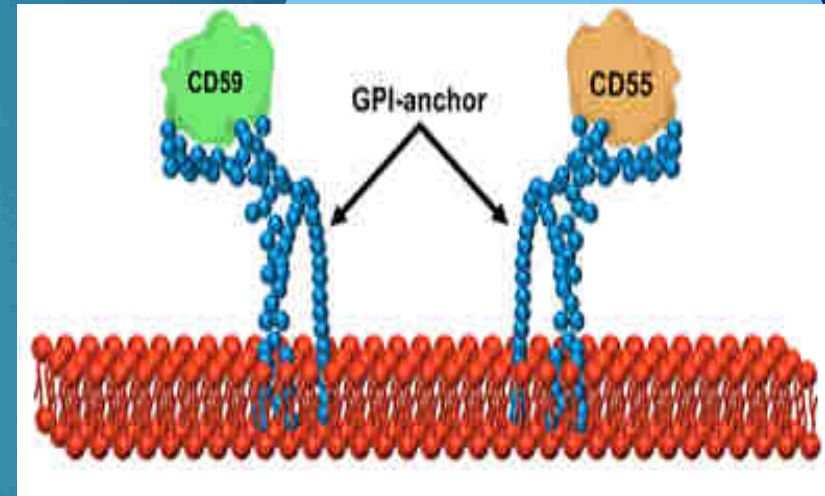
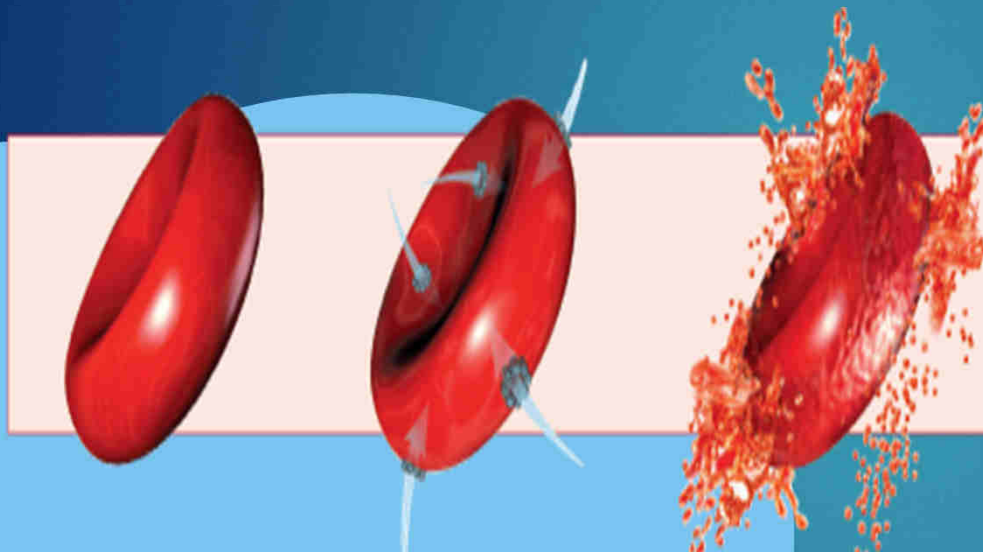


Νυκτερινή Παροξυσμική Αιμοσφαιρινουρία, επί εδάφους Μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου



Δρ. Νίκη Βυρίδη MD , Ph.D
Αιματολόγος
Κλινική Βυρίδη
Λέκτορας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Λευκωσίας
St. George's University

