



# Παιδιατρική Ι

## Ενότητα 15: Διαταραχές της αιμοποίησης

**Παρασκευή Παναγοπούλου**  
Λέκτορας Παιδιατρικής Α.Π.Θ.  
Τμήμα Ιατρικής



# Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



# Περίγραμμα

- ✓ Διαταραχές ερυθρών αιμοσφαιρίων
- ✓ Διαταραχές λευκών αιμοσφαιρίων
- ✓ Διαταραχές αιμοπεταλίων



# Διαταραχές αιμοποίησης

- Διαταραχές **ερυθρών** αιμοσφαιρίων
  - Αναιμία
    - Μειωμένη παραγωγή
    - Αιμόλυση
    - Απώλεια
  - Πολυερυθραιμία
- Διαταραχές **λευκών** αιμοσφαιρίων
  - Λευκοπενία
  - Λευκοκυττάρωση
- Διαταραχές **αιμοπεταλίων**
  - Θρομβοπενία
    - ΙΤΡ
    - Αλλο-ανοσοποίηση αιμοπεταλίων
    - Άλλα (ΔΕΠ, λοίμωξη, κακοήθεια, φάρμακα)
  - Θρομβοκυττάρωση



# ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ



# Αναιμία

- «Η ελάττωση της μάζας των ερυθροκυττάρων ή της τιμής της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα χαμηλότερα του φυσιολογικού για την ηλικία και το φύλο»
- Ενήλικες: ♀ <12g/dl, ♂ <13g/dl
- Παιδιά: < από 2 SD για την ηλικία και το φύλο

Age	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)
6-23 months	<10	<31
2-5 years	<11	<34
6-12 years	<12	<37

## ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ

Ηλικία	Hb g/dl
Νεογνό	13.7- 20
3 μηνών	9.5-14.5
1,5-6 ετών	10.5-14
7-12 ετών	11-14

Table 4-1 Blood diseases of infancy and childhood Miller and Baehner 6<sup>th</sup> ed



# Αναιμία – Κλινική εικόνα

- Είναι ανάλογη της βαρύτητας και της αιτιολογίας της αναιμίας
  - Ωχρότητα, ανορεξία, εύκολη κόπωση
  - Στοματίτιδα, γλωσσίτιδα
  - Προσωπείο αιμολυτικής συνδρομής
  - Σκελετικές ανωμαλίες
  - Ηπατοσπληνομεγαλία
  - Διόγκωση λεμφαδένων
  - Ταχυκαρδία, Καρδιακή διάταση, Φύσημα
  - Πιθανά σπληνομεγαλία (10-15%)





# Symptoms of Anemia

Red = In severe anemia

## Eyes

- Yellowing

## Skin

- Paleness
- Coldness
- Yellowing

## Respiratory

- Shortness of breath

## Muscular

- Weakness

## Intestinal

- Changed stool color

## Central

- Fatigue
- Dizziness
- Fainting

## Blood vessels

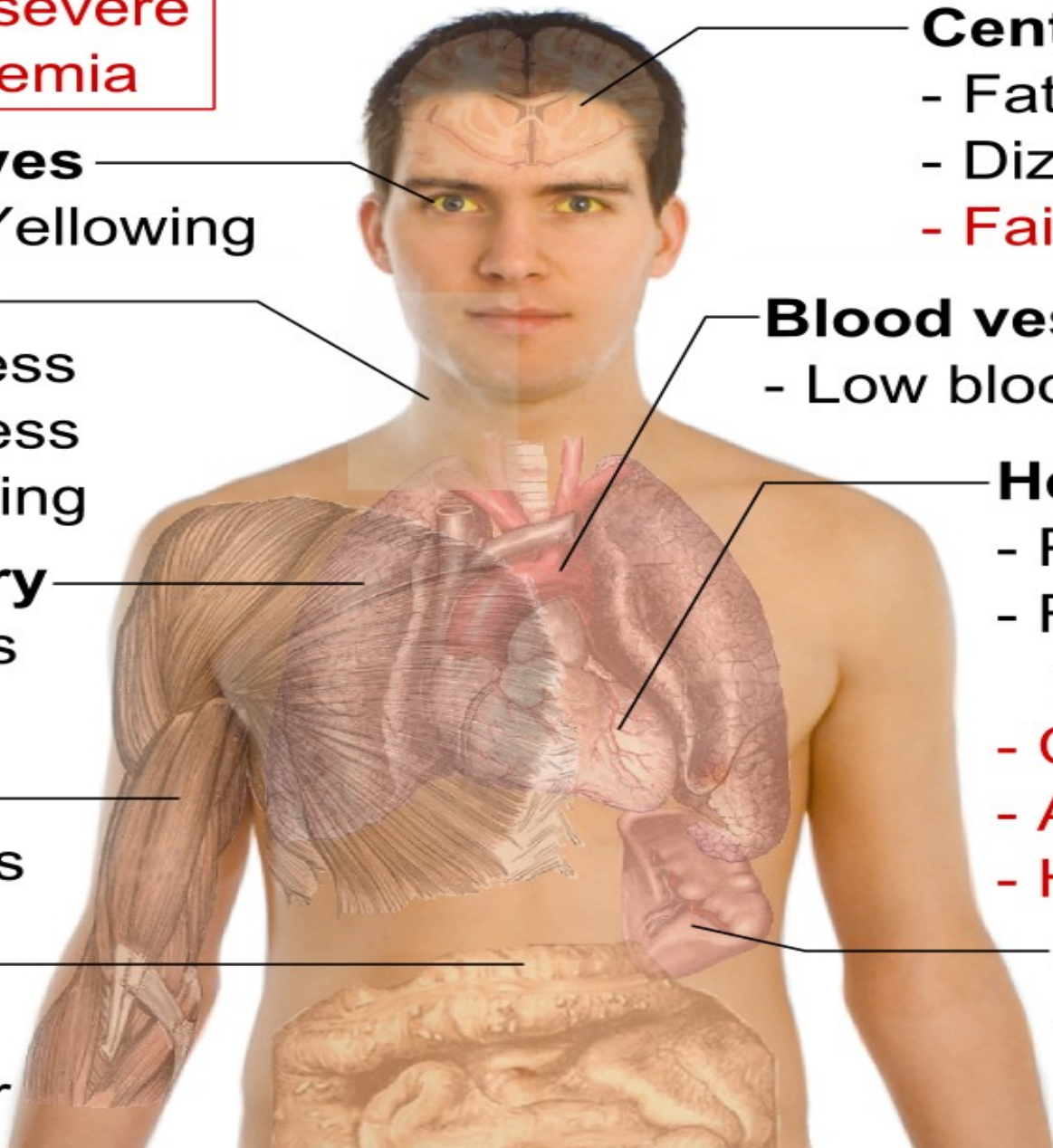
- Low blood pressure

## Heart

- Palpitations
- Rapid heart rate
- Chest pain
- Angina
- Heart attack

## Spleen

- Enlargement



# Διερεύνηση

- Η ταξινόμηση των αναιμιών γίνεται:
  - Ανάλογα με την αιτιολογία
  - Ανάλογα με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά
- Για τη διερεύνηση: Συνδυασμός



# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ



# Αιτιολογία

## 1. Αυξημένη καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων

- **Συγγενής** αιμολυτική αναιμία– (ενζυμοπάθειες, διαταραχές μεμβράνης, σφαιροκυττάρωση)
- **Επίκτητη** αιμολυτική αναιμία (π.χ. Αυτοάνοση)
- Απώλεια αίματος

## 2. Ελαττωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων

- **Πρωτοπαθής** (διαταραχές σύνθεση Hb, απλασία ΜΟ)
- **Δευτεροπαθής** (στερητικές αναιμίες, διήθηση ΜΟ, απλασία ΜΟ)



# Αναιμίες - ΤΑΞΙΝΌΜΗΣΗ

## A. Αναγεννητικές Αναιμίες (περιφερικού τύπου)

I. Οξεία μεθαιμορραγική αναιμία

II. Αιμολυτικές αναιμίες

## B. Μη-αναγεννητικές αναιμίες (κεντρικού τύπου)

I. Απλαστικές αναιμίες

II. Αναιμίες από μή-αποδοτική ερυθροποίηση



# Αναιμίες - Ταξινόμηση

## A. Αναγεννητικές αναιμίες (περιφερικού τύπου)

οφείλονται σε καταστροφή / απώλεια των ερυθροκυττάρων στην περιφέρεια σε βαθμό που δεν μπορεί να αντισταθμιστεί με την αυξημένη παραγωγή ερυθροκυττάρων στο μυελό.



# Αναιμίες περιφερικού τύπου (αναγεννητικές)

## I. Οξεία μεθαιμορραγική αναιμία

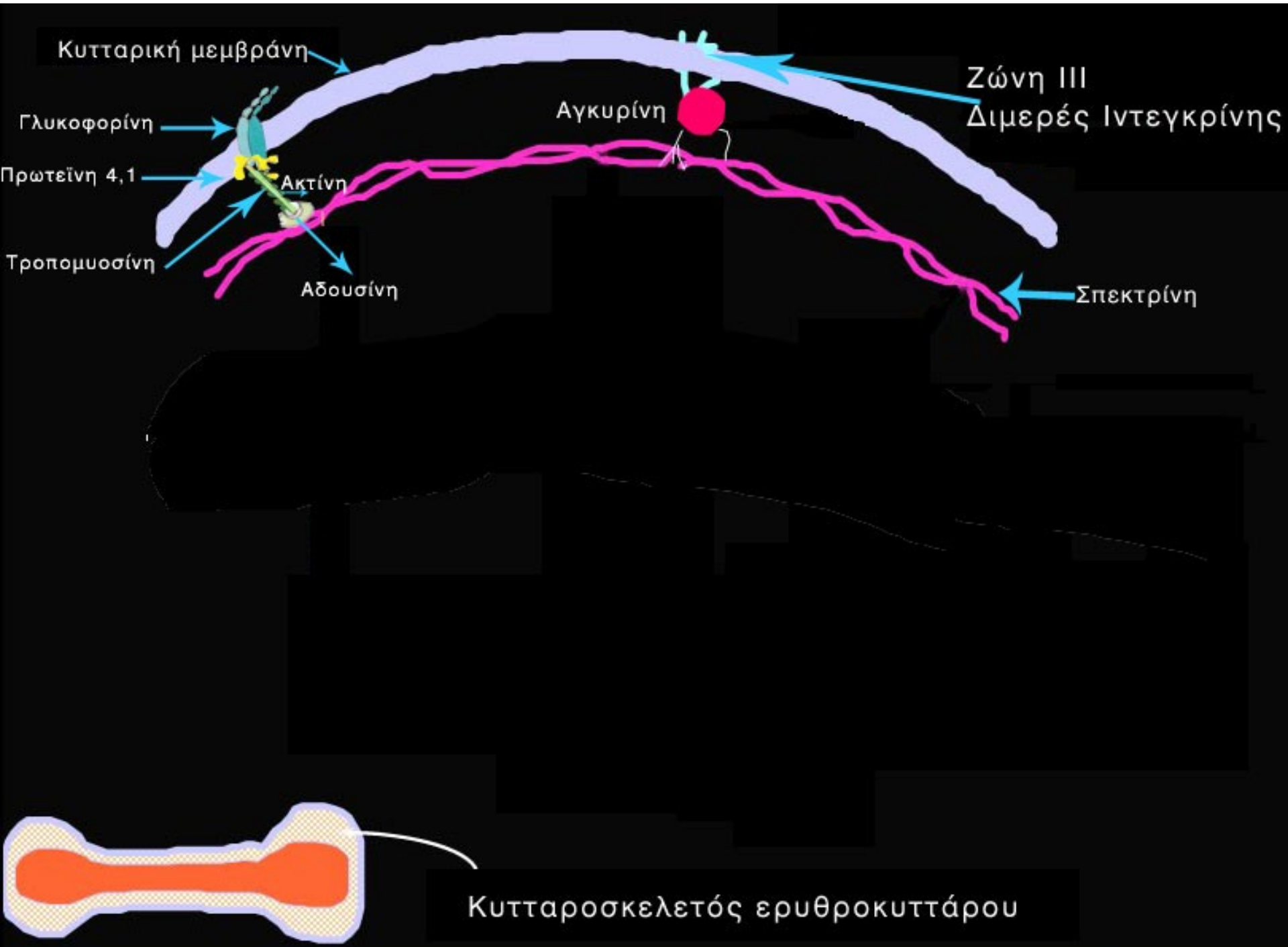
## II. Αιμολυτικές αναιμίες

### A. Από ενδο-ερυθροκυτταρικά αίτια

#### 1. Λόγω μεμβρανικών βλαβών

- Συγγενείς Μεμβρανοπάθειες
  - » Σφαιροκυττάρωση
  - » Ελλειπτοκυττάρωση, πυροποικιλοκυττάρωση
  - » Οβαλοκυττάρωση
  - » Στοματοκυττάρωση
  - » Ακανθοκυττάρωση
- Επίκτητες Μεμβρανοπάθειες







(Συνέχεια)

## 2. Λόγω ποιοτικών – ποσοτικών διαταραχών της αιμοσφαιρίνης

- Δρεπανοκυτταρική νόσος
- Μεσογειακά σύνδρομα
- Ασταθείς αιμοσφαιρίνες

## 3. Λόγω ενζυμοπαθειών :

- Έλλειψη G-6PD
- Έλλειψη πυρουβικής κινάσης (ΠΚ)



## **B. Από εξω-ερυθροκυτταρικά αίτια**

- Ανοσολογικού τύπου αιμολυτικές αναιμίες
  - φάρμακα, χημικά προϊόντα
  - φυτικά ή ζωικά δηλητήρια
  - βακτήρια, παράσιτα
  - μηχανικά αίτια (ΔΕΠ, προσθετικές βαλβίδες κλπ)



## **B. Μη-αναγεννητικές Αναιμίες (κεντρικού τύπου)**

οφείλονται σε μειωμένη παραγωγή και απόδοση στη κυκλοφορία επαρκούς αριθμού RBC για την κάλυψη των φυσιολογικών ημερήσιων αναγκών



# Μη-αναγεννητικές αναιμίες

## I. Απλαστικού τύπου αναιμίες

- Αμιγείς ερυθροβλαστοπενίες
  - Συγγενής (Blackfan-Diamond)
  - Επίκτητη (οξεία, χρόνια)
- Ολική μυελική ανεπάρκεια
  - Μυελόφθιση
  - Απλαστική αναιμία
    - α. Συγγενής (Fanconi)
    - β. Ιδιοπαθής απλαστική αναιμία
    - γ. Δευτεροπαθής μυελική απώλεια από:
      - λοιμώδη αίτια (ηπατίτιδα , EBV)
      - φαρμακευτικά, χημικά προϊόντα
      - ιονίζουσα ακτινοβολία
      - κύηση
      - ηωσινοφιλική ελυτροειδίτιδα



