η Hb σε επίπεδα που να εξασφαλίζουν στον ασθενή ασυμπτωματική διαβίωση.

Η χορήγηση χημειοθεραπευτικών μπορεί να είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις σοβαρής λευκοκυττάρωσης, θρομβοκυττάρωσης και εκσεσημασμένης σπληνομεγαλίας. Η χορήγηση αλκυλιούντων παραγόντων αντενδείκνυται και ο παράγοντας εκλογής είναι η υδροξουρία, σε δόση 0.5-1g την ημέρα ή περισσότερο αν χρειαστεί. Η χορήγηση της INF-α βοηθά κυρίως σε σοβαρή θρομβοκυττάρωση, αν και δεν υπάρχει αρκετή εμπειρία από τη χρήση της στην αντιμετώπιση της IM.

Η σπληνεκτομή δεν αυξάνει την επιβίωση, μπορεί όμως να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η απόφαση για σπληνεκτομή πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή, διότι ο σπλήνας είναι ταυτόχρονα όργανο παραγωγής (εξωμυελική αιμοποίηση) αλλά και καταστροφής κυττάρων του αίματος. Η σπληνεκτομή πρέπει να γίνεται όταν ο σπλήνας ευθύνεται κυρίως για την καταστροφή των κυττάρων, παρά για την παραγωγή τους. Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, η θρομβοπενία, τα επώδυνα σπληνικά έμφρακτα και η πυλαία υπέρταση είναι ενδείξεις για την πραγματοποίηση σπληνεκτομής. Αντίθετα, η σπληνεκτομή αντενδείκνυται σε σημαντική ίνωση του μυελού, θρομβοκυττάρωση και σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας. Η ακτινοβολία του σπλήνα έχει καλά, αλλά μικρής διάρκειας (3.5 μήνες) αποτελέσματα στο 63% των ασθενών.



ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Η ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση (ΙΘ) ανήκει στα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα και χαρακτηρίζεται από σημαντική και σταθερή αύξηση των αιμοπεταλίων στο αίμα, χωρίς να υπάρχει κάποια εμφανής αιτία. Είναι κλωνική νόσος και πρέπει να διακριθεί από όλες τις καταστάσεις που προκαλούν δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση, όπως τα άλλα MYN, φλεγμονές, οξεία αιμορραγία, σιδηροπενία ή νεόπλασμα. (πίνακας 1).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα 2/3 των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί και μπορεί να παραμείνουν έτσι για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Στους ασθενείς με συμπτώματα η νόσος χαρακτηρίζεται από θρομβοαιμορραγικά φαινόμενα και σπληνομεγαλία. Συγκεκριμένα, θρομβωτικά επεισόδια παρατηρούνται στο 20-50% των ασθενών και οφείλονται σε θρόμβωση είτε αρτηριών είτε φλεβών. Είναι δυνατό να εκδηλωθούν με παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, συγκοπή, συμπτώματα απόφραξης των στεφανιαίων και μεσεντέριων αγγείων. Πεπτικό έλκος, έμφρακτα του σπλήνα, κίρσοι του οισοφάγου και γάγγραινα των δακτύλων μπορεί να παρατηρηθούν ακόμη σε μερικούς ασθενείς. Σε περισσότερο από το 50% των ασθενών μπορεί να εκδηλωθούν αιμορραγικά φαινόμενα από το δέρμα και τους βλενογόννους και μερικές φορές αιμορραγία από το

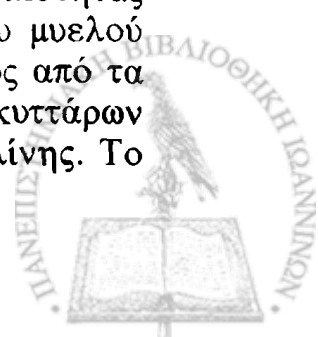
πεπτικό. Η σπληνομεγαλία βρίσκεται στα 2/3 των ασθενών και συνήθως δεν είναι βαριάς μορφής.

Πίνακας.1 Αίτια θρομβοκυττάρωσης

Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση
 Άλλα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα
 Χρόνια μυελογενής λευχαιμία
 Πρωτοπαθής ερυθροκυττάρωση
 Ιδιοπαθής μυελοϊνωση
 Σιδηροπενία
 Οξεία αιμορραγία
 Αντίδραση σε οξεία λοίμωξη
 Χρόνια φλεγμονώδης νόσος
 Ρευματοειδής αρθρίτιδα
 Ελκώδης κολίτιδα
 Σαρκοειδωση
 Νεοπλασματική νόσος
 Καρκίνωμα
 Λέμφωμα Hodgkin ή μη Hodgkin
 Μετεγχειρητικά
 από σπληνεκτομή
 άλλη χειρουργική επέμβαση
 Αιμολυτική αναιμία
 Αντιδραστική
 σε φάρμακα, stress ή άσκηση

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων $>10^6/\mu\text{L}$ είναι χαρακτηριστική στην ΙΘ. Τα αιμοπετάλια εμφανίζουν ακόμη διαταραχές του μεγέθους (γιγάντια αιμοπετάλια), του σχήματος και της λειτουργικότητάς τους. Σπάνια υπάρχει αναιμία ή λευκοκυττάρωση. Η εξέταση του μυελού δείχνει άφθονα μεγακαρυοκύτταρα, συνήθως μεγαλύτερου μεγέθους από τα φυσιολογικά, ενώ συχνά συνυπάρχει υπερπλασία των πρόδρομων κυττάρων της λευκής και ερυθρής σειράς καθώς και ανάπτυξη ινών ρετικουλίνης. Το



score της αλκαλικής φωσφατάσης των λευκών βρίσκεται αυξημένο ή στα φυσιολογικά όρια.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΙΘ βασίζεται στη μεγάλη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και στον αποκλεισμό των αιτίων που προκαλούν δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση. Η διαφορική διάγνωση της ΙΘ από τη δευτεροπαθή μπορεί να στηριχθεί:

1. Στις παθολογικές λειτουργικές δοκιμασίες των αιμοπεταλίων που παρατηρούνται στην ΙΘ, αλλά όχι στη δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση
2. Στην ύπαρξη σπληνομεγαλίας στην ΙΘ, η οποία δεν ανευρίσκεται ποτέ στη δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση, εκτός αν οφείλεται σε υποκείμενη νόσο
3. Τα θρομβοαιμορραγικά συμβάντα είναι συχνά στην ΙΘ και όχι στη δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση
4. Η ηλικία των ασθενών με ΙΘ είναι συνήθως άνω των 60 ετών

Η ομάδα μελέτης της Polycythemia Vera των ΗΠΑ έχει ορίσει τα παρακάτω κριτήρια για τη διάγνωση της ΙΘ:

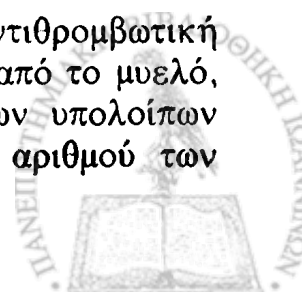
1. Σταθερή αύξηση των αιμοπεταλίων $>10^6/\mu\text{L}$, χωρίς εμφανή αιτία
2. Μάζα ερυθρών στα φυσιολογικά όρια ή $\text{Hb} < 13 \text{ g/dL}$
3. Παρουσία σιδήρου στο μυελό
4. Όχι ίνωση κολλαγόνου στο μυελό
5. Αρνητικό χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε όλους τους ασθενείς με ΙΘ πρέπει να γίνονται έντονες συστάσεις για τη διακοπή του καπνίσματος, το οποίο προκαλεί σημαντική επίταση των συμπτωμάτων της νόσου. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς μπορεί απλά να παρακολουθούνται τακτικά, αφού είναι δυνατό να παραμείνουν έτσι για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Στους ασθενείς με συμπτώματα και αριθμό αιμοπεταλίων $>10^6/\mu\text{L}$ πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Η αιμοπεταλιοαφαίρεση είναι ιδιαίτερα καλή μέθοδος, αλλά έχει το μειονέκτημα ότι δεν είναι πάντα εύκολα διαθέσιμη.

Η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων μπορεί να επιτευχθεί ακόμη και με τη χορήγηση χημειοθεραπείας. Σήμερα, η χορήγηση του ραδιενεργού ^{32}P και της βουσουλφάνης αντενδείκνυται, λόγω των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούν. Η υδροξουρία είναι ο παράγοντας εκλογής και χορηγείται σε δόσεις 0.5 - 2 g ημερησίως από το στόμα. Η INF-α έχει χρησιμοποιηθεί πειραματικά σε δόση 3×10^6 IU/ημέρα s.c. με αμφιλεγόμενα μέχρι σήμερα αποτελέσματα.

Η αναγκρελίδη είναι ένα νέο φάρμακο με ισχυρή αντιθρομβωτική δράση, η οποία μειώνει επίσης την παραγωγή αιμοπεταλίων από το μυελό, χωρίς όμως να επηρεάζει την παραγωγή των κυττάρων των υπολοίπων σειρών. Με την αναγκρελίδη επιτυγχάνεται έλεγχος του αριθμού των



αιμοπεταλίων στο 90% των ασθενών, αλλά είναι συχνή η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το νευρικό σύστημα, την καρδιά και το πεπτικό σύστημα.

Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων όπως η ασπιρίνη (100mg/ημέρα) και η διπυριδαμόλη (100-300mg/ημέρα) σε συνδυασμό με τη λήψη μέτρων για τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι επίσης αποτελεσματική στην πρόληψη των θρομβωτικών επεισοδίων της νόσου.

Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων όπως η ασπιρίνη (100mg/ημέρα) και η διπυριδαμόλη (100-300mg/ημέρα) σε συνδυασμό με τη λήψη μέτρων για τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι επίσης αποτελεσματική στην πρόληψη των θρομβωτικών επεισοδίων της νόσου.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η διατροφή των ασθενών με αυτή την ασθένεια πρέπει να είναι υγιεινή και να περιλαμβάνει τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες, βιταμίνες και μέταλλα. Είναι σημαντικό να αποφευχθεί η κατανάλωση τροφών που περιέχουν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και κορεσμένων λιπών, καθώς και να αποφευχθεί η κατανάλωση αλκοόλ και καπνίσματος.



ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) καλούμε μια ομάδα παθήσεων με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ευρήματα, όπως ανεπαρκή αιμοποίηση, πανκυτταροπενία και αναρχικό ή υποπλαστικό μυελό των οστών.

Παλαιότερα γινόταν σύγχυση με το να αναφέρονται τα ΜΔΣ σαν αποφρακτική λευχαιμία ή προλευχαιμία. Τα ΜΔΣ, όπως η λευχαιμία και τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (ΜΥΝ) είναι νόσοι του μυελού των οστών. Προσβάλλονται ορισμένες σειρές κυττάρων όπως αποδεικνύεται από τον προσδιορισμό του καρυότυπου και του ισοενζύμου της G6PD.

Συχνά παρατηρούνται χαρακτηριστικές μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές των κυττάρων του αιμοποιητικού συστήματος. Στα ΜΔΣ, όπως και στα ΜΥΝ, υπάρχει διαταραγμένη διαφοροποίηση των σειρών στο μυελό, με αποτέλεσμα την πανκυτταροπενία στην περιφέρεια, ενώ ο μυελός των οστών είναι υπερπλαστικός, λόγω της ατελούς ωρίμανσης των σειρών του, αν και μπορεί να είναι υποπλαστικός.

Μια μορφή ΜΔΣ, η χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML) έχει μορφολογικά γνωρίσματα τόσο ΜΔΣ όσο και ΜΥΝ. Είναι γνωστό ότι και τα δύο αυτά σύνδρομα καταλήγουν σε οξεία λευχαιμία.

Υπάρχει πρωτοπαθές και δευτεροπαθές ΜΔΣ. Το πρωτοπαθές, αγνώστου αιτιολογίας ΜΔΣ απαντάται συχνότερα σε ηλικιωμένους. Το δευτεροπαθές είναι συχνότερο σε νέους ανθρώπους μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.

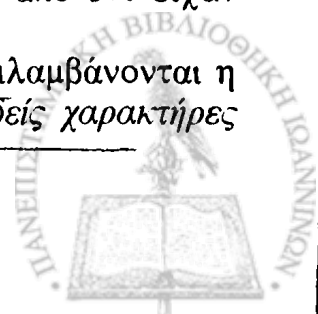
Τα ΜΔΣ είναι δυνατό να υπάρχουν για μεγάλη χρονική περίοδο χωρίς τα χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα, γι' αυτό είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η ακριβής συχνότητά τους. Σήμερα, σε κάθε αναιμία που δε βρίσκεται η αιτιολογία της, πιθανολογείται η ύπαρξη ΜΔΣ.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση γίνεται βάση των χαρακτηριστικών μορφολογικών αλλοιώσεων στο αίμα και στο μυελό των οστών. Οι ασθενείς έχουν διαφορετικά ευρήματα ανάλογα με τη χρονική περίοδο της νόσου. Στα πρώτα στάδια, τα μόνα ευρήματα είναι η υπερπλασία του μυελού με μεγαλοβλαστοειδείς χαρακτήρες και ήπια αναιμία, ενώ στα τελικά στάδια (λίγο πριν μεταπέσει σε οξεία λευχαιμία) κυριαρχεί η πανκυτταροπενία και ο αυξημένος αριθμός βλαστών. Οι μορφολογικές αλλοιώσεις όλων των σειρών στο αίμα και στο μυελό αναφέρονται στον πίνακα 1.

Στους ασθενείς με ΜΔΣ βρέθηκε αναιμία σε ποσοστό 90-100% και πανκυτταροπενία σε ποσοστό 50%. Στο 20% βρέθηκε αναιμία μαζί με θρομβοπενία και στο 5% αναιμία με λευκοπενία. Λιγότεροι από 5% είχαν μόνο μονοκυττάρωση, θρομβοπενία ή λευκοκυττάτωση.

Στις μορφολογικές αλλοιώσεις της ερυθράς σειράς περιλαμβάνονται η ανεύρεση στο αίμα εμπύρηνων ερυθρών, με μεγαλοβλαστοειδείς χαρακτήρες



καθώς και ερυθρών με βασεόφιλη στίξη και υποχρωμία. Μπορεί να υπάρχουν δύο πληθυσμοί κυττάρων (μακροκύτταρα και υπόχρωμα μικροκύτταρα). Συχνή είναι η μακροκυττάρωση με δείκτη MCV πάνω από 100.

Στίς αλλοιώσεις της λευκής σειράς περιλαμβάνεται ήπια λευκοπενία με απόλυτο αριθμό πολυμορφοκυττάρων $< 2 \times 10^3/\mu\text{L}$ στο 50% των ασθενών. Τα πολυμορφοκύτταρα παρουσιάζουν μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές. Χαμηλή αλκαλική φωσφατάση λευκών βρίσκεται σε ποσοστό 25%, ενώ απαντάται και χαμηλή μυελοϋπεροξειδάση.

Πίνακας 1. Μορφολογικές ανωμαλίες στο ΜΔΣ

| <u>Σειρά</u> | <u>Αίμα</u> | <u>Μυελός</u> |
|----------------------|---|--|
| <u>Ερυθρά</u> | Μακροκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, βασεόφιλος στίξη, δύο πληθυσμοί (διμορφισμός), πολυχρωματοφιλία, βασεοφιλία, ελαττωμένα ΔΕΚ | Υπερπλασία ερυθράς σειράς, καρυορρηξία, ερυθροβλάστες με πολλούς πυρήνες, σωματία Howell-Jolly, κενोटόπια πρωτοπλάσματος, σιδηροβλάστες, ερυθροβλάστες θετικοί με χρώση PAS. |
| <u>Αιμοπεταλιακή</u> | Αιμοπετάλια χωρίς κοκκία, γιγαντιαία αιμοπετάλια, κομμάτια μεγακαρυοκυττάρων. | Μικρομεγακαρυοκύτταρα μεγάλα με ένα στρογγυλό ή ωσειδή ή ανώμαλο πυρήνα, μεγάλα μεγακαρυοκύτταρα με πολλαπλά μικρά πυρήνια, μεγακαρυοβλάστες, μεγακαρυοκύτταρα με κοκκία μεγάλα ή ανώμαλα. |
| <u>Λευκή</u> | Ουδετερόφιλα χωρίς κοκκία ή με λίγα ή με αυξημένα μεγάλα, κύτταρα "ψευδοPelger" μονοπύρηνια ή διπύρηνια, υπερκατάτμητα ουδετερόφιλα, βασεόφιλο πρωτόπλασμα σε ώριμα κύτταρα, ηωσινόφιλα με λίγα κοκκία, αυξημένα μονοκύτταρα μερικές φορές με επιμηκυσμένους λοβούς, προμονοκύτταρα με λεπτά αζουρόφιλα κοκκία. | Ελάττωση κοκκίων προμυελοκυττάρων, μυελοκυττάρων, μεταμυελοκυττάρων και πολυμορφοκυττάρων. Παραμυελοειδή κύτταρα (θετικά για μη ειδική εστεράση και χλωροξεικό). Αύξηση προμονοκυττάρων. Αύξηση βλαστών τύπου I μικρός βλάστης με πρωτόπλασμα χωρίς κοκκία, χαρακτηριστικά πυρήνια, σχέση πυρήνα πρωτοπλάσματος μεγάλη (0,8). Τύπου II βλάστες με αραιά κοκκία, πυρήνα στο κέντρο και σχέση πυρήνα προς πρωτόπλασμα μικρή. |



Θρομβοπενία με ανώμαλα αιμοπετάλια συναντάται σε ποσοστό 50%. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο βρέθηκαν διαταραχές αιμοπεταλίων στα μικροσωληνάρια.

Η βιοψία οστού δίνει ιστολογικά περισσότερες πληροφορίες από το μυελόγραμμα για την κυτταροβρίθεια και τις τοπογραφικές αλλοιώσεις του μυελού. Επίσης, βοηθά στην εύκολη ανεύρεση των μεγακαρυοκυττάρων, ενώ το μυελόγραμμα συμβάλλει στη διάκριση των μορφολογικών αλλοιώσεων. Με τη βιοψία οστού ανευρίσκονται στρωματικές ανωμαλίες, συχνές στα ΜΔΣ, που περιλαμβάνουν περιοχές με οίδημα, διατεταμένους κόλπους με ενδαγγειακή αιμοποίηση, περιαγγειακή ίνωση και φλεγμονή, περιτριχοειδική και περιαρτηριακή διήθηση από πλασματοκύτταρα, συσσώρευση λεμφοειδών, μακροφάγα με άφθονο σίδηρο, αύξηση δικτυωτού ιστού και ανασχηματισμό οστού, όταν υπάρχουν.

Ευρήματα μυελοδυσπλασίας και από τις τρεις σειρές, πανκυτταροπενία στο αίμα και υπερπλασία στο μυελό των οστών, βοηθούν στη διάγνωση των ΜΔΣ. Μεγάλος αριθμός ασθενών με ΜΔΣ παρουσιάζει περιορισμένα ευρήματα. Περιγράφονται περιπτώσεις με δυσπλασία μίας ή δύο σειρών, με ελαττωμένη κυτταροβρίθεια του μυελού αλλά και με ανώμαλη μορφολογία στο αίμα.

Οι μορφολογικές αλλοιώσεις μπορεί να είναι πολύ ήπιες και ασαφείς και για τη διάγνωση να χρειάζονται βοηθητικές εξετάσεις ή επανειλημμένες βιοψίες μυελού των οστών. Διαγνωστικά προβλήματα δημιουργούνται στους ηλικιωμένους, όταν η μυελοδυσπλασία συνοδεύει καταστάσεις με διήθηση του μυελού των οστών, όπως μνέλωμα, λέμφωμα και καρκίνο. Θεωρείται, τότε, δευτεροπαθής δυσπλασία από διήθηση του μυελού. Δυνατόν, όμως, οι δύο καταστάσεις να συνυπάρχουν ανεξάρτητα.

Περισσότερο κατανοητά έγιναν τα ΜΔΣ με την ταξινόμηση από την ομάδα FAB, βάσει της μορφολογίας στο αίμα και της εικόνας στο μυελό των οστών (πίνακας 2). Η ταξινόμηση κατά FAB αποτελεί χρήσιμο σημείο αναφοράς. Επειδή, όμως, στηρίζεται σε αριθμούς αποτελεί πρόβλημα στην ταξινόμηση ενός συνδρόμου που χαρακτηρίζεται κυρίως από βιολογικές διαταραχές.

Υπάρχουν δύο σπάνιες μορφές ΜΔΣ που δεν μπορούν να ταξινομηθούν ακριβώς. Η θρομβοκυττάρωση με μυελοδυσπλασία, που αποτελεί το 2^ο των περιπτώσεων και μερικές μορφές χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας με Ph(-), που μοιάζουν με CMMML και έχουν μυελοδυσπλαστικά μεγακαρυοκύτταρα. Οι δύο αυτές μορφές διαφέρουν γιατί παρουσιάζουν στο αίμα περισσότερα άωρα κύτταρα της λευκής σειράς από αυτά που συναντώνται στο ΜΔΣ.

Χρωμοσωμιακές διαταραχές Ο προσδιορισμός του καρυότυπου αποτελεί τη σπουδαιότερη βοηθητική δοκιμασία για τη διάγνωση. Οι γενετικές ανωμαλίες ποικίλουν σε συχνότητα 20-90%. Είναι λιγότερο συχνές στην ανθεκτική αναιμία (RA) και στην ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS) σε σχέση με τις άλλες μορφές, αν και αυτό είναι άτυπη παρατήρηση, ιδιαίτερα για τη RA, όπου υπάρχουν ελάχιστες



μορφολογικές αλλοιώσεις και τα ευρήματα από τα χρωμοσώματα είναι αναγκαία για τη διάγνωση.

Οι πιο συχνές ανωμαλίες αφορούν την πλήρη ή μερική έλλειψη των χρωμοσωμάτων 5, 7 και 20, τρισωμία του 8, μονοσωμία του 5 και 7 και έλλειψη του Y χρωμοσώματος. Επίσης, διαταραχές παρατηρήθηκαν συχνά στα χρωμοσώματα 1, 3, 6 και 17.

Έλλειψη του 5q⁻ υπάρχει σε μια μορφή ΜΔΣ, βρίσκεται σε γυναίκες με μακροκυτταρική αναιμία, κανονικά ή αυξημένα αιμοπετάλια, μεγακαρυοκύτταρα χωρίς λοβούς, ήπια κλινική εικόνα και μικρό ποσοστό μετατροπής σε οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (ΟΜΛ). Μονοσωμία 7 συνοδεύεται από χαμηλής κυτταροβρίθειας μυελό, πανκυτταροπενία, μειωμένη κινητικότητα λευκών, υψηλή συχνότητα λοιμώξεων και έχει κακή πρόγνωση, γιατί εξελίσσεται γρήγορα σε ΟΜΛ. Οι τελευταίες χρωμοσωμακές διαταραχές συναντώνται συχνά σε δευτεροπαθή ΜΔΣ μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας.

Πίνακας 2. Τύποι ΜΔΣ σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά FAB¹

| <u>Τύπος</u> | <u>Ευρήματα από το αίμα</u> | <u>Ευρήματα από το μυελό</u> |
|--|---|---|
| Ανθεκτική αναιμία (RA) | Βλάστες <1% | Δυσπλασία μίας, δύο ή τριών σειρών, βλάστες <5% |
| RA με σιδηροβλάστες (RARS) | Βλάστες <1% | Όπως η RA, με σιδηροβλάστες σε ποσοστό τουλάχιστον 15% των ερυθροβλαστών. |
| RA με αύξηση βλαστών (RAEB) | Βλάστες <5% | Όπως η RA, με βλάστες 5-20%. |
| RAEB σε εξαλλαγή (RAEBt) | Όπως η RAEB ή βλάστες <5% με σωματίδια Auer | Όπως η RA, με βλάστες 20-30% ή όπως η RAEB με σωματίδια Auer. |
| Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML) | Όπως οι παραπάνω με μονοκύτταρα >1x10 ⁹ /L | Όπως οι παραπάνω με προμονοκύτταρα. |

¹ French, American and British



Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι δεν υπάρχει ειδική διαταραχή στα χρωμοσώματα που να συνοδεύει τις διάφορες μορφές ΜΔΣ σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά FAB. Οι διαταραχές χρωμοσωμάτων στο ΜΔΣ είναι ίδιες όπως και στην ΟΜΛ, αλλά οι t(8:21), t(5:17), t(9:11) και in(16), που είναι συχνές στην ΟΜΛ δεν έχουν την ίδια συχνότητα στο ΜΔΣ. Χρωμόσωμα Ph πολύ σπάνια απαντάται σε ΜΔΣ.

Από τότε που έγινε γνωστή η θέση των ογκογονιδίων, βρέθηκε ότι οι αλλαγές στα χρωμοσώματα συχνά επέρχονται στις περιοχές των ογκογονιδίων. Αυτές οι διαταραχές στον καρυότυπο είναι υπεύθυνες για τις αλλαγές στην έκφραση των γειτονικών ογκογονιδίων. Μελέτες για την καρκινογένεση έδειξαν ότι τα ογκογονίδια μπορούν να μεταγράφονται στα διάφορα χρωμοσώματα, χωρίς να αποκαλύπτεται αυτή η χρωμοσωμιακή αλλαγή με κυτταρογενετική ανάλυση. Κατά συνέπεια ο φυσιολογικός καρυότυπος στο ΜΔΣ δεν αποκλείει σημαντικές αλλαγές γονιδίων, περιλαμβανομένης της μεταγραφής.

Καλλιέργειες μυελού Τα μητρικά πολυδύναμα κύτταρα της σειράς GM-CFC (Granulocyte-Monocyte Colony Forming Cell) εξελίσσονται, ωριμάζουν και παράγουν αποικίες πολυμορφοπύρηνων/μακροφάγων σε κατάλληλο υλικό με την παρουσία του αυξητικού παράγοντα, ο οποίος είναι γνωστός ως παράγων που διεγείρει το σχηματισμό αποικιών CSF (Colony Stimulator Factor) ή σαν ενέργεια που ερεθίζει το σχηματισμό αποικιών CSA (Colony Stimulating Activity).

Παραδόξως, αν και τα ΜΔΣ συνοδεύονται από αυξημένη κυτταροβρίθεια του μυελού, μητρικά κύτταρα δεν αναπτύσσονται ταχέως σε κατάλληλα θρεπτικά υλικά (soft gel). Στη RA και RARS υπάρχει καλή ανάπτυξη των μητρικών κυττάρων των πολυμορφοπυρήνων/μακροφάγων, ενώ αντίθετα είναι φτωχή σε ανθεκτική αναιμία με αυξημένους βλάστες (RAEB).

Σε μια σειρά από 440 ασθενείς με ΜΔΣ βρέθηκε ότι 45% των ασθενών είχαν φτωχή ανάπτυξη σε καλλιέργειες soft gel. Από αυτούς 50% παρουσίασαν εξαλλαγή σε ΟΜΛ. Αντίθετα, 55% είχαν κανονική ανάπτυξη in vitro και μόνο 25% μετέπεσαν σε ΟΜΛ.

Η καλλιέργεια μητρικών κυττάρων προσφέρει μικρή διαγνωστική βοήθεια και τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Η προοδευτική ελάττωση στη ανάπτυξη αποικιών είναι κακό προγνωστικό σημείο.

Για να αναπτυχθούν φυσιολογικά GM-CSFs χρειάζονται CSF. Το ίδιο συμβαίνει και στα ΜΔΣ. Συχνά, όμως, ο CSF, στον ορό ασθενών με ΜΔΣ είναι αυξημένος και ίσως προδιαθέτει για εξαλλαγή σε λευχαιμία. Η αύξηση του CSF βρίσκεται σαν φυσιολογική απόκριση στη λευκοπενία, στις συχνές λοιμώξεις και στον ερεθισμό από ξένο αντιγόνο. Δεν είναι παραδεκτό ότι ο αυξημένος CSF αποτελεί ενδογενή αιτία της λευχαιμίας, αύξηση πάντως του CSF προωθεί την εξέλιξη της νόσου. Καλλιέργειες in vitro έδειξαν ότι κύτταρα μυελού στο ΜΔΣ έχουν βραδεία ωρίμανση και αυτό προκαλεί υπερπλασία του μυελού των οστών. Προσεκτική μορφολογική εξέταση του αίματος και του μυελού των οστών είναι αναγκαία για τη διάγνωση και τον

καθορισμό της πρόγνωσης του ΜΔΣ, ενώ η καλλιέργεια βοηθά μόνο στην αποκόμιση εντυπώσεων.

Πίνακας 3. Βοηθητικά εργαστηριακά ευρήματα στο ΜΔΣ

| <u>Εργαστηριακά ευρήματα</u> | <u>Διαταραχές</u> |
|-----------------------------------|---|
| Αλκαλική φωσφατάση λευκών | Χαμηλή στο 20% |
| HbF | Αυξημένη στο 40% |
| B12 ορού | Αυξημένη στο 30% |
| Φερριτίνη ορού | Αυξημένη στο 25% |
| Λυσοζύμη ορού | Αυξημένη στο 75% με CMML |
| Ένζυμα ερυθρών | Σε πολλούς αυξημένα Πυρουβική κινάση ελαττωμένη Δεν υπάρχει σχέση με τις ανάγκες μετάγγισης |
| Λειτουργικότητα πολυμορφοκυττάρων | Κινητικότητα ελαττωμένη Προσκολλητικότητα, φαγοκυττάρωση και βακτηριοκτόνος δράση μειωμένα |
| Λειτουργικότητα αιμοπεταλίων | Ανωμαλία στη συσσώρευση Διαταραχή στο χρόνο ροής στο 50% |
| Δείκτες κυττάρων | Διαταραχές στους δείκτες επιφανείας των κοκκιοκυττάρων και μονοκυττάρων |
| Αντιγόνα ερυθρών | Απώλεια A και B, εμφάνιση I και ενεργοποίηση Tn |
| Θετική δοκιμασία Ham's | Μερικές φορές |
| Επίκτητη HbH | Μερικές φορές |
| Ανοσοσφαιρίνες ορού | Αυξημένες στο 30%. Μονοκλωνικές στο 10% |
| Αυτοαντισώματα | Στο 50% στη CMML Θετική DAG στο 10% |
| Υποπληθυσμοί λεμφοκυττάρων | Ελαττωμένα T4 Ελαττωμένα NK |



Άλλα εργαστηριακά ευρήματα Πλήθος εργαστηριακών ευρημάτων απαντάται σε ασθενείς με ΜΔΣ (Πίνακας 3). Τα περισσότερα δεν έχουν μεγάλη διαγνωστική και προγνωστική σημασία.

Ο μεταβολισμός του σιδήρου είναι διαταραγμένος με αποτέλεσμα αύξηση σιδήρου στα μακροφάγα και στα μιτοχόνδρια των ερυθροβλαστών. Τα ερυθρά των ασθενών με ΜΔΣ είναι δυνατό να παρουσιάζουν αυξημένη αιμόλυση στη δοκιμασία σακχαρόζης και λιγότερο στη δοκιμασία Ham's. Η δραστηριότητα της χοληνεστεράσης των ερυθρών είναι χαμηλή και πιθανόν η διαταραχή αυτή να είναι στα πλαίσια της συγγένειας του ΜΔΣ με τη νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία.

Αύξηση του αντιγόνου I και ελάττωση των A και H βρίσκονται στην ίδια συχνότητα, όπως στην ΟΜΛ.

Σε ποσοστό 20% υπάρχει αύξηση της λυσοζύμης (μουραμιδάσης) στο αίμα και στα ούρα, που μπορεί να οφείλεται: α. σε ανεπαρκή μυελοποίηση, με αποτέλεσμα αυξημένη διακίνηση μητρικών πολυμορφοκυττάρων και μονοκυττάρων και β. σε αυξημένο αριθμό μονοκυττάρων, κυρίως στη CMML.

Παρατηρούνται ήπιες λειτουργικές διαταραχές διαταραχές των πολυμορφοκυττάρων, όπως ελαττωμένη χημειοταξία, φαγοκυττάρωση και βακτηριοκτόνος ικανότητα. Τα αιμοπετάλια παρουσιάζουν ελαττωμένη προσκολλητικότητα στο κολλαγόνο και διαταραχή της συσσώρευσης με ADP και κολλαγόνο. Ο χρόνος ροής μπορεί να είναι παρατεταμένος, ακόμη και αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι φυσιολογικός.

Η μεγαλοβλαστική αναιμία μιμείται τα ΜΔΣ ή συνυπάρχει με αυτό. Αν σε ασθενή με αναιμία και μακροκυττάρωση χορηγηθεί για 21 ημέρες 1mg υδροξυκοβαλαμίνης, μαζί με 5mg φυλλικού οξέος και 50mg υδροχλωρικής πυριδοξίνης και δε διορθωθεί η αναιμία, αυξάνεται η πιθανότητα για τη διάγνωση των ΜΔΣ.

Τα ηλικιωμένα άτομα με υπερπλαστικό μυελό απαντούν γρήγορα στη χορήγηση φυλλικού οξέος. Σε μερικούς βρέθηκε μετά τη βελτίωση των χαμηλών επιπέδων B12 να παραμένει η αναιμία και τα μορφολογικά ευρήματα των ΜΔΣ. Προφανώς αυτοί οι ασθενείς έχουν ΜΔΣ μαζί με μεγαλοβλαστική αναιμία.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Πρωτοπαθές ΜΔΣ είναι συχνότερο στους ηλικιωμένους. Σε μια σειρά από 238 ασθενείς μόνο 13% ήταν ηλικίας <60 ετών. Είναι πιο συχνό στους άνδρες. Σε ασθενείς κάτω <60 ετών πρέπει να ερευνάται το ιστορικό χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας ή έκθεσης σε οργανικούς διαλύτες. Πλήρης ή μερική έλλειψη των χρωμοσωμάτων 5 και 7 είναι ενδεικτικό στοιχείο της νόσου. Από τους ασθενείς με ΜΔΣ, ποσοστό 50%, είναι ασυμπτωματικοί ή έχουν συμπτώματα άσχετα με τη νόσο. Τα πιο συχνά ευρήματα προέρχονται από διαταραχές στο μυελό των οστών και το αίμα. Στη φυσική εξέταση βρίσκονται στο 60% ωχρότητα και στο 25%

αιμορραγίες από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Αιμορραγία είναι συχνή λόγω θρομβοπενίας ή λόγω ποιοτικής βλάβης των αιμοπεταλίων. Η ύπαρξη σπληνομεγαλίας αμφισβητείται αν και αναφέρεται σε ποσοστό 10-30%. Συχνά υπάρχουν λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού καθώς και σηψαιμίες από Gram-αρνητικά μικρόβια είναι οι πιο κοινές. Αφανείς λοιμώξεις δημιουργούν διαγνωστικά προβλήματα ιδίως σε λευκοπενικούς ασθενείς. Άλλα προβλήματα από λοιμώξεις είναι αποστήματα στην κοιλία, λοιμώξεις από ψευδομονάδα στους οφθαλμούς, λοίμωξη στη θέση παρακέντησης του οστού, αδιάγνωστες υπερπυρεξίες και φλεγμονώδεις αρθρίτιδες.

Η CMMML χαρακτηρίζεται από ειδικά ευρήματα που έχουν σχέση με τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων. Προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος απαντάται όταν τα ΜΔΣ μεταπέσουν σε ΟΜΛ. Σπάνια υπάρχει υπερτροφία των ούλων. Έχει περιγραφεί ύπαρξη πολυορογονίτιδας με υγρό στο περικάρδιο, στον υπεζωκότα, στο περιτόναιο και στις αρθρώσεις. Σπάνια τα ΜΔΣ συνοδεύονται από urticaria pigmentosa, γαγγραινώδες πυόδερμα, υποτροπιάζουσα πολυορογονίτιδα και αγγειίτιδα. Λεμφοειδείς και πλασματοκυτταρικές κακοήθειες συχνά συνοδεύονται από ΜΔΣ.

Τα ΜΔΣ μερικές φορές συνυπάρχουν με πολλαπλούν μυέλωμα, μη Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία.

ΕΞΕΛΙΞΗ

Αν και τα ΜΔΣ αναφέρονται και σαν προλευχαιμία, η μετάπτωση σε οξεία λευχαιμία επέρχεται μόνο στο ήμισυ των περιπτώσεων και αρκετοί ασθενείς ζουν για μακρό χρονικό διάστημα.

Στις περισσότερες σειρές που έχουν δημοσιευτεί, ένα ποσοστό ασθενών καταλήγει από ανεπάρκεια του μυελού των οστών, ένα ποσοστό από οξεία λευχαιμία και άλλοι από διάφορα αίτια. Υπάρχει μια εξέλιξη των μορφών RA, RARS και CMMML σε μορφές RAEB και RAEBt.

Γενικά μπορούμε να διακρίνουμε τρεις ομάδες ασθενών με ΜΔΣ:

α. Μια ομάδα ασθενών με αυξημένους βλάστες στο μυελό και κυτταροπενία. Ένα μέρος των ασθενών αυτών καταλήγει από ανεπάρκεια μυελού και άλλοι από μετάπτωση σε οξεία λευχαιμία. Ο χρόνος από τη διάγνωση του ΜΔΣ μέχρι τη μετάπτωση σε ΟΜΛ κυμαίνεται από 6 έως 12 μήνες. Η εξαλλαγή δεν συνοδεύεται από αλλαγές στον καρυότυπο. Η μετάπτωση σε ΟΜΛ γίνεται όταν οι βλάστες στο μυελό είναι $>30\%$.

β. Ασθενείς με σταθερή πορεία, που ξαφνικά μπορεί να μεταπέσουν σε ΟΜΛ. Συμβαίνει σε κάθε μορφή ΜΔΣ και συχνά συνοδεύεται από αλλαγές στον καρυότυπο. Η μετάπτωση αυτή μπορεί να συμβεί σε ανεξάρτητο χρόνο από τη διάγνωση του ΜΔΣ.

γ. Πολλοί ασθενείς κυρίως με RA και RARS καθώς και μερικοί με CMMML έχουν σταθερή πορεία, για 10 χρόνια ή περισσότερο, χωρίς αύξηση των βλαστών στο μυελό.



Μελετώντας τη βιοψία του μυελού έχουν προσδιοριστεί τρία στάδια της επιδείνωσης του ΜΔΣ: α.Δυσπλασία με χαμηλή κυτταροβρίθεια β.Δυσπλασία υψηλής κυτταροβρίθειας με υπερίσχυση της ερυθράς σειράς γ.Δυσπλασία υψηλής κυτταροβρίθειας με υπερίσχυση της πολυμορφοπυρηνικής και μονοκυτταρικής σειράς.

Συνήθως, τα ΜΔΣ μεταπίπτουν σε ΟΜΛ, αλλά αυτό δεν αποτελεί κανόνα. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις μετάπτωσης σε οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία που αφορά το T και το προ-B λεμφοκύτταρο. Επίσης, έχει παρατηρηθεί μετάπτωση σε μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία καθώς και σε διφαινοτυπική μορφή. Όλα αυτά δείχνουν πιθανότατα ότι η βλάβη στα ΜΔΣ αφορά το αρχέγονο πολυδύναμο μητρικό κύτταρο. Σπάνια περιγράφεται μετάπτωση σε μυελοσκλήρυνση ή σε άτυπη χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Επειδή υπάρχουν πολλές μορφές ΜΔΣ, έγινε προσπάθεια να καθοριστούν οι προγνωστικοί παράγοντες, για να βοηθήσουν στην καλύτερη θεραπεία. Η ταξινόμηση κατά FAB έχει προγνωστική σημασία (Πιν. 4).

Η επιβίωση είναι καλύτερη με βλάστες $<5\%$. Προσπάθεια για πρόγνωση με βλάστες 5-30% δεν απέδωσε. Από τους ασθενείς με RA, ποσοστό 15% θα μεταπέσει σε οξεία λευχαιμία. Η RA έχει χειρότερη πρόγνωση από τη RARS, πιθανώς επειδή η RA αποτελεί πρόδρομη μορφή της RAEB. Ποσοστό 30% ασθενών με CMML, 40% με RAEB και 40-100% με RAEBi (ανθεκτική αναιμία με αυξημένες βλάστες σε εξαλλαγή) θα μεταπέσουν σε οξεία λευχαιμία.

Η μέση διάρκεια ζωής ασθενών με ΜΔΣ και φυσιολογικά χρωμοσώματα είναι 3,4 χρόνια, ενώ με διαταραχή χρωμοσωμάτων 1,8 χρόνια.

Πίνακας 4. Πρόγνωση ΜΔΣ σύμφωνα με τη διαίρεση κατά FAB

| <u>Τύπος</u> | <u>Μετάπτωση σε λευχαιμία (%)</u> | <u>Μέση διάρκεια ζωής (μήνες)</u> |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| RARS | 10 | 70 |
| RA | 15 | 67 |
| CMML | 30 | 10 |
| RAEB | 40 | 10 |
| RAEBi | 60-100 | 5 |



Η ταξινόμηση κατά FAB προλέγει την επιβίωση και τη μετάπτωση σε λευχαιμία. Αν και υπάρχουν 5 μορφές κατά FAB, για να προσδιοριστεί η επιβίωση και η αιτία θανάτου χωρίζονται σε δύο. Οι CMML, RAEB και RAEBt συμπεριφέρονται σαν μία μορφή, γιατί έχουν βραχύ μέσο όρο ζωής, υψηλό δείκτη μετάπτωσης σε λευχαιμία και υψηλή συχνότητα λοιμώξεων και αιμορραγιών. Οι RA και RARS έχουν την ίδια περίπου κλινική και αιματολογική εικόνα και βαθμό δυσμελοποίησης και αποτελούν τη δεύτερη μορφή.

Τελευταία, χρησιμοποιήθηκαν διάφορα αριθμητικά συστήματα που βασίζονται στα ευρήματα από το αίμα και το μυελό. Στο προτεινόμενο από τους Multi et al σύστημα, δίνεται ένας βαθμός για το καθένα από τα παρακάτω ευρήματα: βλάστες στο μυελό $>5\%$, αιμοπετάλια $<100,000/\mu\text{L}$, πολυμορφοπύρρηνα $<2,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ και αιμοσφαιρίνη $<10,2\text{g/dL}$.

Σε ανάλυση ασθενών με ΜΔΣ βρέθηκε ότι ασθενείς της ομάδας A (βαθμοί 1 ή 0) είχαν μέση επιβίωση 62 μήνες, της ομάδας B (βαθμοί 2 ή 3) 22 μήνες και της ομάδας C (βαθμός 4) 8 μήνες. Το αριθμητικό σύστημα είναι χρήσιμο για όλες τις μορφές ΜΔΣ, εκτός από τη CMML.

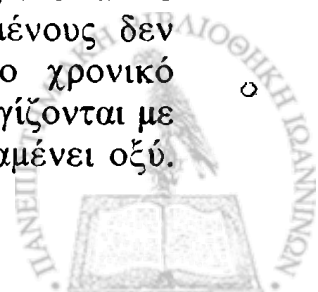
Ένα άλλο προγνωστικό σύστημα περιγράφουν οι Tricot et al και έχει σχέση με την τοπογραφική παραποίηση της ιστολογίας του μυελού. Στα ΜΔΣ υπάρχει αλλοιωμένη μυελοποίηση από το κέντρο προς το ενδόστυο και ο Tricot καθιέρωσε τον όρο ALIPs (Abnormal Localization of Immune Precursors). Είναι δυνατό, σε μορφές RA, η ανώμαλη κατανομή των βλαστών να αποτελέσει ανεξάρτητο δείκτη ή σημείο κακής πρόγνωσης έστω κι αν είναι $<5\%$. Διαταραχές στον καρυότυπο συνήθως έχουν κακή πρόγνωση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχει ικανοποιητική θεραπευτική αντιμετώπιση, εκτός από τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, σε νέους ασθενείς. Από παλιά θεωρείται σκόπιμη η ελάχιστη επέμβαση στο ΜΔΣ. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ηλικιωμένοι και παρουσιάζουν μεγάλη τοξικότητα στη χημειοθεραπεία. Το ΜΔΣ απαντά λιγότερο καλά στη χημειοθεραπεία από την ΟΜΛ και δύσκολα διορθώνεται η δυσπλασία του μυελού. Πολλοί ασθενείς ζουν καλά χωρίς καμία ειδική θεραπεία.

Η μέση επιβίωση για τις διάφορες μορφές κυμαίνεται από 10 ως 25 μήνες και πάσχοντες χωρίς σημεία εξαλλαγής σε ΟΜΛ παραμένουν σε υψηλά επίπεδα κινδύνου λόγω πανκυτταροπενίας.

Ο καθορισμός προγνωστικών παραγόντων βοηθά στο σχηματισμό μιας ομάδας ασθενών που μπορούν να θεραπευθούν μόνο με υποστηρικτική θεραπεία. Η μετάγγιση πρέπει να γίνεται μόνο όταν υπάρχουν ενδείξεις. Ασθενείς με RA και RARS ζουν για χρόνια μόνο με μετάγγισεις, έτσι ώστε να υπάρχουν κίνδυνοι από αιμοχρωμάτωση. Για τους ηλικιωμένους δεν αποτελεί μεγάλο πρόβλημα, γιατί συνήθως δε ζούνε μεγάλο χρονικό διαστημα για να προκληθεί αιμοχρωμάτωση. Για νέους που μεταγγίζονται με 80 ή περισσότερες μονάδες αίματος το χρόνο, το πρόβλημα παραμένει οξύ.



Αρκετοί παρουσιάζουν προβλήματα από αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στην καρδιά, στο ήπαρ ή στους ενδοκρινείς αδένες. Πρέπει να μετράται ο σίδηρος ορού, η φερριτίνη και ο κορεσμός τρανσφερρίνης και να υπολογίζονται τα κλινικά ευρήματα και ο ασθενής να υποβάλλεται σε αποσιδήρωση με δεσφεροξαμίνη.

Σήμερα, η χορήγηση στους ασθενείς με ΙΑΟ, ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης (rHuEPO) βελτιώνει την αναιμία σε ποσοστό 20-40%.

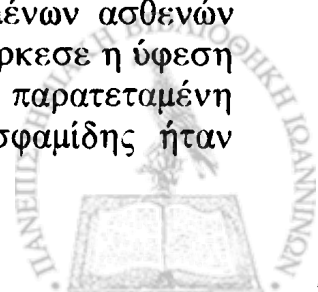
Η μετάγγιση αιμοπεταλίων σε θρομβοπενία είναι απαραίτητη, αλλά μετά από μετάγγιση 40 ή 60 μονάδων αιμοπεταλίων αναπτύσσονται αντισώματα έναντι αντιγόνων του συστήματος HLA. Καλό είναι να υπάρχει ένας δότης, να γίνεται έλεγχος για αντι-HLA αντισώματα και αφαίρεση των λευκών. Η ύπαρξη ενός μόνο HLA-συμβατού δότη ελαττώνει, επίσης, τους κινδύνους για ηπατίτιδα. Γενικά η μετάγγιση αιμοπεταλίων πρέπει να γίνεται μόνο για χειρουργικές επεμβάσεις και σε αιμορραγικές καταστάσεις. Αιμοπετάλια άνω των $50 \times 10^9/L$ επιτρέπουν τις χειρουργικές επεμβάσεις.