Παρουσίαση περιστατικού

2

- ▶ Ασθενής ηλικίας **39 ετών** προ διετίας προσήλθε με μη ειδικά συμπτώματα: αδυναμία καταβολή εύκολη κόπωση
- ▶ Από τον ενδελεχή εργαστηριακό έλεγχο σημειώνεται:
 - ▶ **Ήπια αναιμία Hb:11-12g/dl,**
 - ▶ **Ήπια λευκοπενία και ουδετεροπενία**
WBC: 3.000 – 3500 με ουδετερόφιλα γύρω στο 40%
 - ▶ **Μέτρια Θρομβοπενία: ΑΜΠ:80-90.000** χωρίς κλινικές αιμορραγικές εκδηλώσεις
- ▶ Μετά από παρακολούθηση ενός έτους λόγω σταδιακής επιδείνωσης υποβλήθηκε σε Μυελόγραμμα, οστεομυελική βιοψία και καρυότυπο και διαγνώστηκε **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ΜΔΣ με τριγραμμική δυσπλασία και τρισωμία 6** → ενδιάμεσου κινδύνου.
- ▶ Δεν υπεβλήθη σε ΑΜΜΟ λόγω μη ανεύρεσης συμβατού δότη

Προ μηνός μέσα σε διάστημα 30 ημερών εισήχθη στην κλινική 3 συνεχόμενες φορές με περίπου τα ίδια συμπτώματα :

- ▶ **Εμπύρετο**
- ▶ **Έντονη αδυναμία καταβολή και εύκολη κόπωση**
- ▶ **Έντονα συμπτώματα από το γαστρεντερικό**
- ▶ **Ενεργό αιμόλυση με σταδιακή πτώση της αιμοσφαιρίνης**

Ο ασθενής εισάγεται στην Πολυκλινική Υγεία με:

- ▶ εμπύρετο από 48/ ώρου
- ▶ Έντονο επιγαστρικό άλγος με περιοδική εμφάνιση
- ▶ Εμέτους και αδυναμία λήψης τροφής
- ▶ Αδυναμία καταβολή και σταδιακά επιδεινούμενη κόπωση

1^η εισαγωγή 28/9/16

5

- ▶ FBC: Hb:9.5g/dl, → 7,5g/dl
WBC:6,1 (N:70, L:23,M:7)
PLT: 125.000 → 90.000
- ▶ ESR:80

- ▶ Νεφρική λειτουργία : ΚΦ
- ▶ Ηπατικά ένζυμα και αμυλάση : ΚΦ

- ▶ CRP: 170 (up to 10)

- ▶ Ανάλυση ούρων : ΚΦ

- ▶ Bilirubin total: 3.2 mg/dl & Bilirubin indirect: 2.1mg/dl
- ▶ LDH: 4696 UI (normal up to 618)
- ▶ Coomb's test: negative
- ▶ Έλεγχος πήξης: ΚΦ

1^η εισαγωγή 28/9/16

6

▶ Ο απεικονιστικός έλεγχος:

- ▶ α/α Θώρακος: ΚΦ
- ▶ Υπερηχογράφημα κοιλίας: ήπια σπληνομεγαλία
- ▶ Γαστροσκόπηση: χωρίς παθολογία

▶ Ιολογικός έλεγχος αρνητικός:

- ▶ HIV
- ▶ Hepatitis B, C
- ▶ CMV, EBV
- ▶ Ουροκαλλιέργειες και αιμοκαλλιέργειες :αρνητικές
- ▶ Οριακά θετικά τα IgM για Μυκόπλασμα της Πνευμονίας



Αιμόλυση επί εδάφους Λοίμωξης από
Μυκόπλασμα της Πνευμονίας

2^η εισαγωγή 10/10/16

7

Μετά από έντονη άσκηση

- Εμπύρετο
- **έντονο κοιλιακό άλγος** με επίκεντρο το επιγάστριο και το ΔΕ υποχόνδριο με εμέτους και
- **Έντονη ωχρότητα** δέρματος και επιπεφυκότων

Αιμολυτική κρίση:

- ▶ Hb: **8,8g/dl** → **7,5g/dl**
- ▶ WBC: 8.300 (**N:88%**, L:10% M:2%) → **3.800**
- ▶ **ΑΜΠ:85000**
- ▶ Μεταβολισμός σιδήρου :ΚΦ
- ▶ Βιταμίνη B12, φυλικό: ΚΦ
- ▶ ↑ έμμεση χολερυθρίνη , LDH & ΔΕΚ
- ▶ Coombs αρνητική,
- ▶ ↓ απτοσφαιρίνης