## II. Αναιμίες από μή-αποδοτική ερυθροποίηση

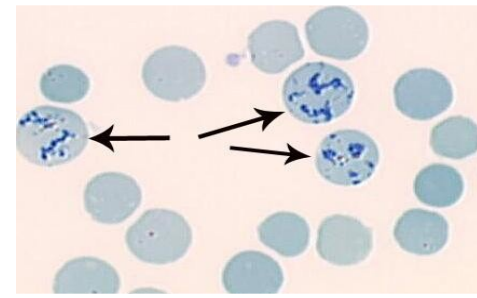
- ✓ Στερητικές αναιμίες
  - Σιδηροπενικές (↓σιδήρου)
  - Μεγαλοβλαστικές (↓Vit B12 ή φυλλικού οξέως)
- ✓ Ανθεκτικές αναιμίες (Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα)
- ✓ Συγγενής σιδηροβλαστική αναιμία
- ✓ Απώθηση φυσιολογικού μυελού από κλωνικά κύτταρα σε κακοήθη αιματολογικά νοσήματα:
  - Οξείες/χρόνιες λευχαιμίες
  - Λεμφώματα (NHL, HD)
  - Πολλαπλούν μυέλωμα
- ✓ Μυελική ίνωση (πρωτοπαθής, δετεροπαθής)



# ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ



# Αναιμία – Διερεύνηση



- Ηλικία, σωματική ανάπτυξη
- Ηχ (διατροφή, απώλεια αίματος, αιμορραγική διάθεση, ενδείξεις δυσαπορρόφησης, φάρμακα, συστηματικά νοσήματα, οικογενειακό Ηχ για αναιμία, λιθίαση, σπληνεκτομή)
- Ενδελεχής Φυσική Εξέταση
- **Εργαστηριακός έλεγχος:**
  - Γενική αίματος (RBC + Ερυθροκυτταρικοί δείκτες, RDW)
  - Αξιολόγηση των υπόλοιπων κυτταρικών σειρών
  - ΔΕΚ (& διορθωμένα)
  - Επίχρισμα περιφερικού αίματος
  - Ειδικές εξετάσεις (π.χ. για σιδηροπενία, αιμόλυση κτλ)



# Διερεύνηση αναιμίας – ερυθροκυτταρικοί δείκτες

- R.B.C. – αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων
- MCV – mean cell/corpuscular volume (μέγεθος των ερυθρών)
- MCH – mean cell haemoglobin = μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο, υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\text{MCH (pg)} = (\text{Hb/Hct}) \times 10$$

**Εκφράζει το βάρος της Hb ανά ερυθροκύτταρο.**

- Ο MCHC είναι η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης κατά ερυθροκύτταρο που υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\text{MCHC (g/dL)} = (\text{Hb/Hct}) \times 100$$

**Εκφράζει τον κορεσμό του ερυθροκυττάρου σε Hb**





# Διερεύνηση αναιμίας – Δείκτης Mentzer

**Δείκτης Mentzer =**

MCV/αριθμός RBC

• >13 : σιδηροπενία

• <13 : θαλασσαιμία

**Table 5. Calculation of the Mentzer Index**

<i>Example patient</i>	<i>MCV (fL)</i>	<i>RBC count (<math>\times 10^6</math> per <math>\text{mm}^3</math>)</i>	<i>Mentzer index (MCV/RBC count)</i>	<i>Comments</i>
5-year-old black child with pallor	64	5.3	12	Mentzer index < 13 suggests thalassemia
2-year-old child who drinks 30 oz of cow's milk daily	72	4.8	15	Mentzer index > 13 suggests iron deficiency

NOTE: Although commonly used, the Mentzer index and other indices used to differentiate iron deficiency from thalassemia are not uniformly reliable.<sup>26</sup>

MCV = mean corpuscular volume; RBC = red blood cell.

Information from references 26 and 27.

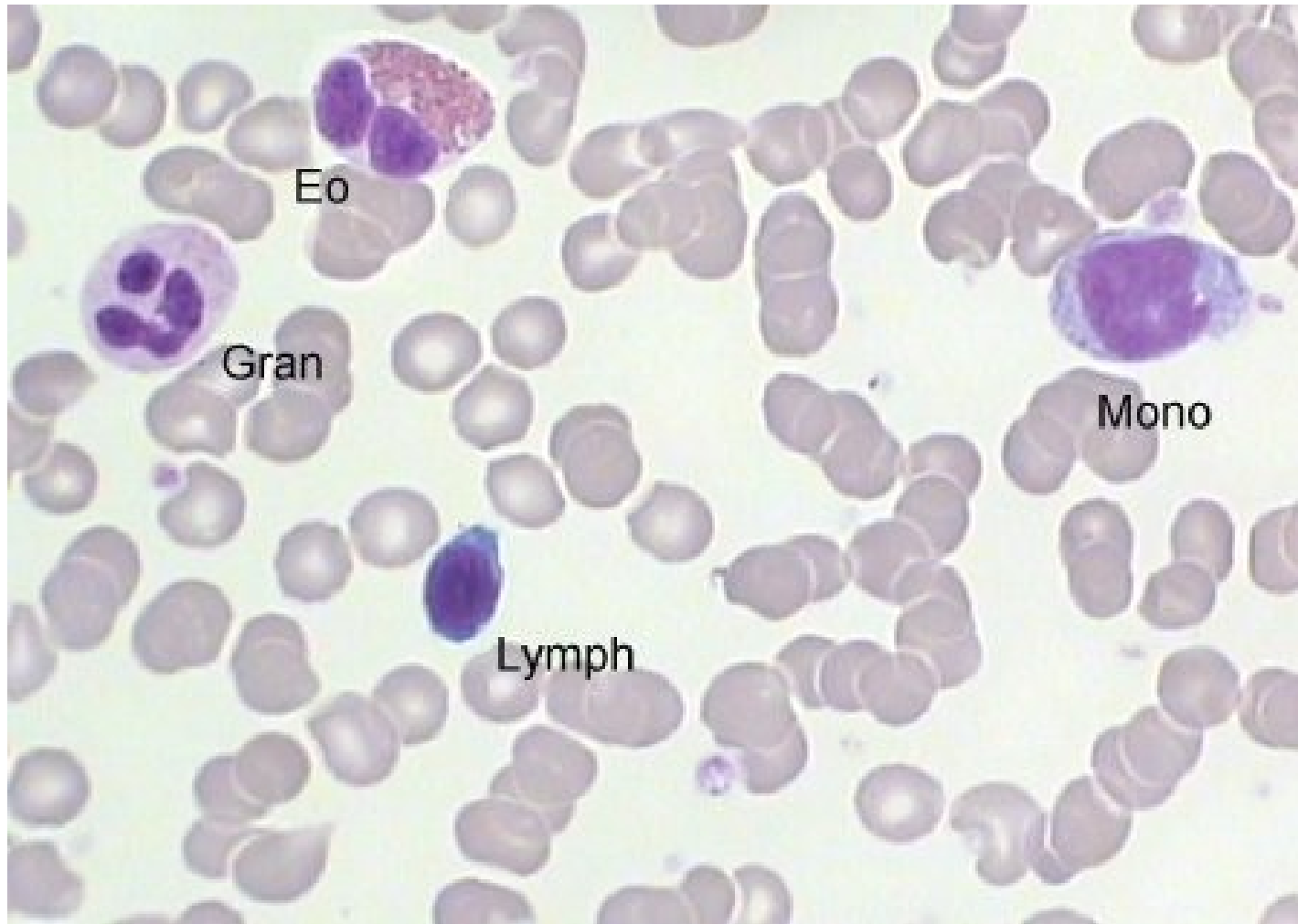


# Διερεύνηση αναιμίας – Μορφολογία RBC

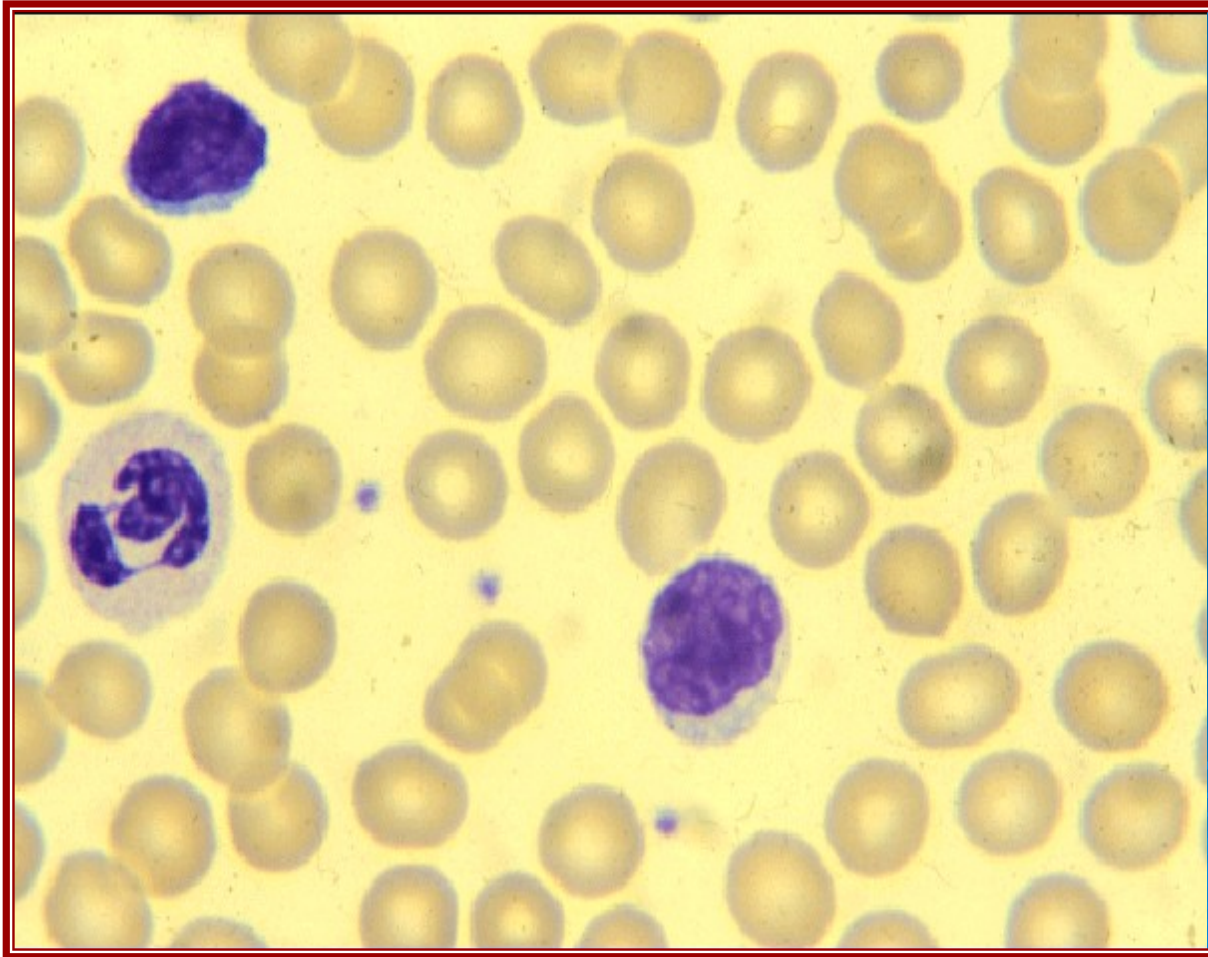
- Επίχρισμα («Πλακάκι»)
- Παχιά σταγόνα (για ελονοσία)
- Μέγεθος RBC ?
- Σχήμα RBC? (αμφίκοιλα, στοχοειδή, σφαιροκύτταρα)?
- Υπάρχουν θραύσματα RBC?
- Άλλες διαταραχές??
- Αναζήτηση σωματιδίων/εγκλειστων (π.χ. Heinz)



# Επίχρισμα περιφερικού αίματος



# Επίχρισμα περιφερικού αίματος

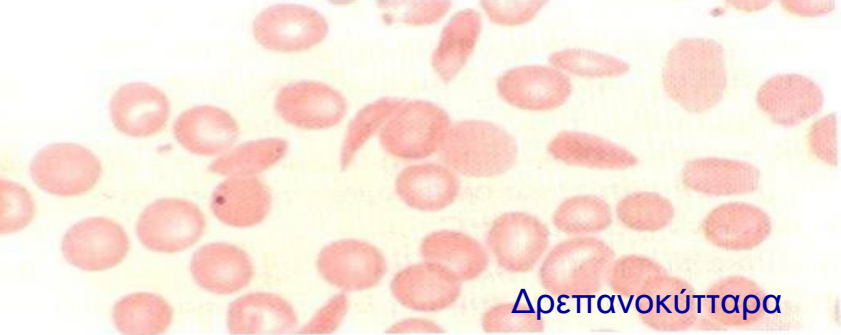


# Διερεύνηση αναιμίας - Μορφολογία RBC

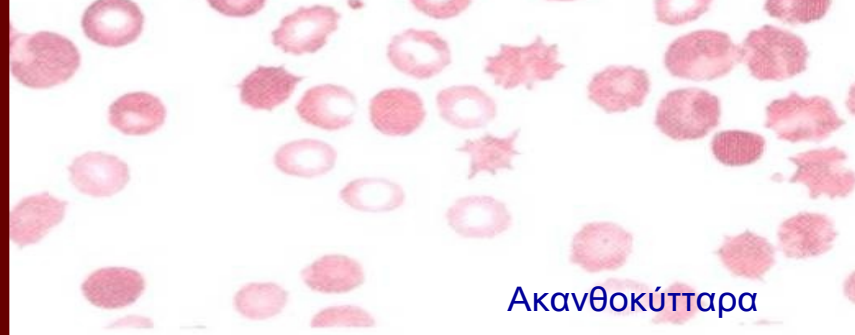
Είδος κυττάρου	Υποκείμενο νόσημα
Ακανθοκύτταρα	Ηπατική νόσος
Δακρυοκύτταρα	Θαλασσαιμία, σωματία Heinz
Δρεπανοκύτταρα	Δρεπάνια: Δρεπανοκυτταρική
Εχινοκύτταρα	Αχινός: Μεταβολικά (γηρασμένα κύτταρα)
Ελλειπτοκύτταρα	Ωοειδή: κληρονομική ελλειπροκυττάρωση
Μεγαλοκύτταρα	Μεγάλα: μεγαλοβλαστική
Σχιστοκύτταρα	Μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση
Σφαιροκύτταρα	Κληρονομική σφαιροκυττάρωση
Στοματοκύτταρα	Κληρονομική ή επίκτητη αιμολυτική αναιμία