Η προφυλακτική χορήγηση λευκών, που εφαρμόστηκε στο παρελθόν, είναι χωρίς σημασία. *Σήμερα χορηγούνται οι αυξητικοί παράγοντες των λευκών αιμοσφαιρίων G-CSF και GM-CSF με καλά αποτελέσματα.* Συχνά ασθενείς με ΜΔΣ εμφανίζουν εικόνα μεγαλοβλαστικής αναιμίας και χορηγείται φυλλικό οξύ, χωρίς να διορθώνει την αναιμία, εκτός αν υπάρχει πράγματι έλλειψη. Σπάνια ασθενείς με σιδηροβλαστική αναιμία απαντούν στη χορήγηση μεγάλων δόσεων πυριδοξίνης (200-500mg την ημέρα). Αυτοί οι ασθενείς έχουν δικτυοερυθροκυττάρωση και ελαττωμένη ανάγκη μετάγγισης.

Κυτταροστατικά - Εντατική θεραπεία Ο ρόλος των κυτταροστατικών στο ΜΔΣ είναι συζητήσιμος. Η θεραπεία με κυτταροστατικά δεν ενδείκνυται στα πρώτα στάδια, γιατί οι ασθενείς έχουν καλή γενική κατάσταση. Όταν, όμως, τα συμπτώματα επιταθούν και παρουσιαστούν λοιμώξεις από λευκοπενία και αιμορραγίες από ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, ενδείκνυται πιο επιθετική θεραπεία.

Για νέους με ΜΔΣ η καλύτερη θεραπεία είναι μεταμόσχευση μυελού των οστών, αρκεί να βρεθεί ο κατάλληλος δότης.

Η επιθετική θεραπεία δεν έχει τόσο καλά αποτελέσματα όσο στην ΟΜΛ, γιατί οι ασθενείς είναι πιο ηλικιωμένοι και η διαταραχή των κυττάρων βρίσκεται σε πιο άωρο στάδιο. Ο Armitage, το 1984, απέδειξε ότι βραχύνεται η ζωή των ασθενών με ΜΔΣ μετά από επιθετική θεραπεία, αλλά 3 στους 20 ασθενείς του είχαν πλήρη ύφεση. Αυτοί οι τρεις ήταν νέοι, δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία προηγουμένως και ήταν τύπου RAEB. Οι Tricot και Boogerts (1986) θεράπευσαν 15 ασθενείς με DAT (Daunorubicin, Cytarabine και 6-Thioguanine) ή υψηλές δόσεις Cytarabine. Στο 86% των ασθενών ηλικίας κάτω των 50 ετών και μόνο στο 25% των ηλικιωμένων ασθενών επιτεύχθηκε ύφεση. Χωρίς τη βοήθεια μεταμόσχευσης δε διήρκεσε η ύφεση περισσότερο από δώδεκα μήνες. Η μεταμόσχευση βοηθά για παρατεταμένη ύφεση. Η προετοιμασία μόνο με τη χορήγηση κυκλοφωσφamide ήταν



επιτυχής για ύφεση μόνο έξι μηνών, ενώ με το συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης και ακτινοβολίας επιτεύχθηκε ύφεση για 7-25 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

Ορμόνες Οι Bagdy et al (1980) βρήκαν ότι ποσοστό 10-15% ασθενών με ΜΔΣ εμφάνισαν βελτίωση στο αίμα μετά τη χορήγηση στερινοειδών. Όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση, αυξάνει ο κίνδυνος από λοιμώξεις. Όπως και στην απλαστική αναιμία, υπάρχουν εργασίες που δείχνουν καλή ανταπόκριση στα ανδρογόνα. Σε 90, όμως, ασθενείς με RAEB όχι μόνο δεν υπήρξε ανταπόκριση αλλά πιθανόν και αυξημένη συχνότητα εξαλλαγής σε ΟΜΛ.

Στην CMMML η μονοχημειοθεραπεία διορθώνει το μυελοϋπερπλαστικό στοιχείο του συνδρόμου. Συχνά, αλλά όχι πάντα, βελτιώνει την αναιμία και την θρομβοπενία.

Στα δραστικά φάρμακα περιλαμβάνονται η υδροξουρία, η βουσουλφάνη, η ετοποσίδη και σε χαμηλές δόσεις η cytarabine.

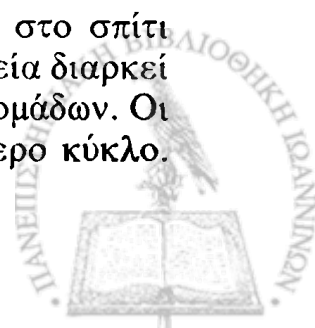
Χαμηλές δόσεις των παραπάνω φαρμάκων είναι συχνά δραστικές. Αποτυχία του ενός δεν σημαίνει αδυναμία ενός άλλου φαρμάκου να δράσει.

Διαφοροποίηση της επιθετικής θεραπείας Το 1974 οι Lotem και Sachs παρατήρησαν ότι μερικοί παράγοντες μπορεί να διαφοροποιήσουν in vitro κλώνους λευχαιμικών κυττάρων. Σε αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνονται τα 13-cis-retinoic acid, dimethyl sulphoxid, vitamin D3, phorbol esters και dimethylformamide καθώς και πολλά κυτταροστατικά φάρμακα σε χαμηλές δόσεις. Το 1979, οι Bacarani και Taura χορήγησαν ενδοφλεβίως σε ασθενή με RAEB χαμηλές δόσεις cytarabine (0,7mg/Kg ημερησίως για 7 ημέρες) και παρατήρησαν εξαιρετική κλινική ανταπόκριση.

Από τότε, πολλές σχετικές εργασίες έχουν δημοσιευτεί. Η cytarabine δρα σε όλες τις μορφές κατά FAB καθώς και στην ΟΜΛ που προέρχεται από ΜΔΣ. Πολλοί ασθενείς παρουσίασαν, μετά τη θεραπεία με μικρές δόσεις cytarabine, πλήρη ύφεση (φυσιολογικό μυελό και αίμα) καθώς και εξαφάνιση του παθολογικού καρυότυπου. Σε άλλους οι μορφολογικές και καρυοτυπικές διαταραχές της μυελοδυσπλασίας παρέμειναν παρά τη βελτίωση της αιματολογικής εικόνας και την ελάττωση του αριθμού των βλαστών. Η επιλογή των ασθενών είναι δύσκολη.

Η χρονική διάρκεια της ανταπόκρισης κυμαίνεται στο ένα έτος περίπου, γι' αυτό πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που αναμένεται να έχουν μικρότερο χρόνο ζωής. Η δόση κυμαίνεται από 3mg/m² έως 25mg/m² δύο φορές την ημέρα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για καλύτερη ανταπόκριση με μεγαλύτερη δόση, ενώ είναι γνωστό ότι η τοξικότητα είναι μικρότερη με χαμηλές δόσεις. Χρησιμοποιήθηκαν δύο τρόποι χορήγησης ενδοφλέβια (στάγδην έγχυση) και υποδόρια, μεταξύ των οποίων δεν υπάρχει διαφορά στην ανταπόκριση. Σε μια μελέτη, η ενδοφλέβια χορήγηση 40mg την ημέρα για τρεις εβδομάδες υπήρξε πολύ τοξική.

Η υποδόρια χορήγηση προτιμάται. Μπορεί να εφαρμοστεί στο σπίτι από νοσοκόμο, από συγγενή ή από τον ίδιο τον άρρωστο. Η θεραπεία διαρκεί για μια, δύο ή τρεις εβδομάδες με μεσοδιαστήματα τεσσάρων εβδομάδων. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στον πρώτο ή στο δεύτερο κύκλο.



Περιγράφεται ανταπόκριση για περισσότερο από δώδεκα μήνες. Αναφέρεται ότι η ενδιάμεση δόση συντήρησης με χαμηλές τιμές cytarabine παρατείνει την ανταπόκριση. Μερικοί ασθενείς χωρίς ενδιάμεση θεραπεία είχαν δεύτερη ανταπόκριση σε υποτροπή, ενώ ασθενείς με δόση συντήρησης δύσκολα εμφανίζουν ανταπόκριση σε υποτροπή. Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης είναι δύσκολη. Πλήρης ύφεση με φυσιολογικές τιμές στην περιφέρεια και στους βλαστες περιγράφεται, όπως και μερική ύφεση. Η χορήγηση αίματος, αιμοπεταλίων και λευκών βοηθά τη γενική κατάσταση του ασθενούς.

Ρετινοϊκό οξύ Το 1983, οι Cold et al θεράπευσαν 17 ασθενείς με 13-cis-retinoic acid και από τους 15 οι 5 έδειξαν βελτίωση στο αίμα τρεις εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Υπάρχουν και άλλες εργασίες, καμιά όμως δεν είχε καλύτερα αποτελέσματα και μερικές δεν έδειξαν ανταπόκριση. Σε υψηλές δόσεις το ρετινοϊκό οξύ προκαλεί παρενέργειες, όπως ξηρό δέρμα και βλεννογόνους, εμέτους, μυαλγίες, πόνους στα οστά, πονοκέφαλο, υπνηλία, μείωση της προσοχής, αύξηση των τριγλυκεριδίων και οξεία παγκρεατίτιδα.

Άλλες ουσίες Υπάρχουν ουσίες που προκαλούν διαφοροποίηση του μυελικού κλώνου προς πολυμορφοπύρρηνα. Η βιταμίνη D3 διαφοροποιεί προς τα μονοκύτταρα, χορήγηση της όμως δεν έδειξε αξιόλογη δράση στο ΜΔΣ.

Η χορήγηση γ-ιντερφερόνης και ανθρακυκλινών από το στόμα δίνει ελπίδες για καλύτερα αποτελέσματα.



ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Αποτελούν ομάδα κακοήθων ασθενειών που χωρίς θεραπεία ταχέως καταλήγουν σε θάνατο. Μεγάλο ποσοστό ασθενών σήμερα θεραπεύεται, ιδίως από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

Η λευχαιμία χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτη αύξηση των άωρων μορφών των αιμοποιητικών κυττάρων, που κυκλοφορούν στο αίμα και είναι δυνατό να διηθήσουν διάφορους ιστούς.

Πρόκειται για κλωνική νόσο που αρχίζει από ένα αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο του μυελού (stem cell) και είναι αγνώστου αιτιολογίας (πρωτοπαθής οξεία λευχαιμία). Η βλάβη όμως μπορεί και να προέρχεται από προϋπάρχουσα νόσο του αίματος (π.χ. πολυερυθραιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία ή από χημειοθεραπεία και ακτινοβολία). Έχουμε σ' αυτή την περίπτωση τη δευτεροπαθή οξεία λευχαιμία, που είναι κι αυτή όμως κλωνική νόσος.

Τα κύτταρα που έχουν υποστεί εξαλλαγή, διαιρούνται αυτόνομα χωρίς όμως και να διαφοροποιούνται σε ώριμα κύτταρα, με αποτέλεσμα την αύξηση των άωρων μορφών. Η αδυναμία διαφοροποίησης και η απουσία ωρίμανσης, ιδιότητες της οξείας λευχαιμίας, την κάνουν να ξεχωρίζει από άλλες κλωνικές νόσους του αιμοποιητικού συστήματος, όπως τα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, η μυελοδυσπλασία και οι χρόνιες λευχαιμίες. Στις τελευταίες υπάρχει κάποια ικανότητα ωρίμανσης των κυττάρων. Στις οξείες λευχαιμίες συνήθως βλέπουμε ένα είδος κυττάρου (βλάστες) στο μυελό και στο περιφερικό αίμα.

Τα παραπάνω εξηγούν τη διαφορετική κλινική εικόνα. Η χρόνια λευχαιμία μπορεί να έχει βραδεία πορεία και χωρίς θεραπεία. Πολλές φορές είναι δυνατό να τεθεί υπό έλεγχο με σχετικά μη τοξική χημειοθεραπεία, όπως η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία και η λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα. Το αντίθετο συμβαίνει με την οξεία λευχαιμία. Η τελευταία εμφανίζεται σχεδόν με την ίδια περίπου κλινική εικόνα αν και υπάρχουν βιολογικές ετερογένειες που καθορίζουν την εξέλιξη και τη μορφή των κυττάρων. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία πιθανώς να εξελιχθεί σε οξεία λευχαιμία (βλαστική φάση) και έχει κακή πρόγνωση. Σ' αυτό διαφέρει από τις άλλες χρόνιες λευχαιμίες.

Περίπου το 20% της οξείας λευχαιμίας ξεκινά από το μητρικό αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο, ενώ το υπόλοιπο 80% από τις μετέπειτα πρόδρομες μορφές των κυττάρων του μυελού.

Οι οξείες λευχαιμίες διακρίνονται κυρίως σε δύο τύπους:

1. Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ)

2. Οξεία μη λεμφοβλαστική ή μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ)

Η διφαινοτυπική ή μικτή λευχαιμία με ευρήματα και των δύο σειρών, μυελικής και λεμφικής, αποτελεί τον τρίτο τύπο της οξείας λευχαιμίας.



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η οξεία λευχαιμία είναι σπάνια νόσος. Ανευρίσκεται σε όλες τις ηλικίες και η συχνότητα προοδευτικά αυξάνει με την ηλικία. Η ετήσια επίπτωση είναι περίπου 4/100,000. Οι διάφοροι υπότυποι της οξείας λευχαιμίας εμφανίζονται με διαφορετική συχνότητα.

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι λιγότερο συχνή κατά 25% από την οξεία μυελογενή, εμφανίζεται όμως συχνότερα στην παιδική ηλικία. Η οξεία μυελογενής λευχαιμία είναι σπάνια στα παιδιά, αλλά μπορεί να εμφανιστεί στα νεογνά, στους εφήβους και στους ενήλικες, όπου αποτελεί και την πιο συχνή λευχαιμία.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Είναι άγνωστο πώς ένα πρόδρομο αιμοποιητικό κύτταρο γίνεται λευχαιμικό, αλλά η βλάβη που γίνεται στο γενετικό πρόγραμμα του κυττάρου πιστεύεται ότι προκαλείται από πολλούς εξωτερικούς παράγοντες.

Μερικοί παράγοντες προκαλούν βλάβη του DNA κατά τη διαίρεση του κυττάρου, ενώ άλλοι έχουν σχέση με το μικροπεριβάλλον και δρουν ως μιτογόνα ή ως παράγοντες που προκαλούν ανεπανόρθωτες βλάβες στο DNA. Πάντως δύσκολα μπορεί να προσδιοριστεί η ακριβής αιτιολογία της βλάβης.

Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται είναι:

1. Ακτινοβολία Η σχέση μεταξύ ακτινοβολίας και μυελοδυσπλασίας, καθώς και οξείας λευχαιμίας, έχει προσδιοριστεί από την πυρηνική βόμβα στο Ναγκαασάκι και τη Χιροσίμα, αλλά και από τη χορήγηση ακτινοβολίας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε διάφορες κακοήθειες.

Η εμφάνιση της οξείας λευχαιμίας μετά την ακτινοβολία προσδιορίζεται στον 60-70 χρόνο από την έκθεση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης της λευχαιμίας εξαρτάται από τη δόση, αν και υπάρχουν αντίθετες γνώμες για την τιμή της μέγιστης επιτρεπτής δόσης. Ο κίνδυνος ανάπτυξης οξείας λευχαιμίας σε παιδιά που ζουν σε πυρηνικούς καταυλισμούς θεωρείται αυξημένος και πρέπει να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα.

2. Χημικοί παράγοντες και φάρμακα Η βενζίνη και τα παράγωγά της θεωρούνται υπεύθυνα για την ανάπτυξη της μυελοδυσπλασίας, απλασίας ή οξείας λευχαιμίας. Η χρήση των κυτταροστατικών αντί των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για τη θεραπεία νεοπλάσματος, καθώς και μη νεοπλασματικής νόσου, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας. Η χρήση αλκυλιούντων παραγόντων ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο. Η χρήση ταυτόχρονα κυτταροστατικών και ακτινοβολίας αυξάνει τον κίνδυνο λευχαιμίας.

3. Κυτταρογενετικές διαταραχές και ογκογονίδια Το 50% των ασθενών με ΟΜΛ και το 70% των ασθενών με ΟΛΛ εμφανίζουν διαταραχές από τα χρωμοσώματα (πίνακας 1). Με τεχνικές μοριακής βιολογίας εξακριβώθηκαν ογκογονίδια στις θέσεις μετάφρασης και στη θέση επανασύνδεσης των γονιδίων.



Ογκογονίδια: Μοριακές μελέτες σε ιούς που ενοχοποιούνται για κακοήθειες στα ζώα έχουν δείξει ότι υπάρχουν γονίδια των ιών γνωστά και ως ογκογονίδια

Πρωτο-ογκογονίδια: Πανομοιότυπα ογκογονίδια υπάρχουν και στα φυσιολογικά κύτταρα, γνωστά ως πρωτο-ογκογονίδια. Τα πρωτο-ογκογονίδια έχουν στενή σχέση με τη ρύθμιση της ανάπτυξης των κυττάρων. Κωδικοποιούν τους αυξητικούς παράγοντες, τους υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων ή άλλες πρωτεΐνες που έχουν στενή σχέση με την ενδοκυττάρια ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Για παράδειγμα, το ρετινοϊκό οξύ χρησιμεύει στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση του κυττάρου. Στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία υπάρχει η (t15;17) μεταφορά, δηλαδή ένα τμήμα του χρωμοσώματος 15 μεταφέρεται στο χρωμόσωμα 17, αντικαθιστώντας ένα τμήμα του χρωμοσώματος 17 που μεταφέρεται στο χρωμόσωμα 15. Με τον τρόπο αυτό επέρχεται διαταραχή στο γονίδιο για τους υποδοχείς του ρετινοϊκού οξέος στο χρωμόσωμα 17 και σχηματίζεται στο χρωμόσωμα 15 ένα γονίδιο που έχει άλλους υποδοχείς και αλλάζει τη διαφοροποίηση του κυττάρου, με πιθανό αποτέλεσμα τη λευχαιμία. Στους παραπάνω ασθενείς επιτυγχάνεται ύφεση της νόσου αν χορηγήσουμε trans ρετινοϊκό οξύ (παράγωγο της βιταμίνης A), που επαναφέρει τη φυσιολογική διαφοροποίηση του κυττάρου.

Γενετικές βλάβες που ενεργοποιούν πρωτο-ογκογονίδια ενέχονται για ανάπτυξη καρκίνων. Αυτό γίνεται με τους εξής μηχανισμούς:

α. Με *υπερέκφραση*, που είναι αποτέλεσμα διεύρυνσης του γονιδίου (παραγωγή πολλών αντιγράφων των γονιδίων).

β. Με *μεταλλάξεις*, ειδικά όταν γίνονται σε περιοχές μεταφοράς γενετικού υλικού.

γ. Με *μεταφορά πρωτο-ογκογονιδίου* σε ενεργό μέρος μεταγραφής του χρωμοσώματος.

δ. Με *είσοδο διθητικού ιού* και μεταγραφή - μετάφραση τμήματος γονιδίου.

4. Γενετικοί παράγοντες Διάφορες γενετικές ασθένειες συνοδεύονται συχνά από οξείες λευχαιμίες, όπως η αναιμία Fanconi και το σύνδρομο Down, που έχουν διαταραχές από τα χρωμοσώματα. Συχνά τα νεογνά με σύνδρομο Down εμφανίζουν στο αίμα εικόνα λευχαιμίας, αν και η νόσος εμφανίζεται αργότερα. Πιστεύεται ότι η τρισωμία στο χρωμόσωμα 21 προδιαθέτει για ΟΜΛ.

5. Ιοί Αν και αρκετές λευχαιμίες των θηλαστικών συνοδεύονται από λοιμώξεις με ιούς που προκαλούν ογκογένεση, στον άνθρωπο ο μόνος ιός που βρέθηκε ότι προκαλεί λευχαιμία είναι ο λεμφοτρόπος ιός HTLV-1, που προκαλεί την Τ-κυττάρου λευχαιμία-λέμφωμα. Η νόσος ενδημεί σε περιοχές της Ιαπωνίας και των Δυτικών Ινδιών και σποραδικά σε άλλες περιοχές.



Πίνακας 1. Διαταραχές από τα χρωμοσώματα σε οξεία λευχαιμία

| <u>Διαταραχή χρωμοσώματος</u> | <u>Τύπος λευχαιμίας</u> | <u>Ειδικά ευρήματα</u> |
|-------------------------------|-------------------------|---|
| t(8;21) ¹ | ΟΜΛ-M2 | ηλικία < 40 ετών διαταραχή ηωσινοφίλων μεγάλη λευχαιμική μάζα καλύτερη ύφεση |
| t(15;17) | ΟΜΛ-M3 | διαταραχές προμυελοκυττάρων διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ανθεκτική λευχαιμία |
| inv/del/t(16) ¹ | ΟΜΛ-M4 | διαταραχή ηωσινοφίλων καλή πρόγνωση |
| t(9;22) | κοινή ΟΛΛ L1 ή L2 | συχνότερη σε ενήλικες κακή πρόγνωση |

¹ t = translocation (μετάθεση), inv=invasion (αναστροφή), del=deletion(έλλειψη)

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

Η οξεία λευχαιμία χαρακτηρίζεται από αναστολή της διαφοροποίησης και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, που διηθούν το μυελό με συνέπεια την ανεπάρκεια αυτού που εκδηλώνεται με αναιμία, λοιμώξεις και αιμορραγική διάθεση. Η διήθηση επεκτείνεται και σε όργανα όπως λεμφαδένες, σπλήνα, ήπαρ, μήνιγγες, κεντρικό νευρικό σύστημα, όρχεις, ούλα (υπότυπος M5) και δέρμα (υπότυπος M3).

α. Διήθηση και ανεπάρκεια του μυελού των οστών Εκδηλώνεται με λοιμώξεις, αιμορραγική διάθεση και αναιμία.

1. Οι βακτηριδιακές λοιμώξεις είναι συχνές από τα πρώτα στάδια της νόσου και αφορούν το δέρμα, το φάρυγγα και την περιπρωκτική περιοχή.

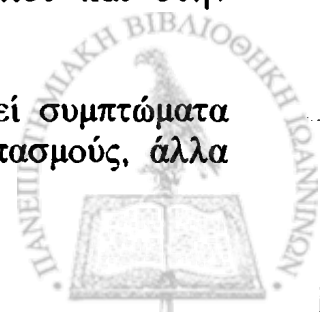
2. Λοιμώξεις από μύκητες είναι συχνές σε ασθενείς με λευκοπενία και σε παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών. Κάθε ανεξήγητος πυρετός πρέπει να θέτει υπόνοιες για λοίμωξη από μύκητες. Οι μύκητες επίσης προκαλούν εστίες λοίμωξης στο στόμα που γενικεύονται συχνά και γίνονται επικίνδυνες για τη ζωή.

3. Αιμορραγίες, όπως πετέχειες στο δέρμα και ουλορραγίες αποτελούν συχνά το πρώτο εύρημα της νόσου.

4. Η αναιμία οφείλεται κυρίως στη διήθηση του μυελού και στην αντιλευχαιμική θεραπεία.

β. Διήθηση άλλων οργάνων από λευχαιμική μάζα.

1. Ο αυξημένος αριθμός βλαστών (>100x10⁹/lt) προκαλεί συμπτώματα από υπεργλοϊότητα και έμφρακτα (πονοκέφαλο, σύγχυση, σπασμούς, άλλα



νευρολογικά συμπτώματα ή κόμα). Ο φόβος της υπεργλοιότητας είναι ελαττωμένος παρουσία αναιμίας και τα συμπτώματα επιδεινώνονται με τις μεταγγίσεις.

2. Η συσσώρευση λευχαιμικών κυττάρων στις κοιλότητες των οστών προκαλούν πόνους στα οστά, ιδίως στα παιδιά.

3. Η διήθηση του δέρματος με τη μορφή μη αιμορραγικού εξανθήματος και διόγκωση με υπερτροφία των ούλων, που μπορεί να φτάσει μέχρι ασφυξία, είναι συχνά ευρήματα στον υπότυπο M5. Επίσης συχνά εμφανίζονται όζοι και τοπική διήθηση του δέρματος αλλά και μορφές αγγειίτιδας.

4. Στην ΟΛΛ συχνά υπάρχει διόγκωση λεμφαδένων. Στην ΟΛΛ από Τ κύτταρα ανευρίσκεται διεύρυνση του μεσοθωρακίου, που οφείλεται σε διόγκωση του θύμου αδένου που υποχωρεί ταχέως με τη θεραπεία.

5. Η διήθηση των μηνίγγων εμφανίζεται πιο συχνά σε νέους και παιδιά με ΟΛΛ, αλλά μπορεί να εμφανισθεί και σε οποιαδήποτε ηλικία και σε όλες τις οξείες λευχαιμίες ανεξάρτητα από τη μορφή της λευχαιμίας. Εκδηλώνεται με έμετο, ναυτία, πονοκέφαλο, διαταραχές από την όραση, φωτοφοβία και παράλυση εγκεφαλικών νεύρων. Επίσης ανευρίσκεται οίδημα οπτικής θηλής και διήθηση του οφθαλμού.

6. Η διήθηση των όρχεων είναι συχνή στην ΟΛΛ. Μπορεί να εκδηλωθεί ως υποτροπή της νόσου χωρίς να υπάρχουν ευρήματα από το αίμα και το μυελό. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και σε υποτροπή από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

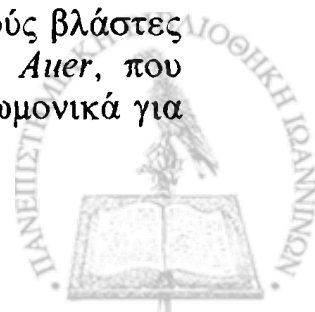
7. Στην προμυελοκυτταρική λευχαιμία (υπότυπος M3) η απελευθέρωση ενζύμων από τα κοκκία του πρωτοπλάσματος ενεργοποιεί την πήξη και το ινωδολυτικό σύστημα, με αποτέλεσμα διάχυτη ενδαγγειακή πήξη που είναι οξεία διαταραχή της αιμόστασης.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΟΞΕΙΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ

Η οξεία λευχαιμία ταξινομείται σύμφωνα με τη φύση του κυριαρχούντος κυττάρου, όπως φαίνεται από τη μορφολογία, την κυτταροχημεία και τον ανοσοφαινότυπο. Κυτταρογενετικές αναλύσεις και τεχνικές μοριακής βιολογίας, όπως η ανεύρεση των ανοσοσφαιρινών στην επιφάνεια των λευχαιμικών κυττάρων ή των επανασυνδεδεμένων γονιδίων των T-υποδοχέων, βοηθούν στην ταξινόμηση σε δύσκολες περιπτώσεις και παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες (πίνακες 2 και 3).

Όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν δύο κύριες ομάδες λευχαιμιών, η λεμφοβλαστική και η μη λεμφοβλαστική ή μυελογενής, οι οποίες ταξινομούνται σε υπότυπους. Διαφέρουν ως προς την ηλικία των ασθενών, τη συμπεριφορά και την απάντηση στη θεραπεία. Η διάκριση είναι απαραίτητη για την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας.

Τα λευχαιμικά κύτταρα μπορεί να μοιάζουν με φυσιολογικούς βλάστες ή να έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όπως είναι τα σωμάτια Auer, που αποτελούν ειδικά έγκλειστα στο πρωτόπλασμα και είναι παθολογικά για την οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ).



Πίνακας 2. Ταξινόμηση ΟΜΛ κατά FAB¹

| <u>Κατηγορία</u> | <u>Μορφολογικά ευρήματα</u> |
|---|--|
| M0 Αδιαφοροποίητη μυελοβλαστική λευχαιμία | Αδιαφοροποίητοι βλάστες |
| M1 Μυελοβλαστική, μη καλά διαφοροποιημένη | Μυελοβλάστες με λίγη ή καθόλου ωρίμανση |
| M2 Μυελοβλαστική, καλά διαφοροποιημένη | Μυελοβλάστες, μερικοί με ωρίμανση προς μυελοκύτταρο |
| M3 Προμυελοκύτταρική | Προμυελοκύτταρα με αυξημένα κοκκία |
| M4 Μυελομονοκύτταρική | Κοκκιοκύτταρα και μονοκύτταρα. Τα προμονοκύτταρα μαζί με τα μονοκύτταρα αποτελούν >20% των κυττάρων στο αίμα ή στο μυελό |
| M5 Μονοκύτταρική | Μονοβλάστες (M5α ή αδιαφοροποίητη ΟΜΛ) ή μονοβλάστες-προμονοκύτταρα-μονοκύτταρα (M5β ή διαφοροποιημένη) |
| M6 Ερυθρολευχαιμία | Ερυθροβλάστες >50%, συχνά με μορφολογικές ανωμαλίες |
| M7 Μεγακαρυοβλαστική | Μεγακαρυοβλάστες ή μικρομεγακαρυοκύτταρα. Μπορεί να υπάρχει οξεία μυελοϊνώση. |

¹ FAB = French, American and British

Πίνακας 3. Ταξινόμηση ΟΛΛ κατά FAB

| <u>Κατηγορία</u> | <u>Μορφολογικά ευρήματα</u> |
|------------------|--|
| L1 | Μικρά κύτταρα, ομοιόμορφα, με λίγο κυτταρόπλασμα |
| L2 | Μεγάλα κύτταρα, με περισσότερο κυτταρόπλασμα, με ετερογένεια στο σχήμα και στο μέγεθος |
| L3 | Μεγάλα κύτταρα, με άφθονο βασεόφιλο κυτταρόπλασμα και κενोटόπια. Αντιπροσωπεύει την λευχαιμική μορφή του λεμφώματος Burkitt. |

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

α.Οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) ή οξεία μη λεμφοβλαστική λευχαιμία Η ΟΜΛ έχει οκτώ υπότυπους (M0-M7) σύμφωνα με τη διαίρεση κατά FAB. Στη μικροσκοπική εξέταση του περιφερικού αίματος βρίσκουμε τα εξής:

Στον υπότυπο M0 οι βλάστες είναι αδιαφοροποίητοι και δύσκολα γίνεται διάκριση από την οξεία λεμφογενή λευχαιμία.



Στον υπότυπο M1 η βλάστη είναι ελάχιστα διαφοροποιημένη και συχνά αναγνωρίζεται με ειδικές χρώσεις ή με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Οι βλάστες έχουν λίγο πρωτόπλασμα και πυρήνια στον πυρήνα.

Στον υπότυπο M2, η βλάστη διαχωρίζεται σαφώς από το προμυελοκύτταρο. Οι βλάστες δεν έχουν κοκκία, έχουν ομοιογενή πυρήνια με πυρήνια και συχνά ανευρίσκονται σωμάτια Auer. Τα σωμάτια Auer είναι χαρακτηριστικά της OMA και δεν ανευρίσκονται ποτέ στην OAA.

Ο υπότυπος M3 (προμυελοκυτταρική OMA) στην τυπική του μορφή έχει προμυελοκύτταρα με ραβδόμορφα στοιχεία (δεμάτια ή σωμάτια Σουλτάνου) που σχηματίζονται από συσσωρευμένα κοκκία και φαίνονται με ειδικές χρώσεις. Τα προμυελοκύτταρα περιέχουν παράγοντες πήξης στα κοκκία που με την θεραπεία και την καταστροφή των κυττάρων απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και προκαλούν διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC). Για το λόγο αυτό πολλές φορές με τη χημειοθεραπεία χορηγείται και ηπαρίνη καθώς και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Εκτός από την παραπάνω μεγαλοκοκκιώδη μορφή υπάρχει και η μικροκοκκιώδης προμυελοκυτταρική OMA.

Ο υπότυπος M4 (μυελομονοκυτταρική OMA) χαρακτηρίζεται από μυελοβλάστες και προμυελοκυτταρικούς μονοβλάστες. Οι τελευταίοι είναι σε ποσοστό μικρότερο από 20%. Σε μια μορφή M4 υπάρχουν ανώμαλα ηωσινόφιλα και αναστροφή του χρωμοσώματος 16.

Ο υπότυπος M5 (μονοκυτταρική OMA) έχει περισσότερο από 20% μονοβλάστες ή διαφοροποιημένα προμυελοκύτταρα ή μονοκύτταρα. Η λυσοζύμη του ορού και των ούρων είναι αυξημένη σ' αυτή τη μορφή ενώ υπάρχει συχνά και υπερτροφία των ούλων, που μερικές φορές υπερκαλύπτει τους οδόντες.

Ο υπότυπος M6 (ερυθρολευχαιμία) χαρακτηρίζεται από >50% άωρους ερυθροβλάστες με έντονη δυσερυθροποίηση. Ευρήματα μυελοδυσπλασίας ανευρίσκονται και στις άλλες σειρές. Στα τελικά στάδια έχει μυελοβλάστες πάνω από 50%.

Ο υπότυπος M7 (οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία) είναι σπάνιος. Συχνά συνοδεύεται από ίνωση του μυελού και αναγνωρίζονται οι βλάστες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και με μονοκλωνικά αντισώματα επιφανείας.

β. Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (OAA) Διακρίνεται μορφολογικά στους υπότυπους L1, L2 και L3 κατά FAB. Οι λεμφοβλάστες έχουν μικρές ενδείξεις διαφοροποίησης.

Ο υπότυπος L1 χαρακτηρίζεται από μικρά κύτταρα ενός τύπου με ελάχιστο πρωτόπλασμα.

Στον υπότυπο L2 παρατηρούνται μεγάλα κύτταρα με πυρήνα και μεγάλη ποσότητα πρωτοπλάσματος. Εδώ περιλαμβάνονται οι περισσότερες περιπτώσεις OAA καθώς και όλες οι περιπτώσεις OAA από T κύτταρα.

Στον υπότυπο L3 ανευρίσκονται κύτταρα με βασεόφιλο πρωτόπλασμα και πολλά μικρά κενοτόπια που συχνά καλύπτουν τον πυρήνα. Αντιπροσωπεύει τη λευχαιμική μορφή του λεμφώματος Burkitt.



Σε όλες τις μορφές ο μυελός είναι υπερπλαστικός, υπάρχει ένα είδος κυττάρου, η βλάστη, σε ποσοστό περίπου πάνω από 80%. Οι άλλες σειρές είναι συνήθως καταπιεσμένες και ιδιαίτερα τα μεγακαρυοκύτταρα είναι πολύ ελαττωμένα. Στην ΟΛΛ οι βλάστες βρίσκονται συχνά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και στους όρχεις.

ΚΥΤΤΑΡΟΧΗΜΕΙΑ

Οι κυτταροχημικές χρώσεις βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση της ΟΛΛ από την ΟΜΛ.

Κυτταροχημεία στην ΟΜΛ

α.Ειδικές χρώσεις, όπως η μυελοϋπεροξειδάση και το Sudan Black δείχνουν την παρουσία κοκκίων στα μυελοειδή κύτταρα.

β.Για το διαχωρισμό των μονοκυττάρων χρησιμοποιείται η μη ειδική εστεράση (nonspecific esterase).

γ.Η χρώση PAS (Periodic Acid Schiff) δείχνει μεγάλα κοκκία στη Μ6.

δ.Η παρουσία μονοβλαστών προσδιορίζεται μετρώντας τη λυσοζύμη του ορού ή παρατηρώντας στο μικροσκόπιο την έκκριση λυσοζύμης από τους μονοβλάστες.

Κυτταροχημεία στην ΟΛΛ

α.Η χρώση PAS είναι θετική στη non-B και non-T ΟΛΛ και δείχνει το CALLA ογκογονίδιο (common ΟΛΛ).

β.Η χρώση όξινης φωσφοτάσης δείχνει τα σωμάτια Golgi στην T ΟΛΛ.

γ.Η χρώση Oil Red O χρωματίζει λιπίδια στην L3 που φαίνονται σαν κενοτόπια.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι τεχνικές του ανοσοφθορισμού, της ανοσοϋπεροξειδάσης και της αλκαλικής και αντιαλκαλικής φωσφατάσης χρησιμοποιούνται σήμερα για το διαχωρισμό της οξείας λευχαιμίας. Μια σειρά από μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση αντιγόνων στην επιφάνεια των κυττάρων και τη διάγνωση του υπότυπου της οξείας λευχαιμίας, όπως φαίνεται παρακάτω:

*αρχικές αδιευκρίνιστες μορφές
μυελική σειρά*

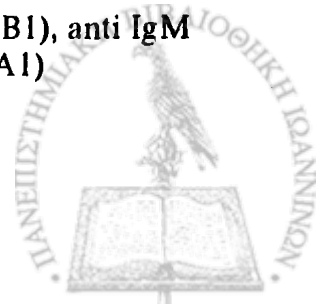
*μονοκυτταρική σειρά
ερυθρά σειρά*

*μεγακαρυοβλαστική
Common-O.A.A και B-O.A.A
T- cell*

CD34 (3C5, My10), HLA DR-
CD11 (Mo1), CD13 (My7, MCS2), CD14
(FMC17, VCHM1), CD33 (My9)

CD11 (Mo1), CD14 (FMC17, UCHM1)
anti-glycophorin
(J15)

CD10 (J5), VD19 (B4), CD26 (B1), anti IgM
CD2 (T11), CD5 (T1), CD7 (3A1)



Μπορεί να γίνει διασταύρωση με τη χρώση μεμβράνης για HLA DR-(Ia) ή για το κοινό αντιγόνο CD10 (CALLA), που είναι συχνά θετικά στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, όπως επίσης για T-αντιγόνα στην T-ΟΛΛ. Στην ΟΛΛ οι βλάστες εμφανίζουν θετική την αντίδραση για το πυρηνικό ένζυμο TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase) σε ποσοστό 90%. Η ανίχνευση του TdT βοηθά για την εξακρίβωση βλαστών εκτός του μυελού, για την ανίχνευση βλαστών στη μικτή ΟΜΛ/ΟΛΛ μορφή και για την εξακρίβωση βλαστικής κρίσης στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Ενδοπλασματικές ανοσοσφαιρίνες ανιχνεύονται με ανοσοηλεκτροφόρηση στις μορφές προ Β-ΟΛΛ, στις οποίες το ένζυμο TdT είναι συνήθως αρνητικό.

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ

Η διαφοροδιάγνωση των βλαστών μπορεί να γίνει με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, σε συνδυασμό με κυτταροχημικούς και ανοσολογικούς δείκτες.

ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η κυτταρογενετική ανάλυση της οξείας λευχαιμίας βοηθά στο να τεθεί η διάγνωση και δείχνει την ανωμαλία που υπάρχει σε κάθε υπότυπο. Η παρουσία κυρίως μεταφοράς (translocation), όταν δεν υπάρχει φυσιολογικός καρυότυπος, αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο.

Η ύπαρξη υποδιπλοειδίας είναι πιο συχνή στην ΟΛΛ από την ΟΜΛ. Η κυτταρογενετική ανάλυση χρησιμεύει σήμερα για τον καθορισμό της πρόγνωσης της λευχαιμίας καθώς και για το σχεδιασμό της θεραπείας.

Πίνακας 4. Ταξινόμηση ΟΛΛ βασισμένη σε φυσιολογικούς δείκτες

| <u>Κατηγορία</u> | <u>Φαινότυπος</u> | <u>% Ο.Ι.Ι παιδιών</u> |
|------------------|---|------------------------|
| Null-ΟΛΛ | Πρόδρομα κύτταρα και αντιγόνα προ-B κυττάρου μόνο, απουσία όλων των άλλων αντιγόνων που συνοδεύουν τα Β-κύτταρα στην ωρίμανση | 8 |
| Common ΟΛΛ | Δείκτες όπως στην Null-ΟΛΛ, αλλά και θετικά για CALLA (CD10) | 50 |
| Προ-Β-ΟΛΛ | Δείκτες όπως στην common-ΟΛΛ αλλά και αλυσίδες μ του πρωτοπλάσματος | 20 |
| Β-ΟΛΛ | Πρόδρομα κύτταρα και CALLA αντιγόνο ασθενώς θετικό ή απόν. Ανοσοσφαιρίνη κυτταρικής επιφάνειας (Ig). | 1-2 |
| T-ΟΛΛ | Υπάρχουν αντιγόνα πρόδρομων κυττάρων μαζί με ένα ή περισσότερα αντιγόνα T-κυττάρων. Απουσία αντιγόνων για Β-κύτταρα. | 15-20 |



ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ

Η κυτταρομετρία ροής βοηθά στη διάκριση των λευχαιμιών με τη χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΟΞΕΙΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας λευχαιμίας περιλαμβάνει τη χημειοθεραπεία, την υποστηρικτική αγωγή και τη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Η χημειοθεραπεία σκοπεύει στην επίτευξη πλήρους ύφεσης, που παρατείνει και βελτιώνει την ποιότητα της ζωής του ασθενή, αλλά και προσφέρει τη δυνατότητα να επιχειρηθεί μεταμόσχευση μυελού των οστών, όπου αυτό είναι εφικτό. Γίνεται προσπάθεια για δραστική μείωση του λευχαιμικού κλώνου. Η χημειοθεραπεία γίνεται με κυτταροστατικά φάρμακα σε συνδυασμό με ακτινοβολία. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας χρειάζεται υποστηρικτική αγωγή για να αντιμετωπισθεί η ανεπάρκεια του μυελού των οστών. Αν και η υποστηρικτική αγωγή ελαττώνει τα συμπτώματα, παρατεταμένη επιβίωση έχουμε μόνο αν η λειτουργία του μυελού επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα (πλήρης ύφεση).

Ιδιότητες της χημειοθεραπείας Τα περισσότερα κυτταροστατικά καταστρέφουν τα κύτταρα στη φάση διαίρεσης του κυττάρου. Επειδή τα κυτταροστατικά δρουν εκτός από τα λευχαιμικά κύτταρα και στα φυσιολογικά κύτταρα του μυελού, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για τη μέγιστη αντιλευχαιμική δράση, αλλά και την προστασία των φυσιολογικών κυττάρων. Αυτό επιτυγχάνεται:

α. Με εκλογή φαρμάκων στα οποία τα λευχαιμικά κύτταρα είναι ευαίσθητα.

β. Με τη χρησιμοποίηση συνδυασμού φαρμάκων τα οποία έχουν διαφορετική δράση και διαφορετικές παρενέργειες, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η μέγιστη ωφέλεια με τις λιγότερες παρενέργειες.

γ. Η θεραπεία πρέπει να λαμβάνει υπόψη την κινητική των λευχαιμικών και φυσιολογικών κυττάρων, ώστε να αφήσει χρόνο για ανάπλαση του μυελού των οστών.

Πλήρης και μερική ύφεση Σκοπός της θεραπείας είναι να επιτευχθεί πλήρης ύφεση της νόσου η οποία χαρακτηρίζεται από:

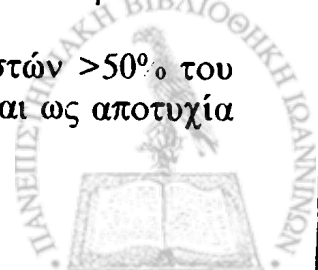
α. εξάφανιση των συμπτωμάτων της νόσου και απουσία κλινικών ευρημάτων εξωμυελικής νόσου

β. μείωση $<5\%$ των βλαστών σε δύο τουλάχιστον δείγματα μυελού

γ. φυσιολογική παραγωγή κυττάρων από το μυελό (αιμοποίηση) και

δ. αποκατάσταση στο φυσιολογικό του αριθμού των κυττάρων στο περιφερικό αίμα.

Η μερική ύφεση χαρακτηρίζεται από μείωση των βλαστών $>50\%$ του αρχικού αριθμού στο μυελό, ενώ μείωση $<50\%$ χαρακτηρίζεται ως αποτυχία της θεραπείας.



Θεραπευτικές φάσεις στην οξεία λευχαιμία Οι φάσεις θεραπείας περιλαμβάνουν *α.τη φάση εφόδου*, που στοχεύει στην πλήρη ύφεση και είναι η κρισιμότερη φάση, αφού σε αποτυχία της η πρόγνωση είναι ιδιαίτερα δυσμενής, *β.τη φάση ενίσχυσης*, και *γ.τη φάση συντήρησης*. Στους ασθενείς με ΟΛΛ υπάρχει φόβος υποτροπής από το ΚΝΣ, γιατί ενώ τα λευχαιμικά κύτταρα περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, τα κυτταροστατικά φάρμακα με δυσκολία διέρχονται. Γι' αυτό γίνεται ειδική προφύλαξη με ακτινοβολία του κρανίου και με ενδοραχιαία έγχυση μεθοτρεξάτης ή κυτοσίνης-αραβινοσίδης, μόλις επιτευχθεί ύφεση της νόσου. Στην ΟΛΛ μπορεί να υπάρξει υποτροπή από το ΚΝΣ ή τους όρχεις, ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε πλήρη αιματολογική ύφεση. Προφύλαξη για υποτροπή από το ΚΝΣ δε γίνεται στους ασθενείς με ΟΜΛ.

Χημειοθεραπεία στην ΟΛΛ Στην ΟΛΛ οι λεμφοβλάστες είναι ευαίσθητοι στα γλυκοκορτικοειδή και στα αλκαλοειδή της vincristine). Κανένα από τα παραπάνω δεν είναι ειδικά τοξικό στα φυσιολογικά αναγεννώμενα κύτταρα του μυελού ή του πεπτικού συστήματος. Σε συνδυασμό προκαλούν ύφεση με ελάχιστες παρενέργειες στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών. Η προσθήκη της daunorubicin αυξάνει το χρόνο επιβίωσης. Η θεραπεία συντήρησης απαιτεί 2 χρόνια και πρέπει να γίνεται προφύλαξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (πίνακας 5).

Χημειοθεραπεία στην ΟΜΛ Αντίθετα προς την ΟΛΛ οι μυελοβλάστες είναι περισσότερο ανθεκτικοί στη θεραπεία και τα κυτταροστατικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ΟΜΛ έχουν μεγαλύτερη τοξικότητα. Η θεραπεία συντήρησης, αν αποτύχει η θεραπεία στη φάση εφόδου, δε φαίνεται να ωφελεί και δε χορηγείται στους ασθενείς με ΟΜΛ (πίνακας 6).

Σε ασθενείς με λευκοπενία και αρνητικές καλλιέργειες πρέπει να σκεφτόμαστε λοιμώξεις από candida και aspergillus. Πρέπει να χορηγούνται αντιμυκητιασικά φάρμακα. Τοπικές λοιμώξεις αποφεύγονται με χορήγηση fluconazole ή δυσαπορρόφητης αμφοτερικίνης. Λοιμώξεις από ιούς και ιδίως της ομάδας του έρπητα είναι συχνές. Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) είναι συχνή στους ασθενείς που υφίστανται μεταμόσχευση μυελού των οστών. Πρέπει να γίνεται έλεγχος και στους δότες, ώστε να μην έχουν παλιά λοίμωξη από CMV. Σήμερα δίνεται ειδική ανοσοσφαιρίνη προφυλακτικά για τον CMV. Για προφύλαξη από πνευμονία από Pneumocystis carinii χορηγείται co-trimoxazole. (Πίνακας 8)

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Τα τελευταία 20 χρόνια με τη βοήθεια της χημειοθεραπείας η πρόγνωση της ΟΛΛ έχει βελτιωθεί σημαντικά, ενώ δε συμβαίνει το ίδιο για την ΟΜΛ.



Πίνακας 5. Τυπική χημειοθεραπεία στην ΟΑΛα. Θεραπεία εφόδου (4 εβδομάδες)

| | | |
|----------------|-----|------------------------------|
| Vincristine | i.v | εβδομαδιαία για 4 εβδομάδες |
| Prednisolone | p.o | καθημερινά για 4 εβδομάδες |
| L-asparaginase | i.m | 3 / εβδομάδα για 3 εβδομάδες |
| Daunorubicin | i.v | καθημερινά για 2 ημέρες |

β. Θεραπεία ενισχύσεως (1 εβδομάδα)

| | | |
|----------------------|-----|--------------|
| Vincristine | i.v | μία δόση |
| Daunorubicin | i.v | για 2 ημέρες |
| Prednisolone | p.o | για 5 ημέρες |
| Etoposide | i.v | για 5 ημέρες |
| Cytosine arabinoside | i.v | για 5 ημέρες |
| Thioguanine | p.o | για 5 ημέρες |

γ. Προφύλαξη του Κ.Ν.Σ (3 εβδομάδες)

Ακτινοβολία κρανίου 24 Gy τμηματικά. Ενδοραχιαία έγχυση μεθοτρεξάτης εβδομαδιαία για 3 εβδομάδες (ενδοραχιαία μεθοτρεξάτη γίνεται επίσης δύο φορές κατά τη θεραπεία εφόδου και μία φορά σε κάθε θεραπεία ενίσχυσης).