2^η εισαγωγή 10/10/16

8

- ▶ Δείκτης φλεγμονής: CRP: 212,6 υψηλός
- ▶ Κολλαγονικός έλεγχος : αρνητικός
- ▶ Ανοσοσφαιρίνες : φυσιολογικές

- ▶ α/α Θώρακος: ΚΦ
- ▶ Αξονική κοιλίας: ήπια πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου και περιχολοκυστικό οίδημα

Έλεγχος για Οικογενή Μεσογειακό πυρετό
→ ετερόζυγος V726A (21/11/16)

Αλιθισιακή χολοκυστίτις και αιμολυτική κρίση
που χρήζει περαιτέρω αιματολογικής διερεύνησης

Συμπτώματα οξείας παγκρεατίτιδας και αναιμίας

- Απύρετος
- Έντονο κοιλιακό άλγος στο άνω ήμισυ της κοιλίας που ξεκινά 2 ημέρες πριν μετά από κατανάλωση λιπώδους γεύματος
- Έντονη ωχρότης & ίκτερος
- Κάτισχνος (απώλεια βάρους)
- Έμετοι

- ▶ ↑ αμυλάση αίματος και ούρων
- ▶ ↑ ηπατικά ένζυμα (ελαφρώς)
- ▶ ↑ δείκτη φλεγμονής CRP

- ▶ Hb: 7,5g/dl
- WBC:10.500 (N:92, L:6,M:2)
- PLT:70.000
- ESR:90
- ▶ ↑ έμμεση χολερυθρίνη,
- ▶ ↑ LDH και ΔΕΚ
- ▶ Coombs αρνητική,
- ▶ ↓ απτοσφαιρίνης
- ▶ αιμοσφαιρινουρία



Ενδαγγειακή
αιμόλυση

ΔΔ Αίτια ενδαγγειακής αιμόλυσης

10

- ▶ **Επίχρισμα Περιφερικού Αίματος** είναι καθοριστικής σημασίας για την ΔΔ
- ▶ Απουσία σχιστοκυττάρων → αποκλείει τη μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση: **ΘΘΠ, ΑΟΣ,**
- ▶ Απουσία άλλων χαρακτηριστικών ερυθρών π.χ. “bite cells, Heinz bodies” σε συνδυασμό με φυσιολογικό **G6PD** → αποκλείει την νόσο
- ▶ Δυσπλασία πολυμορφοπύρηνων και Θρομβοπενία μπορεί να ενταχθεί στα πλαίσια του ΜΔΣ του ασθενούς
- ▶ PT, APTT, D.Dimer, Fibrinogen : ΚΦ
Απουσία διαταραχών πήξης → αποκλείει **ΔΕΠ**

Κλώνος ΠΝΑ?