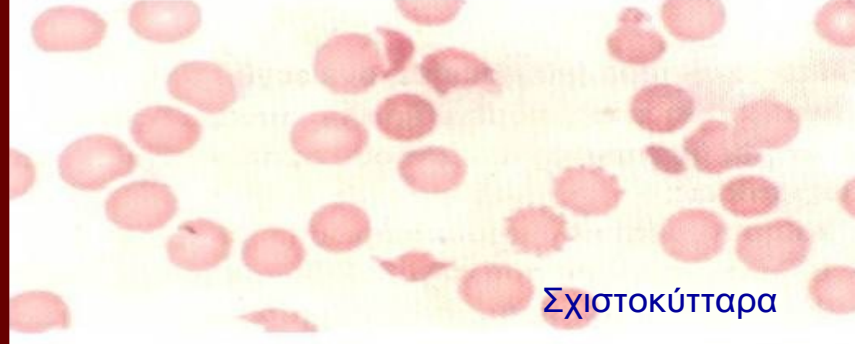
Δρεπανοκύτταρα



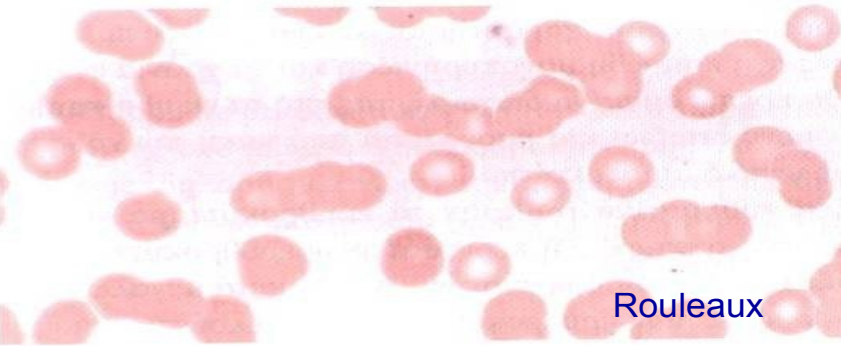
Ακανθοκύτταρα



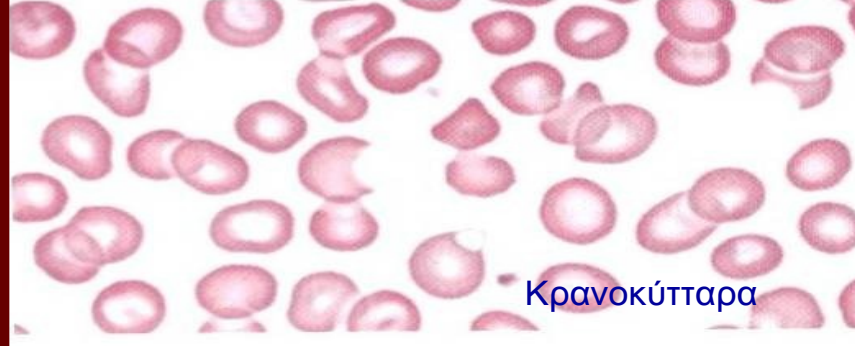
Στοχοκύτταρα, Howell-jolly



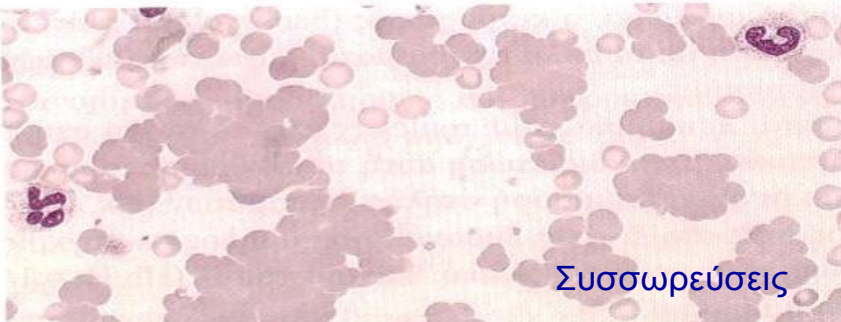
Σχιστοκύτταρα



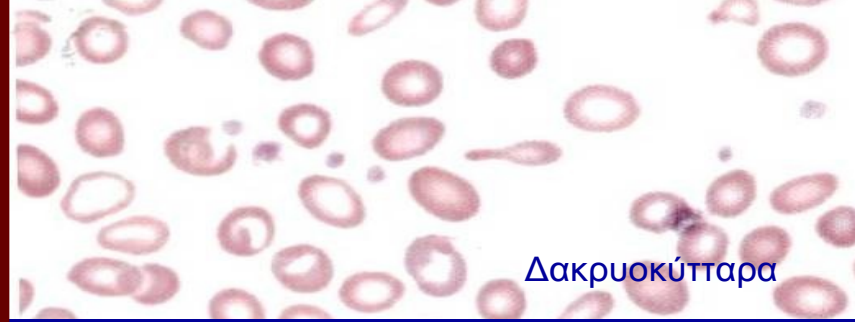
Rouleaux



Κρανοκύτταρα



Συσσωρεύσεις



Δακρυοκύτταρα

# Έγλειστα στοιχεία ερυθρών

May-Grünwald  
Giemsa

Έμβιος  
χρώση

May-Grünwald  
Giemsa

Έμβιος  
χρώση

Σωμάτια  
Howell-Jolly



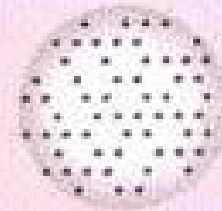
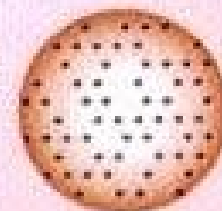
Δικτυοερυ-  
θροκύτταρο



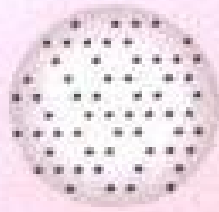
Σωμάτια  
Heinz



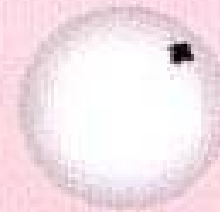
Βασεόφιλη  
στίξη



Αιμοσφαιρίνη H



Σωμάτια  
Pappenheimer



# Διερεύνηση αναιμίας - ΔΕΚ

- Ωρίμανση των ΔΕΚ σε RBC: 24-48 hours. Το ΔΕΚ χάνει τα μιτοχόνδρια και τα ριβοσωμάτιά του, τη δυνατότητα να παράγει Hb, και τη δυνατότητα να έχει οξειδωτικό μεταβολισμό.
- Φυσιολογικές τιμές
  - ΔΕΚ : 0,5-2% (Νεογνά έως 7%)
  - Απόλυτος αριθμός ΔΕΚ:  $30-70 \times 10^9 / L$
  - Στο αίμα του ομφαλίου λώρου των νεογνών: 20-60%.
- **Διορθωμένα ΔΕΚ=% ΔΕΚ X [Hb ασθενή/φυσιολογική Hb]**

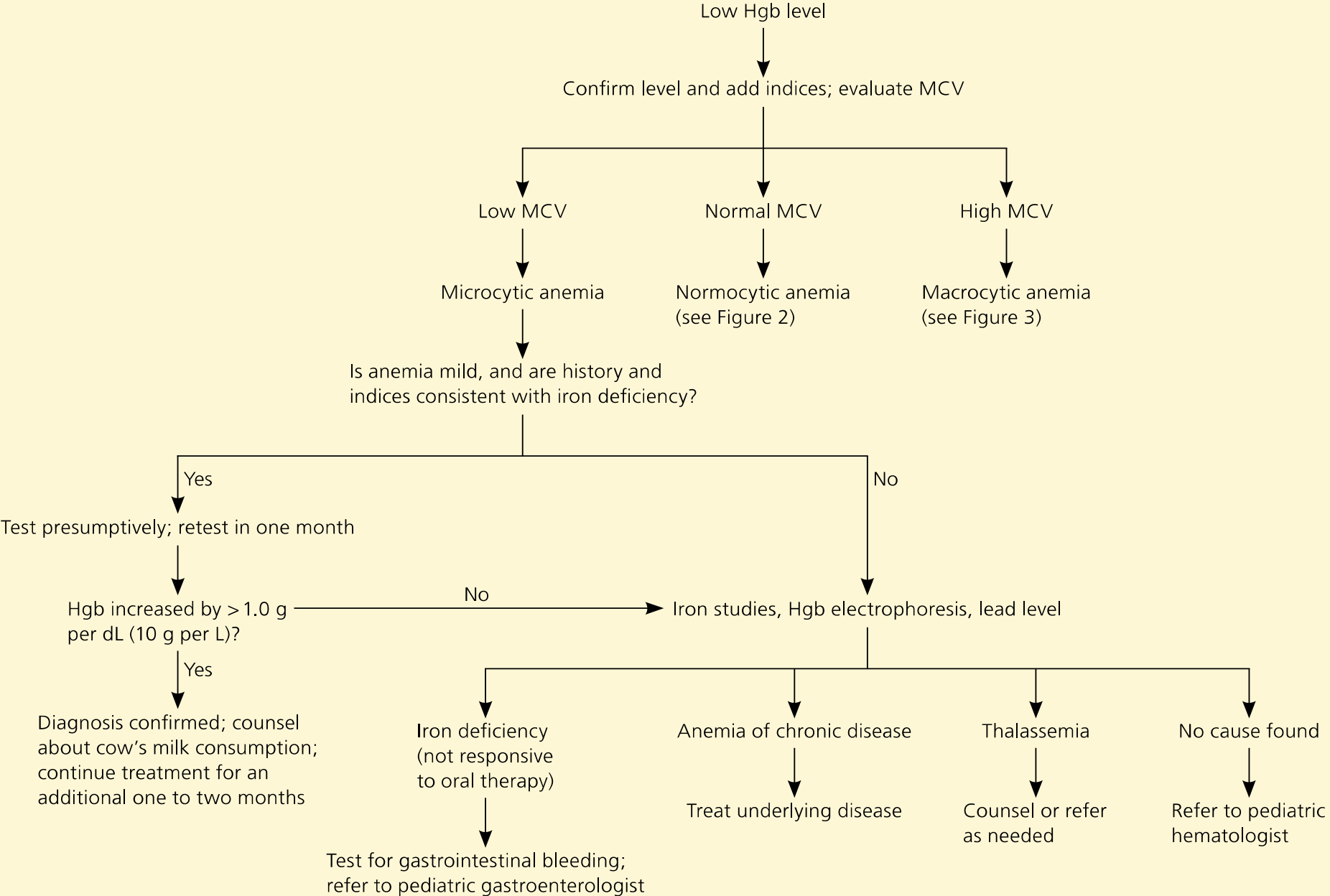




# ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ



# Evaluation of Low Hemoglobin Levels



# Οι πιο συχνές μορφές αναιμίας – Βάσει MCV

- Σιδηροπενική
- Μεσογειακά σύνδρομα
- Αναιμία χρόνιας νόσου
- Σιδηροβλαστική

Μικροκυτταρική

- ✓ Ανοσοαιμολυτική
- ✓ Ενζυμοπάθεια
- ✓ Διαταραχή μεμβράνης
- ✓ Αιμοσφαιρινοπάθειες (δρεπανοκυτταρική)
- ✓ Απλαστική/υποπλαστική
- ✓ Οξεία μεθαιμορραγική

Ορθοκυτταρική

Μακροκυτταρική

- ✧ Μεγαλοβλαστική
- ✧ Κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας

# Σιδηροπενική αναιμία

- Η πιο συχνή αναιμία της βρεφικής και παιδικής ηλικίας παγκοσμίως.
- Το έμβρυο παίρνει το Fe μέσω του πλακούντα (πρώωρα < τελειόμηνα).
- Υγιή τελειόμηνα: αποθέματα για 6 μήνες.
- Ψηλότερα ποσοστά σε βρέφη και νήπια
- Αίτια:
  - χαμηλό βάρος γέννησης-προωρότητα, βρέφη, έφηβοι, αθλητές
  - σιδηροπενία μητέρας
  - διατροφή πτωχή σε Fe
  - απώλεια αίματος από το ΓΕΣ (πχ. παράσιτα)
  - νοσήματα δυσαπορρόφησης (αλλεργία στο Γ.Α. , κοιλιοκάκη)



# Σιδηροπενική αναιμία – Κλινική εικόνα

- Είναι ανάλογη της βαρύτητας
  - Ωχρότητα, ανορεξία, εύκολη κόπωση
  - Στοματίτιδα, γλωσσίτιδα (γωνιακή)
  - Διαταραχές από ΚΝΣ (π.χ. Ευερεθιστότητα, μειωμένη επίδοση στο σχολείο, διαταραχές συμπεριφοράς) από διαταραχή λειτουργίας σιδηρούχων ενζύμων και κυττοχρωμάτων
  - Ταχυκαρδία, Καρδιακή διάταση, Φύσημα
  - Σπληνομεγαλία (10-15%)
  - Αλλοτριοφαγία (Pica)
  - Ευαισθησία σε λοιμώξεις



# Στάδια ανεπάρκειας σιδήρου

Στάδιο	Λανθάνουσα σιδηροπενία	Σιδηροπενία	Σιδηροπενική αναιμία
Παράμετρος	Μειωμένες αποθήκες Fe με φυσιολογικά επίπεδα Fe ορού	Εξάντληση αποθηκών σιδήρου με φυσιολογική Hb	Χαμηλή αιμοσφαιρίνη
Hb	κφ	κφ	μειωμένη
MCV/MCH	κφ	κφ	μειωμένα
Fe ορού	κφ	μειωμένος	μειωμένος
TIBC	κφ	αυξημένη	αυξημένη
Κορεσμός τρανσφερίνης	κφ	μειωμένος	μειωμένος
Φερριτίνη ορού	μειωμένη	μειωμένη	μειωμένη
Πρωτοπορφυρίνη RBC	κφ	μειωμένη	μειωμένη
Σίδηρος Μυελού	μειωμένος	απών	απών

Συντμήσεις: MCH, mean corpuscular haemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; TIBC, total iron binding capacity, Fe: σίδηρος



# Σιδηροπενική αναιμία

Εργαστηριακός έλεγχος:

- **Γ/A:** μικροκυττάρωση, υποχρωμία (MCV, MCH, MCHC), [RDW](#) ↑

WBC: κφ ή μειωμένα, **PLT:** κφ ή αυξημένα

- **Φερριτίνη:** ελαττωμένη (<10) και **σίδηρος ορού** μειωμένος

- **Τ.Ι.Β.Σ. (T.I.B.C.):** φωσφορική φως λογη  
με τα ματα του ρου. νεται ταν τα ματα ρου  
ν.

- **Σιδηρούς (Fe /TIBC):** χρήσιμος κτης  
– An < % σε ρου < 30mcg/dL.