δ. Θεραπεία συντήρησης (2 χρόνια)

| | | |
|-------------------|-----|---------------------------------|
| Μεθοτρεξάτη | p.o | εβδομαδιαία για 2 χρόνια |
| 6-μερκαπτοπουρίνη | p.o | ημερήσια για 2 χρόνια |
| Prednisolone | p.o | 5 ημέρες κάθε μήνα για 2 χρόνια |
| Vincristine | i.v | 1 φορά το μήνα για 2 χρόνια |

Πίνακας 6. Τυπική χημειοθεραπεία στην ΟΜΛα. D.1T 3+10

| | | |
|------------------------------|-----|---------------------------------|
| Daunorubicin ή Idarubicin | i.v | 3 δόσεις την ημέρα για 3 ημέρες |
| Cytosine arabinoside (Ara-C) | i.v | 2 φορές την ημέρα για 10 ημέρες |
| Thioguanine | i.v | ομοίως |

β. ADE 10+3+5

| | | |
|------------------------------|-----|---------------------------------|
| Cytosine arabinoside (Ara-C) | i.v | 2 φορές την ημέρα για 10 ημέρες |
| Daunorubicin | i.v | κάθε δεύτερη ημέρα για 6 ημέρες |
| Etoposide | i.v | ημερησίως για 5 ημέρες |

γ. MACE

| | | |
|------------------------------|-----|--|
| Amisacrine (M-sma) | i.v | για 5 ημέρες |
| Cytosine arabinoside (Ara-C) | i.v | συνεχής έγχυση |
| Etoposide (VP16), Mid AC | i.v | υψηλές δόσεις ημερησίως για 5 ημέρες |
| Mitozantrone | i.v | ημερησίως για 5 ημέρες |
| Cytosine arabinoside (Ara-C) | i.v | διακεκομμένη δόση 2 φορές την ημέρα για 3 ημέρες |

Προσοχή Τα παραπάνω σχήματα είναι μυελοτοξικά και προκαλούν οξεία λευκοπενία 4-10 ημέρες μετά τη θεραπεία. Συχνά απαιτούνται μεταγγίσεις ερυθρών και αιματοπεταλίων. Μεταξύ των σχημάτων καλό είναι να υπάρχει μεσοδιάστημα 4-6 εβδομάδων



Πίνακας 7. Επιπλοκές θεραπείας ΟΛ

1. καταστολή μυελού των οστών είναι η βαρύτερη επιπλοκή ειδικά κατά τη θεραπεία της ΟΜΛ
2. ναυτία
3. έμετος
4. αλωπεκία
5. έλκη στη στοματική κοιλότητα
6. διάρροια
7. καρδιοτοξικότητα (daunorubicin)
8. νευροπάθεια (vincisrtine)
9. υπερουριχαιμία¹
10. υπερκαλιαιμία¹
11. νεφρική βλάβη¹
12. αιμορραγική διάθεση (σε ασθενείς με προμυελοκυτταρική λευχαιμία)
13. στείρωση, εμφανίζεται βραδύτερα
14. αδυναμία στη μάθηση και πνευματικές διαταραχές που εμφανίζονται στα παιδιά με ΟΛΛ που έλαβαν ακτινοβολία. Γι' αυτό σήμερα αντί ακτινοβολίας χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης.

¹ μετά από διάλυση συμπαγούς όγκου (σύνδρομο λύσεως όγκου)

Πίνακας 8. Υποστηρικτική θεραπεία

1. Μεταγγίσεις αίματος - αιμοπεταλίων.
2. Χορήγηση αυξητικών παραγόντων όπως GM-CSF, G-CSF και hu-r-EPO.
3. Προφύλαξη από λοιμώξεις.

Πίνακας 9. Προγνωστικοί παράγοντες για την ΟΛΛ

| | <u>Κακοί</u> | <u>Καλοί</u> |
|---------------------|---|----------------------|
| 1. Λευκά | >50.000 κκχ | <10.000 κκχ |
| 2. Ηλικία | παιδιά <2 χρ. ενήλικες >15 χρ. | 2-12 χρονών |
| 3. Φύλο | Αντρες | Γυναίκες |
| 4. Χρωμοσώματα | Μεταθέσεις t(8;14), t(4;11) t(9;22) ή χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας | Υπερπλοϊδία |
| 5. Μορφολογία | L3 > L2 | L1 |
| 6. Φαινότυπος | B - ALL | C - ALL |
| 7. Κλινικά ευρήματα | ΚΝΣ ηπατοσπληνομεγαλία | Υφεση σε 4 εβδομάδες |



Πίνακας 10. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες για την ΟΜΛ

1. Ασθενείς >60 χρονών
2. Ιστορικό μυελοδυσπλασίας ή μυελοϋπερπλαστικού συνδρόμου
3. ΟΜΛ που προήλθε από κυτταροτοξικά φάρμακα
4. ΟΜΛ με ευρήματα δυσπλασίας
5. Λευκά κατά τη διάγνωση >50.000 κ.κ.χ.
6. Διαταραχές από τα χρωμοσώματα
7. Διήθηση ΚΝΣ ή εξωμυελική διήθηση κατά τη διάγνωση

Για την ΟΜΛ η ηλικία είναι σπουδαίος προγνωστικός παράγοντας. Σε άτομα <40 ετών επέρχεται ύφεση στο 80^ο, ενώ σε άτομα >60 χρ. μόνο στο 40^ο. Για την ΟΛΛ μεγάλη σημασία έχει ο αριθμός των λευκών κατά την εμφάνιση της νόσου. Η θεραπεία επίσης έχει σημασία στην πρόγνωση. Ασθενείς με Β-ΟΛΛ απαντούν καλύτερα σε θεραπεία λεμφώματος, παρά στη συνήθη θεραπεία της λευχαιμίας. Η κακή πρόγνωση για τα ηλικιωμένα άτομα οφείλεται στη δυσανεξία που εμφανίζουν στη χημειοθεραπεία.

Υποτροπή Είναι δύσκολο σε υποτροπή της νόσου να επιτευχθεί δεύτερη ύφεση, ιδίως αν το χρονικό διάστημα μεταξύ θεραπειάς και υποτροπής είναι βραχύ (λιγότερο από 6 μήνες). Η υποτροπή στην οξεία μυελογενή λευχαιμία μπορεί να γίνει από το κεντρικό νευρικό σύστημα ή τους όρχεις χωρίς συμμετοχή του μυελού των οστών και αποτελεί αιτία μεταμόσχευσης μυελού των οστών.

Μεταμόσχευση μυελού των οστών (ΜΜΟ) Η επιβίωση αυξάνει με τη ΜΜΟ. Ενώ η χημειοθεραπεία θεραπεύει το 20-30^ο των ασθενών, η μεταμόσχευση θεραπεύει το 45-50^ο των ασθενών. Η ΜΜΟ γίνεται μόνο σε άτομα <50 ετών. Σ' ένα ποσοστό βοηθά η αυτομεταμόσχευση. Κάθε ασθενής με οξεία μυελογενή λευχαιμία που έχει συμβατό αδερφό πρέπει να οδηγείται μετά την πρώτη ύφεση σε ΜΜΟ. Το ίδιο πρέπει να εφαρμόζεται και στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία, αλλά μετά την δεύτερη υποτροπή.



ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Τα λεμφώματα αποτελούν μια ομάδα κακοήθων αιματολογικών νεοπλασμάτων τα οποία, σε αντίθεση με τις λευχαιμίες, αναπτύσσονται κυρίως στους λεμφαδένες και στο σπλήνα. Ωστόσο, μπορούν να διηθούν και εξωαδενικά όργανα όπως ο μυελός των οστών, το ήπαρ, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το πεπτικό σύστημα, κα. Οι δύο κύριες υποομάδες είναι η νόσος του Hodgkin και το μη Hodgkin λέμφωμα. Αποτελούν βιολογικά και κλινικά διαφορετικές νόσους αν και διηθούν και οι δύο δικτυοενδοθηλιακά όργανα. Η σύγκριση των δύο νόσων φαίνεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των λεμφωμάτων

| | <u>μη Hodgkin λέμφωμα</u> | <u>Νόσος του Hodgkin</u> |
|--------------------------------|---|-------------------------------|
| <u>κυτταρική προέλευση</u> | 90% από Β-λεμφοκύτταρα 10% από Τ- λεμφοκύτταρα | αδιευκρίνηστη |
| <u>εντόπιση της νόσου</u> | | |
| τοπικά | όχι συχνά | συχνά |
| λεμφαδενική επέκταση | σε απομακρυσμένους λεμφαδένες | σε γειτονικούς λεμφαδένες |
| εξωαδενικά όργανα | συχνά | όχι συχνά |
| μεσοθωράκιο | όχι συχνά | συχνά |
| κοιλιακή χώρα | συχνά | όχι συχνά |
| μυελός οστών | συχνά | όχι συχνά |
| <u>Β-συμπτωματολογία</u> | όχι συχνή | συχνή |
| <u>χρωμοσωιακές μεταθέσεις</u> | συχνές | δεν έχουν ακόμη περιγραφεί |
| <u>ίαση</u> | 30-40% | >75% |

Τα λεμφώματα προέρχονται από κακοήθη εξαλλαγή της λεμφοκυτταρικής σειράς. Η σειρά αυτή, που εκπορεύεται μαζί με τις υπόλοιπες αιμοποιητικές σειρές από το αρχέγονο μητρικό κύτταρο (stem cell), διχάζεται και ωριμάζει προς δύο σειρές, τη Β και την Τ λεμφοκυτταρική σειρά. Το σχήμα 1 δείχνει τα στάδια ωρίμανσης καθώς και τα κακοήθη νοσήματα που αντιστοιχούν σε κάθε ένα από αυτά.

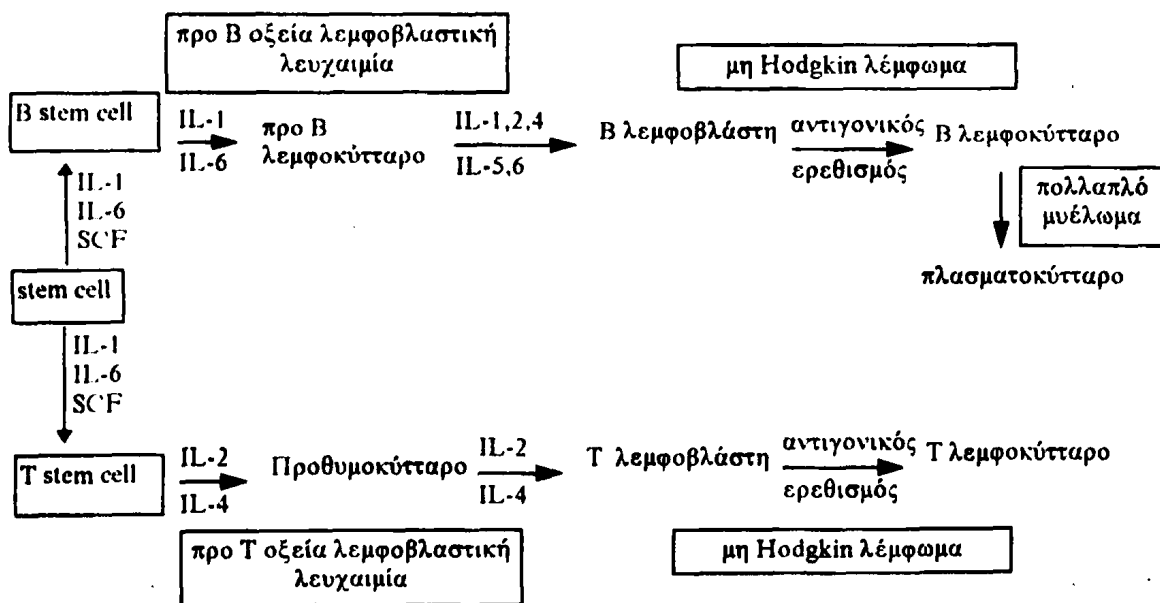
Το νεοπλασματικό κύτταρο στο μη-Hodgkin λέμφωμα είναι το Β λεμφοκύτταρο (90%) ή το Τ λεμφοκύτταρο (10%), ενώ στη νόσο του Hodgkin δεν έχει ακόμη ταυτοποιηθεί. Ένας διογκωμένος λεμφαδένας ή σπλήνας δεν είναι πάντοτε λέμφωμα. Οι πιο συχνές αιτίες είναι οι λοιμώξεις και οι



φλεγμονώδες αντιδράσεις προς ένα μεγάλο αριθμό γνωστών ή άγνωστων καταστάσεων.

Υπάρχουν διάφορα στοιχεία στα οποία στηρίζεται η διαφορική διάγνωση μεταξύ νεοπλασματικής και αντιδραστικής λεμφαδενοπάθειας. Ωστόσο, μόνο με τη βιοψία γίνεται καθοριστικός διαχωρισμός. Δε χρειάζεται όμως βιοψία κάθε διογκωμένος λεμφαδένας. Γενική αποδοχή είναι, ότι σε ενήλικες με διογκωμένο λεμφαδένα $>1\text{cm}$, που δε σχετίζεται με λοίμωξη και επιμένει για 4-6 εβδομάδες, πρέπει να τεθεί η σκέψη βιοψίας. Μερικές φορές όμως τα ιστολογικά χαρακτηριστικά βιοψίας δε βοηθούν στο διαχωρισμό νεοπλασματικής από αντιδραστικής λεμφαδενοπάθειας. Για το λόγο αυτό και με σκοπό να ταξινομηθούν τα λεμφώματα χρησιμοποιούνται και άλλες μέθοδοι (ανίχνευση επιφανειακού αντιγόνου με μονοκλωνικά αντισώματα, κυτταρογενετική, μελέτες ανακατανομής γονιδίων). Τα κλινικά ευρήματα ενδέχεται να μην είναι επαρκή για το διαχωρισμό, καθώς Β-συμπτωματολογία (πυρετός $>38^\circ\text{C}$, εφιδρώσεις, απώλεια βάρους $>10\%$ το τελευταίο 6μηνο) και λεμφαδενοπάθεια μπορούν να εμφανιστούν και σε καλοήθεις παθήσεις όπως η λοιμώδη μονοκυρήνωση.

Σχήμα 1. Ωρίμανση λεμφοκυτταρικής σειράς



ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ HODGKIN

Η νόσος του Hodgkin (HD) είναι ένα κακόηθες λέμφωμα, άγνωστης αιτιολογίας, με συνήθη πρώτη εντόπιση στους λεμφαδένες. Η ιστοπαθολογική εικόνα είναι χαρακτηριστική: κύτταρα Reed-Sternberg, σε ιδιαίτερο ιστολογικό περιβάλλον, τα οποία είναι διαγνωστικά της νόσου αλλά όχι παθογνωμονικά. Η απάντηση στη θεραπεία είναι ευνοϊκή και φτάνει μέχρι την ίαση. Η πρώτη κλινική περιγραφή της νόσου έγινε από τον Thomas Hodgkin το 1832 σε επτά ασθενείς με θανατηφόρο νόσο που σχετίζονταν με την "υπερτροφία του λεμφικού συστήματος".

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

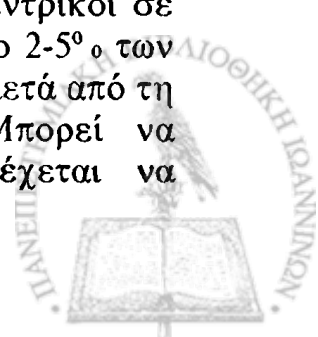
Η επίπτωση της νόσου είναι 3.5 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος και παρατηρείται αύξηση της τα τελευταία χρόνια. Στα μη Hodgkin λεμφώματα υπάρχει μία γραμμική αύξηση της επίπτωσης με την ηλικία. Αντίθετα στην HD, στις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες, η καμπύλη "επίπτωση-ηλικία" είναι δικόρυφη με την πρώτη αιχμή μεταξύ 15-35 και τη δεύτερη μετά τα 50 έτη. Οι άντρες έχουν ελαφρά υπεροχή η οποία αυξάνεται στις νέες ηλικίες (80% στην παιδική ηλικία). Η παραπάνω παρατήρηση οδήγησε στην υπόθεση ότι στην παθογένεση συμμετέχουν γενετικοί κι ορμονικοί παράγοντες. Στις νέες ηλικίες επικρατεί ο ιστολογικός τύπος της οζώδους σκλήρυνσης ενώ στις μεγάλες ηλικίες η μικτή κυτταρική μορφή. Από την σχέση αυτή των ιστολογικών τύπων με την ηλικία προέκυψε η υπόθεση κατά την οποία η νόσος εμφανίζεται στις νέες ηλικίες ως λοιμώδους άγνωστης αιτιολογίας (ίσως λοίμωξη με τον ιό Epstein-Barr), ενώ στα ηλικιωμένα άτομα αναπτύσσεται όπως τ' άλλα κακόηθη νοσήματα. Η αιτιοπαθογένεια παραμένει άγνωστη λόγω της δυσκολίας στην απομόνωση και μελέτη του νεοπλασματικού κυττάρου. Στη HD δεν έχουν βρεθεί σταθερές χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε αντίθεση με τα μη Hodgkin λεμφώματα.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η νόσος συνήθως παρουσιάζεται ως ασυμπτωματική εντοπισμένη διόγκωση λεμφαδένων κυρίως στην τραχηλική χώρα και λιγότερο συχνά στη μασχαλιαία ή βουβωνική χώρα.

Περίπου 60% των ασθενών παρουσιάζουν διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου η οποία ανιχνεύεται συνήθως με τυχαία ακτινογραφία θώρακος. Η συχνότητα της πρώτης εντόπισης φαίνεται στον πίνακα 2.

Οι λεμφαδένες που διηθούνται στη HD είναι συνήθως κεντρικοί σε αντίθεση με το μη Hodgkin λέμφωμα όπου είναι περιφερικοί. Στο 2-5% των περιπτώσεων οι προσβεβλημένοι λεμφαδένες γίνονται επώδυνοι μετά από τη λήψη αλκοόλ. Η αύξηση του μεγέθους τους ποικίλει. Μπορεί να παραμείνουν σταθεροί για μία μεγάλη περίοδο, ενώ ενδέχεται να



παρουσιάζουν αυξομείωση ή και απότομη διόγκωση. Η επέκταση γίνεται προς γειτονικούς λεμφαδένες και τελικά προσβάλλονται μη λεμφικά όργανα με δυνητικά θανατηφόρα έκβαση.

Προσβολή του σπλήνα παρατηρείται κυρίως όταν η νόσος εντοπίζεται πάνω και κάτω από το διάφραγμα ή όταν υπάρχουν γενικά συμπτώματα και ιδιαίτερα στο μικτό και λεμφοπενικό τύπο. Προσβολή του ήπατος υπάρχει σπάνια στα αρχικά στάδια και συνοδεύεται κατά κανόνα από προσβολή του σπλήνα.

Πίνακας 2. Προσβολή λεμφαδένων στη HD

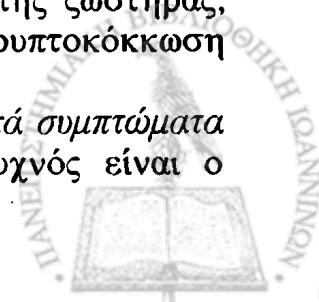
| | |
|------------------------------|--------|
| Τραχηλικοί λεμφαδένες | 50-70° |
| Λεμφαδένες μεσοθωρακίου | 50-60° |
| Παρασπονδιακοί λεμφαδένες | 30-40° |
| Σπλήνας | 30-35° |
| Μασχαλιαίοι λεμφαδένες | 25-35° |
| Λαγόνιοι λεμφαδένες | 10-20° |
| Βουβωνικοί λεμφαδένες | 8-15° |
| Παραπυλαίοι λεμφαδένες | 8-10° |
| Ήπαρ | 2-6° |
| Μυελός των οστών | 1-4° |
| Άλλες εξωλεμφικές εντοπίσεις | 6-10° |

Διήθηση του μεσοθωρακίου, του πνεύμονα, του υπεζωκότα και του περικαρδίου σχετίζεται με βήχα, δύσπνοια, προκάρδια άλγη, πλευριτική συλλογή. Ως πρώτο σύμπτωμα μπορεί να είναι η απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας από διογκωμένους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου και να χρειάζεται επείγουσα αντιμετώπιση. Επείγουσα κατάσταση είναι και η συμπίεση του νωτιαίου μυελού. Σε νόσο του Hodgkin με κοιλιακή εντόπιση αναφέρονται κοιλιακά άλγη, δυσπεπτικά ενοχλήματα και ασκίτης.

Η επέκταση της νόσου στα οστά εμφανίζεται συνήθως με οστεοβλαστικές και σπανιότερα οστεολυτικές ή μικτές αλλοιώσεις. Προκαλείται πόνος και σπάνια κατάγματα. Η διήθηση του μυελού είναι σχετικά συχνή σε προχωρημένα στάδια.

Λοιμώξεις εμφανίζουν ουσιαστικά όλοι οι ασθενείς στην πορεία της νόσου και ιδιαίτερα σε προχωρημένα στάδια ή όταν εφαρμόζεται ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Συχνά παρουσιάζεται έρπης ζωστήρας, φυματίωση, πνευμονία από *Pneumocystis carinii*, κρυπτοκόκκωση πνευμόνων, τοξοπλάσμωση και μυκητιάσεις.

Ποσοστό 25-30% των ασθενών παρουσιάζονται με γενικά συμπτώματα κυρίως αυτοί με μεγάλη ηλικία ή προχωρημένη νόσο. Συχνός είναι ο



χαμηλού βαθμού πυρετός με νυχτερινές εφιδρώσεις. Σπάνια ο πυρετός μπορεί να είναι περιοδικός και ονομάζεται πυρετός *Pel-Ebstein* (κυματοειδής πυρετός). Ο πυρετός αυτός είναι υψηλός, κυμαινόμενος, με έντονες εφιδρώσεις, διάρκειας μερικών εβδομάδων με ενδιάμεσο διάστημα χωρίς πυρετό. Μπορεί επίσης να παρουσιαστεί γενικευμένος κνησμός, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης. Ο συνδυασμός πυρετού $>38^{\circ}\text{C}$, νυχτερινών εφιδρώσεων και απώλειας βάρους $>10\%$ τους τελευταίους έξι μήνες αποτελεί τη Β συμπτωματολογία.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Σε ασθενείς με HD ενδέχεται να βρεθεί:

1. αναιμία χρονίας νόσου και σπανιότερα αναιμία λόγω διήθησης μυελού, υπερσπληνισμού ή λόγω αιμόλυσης
2. ουδετεροφιλική λευκοκυττάρωση και θρομβοκυττάρωση σε περιπτώσεις ενεργούς νόσου με γενικά συμπτώματα
3. ηωσινοφιλία η οποία είναι συχνή και ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικευμένο κνησμό
4. απόλυτη λεμφοπενία ($<1000/\text{mm}^3$) σε προχωρημένη νόσο που σημαίνει φτωχή πρόγνωση
5. αυξημένη ΤΚΕ (δείκτης παρακολούθησης της νόσου)
6. αυξημένη αλκαλική φωσφατάση κυρίως σε προσβολή οστών, ήπατος, μυελού
7. αυξημένο ουρικό οξύ σε εκτεταμένη νόσο και ιδίως κατά τη θεραπεία (καταστροφή νεοπλασματικών κυττάρων)
8. αυξημένη LDH
9. στην ακτινογραφία θώρακα διόγκωση μεσοθωρακίου, πολλαπλοί όζοι ή πλευριτική συλλογή

ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Για τη διάγνωση είναι απαραίτητο να γίνει βιοψία προσβεβλημένου ιστού. Αναρρόφηση με βελόνη ή βιοψία με βελόνη δεν παρέχει αρκετό ιστό για την ακριβή μικροσκοπική διάγνωση.

Τα κριτήρια για τη διάγνωση και ταξινόμηση της νόσου του Hodgkin παραμένουν τα ίδια από το 1966 όταν επικράτησε η ιστολογική ταξινόμηση κατά Rye. Το διαγνωστικό κύτταρο, μέσα στο κατάλληλο πάντοτε κυτταρικό περιβάλλον, είναι το κύτταρο *Reed-Sternberg* (R-S). Πρόκειται για μεγάλο κύτταρο, διπύρηνιο με οξεόφιλα και ιδιαίτερα μεγάλα πυρήνια που θυμίζουν έγκλειστα, παρουσιάζει περιπυρηνική άλω και ασθενώς οξεόφιλο ή αμφίφιλο κυτταρόπλασμα. Το κύτταρο R-S δεν είναι παθολογικό της νόσου. Μπορεί να ευρεθεί και στα μη-Hodgkin λεμφώματα και στη λοιμώδη μόνοπυρήνωση. Υπάρχουν ποικιλίες του κυττάρου R-S (πολυπύρηνια, μονοπύρηνια, ηωσινόφιλα, L και H κύτταρα, lacunar κύτταρα). Στην ταξινόμηση κατά Rye, η νόσος του Hodgkin υποδιαιρείται σε τέσσερις



τύπους: λεμφοκυτταρικός, οζώδης σκλήρυνση, μικτός κυτταρικός, λεμφοπενικός (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Ταξινόμηση της νόσου του Hodgkin κατά Rye

| <u>Ιστολογικός τύπος</u> | <u>Επίπτωση (%)</u> | <u>Κύτταρα R-S</u> | <u>Πρόγνωση</u> |
|--------------------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| Λεμφοκυτταρικός | 2-10 | σπάνια | πολύ καλή |
| Οζώδης σκλήρυνση | 40-80 | συχνά (lacunar) | καλή |
| Μικτός κυτταρικός | 20-40 | πολυπληθή | μέτρια |
| Λεμφοπενικός | 2-15 | πολυπληθή | πτωχή |

Πίνακας 4. Φυσική ιστορία ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο

| <u>Ιστολογικός τύπος</u> | <u>Φυσική ιστορία</u> |
|--------------------------|---|
| Λεμφοκυτταρικός (LP) | Συμπτώματα από την αρχή. Εντοπισμένη νόσος. Αιχμές επίπτωσης :15-35 έτη και >50 έτη Ο οζώδης λεμφοκυτταρικός υπότυπος θεωρείται ως χαμηλής κακοήθειας Β μη Hodgkin λέμφωμα. |
| Οζώδης σκλήρυνση (NS) | Συχνή η λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου. |
| Μικτός κυτταρικός (MC) | Συχνότερος σε ενήλικες. Διασπορά της νόσου συχνή. |
| Λεμφοπενικός (LD) | Προχωρημένη νόσος κυρίως σε ενήλικες. Διαφορική διάγνωση από T λέμφωμα. Η διάγνωση του LD τύπου πρέπει να γίνεται με φαινοτυπικό ή γονοτυπικό καθορισμό. |

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ-ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

Η θεραπεία και η πρόγνωση εξαρτώνται από το στάδιο της νόσου σε αντίθεση με το μη-Hodgkin στο οποίο ο ιστολογικός τύπος παίζει τον καθοριστικό λόγο (Πίνακας 5).



Πίνακας 5. Σταδιοποίηση Ann Arbor *

| <u>Στάδιο</u> | <u>Εντόπιση</u> |
|---------------|--|
| I | Μια λεμφαδενική περιοχή ή ένα εξωλεμφικό όργανο (IE) |
| II | Δύο ή περισσότερες λεμφαδενικές περιοχές από την ίδια πλευρά του διαφράγματος ή μία εξωλεμφική εντόπιση (IIE) με μία ή περισσότερες λεμφαδενικές περιοχές στην ίδια πλευρά του διαφράγματος. |
| III | Προσβολή λεμφαδένων και στις δύο πλευρές του διαφράγματος, που είναι δυνατό να συνοδεύεται από μία εξωλεμφική εντόπιση (IIIE) ή προσβολή σπληνός (IIIS) ή και τα δύο μαζί (IIISE). |
| IV | Διάχυτη προσβολή εξωλεμφικών οργάνων με ή χωρίς προσβολή λεμφαδένων |

** Όλα τα στάδια μπορεί να είναι A (ασυμπτωματικά) ή B (B-συμπτωματολογία).*

Πίνακας 6. Διαδικασία σταδιοποίησης**Απαραίτητη διαδικασία**

Ιστορικό της νόσου

Κλινική εξέταση

Βιοψία λεμφαδένα, μυελού οστών

Εργαστηριακές εξετάσεις :

πλήρης αιματολογική εξέταση, ΤΚΕ,

λειτουργικές δοκιμασίες ήπατος και νεφρών, ουρικό οξύ ορού

Ακτινογραφίες θώρακος

Αξονική τομογραφία θώρακα, κοιλίας, πύελου

Απαραίτητες εξετάσεις επί ειδικών ενδείξεων

Βιοψία ήπατος

Λεμφαγγειογραφία

Ακτινογραφία σκελετού

Σπινθηρογράφημα οστών

Σπινθηρογράφημα ήπατος

Λαπαροτομία σταδιοποίησης με σπληνεκτομή και βιοψίες

Χρήσιμες αλλά μη βασικές

Φαινότυπος κυτταρικής επιφάνειας

Γονοτυπική ανάλυση

Ηπερηχογράφημα

MRI

Ελεγχος ανοσολογικού μηχανισμού

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το θεραπευτικό πλάνο πρέπει να σχεδιάζεται με βάση την προοπτική ότι ο ασθενής μπορεί να θεραπευτεί. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να επιφέρει



την ίαση σε 80% των ασθενών με εντοπισμένη HD και η χημειοθεραπεία στο 50% των ασθενών με γενικευμένη νόσο. Το στάδιο της νόσου παίζει τον καθοριστικό ρόλο για την επιλογή της θεραπείας εκλογής.

α.Στάδιο IA και IIA - μικρή μάζα νεοπλασματικού ιστού Σε ασθενείς με υπερδιαφραγματική νόσο εφαρμόζεται υφολική ακτινοβολία δηλαδή στο πεδίο τύπου μανδύα (υπογνάθιοι, υπερκλείδιοι, υποκλείδιοι, τραχηλικοί, μασχαλιαίοι, μεσοθωρακικοί, πυλαίοι λεμφαδένες) και στο παραορτικό πεδίο (παραορτικοί, σπλήνας). Η ακτινοβολία είναι 4000 cGy (1000 cGy κάθε εβδομάδα). Η 4ετής επιβίωση είναι 90%.

Σε ασθενείς με υποδιαφραγματική νόσο σταδίου I εφαρμόζεται ακτινοβολία στο πεδίο τύπου ανάστροφου Y, που περιλαμβάνει το παραορτικό πεδίο και το πνευλικό (κοινοί λαγόνιοι, υπογάστριοι, έξω λαγόνιοι, βουβωνικοί λεμφαδένες). Σε νόσο σταδίου II εφαρμόζεται ολική ακτινοβολία (πεδίο μανδύα, ανάστροφο Y). Τα ποσοστά 4ετούς επιβίωσης είναι 80-90%.

β.Στάδιο IB και IIB - μικρή μάζα νεοπλασματικού ιστού. Αρχικά εφαρμόζεται χημειοθεραπεία (2 κύκλοι MOPP : μεχλωρεθαμίνη, βινκριστίνη, προκαρβαζίνη, πρεδνιζόνη) και στη συνέχεια ακτινοβολία στο πεδίο τύπου μανδύα και στο παραορτικό πεδίο. Το ποσοστό 4ετούς επιβίωσης φτάνει το 100%. Μικρότερης τοξικότητας είναι η εφαρμογή του σχήματος ABVD (αδριαμυκίνη, βλεομυκίνη, βινπλαστίνη, dacarbazine) μόνο του ή σε συνδυασμό με MOPP.

γ.Στάδιο II - μεγάλη μάζα νεοπλασματικού ιστού. Συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας. 4ετής επιβίωση μέχρι 80%.

δ. Στάδιο III - συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας. Η 10ετής επιβίωση φτάνει μέχρι 87%.

ε.Στάδιο IV: συνδυασμός χημειοθεραπευτικών (CVPP/ABDIC). Η 4ετής επιβίωση φτάνει μέχρι 77%. (CVPP: κυκλοφωσφαμίδη, βινπλαστίνη, προκαρβαζίνη, πρεδνιζόνη και ABDIC: doxorubicin, bleomycin, dacarbazine, lomustine, prednizone).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ (πίνακας 7)

Πίνακας 7. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

αριθμός προσβεβλημένων λεμφαδενικών περιοχών
 όζοι σπληνός > 5
 πολλαπλές εξωλεμφικές εντοπίσεις
 ογκώδης νόσος
 Β συμπτωματολογία
 ηλικία >60 έτη
 άρρεν φύλλο
 λεμφοπενικός τύπος
 αποτυχία θεραπείας
 ελεύθερο νόσου διάστημα < 12 μήνες



ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑ

Το μη Hodgkin λέμφωμα (NHL) είναι αιματολογική κακοήθεια που προέρχεται από κακοήθη εξαλλαγή του Β (90%) ή Τ λεμφοκυττάρου (10%). Αφορά κυρίως λεμφικούς αλλά και εξωλεμφικούς ιστούς. Περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα λεμφωμάτων που μπορούν να παρουσιαστούν κλινικά ως ένα ασυμπτωματικό, αργά αναπτυσσόμενο νεόπλασμα ή ως ένα ήπιο μέχρι ταχέως εξελισσόμενο επιθετικό νεόπλασμα. Αν και αποτελούν μόνο το 2^ο των κακοήθων νεοπλασιών, είναι οι συχνότερες νεοπλασίες μεταξύ των ηλικιών 20-40 ετών. Η συχνότητα αυξάνει με την ηλικία. Η ετήσια επίπτωση είναι 1-9/100.000. Καθώς οι ασθενείς με AIDS επιβιώνουν περισσότερα χρόνια λόγω καλύτερης υποστηρικτικής θεραπείας, η επίπτωση των λεμφωμάτων που σχετίζονται με AIDS αυξάνεται σταθερά.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Παραμένει άγνωστη. Κάποιες διαταραχές του ανοσολογικού μηχανισμού ευνοούν την ανάπτυξη λεμφωμάτων, ενώ ορισμένοι ιοί (Ebstein Barr, HTLV) σχετίζονται με ορισμένα λεμφώματα. Το NHL είναι κλωνική νόσος, δηλαδή κάποιο αρχικό κύτταρο (Β ή Τ) υφίσταται κακοήθη εξαλλαγή, πολλαπλασιάζεται και δίνει γένεση σε ομοειδή κύτταρα, τα κακοήθη. Η βλάβη στο αρχικό κύτταρο αφορά το γενετικό μηχανισμό, εντοπίζεται στα χρωμοσώματα και σε συγκεκριμένα γονίδια. Οι ανωμαλίες στα γονίδια διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή και είναι ποικίλες στον ίδιο τον ασθενή. Όμως ορισμένες επαναλαμβάνονται με μεγάλη συχνότητα σε ασθενείς με καθορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά. Πιο συχνή είναι η μετάθεση (translocation) και προκαλεί απορρύθμιση των γονιδίων που έχουν σχέση με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (ογκογονίδια). Για παράδειγμα στο λέμφωμα Burkitt παρατηρούνται μεταθέσεις σ' όλους τους ασθενείς και στα γονίδια που ελέγχουν την παραγωγή των βαριών και ελαφρών αλύσεων των ανοσοσφαιρινών. Τα γονίδια εντοπίζονται σε χρωμοσωμιακές θέσεις που όλες συμμετέχουν στις μεταθέσεις. Με τον τρόπο αυτό, το ογκογονίδιο c-myc ερχόμενο σε άμεση επαφή με τα ογκογονίδια των βαριών και ελαφρών αλύσεων ενεργοποιείται και προκαλεί πολλαπλασιασμό του κυττάρου.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Το NHL κατά την έναρξη της νόσου εντοπίζεται συχνότερα σε όργανα του λεμφικού ιστού αλλά μπορούν να διηθηθούν όλα τα όργανα του σώματος.

Στα 2/3 των περιπτώσεων οι ασθενείς προσέρχονται για κάποια επίμονη, ανώδυνη διόγκωση λεμφαδένων, η οποία είναι κατά κανόνα γενικευμένη, ενώ μερικές φορές είναι τοπική και παραμένει έτσι για λίγο χρονικό διάστημα και μετά γενικεύεται. Προσβάλλονται όλοι οι λεμφαδένες, ακόμη και αυτοί που σπάνια διηθούνται στη νόσο του Hodgkin (δακτύλιος Waldayer, επιτραχήλιοι, πρωταίοι και οπισθοωτιαίοι, ινιακοί, μεσεντέριοι,



μηριαίοι, κ.α.). Σε μεγαλύτερη συχνότητα βρίσκονται διογκωμένοι οι τραχηλικοί και ακολουθούν οι βουβωνικοί, μασχαλιαίοι κ.α. Συνήθως είναι υποστρόγγυλοι, ελαστικοί, με φυσιολογικό το υπερκείμενο δέρμα. Η συνηθισμένη πορεία είναι η αύξηση του μεγέθους και του αριθμού των διογκωμένων λεμφαδένων. Όμως αυτόματες υφέσεις για μήνες ή χρόνια παρατηρούνται στο 10% των NHL και συνήθως στα χαμηλής κακοήθειας NHL. Τα NHL χαμηλής κακοήθειας με μικρά λεμφοκύτταρα θεωρούνται ως η μη λευχαιμική φάση της χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας και ένα μικρό ποσοστό μπορεί να μεταπέσει σε NHL υψηλής κακοήθειας (σύνδρομο Richter).

Σπληνομεγαλία παρατηρείται στο 40% των ασθενών κατά τη διάγνωση, ενώ το ποσοστό αυξάνει κατά την πορεία της νόσου. Μπορεί να πάρει μεγάλες διαστάσεις κυρίως στα χαμηλής κακοήθειας NHL και να εκδηλωθεί *υπερσπληνισμός*.

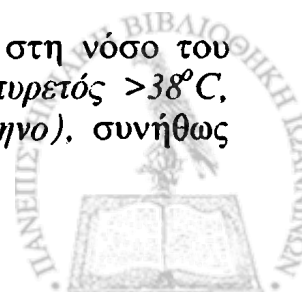
Ηπατομεγαλία συνυπάρχει συνήθως με τη σπληνομεγαλία. Αν προκληθεί ενδοηπατική ή εξωηπατική απόφραξη των χοληφόρων παρατηρείται ίκτερος αποφρακτικού τύπου. Σε ποσοστό 20% παρατηρείται διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου που συνοδεύεται με επίμονο βήχα, παθολογική ακτινογραφία θώρακα, ακόμη και με σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας, κυρίως στα NHL από T κύτταρα.

Διήθηση του μυελού των οστών είναι συχνή (30%), ιδίως στα χαμηλής κακοήθειας NHL και μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να προκαλεί αναιμία ή πανκυτταροπενία σε προχωρημένο στάδιο. Στα υψηλής κακοήθειας NHL η διήθηση του μυελού των οστών μπορεί να έχει πορεία οξείας λευχαιμίας.

Ο πεπτικός σωλήνας προσβάλλεται συχνά, 50% σε νεκροτομές, αλλά σε μικρό ποσοστό εκδηλώνονται συμπτώματα τα οποία είναι παρόμοια με αυτά κάθε άλλης χωροκατακτητικής κοιλιακής μάζας, όπως άτυπος πόνος στο επιγάστριο, αίσθημα διάτασης, συμπτώματα απόφραξης εντέρου ή ακόμη και διάρρηση κι αιμορραγία από το πεπτικό. Κατά σειρά συχνότητας προσβάλλεται ο στόμαχος, το λεπτό, το παχύ έντερο. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε ασθενείς με προσβολή του δακτύλιου Waldayer είναι συχνή η ανεύρεση διηθημένου και του πεπτικού σωλήνα.

Σε εξωαδενικά όργανα, πιο συχνά στο διάχυτο τύπο NHL, παρατηρούνται δερματικές βλάβες, μάζες στους όρχεις, οξεία συμπίεση του νωτιαίου μυελού, μεμονωμένες λυτικές βλάβες οστών και σπάνια προσβολή των μηνίγγων. Με την αύξηση των περιστατικών προσβολής από τον ιό HIV και της χρησιμοποίησης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας σε μεταμοσχεύσεις, τα πρωτοπαθή λεμφώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος τείνουν να αποτελέσουν τους συχνότερους πρωτοπαθείς όγκους του εγκεφάλου.

Τα γενικά συμπτώματα είναι λιγότερο συνήθη απ' ό,τι στη νόσο του Hodgkin. Από τα συχνότερα είναι η *B συμπτωματολογία* (πυρετός $>38^{\circ}\text{C}$, νυκτερινές επιδρώσεις, απώλεια βάρους $>10\%$ το τελευταίο 6μηνο), συνήθως



στα υψηλής κακοήθειας NHL και έχει αρνητική προγνωστική αξία. Άλλα, χωρίς προγνωστική σημασία, είναι το αίσθημα κόπωσης και ο κνησμός.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στο μεγαλύτερο ποσοστό, κατά τη διάγνωση τα εργαστηριακά ευρήματα είναι φυσιολογικά. Μπορεί όμως να παρατηρηθεί:

1. *αναιμία* λόγω διήθησης μυελού, υπερσπληνισμού, αυτοάνοσων μηχανισμών, αιμορραγίας από τον πεπτικό σωλήνα ή λόγω καταστολής μυελού από τη χημειοθεραπεία

2. *θρομβοπενία* λόγω διήθησης μυελού, υπερσπληνισμού ή χημειοθεραπείας

3. *λευκοπενία* λόγω ουδετεροπενίας, από διήθηση μυελού ή από υπερσπληνισμό, ή σπάνια *λευκοκυττάρωση*. Στο περιφερικό αίμα με φυσιολογικά ευρήματα, η χρησιμοποίηση μεθόδων όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι νεοπλασματικών κυττάρων και η κυτταροφθοριομετρία μπορεί να αναδείξει παθολογικά κύτταρα

4. *αυξημένη LDH* κυρίως στα ενδιάμεσης και υψηλής κακοήθειας NHL που υποδηλώνει την έκταση και δραστηριότητα της νόσου

5. *αυξημένη χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, γ-GT* σε πιθανό αποφρακτικό ίκτερο

6. *αυξημένο ουρικό οξύ*, ιδίως κατά τη χημειοθεραπεία, λόγω καταστροφής των νεοπλασματικών κυττάρων

7. *σπάνια αυξημένο Ca^{++}* , ιδίως σε T Λευχαιμία/Λέμφωμα ενηλίκων

8. *μονοκλωνική γαμμαπάθεια* κυρίως στα πλασματοκυτταροειδή λεμφώματα

9. *αυξημένη TKE*

10. *αυξημένη β2 μικροσφαιρίνη και IL-2*

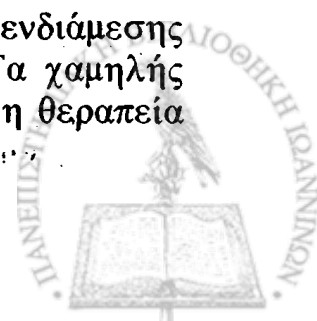
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Γίνεται με ιστολογικά κριτήρια και είναι σημαντική επειδή ο σχεδιασμός του θεραπευτικού πλάνου βασίζεται κυρίως στον ιστολογικό τύπο και λιγότερο στη σταδιοποίηση, σε αντίθεση με τη νόσο του Hodgkin.

Τα πιο αποδεκτά, σήμερα, συστήματα ταξινόμησης που σχετίζονται με την κλινική πορεία είναι η ταξινόμηση Rappaport (1966) και η Ταξινόμηση Κοινής Παραδοχής (Working Formulation- WF-1982).

Τα διαγνωστικά κριτήρια της ταξινόμησης Rappaport είναι μορφολογικά και τα λεμφώματα διακρίνονται ανάλογα με α. τον τύπο του κυττάρου (λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, μικτά), β. το βαθμό διαφοροποίησης (καλά ή μη καλά διαφοροποιημένα, αδιαφοροποίητα) και γ. τον τρόπο κατανομής των κυττάρων στο λεμφαδένα (οζώδη, διάχυτα).

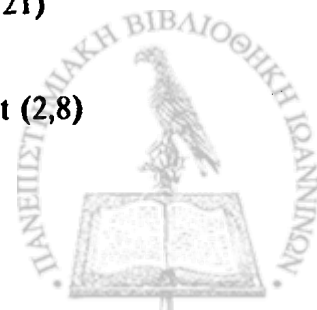
Στη WF τα NHL υποδιαιρούνται σε λεμφώματα χαμηλής, ενδιάμεσης και υψηλής κακοήθειας ανάλογα με τη φυσική τους ιστορία. Τα χαμηλής κακοήθειας έχουν πορεία συνήθως ασυμπτωματική, στάσιμη και η θεραπεία



δε μεταβάλλει το χρόνο επιβίωσης. Τα ενδιάμεσα και υψηλής κακοήθειας έχουν μικρή επιβίωση αλλά η επιθετική χημειοθεραπεία την αυξάνει.

Πίνακας 8. Ταξινόμηση NHL

| <i>Working Formulation</i> | <i>Rappaport</i> | <i>Κυτταρική προέλευση (%)</i> | | <i>Χρωμοσωμικές ανωμαλίες</i> |
|--|--|--------------------------------|----------|--|
| | | <i>B</i> | <i>T</i> | |
| <u>ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ</u> | | | | |
| A. Μικρά λεμφοκυτταρικά συμβατά με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία | Διάχυτα, καλά διαφοροποιημένα, λεμφοκυτταρικά | 98 | 2 | Τρισωμία 12, t(11,14) t (14,19) (t = translocation = αμοιβαία μετάθεση) |
| B. Οζώδη από καθ' υπεροχή μικρά λεμφοκύτταρα με εντομή | Οζώδη, μη καλά διαφοροποιημένα, λεμφοκυτταρικά | 100 | 0 | t (14,18), del (6) (del=deletion= αφαίρεση) |
| Γ. Οζώδη, μικτά, από μικρά με εντομή και μεγάλα κύτταρα | Οζώδη, μικτά (λεμφοκυτταρικά ιστοκυτταρικά) | 100 | 0 | t (14,18), τρισωμία 3, 7, 8 |
| <u>ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ</u> | | | | |
| Δ. Οζώδη από καθ' υπεροχή μεγάλα κύτταρα | Οζώδη, ιστοκυτταρικά | 100 | 0 | Τρισωμία 7, 10, 12, 21, t (14,18) |
| Ε. Διάχυτα από μικρά με εντομή κύτταρα | Διάχυτα, μη καλά διαφοροποιημένα, λεμφοκυτταρικά | 80 | 20 | del (6)(q), t (3,9) t (14,18) |
| ΣΤ. Διάχυτα μικτά από μικρά και μεγάλα κύτταρα | Διάχυτα, μικτά (λεμφοκυτταρικά, ιστοκυτταρικά) | 90 | 10 | Τρισωμία 3 t (14,18) |
| Ζ. Διάχυτα από μεγάλα κύτταρα με εντομή και χωρίς εντομή | Διάχυτα, ιστοκυτταρικά | 80 | 20 | Τρισωμία 7, 12 t (14,18), t (3,22) del (6)(q21) |
| <u>ΥΨΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ</u> | | | | |
| Η. Μεγάλα κύτταρα, ανοσοβλαστικά | Διάχυτα, ιστοκυτταρικά | 80 | 20 | t (14,18) del (6)(q21) |
| Θ. Λεμφοβλαστικά | Διάχυτα, λεμφοβλαστικά | 10 | 90 | |
| Ι. Μικρά, χωρίς εντομή, Burkitt's | Διάχυτα, αδιαφοροποίητα | 95 | 5 | t (8,14), t (2,8) t (8,22) |



ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Προγνωστικοί παράγοντες είναι το στάδιο της νόσου, η ηλικία, η Β συμπτωματολογία, η μάζα του νεοπλάσματος, ο αριθμός των εξωαδενικών εντοπίσεων, η LDH και ο ιστολογικός τύπος του λεμφώματος (υψηλής, μέσης, χαμηλής κακοήθειας).