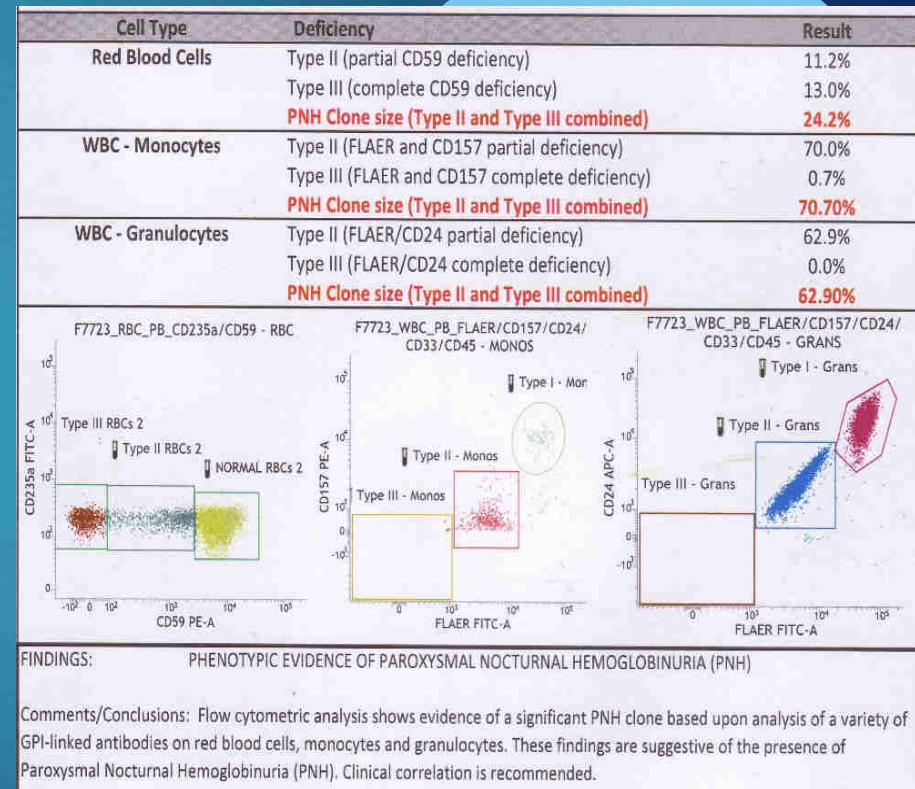
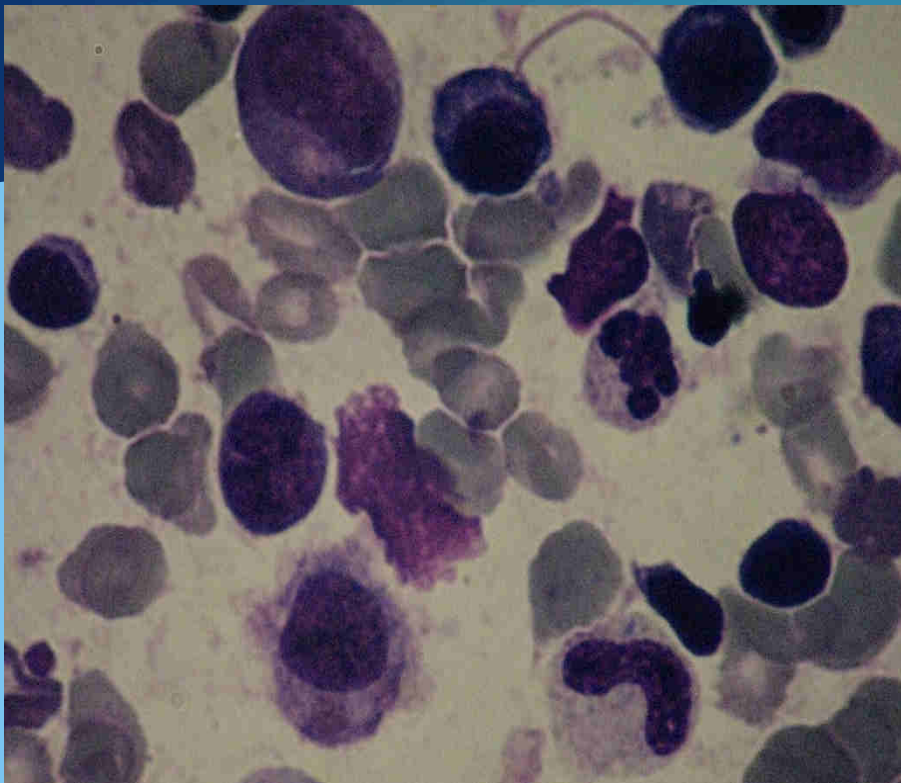