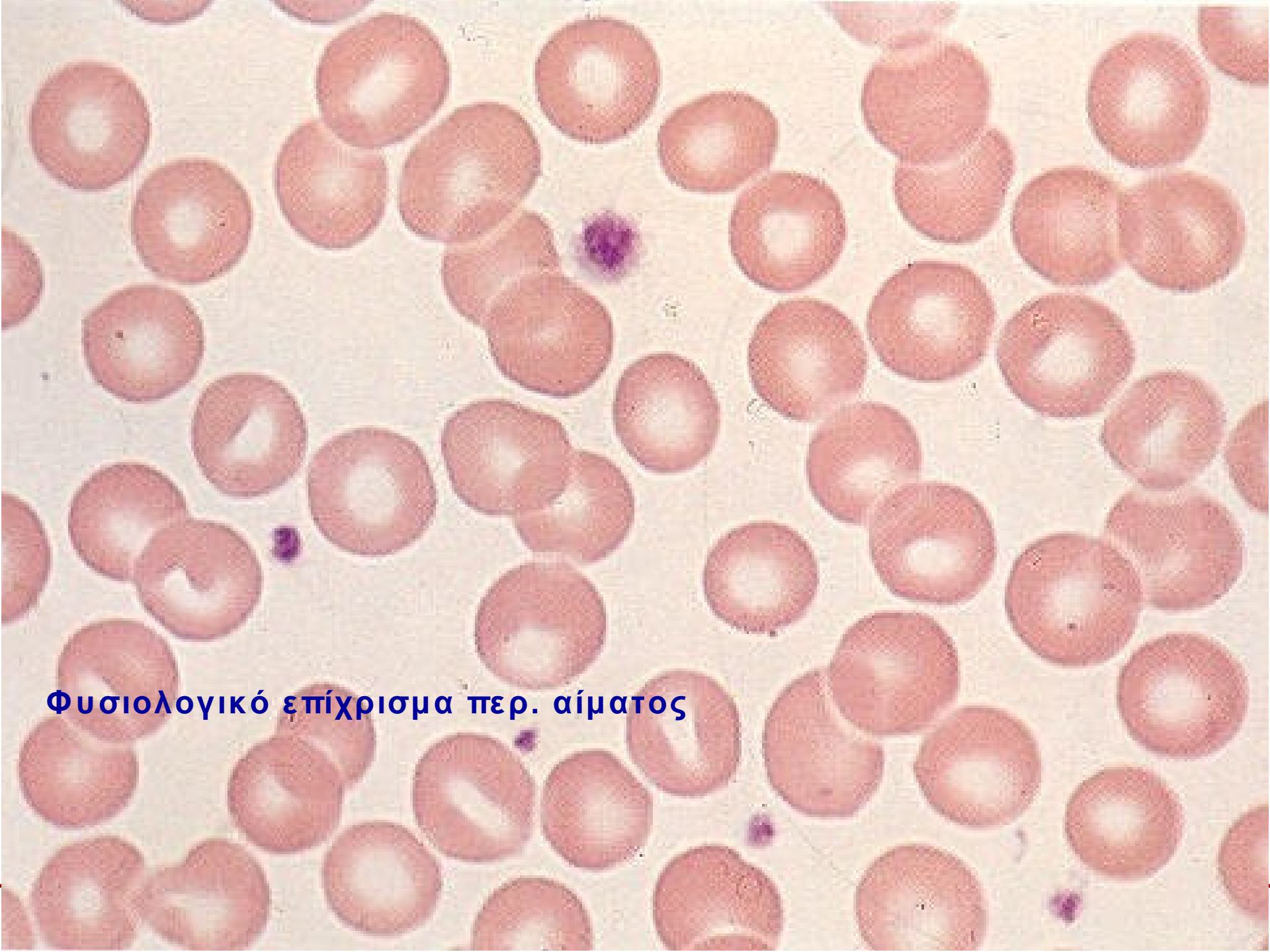
- **ΔΕΚ:** κφ ή ελαττωμένα (εκτός αν η ανεπάρκεια Fe οφείλεται σε απώλεια αίματος!!)



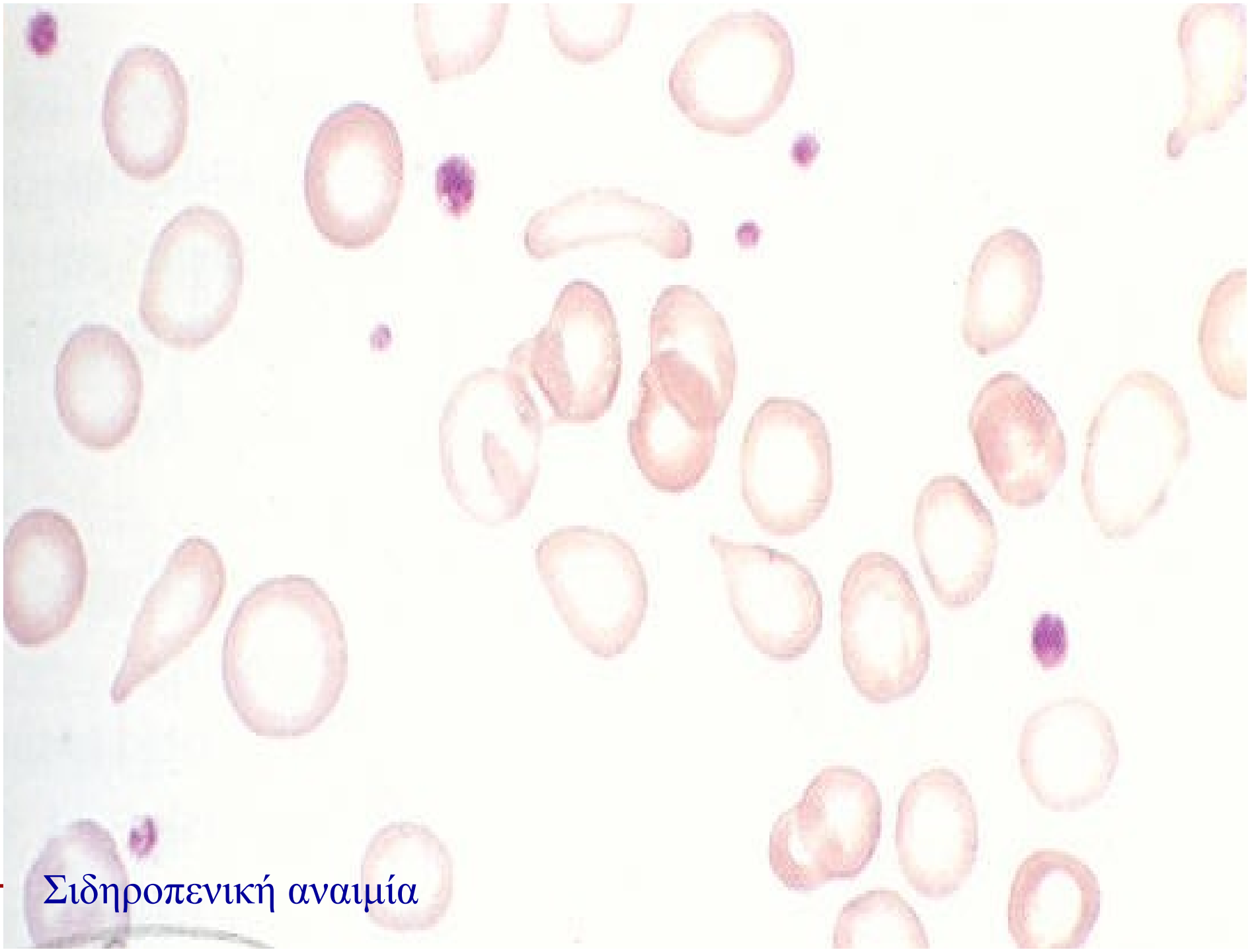
	Σιδηροπενική	Φορεία μεσογειακής
MCV	70-78 fl	Συχνά < 75fl
	Σπάνια < 70 fl	Συχνά <70 fl
MCH	Χαμηλό	Χαμηλό
RDW	Συνήθως >16	Συνήθως φυσιολογικό
RCC	Χαμηλό (<3.5)	Φυσιολογικό ή αυξημένο (>5)
	Υπόχρωμη	Ορθόχρωμη



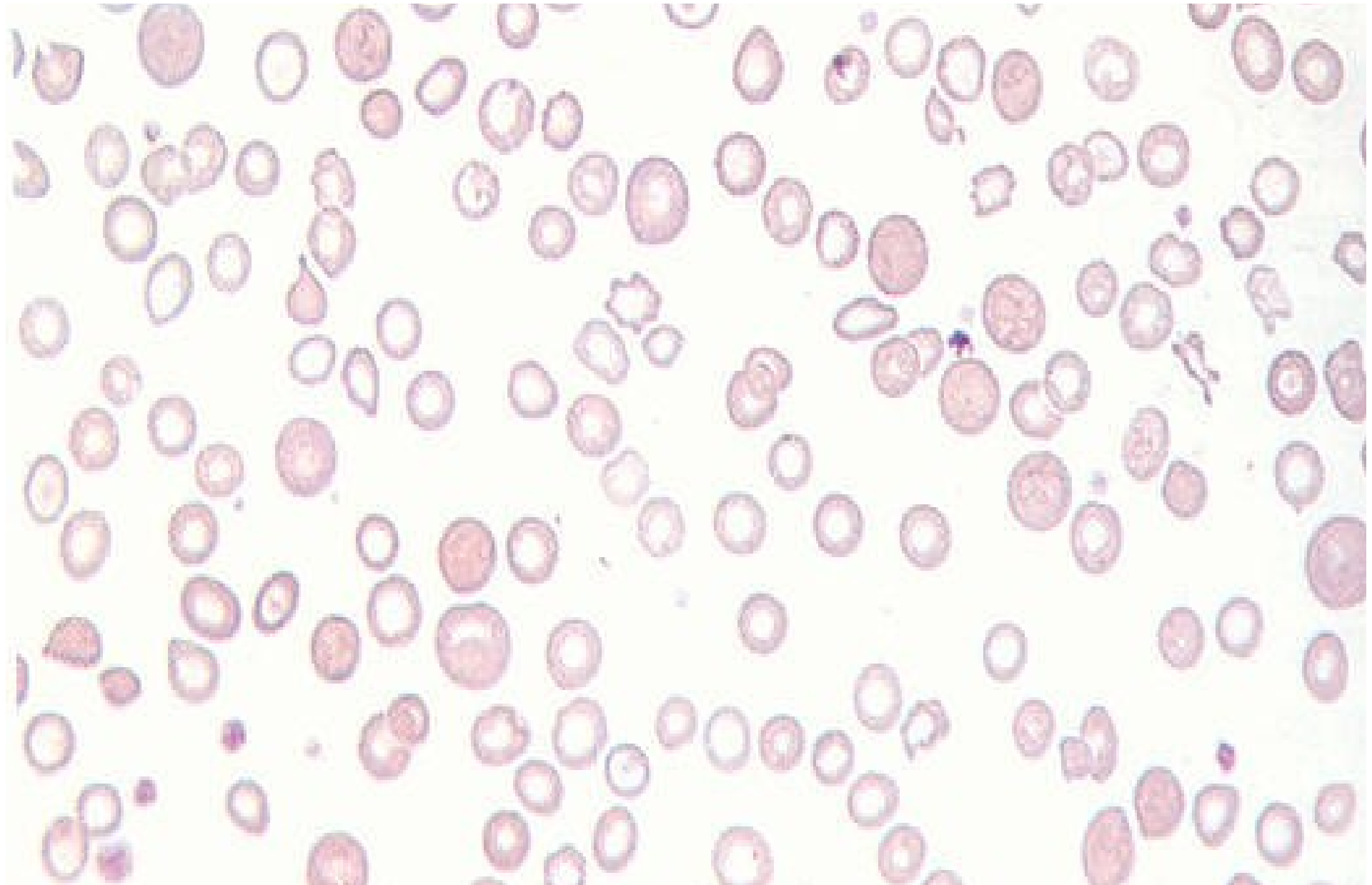




Φυσιολογικό επίχρισμα περ. αίματος



Σιδηροπενική αναιμία



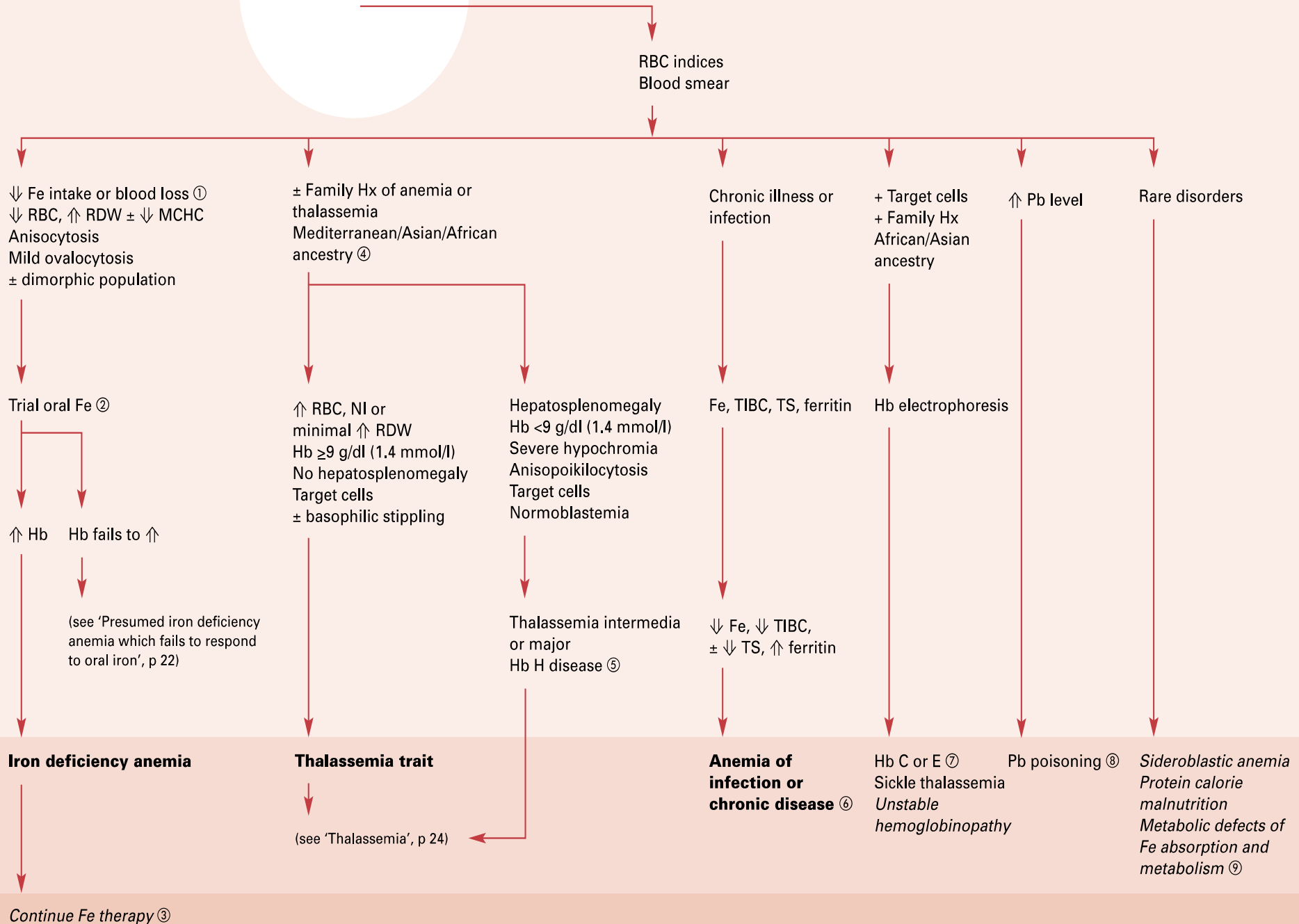
Σιδηροπενική αναιμία υπό  
θεραπεία

# Σιδηροπενική αναιμία

- α ΜΟ:  $\frac{\Delta}{\Delta} < 0,8$  (από τον υποψία) αρουση με χο λιο.
- Δ/Δ (να υπάρχει αυξημένος δείκτης υποψίας) από:
  - Χρόνια νόσο
  - Ετερόζυγη θαλασσαιμία
  - Άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες
  - Δηλητηρίαση με μόλυβδο
  - Σιδηροβλαστική αναιμία