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ - ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

Η σταδιοποίηση της νόσου παρουσιάζεται στον πίνακα 5 και είναι όμοια με αυτή της νόσου του Hodgkin. Η διαδικασία σταδιοποίησης φαίνεται στον πίνακα 9.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της νόσου είναι ιστολογική και τίθεται με τη βιοψία λεμφαδένα.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΔΔ)

Καθώς η διάγνωση της νόσου είναι ιστολογική, η ΔΔ θα γίνει από νοσήματα που ιστολογικά μοιάζουν με τα NHL. Από τα κακοήθη νοσήματα, η ΔΔ θα γίνει από άλλες κακοήθεις νόσους του λεμφικού συστήματος, όπως η χρόνια λεμφογενή λευχαιμία, η λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα, η νόσος του Hodgkin και οι πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, από άλλα κακοήθη νοσήματα, όπως το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, το σάρκωμα Ewing κ.α.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΤΩΝ NHL

Λέμφωμα Burkitt και μη Burkitt Πρόκειται για NHL υψηλής κακοήθειας με μικρά κύτταρα. Α. Το λέμφωμα Burkitt παρουσιάζεται στα παιδιά και διακρίνεται σε δύο τύπους, τον "ενδημικό" ή αφρικανικό και το "σποραδικό" ή αμερικανικό. Ο "ενδημικός" ή αφρικανικός τύπος απαντάται στην Κεντρική Αφρική σχετίζεται με τη λοίμωξη από τον ιό Epstein Barr. Προσβάλλει συχνά τα οστά του προσώπου, κυρίως τις γνάθους, εξωαδενικά όργανα, κυρίως τις μήνιγγες, και σπάνια τους λεμφαδένες. Ο "σποραδικός" ή αμερικανικός τύπος παρουσιάζεται σποραδικά σε όλη τη γη. Εκδηλώνεται συχνά ως μεγάλη ενδοκοιλιακή μάζα και προσβάλλει σε μεγάλο ποσοστό τους λεμφαδένες και τα εξωαδενικά όργανα. Το λέμφωμα Burkitt αντιμετωπίζεται με επιθετική χημειοθεραπεία. Χωρίς την τελευταία αναπτύσσεται πολύ επιθετικά και σχηματίζει ταχέως μεγάλες μάζες, που προκαλούν αποφρακτικά φαινόμενα. Προσβάλλει το μυελό των οστών και το κεντρικό νευρικό σύστημα και καταλήγει σε θάνατο μέσα σε λίγους μήνες. Β. Το λέμφωμα μη Burkitt παρουσιάζεται και σε ενήλικες, σε αντίθεση με το λέμφωμα Burkitt. Σε εξωαδενικές εντοπίσεις συμπεριφέρεται ως λέμφωμα ενδιάμεσης κακοήθειας. Αποτελείται κυρίως από Β κύτταρα.



Πίνακας 9. Διαδικασία σταδιοποίησης NHL**ΒΑΣΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

1. Ιστορικό της νόσου
2. Φυσική εξέταση
3. Εκτίμηση της Β συμπτωματολογίας
4. Εργαστηριακές εξετάσεις
 - α. πλήρης αιματολογική εξέταση
 - β. δείκτες ηπατικής λειτουργίας
 - γ. δείκτες νεφρικής λειτουργίας
 - δ. ουρικό οξύ ορού
 - ε. ασβέστιο ορού
 - στ. ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού
5. Ακτινογραφία θώρακος
6. Υπολογιστική τομογραφία κοιλίας, πύελου
7. Βιοψία μυελού οστών

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ (κάτω από ορισμένες συνθήκες)

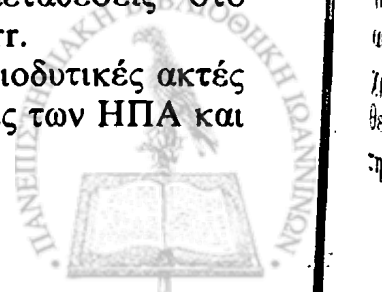
1. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος
2. Υπολογιστική τομογραφία κεφαλής
3. Οσφυονωτιαία παρακέντηση
4. Βαριούχο γεύμα, βαριούχος υποκλυσμός
5. Ενδοσκόπηση γαστρεντερικού συστήματος
6. Κυτταρολογική εξέταση των προσβεβλημένων περιοχών
7. Σπινθηρογράφημα με Ga

ΥΡΗΣΙΜΕΣ ΑΛΛΑ ΜΗ ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

1. Φαινοτυπική ανάλυση της κυτταρικής επιφάνειας
2. Κυτταρογενετική ανάλυση
3. PCR (polymerase chain reaction)
4. Κυτταρομετρία ροής για την ανάλυση του DNA
5. Υπολογιστική τομογραφία ήπατος
6. Βιοψία ήπατος
7. Σπινθηρογράφημα οστών
8. Σπινθηρογράφημα με θάλλιο
9. Λεμφαγγειογραφία
10. Υπερηχογραφήματα
11. Μαγνητικός συντονισμός
12. Λαπαροτομία

NHL που σχετίζονται με το AIDS Εμφανίζονται σε ποσοστό 10-30% στους ασθενείς με AIDS και χαρακτηρίζονται από υψηλή κακοήθεια. Προσβάλλουν συχνά τον εγκέφαλο. Σχετίζονται με μεταθέσεις στο χρωμόσωμα 8 καθώς και με τη λοίμωξη από τον ιό Ebstein Barr.

Τ Λευχαιμία/Λέμφωμα των ενηλίκων Ενδημεί στις νοτιοδυτικές ακτές της Ιαπωνίας και της Καραϊβικής, στις νοτιοανατολικές ακτές των ΗΠΑ και



στις νότιες ακτές της Ευρώπης. Σχετίζεται με τη λοίμωξη από τον ιό HTLV-I τύπου C retrovirus. Έχει επιθετικό χαρακτήρα. Από τα νεοπλασματικά κύτταρα εκκρίνεται παράγοντας ενεργοποίησης των οστεοκλαστών (OAF) που προκαλεί οστεολύσεις και υπερασβεστιαμία.

Δερματικά T λεμφώματα Παρουσιάζονται συχνότερα σε άρρενες μεσήλικες. Εδώ ανήκουν το σύνδρομο Sezary και η σπογγοειδής μυκητίαση. Έχουν μακρά πορεία.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο, το στάδιο της νόσου και τους προγνωστικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Χαμηλής κακοήθειας NHL Σε εντοπισμένο ή συμπτωματικό χαμηλής κακοήθειας NHL μπορεί να εφαρμοσθεί ακτινοβολία. Σε γενικευμένο ΧΚ η χημειοθεραπεία μ' ένα παράγοντα (χλωραμβουκίλη ή κυκλοφωσφαμίδη) ή συνδυασμό (CVP: κυτοζάνη, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη) δεν αυξάνει την επιβίωση. Συνεπώς χρειάζεται αναμονή και παρακολούθηση του ασθενούς μέχρι να γίνει συμπτωματικός. Η χρησιμοποίηση επιθετικής χημειοθεραπείας δεν αυξάνει την επιβίωση. Γίνονται προσπάθειες με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών (ABMT), με μεταμόσχευση περιφερικού stem cell (PSCT) και με χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά νεοπλασματικών κυττάρων.

Ενδιάμεσης κακοήθειας NHL Στο διάχυτο-μικτό NHL, στο διάχυτο μεγαλοκυτταρικό NHL καθώς και στο ανοσοβλαστικό (ανήκει στα υψηλής κακοήθειας αλλά μοιάζει με το προηγούμενο) εφαρμόζεται επείγουσα χημειοθεραπεία χωρίς αναμονή. Η χημειοθεραπεία είναι συνδυαστική και αποτελείται από χημειοθεραπευτικά σχήματα πρώτης γενιάς (CHOP, COMLA, CHOP-Bleo) καθώς και δεύτερης ή τρίτης γενιάς (COP-BLAM, ProMACE-MOPP, m-BACOD, MACOP-B και ProMACE-CytaBOM) (Πίνακας 10).

Σε εντοπισμένο στάδιο I και II η πενταετής επιβίωση είναι 75-85%. Στο στάδιο III και IV η πενταετής επιβίωση είναι 30-50%. Σε ορισμένες εντοπίσεις των λεμφωμάτων ενδιάμεσης κακοήθειας χρειάζεται ειδική αγωγή. Για παράδειγμα η εντόπιση στους παραρρινίους κόλπους ή τον επισκληρίδιο χώρο σχετίζεται με λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος και χρειάζεται προφύλαξη του τελευταίου. Σε πρωτοπαθές NHL του όρχεος είναι αναγκαία η ακτινοβολία του άλλου όρχεος. Σε υποτροπιάζον NHL ενδιάμεσης κακοήθειας η πρόγνωση είναι φτωχή ακόμη και με πολύ επιθετική χημειοθεραπεία, όπως DHAP (cisplatin, cytarabine, dexamethasone), MINE (ifosfamide, mitoxanthrone, etoposide) κ.α. Η χρησιμοποίηση ABMT ή PSCT αυξάνει την επιβίωση μακροχρόνια. Πολλά κέντρα προτιμούν να χρησιμοποιούν υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας καθώς και ABMT, PSCT ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου παρά να περιμένουν την ασθένεια να υποτροπιάσει. Εναλλακτικές θεραπείες σε ασθενείς που δεν



μπορούν να υποστούν μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι η χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά νεοπλασματικών κυττάρων καθώς και η διαδικασία μετατροπής του γονιδίου αντίστασης στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

Πίνακας 10. Χημειοθεραπευτικά σχήματα στο NHL

CHOP: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone

COMLA: Cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, leukovorin, cytarabine

CHOP-Bleo: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, bleomycin

COP-BLAM: Cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, bleomycin, doxorubicin, prednisone

Pro-MACE-MOPP: Prednisone, methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, nitrogen mustard, vincristine, procarbazine

M/m-BACOD: Methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycin

MACOP-B: Methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycin

Pro-MACE-CytaBOM: Prednisone, methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, cytosine arabinoside, bleomycin, vincristine

VACOP-B: Etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycin

CNOP: Cyclophosphamide, mitoxanthrone, vincristine, prednisone

Υψηλής κακοήθειας NHL Επειδή βιολογικά διαφέρουν από τα υπόλοιπα NHL, χρησιμοποιούνται και διαφορετικά, εντελώς ειδικά χημειοθεραπευτικά. Κατά τη χημειοθεραπεία χρειάζεται προσοχή για το ενδεχόμενο του συνδρόμου λύσεως του όγκου. Στο λεμφοβλαστικό τύπο η χημειοθεραπεία είναι όπως στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία μαζί με την προφύλαξη του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στο NHL με μικρά, αυλακωτά κύτταρα (*Burkitt, μη Burkitt*) χρειάζεται επιθετική, συνδυαστική χημειοθεραπεία καθώς και προφύλαξη του ΚΝΣ, ενώ μπορεί να εφαρμοστεί και μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Λεμφώματα σχετιζόμενα με AIDS Χρειάζονται επιθετική χημειοθεραπεία και προφύλαξη του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Δερματικά T-λεμφώματα Η θεραπεία διακρίνεται σε τοπική και συστηματική. Τοπικά εφαρμόζονται χημειοθεραπευτικά (nitrogen mustard) ή ακτινοβολία ή PUVA. Συστηματικά χορηγούνται χημειοθεραπευτικά, ιντερφερόνη-α ή μονοκλωνικά αντισώματα.



ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία (ΧΛΛ) αποτελεί συνήθως νεοπλασματική υπερπλασία ενός κλώνου μορφολογικά "ώριμων" Β-λεμφοκυττάρων των οποίων όμως η λειτουργικότητα βρίσκεται σε αρχικό στάδιο διαφοροποίησης. Σε ποσοστό <5% η ΧΛΛ προκύπτει από Τ-λεμφοκύτταρα ή ΝΚ κύτταρα (Natural Killers). Η κλωνικότητα της νόσου φαίνεται από το γεγονός ότι στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων ανευρίσκεται ένα μόνο είδος ελαφράς αλύσου (κ ή λ). Τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν τους λεμφαδένες, το μυελό των οστών, το αίμα, το σπλήνα και άλλα όργανα. Ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων στο αίμα είναι >5.000 κκχ. Πολλές φορές υπάρχει αλληλοκάλυψη μεταξύ ΧΛΛ και μη-Hodgkin λεμφώματος χαμηλής κακοήθειας.

Πρόκειται για τον πιο συχνό τύπο λευχαιμίας στο Δυτικό Ημισφαίριο. Αφορά ασθενείς ηλικίας >40 ετών και είναι συχνότερη στους άνδρες (2:1). Η αιτιοπαθογένεια είναι άγνωστη, υπάρχει όμως οικογενής κατανομή. Η νόσος δε σχετίζεται με την έκθεση σε ακτινοβολία.

Στα λευχαιμικά κύτταρα συχνά υπάρχει τρισωμία 21, μόνη της ή μαζί με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Τα λευχαιμικά κύτταρα μοιάζουν με μικρά φυσιολογικά λεμφοκύτταρα, εκφράζουν όμως τα αντιγόνα CD19, CD20, CD21, CD24 και το Τ-λεμφοκυτταρικό αντιγόνο CD5, τα οποία είναι συνήθως διαγνωστικά της νόσου. Σε αρκετές περιπτώσεις ανιχνεύεται στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων και στον ορό μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη που πιστεύεται ότι έχει δραστηριότητα έναντι ερυθρών αιμοσφαιρίων προβάτων. Γι' αυτό σε μερικούς ασθενείς τα λευχαιμικά κύτταρα σχηματίζουν ανώμαλες ροζέτες με ερυθρά πρόβατου.

Στη ΧΛΛ το ποσοστό των Τ-κατασταλτικών κυττάρων είναι σχεδόν πάντα αυξημένο και συνήθως ο λόγος Τ-υποβοηθητικών/Τ-κατασταλτικών είναι μικρότερος του φυσιολογικού. Η διαταραχή αυτή ίσως να παίζει ρόλο στην εμφάνιση ανοσοανεπάρκειας και αυτοάνοσων φαινομένων στη ΧΛΛ.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ο ασθενής μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικός και η διάγνωση να τεθεί τυχαία σε μία γενική εξέταση αίματος. Όταν εμφανίζονται συμπτώματα αυτά οφείλονται στην ιστική διήθηση, στις κυτταροπενίες λόγω διήθησης του μυελού και στην ανοσοκαταστολή. Πρόκειται δηλαδή για σημεία και συμπτώματα διόγκωσης των λεμφαδένων, του ήπατος και του σπληνός, αναιμίας, θρομβοπενίας, επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων και ενίοτε (10-20%) αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας ή θρομβοπενίας. Σπάνια η ΧΛΛ μπορεί να εκτραπεί σε επιθετικό λεμφοκυτταρικό λέμφωμα με άσχημη πρόγνωση (σύνδρομο Richter) ή ακόμη και σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

Η κλινική πορεία ποικίλει και η πρόγνωση εξαρτάται από το στάδιο της νόσου.



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στη ΧΛΛ μπορεί να ανευρεθεί: α.αναιμία από διήθηση του μυελού αλλά και από αυτοάνοση αιμόλυση (δοκιμασία Coomb's θετική), β.λεμφοκυττάρωση (>5.000 κκχ) και λευκοκυττάρωση (20.000-200.000 κκχ) στο περιφερικό αίμα, γ.θρομβοπενία από διήθηση του μυελού αλλά και από αυτοάνοσα φαινόμενα, δ.δοκιμασία Coomb's θετική στο 20% των περιπτώσεων, ε.αυξημένο ουρικό οξύ, στ.ελαττωμένες ανοσοσφαιρίνες ορού ή μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη στην ηλεκτροφόρηση των λευκωμάτων του πλάσματος (συνήθως IgM) και ζ.στην αναρρόφηση ή βιοψία μυελού οστών λεμφοκύτταρα >30-40%.

Παθολογοανατομικά αναγνωρίζονται τέσσερις εικόνες διήθησης: η διάμεση, η οζώδης, η μικτή και η διάχυτη, από τις οποίες οι δύο τελευταίες έχουν άσχημη πρόγνωση.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα απαραίτητα κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση είναι:

1.Απόλυτη λεμφοκυττάρωση στο περιφερικό αίμα που επιμένει και δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία, με μορφολογικά "ώριμα" λεμφοκύτταρα που ο αριθμός τους είναι >5000 κκχ.

2.Διήθηση του μυελού >30% από κύτταρα με Β-λεμφοκυτταρικό φαινότυπο (CD19, CD20, CD21, CD24) που φέρουν το T-κυτταρικό αντιγόνο CD5.

Διαφορική διάγνωση της ΧΛΛ πρέπει να γίνει από τις παρακάτω καταστάσεις:

1.Αντιδραστική λεμφοκυττάρωση. Τα κύτταρα είναι κυρίως T λεμφοκύτταρα και είναι πολυκλωνικά.

2.Χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα. Έχει πολλές ομοιότητες με τη ΧΛΛ, τόσο μορφολογικά όσο και ανοσοφαινοτυπικά. Θεωρούνται ως κλινικές ποικιλίες της ίδιας νόσου.

3.Διηθητικό και οζώδες λέμφωμα. Όταν οι νόσοι αυτές εξαπλώνονται στο αίμα μοιάζουν με τη ΧΛΛ. Τα κύτταρά τους όμως δεν εκφράζουν το αντιγόνο CD5.

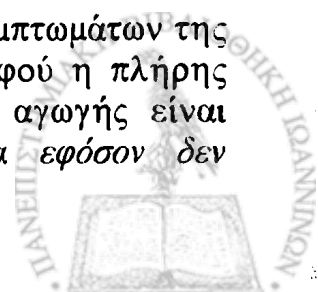
4.Άλλες καταστάσεις όπως η λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, η μακροσφαιριναιμία του Waldenström, το σύνδρομο Sezary, το T-λέμφωμα/λευχαιμία των ενηλίκων (ιός HTLV-1).

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ-ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση της ΧΛΛ εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Η σταδιοποίηση είναι κλινική.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αγωγή αποσκοπεί στον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου και στη βελτίωση των αιματολογικών παραμέτρων αφού η πλήρης ίαση είναι πολύ σπάνια. Οι απόψεις για την έναρξη της αγωγής είναι αντικρουόμενες. Πολλοί ασθενείς δε χρειάζονται θεραπεία εφόσον δεν



παρουσιάζουν συμπτώματα για πολλά χρόνια. Οι ενδείξεις για θεραπευτική παρέμβαση είναι:

1. Γενικά συμπτώματα που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου, όπως απώλεια βάρους, κόπωση, κακουχία, νυχτερινές εφιδρώσεις, πυρετός.

2. Διόγκωση λεμφικών ομάδων που προκαλεί προβλήματα συνήθως από συμπίεση οργάνων.

3. Ταχέως αυξανόμενη λεμφοκυττάρωση: διπλασιασμός του αρχικού αριθμού των λεμφοκυττάρων σ' ένα χρόνο.

4. Ενδείξεις από το μυελό των οστών για άσχημη πρόγνωση (διάχυτη ιστολογική μορφή).

5. Σοβαρές κυτταροπενίες

6. Αυτοάνοσες εκδηλώσεις (αιμολυτική αναιμία ή θρομβοπενία).

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση ΧΛΛ κατά Binet (διεθνής ταξινόμηση)

| <u>Στάδιο</u> | <u>Ευρήματα</u> | <u>Πρόγνωση</u> |
|---------------|---|-----------------|
| A | Λεμφοκυττάρωση με διόγκωση < 3 λεμφικών ομάδων (τράχηλος, μασχάλη, βουβωνική περιοχή, ήπαρ, σπλήνας). Όχι αναιμία ή θρομβοπενία A(0) όχι διόγκωση A(I) διόγκωση A(II) ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία | 8-10 έτη |
| B | Διόγκωση >3 λεμφικών ομάδων. Όχι αναιμία ή θρομβοπενία | 5-6 έτη |
| Γ | Αναιμία ή θρομβοπενία ανεξάρτητα της ύπαρξης ή όχι λεμφικής διόγκωσης | 2.5 έτη |

Πίνακας 2. Σταδιοποίηση ΧΛΛ κατά Rai και συν.

| <u>Στάδιο</u> | <u>Ευρήματα</u> | <u>Πρόγνωση</u> |
|---------------|---|-----------------|
| O | Λεμφοκυττάρωση αίματος και μυελού | καλή |
| I | Τα προηγούμενα και λεμφαδενοπάθεια | καλή |
| II | Τα προηγούμενα και ηπατοσπληνομεγαλία | μέση |
| III | Τα προηγούμενα και αναιμία (Hb < 11.0 g/dl) | κακή |
| IV | Τα προηγούμενα και θρομβοπενία | κακή |

Η θεραπεία εκλογής είναι ο συνδυασμός χλωραμβουκίλης και πρεδνιζόνης για 5-10 ημέρες κάθε 4 εβδομάδες. Η χλωραμβουκίλη είναι ένας



αλκυλιούντας παράγοντας με κύρια παρενέργεια τη μυελοκαταστολή. Η χρησιμοποίηση της κυκλοφωσφαμίδης, ενός άλλου αλκυλιούντα παράγοντα έχει καλά αποτελέσματα με μεγαλύτερη όμως μυελοτοξικότητα. Ένας νέος αντιμεταβολίτης, η fludarabine, χορηγείται σε περιπτώσεις ανθεκτικές στους αντιμεταβολίτες. Η fludarabine επιτείνει τα αυτοάνοσα φαινόμενα της ΧΛΛ. Η ακτινοβολία εφαρμόζεται σε περιπτώσεις υπερσπληνισμού ή υπέρμετρης λεμφικής διόγκωσης.

Οι ερευνητικές προσπάθειες εστιάζονται στη μεταμόσχευση μυελού καθώς και στη χρησιμοποίηση ιντερφερόνης-α, ιντερλευκίνης-2 και μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά επιφανειακών αντιγόνων.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΧΛΛ

Λευχαιμία από Τ κύτταρα (1-2%) Οι ασθενείς είναι συνήθως μικρότερης ηλικίας από αυτούς με ΧΛΛ από Β κύτταρα. Συχνή είναι η σπληνομεγαλία ενώ η λεμφαδενοπάθεια σπάνια. Η πρόγνωση είναι χειρότερη απ' ότι στη ΧΛΛ από Β κύτταρα.

Προλεμφοκυτταρική λευχαιμία Πρόκειται για πολύ σπάνια λευχαιμία. Μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή να εμφανιστεί σε ασθενείς με προηγούμενη ΧΛΛ. Η συχνότητά της είναι το 1/8 της ΧΛΛ. Στο 50% των περιπτώσεων εμφανίζεται στο στάδιο IV κατά Rai. Έχει δύο μορφές, Β- και Τ-κυττάρου. Η μορφή Β-κυττάρου είναι η συχνότερη. Προσβάλλει κυρίως άνδρες ηλικίας >60 ετών. Τα κλινικά ευρήματα είναι: α.μεγάλη διόγκωση του σπλήνα β.σπάνια διόγκωση λεμφαδένων, γ.μεγάλη αύξηση των λεμφοκυττάρων του αίματος >350.000 κκχ. Στη μικροσκοπική εξέταση του περιφερικού αίματος τα προλεμφοκύτταρα είναι μεγάλα με άφθονο κυτταρόπλασμα και χαρακτηριστικά πυρήνια. Οι ασθενείς δύσκολα απαντούν στη θεραπεία. Η πρόγνωση είναι κακή, ιδίως για την Τ-μορφή. Η επιβίωση είναι 6-12 μήνες. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει α.συνδυασμό φαρμάκων, όπως χλωραμβουκίλη και πρεδνιζόνη ή αδριαμυκίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη (VAD), β.ακτινοβολία και γ.λευκαφαίρεση



ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΤΡΙΧΩΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Πρόκειται για ένα σχετικά σπάνιο λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα. Παρουσιάζεται συχνότερα σε άνδρες και σε ηλικίες >40 ετών. Η νόσος χαρακτηρίζεται ιστολογικά από την παρουσία στο περιφερικό αίμα και στο μυελό άτυπων λεμφοειδών κυττάρων με πολλές, λεπτές, τριχωτές κυτταροπλασματικές προσεκβολές. Τα κύτταρα είναι συνήθως Β λεμφοκύτταρα (σπάνια Τ) και είναι θετικά για δράση όξινης φωσφατάσης ανθεκτικής στο τρυγικό οξύ (tartrate-resistant acid phosphatase).

Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι η σπληνομεγαλία, η πανκυτταροπενία και σπάνια λεμφαδενοπάθεια. Μπορεί να παρουσιαστούν φαινόμενα αγγειίτιδας, όπως οζώδες ερύθημα, δερματικά οζίδια ή αγγειακή προσβολή σαν την οζώδη πολυαρτηρίτιδα. Οι λοιμώξεις είναι η κύρια αιτία θανάτου και σε αυτές περιλαμβάνονται η φυματίωση, λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια, Legionella, Nocardia και τοξόπλασμα.

Χαρακτηριστικό επίσης της νόσου είναι το γεγονός ότι, εξαιτίας της ίνωσης του μυελού, δύσκολα γίνεται αναρρόφηση με τη βελόνη (dry tap).

Ασθενείς χωρίς συμπτώματα δε χρειάζονται θεραπεία παρά μόνο παρακολούθηση. Παλιότερα η σπληνεκτομή αποτελούσε τη θεραπεία εκλογής. Σήμερα προτιμάται η ιντερφερόνη-α, η deoxycoformycine (Pentostatin) καθώς και η 2-χλωροδεοξυαδενοσίνη (2CDA). Η πρόγνωση είναι σχετικά καλή.



ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες)

Το πλασματοκύτταρο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή αντισωμάτων. Προέρχεται από το ώριμο Β-λεμφοκύτταρο μετά από την έκθεση στο αντιγόνο για το οποίο η ανοσοσφαιρίνη επιφανείας του Β-λεμφοκυττάρου είναι ειδική. Συνεπώς κάθε πλασματοκύτταρο παράγει ανοσοσφαιρίνη με συγκεκριμένη ειδικότητα, που έχει ενός είδους βαριάς και ενός ελαφράς αλύσου. Όλα τα πλασματοκύτταρα που παράγουν ένα συγκεκριμένο τύπο ανοσοσφαιρινών ονομάζονται πλασματοκυτταρικός κλώνος. Στις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες χάνεται ο έλεγχος στην παραπάνω εξειδικευμένη διαδικασία με αποτέλεσμα ένας πλασματοκυτταρικός κλώνος να εκτρέπεται νεοπλασματικά σε βάρος των φυσιολογικών κλώνων. Οι κλινικές εκδηλώσεις σχετίζονται με την τοπική επέκταση των νεοπλασματικών κυττάρων, και με την έκκριση κυτταρικών προϊόντων (κυτταροκίνες, παθολογικές ανοσοσφαιρίνες που ονομάζονται μονοκλωνικές ή παραπρωτεΐνες ή πρωτεΐνη Μ, τμήματα ανοσοσφαιρινών).

Στις διαταραχές των πλασματοκυττάρων εντάσσονται το πολλαπλό μύελωμα, η μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom, η νόσος των βαριών αλύσεων, η νόσος των αλύσεων G, των αλύσεων A, των αλύσεων M και η πρωτοπαθής αμυλοείδωση. Στο σχήμα 1 φαίνεται η διαδικασία διαφοροποίησης του Β-λεμφοκυττάρου και οι διάφορες νεοπλασματικές εκτροπές.

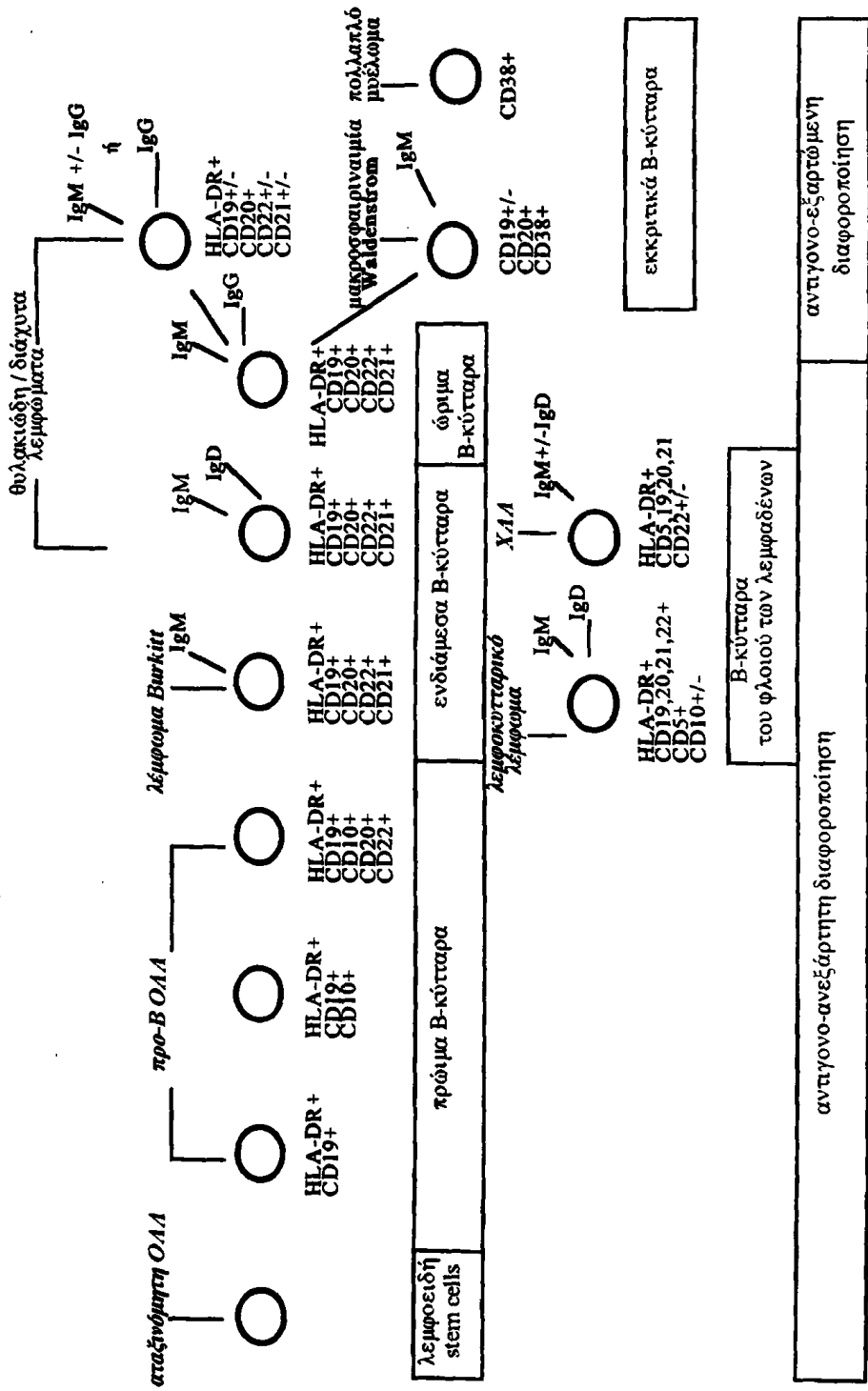
ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ

Το πολλαπλό μύελωμα είναι η *συνηθέστερη* πλασματοκυτταρική κακοήθεια. Εάν το κακόηθες πλασματοκύτταρο διατηρεί την ικανότητα παραγωγής ανοσοσφαιρινών πλήρους δομής, τότε παρουσιάζεται στον ορό μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη (έπαρμα Μ στην ηλεκτροφόρηση) που έχει ενός τύπου ελαφριά κι ενός τύπου βαριά άλυσο (IgG- IgA- σπάνια IgD ή IgE- κ ή λ).

Εάν η παραγωγή ελαφρών αλύσεων υπερέχει των βαριών τότε οι πρώτες εμφανίζονται στα ούρα ως κ ή λ πρωτεΐνη, που ονομάζεται πρωτεΐνη Bence-Jones. Η πρωτεΐνη Bence-Jones αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των ασθενών με ΠΜ. Συγκεκριμένα σε θέρμανση των ούρων σε θερμοκρασία 60-70°C εμφανίζεται κροκίδωση των ούρων που διαλύεται στο βρασμό στους 100°C, καθώς και σε θερμοκρασίες κάτω των 60°C. Εάν ο πλασματοκυτταρικός κλώνος έχει χάσει την ικανότητα παραγωγής βαριών αλύσεων, η νόσος μπορεί να χαρακτηρίζεται από υπογαμμασφαιριναιμία με



Σχήμα 1. Διαφοροποίηση του Β-λεμφοκυττάρου



* Τα HLA-DR, CD5, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD38 είναι κυτταρικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό του σταδίου διαφοροποίησης.

Bence-Jones πρωτεϊνουρία (κ ή λ). Σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει Bence-Jones πρωτεϊναιμία. Στο ΠΜ η παραγωγή φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών είναι επηρεασμένη και αντανακλά το μειωμένο αριθμό Β-λεμφοκυττάρων.

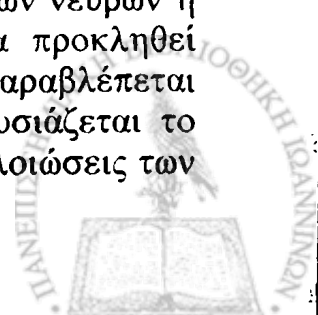
Η μέση ηλικία που παρουσιάζεται η νόσος είναι τα 68 έτη, ενώ σπάνια εμφανίζεται σε ηλικία κάτω των 40 ετών. Η ετήσια επίπτωση είναι 4/100.000 με ελαφρά υπεροχή στους άντρες. Αντιπροσωπεύει το 1% όλων των κακοήθων νεοπλασιών και το 15% των νεοπλασιών του αίματος.

Η αιτιοπαθογένεια είναι ακόμη ασαφής. Ενοχοποιείται η γενετική προδιάθεση και οι επανειλημμένοι αντιγονικοί ερεθισμοί (λοιμώξεις). Οι αντιγονικοί ερεθισμοί οδηγούν σε πολλαπλασιασμό πλασματοκυττάρων από ένα πλασματοκυτταρικό κλώνο, ο οποίος έχει ξεφύγει από τους εξειδικευμένους μηχανισμούς ελέγχου σε κάποιο στάδιο πριν την ωρίμανση και διαφοροποίηση των πλασματοκυττάρων. Για την παθογένεση του ΠΜ αξιόλογη είναι η παρατήρηση ότι τα μυελωματικά κύτταρα παράγουν ένα αυξητικό παράγοντα, τον BSF-2 (human B-cell stimulation factor) ή ιντερλευκίνη-6, ενώ συγχρόνως φέρουν στην επιφάνεια τους υποδοχείς για τον παράγοντα αυτόν. Συνεπώς στην παθογένεση ίσως δρα ένα αυτοκρινές κύκλωμα. Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι προσβάλλονται συχνότερα οι ξυλουργοί, οι αγρότες, οι εργάτες σε ζωικά δέρματα και σε παράγωγα πετρελαίου.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ο ασθενής προσέρχεται συνήθως με αδυναμία και οστικούς πόνους (κυρίως οσφυαλγία), ενώ οι ηλικιωμένοι με επανειλημμένες λοιμώξεις. Κατά την πορεία της νόσου εκδηλώνεται αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια, ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπτώματα υπερασβεστιαϊμίας, νευρολογική σημειολογία, σύνδρομο υπεργλοιοτότητας. Λόγω της αυξημένης χρησιμοποίησης του εργαστηριακού ελέγχου ρουτίνας ανευρίσκονται όλο και περισσότεροι ασυμπτωματικοί ασθενείς, στους οποίους μπορεί να διαπιστωθεί αύξηση των λευκωμάτων του ορού >8g/dL, πρωτεϊνουρία, αναιμία, αυξημένη ΤΚΕ ή ήπια νεφρική ανεπάρκεια.

Όπως αναφέρθηκε, η συχνότερη αρχική εκδήλωση είναι οι οστικοί πόνοι (70%) που προέρχονται από οστικές βλάβες. Η διήθηση των οστών από νεοπλασματικά κύτταρα καθώς και η παραγωγή από αυτά παραγόντων ενεργοποίησης των οστεοκλαστών όπως η ιντερλευκίνη-1, η λεμφοτοξίνη και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF) προκαλούν οστεοπόρωση, οστεολυτικές βλάβες, παθολογικά κατάγματα και επώδυνες διογκώσεις. Ο πόνος αφορά κυρίως την οσφύ και οφείλεται είτε σε οστεόλυση και καθίζηση σπονδύλου είτε σε μυελωματική μάζα (πλασματοκύττωμα) που εξορμάται από κάποιο σπόνδυλο και πιέζει τις ρίζες των νωτιαίων νεύρων ή το νωτιαίο μυελό. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί παραπληγία. Το αρχικό αυτό σύμπτωμα της οσφυαλγίας συχνά παραβλέπεται και δεν αξιολογείται σοβαρά, επειδή στην ηλικία που παρουσιάζεται το πολλαπλό μύελωμα πιο συχνά ενοχοποιούνται εκφυλιστικές αλλοιώσεις των



μεσοσπονδυλίων δίσκων, των αρθρώσεων και τυχόν κακώσεις. Ο πόνος του ΠΜ χειροτερεύει με τις κινήσεις, σε αντίθεση με τον πόνο του μεταστατικού καρκινώματος που δεν επηρεάζεται από τις κινήσεις ενώ επιδεινώνεται τη νύχτα. Επίμονος πόνος σημαίνει παθολογικό κάταγμα. Προχωρημένες βλάβες στο κρανίο, στέρνο, και στην κλείδα μπορούν να ψηλαφηθούν. Η οστεόλυση μπορεί να προκαλέσει κινητοποίηση του ασβεστίου των οστών, υπερασβεστιαμία και σημειολογία αυτής (λήθαργος, αδυναμία, σύγχυση, πολυουρία, δυσκοιλιότητα, ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές, κα). Η συμπίεση του νωτιαίου μυελού και η υπερασβεστιαμία μπορούν να παρουσιαστούν ως επείγοντα περιστατικά.

Οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις είναι αρκετά συχνές είτε ως πρωταρχικό σύμπτωμα είτε κατά την πορεία της νόσου. Στους ασθενείς με ΠΜ η κυτταρική ανοσία είναι σχετικά ανεπηρεάστη, ενώ παρατηρείται σημαντική διαταραχή στη χυμική ανοσία με συνέπεια την ευαισθησία σε βακτηριδιακά και ιικά αντιγόνα. Συχνές είναι λοιπόν οι πνευμονίες (*Str. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*), οι ουρολοιμώξεις (*E. coli*, άλλα Gram αρνητικά μικρόβια) και οι λοιμώξεις ιδίως από DNA ιούς (π.χ. ιός ανεμοβλογιάς - έρπητα ζωστήρα με κίνδυνο γενικευμένης λοίμωξης και θανάτου). Η χυμική ανοσία επηρεάζεται λόγω της υπογαμμασφαιριναιμίας (μειωμένη σύνθεση και αυξημένος καταβολισμός ανοσοσφαιρινών), ενώ συνυπάρχει και ελαττωμένη μεταναστευτική ικανότητα των ουδετεροφίλων. Στους ασθενείς με ΠΜ ο εμβολιασμός με εξασθενημένους μικροοργανισμούς απαγορεύεται για τον κίνδυνο γενικευμένης λοίμωξης.

Αναιμία παρατηρείται στο 80% των ασθενών και είναι συνήθως ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική. Προκαλείται από τη διήθηση του μυελού καθώς και από προϊόντα των νεοπλασματικών κυττάρων που αναστέλλουν την αιμοποίηση. Στην αναιμία συμβάλλει και η πιθανή ήπια αιμόλυση λόγω αυτοαντισωμάτων που παράγονται. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν αιμορραγική διάθεση (πορφύρα, επίσταξη, αιμορραγία από το πεπτικό) επειδή η παραπρωτεΐνη που παράγεται προκαλεί ευθραυστότητα στον αιμοστατικό θρόμβο και δυσλειτουργία στα αιμοπετάλια. Έλλειψη των παραγόντων V, VII, VIII και των αναστολέων των παραγόντων VIII και von-Willebrand έχουν περιγραφεί συχνά. Η παρουσία αμυλοειδούς προκαλεί έλλειψη του παράγοντα X. Στην αιμορραγική διάθεση συμβάλλει και η θρομβοπενία λόγω διήθησης του μυελού των οστών καθώς και η υπεργλοιότητα.

Νεφρικές διαταραχές προκύπτουν στο 50% των ασθενών και 25% από αυτούς εμφανίζει νεφρική ανεπάρκεια. Στη νεφρική αυτή παθολογία, υπόλογοι παράγοντες είναι: α.η υπερασβεστιαμία, β.η εναπόθεση στο σπείραμα ουρικού οξέος ή σπάνια αμυλοειδούς, γ.οι συχνές ουρολοιμώξεις κι η χρήση νεφροτοξικών αντιβιοτικών δ.η σωληναριακή βλάβη από ελαφρές αλύσους (κυρίως λ) και ε.διήθηση των νεφρών από πλασματοκύτταρα. Φυσιολογικά οι ελαφρές αλύσοι επαναρροφούνται στα νεφρικά σωληνάκια. Όταν όμως η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα αυξηθεί πολύ, όπως στο ΠΜ, εναποτίθενται στα νεφρικά σωληνάκια και μπορεί να



προκαλέσουν σύνδρομο Fanconi, άπω νεφροσωληναριακή οξέωση, σπάνια νεφρογενή άποιο διαβήτη κ.α.

Νευρολογική σημειολογία, όπως ριζιτικά άλγη, απώλεια ελέγχου σφιγκτήρων, παραπληγία, προκύπτει από πίεση του νωτιαίου μυελού από μυελωματική μάζα ή καθίζηση σπονδύλου. Η υπερασβεστιαμία προκαλεί λήθαργο, σύγχυση, αδυναμία. Η παρουσία των μεγαλομοριακών παραπρωτεϊνών στο αίμα ενδέχεται να προκαλέσει σύνδρομο υπεργλοιότητας με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, κόπωση, σύγχυση, διαταραχές στην όραση (π.χ απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς), καρδιακή ανεπάρκεια λόγω αύξησης του όγκου παλμού κ.α. Μπορεί να παρατηρηθεί περιφερική πολυνευροπάθεια λόγω εναπόθεσης αμυλοειδούς. Έχει αναφερθεί και σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση θα τεθεί με βάση το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο.

Με τη λήψη του ιστορικού της παρούσας νόσου μπορεί να διαπιστωθεί η συμπτωματολογία που αναφέρθηκε παραπάνω και να τεθεί η υπόνοια της νόσου. Κατά την αντικειμενική εξέταση μπορεί να βρεθούν προεξέχουσες βλάβες κι ευαισθησία στα οστά, νευρολογική σημειολογία, μακρογλωσσία λόγω εναπόθεσης αμυλοειδούς καθώς και σημεία αναιμίας. Παράδοξο είναι το γεγονός ότι σπάνια υπάρχουν ψηλαφητοί λεμφαδένες (4^ο) ή σπλήνας (5^ο) αν και είναι οι κατεξοχήν τόποι παραγωγής αντισωμάτων, σε αντίθεση με τη μακροσφαιριναιμία Waldenström.

Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει:

1. ακτινογραφία θώρακα, κρανίου και άλλων οστών για την αναζήτηση οστεολυτικών βλαβών. Πολύ σπάνια οι βλάβες είναι οστεοβλαστικές, γι' αυτό κατά κανόνα δεν υπάρχουν σημαντικά ευρήματα στο σπινθηρογράφημα οστών με ^{99m}Tc.

2. γενική αίματος. Σχεδόν πάντα ανευρίσκεται αναιμία ορθόχρωμη-ορθοκυτταρική, αυξημένη ΤΚΕ, παρουσία rouleaux, πλασματοκύτταρα 1-2^ο. Όταν τα πλασματοκύτταρα στο περιφερικό αίμα ξεπεράσουν το 20^ο ή σε απόλυτο αριθμό >2000/μL, πρόκειται για πλασματοκυτταρική λευχαιμία.

3. βιοχημική εξέταση αίματος. Μπορεί να διαπιστωθεί υπερασβεστιαμία, υπερουριχαιμία, αυξημένη ουρία και κρεατινίνη, αυξημένη β₂-μικροσφαιρίνη η οποία, όπως και η κρεατινίνη, είναι προγνωστικός παράγοντας

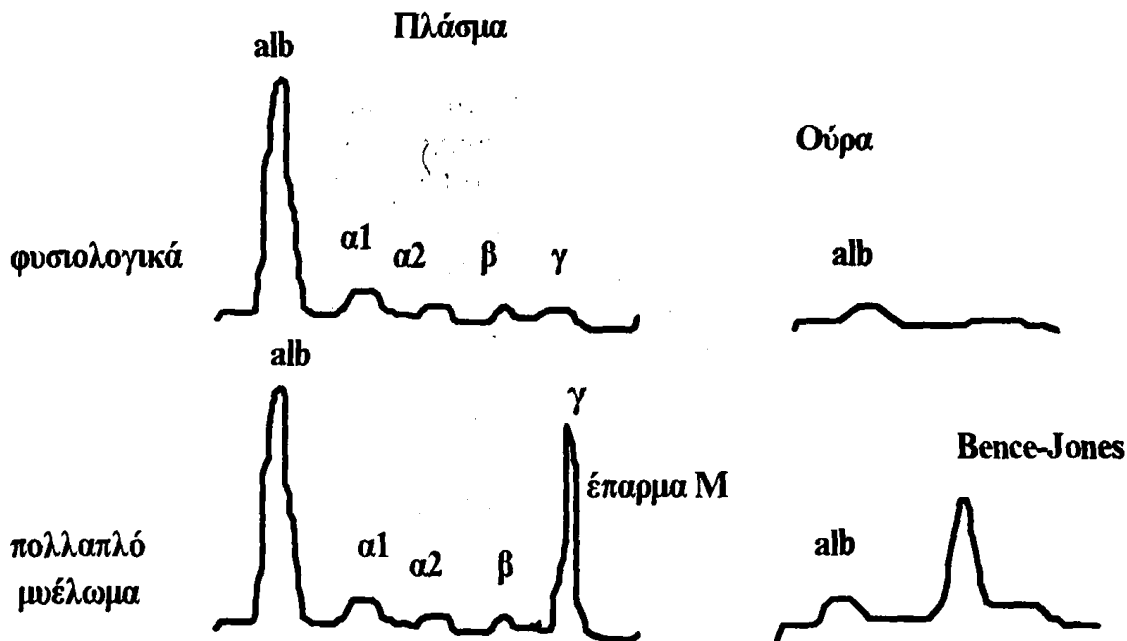
4. ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού. Μπορεί να βρεθεί έπαρμα Μ, που αντιστοιχεί στην παθολογική μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη

5. ανοσοηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού. Γίνεται για τον πλήρη καθορισμό του τύπου της ανοσοσφαιρίνης

6. ούρα 24ώρου. Ανευρίσκεται αυξημένο λεύκωμα, και στην ηλεκτροφόρηση τους διαπιστώνεται έπαρμα από τις ελαφρές αλύσους της πρωτεΐνης Bence-Jones



Σχήμα 2. Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων στο πολλαπλό μυέλωμα



7. μυελόγραμμα

8. βιοψία μυελού

Τα διαγνωστικά κριτήρια (Durie 1986) για τη διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος είναι:

A. Μείζονα κριτήρια

α. πλασματοκύττωμα ιστολογικά επιβεβαιωμένο

β. πλασματοκυτταρική διήθηση μυελού >30%

γ. μονοκλωνική παραπρωτεΐνη (έπαρμα ή μπάντια M): IgG >3.5 g/dl ή IgA >2.0 g/dl

B. Ελάσσονα κριτήρια

1. πλασματοκύττωμα μυελού 10-30%

2. μονοκλωνική πρωτεΐνη αλλά σε χαμηλά επίπεδα

3. οστεολυτικές εστίες

4. χαμηλές φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες (IgM < 50 mg/dl, IgA < 100 mg/dl, IgG < 600 mg/dl)

Για τη διάγνωση απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον ενός μείζονος κι ενός ελάσσονος κριτηρίου ή τριών ελασσόνων με τους παρακάτω συνδυασμούς:

• α + 1, α + 3, α + 4

• β + 2, β + 3, β + 4

• γ + 1, γ + 3, γ + 4

• 1 + 2 + 3, 1 + 2 + 4



ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Τα επίπεδα της β_2 μικροσφαιρίνης αποτελούν τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα. Η μελέτη της μορφολογίας των πλασματοκυττάρων έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πρόγνωσης και η διάκριση σε "πλασμαβλαστικό" (από άωρα πλασματοκύτταρα, με κακή πρόγνωση) και "πλασματοκυτταρικό" (από ώριμα πλασματοκύτταρα, με καλή πρόγνωση) μυέλωμα, σε συνδυασμό με την έκταση της διήθησης του μυελού στη βιοψία, βρέθηκε ότι σημαντική συσχέτιση με την επιβίωση.