Μυελόγραμμα/Κυτταρομετρία

11

Μυελόγραμμα & οστεομελική
βιοψία ΜΔΣ χωρίς εξέλιξη

Κυτταρομετρία ροής:
Μεγάλος κλώνος ΠΝΑ

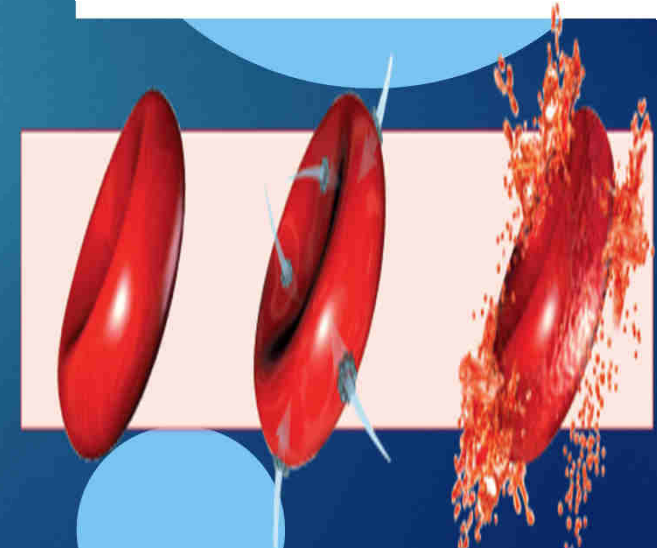
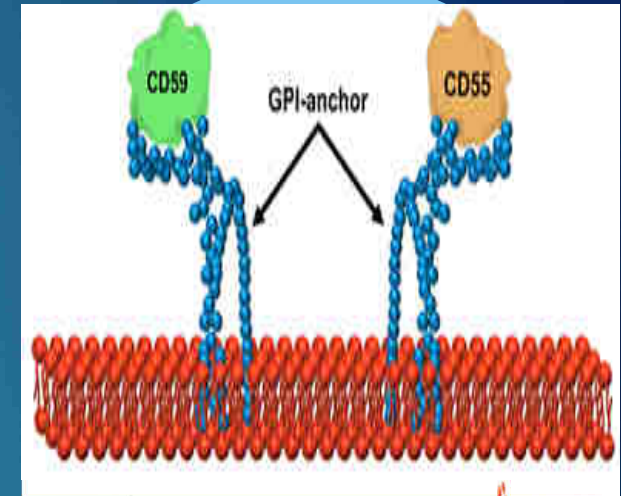


ΠΝΑ επί εδάφους Μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου

Νυχτερινή Παροξυσμική Αιμοσφαιρινουρία

12

- ▶ Είναι η μοναδική **αιμολυτική αναιμία** που οφείλεται σε **επίκτητη κλωνική διαταραχή** του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου
- ▶ Οφείλεται σε μετάλλαξη που οδηγεί σε **απουσία σύνθεσης** της πρωτεΐνης **GPI-anchor** που συνδέει τις προστατευτικές στην δράση του συμπληρώματος πρωτεΐνες της μεμβράνης **CD55** και **CD59**.
- ▶ Επί ελλείψεως των πρωτεϊνών αυτών το κύτταρο και ειδικά το **ερυθρό** είναι ευάλωτο στην **λυτική δράση του συμπληρώματος**
- ▶ Επειδή η διαταραχή **αφορά όλα τα κύτταρα** ερυθρά, λευκά και αιμοπετάλια εκτός από την **αιμολυτική αναιμία** συχνά συνοδεύεται με σοβαρές επιπλοκές όπως:
 - ▶ **θρομβωτικά επεισόδια** και
 - ▶ **απλαστική αναιμία**



Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία

13

ΠΝΑ σε 3 μορφές:

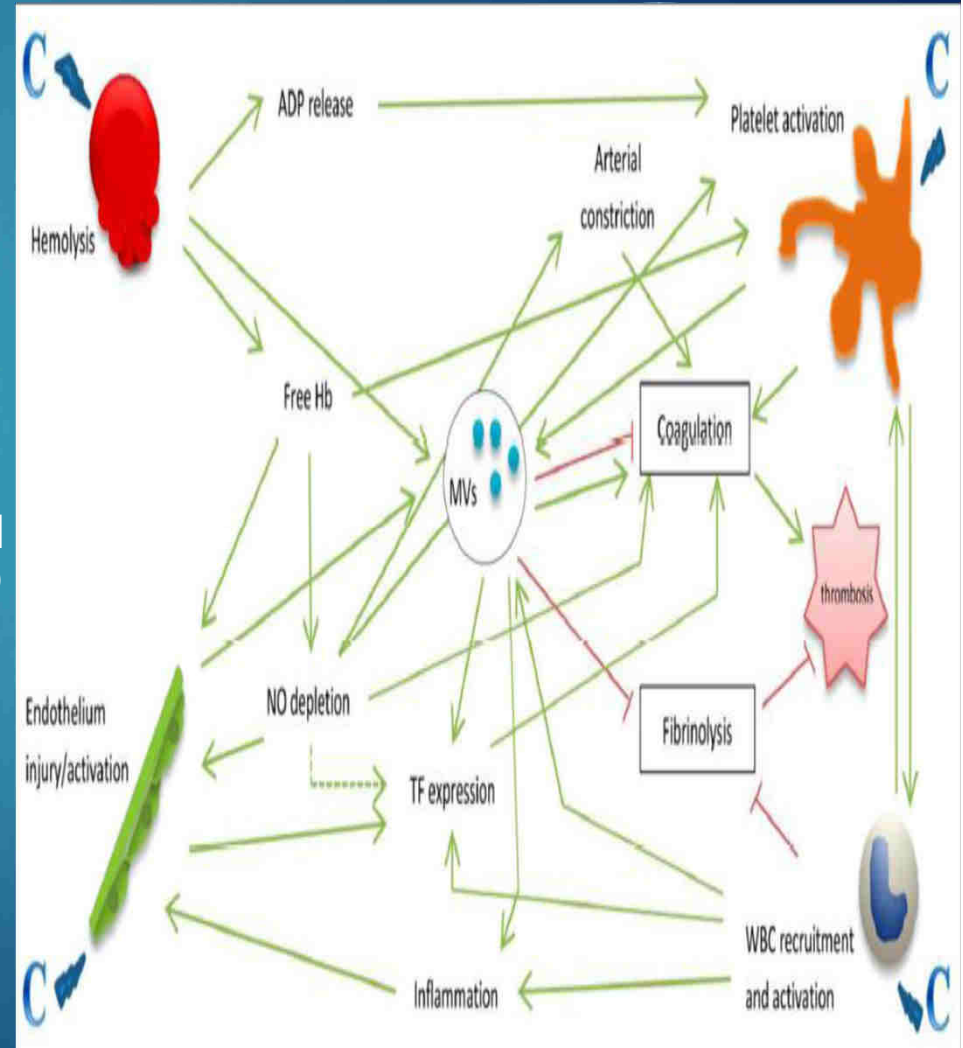
► Κλασσική ΠΝΑ

- ΠΝΑ που προηγείται ή έπεται ενός άλλου νοσήματος του μυελού, Μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου ή Απλαστικής αναιμίας.

► Υποκλινική ΠΝΑ

Παθογενετικός μηχανισμός

- Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη εξουδετερώνει το NO (Nitric Oxide/Endothelium Derived relaxing Factor), η εξάντληση του οποίου ευθύνεται για
 - αγγειοσύσπαση,
 - σπασμό οισοφάγου,
 - στυτική δυσλειτουργία,
 - κοιλιακό άλγος,
 - συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη θρόμβωση.



ΠΝΑ – Χαρακτηριστική Τριάδα

14



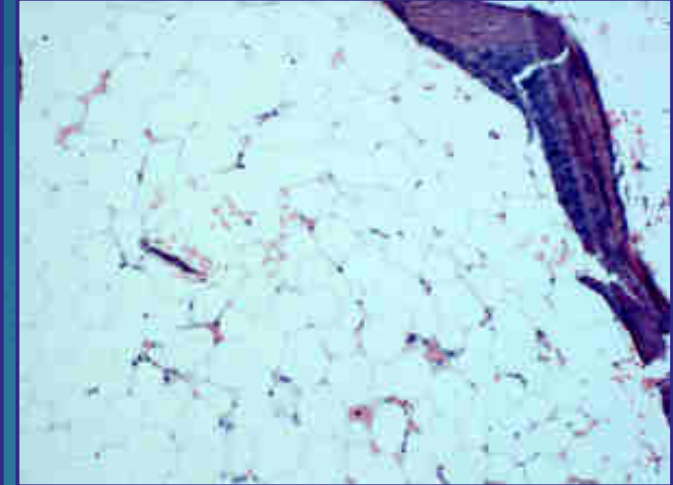
07:00 09:00 12:00 15:00 19:00

Haemolytic Anaemia
Haemoglobinuria

Ενδαγγειακή Αιμόλυση
& Θρόμβωση



Thrombosis
Budd-Chiari



Bone Marrow Failure
Aplastic Anaemia

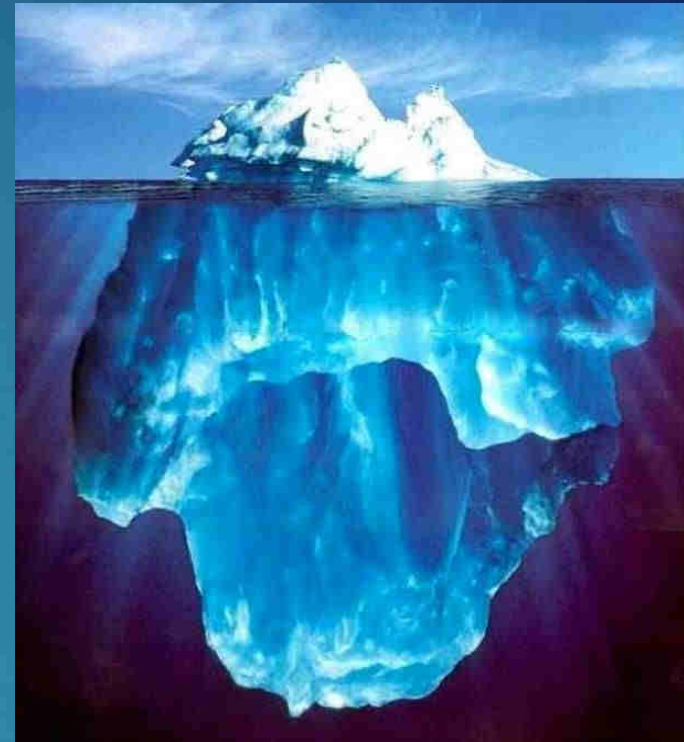
Απλαστική Αναιμία
& ΜΔΣ

- Δεν είναι παροξυσμική → Χρόνια αναιμία και ίκτερος
- Δεν είναι μόνο νυχτερινή → Η μείωση του ρυθμού της αναπνοής κατά τον ύπνο → ↓ pH
- Η αιμοσφαιρινουρία δεν είναι τόσο συχνή → στο 74% των ασθενών αρχικά δεν υπάρχει
- Αντίθετα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης

Συμπερασματικά

15

- ▶ **Η ΠΝΑ είναι ένα σπάνιο νόσημα αλλά πιο συχνό από ότι πιστεύουμε!**
- ▶ **Πρέπει να γίνεται ο έλεγχος για πιθανή ΠΝΑ στους ασθενείς υψηλού κινδύνου:**
 - ▶ Ανεξήγητη Coombs-αρνητική αιμολυτική αναιμία
 - ▶ Ανεξήγητη Αιμοσφαιρινουρία
 - ▶ Θρομβώσεις σε ασυνήθιστα σημεία
 - ▶ Απλαστική αναιμία /Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
 - ▶ Κυτταροπενίες που δεν μπορούν να ερμηνευθούν
- ▶ **Η ΠΝΑ είναι η κορυφή του παγόβουνου** αφού οι επιπλοκές που κρύβονται κάτω από αυτήν είναι πολύ σημαντικές και επικίνδυνες για τον ασθενή
- ▶ Υπάρχει σήμερα FDA- approved θεραπεία (**Eculizumab**) που προσφέρει σημαντική βελτίωση στους ασθενείς μειώνοντας:
 - ▶ τις αιμολυτικές κρίσεις
 - ▶ τα θρομβωτικά επεισόδια



- ▶ **Η έγκαιρη έναρξη Θεραπείας** είναι καθοριστικής σημασίας για την ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών μέχρι την **ΑΜΜΟ** η οποία αποτελεί και τη **ριζική** θεραπεία της νόσου