# Microcytic anemia



# Σιδηροπενική αναιμία - Αντιμετώπιση

- Αν Hb < 4-5 gr/dL + συμπτώματα → μετάγγιση με συμπυκνωμένα RBC (10-15 ml/Kg σε 3-4 ώρες)
- Χορήγηση Fe: 6 mg/kg/d για 3-6 μήνες
  1. Αποκατάσταση τιμών Hb
  2. Πλήρωση αποθηκών
- Αύξηση των ΔΕΚ σε 72 hr (**δικτυοερυθροκυτταρική κρίση**)
- Αύξηση της Hb κατά ~1g/L σε 1 μήνα περίπου
- s/e:
  - δυσκοιλιότητα!!
  - διαταραχές γαστρεντερικού
  - μαύρα κόπρανα



# Διατροφικές πηγές σιδήρου

## Τροφές πλούσιες σε Fe

- Κόκκινο κρέας
- Συκώτι
- Ψάρια
- Πουλερικά

## Τροφές μέτριας περιεκτικότητας

- Όσπρια
- Λαχανικά (μπρόκολο, σπανάκι)
- Δημητριακά
- Ξηρά φρούτα/Ξηροί καρποί

## Τροφές που επηρεάζουν την απορρόφηση Fe

- Γάλα αγελάδας
- Τσάι
- Φυτικές ίνες
- Βιταμίνη C: **αυξάνει** απορρόφηση

## ΠΡΟΛΗΨΗ

- Αποκλειστικός θηλασμός για 6 μήνες
- Εισαγωγή κρέατος τον 6<sup>ο</sup> μήνα
- Όχι ΓΑ < 12 μήνες



# Μεγαλοβλαστική αναιμία

- Σπάνια
- Έλλειψη φυλλικού οξέος ή/και βιταμίνης B12
- **Αίτια:**
  - Αυξημένες ανάγκες, δυσαπορρόφηση, ανεπαρκής πρόσληψη, φάρμακα (**αντιΕ**), μειωμένη απορρόφηση (έλλειψη ενδογενούς παράγοντα, διαταραχές μεταβολισμού (τρανσκοβαλαμίνη), ανεπαρκής πρόσληψη (φυτοφάγοι: B12)
- Έλλειψη φυλλικού: 4-7 μηνών, αναιμία, στασ. βάρους, διάρροια
- Έλλειψη B12 (κακοήθης αναιμία): 9 μηνών-11 ετών (γλωσσίτιδα, ανορεξία, ευερεθιστότητα, συμμετοχή ΚΝΣ)





# Μεγαλοβλαστική αναιμία

- **Εργαστηριακά:**

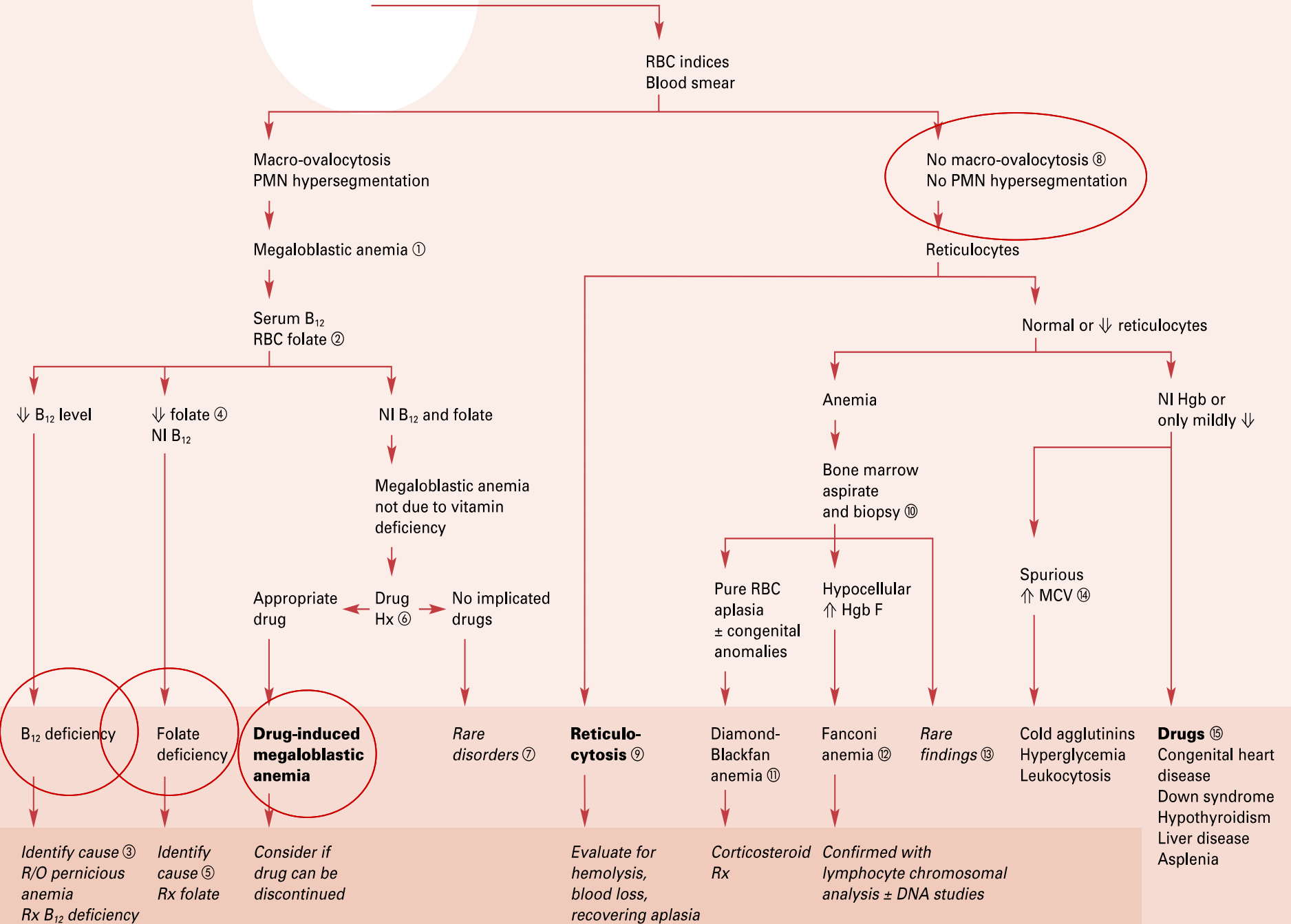
- **Μακροκυττάρωση**
- Λευκοπενία
- Θρομβοπενία
- Πολυκαταταμημένα ουδετερόφιλα
- ΜΟ: υπερπλασία ερυθράς σειράς

- **Θεραπεία:**

- Υποκατάσταση ρ.ο. με φυλλικό οξύ για 3-4 εβδ
- Βιτ Β12: ενδομυϊκά



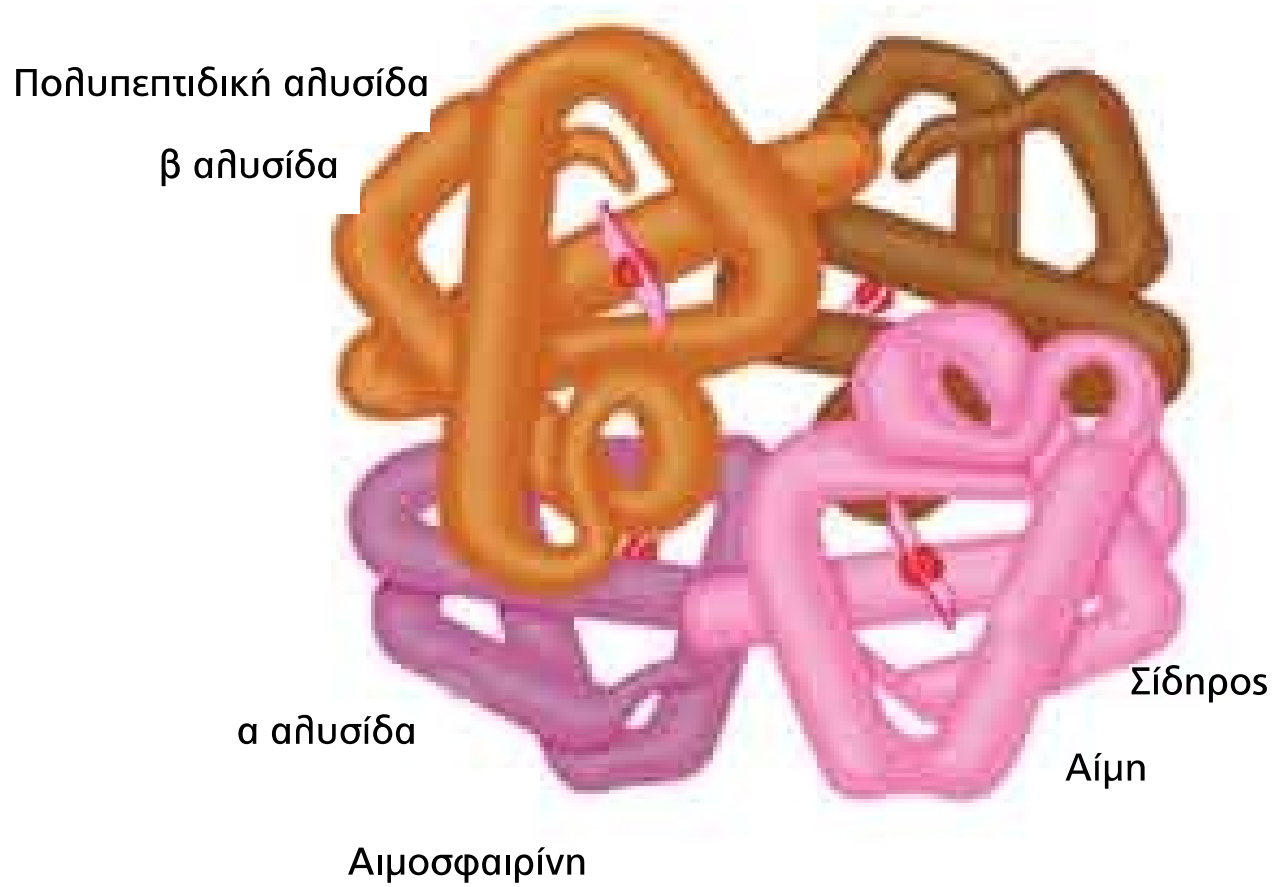
# Macrocytic anemia



# ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ



# Δομή αιμοσφαιρίνης



# Αιμοσφαιρινοπάθειες

- Ετερογενής ομάδα κληρονομικών διαταραχών (ΑΥ)
- Ανεπάρκεια ή αναστολή σύνθεσης μίας ή περισσότερων πολυπεπτιδικών αλυσίδων της σφαιρίνης της Hb
- **Ποσοτικές** (μείωση ρυθμού σύνθεσης μιας ή περισσότερων αλυσίδων) (μεσογειακά σ.)
- **Ποιοτικές** (διαταραχή δομής της αιμοσφαιρίνης) (δρεπανοκυτταρική ν.)



# Μεσογειακά σύνδρομα

- Ετερογενής ομάδα κληρονομικών νοσημάτων. Μεταβίβαση με ΑΥ
- Ελάττωση ή πλήρης αναστολή της σύνθεσης μιας ή περισσότερων πολυπεπτιδικών αλυσίδων της Hb
- Διάφοροι τύποι (αναλόγως της αλυσίδας, α,β,γ,δ)
- **Χρωμόσωμα 16** (α αλυσίδες): 2 ζεύγη α γονιδίων (4 γονίδια)
- **Χρωμόσωμα 11** (μη α αλυσίδες): 2 γονίδια ανά αλυσίδα
- **α-μεσογειακή αναιμία**: απώλεια τμήματος DNA
- **β-μεσογειακή αναιμία**: μοριακές βλάβες = μεταλλάξεις μιας ή περισσότερων βάσεων του β-γονιδίου
- Πιο συχνή στους λαούς της Μεσογείου & Μέσης Ανατολής

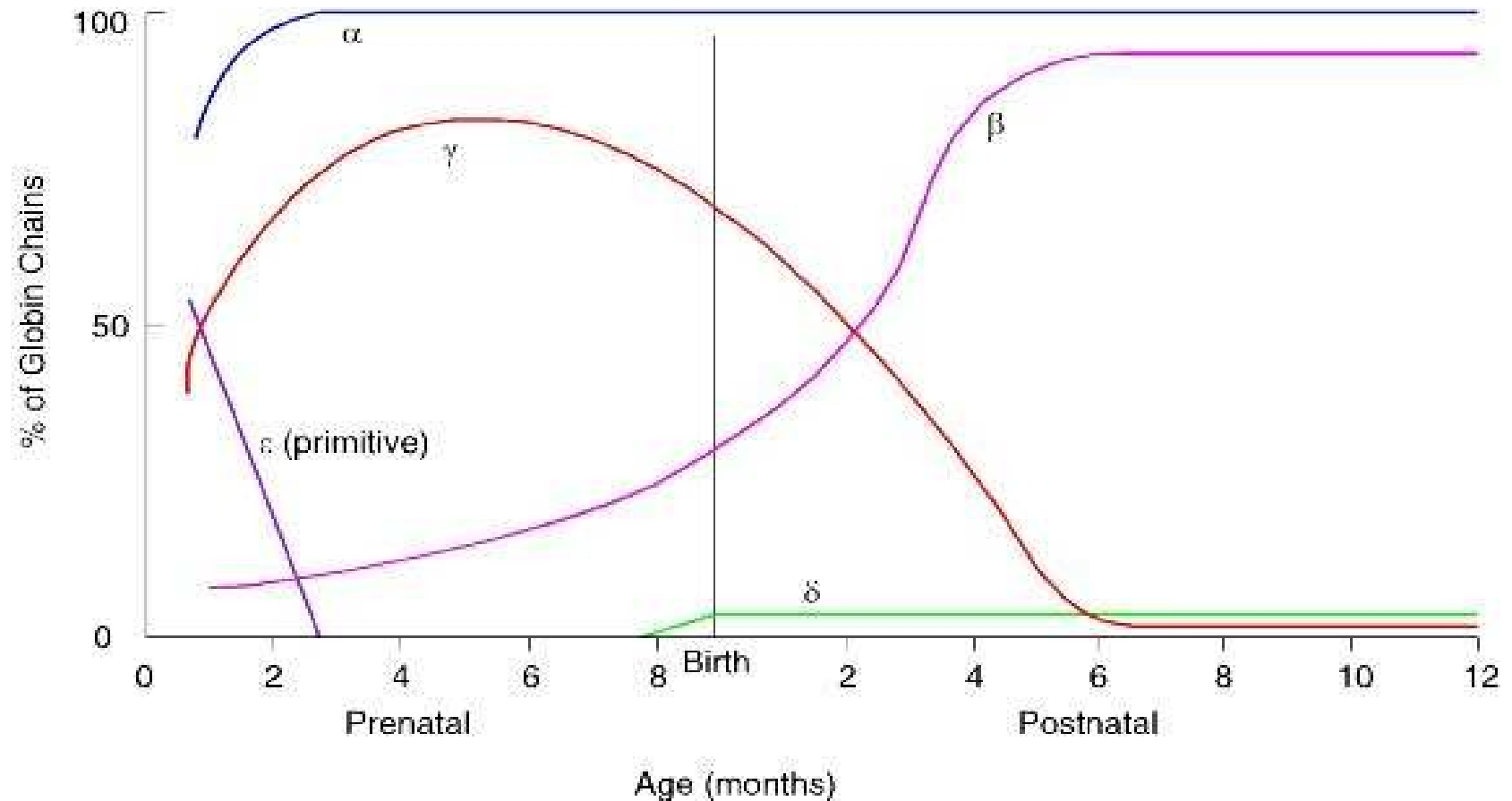


# β-Μεσογειακή αναιμία

- 3 κλινικές μορφές β-μεσογειακής αναιμίας
  - Ετερόζυγη μορφή (φορεία β-MA)  $\beta^{\circ}/\beta$  ή  $\beta^{+}/\beta$
  - Ενδιάμεση β-MA (μη μεταγγισιοεξαρτώμενη)  $\beta^{\circ}/\beta^{+}$  ή  $\beta^{+}/\beta^{+}$
  - Ομόζυγη β-MA (νόσος Cooley)  $\beta^{\circ}/\beta^{\circ}$
  