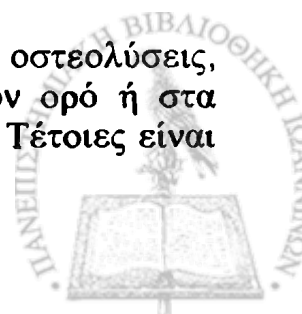
Τα επίπεδα της C-αντιδρώσης πρωτεΐνης, που αντανakλά την *in vivo* δραστηριότητα της ιντερλευκίνης-6, αξιολογήθηκαν ως ανεξάρτητη προγνωστική παράμετρος.

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση κατά Durie και Salmon, Cancer 1975

| Στάδιο | Κριτήρια | Μάζα μυελωματικών κυττάρων (κύτταρα $\times 10^{12}/m^2$) |
|--------|---|---|
| I | Όλα τα ακόλουθα: Αιμοσφαιρίνη > 10 g/dl Ca ορού < 12 mg/dl Ακτινογραφίες οστών: φυσιολογικές ή μονήρης οστική βλάβη Μικρή ποσότητα πρωτεΐνης-M IgG < 5 g/dl IgA < 3 g/dl Ελαφρές άλυστοι ούρων < 4 g/24ωρο | < 0.6 (χαμηλή) |
| II | Ενδιάμεσο μεταξύ I και II | 0.6-1.20 (ενδιάμεση) |
| III | Ενα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: Αιμοσφαιρίνη < 8.5 g/dl Ca ορού > 12 mg/dl Πολλαπλές οστεολυτικές βλάβες Μεγάλη ποσότητα πρωτεΐνης-M IgG > 7 g/dl IgA > 5 g/dl Ελαφρές άλυστοι ούρων > 12 g/24ωρο | > 1.20 (υψηλή) |

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα κύρια διαγνωστικά χαρακτηριστικά του ΠΜ - οστεολύσεις, πλασματοκυτταρική διήθηση του μυελού, παραπρωτεΐνη στον ορό ή στα ούρα - μπορούν μεμονωμένα να βρεθούν και σε άλλες νόσους. Τέτοιες είναι



το μεταστατικό καρκίνωμα και ο υπερπαραθυρεοειδισμός που προκαλούν οστεολύσεις, η κίρρωση του ήπατος, η νόσος του Hodgkin, οι χρόνιες λοιμώξεις όπου παρατηρείται πλασματοκυτταρική διήθηση του μυελού καθώς και οι νόσοι που εμφανίζεται μονοκλωνική παραπρωτεΐναιμία. Στον πίνακα 4 φαίνεται η διαφορική διάγνωση της μονοκλωνικής παραπρωτεΐναιμίας (ΜΠ).

Η δυσκολότερη διαφορική διάγνωση παρουσιάζεται στις περιπτώσεις ΜΠ αδιευκρίνιστης σημαντικότητας (*Monoclonal Gammopathies of Uncertain Significance, MGUS*). Πρόκειται για μία κατάσταση συχνότερη του πολλαπλού μυελώματος. Εμφανίζεται σε ποσοστά 1% σε ηλικίες >50 ετών, και >10% σε ηλικίες >75 ετών. Η μονοκλωνική παραπρωτεΐνη είναι <2 g/dL, δεν υπάρχει πρωτεΐνη Bence Jones στα ούρα, τα πλασματοκύτταρα του μυελού είναι < 5% και δεν υπάρχουν οστεολύσεις ούτε συμπτώματα. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος διαφορικής διάγνωσης είναι ο δείκτης θυμιδίνης. Τα κύτταρα που διαιρούνται προσλαμβάνουν τη θυμιδίνη. Όταν λοιπόν τα κύτταρα του μυελού εκτεθούν στη ραδιενεργό θυμιδίνη το ποσοστό των ενεργά διαιρουμένων κυττάρων που προσλαμβάνουν τη θυμιδίνη αποτελούν το δείκτη θυμιδίνης. Στα άτομα με MGUS ο δείκτης είναι πάντα <1%, ενώ στους ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα ο δείκτης θυμιδίνης είναι πάντα >1%. Μόνο ένα ποσοστό 11% των ασθενών με MGUS αναπτύσσει τελικά πολλαπλό μύελωμα. Τυπικά, οι ασθενείς αυτοί δε χρειάζονται θεραπεία αλλά μακροχρόνια παρακολούθηση.

Πίνακας 2. Υποδιαίρεση με βάση τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού

| Επίπεδο | Στάδιο | Μέση επιβίωση (μήνες) |
|------------|--------|-----------------------|
| A <2 mg/dL | IA | 61 |
| B >2 mg/dL | IIA, B | 55 |
| | IIIA | 30 |
| | IIIB | 15 |

Πίνακας 3. Σταδιοποίηση με βάση τα επίπεδα β₂ μικροσφαιρίνης του ορού

| Επίπεδο | Στάδιο | Μέση επιβίωση (μήνες) |
|----------|--------|-----------------------|
| <4 μg/mL | I | 43 |
| >4 μg/mL | II | 12 |



Πίνακας 4. Διαφορική διάγνωση μονοκλωνικής παραπρωτεϊναιμίας (ΜΠ)**I. Κακοήθης ΜΠ**

A. Πολλαπλό μυέλωμα κι οι παραλλαγές του (IgG, IgA, IgD, IgE, κ και λ)

1. Πολλαπλό μυέλωμα
2. Οστικό μονήρες πλασματοκύτωμα
3. Μη οστικό πλασματοκύτωμα (ρινοφάρυγγας, παραρρίνιοι κόλποι)
4. Πλάσματοκυτταρική λευχαιμία
5. Μη εκκριτικό μυέλωμα

B. Κακοήθεις λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι (IgM)

1. Μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom
2. Κακόηθες λέμφωμα

Γ. Νόσος από βαριές αλύσους

1. γ
2. α
3. mu

Δ. Αμυλοείδωση

1. Πρωτοπαθής
2. Από πολλαπλό μυέλωμα

II. ΜΠ ακαθόριστης σημαντικότητας (MGUS)

A. Καλοήθης ΜΠ (IgG, IgA, IgD, IgM σπάνια ελεύθερες ελαφρές αλύσοι)

B. ΜΠ που σχετίζεται με νεοπλάσματα που κανονικά δεν παράγουν μονοκλωνικές πρωτεΐνες

Γ. Δικλωνικές ΜΠ

Δ. Επίκτητο σύνδρομο Fanconi

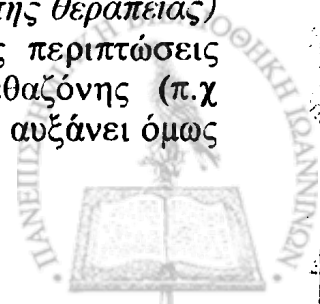
III. Διάφορα

A. Μυξοιδηματικός λειχήνας (papular mucinosis)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα περιλαμβάνει την αντινεοπλασματική και την υποστηρικτική αγωγή.

Αντινεοπλασματική αγωγή. Αυτή συνίσταται στη χρησιμοποίηση χημειοθεραπευτικών και τοπικής ακτινοβολίας, ενώ γίνονται προσπάθειες για μεταμόσχευση μυελού. Η κλασσική αγωγή είναι η χορήγηση ενός αλκυλιούντα παράγοντα σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη) επί 4-7 ημέρες κάθε 4 έως 6 εβδομάδες για 1 έως 2 έτη. Πρώτης εκλογής αλκυλιούντα παράγοντα είναι η μελφαλάνη, η οποία έχει μεγάλη δραστηριότητα, αλλά όμως έντονη μυελοτοξικότητα. Σε άλλα σχήματα χρησιμοποιείται η κυκλοφωσφαμίδη που χαρακτηρίζεται από μικρότερη μυελοτοξικότητα. Η θεραπεία συντήρησης με ιντερφερόνη-α μπορεί να αυξάνει τη διάρκεια της φάσης plateau (ύψωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας) αλλά δεν έχει καμιά επίπτωση στην επιβίωση. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις χρησιμοποιούνται συνδυασμοί κυτταροτοξικών και δεξαμεθαζόνης (π.χ βινκριστίνη, αδριαμυκίνη, δεξαμεθαζόνη, σχήμα VAD, που δεν αυξάνει όμως



την επιβίωση) ή μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών μόνο. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία παρατηρείται γρήγορη και εμφανής ελάττωση των οστικών πόνων, της υπερασβεστιαμίας, της αναιμίας και των λοιμώξεων, ενώ η παραπρωτεΐνη μειώνεται βραδέως σε 4-6 εβδομάδες.

Υποστηρικτική αγωγή. Η υποστηρικτική αγωγή περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των οστικών βλαβών (οστεοπόρωση, παθολογικά κατάγματα, καθίζηση σπονδύλου), της υπερασβεστιαμίας, της αναιμίας, της αιμορραγικής διάθεσης, των λοιμώξεων, των νεφρικών βλαβών και των νευρολογικών επιπλοκών. Η *καθίζηση σπονδύλου* πρέπει να αντιμετωπίζεται επειγόντως με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ή κυτταροτοξικών (VAD) ή/και χειρουργικά. Μεγάλη σημασία έχει η φυσιοθεραπεία για την πρόληψη της *οστικής απορρόφησης*. Η *υπερασβεστιαμία* ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ενυδάτωση και νατριούρηση, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί η καλσιτονίνη και τα διφωσφονικά. Για τη διόρθωση της *αναιμίας* χορηγείται σίδηρος, φυλλικό οξύ, βιταμίνη B₁₂ ή ερυθροποιητίνη.

Σε προσφάτως διαγνωσθέντα περιστατικά ΠΜ με *νεφρική ανεπάρκεια* ο έλεγχος του νεοπλασματικού όγκου με κορτικοστεροειδή ή VAD οδηγεί σε ομαλοποίηση της νεφρικής λειτουργίας στο 50% των περιπτώσεων. Η ιατρογενής επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να προληφθεί α. με τη *χορήγηση αλλοπουρινόλης* κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας για την αποφυγή της ουρικής νεφροπάθειας, β. με τη συνεχή και επαρκή *ενυδάτωση* για τη διευκόλυνση της απέκκρισης των ελαφρών αλύσεων και του ασβεστίου και γ. με την *αποφυγή της ενδοφλέβιας έγχυσης σκιαγραφικών*. Η αιμοκάθαρση είναι χρήσιμη σε περίπτωση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ή για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας όταν η συντηρητική αγωγή αποδεικνύεται ανεπαρκής. Οι ουρολοιμώξεις πρέπει να διαγιγνώσκονται και να θεραπεύονται εγκαίρως, όπως και οι *λοιμώξεις* από κόκκους, ιούς και μύκητες.

Οι ασθενείς με ΠΜ δεν ανταποκρίνονται στον αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό. Η ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων ανοσοσφαιρίνης μειώνει σημαντικά τη συχνότητα των λοιμώξεων. Το *σύνδρομο υπεργλοιοτήτας* αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά με την αιμοκάθαρση.

ΤΥΠΟΙ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Μυέλωμα IgG Πρόκειται για τη συχνότερη μορφή, αναπτύσσεται βραδύτερα από τους άλλους τύπους και συνοδεύεται από σημαντική μείωση των ανοσοσφαιρινών που οδηγεί σε συχνές λοιμώξεις. Υπερισχύουν οι κ αλυσίδες.

Μυέλωμα IgA Στο IgA μυέλωμα εκδηλώνεται συχνά υπερασβεστιαμία καθώς και σύνδρομο υπεργλοιοτήτας. Αμυλοείδωση παρατηρείται στο 7% των περιπτώσεων. Η κατανομή των IgA μονοκλωνικών πρωτεϊνών σε κ και λ είναι περίπου ίση.

Μυέλωμα IgD Αποτελεί το 1-2% των περιπτώσεων, παρατηρείται σε σχετικά νέους άνδρες και η μονοκλωνική πρωτεΐνη είναι σε χαμηλό επίπεδο



και δύσκολα ανιχνεύεται. Bence Jones πρωτεϊνουρία παρατηρείται στο 100% των περιπτώσεων. Έχει κακή πρόγνωση.

Μυέλωμα IgE, IgM Έμφανίζονται εξαιρετικά σπάνια

Δικλωνικό μυέλωμα Σε σπάνιες περιπτώσεις ανευρίσκονται στον ορό δύο παθολογικές πρωτεΐνες (συνήθως IgG και IgA). Η κλινική εικόνα δε διαφέρει από του τυπικού ΠΜ.

Νόσος ελαφρών αλύσεων Στον τύπο αυτόν τα πλασματοκύτταρα παράγουν μόνο ελαφρές αλύσους. Η συχνότητα είναι 10-15% κι έχει δυσμενή πρόγνωση.

Μη εκκριτικό μυέλωμα Σε ποσοστό 1-4% περιπτώσεων ΠΜ τα πλασματοκύτταρα παράγουν αλλά δεν εκκρίνουν τις μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες και η παρουσία τους μέσα στα κύτταρα ανιχνεύεται με ανοσοφθορισμό. Δε υπάρχει έπαρμα Μ στην ηλεκτροφόρηση αλλά οι φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες συχνά είναι ελαττωμένες. Η κλινική πορεία είναι όπως του τυπικού ΠΜ.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΜ

Αμυλοείδωση στο ΠΜ Σε 10% των ασθενών με ΠΜ κατά την πορεία της νόσου αναπτύσσονται εναποθέσεις αμυλοειδούς, άλλοτε μικρές και άλλοτε ικανές να δημιουργήσουν πολυσυστηματική νόσο, την αμυλοείδωση. Όταν η παραγωγή ελαφρών αλύσεων υπερβεί την εκκριτική ικανότητα του κυττάρου τότε αυτές αθροίζονται στο κυτταρόπλασμα, πολυμερίζονται στο δίκτυο του Golgi, αποβάλλονται και προσλαμβάνονται από μακροφάγα. Από τα μακροφάγα μετά από επεξεργασία εκκρίνονται με τη μορφή ινιδίων του αμυλοειδούς. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι όπως της πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης. Η πρόγνωση είναι κακή.

Μονήρες πλασματοκύττωμα Νεοπλασματικοί όγκοι από πλασματοκύτταρα μπορεί να εμφανισθούν μεμονωμένα στα οστά ή σε άλλα όργανα, κυρίως στο ρινοφάρυγγα και στους παραρρινίους κόλπους. Έπαρμα Μ παρατηρείται στο 30% των περιπτώσεων. Προσβάλλουν νεότερα άτομα και η μέση επιβίωση είναι >10 έτη.

Τα οστικά πλασματοκυτώματα είναι οστεολυτικές βλάβες χωρίς πλασματοκυττάρωση του μυελού. Εκδηλώνονται με πόνο και διόγκωση. Η εντόπιση στη σπονδυλική στήλη είναι η συχνότερη (60%) και προκαλεί συμπίεση των ριζών και του νωτιαίου μυελού.

Τα μονήρη πλασματοκυτώματα ανταποκρίνονται στη θεραπεία με τοπική ακτινοβολία. Στα οστικά υπάρχει κίνδυνος υποτροπής στην ίδια ή σε άλλη εστία καθώς και κίνδυνος εξέλιξης σε ΠΜ. Στα μη οστικά ο κίνδυνος αυτός είναι μικρότερος.

Πλασματοκυτταρική λευχαιμία Εμφανίζεται σπάνια (1% του συνόλου των περιπτώσεων ΠΜ). Ορίζεται από αύξηση των πλασματοκυττάρων στο αίμα >20% ή σε απόλυτο αριθμό >2000/μL. Μπορεί να είναι πρωτοπαθής, de novo, αγνώστου αιτιολογίας ή δευτεροπαθής ως επακόλουθο του πολλαπλού μυελώματος. Στην πρωτοπαθή παρατηρείται ηπατοσπληνομεγαλία, ενώ οι

οστεολύσεις είναι σπάνιες. Η κλινική εικόνα είναι βαριά και η εξέλιξη ραγδαία. Η θεραπεία είναι επείγουσα και γίνεται με κυτταροτοξικά σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή (πχ VAD).

ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ ΤΟΥ WALDENSTROM

Πρόκειται για μία πλασματοκυτταρική κακοήθεια στην οποία η νεοπλασματική εκτροπή του πλασματοκυτταρικού κλώνου γίνεται σε ένα στάδιο διαφοροποίησης (pre-B) που προηγείται εκείνου του πολλαπλού μυελώματος (σχήμα 1). Τα πλασματοκυτταροειδή λεμφοκύτταρα του κλώνου εκκρίνουν μόνο ανοσοσφαιρίνη IgM.

Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 64 έτη (30-89) και η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία. Σε σύγκριση με το ΠΜ παρουσιάζεται πολύ σπανιότερα. Εμφανίζεται πιο συχνά στους άνδρες. Η αιτιοπαθογένεια παραμένει άγνωστη.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα αρχικά συμπτώματα όπως κόπωση, κακουχία, αδυναμία δεν είναι ειδικά. Κατά την πορεία της νόσου εμφανίζονται υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, αιμορραγίες από τα ούλα, επιστάξεις, διαταραχές της όρασης εξαιτίας του συνδρόμου υπεργλοιότητας καθώς και λεμφαδενοπάθεια και ηπατοσπληνομεγαλία. Σε αντίθεση με το ΠΜ τα κυρίαρχα συμπτώματα είναι αυτά του συνδρόμου υπεργλοιότητας (70%).

Οι κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται

α.στην παρουσία της παραπρωτεΐνης IgM στον ορό (>3g/dl), που όμως σε αντίθεση με το ΠΜ σπάνια οδηγεί σε νεφρική νόσο, επειδή το μέγεθος της IgM έχει ως συνέπεια να απεκρίνεται σε πολύ μικρές ποσότητες από τους νεφρούς. Μόνο το 20% των ασθενών αποβάλλουν ελαφρές αλύσους. Η παραπρωτεΐνη προκαλεί δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και συνεπώς αιμορραγική διάθεση.

β.στην υπεργλοιότητα με συμπτώματα όπως σύγχυση, κεφαλαλγίες, υπνηλία, κώμα, διαταραχές στην όραση (απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς, κατά τόπους διευρύνσεις των τριχοειδών στην βυθοσκόπηση) και καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της αύξησης του όγκου του αίματος.

γ.στη διήθηση των ιστών από νεοπλασματικά κύτταρα. Η νόσος αν και ξεκινά από τον μυελό των οστών, δεν προκαλεί λυτικές βλάβες ή υπερασβεστιαιμία σε αντίθεση με το ΠΜ στο οποίο εμφανίζονται συχνά. Η διήθηση του μυελού έχει ως συνέπεια αναιμία ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική. Η αναιμία μπορεί να οφείλεται και σε αιμόλυση λόγω αυτοαντισωμάτων



(θετική Coombs πιο συχνά από το ΠΜ). Διαπιστώνονται επίσης διηθήσεις του δέρματος, των πνευμόνων, του ήπατος, του σπλήνα και των λεμφαδένων.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στις εργαστηριακές εξετάσεις ανευρίσκεται $IgM > 3g/dl$ στον ορό, αναιμία ορθόχρωμη - ορθοκυτταρική, αυξημένη ΤΚΕ, rouleux πιο συχνά από το ΠΜ, κακοήθη πλασματοκύτταρα στο περιφερικό αίμα και μονοκλωνική πρωτεΐνη στην ηλεκτροφόρηση ορού.

Το 10% των πρωτεϊνών είναι κρυσφαιρίνες οπότε στα συμπτώματα προστίθενται το φαινόμενο Reynaud, αρθραλγίες, πορφύρα στα άκρα, νεφρική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς που υπάρχει κλινική υποψία κρυσφαιριναιμίας πρέπει να λαμβάνεται αίμα με ζεσταμένη σύριγγα και η μεταφορά της σύριγγας να γίνεται σε δοχείο με ζεστό νερό ώστε να μη καθιζάνουν οι κρυσφαιρίνες. Στη βιοψία μυελού μπορεί να παρατηρηθούν τρεις ιστολογικοί τύποι: ο λεμφοπλασματοκυτταροειδής, ο λεμφοπλασματοκυτταρικός και ο μικτός πολύμορφος με αρκετούς πλασμαβλάστες και με τη χειρότερη πρόγνωση.

Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται από τη χρόνια λεμφογενή λευχαιμία, το λεμφοκυτταρικό λέμφωμα και το πολλαπλό μυέλωμα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία είναι παρόμοια με το ΠΜ. Περίπου το 80% των ασθενών ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία και η μέση επιβίωσή τους είναι πάνω από 3 έτη. Σε περίπτωση υπεργλοιοτήτας γίνεται πλασμαφαίρεση.

ΝΟΣΟΙ ΑΠΟ ΒΑΡΙΕΣ ΑΛΥΣΟΥΣ

Πρόκειται για σπάνιες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες που προέρχονται από λεμφοπλασματοκυτταροειδείς κλώνους. Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκκρίνουν μία ελαττωματική βαριά άλυσσο (ελλείψεις στο Fab τμήμα) ενώ δεν εκκρίνουν καθόλου ελαφρές αλύσσους. Η παθολογική βαριά άλυσσος μπορεί να είναι γ ή α ή μ με αντίστοιχη κλινική σημειολογία.

Νόσος από γ -βαριές αλύσσους Παρουσιάζεται με πυρετό, αδυναμία, κακουχία, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία και αναιμία. Χαρακτηριστικό είναι το οίδημα της υπερώας λόγω της διήθησης του δακτυλίου του *Waldayer*. Η παθολογική παραπρωτεΐνη βρίσκεται στον ορό ή/και στα ούρα και είναι διαγνωστική της νόσου. Στο αίμα μπορεί να παρατηρηθεί αναιμία, θρομβοπενία ή ηωσινοφιλία, ενώ στο μυελό ενδέχεται να μην υπάρχουν διαγνωστικά ευρήματα και να είναι φυσιολογικός. Η πρόγνωση είναι δυσμενής με επιβίωση μέχρι 5 έτη παρά την εφαρμογή χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας.



Νόσος από α-αλύσους Ο τύπος αυτός είναι ο συχνότερος και παρουσιάζεται συνήθως σε νεαρά άτομα. Η παθολογική ανοσοσφαιρίνη ανευρίσκεται στον ορό και στα ούρα με ηλεκτροφόρηση. Η ανίχνευσή της είναι δύσκολη επειδή, λόγω της τάσης πολυμερισμού που έχει, δε δημιουργεί οξυκόρυφες αιχμές στην ηλεκτροφόρηση. Οι κλινικές εκδηλώσεις προέρχονται από τα δύο όργανα όπου εκκρίνεται φυσιολογικά η IgA: το έντερο και το αναπνευστικό σύστημα.

Η μορφή της νόσου που προέρχεται από το έντερο είναι γνωστή ως "Μεσογειακό λέμφωμα" επειδή ενδημεί στη Μεσόγειο (και στη Ν.Α Ασία) όπου οι παρασιτώσεις είναι συχνές. Η νόσος χαρακτηρίζεται από τη διήθηση του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου από τα λεμφοπλασματοκυτταροειδή κύτταρα. Παρουσιάζεται με χρόνια διάρροια, απώλεια βάρους και σημεία δυσαπορρόφησης του πεπτικού. Οι ασθενείς έχουν μεσεντερική και παρααορτική λεμφαδενοπάθεια και μερικές περιπτώσεις εξελίσσονται σε κακόηθες λέμφωμα. Η εντόπιση στο αναπνευστικό είναι πολύ σπάνια και εκδηλώνεται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού και λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου. Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία ποικίλει. Στα αρχικά στάδια του Μεσογειακού λεμφώματος οι ασθενείς ανταποκρίνονται στα αντιβιοτικά, γεγονός που ενισχύει τη θεωρία του αντιγονικού ερεθισμού στην παθογένεια των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών.

Νόσος από μ-αλύσους Εμφανίζεται εξαιρετικά σπάνια σε ασθενείς με χρόνια λεμφογενή λευχαιμία ή λέμφωμα.



ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών (ΜΜΟ) είναι μια ριζική θεραπευτική μέθοδος που στοχεύει στο να εξασφαλίσει στο δέκτη ένα φυσιολογικό αιμοποιητικό και ανοσολογικό σύστημα. Η ΜΜΟ περιλαμβάνει μεταμόσχευση κυττάρων από όλες τις σειρές του αιμοποιητικού συστήματος.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι ΜΜΟ, ανάλογα με την προέλευση του μοσχεύματος. Στην *αυτόλογη ΜΜΟ* ο δότης και ο δέκτης του μοσχεύματος είναι ο ίδιος ο ασθενής. Αντίθετα, όταν ο δότης είναι διαφορετικό άτομο από το δέκτη πρόκειται για *μη-αυτόλογη ΜΜΟ* και μπορεί να διακριθεί: α. στη *συνεργητική ΜΜΟ*, όπου ο δότης και ο δέκτης είναι μονοωογενείς δίδυμοι, δηλαδή άτομα με ταυτόσημο γενετικό υλικό και β. στην *αλλογενή ΜΜΟ*. Στην περίπτωση αυτή δότης και δέκτης μπορεί να είναι ιστοσυμβατοί ως προς το σύστημα HLA, ή να μην είναι ιστοσυμβατοί, οπότε και τα αποτελέσματα της ΜΜΟ είναι πολύ φτωχότερα.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΜΟ

Η ΜΜΟ ενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από ανεπάρκεια του αιμοποιητικού ή/και του ανοσολογικού συστήματος. Γενικά, υπάρχουν τρεις κατηγορίες καταστάσεων, όπου ενδείκνυται η ΜΜΟ (πίνακας 1). Οι πιο συχνές ενδείξεις είναι η ΟΜΛ, η ΧΜΛ, η ΟΛΛ και η οξεία απλαστική αναιμία. Η *αυτόλογη ΜΜΟ* ενδείκνυται κυρίως στη νόσο του Hodgkin, στο μη Hodgkin λέμφωμα, στην οξεία λευχαιμία και στη θεραπεία μερικών συμπαγών όγκων.

Πίνακας 1. Ενδείξεις ΜΜΟ

A. Νεοπλασματικό νόσημα

Οξεία μυελογενής λευχαιμία (στην 1η ύφεση)
Χρόνια μυελογενής λευχαιμία (στη χρόνια φάση)
Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (στη 2η ύφεση)
Νόσος του Hodgkin
Μη Hodgkin λέμφωμα
Πολλαπλό Μυέλωμα
Ορισμένοι συμπαγείς όγκοι

B. Γενετικό νόσημα

Συγγενής ανοσοανεπάρκεια
Αναιμία Fanconi και Blackfan-Diamond
Ομόζυγη β-θαλασσαιμία
Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Σύνδρομο Wiskott-Aldrich

Οστεοπέτρωση

Νόσος Gaucher

Σύνδρομο Hurler

Γ. Απλαστική αναιμία κάθε αιτιολογίας

Δ. Άλλες ενδείξεις

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία



ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΔΟΤΗ

Ο δότης πρέπει να είναι υγιής και σε θέση να πάρει μόνος του την απόφαση δωρεάς μυελού των οστών. Επιπλέον, από την πλευρά του πρέπει να τηρούνται μια σειρά από προϋποθέσεις (πίνακας 2). Η επιλογή συμβατού δότη γίνεται με τη μελέτη του συστήματος αντιγόνων HLA.

Πίνακας 2. Επιλογή του δότη

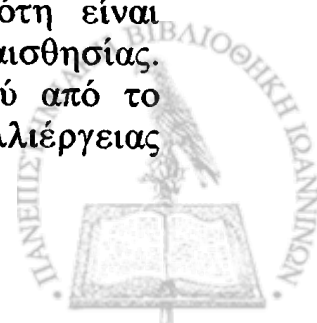
- 1 Νέο άτομο <45 ετών χωρίς κακοήθη νόσο
- 2 Απουσία νεοπλασίας ακόμη και σε διδύμους
3. Αν υπάρχουν δύο συμβατοί δότες προτιμάται αυτός με αρνητικό ιστορικό CMV
4. Αν δεν υπάρχει συμβατός αδελφός, προτιμάται η αυτόλογη ΜΜΟ ή άλλος συμβατός συγγενής για ενήλικες με οξεία λευχαιμία
5. Σε άτομα >45 ετών προτιμάται η αυτόλογη ΜΜΟ για αποφυγή της GVHD

Το σύστημα αντιγόνων HLA είναι ένα υψηλής πολυμορφίας αντιγονικό σύστημα, που ορίζεται από μια σειρά γονιδίων στο χρωμόσωμα 6. Στο χρωμόσωμα 6 υπάρχουν πολλοί τύποι γονιδίων, που χαρακτηρίζονται ως HLA -A, -B, -C, -DP, -DQ, -DR. Στα αντιγόνα του συστήματος HLA στηρίζεται η αναγνώριση των ιδίων και μη αντιγόνων του οργανισμού, ώστε με βάση αυτά να υπάρξει η ανάλογη απόκριση του ανοσολογικού συστήματος.

Η ομάδα των γονιδίων που βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα ονομάζεται *απλότυπος*. Κάθε άτομο έχει δύο απλότυπους, τους οποίους έχει κληρονομήσει ένα από κάθε γονέα. Αυτό σημαίνει ότι μέσα σε μια οικογένεια υπάρχουν μόνο 4 απλότυποι (δύο του πατέρα και δύο της μητέρας). Έτσι, η πιθανότητα δύο παιδιά της ίδιας οικογένειας να έχουν τους ίδιους απλότυπους και να είναι ταυτόσημα στο σύστημα HLA είναι 25%, ενώ οι γονείς με τα παιδιά είναι συμβατοί μόνο κατά τον ένα απλότυπο. Η ανάλυση του συστήματος HLA γίνεται με μεθόδους μοριακής βιολογίας.

ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΜΜΟ

Λήψη του μυελού Η λήψη του μυελού από το δότη γίνεται στο χειρουργείο υπό γενική αναισθησία με πολλαπλές αναρροφήσεις από τις λαγόνιες ακρολοφίες και το στέρνο. Ο κίνδυνος για τον δότη είναι ασήμαντος και ταυτίζεται με αυτόν μιας σύντομης γενικής αναισθησίας. Λαμβάνονται περίπου 500-1000mL μίγματος αίματος και υλικού από το μυελό, στο οποίο κατόπιν προστίθεται ηπαρίνη και υλικό καλλιέργειας



κυττάρων. Το μόσχευμα διηθείται σε ειδικό φίλτρο, ώστε να κατακρατηθούν μικρά τεμάχια οστού που περιέχει και που μπορεί να προκαλέσουν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Αν ο δότης και ο δέκτης είναι διαφορετικής ομάδας αίματος, πρέπει να γίνει αφαίρεση των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων του δότη από το μόσχευμα.

Προετοιμασία του δέκτη Αν δε ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα είναι δυνατό το ανοσολογικό σύστημα του δέκτη να αντιδράσει και να οδηγήσει στην απόρριψη του μοσχεύματος. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ΜΜΟ να λαμβάνουν ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία, η οποία επιπλέον σε ασθενείς με λευχαιμία οδηγεί και στην καταστροφή των λευχαιμικών κυττάρων. Η πιο συνήθης ανοσοκατασταλτική θεραπεία πριν από τη ΜΜΟ συνίσταται στη χορήγηση μεγάλων δόσεων κυκλοφωσφαμίδης και στην ολόσωμη ακτινοβολία (10Gy). Σε ορισμένες περιπτώσεις λευχαιμίας ή γενετικών νοσημάτων είναι ακόμη αποτελεσματική η χορήγηση βουσουλφάνης, ετοποσίδης και κυτοσίνη-αραβινοσίδης.

Το μόσχευμα εισάγεται στον οργανισμό του δέκτη με ενδοφλέβια έγχυση. Τα κύτταρα, αφού περάσουν από τους πνεύμονες, εγκαθίστανται και αναπτύσσονται κυρίως στις μυελικές κοιλότητες των οστών.

Υποστήριξη του δέκτη μετά τη ΜΜΟ Μετά τη ΜΜΟ απαιτείται ένα χρονικό διάστημα 2-4 εβδομάδων, ώστε ο μυελός να αρχίσει να παράγει νέα κύτταρα. Στο διάστημα αυτό ο δέκτης παρουσιάζει πανκυτταροπενία. Με τη χρήση των αυξητικών παραγόντων G-CSF και GM-CSF το παραπάνω χρονικό διάστημα μπορεί να μειωθεί μέχρι και στις 7 ημέρες για τα λευκά αιμοσφαίρια. Στο διάστημα αυτό μπορεί να χρειαστεί να γίνει μετάγγιση αιμοπεταλίων, αν ο αριθμός αυτών μειωθεί $<20.000/\mu\text{L}$ και ερυθρών, ώστε να διατηρηθεί ο $\text{Ht} > 25\%$. Τα παράγωγα αίματος που χορηγούνται πρέπει προηγουμένως να έχουν ακτινοβοληθεί, ώστε να εξουδετερωθούν τα λεμφοκύτταρα που περιέχουν και που σε διαφορετική περίπτωση μπορεί να προκαλέσουν νόσο μοσχεύματος κατά ζενιστή.

Στο παραπάνω χρονικό διάστημα ο ασθενής είναι ιδιαίτερα ευπαθής σε λοιμώξεις. Για το λόγο αυτό πρέπει να τοποθετείται σε μονόκλινο δωμάτιο με άριστες συνθήκες ασηψίας (στείρο περιβάλλον και ατμόσφαιρα). Επίσης, λόγω της βαριάς κατάστασης αυτών των ασθενών απαιτείται η τοποθέτηση ενδοφλέβιου καθετήρα για την παρεντερική σίτισή τους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΜΜΟ

Α. Αποτελέσματα της θεραπείας με αλλογενή ΜΜΟ σε ασθενείς με νεοπλασίες του αίματος Όταν η ΜΜΟ με συμβατό δότη γίνει κατά τη διάρκεια της 1ης ύφεσης σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία ή στη χρόνια φάση της ΧΜΛ, επιτυγχάνεται μακροχρόνια ύφεση από τη νόσο σε ποσοστό 45-75% από τους παραπάνω ασθενείς. Αντίθετα, αν η ΜΜΟ πραγματοποιηθεί μετά την 1η ύφεση της οξείας λευχαιμίας ή κατά τη βλαστική φάση της ΧΜΛ, το ποσοστό των ασθενών που θα παρουσιάσει ύφεση μειώνεται

σημαντικά στα επίπεδα του 20-45%. Η επιτυχία της θεραπείας με ΜΜΟ εξαρτάται από την ηλικία του δέκτη. Γενικά, τα παιδιά και νέοι ενήλικες έχουν καλύτερα αποτελέσματα, αν και τα αποτελέσματα της θεραπείας μεγαλύτερων ασθενών δεν είναι ιδιαίτερα φτωχά. Η επιτυχία της ΜΜΟ εξαρτάται ακόμη από το βαθμό ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και δέκτη, λόγω της συχνότερης εμφάνισης της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή, όταν αυτός είναι χαμηλός.

Β. Αποτελέσματα της θεραπείας με αλλογενή ΜΜΟ σε μη νεοπλασματικά νοσήματα

1. Απλαστική αναιμία Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ληφθεί η απόφαση και να πραγματοποιηθεί η ΜΜΟ όσο το δυνατό συντομότερα μετά τη διάγνωση μιας απλαστικής αναιμίας. Αυτό στοχεύει στην αποφυγή των υποστηρικτικών μεταγγίσεων αίματος, γεγονός που θα είχε ως αποτέλεσμα την έκθεση και ευαισθητοποίηση του ασθενή στα αντιγόνα των κυττάρων του μεταγγιζόμενου αίματος. Έτσι, ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν αρχικά σε μεταγγίσεις αίματος και αντιμετωπίστηκαν με ΜΜΟ από συμβατό δότη, παρουσίασαν ποσοστό επιτυχίας της ΜΜΟ πάνω από 80%. Αντίθετα, σε όσους προηγήθηκαν μεταγγίσεις αίματος, το ποσοστό αυτό ήταν σημαντικά χαμηλότερο, στα επίπεδα του 45%.

2. Ανοσοανεπάρκεια Η ΜΜΟ από πλήρως συμβατό δότη είναι η θεραπεία εκλογής. Τα ποσοστά επιτυχίας αυξάνουν όταν από το μόσχευμα αφαιρεθούν τα Τ-λεμφοκύτταρα.

3. Ομόζυγη β-θαλασσαιμία Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι πάνω από το 75% των παιδιών, που αντιμετωπίστηκαν με ΜΜΟ, επιβίωσε και περίπου 70% θεραπεύτηκε.

Γ. Αποτελέσματα της θεραπείας με αυτόλογη ΜΜΟ Στην αυτόλογη ΜΜΟ λαμβάνεται μυελός από τον ίδιο τον ασθενή και τοποθετείται σε χαμηλή θερμοκρασία, όπου μπορεί να διατηρηθεί έως και 20 χρόνια. Είναι ακόμη γνωστό, ότι ένας αριθμός stem cells κυκλοφορεί φυσιολογικά στο περιφερικό αίμα. Με τη χρήση των αυξητικών παραγόντων G-CSF και GM-CSF ο αριθμός των κυττάρων αυτών αυξάνει σημαντικά. Έτσι, μπορεί να γίνει συλλογή stem cells από το περιφερικό αίμα και να χρησιμοποιηθούν στην αυτόλογη ΜΜΟ. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της αυτόλογης ΜΜΟ είναι ότι δεν εκτίθεται ο ασθενής στον κίνδυνο να προκληθεί η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή. Αντίθετα, ένα σημαντικό πρόβλημα σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο, είναι ο διαχωρισμός των κακοήθων κυττάρων από τα φυσιολογικά κύτταρα του μοσχεύματος.

Η αυτόλογη ΜΜΟ έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο που έλαβαν υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών παραγόντων και ακτινοβολίας με στόχο την ίαση από το νεόπλασμα, αλλά με τίμημα την ολική καταστροφή του μυελού των οστών. Η τεχνική αυτή έχει εφαρμοστεί κυρίως σε ασθενείς με νόσο του Hodgkin και μη Hodgkin λέμφωμα. Όταν η θεραπεία αυτή εφαρμόστηκε στα πρώιμα στάδια της νόσου, οδήγησε σε μακροχρόνια ύφεση από τη νόσο σε ποσοστό 40-65% των ασθενών.



Αντίστοιχα ήταν τα ποσοστά επιτυχίας σε ασθενείς με ΟΜΛ, οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν με αυτόλογη ΜΜΟ στα πρώιμα στάδια της νόσου.

Σ' ότι αφορά ασθενείς με συμπαγείς όγκους, που αντιμετώπιστηκαν με υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών παραγόντων σε συνδυασμό με αυτόλογη ΜΜΟ, μόνο οι ασθενείς με νευροβλάστωμα και γλοιοβλάστωμα παρουσίασαν σε σημαντικό ποσοστό μακροχρόνια ύφεση από τη νόσο. Αυτή η μορφή θεραπείας έχει εφαρμοστεί και σε περιπτώσεις ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, καρκίνο του μαστού, καρκίνο του παχέος εντέρου και μελάνωμα, αλλά με πενιχρά αποτελέσματα.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΜΜΟ

Απόρριψη του μοσχεύματος Μπορεί να παρατηρηθεί σε μέρες ή εβδομάδες από τη ΜΜΟ και ενώ το μόσχευμα είχε ήδη αρχίσει να παράγει νέα κύτταρα. Μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή ανοσοκατασταλτική θεραπεία πριν τη ΜΜΟ, σε ευαισθητοποίηση του δέκτη από μεταγγίσεις, σε μεταμόσχευση ανεπαρκούς αριθμού κυττάρων ή άλλο αίτιο. Εκδηλώνεται με μείωση του αριθμού των κυττάρων όλων των σειρών στο περιφερικό αίμα, ενώ η βιοψία μυελού δείχνει κυτταροπενία.

Λοιμώξεις Η προσβολή από λοιμώξεις των ασθενών που υποβάλλονται σε ΜΜΟ είναι πολύ συχνή (Σχήμα 1). Τον πρώτο μήνα μετά τη ΜΜΟ, δηλαδή κατά τη διάρκεια της απλασίας του μυελού και της πανκυτταροπενίας στο αίμα, οι ασθενείς προσβάλλονται συχνότερα από βακτηριδιακές λοιμώξεις και μυκητιάσεις των εν τω βάθει οργάνων και από *Pneumocystis carinii*. Στην περίοδο αυτή συχνή είναι ακόμη η προσβολή των ασθενών από τον ιό του έρπητα.

Μετά το δεύτερο μήνα από τη ΜΜΟ εμφανίζεται συχνά πνευμονίτιδα από CMV, ιδιαίτερα αν ο ασθενής παρουσιάσει νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή. Η λοίμωξη προέρχεται συνήθως από την υποτροπή παλιότερης λοίμωξης από τον ιό και είναι δυνατό να οδηγήσει στο θάνατο από βαριά αναπνευστική δυσχέρεια. Για την αποφυγή της λοίμωξης από CMV γίνεται προσπάθεια το μόσχευμα και τα παράγωγα αίματος που μεταγγίζονται να προέρχονται από οροαρνητικούς δότες. Όταν η λοίμωξη εκδηλωθεί γίνεται προσπάθεια να αντιμετωπιστεί με χορήγηση ανοσοσφαιρινών και ενός νέου αντικού παράγοντα, της γανκυκλοβίρης.

Πολλούς μήνες ή χρόνια μετά τη ΜΜΟ μπορεί οι ασθενείς να προσβληθούν από τον ιό της ανεμοβλογιάς - έρπητα ζωστήρα ή από Gram(+) βακτήρια, κυρίως αν πάσχουν από χρόνια νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή.

Νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft-versus-host disease, GVHD)

Οφείλεται στην αντίδραση των T-λεμφοκυττάρων του δότη κατά των ιστικών αντιγόνων του ξενιστή και μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια.

Οξεία GVHD Η νόσος εμφανίζεται μέσα σε 100 μέρες από τη ΜΜΟ και προσβάλλει το δέρμα, το γαστρεντερικό σωλήνα και το ήπαρ. Αρχικά η οξεία GVHD εκδηλώνεται με εξάνθημα από το δέρμα, εντοπισμένο στα άκρα ή γενικευμένο, που μπορεί να καταλήξει σε βαριά αποφολιδωτική



ερυθροδερμία. Ακολουθούν πυρετός, διάρροιες, κοιλιακό άλγος και ειλεός. Η ηπατική προσβολή εκδηλώνεται με αύξηση της χολερυθρίνης, της SGOT και της αλκαλικής φωσφατάσης. Λόγω της ανοσοκαταστολής μπορεί να προκληθούν λοιμώξεις. Η βαρύτητα της οξείας GVHD εξαρτάται από το βαθμό ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και δέκτη. Χωρίς θεραπεία η οξεία GVHD προκαλεί το θάνατο στο 50% των μεταμοσχευθέντων ασθενών.

Η αντιμετώπιση της νόσου γίνεται με ανοσοκατασταλτική θεραπεία, αφού πρόκειται για μια νόσο που προκαλείται με ανοσολογικό μηχανισμό. Η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη και τα γλυκοκορτικοειδή είναι οι πιο αποτελεσματικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες. Η θεραπεία διαρκεί 6-12 μήνες και στο διάστημα αυτό πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της κρεατινίνης, γιατί η κυκλοσπορίνη είναι νεφροτοξικό φάρμακο. Ακόμη έχει χρησιμοποιηθεί η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη ζών και μονοκλωνικά αντισώματα κατά των T λεμφοκυττάρων, ενώ πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι για την αφαίρεση in vitro των T λεμφοκυττάρων από το μόσχευμα (T cell depleted μοσχεύματα).

Χρόνια GVHD Επέρχεται μετά τις πρώτες 100 μέρες από τη ΜΜΟ και προσβάλλει το 1/4 των ασθενών με συμβατό δότη. Είναι πολυσυστηματική νόσος και προσβάλλει το δέρμα, τον κερατοειδή, το βλεννογόνο του στόματος, τον οισοφάγο, το λεπτό και παχύ έντερο, το ήπαρ και τους πνεύμονες. Ιστολογικά οι βλάβες προσομοιάζουν αυτές της σκληροδερμίας και του δερματικού ερυθρηματώδους λύκου. Η θεραπεία περιλαμβάνει χορήγηση πρεδνιζόνης, κυκλοσπορίνης, μονοκλωνικών αντισωμάτων και ακτινοβολία.

Νόσος απόφραξης των ηπατικών αγγείων Επέρχεται στο 25% των μεταμοσχευθέντων ασθενών και η διάγνωση γίνεται με βιοψία του ήπατος. Είναι συχνή σε ασθενείς που έλαβαν υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών πριν τη ΜΜΟ. Εκδηλώνεται με επώδυνη ηπατομεγαλία και διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, που οδηγεί σε προοδευτικά επιδεινούμενη ηπατική ανεπάρκεια, ασκίτη και θάνατο στο 30% των ασθενών. Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει και τα αντιπηκτικά προσφέρουν μικρή μόνο βοήθεια.

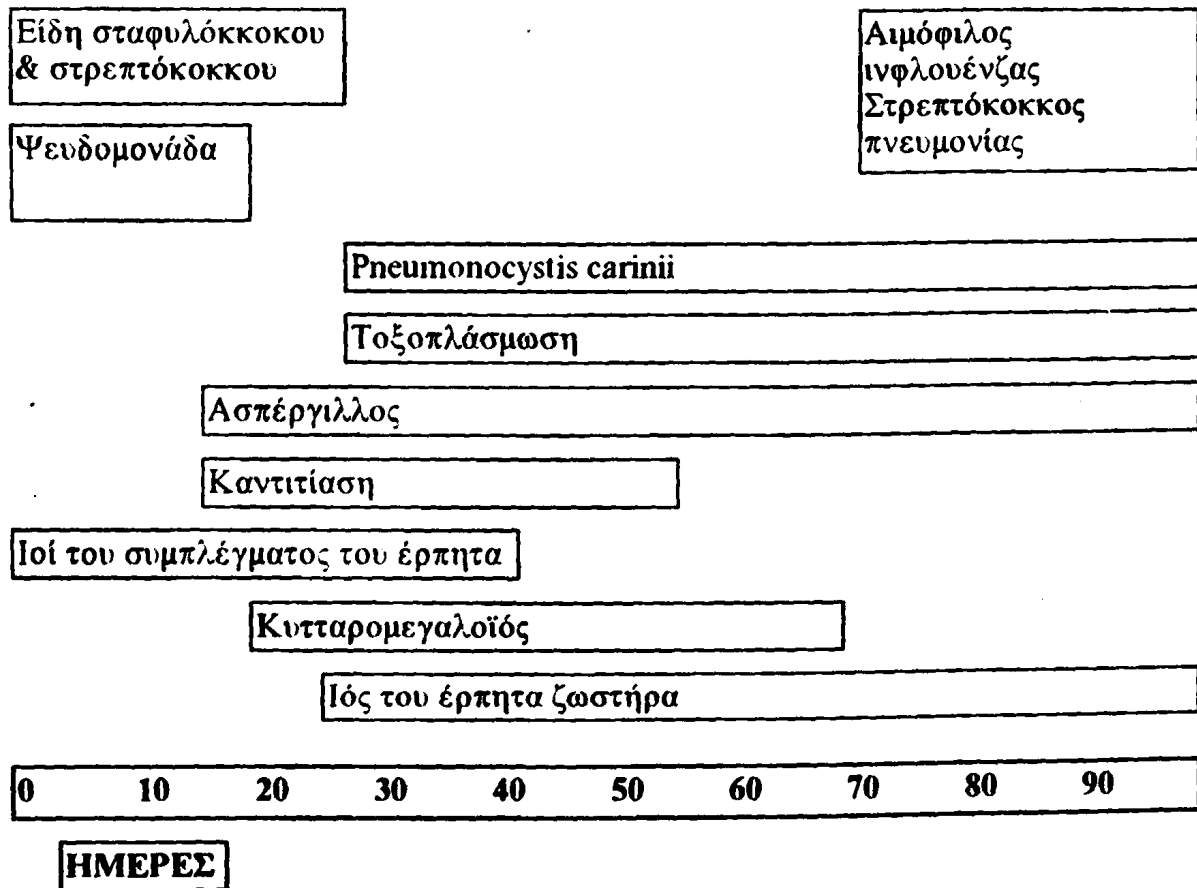
Υποτροπή της λευχαιμίας Οι ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν με ΜΜΟ μετά τη 2η ύφεση της οξείας λευχαιμίας και δεν κατέληξαν από άλλη αιτία, θα οδηγηθούν σε υποτροπή της νόσου σε ποσοστό ως και 70%. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος τον πρώτο και δεύτερο χρόνο μετά τη ΜΜΟ, ενώ τα επόμενα χρόνια μειώνεται. Αντίθετα, σε ασθενείς με ΟΜΛ που αντιμετώπιστηκαν με ΜΜΟ στην 1η ύφεση της νόσου ή σε ασθενείς με ΧΜΛ που αντιμετώπιστηκαν με ΜΜΟ στη χρόνια φάση, ο κίνδυνος υποτροπής είναι 15-20%. Γενετικές μελέτες έδειξαν ότι στην υποτροπή της νόσου τα λευχαιμικά κύτταρα προέρχονται είτε από υπολειματικό κλώνο είτε από τα κύτταρα του μοσχεύματος. Για το τελευταίο, δεν έχει δοθεί κάποια επαρκή εξήγηση έως σήμερα.

Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν καταρράκτη, αμηνόρροια, στειρότητα, λευκοεγκεφαλοπάθεια, αιμορραγική κυστίτιδα και καρδιομυοπάθεια. Αυτές



συνήθως οφείλονται στην χημειοθεραπεία και την ακτινοβολία που εφαρμόζονται πριν τη ΜΜΟ.

Σχήμα 1. Λοιμώξεις μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών



ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

Αιμόσταση καλείται ο μηχανισμός που ενεργοποιείται για να σταματήσει κάθε αιμορραγία, ανεξάρτητα αιτιολογίας. Ο μηχανισμός της αιμόστασης περιλαμβάνει

- α.τη συστολή των αγγείων για να ελαττωθεί η ροή του αίματος
- β.το σχηματισμό του αρχικού (πρωτοπαθή) θρόμβου από αιμοπετάλια
- γ.την τοπική πήξη του αίματος (δευτεροπαθής θρόμβος)

Έχει βρεθεί από κλινικές μελέτες ότι, ακόμη και παρουσία οξείας διαταραχής του αιμοστατικού μηχανισμού, η αιμορραγία συμβαίνει μόνο όταν υπάρχει τραύμα ή άλλη παθολογική κατάσταση όπως πυρετός, λοίμωξη ή αναιμία.

Γενικά πιστεύεται ότι η διαταραχή της αιμόστασης είναι αποτέλεσμα συστηματικής βλάβης του οργανισμού και συνοδεύεται από μεταβολικές διαταραχές, υποξία, διαταραχές της κυκλοφορίας και ποικίλη βλάβη οργάνων.

Η ΠΗΞΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η προστασία του οργανισμού από την αιμορραγία επιτυγχάνεται μέσω του μηχανισμού της πήξης του αίματος, με τη μεσολάβηση των παραγόντων πήξης. Η διαδικασία ρυθμίζεται με το σύστημα αναστολής της πήξης και το ινωδολυτικό σύστημα. Η ρύθμιση αυτή είναι απαραίτητη για να διατηρηθεί η ροή του αίματος στα αγγεία και να περιορισθεί ο θρόμβος στο σημείο τραυματισμού.

Πίνακας 1. Ο μηχανισμός της πήξης

Συστήματα που συμπεριλαμβάνονται

- το σύστημα πήξης
- το σύστημα αναστολής της πήξης
- το σύστημα ινωδόλυσης

Μη φυσιολογική αιμορραγία μπορεί να είναι αποτέλεσμα

- διαταραχής σε κάποιο παράγοντα πήξης
- αναστολής της διαδικασίας πήξης
- υπερλειτουργίας του ινωδολυτικού συστήματος

Μη φυσιολογικός σχηματισμός θρόμβου του αίματος μπορεί να είναι αποτέλεσμα

- διαταραχής κάποιου παράγοντα αναστολής της πήξης
- διαταραχής κάποιου παράγοντα ινωδόλυσης
- ανώμαλης ενεργοποίησης της διαδικασίας της πήξης



Ο "καταρράκτης" της πήξης Ο τελικός σκοπός της πήξης είναι να δημιουργηθεί θρόμβος στο σημείο τραυματισμού. Το κύριο συστατικό του θρόμβου είναι η ινική. Η ινική παράγεται από το ινωδογόνο (παράγοντας I) μέσω της ενζυματικής δράσης της θρομβίνης (ενεργοποιημένος παράγων II). Η διαδικασία αυτή ακολουθεί την αντίδραση των παραγόντων πήξης που προκαλείται από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την ευαισθητοποίηση της επιφάνειας των λιπιδίων τους. Για να γίνει κατανοητός ο "καταρράκτης" της πήξης, θα πρέπει να ταυτοποιηθούν οι παράγοντες πήξης, τα ένζυμα και οι συμπαράγοντες των ενζύμων.

Στην πλειοψηφία των παραγόντων πήξης έχουν δοθεί λατινικοί αριθμοί, με τη σειρά που ανακαλύφθηκαν (Πίνακας 2)

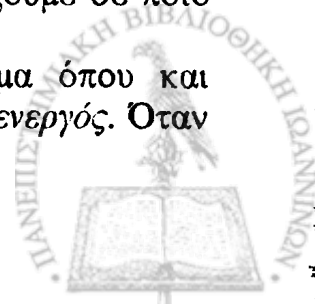
Πίνακας 2. Οι παράγοντες πήξης

| | |
|-----------------|---------------------------------|
| παράγοντας I | ινωδογόνο |
| παράγοντας II | προθρομβίνη |
| παράγοντας III | ιστική θρομβοπλασίνη |
| παράγοντας IV | ασβέστιο |
| παράγοντας V | προκαλλικρεΐνη |
| παράγοντας VII | προκονβερίνη |
| παράγοντας VIII | αντιαιμορροφιλικός παράγοντας A |
| παράγοντας IX | αντιαιμορροφιλικός παράγοντας B |
| παράγοντας X | παράγοντας Stewart |
| παράγοντας XI | αντιαιμορροφιλικός παράγοντας C |
| παράγοντας XII | παράγοντας Hageman |
| παράγοντας XIII | σταθεροποιητής του ινωδογόνου |

Παρόλα αυτά δεν υπάρχει παράγοντας VI, ενώ υπάρχουν άλλοι παράγοντες πήξης στους οποίους δεν έχουν δοθεί λατινικοί αριθμοί συμπεριλαμβανομένης της προκαλλικρεΐνης (παράγοντας Fletcher), του κινινογόνου υψηλού μοριακού βάρους (παράγοντας Fitzgerald) και των φωσφολιπιδίων των αιμοπεταλίων.

Οι παράγοντες I, II, V, VII, IX, X και XIII συντίθενται στο ήπαρ. Για την παραγωγή των παραγόντων II, VII, IX και X, χρειάζεται η βιταμίνη K η οποία είναι επίσης απαραίτητη και για την παραγωγή των αντιπηκτικών πρωτεϊνών C και S. Η βιταμίνη K χρησιμοποιείται για τη γ-καρβοξυλίωση των υπολειμάτων γλουταμινικού άλατος στην πρωτεϊνική αλυσίδα των παραγόντων αυτών. Για τους υπόλοιπους παράγοντες δε γνωρίζουμε σε ποιο σημείο παράγονται.

Όλοι οι παράγοντες μπορούν να βρεθούν στο πλάσμα όπου και κυκλοφορούν σε προδρομική μορφή (ζυμογόνα), η οποία είναι ανενεργός. Όταν



ενεργοποιηθούν γίνονται ένζυμα του συστήματος πήξης. Η ενεργοποίηση περιλαμβάνει διάσπαση ενός ή δύο πεπτιδικών δεσμών. Τα ένζυμα αυτά γενικά ονομάζονται πρωτεάσες σερίνης γιατί προκαλούν διάσπαση μιας πρωτεΐνης σε μια περιοχή με υπόλειμμα σερίνης. Άλλοι παράγοντες δρουν ως συμπαράγοντες σε μια ενζυμική αντίδραση, όπως για παράδειγμα οι παράγοντες IV (ασβέστιο), V και VIII.

Ο μηχανισμός της πήξης ακολουθεί δύο οδούς, την ενδογενή (πυροδοτείται από παράγοντες του πλάσματος) και την εξωγενή (πυροδοτείται από παράγοντες εκτός του πλάσματος). Οι δύο οδοί συνδέονται και χρησιμοποιούνται και οι δύο κατά τη διαδικασία της αιμόστασης. Οι γνώσεις μας για το πως οι δύο οδοί συνδέονται μεταξύ τους δεν είναι επαρκείς.

Η ενδογενής οδός της πήξης (σχήμα 1) Σκοπός είναι να δημιουργηθεί ένας θρόμβος (ινική) στο σημείο τραυματισμού. Η ινική παράγεται από το ινωδογόνο (παράγοντας I) μέσω της ενζυμικής δράσης της θρομβίνης (ενεργοποιημένος παράγοντας II). Για το λόγο αυτό θα πρέπει να υπάρχει θρομβίνη και αυτό επιτυγχάνεται σε τρεις διαδοχικές φάσεις:

Η αρχική φάση επιτυγχάνεται με ένα σύστημα που ενεργοποιείται "μέσω επαφής". Ο παράγοντας XII, το κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους (HMW kininogen) και η προκαλλικρεΐνη αλληλεπιδρούν για να ενεργοποιηθεί ο παράγοντας XII. Στη συνέχεια ενεργοποιείται ο παράγοντας XI και έτσι ολοκληρώνεται η φάση αυτή. Η φάση αυτή ονομάζεται φάση "επαφής" γιατί πυροδοτείται από μία αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια επαφής, που *in vivo* παρέχεται από ένα τραυματισμένο αιμοφόρο αγγείο και *in vitro* από μία γυάλινη ή πήλινη επιφάνεια.

Ο τελικός στόχος της δεύτερης φάσης είναι να ενεργοποιηθεί ο παράγοντας X. Αρχικά, ο ενεργοποιημένος παράγοντας XI (XIa) ενεργοποιεί τον παράγοντα IX, παρουσία ασβεστίου. Στη συνέχεια, ο ενεργοποιημένος παράγοντας IX επιστρατεύει τους συμπαράγοντές του (παράγοντας VIII, ασβέστιο και φωσφολιπίδια αιμοπεταλίων) και ο συνδυασμός των παραπάνω αποτελεί το σύμπλεγμα ενεργοποίησης του παράγοντα X. Έτσι το φωσφολιπίδιο που υπάρχει στη μεμβράνη του αιμοπεταλίου παρέχει την επιφάνεια της αντίδρασης και το ασβέστιο χρησιμοποιείται για να συνδέσει την επιφάνεια με τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX και τον παράγοντα VIII.

Κατά την τελευταία φάση θα παραχθεί θρομβίνη μέσω της προθρομβίνης. Για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος είναι απαραίτητος ο σχηματισμός του συμπλέγματος της προθρομβινάσης από τον ενεργοποιημένο παράγοντα X και τους συμπαράγοντες V, ασβέστιο και φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων.

Η ενδογενής οδός της πήξης ρυθμίζεται από την πρωτεΐνη C, μια πρωτεΐνη αναστολής της πήξης, η οποία απενεργοποιεί τους ενεργοποιημένους παράγοντες V και VIII. Για να γίνει αυτό κατορθωτό, η ίδια η πρωτεΐνη C χρειάζεται να ενεργοποιηθεί από τη θρομβίνη. Διάφοροι συμπαράγοντες απαιτούνται για την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C αλλά και για την απενεργοποίηση των ενεργοποιημένων παραγόντων V και VIII (πρωτεΐνη S).



Η εξωγενής οδός της πήξης (σχήμα 2) Πρόκειται για μια απλούστερη οδό. Και εδώ, ο σκοπός είναι να παραχθεί θρομβίνη για τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική (θρόμβος). Η εξωγενής οδός περιλαμβάνει δύο φάσεις, από τις οποίες η δεύτερη είναι ίδια με την τρίτη φάση της ενδογενούς οδού της πήξης. Για το λόγο αυτό θα περιγραφεί μόνο η πρώτη φάση της εξωγενούς οδού.

Η πρώτη φάση πυροδοτείται από την ενεργοποίηση του παράγοντα VII από την ιστική θρομβοπλαστίνη (ιστικός παράγοντας-TPL) η οποία έχει δράση πρωτεάσης και βρίσκεται στην περιοχή του τραυματισμού. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VII (VIIa) στη συνέχεια ενεργοποιεί τον παράγοντα X παρουσία ασβεστίου και φωσφολιπιδίων. Ο παράγοντας VIIa μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει τον παράγοντα IX παρουσία ασβεστίου και φωσφολιπιδίων. Έτσι εξηγείται μερικά, γιατί οι ασθενείς με ανεπάρκεια στους παράγοντες ενεργοποίησης μέσω "επαφής", έχουν σχετικά ηπιότερη αιμορραγική διάθεση.

Σχηματισμός και σταθεροποίηση του θρόμβου Η θρομβίνη παρέχεται από τις δύο οδούς (ενδογενής και εξωγενής) που περιγράφηκαν παραπάνω. Είναι σκόπιμο να σημειωθεί ότι οι παραπάνω αντιδράσεις πραγματοποιούνται παρουσία ασβεστίου και φωσφολιπιδίων, εκτός από την φάση "επαφής" και την ενεργοποίηση του παράγοντα IX από τον XIa. Στη συνέχεια απαιτείται μόνο ασβέστιο.

Η θρομβίνη διασπά το ινωδογόνο σε ινωδοπεπτίδια και μονομερή ινώδους. Τα μονομερή ινώδους πολυμερίζονται σε ινική και οι δεσμίδες ινώδους σταθεροποιούνται μέσω ομοιοπολικών δεσμών, διαδικασία που επιτυγχάνεται μέσω του παράγοντα XIII.

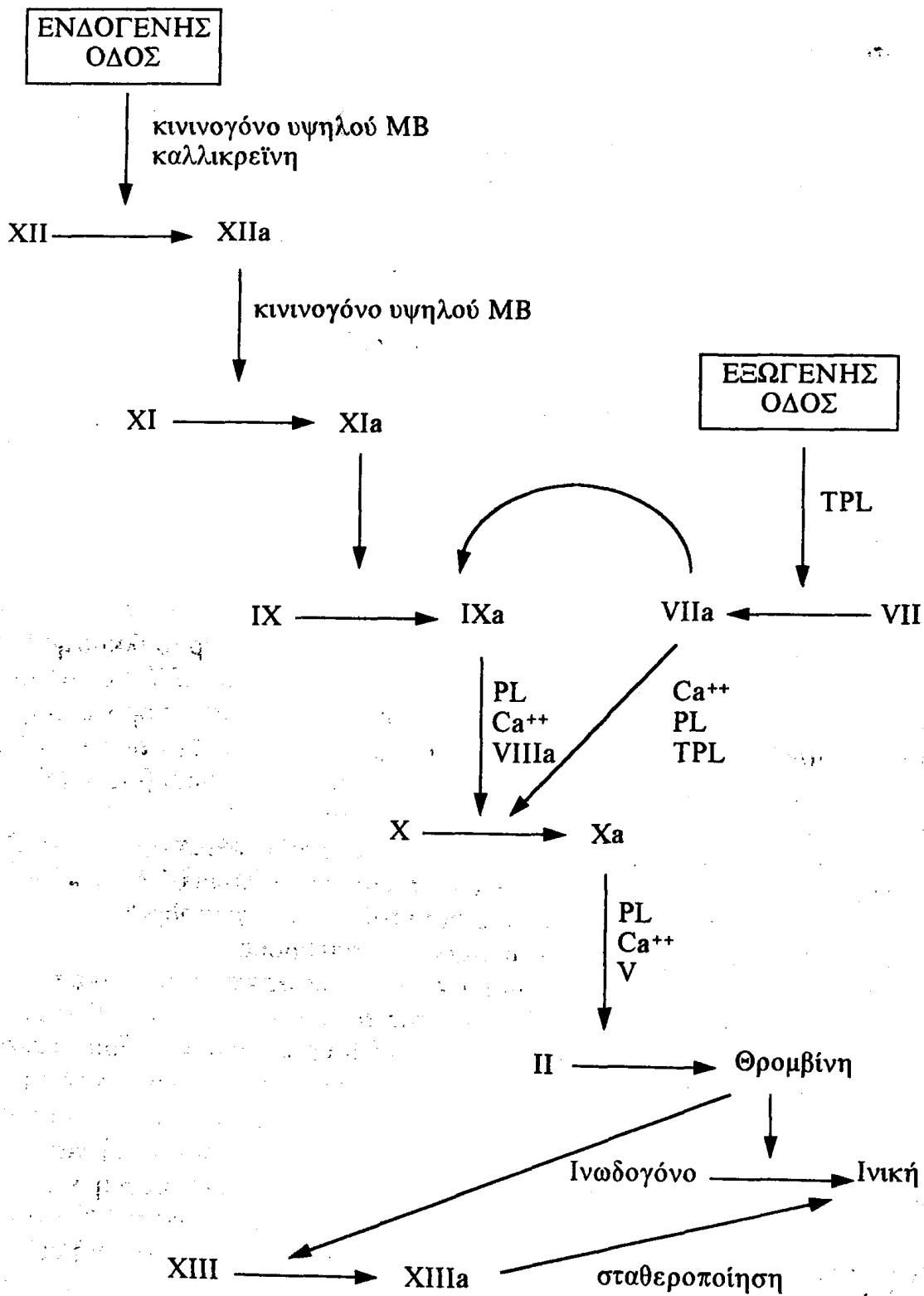
Η λειτουργία της θρομβίνης ρυθμίζεται από την αντιθρομβίνη III (πρωτεΐνη αναστολής της πήξης). Η αναστολή της θρομβίνης από την αντιθρομβίνη III επιταχύνεται από την ηπαρίνη. Έτσι δικαιολογείται η χρήση της τελευταίας στη θεραπευτική ως αντιπηκτικό.

ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ - ΑΡΧΙΚΗ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Η ρήξη της ενδοθηλιακής στιβάδας του αιμοφόρου αγγείου προκαλεί την αρχική απάντηση της επιφάνειας του αιμοφόρου αγγείου και των αιμοπεταλίων. Το αγγειακό τοίχωμα συστέλλεται και τα αιμοπετάλια κολλούν σε υπενδοθηλιακά υλικά, κυρίως κολλαγόνο, το οποίο εμφανίζεται μετά τη βλάβη του ενδοθηλίου. Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων είναι μία μη μεταβολική διεργασία που μεσολαβεί και η οποία συνίσταται στη σύνδεση μίας επιφανειακής γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων (GPIb) σε πολυμερή του παράγοντα von Willebrand, που απορροφώνται στο υπενδοθηλιακό κολλαγόνο. Εκτός από την γλυκοπρωτεΐνη GPIb-IX, συμπληρωματικοί υποδοχείς των αιμοπεταλίων ενώνονται απευθείας στο υπενδοθηλιακό κολλαγόνο (GPIa-IIa).



Σχήμα 1. Ενδογενής και εξωγενής οδός της πήξης



Διαταραχή σε κάποιον από τους παραπάνω παράγοντες οδηγεί στην κλινικά εκδηλούμενη αιμορραγική διάθεση:

- το σύνδρομο **Bernard-Soulier** συνίσταται στην έλλειψη της γλυκοπρωτεΐνης GPIb-IX.
- η νόσος του **von Willebrand** συνίσταται στην έλλειψη των πολυμερών της πρωτεΐνης του von Willebrand.
- η ανεπάρκεια της **GPIa**, που δεν έχει κάποια ειδική ονομασία.

Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων οδηγεί στην ενεργοποίησή τους. Το ίδιο αποτέλεσμα μπορούν να προκαλέσουν και άλλοι διαλυτοί αγωνιστές, όπως για παράδειγμα η επινεφρίνη, η ADP, η αγγειοτενσίνη, η σεροτονίνη και η θρομβίνη. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγεί σε

α.απελευθέρωση αιμοπεταλιακών κοκκίων

β.απελευθέρωση αραχιδονικού οξέως και μετατροπή του σε θρομβοξάνη A₂, έναν παράγοντα προσέλκυσης αιμοπεταλίων. Η μετατροπή γίνεται μέσω του ενζύμου κυκλοοξυγενάση

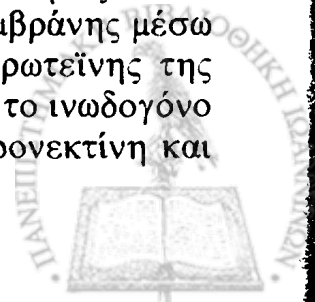
γ.αλλαγή του δισκοειδούς σχήματος των αιμοπεταλίων σε ραβδωτό με μεμβρανώδεις προσεκβολές (ψευδοπόδια) με αποτέλεσμα να εκθέτουν μία επιφάνεια φωσφολιπιδίων (φωσφατιδυλσερίνης), η οποία αποτελεί μία εξαιρετικά ενεργό προσυγκολλητική επιφάνεια.

Η αρχική αυτή αντίδραση ενισχύεται με την προσέλκυση άλλων αιμοπεταλίων, μέσω ουσιών που απελευθερώνονται από τα ίδια τα αιμοπετάλια. Η απελευθέρωση των κοκκίων εκλύει σεροτονίνη και αιμοπεταλιακές αγγειοσυσπαστικές ουσίες. Τα συστατικά των α-κοκκίων αποτελούνται από τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4, τη β θρομβοσφαιρίνη και τον αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα (PDGF).

Η προσέλκυση οφείλεται κυρίως στην απελευθέρωση της ADP και της θρομβοξάνης A₂, που οδηγεί στην περαιτέρω απελευθέρωση των ίδιων παραγόντων από παρευρισκόμενα αιμοπετάλια. Οι αγγειοδραστικές ουσίες ευνοούν επίσης τη δημιουργία του αιμοστατικού θρόμβου.

Η θρομβοξάνη A₂ είναι μία αγγειοσυσπαστική ουσία αλλά επίσης αναστέλει την αδενυλκυκλάση μειώνοντας τα επίπεδα του cAMP έτσι ώστε να επιτρέπει την απελευθέρωση του ασβεστίου. Το ενδοκυττάριο ασβέστιο είναι ο πιο καθοριστικός παράγοντας για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η θρομβοξάνη A₂ και η θρομβίνη ενεργοποιούν τη φωσφολιπάση C, η οποία μετατρέπει την διφωσφορική φωσφατιδυλνινοσιτόλη σε διακυλογλυκερόλη και τριφωσφορική ινοσιτόλη. Τα παραπάνω μεσολαβούν στην ενεργοποίηση της κινάσης C και την απελευθέρωση ιονισμένου ασβεστίου από τις ενδοκυττάρειες αποθήκες.

Η συνάθροιση των αιμοπεταλίων απαιτεί αλλαγές της μεμβράνης μέσω αγωνιστών που συμπεριλαμβάνουν τη μετατροπή της γλυκοπρωτεΐνης της μεμβράνης των αιμοπεταλίων GPIIb/IIIa σε έναν υποδοχέα για το ινωδογόνο και άλλες συγκολλητικές πρωτεΐνες όπως φμπρονεκτίνη, βιτρονεκτίνη και



τον παράγοντα von Willebrand, οι οποίες έχουν μία κοινή αλληλουχία αμινοξέων: αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό οξύ. Διμερή ινωδογόνου και πολυμερή του παράγοντα von Willebrand μπορούν να σχηματίσουν δια-αιμοπεταλιακές γέφυρες.

Η αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων και η σύσπασή τους απαιτούν καλμοδουλίνη, φωσφορυλίωση της αιμοπεταλιακής μυοσίνης και αποτελεσματική συσταλτική πρωτεϊνική δραστηριότητα παρόμοια με αυτή των μυικών κυττάρων.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν κάποιους παράγοντες που αναστέλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται:

α.τα εικοσανοειδή ή οι προσταγλανδίνες όπως η PGI₂ ή προστακυκλίνη, η οποία αυξάνει τα επίπεδα του cAMP στο αιμοπετάλιο και αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα της συσώρευσης των αιμοπεταλίων. Πιθανολογείται ότι η ισορροπία μεταξύ ενδοθηλίου και προσταγλανδίνης των αιμοπεταλίων είναι ζωτική για τη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων και του τοιχώματος των αγγείων. Σε περίπτωση τοπικού τραύματος αλλάζει αυτή η ισορροπία και ευνοεί την προσκόλληση και συσώρευση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό του πρωτοπαθούς θρόμβου

β.ο EDRF ή ενδοθηλιακός παράγοντας αγγειοδιαστολής, ο οποίος διεγείρει την αγγειοδιαστολή και την αναστολή της αιμοπεταλιακής συνάθροισης και συγκόλλησης

γ.η εκτονουκλεοτιδάση η οποία μεταβολίζει γρήγορα κάθε εξωκυττάριο νουκλεοτίδιο αδενίνης σε αδενοσίνη και η οποία απορροφάται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα

δ.το 13-HODE (13-υδροξυ-οκταδεκανοϊκό οξύ) το οποίο παράγεται από τη λιποοξυγενάση και περιέχεται σε ειδικά κυστίδια κάτω από τη μεμβράνη άθικτων ενδοθηλιακών κυττάρων με σκοπό την αναστολή της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΥΣΗΣ

Έλεγχος της πήξης Ο έλεγχος του μηχανισμού της πήξης περιλαμβάνει αρκετά σημαντικά βήματα που προλαμβάνουν την καθολική πήξη του αγγειακού δικτύου.

Οι ενεργοποιημένοι παράγοντες διαλύονται με τη ροή του αίματος και τα ενεργοποιημένα συμπλέγματα απομακρύνονται από το ήπαρ. Ως εκ τούτου κάθε αγγειακή σίαση ή ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια του ελέγχου της πήξης. Η ένωση της θρομβίνης με τη θρομβομοντουλίνη σε ανέπαφα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλεί μεταβολή της ειδικότητας της θρομβίνης προλαμβάνοντας περαιτέρω διάσπαση του ινωδογόνου και ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C. Η πρωτεΐνη C και ο συμπαράγοντάς της πρωτεΐνης S (και οι δύο



εξαρτώμενες από τη βιταμίνη K) απενεργοποιούν τους παράγοντες Va και VIIIa με ειδική διάσπαση. Οι αναστολείς της πρωτεάσης της σερίνης απενεργοποιούν μη αντιστρεπτά τη θρομβίνη και τους παράγοντες IXa, Xa και XIa, την αντιθρομβίνη III, τον αναστολέα C1, την α2-αντιπλασμίνη και τον αναστολέα του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου.

Η προστακυκλίνη (PGI₂) μειώνει την ευαισθησία ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Ο ενδοθηλιακός παράγοντας αγγειοδιαστολής (EDRF) αναστέλλει τη συνάθροιση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων.

Η ινωδόλυση Το ινωδολυτικό σύστημα απομακρύνει τα αδιάλυτα προϊόντα ινώδους με ενζυμική διάσπαση σε διαλυτά κλάσματα ινώδους. Το κύριο στοιχείο του ινωδολυτικού συστήματος είναι το σύστημα πλασμινογόνου πλασμίνης.

Το πλασμινογόνο είναι ένα ζυμογόνο με μοριακό βάρος 92.000 daltons που παράγεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ. Το πλασμινογόνο μετατρέπεται στην ενεργό του μορφή, την πλασμίνη, η οποία αποτελείται από δύο αλυσίδες, που προέρχονται από διάσπαση της αλυσίδας του πλασμινογόνου μεταξύ της αργινίνης 560 και της βαλίνης 561.

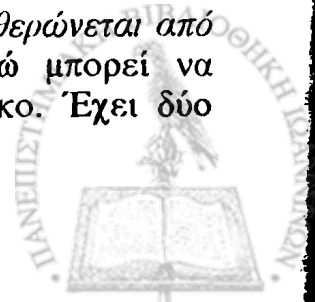
Η διάσπαση αυτή επιτυγχάνεται από πολυάριθμους ενεργοποιητές, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται ενζυματικοί ενεργοποιητές του πλασμινογόνου όπως είναι η ουροκινάση, ο ιστικός τύπος ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) και η προουροκινάση καθώς και μη-ενζυματικοί ενεργοποιητές όπως είναι η στρεπτοκινάση.

Η πλασμίνη περιέχει σημεία σύνδεσης στη βαριά A αλυσίδα, ενώ η ελαφρά B αλυσίδα περιλαμβάνει την ενεργό περιοχή πρωτεάσης της σερίνης. Ειδικές αγκύλες (Kingles) στην A αλυσίδα επιτρέπουν την ένωση με την ινική.

Οι αναστολείς της πλασμίνης περιλαμβάνουν την α2-αντιπλασμίνη, που ενώνεται με την ινική μέσω του παράγοντα XIII. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αρκετοί ακόμα αναστολείς που δρουν in vitro, η α2-αντιπλασμίνη αποτελεί το σημαντικότερο αναστολέα. Ανεπάρκεια του αναστολέα αυτού σχετίζεται με βαριές αιμορραγικές διαταραχές.

Οι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου Η στρεπτοκινάση είναι ένας μη ενζυματικός ενεργοποιητής που παράγεται από στρεπτόκοκκους ομάδας C και ενώνεται με σχέση 1:1 με το πλασμινογόνο, αποκαλύπτοντας μία ενεργό περιοχή σερίνης που μπορεί να ενεργοποιήσει ένα άλλο μόριο πλασμινογόνου. Το σύμπλεγμα δηλαδή στρεπτοκινάσης- πλασμινογόνου είναι ενεργοποιητής του πλασμινογόνου. Υπάρχει χαμηλή συγγένεια για την ινική και η ενεργοποιημένη πλασμίνη βρίσκεται και στη ρευστή φάση αλλά και στους ενδοαγγειακούς θρόμβους. Κατά τη θεραπεία με στρεπτοκινάση παρατηρείται διάσπαση του ινωδογόνου και κατά συνέπεια υποϊνωδογοναιμία.

Ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA) απελευθερώνεται από ενδοθηλιακά κύτταρα σε απάντηση φλεβικής θρόμβωσης, ενώ μπορεί να χορηγηθεί και εξωγενώς (ανασυνδυασμένος tPA), ως φάρμακο. Έχει δύο



περιοχές Kingle, που του δίνουν την ειδικότητα να ενώνεται με την ινική. Η συνένωση αυτή αυξάνει κατά χίλιες φορές τη δραστηριότητά του.

Ένας αναστολέας, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI1), αναστέλλει εκτός από τον tPA και την ουροκινάση.

Η ουροκινάση είναι ένας ενεργοποιητής του πλασμινογόνου που προέρχεται από τα ούρα καθώς και από τα νεφρικά κύτταρα. Υπάρχουν διάφοροι ενεργοί τύποι, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου μονής αλύσου - ουροποιητικού τύπου (scuPA ή "προουροκινάση"), ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου διπλής αλύσου - ουροποιητικού τύπου (tcuPA) και το προϊόν διάσπασής του, η ουροκινάση χαμηλού μοριακού βάρους.



ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

Πίνακας 1. Οι διαταραχές της αιμόστασης

A) Κληρονομικές

Διαταραχές παραγόντων πήξης

α.αιμορροφιλία A

β.αιμορροφιλία B

γ.αιμορροφιλία C

δ.θρομβοφιλία

1.αντιθρομβίνη III

2.ανεπάρκεια πρωτεΐνης C

3.ανεπάρκεια πρωτεΐνης S

Διαταραχές από τα αιμοπετάλια

Διαταραχές από τα αγγεία.

B) Επίκτητες

Διαταραχές πήξης

α.έλλειψη βιταμίνης K

β.αντιπηκτικοί επίκτητοι παράγοντες

γ.συνδυασμός έλλειψης παραγόντων πήξης

δ.αντιπηκτικό λύκου

Διαταραχές αιμοπεταλίων

α.οξεία ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

β.χρόνια ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

γ.φαρμακευτική ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

Διαταραχές από τα αγγεία

Σύνθετες διαταραχές

α.διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ)

β.ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (ΟΑΣ)

γ.θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

δ.διαταραχές πήξης σε ηπατοπάθειες

ε.αιμορραγική διάθεση στην ουραιμία

στ.κυκλοφορούντες παράγοντες αναστολής

της πήξης του αίματος

ζ.αιμορραγική διάθεση στις

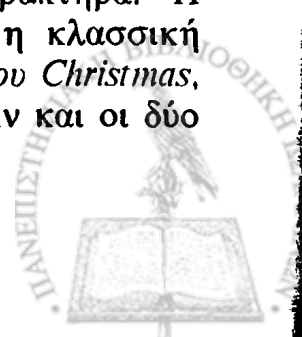
δυσπρωτεΐναιμίες

η.διαταραχές πήξης σε θεραπεία με

αντιπηκτικά και ινωδολυτικά

ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΕΣ

Στον όρο αιμορροφιλία περιλαμβάνονται όλες οι κληρονομικές διαταραχές που αφορούν την έλλειψη παραγόντων της πήξης. Συνήθως όμως ο όρος αναφέρεται στις δύο πιο συχνές διαταραχές, την αιμορροφιλία A (έλλειψη του παράγοντα VIII) και την αιμορροφιλία B (έλλειψη του παράγοντα IX) που κληρονομούνται με φυλοσύνδετο χαρακτήρα. Η αιμορροφιλία A εμφανίζεται συχνότερα και είναι γνωστή ως η κλασσική αιμορροφιλία. Η αιμορροφιλία B είναι επίσης γνωστή ως νόσος του Christmas, από το όνομα του ασθενούς στον οποίο πρωτοπεριγράφηκε. Αν και οι δύο



έχουν την ίδια κλινική εικόνα, αποτελούν όμως δύο διαφορετικές οντότητες, με διαφορετική έλλειψη παράγοντα.

Υπάρχει σύγχυση μεταξύ της νόσου του von-Willebrand και της αιμορροφιλίας A. Η νόσος του von-Willebrand έχει εντελώς διαφορετικό τρόπο κληρονομικότητας και τις περισσότερες φορές διαφορετική κλινική εικόνα. Επειδή στην κλασσική περίπτωση της νόσου του von-Willebrand υπάρχει και έλλειψη του παράγοντα VIII, φαίνεται ότι υπάρχει στενή σχέση της νόσου με την αιμορροφιλία A.

Πρόσφατες γνώσεις κάνουν κατανοητές τις ομοιότητες και τις διαφορές μεταξύ της νόσου του von-Willebrand και της κλασσικής αιμορροφιλίας. Ο παράγων von Willebrand μεταφέρει τον παράγοντα VIII και σε έλλειψη του πρώτου είναι ελλατωμένος και ο παράγων VIII. Σε έλλειψη του παράγοντα VIII παρατηρούνται λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων.

Οι ασθενείς με αιμορροφιλία πρέπει να προσέχουν να μη τραυματίζονται, υπάρχουν μάλιστα ειδικά σχολεία για το σκοπό αυτό. Σε περίπτωση τραυματισμού χρειάζονται χορήγηση του παράγοντα VIII, που πρέπει να φέρουν μαζί τους ώστε να είναι εύκολο να τον λάβουν. Σε περίπτωση που προκληθεί αίμαρθρο χρειάζεται ακινητοποίηση, χορήγηση παράγοντα VIII και παυσιπόνων. Ο φόβος για μόνιμη αγκύλωση είναι υπαρκτός.

Επειδή οι παράγοντες πήξης λαμβάνονται μετά από επεξεργασία αίματος που προέρχεται από μεγάλο αριθμό αιμοδοτών, ο κίνδυνος για τη μετάδοση νοσημάτων (ιοί) είναι πολύ αυξημένος. Σήμερα γίνονται προσπάθειες για να παρασκευαστεί ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγων VIII.

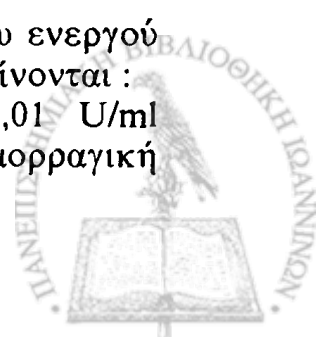
ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ A

Η αιμορροφιλία A οφείλεται σε συγγενή διαταραχή λειτουργικότητας του παράγοντα VIII. Μεταβιβάζεται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα. Προσβάλλει σχεδόν πάντα άνδρες. Οι γυναίκες είναι ετεροζυγώτες (φορείς) και μεταβιβάζουν τη νόσο και σπάνια είναι συμπτωματικές. Γυναίκες φορείς με παράγοντα VIII στα χαμηλότερα και φυσιολογικά όρια μπορεί να έχουν συμπτώματα σε σπάνιες καταστάσεις, όπως μετά από τραυματισμό. Η αιμορροφιλία A έχει συχνότητα 1:1000 άνδρες και αποτελεί την πιο συχνή συγγενή διαταραχή της πήξης.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα κλινικά ευρήματα έχουν άμεση σχέση με τα επίπεδα του ενεργού παράγοντα VIII. Οι ασθενείς με έλλειψη του παράγοντα VIII διακρίνονται :

α.σε ασθενείς με ενεργό παράγοντα κάτω από 1% (<0,01 U/ml πλάσματος) που έχουν βαριά, πολλές φορές θανατηφόρο, αιμορραγική



διάθεση. Η νόσος εμφανίζεται στον 6ο μήνα της ζωής. Οι αιμορραγίες που εμφανίζονται μπορεί να είναι αυτόματες ή τραυματικές. Τα αίμαρθρα και τα αιματώματα είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις στα παιδιά αυτής της ηλικίας.

β.σε ασθενείς με ενεργό παράγοντα 1-5%, που έχουν ήπια συμπτώματα και συνήθως εμφανίζουν αιμορραγία μετά από τραυματισμό.

γ.σε ασθενείς με ενεργό παράγοντα 5-25%, που συνήθως έχουν πιο ήπια συμπτώματα.

δ.σε ασθενείς με ενεργό παράγοντα πάνω από 25%, που αν και είναι αιμορροφιλικό παραμένουν αδιάγνωστοι μέχρι να εμφανιστεί αιμορραγία, συνήθως μετά από χειρουργική επέμβαση.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Το κληρονομικό ιστορικό παίζει σπουδαίο ρόλο για τη διάγνωση. Πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από έλλειψη του παράγοντα IX.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΗΞΗΣ

Οι πρώτες δοκιμασίες που γίνονται για τη διάγνωση της αιμορροφιλίας A είναι ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, ο χρόνος προθρομβίνης, ο χρόνος θρομβίνης και ο χρόνος ροής. Στις αιμορροφιλίες A και B είναι παρατεταμένος ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, ενώ οι υπόλοιπες δοκιμασίες είναι φυσιολογικές. Εάν υπάρχει παράταση του χρόνου ροής πρέπει να τίθεται η υπόνοια για νόσο του von-Willebrand. Επίσης πρέπει να ληφθεί προσεκτικό ιστορικό ιδιαίτερα για λήψη ασπιρίνης που είναι δυνατόν να προκαλέσει λάθος στη διάγνωση. Η παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης εξαρτάται από την έλλειψη του παράγοντα VIII και είναι πολύ μικρή όταν τα επίπεδα του παράγοντα του παράγοντα VIII ανέρχονται σε 20-30%.

ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ B

Η φυλοσύνδετη αυτή διαταραχή αφορά το 15% όλων των περιπτώσεων αιμορροφιλίας και οφείλεται σε ανεπάρκεια του παράγοντα IX. Δεν είναι δυνατόν να τη διαχωρίσουμε κλινικά από την αιμορροφιλία A. Εργαστηριακά διαπιστώνεται ανώμαλος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ήπιων περιπτώσεων περιλαμβάνει τη χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος. Οι ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν ή που έχουν κάποια σοβαρή αιμορραγία θα πρέπει να λάβουν σύμπλεγμα του παράγοντα IX. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων λόγω της παρουσίας των ενεργοποιημένων παραγόντων VII και IX. Τελευταία στη θεραπεία της ανεπάρκειας του παράγοντα IX έχει προστεθεί μία σειρά προϊόντων συμπλέγματος του παράγοντα IX (από "καθαρισμό" με μονοκλωνικά αντισώματα) με μειωμένες πιθανότητες μετάδοσης του AIDS και της ηπατίτιδας.



ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ C

Πρόκειται για ανεπάρκεια του παράγοντα XI. Η διαταραχή αυτή μεταδίδεται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και απαντάται συχνότερα σε άτομα εβραϊκής καταγωγής. Η αιμορραγία επέρχεται μετά από τραυματισμό ή κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης και του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης και φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης. Η θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος.

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ = ΚΑΤΙΑΣΤΑΣΙΣ ΥΠΕΡ-ΠΗΚΤΙΜΟΤΗΤΑΣ

Η θρομβοφιλία χρησιμοποιείται ως όρος με την ευρύτερη έννοια σε κάθε περίπτωση μη φυσιολογικής θρόμβωσης που οφείλεται σε κάποιες συγκεκριμένες μοριακές διαταραχές. Ακόμα κι αν οι θρομβωτικές διαταραχές ενοχοποιούνται για το 25% των ετήσιων θανάτων, ένας μικρός μόνο αριθμός από αυτές γνωρίζουμε ότι οφείλεται σε συγκεκριμένες μοριακές διαταραχές. Οι πιο καλά γνωστές από αυτές αναφέρονται σε διαταραχές γνωστών πρωτεϊνών ρύθμισης του "καταρράκτη" της πήξης.

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗ III

Η αντιθρομβίνη III είναι μία γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος με μοριακό βάρος 58.000D. Υποτροπιάζουσα θρόμβωση λόγω διαταραχής της αντιθρομβίνης III πρωτοπεριγράφηκε το 1965. Η αντιθρομβίνη III ενώνεται με το ενεργό κέντρο σερίνης της θρομβίνης, την οποία έτσι εξουδετερώνει. Επίσης με τον ίδιο μηχανισμό εξουδετερώνει τους παράγοντες IXa, Xa, XIa και XIIa. Η ηπαρίνη δρα επιταχύνοντας τη δράση της αντιθρομβίνης III.

Η αντίδραση της σύνδεσης είναι σχετικά αργή μέχρι η αντιθρομβίνη III να ενωθεί με την ηπαρίνη ή τη θεική ηπαρίνη. Η επιτάχυνση αυτή οφείλεται σε μία αλλαγή της διαμόρφωσης του μορίου της αντιθρομβίνης III.

Η ετερόζυγη μορφή της ανεπάρκειας της αντιθρομβίνης III οδηγεί σε επίπεδα αυτής της τάξης του 25-65%. Η ομόζυγη μορφή της ανεπάρκειας της αντιθρομβίνης III είναι ασύμβατη με τη ζωή. Ο επιπολασμός της νόσου στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1:5.000 μέχρι 1:2.000.

Η επίπτωση της ανεπάρκειας της αντιθρομβίνης III σε ασθενείς με φλεβική θρόμβωση σε μία ομάδα αναφοράς ήταν 7,2%, αλλά μόνο το 1,7% από αυτούς (ο 1 στους 4) είχε κάποιον συγγενή με τόσο χαμηλά επίπεδα αντιθρομβίνης III. Στο γενικό πληθυσμό, η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III δεν αποτελεί συνηθισμένο αίτιο φλεβικής θρόμβωσης αλλά σε οικογένειες με ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, ο κίνδυνος θρόμβωσης μπορεί να φτάσει το 50%.



Σήμερα η αντιθρομβίνη III χορηγείται ως θεραπεία στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ιδιαίτερα σε έγκυες γυναίκες.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ C

Η πρωτεΐνη C είναι μία πρωτεάση σερίνης, η οποία εξαρτάται από τη βιταμίνη K και η οποία δρα μέσω της διάσπασης των παραγόντων Va και VIIIa, ανακόπτοντας έτσι τον "καταρράκτη" της πήξης. Η πρωτεΐνη C ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών ρύθμισης που πρόσφατα ονομάστηκαν "serpins" από το "serum protease inhibitors" ή αναστολείς των πρωτεασών του ορού. Η πρωτεΐνη C ενεργοποιείται από την ένωση της θρομβίνης στον επιφανειακό υποδοχέα της μεμβράνης, θρομβομοντουλίνη. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C απενεργοποιείται σταδιακά από την α1-αντιθρυψίνη και τον αναστολέα της πρωτεΐνης C.

Εκτός από τη ρύθμιση της διαδικασίας της πήξης η πρωτεΐνη C φαίνεται ότι επιταχύνει την ινωδόλυση μειώνοντας τα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου.