- $\beta$ : φυσιολογικό β γονίδιο
- $\beta^{\circ}$ : μετάλλαξη με πλήρη αναστολή παραγωγής β-αλυσίδων
- $\beta^{+}$ : μετάλλαξη με υπολειπόμενη παραγωγή β-αλυσίδων



# Μεταβολές αιμοσφαιρινικών αλύσων



Relative amounts of the several globin chains (ε, α, γ, β, and δ) present during fetal development and the first year of life.





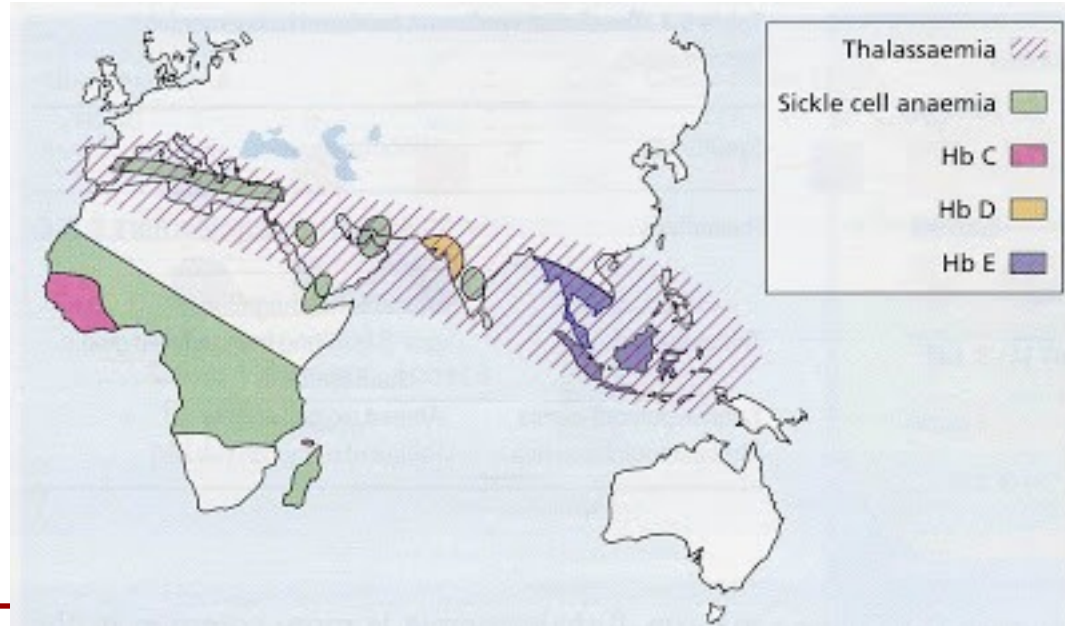
# ΑΙΜΟΣΦΑΡΙΝΗ

- Έμβρυο:
  - εμβρυονικές Hb
  - εμβρυϊκή Hb (HbF  $\alpha_2 \gamma_2$ )
  - Hb A (adult ,  $\alpha_2, \beta_2$ )
- 6 μηνών:
  - HbA =97%
  - HbF <2%
  - HbA2 ( $\alpha_2, \delta_2$ ) = 2-3,5%



# Τύποι μεσογειακών συνδρόμων

1. β-μεσογειακή αναιμία (ομόζυγη)
2. βδ-μεσογειακή αναιμία (έλλειψη ή μερική παραγωγή β και δ αλυσίδων) ή σύντηξη β-δ αλυσίδων
3. α-μεσογειακή αναιμία
4. Κληρονομική παραμονή αιμοσφαιρίνης F



# Ομόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία

- Πλήρης ή μερική έλλειψη των β-αλυσίδων
- Η βαρύτερη μορφή

- **Κλινικές εκδηλώσεις:**

- > πρώτο εξάμηνο ζωής
- Ωχρότητα
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Υπίκτερος
- Καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης
- Μογγολοειδές προσωπείο (προπέτεια ζυγωματικών, καθίζηση βάσης μύτης, ακτινολογικά ευρήματα π.χ. πάχυνση διπλόης, αφαλάτωση, ψηκτροειδής παρυφή)
- Β'παθής αιμοχρωμάτωση



# Ομόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία

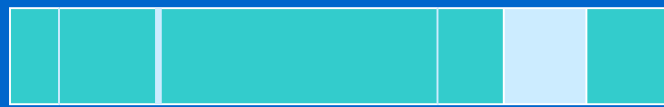
- **Διάγνωση:**

- Κλινική εικόνα
- Αιματολογικές διαταραχές (υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, μορφολογία RBC)
- Φερριτίνη: Φυσιολογική
- **Δείκτες αιμόλυσης: ↑**
- Ηλεκτροφόρηση: αύξηση HbF 90%
- Γονιδιακός έλεγχος: Ανεύρεση μεταλλάξεων

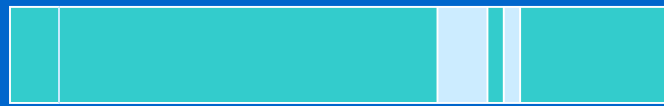


# Haemoglobin Electrophoresis

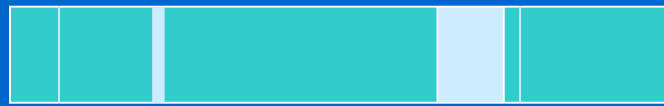
Orig  
Hb A2  
Hb S  
Hb F  
HbA



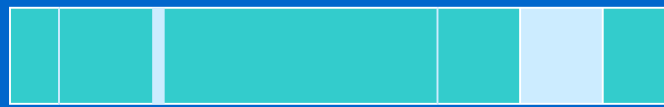
Normal Adult



Normal fetus



B Thal Major



B Thal Trait



Sickle cell trait

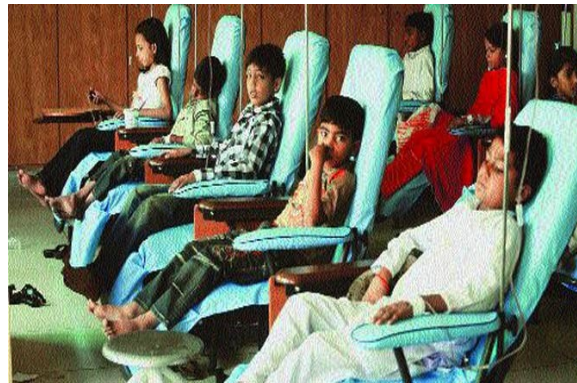


Sickle Cell Anaemia

# Ομόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία

- **Αντιμετώπιση:**

- Μεταγγίσεις 10-20 ml/kg ΣΕ ανά 2-3 εβδ ( στόχος: Hb >10 gr/dL)
- Παράλληλη απομάκρυνση της περίσσειας του σιδήρου με χηλικές ενώσεις (αποσιδήρωση με δεσφεριοξαμίνη, δεφεριπρόνη) (s.c., p.o.)
- Οριστική θεραπεία: ΜΑΚ από απόλυτα συμβατό δότη.  
Αποτελεσματική σε 70-95% των ασθενών



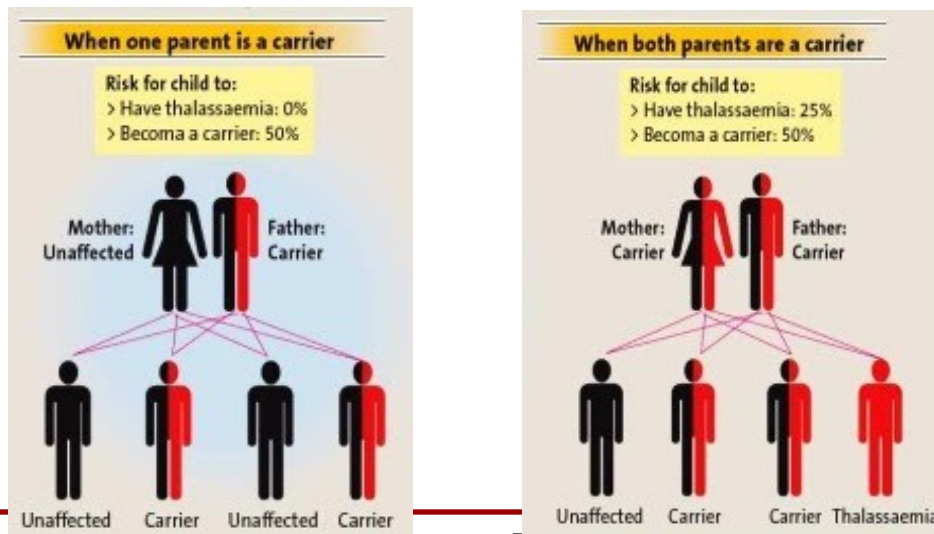
# Επιπλοκές μεταγγίσεων (iron overload)

- Μια μονάδα αίματος περιέχει 200 mg Fe.
- Αιμοσιδήρωση
  1. Καρδιά (μυοκαρδιοπάθεια)
  2. Ηπαρ (κίρρωση)
  3. Πάγκρεας (Σακχαρώδης διαβήτης)
  4. Ενδοκρινείς αδένες (καθυστέρηση ήβης)
  5. Δέρμα (υπέρχρωση)
- Ανάπτυξη αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων
- Λοιμώξεις

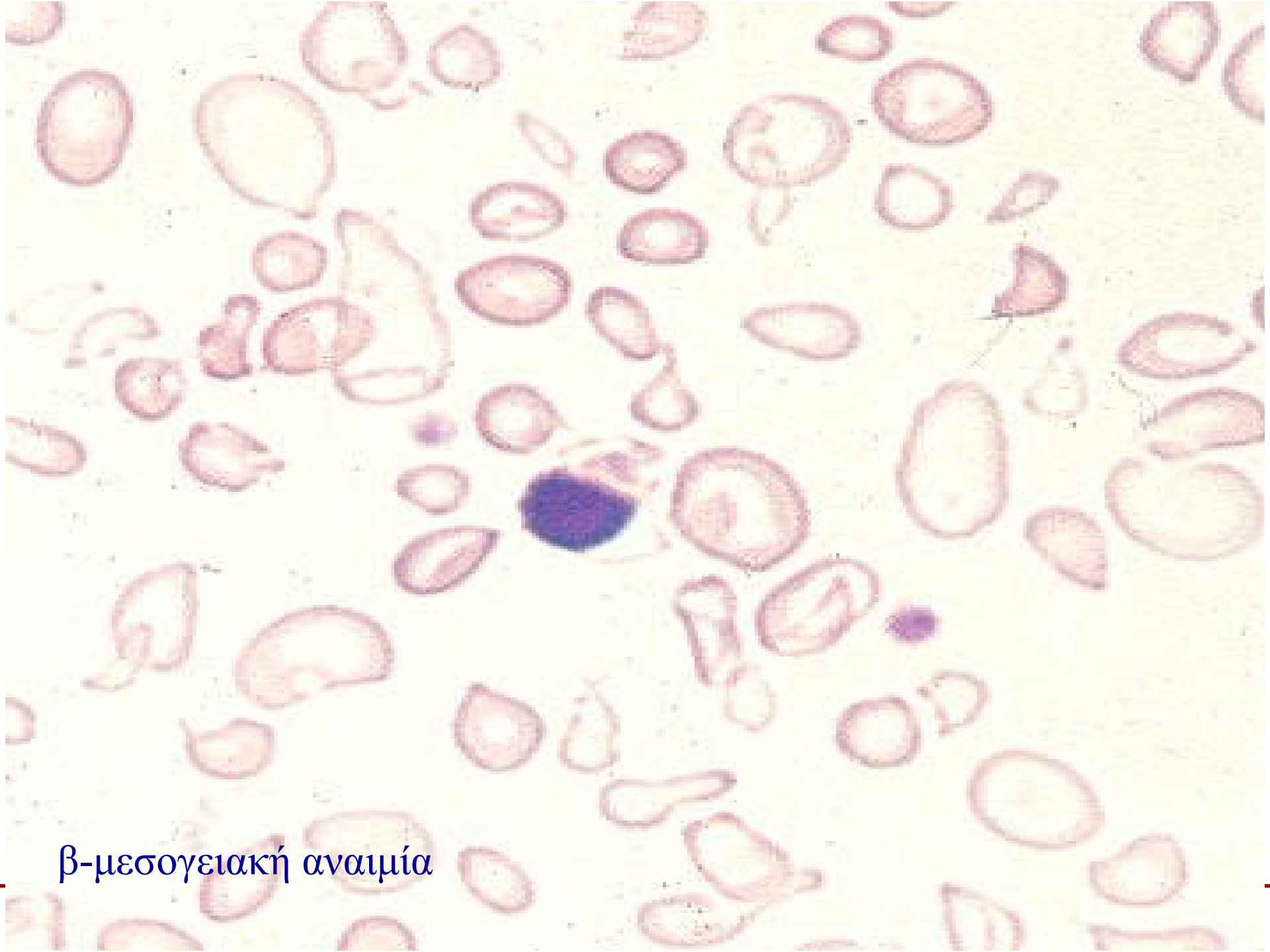


# Ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία (φορεία)

- Δεν παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις ή αναιμία
- Εργαστηριακά : ελαττωμένοι MCV, MCH, μορφολογικές αλλοιώσεις ερυθρών, **αύξηση HbA2 (>3,5%), HbF : φυσιολογική ή αυξημένη**
- Σημασία: η διάγνωση έχει σημασία για την πρόληψη (αν δύο γονείς φορείς: 25% πιθανότητα γέννησης παιδιού με MA)
- Προγεννητική διάγνωση στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο