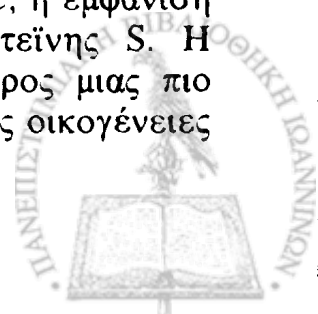
Οι Griffen και συνεργάτες περιέγραψαν επαναλαμβανόμενες θρομβώσεις σε έναν άνδρα 21 ετών με συγκέντρωση πρωτεΐνης C 41%. Η ανεπάρκεια τύπου I αναφέρεται σε μείωση και του αντιγόνου της πρωτεΐνης C και της δραστηριότητάς του και η ανεπάρκεια τύπου II αναφέρεται στη μειωμένη δραστηριότητα της πρωτεΐνης C σε σχέση με το αντιγόνο της, λόγω μοριακής της δυσλειτουργίας. Η ομόζυγη ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C συνδέεται με την κεραυνοβόλο νεογνική πορφύρα (*purpura fulminans*) η οποία κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής οδηγεί συχνά στο θάνατο.

Η πρωτεΐνη C μειώνεται επίσης κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις, τη νοσηλεία, τη χημειοθεραπεία και τη χρήση αντιπηκτικών από το στόμα. Ο βαθμός κινδύνου σε περιπτώσεις ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C παραμένει άγνωστος. Σε έλλειψη της πρωτεΐνης C παρατηρούνται αυξημένες θρομβώσεις.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ S

Οι Comp και Esmon περιέγραψαν πρώτοι την ανεπάρκεια του εξαρτώμενου από τη βιταμίνη K μη ενζυματικού συμπαραγόντα της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S.

Η πρωτεΐνη S ευνοεί την σύνδεση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C στις φωσφολιποειδικές μεμβράνες και επιταχύνει τη διάσπαση των παραγόντων Va και VIIIa. Οι πρωτεΐνες S και C ενώνονται στοιχειομετρικά παρουσία ασβεστίου πάνω σε μεμβράνες. Η συνδετική πρωτεΐνη C4-b μπορεί να ρυθμίσει τη δράση της πρωτεΐνης S δημιουργώντας ένα σύμπλεγμα με την τελευταία. Μόνο η ελεύθερη πρωτεΐνη S μπορεί να συμμετάσχει στην αντίδραση αυτή. Όπως και με την ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C, η εμφάνιση θρόμβωσης δε συνδέεται άμεσα με τα επίπεδα της πρωτεΐνης S. Η ανεπάρκεια σε αυτές τις πρωτεΐνες (C και S) αποτελεί μέρος μιας πιο σύνθετης προδιάθεσης για θρόμβωση. Παρόλα αυτά σε μερικές οικογένειες



υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για θρόμβωση, γεγονός που φαίνεται σε μία μελέτη 12 οικογενειών με 136 μέλη από τα οποία 71 ήταν ετεροζυγώτες. Από αυτούς ένα 71,55% είχε επαναλαμβανόμενες φλεβικές θρομβώσεις, με μέση ηλικία έναρξης τα 28 χρόνια.

Τα επίπεδα της πρωτεΐνης S αυξάνονται βαθμιαία με την ηλικία, μειώνονται στην εγκυμοσύνη, κατά τη χρήση αντισυλληπτικών, κατά τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και την οξεία θρομβοεμβολική νόσο.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Οι κληρονομικές διαταραχές των αιμοπεταλίων είναι σπάνιες. Συχνά εμφανίζονται ως μηνορραγία σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΠΟ ΤΑ ΑΓΓΕΙΑ

Σύνδρομο Ehlers-Danlos Είναι συγγενής νόσος του συνδετικού ιστού, όπου υπάρχει αυξημένη ελαστικότητα και ευθραυστότητα του δέρματος, διαταραχές των αρθρώσεων (υπερέκταση) και αυξημένη αιμορραγική διάθεση.

Συγγενής αιμορραγική τηλαγγειεκτασία ή νόσος Weber-Rendu-Osler. Υπάρχει διαταραχή στα αγγεία του δέρματος και των βλεννογόνων, του πεπτικού συστήματος, των πνευμόνων και του εγκεφάλου, που μερικές φορές μπορεί να προκαλέσει οξεία ή χρόνια αιμορραγία.

ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

Έλλειψη βιταμίνης K Σε έλλειψη βιταμίνης K, όπου δεν παράγονται οι παράγοντες II, VII, IX και X, έχουμε διαταραχές από την αιμόσταση πολύ συχνά. Αυτόματες αιμορραγίες και εκχυμώσεις, καθώς και αυξημένη αιμορραγική διάθεση μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, αποτελούν συχνά ευρήματα. Η έλλειψη βιταμίνης K εμφανίζεται σε διαταραχές όπως η δυσαπορρόφηση, η χορήγηση αντιβιοτικών, η νηστεία και οι παθήσεις του ήπατος. Τα πρόωρα νεογνά επίσης εμφανίζουν ανεπάρκεια της βιταμίνης K.

Αντιπηκτικοί επίκτητοι παράγοντες Μερικές φορές προκαλείται αιμορραγία με εικόνα όμοια με την αιμορροφιλία, με εκδηλώσεις από τους μύς και τις αρθρώσεις. Πολλές φορές ανακαλύπτεται μεταθανάτια και



οφείλεται σε χρήση αντιβιοτικών όπως η πενικιλίνη. Σε ηλικιωμένα άτομα πολλές φορές σχετίζεται με νοσήματα του δέρματος.

Ενδιαφέρον είναι, ότι πολλές φορές, ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο εμφανίζουν μεγάλη διαταραχή στην πήξη, που οφείλεται σε υπάρχοντα αντιπηκτικά του λύκου. Το παράδοξο είναι ότι εμφανίζουν πιο συχνά διαταραχές με την μορφή των θρομβωτικών επεισοδίων παρά με τη μορφή της αιμορραγίας.

Συνδυασμός έλλειψης παραγόντων πήξης Στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, στη βαριά νεφρική ανεπάρκεια και σε ηπατική βλάβη που συνοδεύεται από υπερσπληνισμό συχνά υπάρχει διαταραχή από πολλούς παράγοντες πήξης σε συνδυασμό με θρομβοπενία, οπότε εκδηλώνεται βαριά αιμορραγική διάθεση. Πολλές φορές η αιμορραγία που ακολουθεί διορθώνεται με δυσκολία, ειδικά όταν υπάρχει υποκείμενη νόσος που δύσκολα μπορεί να ελεχθεί, όπως η κακοήθεια ή οι λοιμώξεις.

Αντιπηκτικό του λύκου (lupus anticoagulant) Μετά την παρατήρηση του Bowie και συνεργατών το 1963 ότι η δραστηριότητά του παρατείνει τις διάφορες παραμέτρους ελέγχου της πήξης και συνδέεται με θρομβώσεις, το αντιπηκτικό του λύκου αποτελεί ένα αινιγματικό στοιχείο που προκαλεί πολλές διαφωνίες μεταξύ των επιστημόνων. Ο ορισμός του αντιπηκτικού του λύκου ποικίλλει, λόγω των διαφορετικών δοκιμασιών που χρησιμοποιούν τα διάφορα εργαστήρια προκειμένου να εντοπίσουν τη δραστηριότητά του.

Τα κύρια χαρακτηριστικά του αντιπηκτικού του λύκου συνίστανται στην παρουσία μιας ανοσοσφαιρίνης που συνδέεται στα φωσφολιπίδια, έχει άμεση ανασταλτική δραστηριότητα στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, αντίθετα με την χρονοεξαρτώμενη προοδευτική αναστολή από άλλους παράγοντες που συνήθως οδηγούν σε αιμορραγίες και η οποία μπορεί να ξεπεραστεί αν προσθέσουμε κατεψυγμένες και πλυμένες μεμβράνες αιμοπεταλίων στην αντίδραση. Η ακριβής διαδικασία της θρόμβωσης ακόμα δεν είναι πλήρως γνωστή αλλά έχει παρατηρηθεί ότι η δραστηριότητα της πρωτεΐνης C, της απελευθέρωσης της προστακυκλίνης, όπως επίσης και η ινωδολυτική δραστηριότητα μειώνονται παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου. Ο πρώτος μηχανισμός δράσης, η αναστολή της δράσης της πρωτεΐνης C, φαίνεται να είναι ο πιο πιθανός και αποτελεί μία φωσφολιπιδιοεξαρτώμενη αντίδραση. Αν αποτελούσε παρόλα αυτά τον μοναδικό μηχανισμό δράσης, ο τύπος των θρομβώσεων θα ήταν παρόμοιος με αυτές της ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C. Αντίθετα, παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα αρτηριακής νόσου.

Ο κίνδυνος θρομβώσεων ποικίλλει από 15 έως 40% και υπάρχει διαφωνία για το κατά πόσο υπάρχει αυτός ο κίνδυνος σε περιπτώσεις που δεν παρατηρούνται κλινικά σημεία ερυθματώδους λύκου ή όταν μειώνονται φαρμακευτικά τα αντιπηκτικά του λύκου.

Η δραστηριότητα του αντιπηκτικού του λύκου εντοπίζεται εργαστηριακά με τις τέσσερεις παρακάτω μεθόδους α.χρόνος πήξης



πλάσματος, β. χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, γ. χρόνος του δηλητηρίου Russel-Viper, και δ. χρόνος πήξης Kaolin.

Οι θρομβώσεις μπορεί να είναι αρτηριακές και φλεβικές, κεντρικές και περιφερικές. Η παρουσία αντιπηκτικού του λύκου μπορεί να σχετίζεται και με άλλα σύνδρομα, όπως καθ' ἑξίν εκτρώσεις.

Παρά την ολοένα και πιο ολοκληρωμένη κατανόηση του μηχανισμού της πήξης, λιγότερες από 10-20% των περιπτώσεων θρομβώσεων μπορούν να εξηγηθούν ή να καταλογιστούν σε κάποια συγκεκριμένη δυσλειτουργία. Παράγοντες που θα δικαιολογούσαν έλεγχο των ρυθμιστικών πρωτεϊνών της πήξης είναι η νεαρή ηλικία, το ασύνηθες σημείο των θρομβώσεων (π.χ. σπλαχνική), η θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών, τα άτυπα εγκεφαλικά επεισόδια, το θετικό οικογενειακό ιστορικό και τα υποτροπιάζοντα συμβάντα με διάφορες εντοπίσεις.

ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

Η οξεία ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα (ΙΘΠ) μπορεί να παρατηρηθεί κατά την αποδρομή εξανθήματος ιογενούς αιτιολογίας ή λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, απαντάται συχνά στα παιδιά και είναι υπεύθυνη για το 90% των παιδιατρικών περιστατικών θρομβοπενίας ανοσολογικής αιτιολογίας. Από τους ασθενείς αυτούς, 60% θα αναρρώσουν σε 4-6 εβδομάδες, ενώ σε 3-6 μήνες θα έχει αναρρώσει το 90%. Παροδική θρομβοπενία ανοσολογικής αιτιολογίας μπορεί να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις λοιμώδους μονοπυρήνωσης, οξείας τοξοπλάσμωσης ή λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό και στα πρώιμα στάδια της ιογενούς ηπατίτιδας. Η οξεία ΙΘΠ παρατηρείται σπάνια στους ενήλικες (<10%).

Η ΙΘΠ προκαλείται από ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν αντιγόνα που ενώνονται με τους υποδοχείς Fc του αιμοπεταλίου ή από αντισώματα που παράγονται εναντίον του ιού και τα οποία αντιδρούν με τα αιμοπετάλια με μηχανισμό διασταυρούμενης αντίδρασης.

Στη διαφορική διάγνωση, εκτός από τις παραπάνω ιογενείς διαταραχές, θα πρέπει να συμπεριληφθούν οι οξείες λευχαιμίες, οι άτυπες μορφές απλαστικής αναιμίας και μεταστατικοί όγκοι. Η εξέταση μυελού των οστών θα βοηθήσει στον αποκλεισμό των παθήσεων αυτών.

Η χρόνια ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα προσβάλλει συνήθως γυναίκες, ηλικίας 20-40 ετών και μπορεί να διαρκέσει για χρόνια. Η αναλογία γυναικών προς ανδρών ασθενών είναι 3/1. Μπορεί να παρουσιαστεί με μια απότομη πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων και αιμορραγία,

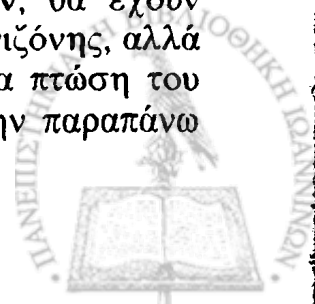


παρόμοια με τους ασθενείς με οξεία ΙΘΠ. Συχνά υπάρχει ιστορικό εκχυμώσεων, μηνορραγίας ή μητρορραγίας. Οι ασθενείς αυτοί πάσχουν από αυτοάνοση διαταραχή, με αντισώματα που στρέφονται εναντίον αντιγόνων-στόχων, της γλυκοπρωτεΐνη IIb-IIIa ή του συμπλέγματος της γλυκοπρωτεΐνης Ib-IX. Τα περισσότερα αντισώματα δρουν ως οψωνίνες και επιταχύνουν την καταστροφή των αιμοπεταλίων από τα φαγοκύτταρα. Μερικές φορές, τα αντισώματα ενώνονται σε περιοχές κριτικής σημασίας για τις γλυκοπρωτεΐνες και επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων.

Χαμηλές τιμές του αριθμού των αιμοπεταλίων μπορεί να παρατηρηθούν στις πρώιμες εκδηλώσεις του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου ή σε κάποια αιματολογική διαταραχή. Για το λόγο αυτό, σε όλους τους ασθενείς με χρόνια ΙΘΠ θα πρέπει να γίνεται βιοψία μυελού και έλεγχος για αντιπυρηνικά αντισώματα. Επιπλέον, οι ασθενείς με διόγκωση του ήπατος, του σπλήνα, με λεμφαδενοπάθεια ή με άτυπα λεμφοκύτταρα θα πρέπει να εξετάζονται για ιογενή ηπατίτιδα, CMV, EBV, τοξοπλάσμωση και λοίμωξη από HIV. Η λοίμωξη από HIV είναι πλέον ένα αρκετά συχνό αίτιο θρομβοπενίας και δε θα πρέπει να παραλείπεται από τη διαφορική διάγνωση, ιδιαίτερα σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως οι ομοφυλόφιλοι, οι πολυμεταγγιζόμενοι, οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών κλπ. Η θρομβοπενία μπορεί να είναι ένα από τα πρώιμα ευρήματα της λοίμωξης από τον HIV ή επιπλοκή του πλήρως εκδηλωμένου AIDS.

Θεραπεία της ΙΘΠ. Στη θεραπευτική αντιμετώπιση θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ηλικία του ασθενή και η σοβαρότητα της πάθησης. Η θεραπεία κρίνεται απαραίτητη όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί κάτω από 20.000/ μ L ή όταν υπάρχει εκτεταμένη αιμορραγία. Σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια ΙΘΠ, που εμφανίζουν αιμορραγία, η νόσος συνήθως μπορεί να ελεγχθεί με τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, ενώ σπάνια απαιτείται πλασμαφαίρεση, για να μειωθεί το επίπεδο των αντισωμάτων ή των ανοσοσυμπλεγμάτων. Σπάνια επίσης θα απαιτηθεί η ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης, για τον πρόσκαιρο αποκλεισμό της φαγοκυτταρικής δράσης. Σε ασθενείς που δεν απαντούν στη θεραπεία μπορεί να γίνει σπληνεκτομή. Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών σε ασθενείς με HIV λοίμωξη αποτελεί πρόβλημα, λόγω της αύξησης της πιθανότητας να προσβληθούν οι ασθενείς από ευκαιριακές λοιμώξεις, όπως επίσης συμβαίνει και με τους σπληνεκτομηθέντες ασθενείς. Για τους ασθενείς με HIV λοίμωξη, έχει βρεθεί, ότι η χορήγηση AZT μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των αιμοπεταλίων.

Για τους ασθενείς με χρόνια ΙΘΠ μπορεί να ακολουθηθεί το εξής θεραπευτικό σχήμα: 60mg πρεδνιζόνης για 4-6 εβδομάδες και μειωμένη δόση για μερικές εβδομάδες ακόμη. Σχεδόν το 50% των ασθενών, θα έχουν φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση της πρεδνιζόνης, αλλά μετά τη διακοπή του φαρμάκου, αρκετοί θα παρουσιάσουν νέα πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Σε ασθενείς που δεν απαντούν στην παραπάνω



φαρμακευτική αγωγή, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα για σπληνεκτομή. Η σπληνεκτομή θα οδηγήσει στην επάνοδο του αριθμού των αιμοπεταλίων στα φυσιολογικά επίπεδα, στο 70% των περιπτώσεων. Η αποτυχία της επέμβασης οφείλεται συνήθως στην παραμονή σπληνικού ιστού. Για τον εντοπισμό τέτοιων περιπτώσεων, πρέπει να αναζητούνται στην μικροσκοπική εξέταση του περιφερικού αίματος τα σωματίδια Howell-Jolly, που ενευρίσκονται σε άτομα με σπληνεκτομή.

Σε περιπτώσεις ασθενών, με υποτροπιάζουσα θρομβοπενία, μετά από σπληνεκτομή ή από χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, μπορεί να χορηγηθούν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως αζαθειοπρίμη, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη και βινμπλαστίνη. Πρόσφατα, έχει χρησιμοποιηθεί η χορήγηση του ανδρογόνου *δαναζόλη*, με ικανοποιητικά αποτελέσματα, αλλά θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών. Η χορήγηση της *γ-σφαιρίνης* έχει παροδικά αποτελέσματα και ιδιαίτερα υψηλό οικονομικό κόστος. Η χορήγησή της είναι χρήσιμη πριν από χειρουργικές επεμβάσεις ή τοκετό, για την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και την υποστήριξη του ασθενούς.

Σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής δεν αιμορραγεί και διατηρεί αριθμό αιμοπεταλίων μεγαλύτερο από 20,000/ μ L, θα πρέπει να επανεξετάζεται η ανάγκη για τη χορήγηση θεραπείας, αφού πολλοί ασθενείς, με σοβαρή θρομβοπενία, έχουν επιβιώσει με την πάθησή τους για περισσότερο από 2-3 δεκαετίες.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

Συχνά εμφανίζεται μετά από χρήση κυρίως κινίνης και κινιδίνης, αλλά και από άλλα φάρμακα. Με τη διακοπή του φαρμάκου γρήγορα τα αιμοπετάλια επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα.

ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΠΟ ΤΑ ΑΓΓΕΙΑ

Χαρακτηρίζονται από αιμορραγίες και εκχυμώσεις. Ήπιες εκχυμώσεις συχνά αποτελούν το μόνο εύρημα.

Διερεύνηση εκχυμώσεων και αιμορραγιών Είναι απαραίτητη η λήψη καλού ιστορικού που πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής

1. καταστάσεις που συνοδεύουν τις εκχυμώσεις και τις αιμορραγίες
2. εντόπιση εκχυμώσεων και αιμορραγιών
3. διάρκεια αιμορραγίας
4. διαταραχές εμμήνου ρύσεως



5.φάρμακα

6.συνοδές νόσοι

7.κληρονομικό ιστορικό

Ο χρόνος ροής είναι παρατεταμένος σε έλλειψη αιμοπεταλίων ή σε βλάβη αγγείων. Η δοκιμασία περιχειρίδος είναι θετική σε βλάβη αγγείων και αποτελεί τη μόνη θετική δοκιμασία. Οι διαταραχές από τα τριχοειδή περιλαμβάνουν

α.τη γεροντική πορφύρα, όπου υπάρχουν πετέχειες και εκχυμώσεις, λόγω απώλειας της ελαστικότητας των τοιχωμάτων των αγγείων

β.την αλλεργική πορφύρα, που σήμερα περιλαμβάνεται στα αυτοάνοσα νοσήματα.

ΣΥΝΘΕΤΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ

Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) ορίζεται ως ευρεία εναπόθεση ινώδους σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (διάχυτες θρομβώσεις αγγείων). Ο ορισμός αυτός όμως, δεν περιλαμβάνει την ινωδόλυση, το μέρος του συνδρόμου που οδηγεί στην αιμορραγία, η οποία αποτελεί τη συχνότερη κλινική εκδήλωσή του.

Η ΔΕΠ πρέπει να πυροδοτείται από κάποια ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης. Η διαδικασία ξεκινά συνήθως ενδογενώς από φυσιολογικά ή νεοπλασματικά κύτταρα, από λευκοκύτταρα, από αντιδράσεις αντιγόνου αντισώματος, από εκτεταμένο ιστικό ή εγκεφαλικό τραυματισμό. Οι κατεχολαμίνες δρουν ευεργετικά για τη ΔΕΠ. Η ΔΕΠ μπορεί ακόμα να πυροδοτηθεί από εξωγενείς παράγοντες, όπως δηλητήρια φιδιών ή ενδοτοξίνες που συνδέονται με τις λοιμώξεις. Οι παράγοντες αυτοί πυροδοτούν τον "καταρράκτη" της πήξης και οδηγούν στην διάσπαση του ινωδογόνου σε ινική και στη συνοδό απελευθέρωση ινωδοπεπτιδίων. Αρχικά, τα μονομερή αυτά μπορούν να απομακρυνθούν από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Μόλις η λειτουργία του ΔΕΣ κορεσθεί, τα ινωδοπεπτίδια αυξάνονται και πολυμερίζονται, σχηματίζοντας θρόμβους στα μικρά αγγεία του ήπατος, του πνεύμονα, του νεφρού και του δέρματος. Το πλασμινογόνο ενεργοποιείται με τους ίδιους μηχανισμούς που πυροδοτούν την διαδικασία της πήξης και ακολουθεί η δευτεροπαθής ινωδόλυση. Η συνεχής παραγωγή ινικής και η συνεχής ινωδόλυση, οδηγούν σε αιμορραγίες, λόγω της κατανάλωσης των παραγόντων της πήξης και των αιμοπεταλίων καθώς και λόγω της αντιαμοστατικής δράσης των προϊόντων διάσπασης της ινικής.



Η οξεία ΔΕΠ οδηγεί στην πτώση των επιπέδων των παραγόντων της πήξης, του ινωδογόνου και του πλασμινογόνου. Η ΔΕΠ μπορεί να διαγνωστεί από τη συνακόλουθη ανεύρεση διαλυτών μονομερών ινώδους (πρόσφατη πήξη) και κλασμάτων Δ-διμερών ινώδους (αποσυντιθέμενα κλάσματα ινώδους διασπασμένα από πλασμίνη). Κατά την οξεία ΔΕΠ, η κατανάλωση των παραγόντων πήξης οδηγεί σε αιμορραγικά σύνδρομα.

Η χρόνια ΔΕΠ αντίθετα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα των παραγόντων πήξης (ιδίως του πλασμινογόνου και του παράγοντα VIII) αφού η σύνθεση αυτών είναι αυξημένη στα πλαίσια μιας αντιρροπιστικής προσπάθειας του οργανισμού. Σε αντίθεση με τις αιμορραγίες της οξείας ΔΕΠ, η χρόνια ΔΕΠ σχετίζεται περισσότερο με θρομβώσεις, συχνά με τη μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα. Μία κατάσταση που ονομάζεται μη-βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα σχετίζεται με τη χρόνια ΔΕΠ και χαρακτηρίζεται από θρομβωτικές εκβλαστήσεις στις καρδιακές βαλβίδες με απουσία φλεγμονώδους αντίδρασης. Στις βαλβίδες θεωρείται ότι δεν προϋπήρχαν κάποιες αλλοιώσεις.

Οι κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με την ΔΕΠ φαίνονται στους πίνακες 1-6.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΔΕΠ ποικίλουν. Τα συχνότερα ευρήματα είναι αιμορραγίες από τους βλεννογόνους και το δέρμα, κυρίως στα σημεία φλεβοκεντήσεων ή χειρουργικών τομών. Σπανιότερα εμφανίζονται θρομβώσεις, περιφερική κυάνωση και προγαγγρινώδεις καταστάσεις στα άκρα. Στη χρόνια ΔΕΠ είναι πιθανό να ανευρίσκονται παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις χωρίς εμφανή κλινική εικόνα.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στις εργαστηριακές εξετάσεις ανευρίσκεται θρομβοπενία, σχιστοκύτταρα, σπασμένα ερυθρά, αυξημένος ΡΤ, ΡΤΤ και χρόνος θρομβίνης, χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου και αυξημένα προϊόντα διάσπασης ινωδογόνου. Τα δύο τελευταία είναι τα πιο σημαντικά ευρήματα.

Πίνακας 1. ΔΕΠ και ιστικός τραυματισμός

1. μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις
2. εκτεταμένος τραυματισμός
3. εμβολή λίπους
4. θερμοπληξία
5. εγκαύματα

Πίνακας 2. ΔΕΠ και αιμόλυση

1. ασύμβατη μετάγγιση
2. αιμόλυση λόγω φλεγμονής
3. αυτάνοση αιμόλυση



Πίνακας 3. ΔΕΠ και λοιμώξεις

1. βακτηριακές
πνευμονιόκοκκος
μηνιγγιτιδόκοκκος
σταφυλόκοκκος
2. ιογενείς
3. ρικέτσιες
πυρετός βραχωδών ορέων
παροξυσμικές λοιμώξεις
4. ασπληνία

Πίνακας 4. ΔΕΠ και μαιευτικά συμβάματα

1. αποκόλληση πλακούντα
2. παλίνδρομη κύηση
3. εμβολή αμνιακού υγρού
4. προδρομικός πλακούντας
5. τοξιναιμία της κύησης

Πίνακας 5. ΔΕΠ και κακοήθεια

1. αδενοκαρκινώματα
2. καρκίνος προστάτη
3. οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία

Πίνακας 6. ΔΕΠ και ηπατοπάθειες

1. κίρρωση
2. οξεία κεραυνοβόλος ηπατίτιδα

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση της ΔΕΠ είναι δύσκολη. Πρέπει να γίνεται προσπάθεια θεραπείας της υποκείμενης νόσου και διόρθωση της υποξίας, της οξέωσης και του shock. Στην ειδική θεραπεία της ΔΕΠ περιλαμβάνεται η προσπάθεια αναστολής της παραγωγής θρόμβων και η χορήγηση παραγόντων που λείπουν.

Ηπαρίνη Χορηγείται όταν υπάρχει βλάβη οργάνων από θρομβώσεις. Χορηγείται σε μικρές δόσεις 15.000-25.000 μονάδες/24ώρες. Μερικές φορές αντενδείκνυται η χορήγηση ηπαρίνης. Τα αντιπηκτικά από το στόμα δεν έχουν δράση στη ΔΕΠ.

Χορήγηση παραγόντων πήξης Ενδείκνυται σε καταστάσεις που η αιμορραγία επιδεινώνεται παρά τη θεραπεία της πρωτοπαθούς νόσου. Χορηγείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και αιμοπετάλια. Χορηγείται ακόμη αντιθρομβίνη III, αν και είναι ακόμη στα αρχικά στάδια έρευνας.

Αναστολή της εκτεταμένης ινωδόλυσης Ενδείκνυται όταν υπάρχουν σημεία ότι η ινωδόλυση αποτελεί τον κυριότερο εκλυτικό παράγοντα. Χορηγείται αμινοκαπροϊκό οξύ ή απροτινίνη. Το αμινοκαπροϊκό οξύ χορηγείται σε δόση 200-300 mg/Kg/24ωρο. Χορηγούνται επίσης μικρές δόσεις ηπαρίνης.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση είναι κακή. Η θνητότητα φτάνει το 50%. Η πρόγνωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την υποκείμενη νόσο. Σε γυναικολογικά συμβάματα η πρόγνωση είναι καλύτερη μετά από αντιμετώπιση της υποκείμενης κατάστασης.



ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (ΟΑΣ) όπως και η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, φαίνεται ότι οφείλονται σε βλάβη των αιμοπεταλίων και των αγγείων, χωρίς μεγάλη συμμετοχή των παραγόντων πήξης.

Χαρακτηρίζονται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και σχηματισμό θρόμβων από αιμοπετάλια, που προκαλούν ισχαιμικές βλάβες σε βασικά όργανα.

Το ΟΑΣ συνήθως εμφανίζεται στα παιδιά. Τα ευρήματα φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί. Η αναιμία προέρχεται από καταστροφή των πρώιμων ερυθρών κατά την δίοδό τους μέσα από τα στενωμένα μικρά αγγεία και καλείται μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι χαμηλός και υπάρχουν σημεία ήπιας ΔΕΠ.

Πίνακας 7. Συνήθη ευρήματα στο ΟΑΣ

ηλικία <3χρόνων
ολιγουρία ή ανουρία
υπέρταση
αναιμία
πορφύρα
ιστορικό λοίμωξης πεπτικού ή
αναπνευστικού πριν από εβδομάδες
θρομβώσεις
θρομβοπενία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η χορήγηση ηπαρίνης, στρεπτοκινάσης και αιμοπεταλίων βοηθά. Πρέπει να γίνεται υποστηρικτική θεραπεία, πολλές φορές με περιτοναϊκή πλύση. Η πλασμαφαίρεση επίσης βοηθά.

Αν και συχνά η αιμορραγική διάθεση είναι βαριά, η πρόγνωση εξαρτάται από τη βλάβη των μικρών αγγείων του νεφρού. Σε ασθενείς χωρίς θεραπεία η θνητότητα φθάνει το 30%. Νεφρική ανεπάρκεια και υπέρταση ανευρίσκονται σε μεγάλο αριθμό επιζώντων ασθενών.

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

Πρόκειται για ασυνήθιστη κατάσταση που έχει πολλά κοινά με το ΟΑΣ. Συνήθως προσβάλλει γυναίκες, συχνά μετά από λοιμώξεις ή μετά από λήψη αντισυλληπτικών. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι οι ασθενείς με ΘΘΠ έχουν διαταραχές στην ποιότητα των αιμοπεταλίων. Επίσης υπάρχουν διαταραχές στο ενδοθήλιο των αγγείων και στην προστακυκλίνη. Λόγω της βλάβης του ενδοθηλίου απελευθερώνεται παράγοντας von-Willebrand.



ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Πυρετός και κοιλιακά άλγη που συνοδεύουν την πορφύρα καθώς και βλάβες από το ΚΝΣ αποτελούν συχνά ευρήματα στη ΘΘΠ. Συχνά υπάρχει διογκωμένος σπλήνας.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Συχνά υπάρχει θρομβοπενία που φθάνει μέχρι πλήρη έλλειψη των αιμοπεταλίων. Η προσβολή από τους νεφρούς εκδηλώνεται με διαφόρου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια και αιματουρία. Η βιοψία δέρματος ή βλεννογόνων δείχνει διαταραχές στα τριχοειδή και τα αρτηριδίων, εναποθέσεις υαλίνης, υπερτροφία του ενδοθηλίου και υποενδοθηλιακές αλλοιώσεις, που βοηθούν στη διάγνωση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χωρίς θεραπεία η νόσος είναι πάντοτε θανατηφόρος. Μέχρι σήμερα δεν υπήρχε ασφαλής θεραπεία. Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες όπως σαλικυλικά, διπυριδαμόλη δίνονται χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα. Υψηλές δόσεις κορτιζόνης 200mg/ημέρα χορηγούνται με ικανοποιητικά αποτελέσματα στις ήπιες μορφές που δε συνοδεύονται από προσβολή του ΚΝΣ. Σήμερα η πλασμαφαίρεση και η χορήγηση φρέσκου πλάσματος έχει μειώσει την θνητότητα στο 20%.



ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΣΕ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Το ήπαρ αποτελεί τόπο σύνθεσης και αποδόμησης των παραγόντων της πήξης. Γι' αυτό σε βλάβη του ήπατος υπάρχουν ανωμαλίες στην πήξη του αίματος.

Ο συνθετικός ρόλος του ήπατος Αρκετές πρωτεΐνες πήξης συντίθενται στο ήπαρ. Οι εξαρτώμενοι από τη βιταμίνη Κ παράγοντες (παράγοντες II, VII, IX και X), αποτελούν μία ομάδα από πρωτεΐνες που συντίθενται με την επίδραση της βιταμίνης Κ σε ενώσεις με γλουταμικό οξύ. Η σύνθεση των πρωτεϊνών C και S εξαρτάται επίσης από τη βιταμίνη Κ.

Ο αποδομητικός ρόλος του ήπατος Η αποδόμηση ουσιών στο ήπαρ γίνεται με διαφορετικούς μηχανισμούς, με αποτέλεσμα την ελάττωση της τάσης προς πήξη ή προς ινωδόλυση. Εκτός από τις πρωτεΐνες που συντίθενται στο ήπαρ, όπως η C, η αντιθρομβίνη III και η S, που έχουν αντιπηκτική δράση, με την κυκλοφορία και μέσω του ΔΕΣ απομακρύνονται ή ενισχύονται από το ήπαρ διάφοροι ενεργοποιημένοι παράγοντες πήξης, μόρια ινικής και ο ιστικός παράγοντας του πλασμινογόνου.

Ο αποφρακτικός ίκτερος Σε καταστάσεις δυσαπορρόφησης της βιταμίνης Κ λόγω αποφρακτικού ικτέρου, καθώς και σε θεραπεία με αντιβιοτικά που καταστρέφουν την εντερική χλωρίδα, μπορεί να παρατηρηθεί έλλειψη της βιταμίνης Κ.

Ηπατοπάθειες Οι ασθενείς με βαριά ηπατοπάθεια, συχνά παρουσιάζουν αιμορραγική διάθεση, λόγω έλλειψης των παραγόντων II, V, VII, IX, X, XI, του ινωδογόνου και του πλασμινογόνου που παράγονται στο ήπαρ. Σε κίρρωση του ήπατος με βαριά ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να προκληθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Θεραπεία Υπάρχουν δύο άμεσες ενδείξεις για θεραπευτική επέμβαση α.αιμορραγία από το πεπτικό συνήθως με συνοδό νόσο του ήπατος β.προφύλαξη για χειρουργική επέμβαση ή για βιοψία του ήπατος.

Η παρεντερική χορήγηση βιταμίνης Κ συχνά βελτιώνει το μηχανισμό πήξης, όχι μόνο σε αποφρακτικό ίκτερο, αλλά και σε κίρρωση και σε χρόνια ηπατίτιδα, όταν υπάρχει και κάποιος βαθμός δυσαπορρόφησης της βιταμίνης Κ. Η πιο αποτελεσματική θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση αιμοπεταλίων ή παραγόντων της πήξης. Η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος προκαλεί αύξηση των παραγόντων πήξης. Σε βαριές καταστάσεις απαιτείται χορήγηση 1,0-1,5 λίτρων πλάσματος και χρειάζεται προσοχή για την πιθανή πρόκληση υπερογκαιμίας.

Η χορήγηση του παράγοντα IX πρέπει να αποφεύγεται σε καταστάσεις βαριάς ηπατικής βλάβης γιατί προκαλεί ή επιβαρύνει την ΔΕΠ και τις θρομβώσεις. Η χορήγηση των παραπάνω παραγόντων πιθανώς να ενεργοποιεί την πήξη. Η χορήγηση αντιπηκτικών πρωτεϊνών όπως αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C και S, επίσης επιβαρύνουν τη γενική κατάσταση του ασθενή.



ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΟΥΡΑΙΜΙΑ

Αιμορραγικές διαταραχές είναι σχετικά συχνές στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ο μηχανισμός της αιμορραγίας δεν είναι ακόμα πλήρως διευκρινισμένος.

Αυξημένη παραγωγή της προστακυκλίνης, που παράγεται από το ενδοθήλιο, και μειωμένη βιοσύνθεση της θρομβοξάνης που παράγεται από τα αιμοπετάλια, ανευρίσκεται στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Πιστεύεται ότι η παραγωγή και η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών, όπως της ουρίας και των μεταβολιτών της στο πλάσμα, οδηγούν σε ανεπαρκή λειτουργία των αιμοπεταλίων, όπως ελαττωμένη διεγερσιμότητα (παράγοντας III), ελαττωμένη συγκόλληση, διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου του πλάσματος, διαταραχή συσσώρευσης και παρατεταμένο χρόνο ροής. Οι παραπάνω διαταραχές δε διορθώνονται πλήρως με την αιμοκάθαρση ή την περιτοναϊκή διάλυση. Επιπρόσθετα υπάρχουν και ουσίες που δεν αιμοκαθαίρονται.

Η αναιμία προκαλεί ελάττωση στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων *in vitro*, με αποτέλεσμα τον αυξημένο χρόνο ροής.

Θεραπεία Η αιμοκάθαρση αποτελεί την καλύτερη και πιο άμεση θεραπεία. Επιπρόσθετα μέτρα, όπως η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, η χορήγηση diamino-D-arginine vasopressin (DDAVP) και η χορήγηση οιστρογόνων, φαίνεται ότι βοηθούν τους ασθενείς με ουραιμία για να σταματήσει η αιμορραγία. Η αιμορραγική διάθεση επίσης βελτιώνεται όταν ο αιματοκρίτης ανέλθει κατά 25% της αρχικής τιμής με τη μετάγγιση αίματος ή με τη χορήγηση ερυθροποιητίνης.

ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

Οι κυκλοφορούντες παράγοντες που αναστέλλουν την πήξη του αίματος είναι ενδογενείς ουσίες, συνήθως ανοσοσφαιρίνες (IgG ή IgA) που δρουν ανασταλτικά πάνω στους παράγοντες της πήξης (π.χ. στους παράγοντες VIII, C, IX, V και VIII/von-Willebrand).

Οι παραπάνω αναστολές είναι γνωστό ότι δρουν σε τέσσερις κλινικές καταστάσεις

1. σε κληρονομική διαταραχή της πήξης (αιμορροφιλία), σε απάντηση στη θεραπεία αντικατάστασης
2. σε αυτοάνοσες νόσους (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα)
3. μετά τον τοκετό
4. σε ηλικιωμένα άτομα, χωρίς την παρουσία υποκείμενης νόσου



Με εξαίρεση το αντιπηκτικό του λύκου, οι παραπάνω αναστολείς προκαλούν βαριά αιμορραγία. Από τα εργαστηριακά ευρήματα χαρακτηριστικός είναι ο παρατεταμένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, που δε διορθώνεται με την προσθήκη φυσιολογικού πλάσματος. Σε περιπτώσεις αναστολέων του παράγοντα V, ο χρόνος προθρομβίνης είναι παρατεταμένος. Σε επίκτητη νόσο του von-Willebrand ο χρόνος ροής και η δοκιμασία με ριστοστατίνη είναι διαταραγμένα. Με ειδική μέθοδο μετράται κάθε αναστολέας στο πλάσμα.

Η αιμορραγική διάθεση στους παραπάνω ασθενείς αντιμετωπίζεται με τα ακόλουθα μέτρα:

1. με ανοσοκαταστολή
2. με πλασμαφαίρεση
3. με έγχυση μεγάλων ποσοτήτων παραγόντων πήξης
4. με έγχυση παράγοντα IX, που δρα στον αναστολέα του παράγοντα VIII
5. με έγχυση παράγοντα VIIa, με ενέργεια επί της δράσης του παράγοντα VIII

Πρόσφατα πρωτεογλυκάνες με δράση αντιπηκτική παρόμοια προς την ηπαρίνη έχουν βρεθεί σε θεραπεία με suramin και σε δυσκρασίες από πλασματοκύτταρα. Οι παραπάνω πρωτεΐνες προκαλούν βαριά αιμορραγική διάθεση.

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΣΤΙΣ ΔΥΣΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

Αιμορραγικά φαινόμενα (πορφύρα, επίσταξη, αιμορραγία από το πεπτικό) ανευρίσκονται συχνά σε δυσπρωτεϊναιμίες (π.χ. σε πολλαπλούν μυέλωμα, μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom). Εμφανίζονται συχνά θρομβοπενία, ποιοτική διαταραχή των αιμοπεταλίων, διαταραχές πήξης και υπεργλοιοτότητα. Οι παραπρωτεΐνες στις παραπάνω νόσους αντιδρούν με πολυμερισμένη ινική, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός εύθραυστου όμοιου με ζελατίνη θρόμβου. Έλλειψη των παραγόντων V, VII και VIII και των αναστολέων των παραγόντων VIII και von-Willebrand έχουν περιγραφεί συχνά. Η έλλειψη του παράγοντα X συχνά συνοδεύει την αμυλοείδωση και οφείλεται σε διαταραχή λόγω της παρουσίας του αμυλοειδούς. Η ποιοτική διαταραχή των αιμοπεταλίων οφείλεται στην επικάλυψη αυτών με παραπρωτεΐνη, που προκαλεί διαταραχές στη συγκόλληση και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ποιοτική διαταραχή του παράγοντα III. Η αιμορραγική διάθεση βελτιώνεται με την πλασμαφαίρεση καθώς και με τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΝΕΗΣ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΚΑΙ ΙΝΩΔΟΥΤΙΚΑ

Θεραπεία με αντιπηκτικά από το στόμα Η επί μακρό χρονικό διάστημα θεραπεία με αντιπηκτικά από το στόμα έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ο συνολικός κίνδυνος για εμφάνιση αιμορραγίας κυμαίνεται από 6-29%, για βαριά αιμορραγία σε ποσοστό 1-8% και για θανατηφόρο



αιμορραγία σε 0-5%. Η αιμορραγία είναι πιο συχνή σε αυτούς που λαμβάνουν αντιπηκτικά και πάσχουν από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αγγειακή θρομβοεμβολή, παρά στους ασθενείς με προσθετική καρδιακή βαλβίδα. Οι παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση της αιμορραγίας είναι:

1. αυξημένη δόση αντιπηκτικών
2. κακή ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής
3. υποκείμενη αιμοστατική βλάβη π.χ. θρομβοπενία
4. αιμορραγική ανατομική βλάβη π.χ. πεπτικό έλκος
5. ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα αντιπηκτικών φαρμάκων

Σε άτομα που έλαβαν υψηλές δόσεις ουαρφαρίνης και εμφανίζουν αιμορραγία, γίνεται διακοπή του φαρμάκου και χορηγείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Επίσης χορηγείται βιταμίνη Κ, σε δόση 3-5mg, i.v. αργά. Σε αυξημένο χρόνο προθρομβίνης, χωρίς αιμορραγικά φαινόμενα δεν απαιτείται ειδική θεραπεία, εκτός από τη διακοπή του φαρμάκου.

Θεραπεία με ηπαρίνη Αιμορραγία εμφανίζεται συνήθως όταν η ηπαρίνη χορηγείται ενδοφλέβια σε δόσεις και όχι σε στάγδην έγχυση. Άλλοι παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση αιμορραγίας είναι:

1. αυξημένη δόση ηπαρίνης ή χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης >2,5 φορές από τον μάρτυρα (INR)
2. μακρά θεραπεία
3. ηλικιωμένα άτομα
4. υποκείμενη βλάβη αιμόστασης
5. παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας, ηπατικής ανεπάρκειας ή κακοήθειας
6. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η ηπαρίνη συνοδεύεται με θρομβοπενία στο 3% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία πάνω από 5-6 ημέρες. Η αιμορραγική διάθεση εμφανίζεται με τη μορφή εκχυμώσεων, αιματουρίας, αιμορραγίας από το πεπτικό, οπισθοπεριτοναϊκής αιμορραγίας και αιμορραγίας από τα χειρουργικά τραύματα ή τη φλεβοκέντηση. Μπορεί να επέλθει αιμορραγία και όταν ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης βρίσκεται σε θεραπευτικά όρια.

Εάν επέλθει σημαντική αιμορραγία, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση ηπαρίνης. Εάν η αιμορραγία είναι μεγάλη, ως αντίδοτο χορηγείται *θειϊκή πρωταμίνη* που αδρανοποιεί την ηπαρίνη. 1mg θειϊκής πρωταμίνης αδρανοποιεί 1mg (περίπου 100 μονάδες) ηπαρίνης. Χορηγείται η μισή δόση αν η ηπαρίνη είχε διακοπεί πριν από τουλάχιστον μία ώρα.

Θεραπεία με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους Στην Ευρώπη χρησιμοποιείται η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ως αντιπηκτική θεραπεία. Πιστεύεται ότι προκαλεί λιγότερα αιμορραγικά επεισόδια γιατί εμφανίζει μικρότερη αντίδραση με τα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σε περίπτωση όμως αιμορραγίας δύσκολα ελέγχεται αυτή η ηπαρίνη γιατί έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και δυσκολότερα αδρανοποιείται από τη θειϊκή πρωταμίνη.



Ινωδολυτική θεραπεία Η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικής διάθεσης είναι μεγαλύτερη κατά τη χρήση ινωδολυτικής θεραπείας από ότι κατά τη χρήση ηπαρίνης. Ο ιστικός πλασμινογόνος παράγοντας (tPA), ο οποίος έχει μεγαλύτερη λυτική δράση στο θρόμβο και μικρότερη δράση στο ινωδογόνο από τη στρεπτοκινάση και την ουροκινάση, πιστεύεται ότι προκαλεί μικρότερες αιμορραγίες.

Το μυστικό για τη μείωση της εμφάνισης της αιμορραγίας είναι να αποφεύγεται η χρήση αυτών των παραγόντων σε ασθενείς που πρόσφατα χειρουργήθηκαν ή που έχουν τραυματιστεί (10 ημέρες) ή σε ασθενείς με ανατομικές βλάβες (έλκος στομάχου, εγκεφαλικό επεισόδιο) και να αποφεύγεται κάθε επέμβαση και φλεβοκέντηση στους παραπάνω ασθενείς. Επίσης πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ενδομυικών ενέσεων.

Η αντιμετώπιση αιμορραγίας από ινωδολυτικούς παράγοντες γίνεται με διακοπή της θεραπείας και την εφαρμογή υποστηρικτικών μέτρων, όπως μετάγγιση αίματος και έγχυση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος που είναι πλούσιο σε ινωδογόνο. Αντινωδογονολυτικοί παράγοντες, π.χ. ε-αμινοκαπροϊκό οξύ, χρειάζεται να χορηγηθεί μερικές φορές.

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΑΖΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Το αποθηκευμένο αίμα χάνει ενεργά αιμοπετάλια και παράγοντες πήξης (π.χ. V και VIII) αν και οι παράγοντες II, VII, IX, X, XI και το ινωδογόνο είναι σχετικώς δραστικά. Η μαζική μετάγγιση συχνά οδηγεί σε θρομβοπενία και διαταραχή της πήξης.

Η χορήγηση ταυτόχρονα φρέσκου πλάσματος μειώνει τους παραπάνω κινδύνους. Ανεπάρκεια δράσης αιμοπεταλίων και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) εμφανίζονται συχνά. Η ΔΕΠ συχνά προκαλείται και από υποκείμενες καταστάσεις όπως υπόταση, εγκεφαλική κάκωση ή πολλαπλά τραύματα.

Ιδίες διαταραχές της πήκτικότητας εμφανίζονται επίσης σε ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε εξωσωματική κυκλοφορία. Οι παραπάνω ασθενείς έχουν τρία επιπλέον προβλήματα:

1. δυσλειτουργία αιμοπεταλίων λόγω εξωσωματικής κυκλοφορίας
2. υπερνωδογονόλυση, ειδικά σε ασθενείς με κυανωτική νόσο
3. επίδραση της ηπαρίνης που έχει ξεφύγει της αδρανοποίησης από τη θειϊκή πρωταμίνη

Τα εργαστηριακά ευρήματα συχνά δείχνουν παρατεταμένο χρόνο ροής, χρόνο προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης, ελαττωμένο ινωδογόνο, παράγοντες V και VIII, ελαττωμένα αιμοπετάλια και αυξημένα προϊόντα διάσπασης ινικής.

Σ' ότι αφορά τη θεραπεία βελτίωση εμφανίζεται με τη χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων.



ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Το ιστορικό δίνει πολλές χρήσιμες πληροφορίες για την αξιολόγηση του ασθενούς με κάποιο πιθανό πρόβλημα στην αιμόσταση. Ατομικό ιστορικό αυτόματων, μετατραυματικών ή μετεγχειρητικών αιμορραγιών που φθάνουν χρονικά μέχρι τη νεογνική ηλικία θα πρέπει να καταγραφούν. Το ίδιο σημαντικό είναι ένα αρνητικό ιστορικό αιμορραγίας, ειδικότερα φυσιολογική αιμοστατική αντίδραση σε κοινές περιπτώσεις όπως οδοντιατρικές επεμβάσεις, αμυγδαλεκτομή, έμμηνο ρύση, τοκετό, ενέσεις, μικροτραυματισμούς κ.α. Οι πληροφορίες αυτές είναι χρήσιμες προκειμένου να διαχωριστούν οι συγγενείς από τις επίκτητες περιπτώσεις αιμορραγικής διάθεσης.

Ένα πλήρες ιστορικό χρήσης φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι επίσης χρήσιμο, ιδίως σε περιπτώσεις φαρμάκων που έχουν αντιαιμοπεταλιακές ή θρομβοκυττοπενικές παρενέργειες.

Ένα θετικό κληρονομικό αναμνηστικό αιμορραγικής διάθεσης συνδέεται με κληρονομικές διαταραχές, αλλά σε περίπτωση που είναι αρνητικό, δεν αποκλείονται οι τελευταίες.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ο τύπος του επεισοδίου της αιμορραγίας μπορεί να αντανakλά την παθοφυσιολογία της. Οι ασθενείς με διαταραχές των αρχικών σταδίων της αιμόστασης όπως θρομβοπενία, ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων ή αγγειακή ευθραυστότητα, εκδηλώνονται συχνότερα με αυτόματες ή με μετατραυματικές αιμορραγίες. Οι ασθενείς εμφανίζουν αρχικά επιφανειακές αιμορραγίες, όπως αιμορραγίες του δέρματος (πετέχειες, εκχυμώσεις, πορφύρα) και των βλεννογόνων του στοματοφάρυγγα, του γαστρεντερικού, του γεννητικού και του ουροποιητικού.

Αντίθετα, οι ασθενείς με κάποια διαταραχή στο μηχανισμό της πήξης, συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές κάποιου παράγοντα της πήξης ή διαταραχή της ινωδόλυσης, παρουσιάζουν χαρακτηριστικά παρατεταμένη αιμορραγία μετά από τραυματισμό ή χειρουργικές επεμβάσεις.

Οι ασθενείς αυτοί συχνά παρουσιάζουν επιπλοκές από αιμορραγίες σπλάχνων, αιματώματα, αίμαρθρα, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία κ.α.



Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση των αιμορραγικών διαθέσεων

| | <u>διαταραχή παραγόντων πήξης</u> | <u>διαταραχή των αιμοπεταλίων</u> | <u>διαταραχή των αγγείων</u> |
|----------------------------------|---|---|--|
| οικογενειακό ιστορικό | συνήθως θετικό | σπάνια θετικό | συνήθως αρνητικό |
| επικράτηση φύλου | άνδρες | συχνά γυναίκες | κυρίως γυναίκες |
| τύπος αιμορραγίας | ενδοαρθρική, γαστρεντερική | δερματοβλεννογόνια, μυϊκή και σπλαχνική, αυτόματη ή μετα- τραυματική | πορφύρα ή βλεννογόνια αιμορραγία |
| χρονική σειρά | όψιμη μετατραυματική μετατραυματικές | | άμεση και σύντομη |
| εμφάνιση της αιμορραγίας | με παρατεταμένη ροή αίματος | | εκχυμώσεις |
| ανταπόκριση στην τοπική πίεση | χωρίς αποτέλεσμα | αποτελεσματική | αποτελεσματική |

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

ΑΡΧΙΚΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

Τέσσερις απλές, διαθέσιμες και γρήγορες εργαστηριακές δοκιμασίες θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν αρχικά για την αξιολόγηση των ασθενών που υποψιαζόμαστε ότι έχουν πρόβλημα στην αιμόσταση. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων και ο χρόνος ροής αποτελούν ενδεικτικές εξετάσεις που αφορούν τα αρχικά στάδια της αιμόστασης και στα οποία συμμετέχουν τα αιμοπετάλια και το τοίχωμα των αγγείων. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) είναι δοκιμασίες που εξετάζουν την ακεραιότητα του "καταρράκτη" της πήξης, δηλαδή των πρωτεϊνών της πήξης. Με την εξαίρεση των περιπτώσεων που αναφέρονται στη συνέχεια, οι φυσιολογικές τιμές των παραπάνω τεσσάρων δοκιμασιών αποκλείουν ουσιαστικά την ύπαρξη κλινικά αξιολογήσιμης αιμορραγικής διάθεσης.

Κάθε περίπτωση στην οποία το εργαστήριο αναφέρεται σε θρομβοκυττοπενία θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με εξέταση στο μικροσκόπιο του περιφερικού αίματος.

Ψευδοθρομβοκυττοπενία είναι η ψευδώς χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων λόγω της ex-vivo συνάρθρωσης των αιμοπεταλίων στο δοκιμαστικό σωλήνα. Η συνάρθρωση αυτή μπορεί να προκληθεί είτε από τα



κιτρικά αντιπηκτικά είτε από τη φυσιολογικά ασήμαντη ψυχροσυγκολλητίνη.

Ενας παρατεταμένος χρόνος ροής είναι ένδειξη δυσλειτουργίας των αρχικών σταδίων της αιμόστασης και πιο ειδικά θρομβοκυττοπενίας (αιμοπετάλια $<100.000/\mu\text{l}$), ποιοτικής διαταραχής των αιμοπεταλίων ή αγγειακής ευθραυστότητας. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) είναι δοκιμασία που αφορά την εξωγενή οδό της πήξης (παράγοντας VII) και την κοινή οδό (παράγοντες X, V, προθρομβίνη και ινωδογόνο). Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) αφορά τους παράγοντες της ενδογενούς οδού της πήξης (κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους, προκαλλικρεΐνη, παράγοντες VIII, IX, XI και XII) και την κοινή οδό της πήξης.

Ο παράγοντας XIII επιδρά στα πολυμερή ινικής για να δημιουργήσει ένα αιμοστατικά σταθερό θρόμβο στις περιοχές του αγγειακού τραυματισμού. Επειδή το τελικό αυτό βήμα του "καταρράκτη" της πήξης δε χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του σχηματισμού ινικής *in vitro*, η ανεπάρκεια του παράγοντα XIII δεν μπορεί να διαγνωστεί με τη μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης ή του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης. Η ανεπάρκεια του παράγοντα XIII διαγιγνώσκεται με τη δοκιμασία διαλυτότητας θρόμβου σε ουρία (urea clot solubility test).

Οι χρόνοι προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης δεν είναι αρκετά ευαίσθητοι στην ανίχνευση ήπιων ανεπαρκειών των παραγόντων πήξης, όταν τα επίπεδα των πρωτεϊνών του πλάσματος είναι μεγαλύτερα του 20-25%.

Τέλος, οι δύο αυτές δοκιμασίες των πρωτεϊνών της πήξης δεν μπορούν να ανιχνεύσουν διαταραχές αιμόστασης που προκαλούνται από συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές του ινωδολυτικού συστήματος και από κάποιες μορφές δυσινωδογοναιμίας (ποιοτικές διαταραχές του ινωδογόνου).

ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ ΚΑΙ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΛΥΣΗ

Ο χρόνος θρομβίνης είναι πολύ χρήσιμη και απλή μέθοδος για τον προσδιορισμό της διαταραχής του ινωδογόνου και των προϊόντων διασπάσεως του. Επίσης χρησιμεύει για τον έλεγχο της αντιπηκτικής δράσης των προϊόντων διάσπασης της ινικής και της υποϊνωδογοναιμίας.

Στην πρωτοπαθή ινωδογονόλυση, μια σχετικά σπάνια κατάσταση, ο χρόνος θρομβίνης είναι παρατεταμένος, τα αιμοπετάλια μπορεί να είναι φυσιολογικά, ενώ σχηματίζεται ένας μεγάλος θρόμβος που διαλύεται ταχέως. Η μέτρηση των παραγόντων διασπάσεως της ινικής αποτελεί μία πολύ χρήσιμη δοκιμασία για την ινωδογονόλυση.



Πίνακας 2. Κοινές δοκιμασίες αιμόστασης

| <i>δοκιμασία</i> | <i>μέθοδος</i> | <i>διάγνωση</i> |
|---|---|--|
| 1. χρόνος ροής | τρυπιέται η ράγα του δακτύλου ή το πτερύγιο του ωτός με αιχμηρό νυστέρι. Φυσιολογικά η ροή διαρκεί 3-6 min. | διαταραχή αιμοπεταλίων. |
| 2. χρόνος καολίνης-κεφαλίνης ή χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης ή PTT βλάβες | γίνεται με προσθήκη καολίνης στο πλάσμα. Ερευνά τους παράγοντες XI και XII. Προστίθεται ένα υποκατάστατο των αιμοπεταλίων η κεφαλίνη και στο μίγμα προστίθεται Ca σε 37°C. Ο χρόνος πήξης εξαρτάται από την κατάσταση που βρίσκεται η ενδογενής οδός. | νόσος του von-Willebrand. Είναι μέθοδος ανίχνευσης ενδογενούς οδού. Δείχνει ελαφρές αιμορροφιλίας και έλλειψη παραγόντων VIII και IX, X, V και προθρομβίνης. Είναι σχετικά ευαίσθητος σε έλλειψη |
| ινωδογόνου | | |
| 3. χρόνος προθρομβίνης ή PT | γίνεται με ιστική θρομβοπλαστίνη που παρασκευάζεται από τον εγκέφαλο. Προστίθεται ασβέστιο σε 37°C. Φυσιολογικά είναι περίπου 12 sec και αύξησή του πάνω από 24 sec σημαίνει σοβαρή ελάττωση της ηκτικότητας του αίματος | Δείχνει την εξωγενή οδό της πήξης. Χρειάζεται την παρουσία του παράγοντα VII μαζί με τους παράγοντες που εξαρτώνται από την Βιταμίνη K, την προθρομβίνη και τον παράγοντα X. |
| 4. χρόνος θρομβίνης | γίνεται με προσθήκη θρομβίνης στο πλάσμα. Ο χρόνος είναι 12-20 sec. | Μετρά την αντίδραση θρομβίνης και ινωδογόνου. Επηρεάζεται από την έλλειψη ινωδογόνου. |
| 5. χρόνος πήξης | γίνεται με συλλογή αίματος σε ένα καθαρό δοκιμαστικό σωληνάριο και κλίση του κατά 90 μοίρες κάθε 30 sec ώσπου να πήξει. Φυσιολογικά διαρκεί 5-8 min. Προσδιορίζει τη χρονική διάρκεια της πήξης. | |

Ο PT και ο PTT αποτελούν τους πιο ευαίσθητους παράγοντες. Ο PT δείχνει διαταραχές της εξωγενούς οδού και ο PTT της ενδογενούς. Είναι επηρεασμένοι στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ενώ είναι φυσιολογικοί στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.

Σε μερικές περιπτώσεις μετράται ο παράγων VIII με τη μέθοδο πήξης, η πρωτεΐνη του VIII με ηλεκτροανοσοδιάχυση και ο παράγοντας von-Willebrand με τη μέθοδο της ριστοστατίνης.



Πίνακας 3. Επίκτητες βλάβες πήξεως και εργαστηριακά ευρήματα

επίκτητη διαταραχή

εργαστηριακά ευρήματα

| | <u>PTT</u> | <u>PT</u> | <u>χρόνος θρομβίνης</u> | <u>παράγοντες πήξης</u> |
|------------------------------------|------------|-----------|-------------------------|--|
| έλλειψη βιταμίνης K | + | + | N | II, VII, IX, X μειωμένοι |
| ηπατοπάθεια | + | + | N | II, VIII, IX, X μειωμένοι |
| αντιπηκτικά | + | N ή + | N | ποικίλλουν |
| ενδοαγγειακή πήξη και ινωδόλυση | + | + | + | I μειωμένος, παράγωγα διάσπασης ινικής, σπασμένα ερυθρά |

(+ : αυξημένος, N : φυσιολογικός)

ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Δοκιμασίες λειτουργίας αιμοπεταλίων Εάν ο χρόνος ροής είναι παρατεταμένος και ο χρόνος πήξης φυσιολογικός, απαιτείται περαιτέρω μελέτη των αιμοπεταλίων. Πρέπει να αποκλεισθεί πρόσφατη λήψη ασπιρίνης, όπως επίσης η λήψη διάφορων ουσιών που επηρεάζουν την πήξη.

Πρέπει να γίνεται δοκιμασία συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με ριστοστατίνη. Ανευρίσκεται ανεπαρκής συσσώρευση στην νόσο του von-Willebrand και στο σύνδρομο Bernard-Soulier.

Αντισώματα κατά αιμοπεταλίων Η ανεύρεση των αντισωμάτων κατά των αιμοπεταλίων που χαρακτηρίζει την ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα είναι πολλές φορές δύσκολη. Συχνά υπάρχουν ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα.



ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

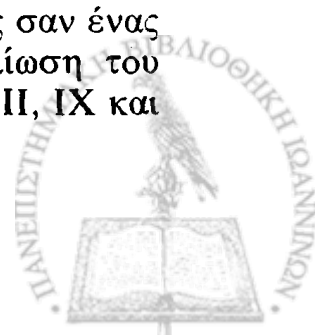
Η ηπαρίνη που κυκλοφορεί στο εμπόριο είναι ένα μείγμα γλυκοζαμινών διαφόρων μοριακών βαρών. Ένα μικρό κλάσμα των σκευασμάτων αυτών είναι αυτό που έχει την ενεργό αντιπηκτική δράση. Η πρόσφατη εξέλιξη ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους υπόσχεται πιο αποτελεσματική αντιπηκτική δράση σε συνδυασμό με λιγότερες παρενέργειες. Όπως περιγράφηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, η ηπαρίνη ενώνεται με την αντιθρομβίνη III προάγοντας αλλαγές στο μόριο της αντιθρομβίνης III, οι οποίες επιταχύνουν την ικανότητά της να αδρανοποιεί τη θρομβίνη, όπως επίσης και άλλες πρωτεάσες του "καταρράκτη" της πήξης. Εκτός από το πρόβλημα της αιμορραγικής διάθεσης, δύο άλλα προβλήματα είναι η οστεοπόρωση και η θρομβοκυττοπενία.

Η οστεοπόρωση αναπτύσσεται με τρόπο αθροιστικό. Υποκλινική απώλεια οστικής μάζας παρατηρείται σπάνια σε δόσεις μικρότερες από αυτές που αντιστοιχούν σε θεραπεία 6 μηνών.

Ακόμα και αν παρατηρούμε μία ήπια μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο 15% των ασθενών που χρησιμοποιούν ηπαρίνη, η σοβαρή ιδιοσυγκρασιακή θρομβοκυττοπενία που σχετίζεται με την ηπαρίνη, παρατηρείται σπάνια. Αυτή παρατηρείται χαρακτηριστικά 7-10 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί και νωρίτερα σε άτομα που έχουν χρησιμοποιήσει το φάρμακο στο παρελθόν. Το φαινόμενο δεν είναι δόσοεξαρτώμενο και ακόμα και υποδόρια χρήση χαμηλής δόσης ηπαρίνης ή ενδοφλέβια έγχυση αυτής μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή θρομβοκυττοπενία. Η θρομβοκυττοπενία στην περίπτωση αυτή είναι ανοσολογικής αρχής και εμπλέκει ένα IgG αντίσωμα που αναγκάζει τα αντισώματα να αθροιστούν. Η άθροιση αυτή των αιμοπεταλίων in vivo οδηγεί στη δημιουργία ενός διάχυτου θρόμβου με κλινικές θρομβωτικές επιπλοκές. Τα ηπαρινοεξαρτώμενα αντισώματα μπορεί ακόμα να κατευθυνθούν στα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου, συνεισφέροντας έτσι στα θρομβωτικά επεισόδια που μπορεί να παρατηρηθούν.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ηπαρίνης στο πλάσμα είναι μόνο 1 με 2 ώρες και για το λόγο αυτό σπάνια χρειάζεται να χορηγηθεί θειική πρωταμίνη, η οποία είναι το αντίδοτο της ηπαρίνης. Αν παρατηρηθεί σοβαρή αιμορραγία, η θειική πρωταμίνη μπορεί σχεδόν στιγμιαία να εξουδετερώσει την δράση της ηπαρίνης. Η πρωταμίνη θα πρέπει να εγχυθεί αργά για να προληφθεί το ενδεχόμενο της υπότασης, ενώ μέριμνα θα πρέπει να ληφθεί για το ενδεχόμενο αναφυλακτικών φαινομένων.

Η ουαρφαρίνη ασκεί την αντιπηκτική της δράση ενεργώντας σαν ένας ανταγωνιστής της βιταμίνης K που αναστέλει την γ-καρβοξυλίωση του υπολειμμάτων γλουταμινικού οξέος στους παράγοντες πήξης II, VII, IX και



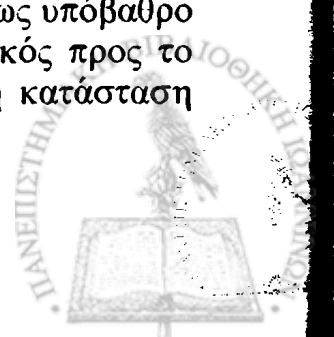
X. Απουσία αυτού του βιοχημικού αυτού βήματος στη διαμόρφωση των μορίων, οι πρωτεΐνες αυτές είναι ανίκανες να συνδέσουν τις αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες των κυττάρων με γέφυρες ασβεστίου και έτσι εμποδίζεται η παραγωγή της θρομβίνης. *Επειδή ο παράγοντας VII, ο μοναδικός παράγοντας πήξης στην εξωγενή οδό, έχει τον μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής από όλους τους εξαρτούμενους από την βιταμίνη K παράγοντες, ο χρόνος προθρομβίνης είναι πιο ευαίσθητος από το χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης, όταν καταγράφουμε τα αντιπηκτικά αποτελέσματα της χρήσης της ουαρφαρίνης.*

Η δράση της ουαρφαρίνης μπορεί να ανασταλεί για αρκετές ώρες με την υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης K. Πρέπει να τονισθεί ότι, η χορήγηση της βιταμίνης K οδηγεί σε μία παροδική κατάσταση αντίστασης στην ουαρφαρίνη.

Η κατάσταση αυτή είναι ανεπιθύμητη σε ασθενείς που έχουν ανάγκη μακρόχρονης θεραπείας με ουαρφαρίνη και στους οποίους θα πρέπει να ελαχιστοποιηθούν οι διακοπές της αντιπηκτικής θεραπείας. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, το οποίο περιέχει όλους τους παράγοντες της πήξης, αντιστρέφει τη δράση της ουαρφαρίνης άμεσα και δεν οδηγεί σε μη αντιστρεπτές καταστάσεις.

ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΑ

Οι ποικίλοι θρομβολυτικοί παράγοντες που είναι διαθέσιμοι στην κλινική χρήση, δρουν με διάφορους μηχανισμούς για να διασπάσουν το πλασμινογόνο στο ενεργό λυτικό ένζυμο πλασμίνη. *Η ουροκινάση ενεργοποιεί άμεσα το πλασμινογόνο. Η στρεπτοκινάση συμπλέκεται με το πλασμινογόνο μετατρέποντάς το σε έναν ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Η δράση της ουροκινάσης και του πλασμινογόνου δεν μπορεί να διαχωρίσει το ινώδες στους θρόμβους και το ινωδογόνο του πλάσματος. Αρα συμπεραίνουμε πως δεν μπορεί να χαρακτηριστεί κάποιος από τους θρομβολυτικούς αυτούς παράγοντες ως ειδικός προς το ινώδες. Ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου ιστικού τύπου (tPA) σχηματίζει ένα τριαδικό σύμπλεγμα με το πλασμινογόνο και το ινώδες, κατευθύνοντας το σχηματισμό της πλασμίνης στην εντοπισμένη περιοχή της επιφάνειας του ινώδους. Η προουροκινάση ή ουροκινάση μονής αλύσου, ομοίως θεωρείται πως είναι ειδική προς το ινώδες, πιθανά λόγω της ινωδοεξαρτώμενης εξουδετέρωσης ενός αναστολέα της προουροκινάσης. Το σύμπλεγμα πλασμινογόνου - ενεργοποιητή της στρεπτοκινάσης (APSAC: acylated plasminogen - streptocinase activator complex), σχεδιάστηκε για να συνδέεται με το ινώδες και να προάγει τη δραστηριότητα της πλασμίνης στην επιφάνεια του ινώδους, όταν συμβαίνει η αυτόματη αποακυλοποίηση (deacylation). Παρά το θεωρητικό όμως υπόβαθρο των νεωτέρων αυτών παραγόντων, κανένας τους δεν είναι ειδικός προς το ινώδες και έτσι η χορήγησή τους οδηγεί σε μία συστηματική κατάσταση*



μειωμένης πηκτικότητας παρόμοια με αυτήν της στρεπτοκινάσης και της ουροκινάσης.

Σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της χρήσης όλων των θρομβολυτικών παραγόντων. Η περιορισμένη ειδικότητα προς το ινώδες μερικών από τους παράγοντες αυτούς, δε σημαίνει πως έχουν μικρότερη πιθανότητα να προκαλέσουν αιμορραγία. Ακόμα κι αν οι νεώτεροι παράγοντες, που προκαλούν μία λιγότερο εμφανή κατάσταση μειωμένης πηκτικότητας, δεν είναι σε θέση να διαχωρίσουν το ινώδες ενός παθολογικού θρόμβου, κατά του οποίου θα έπρεπε να στρέφονται αποκλειστικά, και το ινώδες ουσιωδών αιμοστατικών θρόμβων που σχηματίζονται σε περιοχές αγγειακού τραυματισμού, η διάσπαση των οποίων οδηγεί σε αιμορραγία. Τελευταία φαίνεται πως οι παρενέργειες στον αιμοστατικό μηχανισμό της χρήσης των θρομβολυτικών παραγόντων δεν περιορίζονται στη δράση του ινώδους και του ινωδογόνου, αλλά επεκτείνονται και στη δράση στους παράγοντες πήξης V και VIII, στα αιμοπετάλια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

Πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στην προφύλαξη από κάποιες μορφές αρτηριοπάθειας, όπως των στεφανιαίων και των εγκεφαλικών αρτηριών. Η ασπιρίνη ακετυλιώνει μη αντιστρεπτά και αναστέλει τη δράση του ενζύμου κυκλοοξυγενάση, που απαιτείται για τη σύνθεση της θρομβοξάνης A₂ από το αραχιδονικό οξύ της μεμβράνης των αιμοπεταλίων. Μία δόση ασπιρίνης 80mg ή λιγότερο είναι αρκετή για να εμποδίσει τη σύνθεση της θρομβοξάνης A₂ από όλα τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια. Επειδή τα αιμοπετάλια δεν μπορούν να επανασυνθέσουν καινούριο ένζυμο, η δράση αυτή διατηρείται για τον εναπομείναντα χρόνο ζωής του αιμοπεταλίου στην κυκλοφορία. Για το λόγο αυτόν, ο χρόνος ροής παραμένει επηρεασμένος για αρκετές ημέρες μετά την χορήγηση μίας και μοναδικής δόσης ασπιρίνης. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και η σουλφινοπυραζόνη, είναι αναστρέψιμοι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης και τα κλινικά αποτελέσματά τους στην αιμόσταση διαρκούν για μερικές μόνο ώρες. Τα ω-3 λιπαρά οξέα (omega 3 fatty acids), συστατικά ιχθυελαίων, εμποδίζουν την παραγωγή της θρομβοξάνης A₂ από τα αιμοπετάλια, ανταγωνιζόμενα το αραχιδονικό οξύ για την κυκλοοξυγενάση και οδηγούν στη σύνθεση της μεταβολικά ανενεργής θρομβοξάνης A₃. Η τικλοπιδίνη είναι ένας πρόσφατα παρουσιαζόμενος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της εγκεφαλικής ισχαιμίας. Το φάρμακο αυτό, ασκεί την ανασταλτική του δράση στα αιμοπετάλια περιορίζοντας τη γενικότερη ευαισθησία τους σε όλα τα ερεθίσματα.



ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

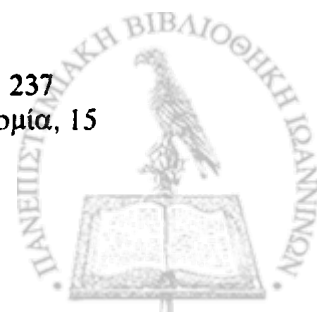
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ



Ευρετήριο ελληνικών όρων

A

- αδένας του Virchow, 17
 AZT See ζιδοβουδίνη
 αιματοκρίτης, 19; 24; 25; 45; 46
 αιμολυτικές αναιμίες, 65
 αιτιολογική ταξινόμηση, 70
 από ανοσολογικά αίτια, 83
 από θερμά αντισώματα, 84
 απο μηχανική καταστροφή ερυθρών,
 86
 από τοξική δράση στα ερυθρά, 87
 από φάρμακα, 83
 από ψυχρά αντισώματα, 85
 εργαστηριακά ευρήματα, 66
 κλινικές εκδηλώσεις, 66
 παθολογία, 65
 αιμοπεταλιοαφαίρεση, 122; 128
 αιμοποίηση, 7
 αιμορραγική διάθεση
 διαφορική διάγνωση, 231
 αιμορροφιλία, 210
 αιμορροφιλία C, 213
 αιμορροφιλία A, 211
 αιμορροφιλία B, 212
 αιμοσιδηρίνη, 33; 66; 67; 104
 αιμόσταση
 κοινές δοκιμασίες, 233
 φυσιολογία, 201
 αιμοσφαιρίνη
 διαταραχές, 90
 σύνθεση, 90
 ασταθείς, 108
 με αυξημένη συγγένεια για το
 οξύγονο, 109
 με χαμηλή συγγένεια για το οξύγονο,
 109
 αιμοσφαιρίνη Barts, 101
 αιμοσφαιρίνη F, 90
 αιμοσφαιρίνη S, 92
 αιμοσφαιρίνη A, 90
 αιμοσφαιρίνη A2, 90
 αιμοσφαιρίνη H, 101
 αιμοσφαιρίνη M, 110
 αιμοσφαιρινοπάθεια SC, 92
 αιμοσφαιρινοπάθεια SD, 92
 αιμοσφαιρινουρία, 56; 58; 66; 67; 70; 79;
 80; 82; 84; 85; 86; 87; 88; 89
 αιμοχρωμάτωση, 34; 103; 104
 αληθής πολυερυθραιμία, 112; 118
 αλκαλική φωσφατάση λευκών, 112; 114;
 115; 119; 120; 122; 125; 131
 αλκοολική ηπατοπάθεια, 53
 αμυλοείδωση, 178; 188
 αναιμία, 24
 αιτιολογική προσέγγιση, 25
 απλαστική, 54
 εργαστηριακή εκτίμηση, 26
 μακροκυτταρική, 41
 μεγαλοβλαστική, 42
 Fanconi, 54; 59
 αιμολυτικές, 65
 ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική, 93
 σε ενδοκρινολογικές διαταραχές, 52
 σε ηπατοπάθειες, 53
 σε ουραιμία, 51
 χρονίας νόσου, 50
 αναποτελεσματική ερυθροποίηση, 46; 52;
 69; 102; 103
 ανδρογόνα
 και απλαστική αναιμία, 55; 61; 89
 στην ιδιοπαθή μυελοϊνώση, 125
 ανεπάρκεια G6PD, 73
 γενετική, 75
 και φάρμακα, 79
 και φυσική επιλογή, 78
 παθολογία, 73
 ανεπάρκεια της GPIa, 206
 ανθεκτική αναιμία, 133
 ανισοκυττάρωση, 20; 27; 28; 37; 45; 54; 86;
 104; 131
 αντιαιμοπεταλιακά, 237
 αντίδραση Coombs, 72; 83; 85
 αντιθρομβίνη III, 213; 235
 αντιθυμοκυτταρικός ορός, 61
 αντιπηκτικά, 227; 235
 αντιπηκτικό του λύκου, 216
 απλασία της ερυθράς σειράς, 54; 62; 63
 απλαστική αναιμία, 54
 απλότυπος, 192
 αποφρακτική λευχαιμία. See
 μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
 απτοσφαιρίνη, 46; 65; 67
 απώλεια αίματος, 25; 31; 35
 απώλεια βάρους, 11
 αραχιδονικό οξύ, 237
 ασπιρίνη, 123; 129; 212; 234; 237
 άτυπη γαγγραινώδης πυοδερμία, 15



αυξητικοί παράγοντες, 7; 8
 αφαιμάξεις
 στην πρωτοπαθή ερυθροκυττάρωση,
 122; 123

B

β₂ μικροσφαιρίνη, 167; 184; 185
 βασεόφιλη στίξη, 28; 130
 βασεοφιλία, 114; 117; 131
 βιταμίνη D3, 142
 βιταμίνη B12
 βιταμίνη B12, 42
 βιοχημεία και μεταβολισμός, 42
 διάγνωση της ανεπάρκειας, 47
 έλλειψη, 215
 παθογένεια της ανεπάρκειας, 43
 στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία, 114
 βιταμίνη K, 202; 208; 214; 225; 228; 236

Γ

γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), 66; 67;
 97
 γεωφαγία, 13
 γλουταθειόνη, 74
 γλυκουρονική τρανσφεράση, 15

Δ

δακρυοκύτταρα, 28; 64; 104; 124
 δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, 53; 63
 δακτύλιος Waldayer, 165
 δείκτης θυμιδίνης, 185
 δερματομυοσίτιδα, 16
 δεσφεριοξαμίνη, 61; 82; 106
 δηλητηρίαση με μόλυβδο, 17; 27; 31; 38
 διαίτα "tea-and-toasters", 44
 διαστροφή της όρεξης, 13
 διαταραχές της γλυκόλυσης, 70
 διαταραχές των πλασματοκυττάρων, 178
 διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, 220
 αίτια, 221
 δικτυοερυθροκυτταρική κρίση, 39
 αίτια, 68
 δίμορφη εικόνα. See διμορφισμός
 διμορφισμός, 131
 διπυριδαμόλη
 στην ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση, 129
 δισμουτάση, 73
 δρεπανοκύτταρα, 28
 δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα, 92

δρεπανοκυτταρική αναιμία, 94
 επώδυνες κρίσεις, 94
 κλινικές εκδηλώσεις, 94
 δρυφάδες, 16
 δυσπρωτεϊναιμίες
 και αιμορραγική διάθεση, 227

E

ε-αμινοκαπροϊκό οξύ, 98
 ελλειπτοκύτταρα, 28
 ελονοσία, 78; 87
 εμβρυϊκός ύδρωπας, 101
 ενδοαγγειακή αιμόλυση, 65; 67; 74; 88
 ενδογενής οδός της πήξης, 203
 ενδογενής παράγοντας βιταμίνης B12, 42;
 43
 ενδομυελική αιμόλυση, 46
 ενεργοποιητής του πλασμινογόνου
 ιστικού τύπου (tPA), 236
 εξωαγγειακή αιμόλυση, 65; 67; 71
 εξωγενής οδός της πήξης, 204
 εξωμυελική αιμοποίηση, 71; 103; 113; 124;
 126
 έπαρμα M, 178; 182; 188
 ερυθροδερμία, 16
 ερυθροκυττάρωση, 14; 15; 41
 δευτεροπαθής, 120
 σχετική, 122
 ερυθρολευχαιμία, 149
 ερυθροποιητίνη, 7; 51; 52; 60; 61; 62; 99;
 106; 109; 118; 121; 125; 140

Z

ζιδοβουδίνη, 27

H

ηπαρίνη, 213
 θεραπεία με, 228
 ηπατομεγαλία, 18
 ηωσινοφιλία, 161; 190
 ηωσινοφιλική περιτονίτιδα, 56

Θ

θαλασσαιμία α, 101
 θαλασσαιμία β, 102
 θαλασσαιμίες, 101
 ελάσσων (ετερόζυγη), 102
 ενδιάμεση, 103



θεραπεία, 105
 μείζων, 103
 ομόζυγη. See νόσος του Cooley
 θρομβίνη, 202
 θρομβοκυττάρωση
 δευτεροπαθής, 127
 ιδιοπαθής. See ιδιοπαθής
 θρομβοκυττάρωση
 θρομβολυτικά, 236
 θρομβομοντουλίνη, 207; 214
 θρομβοξάνη, 206; 226; 237
 θρομβοφιλία, 210; 213
 θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, 223
 θύμος, 5
 θύμωμα, 62

I

ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση, 112; 127
 ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, 217
 ιδιοπαθής μυελοϊνωση, 112; 124
 ίκτερος, 15
 ινική, 202; 203; 204; 208; 209; 211; 220;
 222; 225; 227; 229; 232; 234; 235; 236
 ιντερφερόνη-α, 115; 116; 117; 126; 129;
 172; 177; 186
 ανεπιθύμητες ενέργειες, 116
 ινωδογόνο, 202; 203; 204; 207; 208; 220;
 221; 222; 225; 229; 232; 233; 236; 237
 ινωδογονόλυση, 232
 ινωδόλυση, 208
 ινωδολυτικά, 229
 ιός HTLV-1, 145
 ιστική θρομβοπλαστίνη, 202; 204
 ιστικός ενεργοποιητής του
 πλασμινογόνου (tPA), 208

K

κακοήθης αναιμία, 31; 44; 45
 καλλιέργειες μυελού
 στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, 134
 καρυορηξία, 131
 κηλίδες café-au-lait, 54
 κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση, 70
 κληρονομική κυκλική ουδετεροπενία, 11
 κληρονομική στοματοκυττάρωση, 70
 κληρονομική σφαιροκυττάρωση, 71
 κοιλονυχία, 16; 37
 κρυσυγκολλητίνες, 85
 κυανοκοβαλαμίνη, 42
 κυκλοοξυγενάση
 του αραχιδονικού οξέος, 206; 237

κυτόχρωμα b₅, 110
 κυτοχρώματα, 32
 κύτταρα Pelger-Huet, 63
 κύτταρο Reed-Sternberg (R-S), 161

Λ

λεμονόχρους χροιά του δέρματος, 46
 λεμφαδένες, 4
 λεμφώματα, 157
 χαρακτηριστικά, 157
 λευκοερυθροβλαστική αντίδραση, 28; 125
 λευχαιμία από T κύτταρα, 176
 λευχαιμία από τριχοτά κύτταρα, 177

M

μάζα των ερυθροκυττάρων, 118
 και πρωτοπαθής ερυθροκυττάρωση,
 119
 μαζική μετάγγιση
 και αιμορραγική διάθεση, 229
 μακροκυττάρωση, 131
 μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom, 189
 μεγακαρυοβλάστες, 131
 μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία, 149
 μεγαλοβλαστική αναιμία, 41
 θεραπεία, 48
 μεθαιμοσφαιριναιμία, 110
 μεθαιμοσφαιρίνη, 66; 74
 μεθυλμαλονικό οξύ, 48
 μεσογειακό λέμφωμα, 191
 μεταμόσχευση μυελού των οστών, 56; 60;
 61; 62; 105; 106; 115; 116; 139; 140; 152;
 153; 171; 172; 192
 ενδείξεις, 192
 και αυξητικοί παράγοντες, 193
 και λοιμώξεις, 197
 και σύστημα HLA, 192
 τύποι, 192
 μεταμυελοκύτταρα, 124
 μη Hodgkin λέμφωμα, 165
 και AIDS, 165
 ταξινόμηση, 168
 χημειοθεραπευτικά σχήματα, 172
 μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική
 αναιμία, 52
 μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, 92
 μικρομεγακαρυοκύτταρα, 131
 μονοκυτταρική ΟΜΛ, 149
 μορφολογικές ανωμαλίες, 131
 μπουσουλφάνη, 116



μυελοβλάστες, 124; 149; 153
 μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, 63; 130
 διαφοροποιητές, 141
 εργαστηριακά ευρήματα, 135
 μορφολογικές ανωμαλίες, 131
 προγνωστικοί παράγοντες, 138
 ταξινόμηση κατά FAB, 133
 μυελοϊνωση, 12; 27; 30; 31
 μυελομονοκυτταρική ΟΜΛ, 149
 μυελός των οστών, 3
 μυελούπεροξειδάση, 131; 150
 μυελούπερπλαστικά νοσήματα, 112
 μυελόφθοση, 27; 28; 31; 68
 μυελοφθισική αναιμία, 64
 μυοσφαιρίνη, 32; 33

N

νεογνικός ίκτερος, 69; 80; 82
 νόσοι από βαριές αλύσους, 190
 νόσος απόφραξης των ηπατικών αγγείων, 196
 νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή, 195
 νόσος του Addison, 52
 νόσος του Christmas. See αιμορροφιλία Β
 νόσος του Cooley, 102
 νόσος του Gaucher, 64; 114
 νόσος του von Willebrand, 35; 206; 211
 νόσος του Wilson, 87
 νόσος του Hodgkin, 159
 β συμπτωματολογία, 161
 επιδημιολογία, 159
 ιστολογικός τύπος, 162
 σταδιοποίηση Ann Arbor, 162
 ταξινόμηση κατά Rye, 162
 νόσος των Niemann-Rick, 64
 νυκτερινή παροξυσμική
 αιμοσφαιρινουρία, 66; 67; 70; 88; 114;
 136

O

ογκογονίδιο Abelson, 113
 ογκογονίδιο c-myc, 165
 οδος της μονοφωσφορικής εξόζης, 73
 ομοκυστεΐνη, 43; 47; 48
 και αθηροσκληρήνωση, 47
 οξείες λευχαιμίες, 143
 διαταραχές από τα χρωμοσώματα, 146
 διφαινοτυπική, 143
 και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, 147
 και διήθηση των μηνίγγων, 147
 και ογκογονίδια, 145

λεμφοβλαστική, 143
 μυελογενής, 143
 ταξινόμηση λεμφοβλαστικής, 148
 ταξινόμηση μυελογενούς, 148
 ύφεση μερική - πλήρης, 152
 όξινη φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό
 οξύ, 177
 οστεοπέτρωση, 64
 ουαρφαρίνη, 228; 235; 236
 ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, 223
 ουροκινάση, 208; 209; 229; 236
 ουροχολινογόνο, 65; 66; 67

Π

παγοφαγία, 13
 παράγοντας Fitzgerald, 202
 παράγοντας Fletcher. See
 προκαλλικρεΐνη
 παράγοντας Hageman, 202
 παράγοντας Stewart, 202
 παράγοντες πήξης, 202
 παρανεοπλασματικές δερματοπάθειες, 16
 παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία στο
 ψύχος, 86
 πετέχεια, 16
 πήξη του αίματος, 201
 πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες. See
 διαταραχές των πλασματοκυττάρων
 πλασματοκυτταρική λευχαιμία, 186; 188
 πλασματοκύττωμα, 180; 183; 186; 188
 πλασμινολυτικό, 208
 πληθώρα, 16
 ποικιλοκυττάρωση, 27; 28; 37; 104; 124;
 131
 πολλαπλό μνέλωμα, 178
 ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων, 183
 ιντερλευκίνη 6, 180
 και αιμορραγική διάθεση, 181
 και αναιμία, 181
 και ερυθροποιητίνη, 187
 και λοιμώξεις, 181
 και νεφρικές διαταραχές, 181
 και υπερασβεστιαμία, 187
 κριτήρια διάγνωσης, 183
 οστικές βλάβες, 180
 σταδιοποίηση, 184
 τύποι, 187
 πολυερυθραιμία, 109; 112; 118; 120; 143
 πολυχρωματοφιλία, 28
 πορφύρα, 16; 28; 31
 προκαλλικρεΐνη, 202; 203; 232
 προκονβερτίνη, 202



προλεμφοκυτταρική λευχαιμία, 176
 προλευχαιμία. See μυελοδυσπλαστικά
 σύνδρομα
 προμονοκύτταρα, 131; 133; 148; 149
 προμυελοκύτταρα, 114; 117; 124; 149
 προσταγλανδίνες, 207
 προστακυκλίνη, 207; 208; 216; 224; 226
 πρωταμίνη θευκή, 228; 235
 πρωτεΐνη 4.1, 71
 πρωτεΐνη Bence-Jones, 178
 πρωτεΐνη C, 203; 208; 214
 πρωτεΐνη DAF, 88
 πρωτεΐνη S, 208; 210; 214; 215
 πυρετός Pel-Ebstein, 11; 161
 πυρετός άγνωστης αιτιολογίας, 11; 60

P

ραδιενεργός ³²P, 122
 ρετινοϊκό οξύ, 142

Σ

σεροτονίνη
 και πήξη, 206
 σιδηροβλάστες, 131; 132; 133
 σιδηροβλαστική αναιμία, 27; 28; 38
 σιδηροδεδεσμευτική ικανότητα του
 πλάσματος, 32
 σιδηροπενική αναιμία
 αιτιολογία, 34
 εργαστηριακά ευρήματα, 37
 θεραπεία, 38
 μεταβολισμός του σιδήρου, 31
 σουλφινοπυραζόνη, 237
 σπεκτρίνη, 71
 σπλαχνική λειψμανίαση, 18
 σπλήνας, 6
 σπληνεκτομή, 108; 126; 127
 σπληνομεγαλία, 108; 112; 114; 115; 116;
 119; 123; 124; 126; 127; 128; 136; 156
 σπογγοειδής μυκητίαση, 171
 στοματοκύτταρα, 53
 στοχοκύτταρα, 28; 53; 101; 102; 104
 στρεπτοκινάση, 208; 223; 229; 236
 συγγενής αιμορραγική τηλαγγειεκτασία,
 215
 σύνδρομο Bartter, 121
 σύνδρομο Bernard-Soulier, 206; 234
 σύνδρομο Blackfan-Diamond, 62
 σύνδρομο Budd-Chiari, 89; 119
 σύνδρομο Crigler-Najjar (I,II), 69
 σύνδρομο Dubin-Johnson, 69

σύνδρομο Ehlers-Danlos, 215
 σύνδρομο Evans, 85
 σύνδρομο Gaisbock.. See
 ερυθροκυττάρωση σχετική
 σύνδρομο Gilbert, 15; 67; 69; 102
 σύνδρομο Leser-Trelat, 15
 σύνδρομο Plummer-Vinson, 36
 σύνδρομο Richter, 166; 173
 σύνδρομο Rotor, 69
 σύνδρομο Sezary, 171; 174
 σύνδρομο Sweet, 15
 σύνδρομο Zollinger-Ellison, 43
 σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας, 12
 σύνδρομο υπεργλοιότητας, 13; 180; 182;
 187
 συστηματικός ερυθματώδης λύκος, 56
 σφαιροκύτταρα, 28
 σφαιροκυττάρωση, 14; 16; 18; 27;
 σχιστοκύτταρα, 28
 σωμάτια Auer, 133; 147; 149
 σωμάτια Heinz, 6; 28; 65; 74; 101; 108; 109
 σωμάτια Howell-Jolly, 6; 28; 46; 131
 σωμάτια Pappenheimer, 6; 28

T

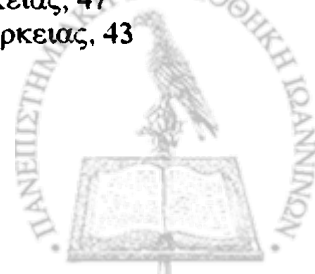
τικλοπιδίνη, 237
 τρανσκοβαλαμίνη, 42; 114
 τρανσφερρίνη, 32; 34; 37; 50; 51; 60; 65;
 105

Υ

υδροξουρία, 27; 41; 115; 116; 117; 122;
 126; 129; 141
 υπερδυναμική κυκλοφορία, 25
 υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, 73
 υπερσπληνισμός, 87; 88; 103; 104; 106; 166
 υπερτροφία των ούλων, 17
 υπερχολερυθριναιμία
 αίτια, 69
 υποχρωμία, 28; 37; 38; 52; 101; 104; 108;
 130

Φ

φαβισμός, 80
 φερριτίνη, 18; 21; 32; 33; 34; 37; 38; 50
 φυλλικό οξύ
 βιοχημεία και μεταβολισμός, 42
 διάγνωση της ανεπάρκειας, 47
 παθογένεια της ανεπάρκειας, 43



X

- χλωραμφενικόλη
 και απλαστική αναιμία, 55
 χολερυθρίνη
 μεταβολισμός, 65
 χολολιθίαση, 108
 χολολιθίαση, 66; 71; 99
 χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, 173
 και αυτοάνοση αιμόλυση, 174
 ταξινόμηση κατά Binet, 175
 ταξινόμηση κατά Rai, 175
 χρόνια μυελογενής λευχαιμία, 112
 χρόνια μυελογενής λευχαιμία, 112; 143
 χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία,
 130; 132; 133; 135; 136; 137; 138; 139;
 141
 χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, 231
 χρόνος προθρομβίνης, 231
 χρόνος ροής, 231
 χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας, 125
 χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας, 112; 113; 114;
 115; 116; 117; 132; 134
 χρώση nonspecific esterase, 150
 χρώση PAS, 131; 150
 χρώση Sudan Black, 150
 χρώση Oil Red O, 150
 χρώση όξινης φωσφοτάσης, 150

Ω

- ωτοσκλήρυνση, 12



Ευρετήριο αγγλικών όρων**B**

BSF-2. See ιντερλευκίνη 6
 Burkitt λέμφωμα, 148; 149; 165; 168; 169;
 172
 burst forming unit-erythroid, BFU-E, 121

C

CALLA ογκογονίδιο, 150
 CD59, 88

D

deoxycoformycine (Pentostatin), 177
 Donath- Landsteiner αντίσωμα, 86
 drinking syndrome, 12
 dry tap, 59; 64; 125; 177

E

Ebstein Barr ιός, 56; 57; 63; 159; 165; 169;
 170

F

fludarabine, 176

G

G-CSF, 7; 8; 60; 61; 140; 155; 193; 194
 GM-CSF, 7; 8; 60; 61; 134; 193; 194
 GVHD. See νόσος μοσχεύματος κατά
 ξένιστή

H

Ham test, 56; 89; 135
 Hemocult, 26; 35
 HIV ιός, 56; 57; 63; 166
 HTLV ιός, 165; 171; 174

I

IL-1, 50; 51; 95; 97

IL-3, 60; 61
 INF-α, 115; 116; 117; 126; 129
 ανεπιθύμητες ενέργειες, 116

M

MCH, 26
 MCHC, 26
 M-CSF, 7; 8
 MCV, 26
 MGUS, 185; 186

P

Parvo B19 ιός, 56; 63
 και απλαστική αναιμία, 60
 Parvo ιοί, 98
 picca syndrome, 13
 Prussian blue χρώση, 67
 pure red cell aplasia, 54

R

RDW, 26

S

Schilling test, 47
 soft gel θρεπτικά υλικά, 134

T

TIBC, 32
 TNF, 50; 180
 και αναιμία χρόνιας νόσου, 51

V

von Willebrand παράγων, 204; 207

2

2,3-DPG (διφωσφογλυκερικό οξύ), 91
 2-χλωροδεοξυαδενοσίνη (2CDA), 177





Τυπώθηκε στο Πανεπιστημιακό Τυπογραφείο
με δαπάνη του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ
Τυπογραφείο

Διανέμεται Δωρεάν στους φοιτητές.



ΕΚΤΥΠΩΣΗ
Τυπογραφείο
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΟΑΝΝΙΝΩΝ