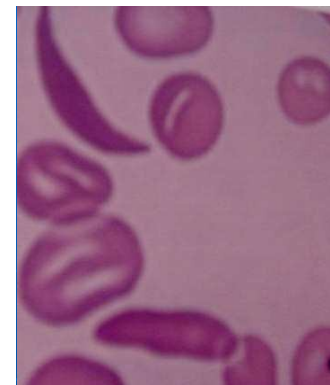


β-μεσογειακή αναιμία

# Ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία

- Ετερογενής ομάδα γενετικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από την παρουσία ηπιότερων μεταλλάξεων των γονιδίων της αιμοσφαιρίνης
- Μέτρια υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, και ηπατοσπληνομεγαλία
- ΟΧΙ εξάρτηση από τακτικές μεταγγίσεις

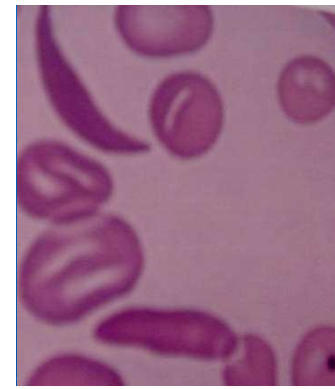




# ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



# ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

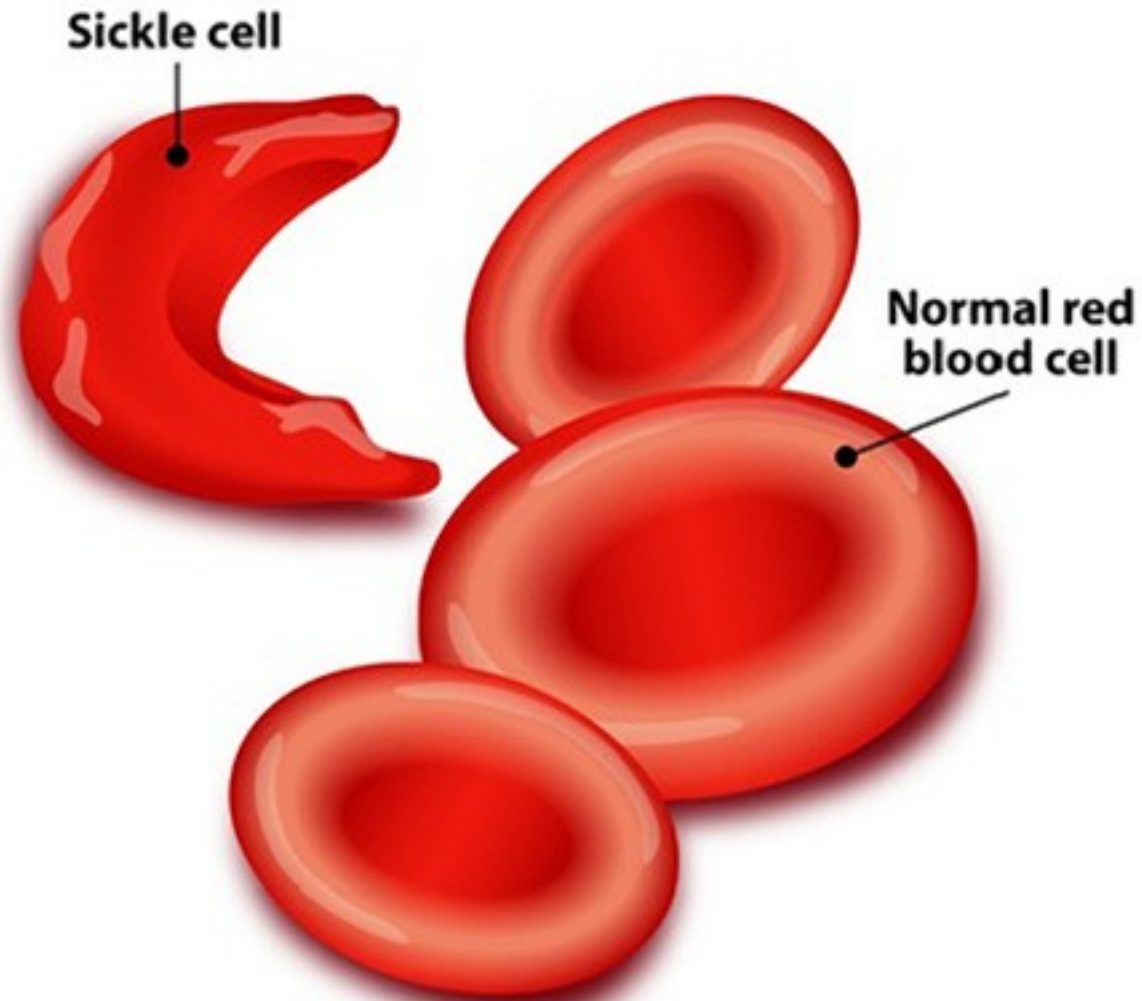


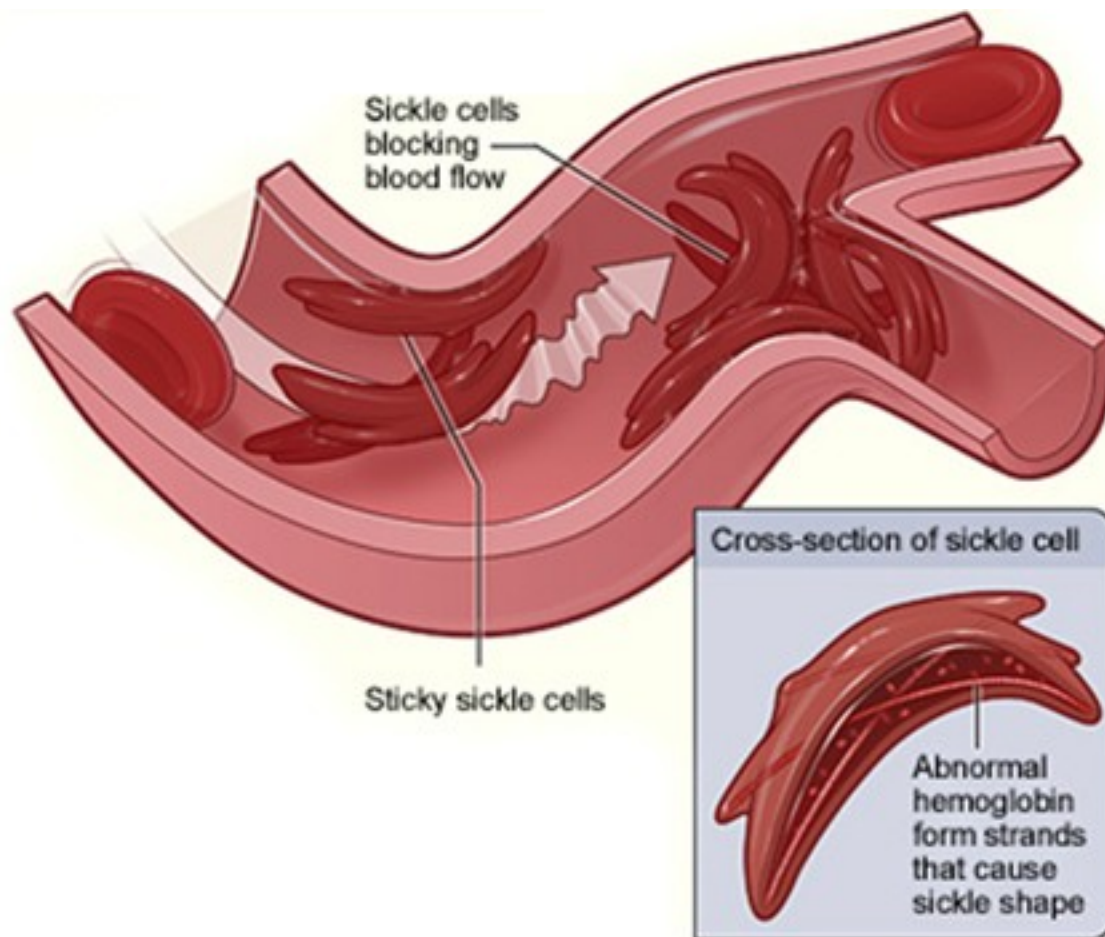
- Οικογενειακό ιστορικό: ΘΕΤΙΚΟ
- Screening με ηλεκτροφόρηση σε νεογνική ηλικία →

## *Παρουσία παθολογικής αιμοσφαιρίνης S*

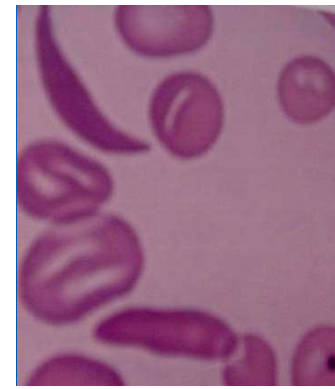
- Αντικατάσταση ενός γλουταμινικού οξέος από βαλίνη στη θέση 6 της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης στην HbA
- Σε συνθήκες αναγωγής (**υποξία, πτώση pH, αφυδάτωση, stress, αλλαγές θερμοκρασίας**) η HbS κατακρημνίζεται → σχηματισμός μεγάλων πολυμερισμένων μορίων → συρρίκνωση μεμβράνης RBC → ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΗ → **ΔΡΕΠΑΝΩΣΗ** (ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΑ)
- **Παρουσία άλλων Hb (HbA, HbF) αναστέλλει δρεπάνωση**







# ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



- Η διαδικασία είναι αναστρέψιμη όταν επανοξειδωθεί Hb. Όταν όμως επαναλαμβάνονται → **μόνιμη βλάβη μεμβράνης** → **ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΑ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΑ**
- Δρεπανοκύτταρα: μειωμένη επιβίωση → πρόιμη καταστροφή στο σπλήνα → **ΕΙΚΟΝΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ**
- **ΠΑΓΙΔΕΥΣΗ ΣΤΑ ΜΙΚΡΑ ΑΓΓΕΙΑ**, προσκόλληση στο ενδοθήλιο, ενεργοποίηση πηκτικού μηχανισμού → **ΑΠΟΦΡΑΞΗ** και ιστική υποξία → **ΚΡΙΣΕΙΣ** → δημιουργία ιστικών εμφράκτων στα διάφορα όργανα → νέκρωση ιστών, πόνος και προοδευτική δυσλειτουργία ποικίλων οργάνων



# Δρεπανοκυτταρική νόσος – Κλινική εικόνα

- **Εμφάνιση εκδηλώσεων:** μετά τους πρώτους 6 μήνες (πτώση HbF) συνήθως οστά, μυς (επώδυνες, θρομβωτικές κρίσεις)
- **Βαρύτητα:** γενετικό υπόβαθρο/περιβαλλοντικοί παράγοντες (ομοζυγώτες: βαρύτερη εικόνα HbSS, ελαφρά: HbSB+, βo)
- Αρθραλγίες + πυρετός + φλεγμονώδη φαινόμενα
- Αναιμία
- Ικτερος
- Αποφρακτικές κρίσεις
- Απλαστικές κρίσεις
- Υπερσπληνισμός
- Χολολιθίαση
- Χρόνια ανεπάρκεια οργάνων (ήπαρ, νεφροί)





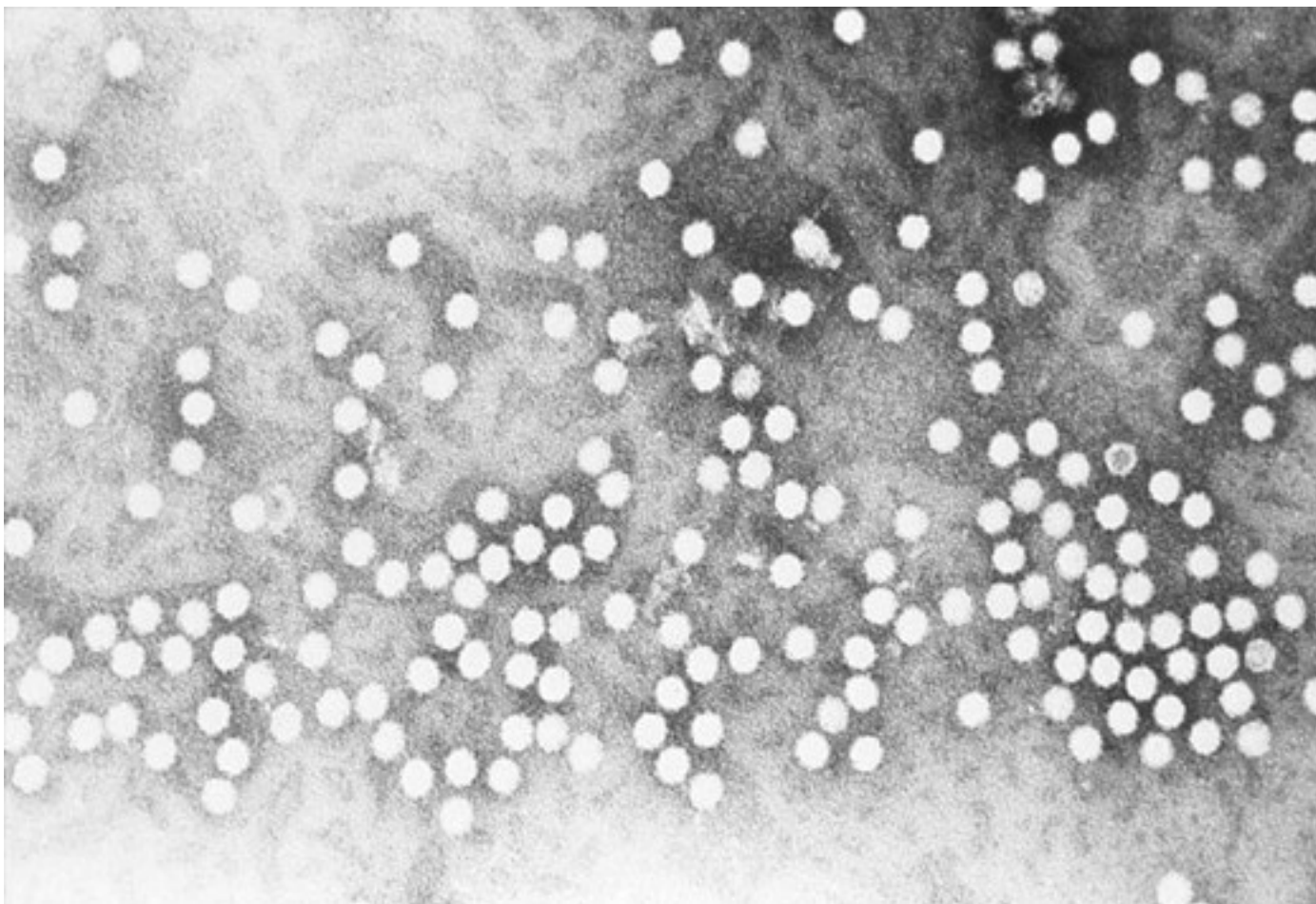
# Προβλήματα δρεπανοκυτταρικής νόσου

- **Αναιμία**

- Απλαστικές κρίσεις (παροδική καταστολή της ερυθροποίησης λόγω λοίμωξης από Parvo B19). Ίσως post-op. Υγρά και O<sub>2</sub>
- Αιμολυτική αναιμία (χρόνια αιμόλυση): Ίκτερος
- Σπληνικός εγκλωβισμός (απότομη πτώση Hb και μαζική σπληνομεγαλία, εικόνα υπογκαιμίας, iv υγρά και μετάγγιση μέχρι 8-9 g/dL
- Μέτρια
- Υψηλά WBC
- Καρδιομεγαλία







# Προβλήματα δρεπανοκυτταρικής νόσου

- Πόνος

- Συμβαίνει συχνά
- Ο ήπιος πόνος να αντιμετωπίζεται με ιβουπροφένη
- Οι ασθενείς και οι οικογένειες γνωρίζουν τις μορφές του πόνου: πρέπει να αντιμετωπίζουμε τον πόνο ανάλογα με την εμπειρία τους
- Χορήγηση υγρών και αναλγητικών (μορφίνη, υδρομορφίνη), αποφυγή Demerol
- O<sub>2</sub> μόνο αν απολύτως απαραίτητο (γιατί καταστέλλει την παραγωγή των RBC)

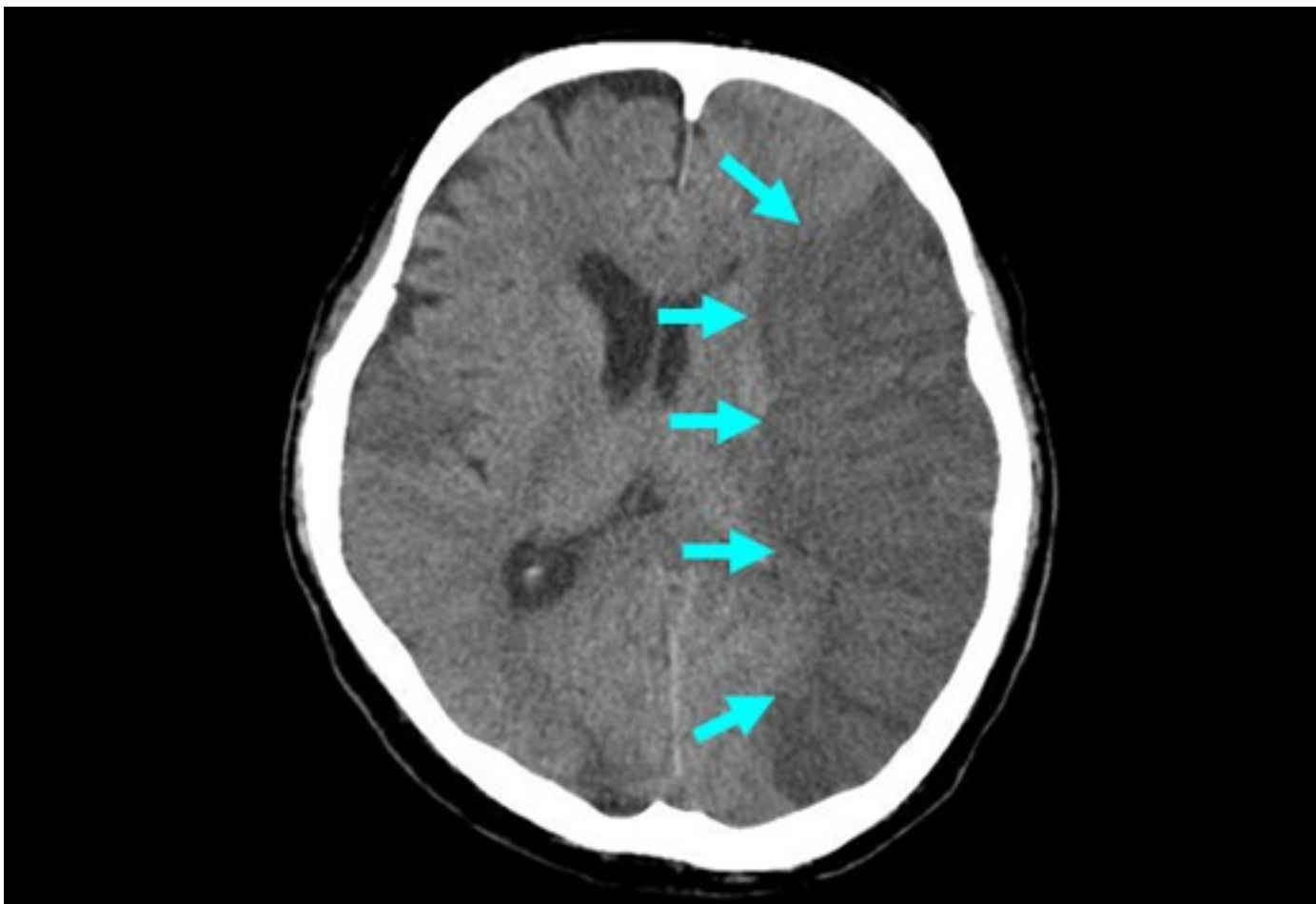


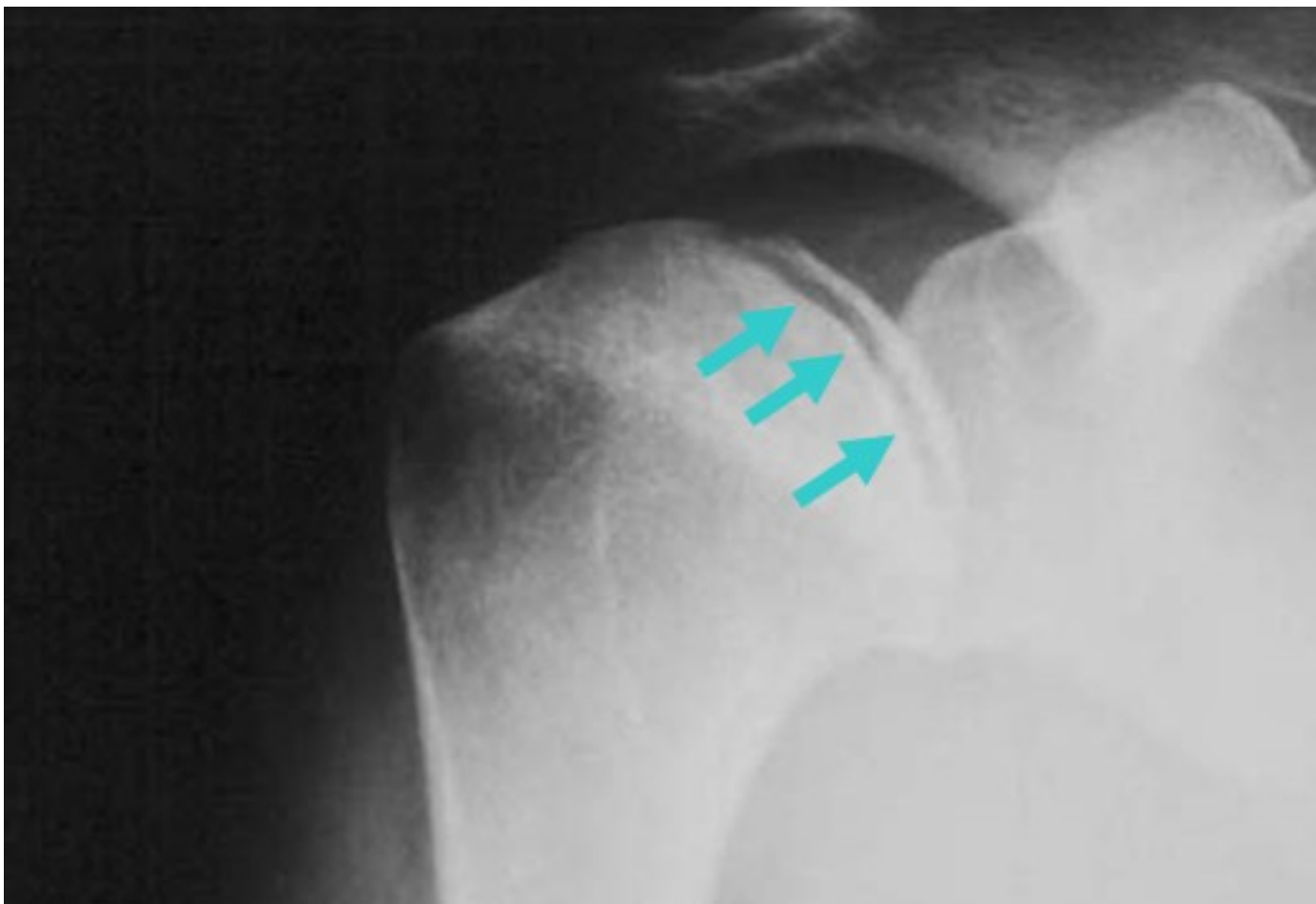
# Προβλήματα δρεπανοκυτταρικής νόσου

- Έμφρακτα /Επώδυνες αποφρακτικές κρίσεις

- Εγκέφαλος: Εγκεφαλικά (σπασμοί, ημιπάρεση)
- Άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου
- Οστεομυελίτιδα από σαλμονέλλα
- Κοιλιακά άλγη (εικόνα «οξείας κοιλίας»)
- Πνεύμονες: «Οξύ θωρακικό σύνδρομο» μετά από λοίμωξη ή έμφρακτο
- Δακτυλίτιδα (έμφρακτα σε μετακάρπια/μετατάρσια – hand-foot syndrome)
- Πριαπισμός: επείγον!!!







# Προβλήματα δρεπανοκυτταρικής νόσου

- **Οξύ θωρακικό σύνδρομο**

- Λοίμωξη ή έμφρακτο
- Ευθύνεται για το 25% των πρώιμων θανάτων στη SCD
- Το 25% συμβαίνει μετά από χειρουργείο

## Σημεία:

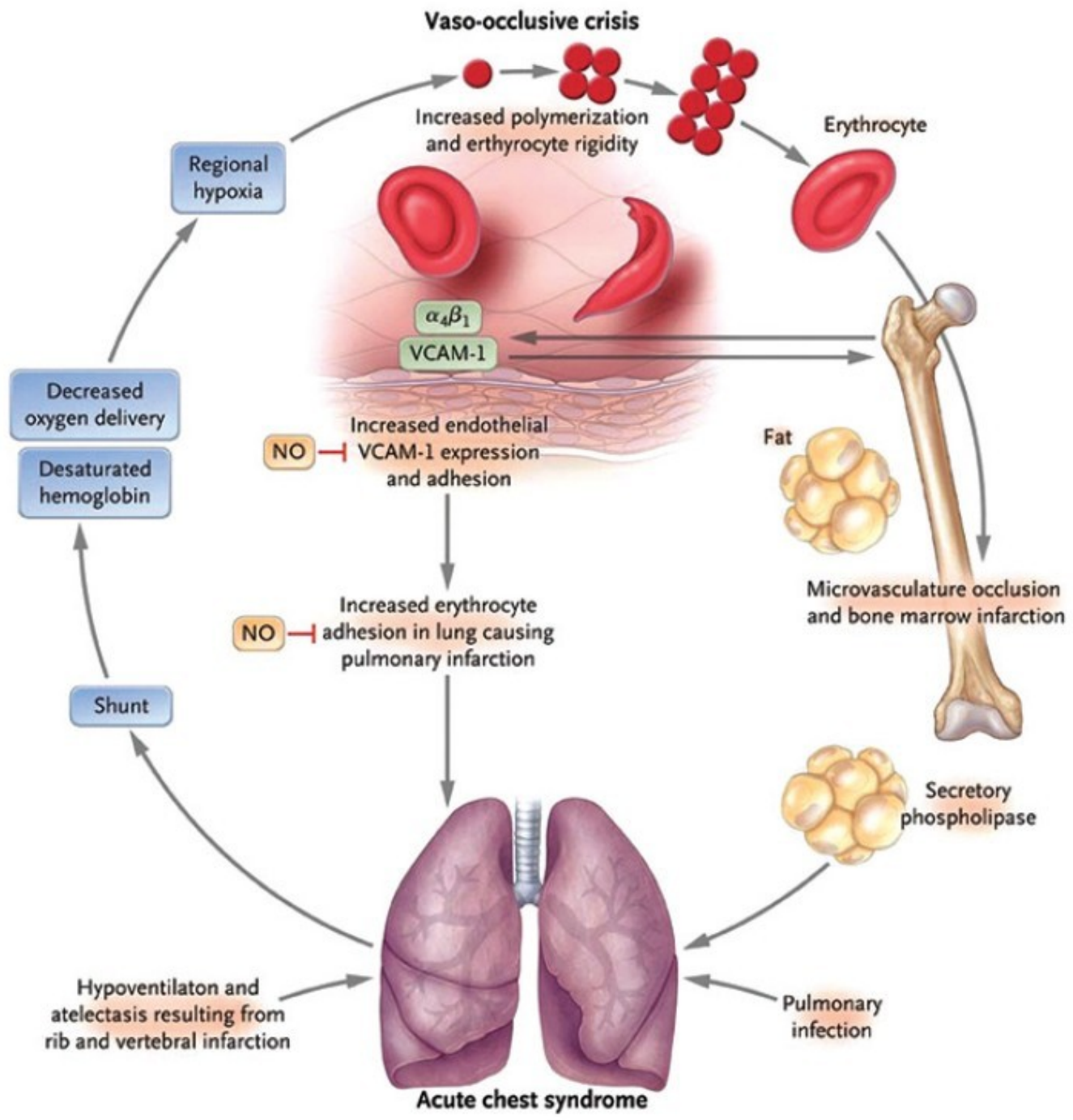
- Επώδυνη κρίση, υποξία, πυρετός, νευρολογικές εκδηλώσεις

## Αντιμετώπιση:

- Εισαγωγή, μ.ο. νοσηλείας ~10 μέρες, 2-3 ημέρες στη ΜΕΘ
- Επιθετική φυσιοθεραπεία
- Μετάγγιση, όχι πολλά υγρά,  $O_2$ , προληπτικά αντιβιοτικά











# Dactylitis







# Προβλήματα δρεπανοκυτταρικής νόσου

- Πυρετός

- Σοβαρό σημείο!!!
- Κίνδυνος λοίμωξης/Σηψαιμίας: λόγω απληνίας
- Κάθε περίπτωση πυρετού να εξετάζεται από γιατρό

## Αντιμετώπιση:

- Αναζήτηση εστίας, κ/ες αίματος, α/α θώρακος
- I.V. υγρά, αντιπυρετικά
- Εάν πνευμονία: εισαγωγή
- Παρακολούθηση ως εξωτερικός ασθενής εάν ο ασθενής δεν είναι τοξικός, εάν η οικογένεια είναι αξιόπιστη, και είναι δυνατή η 24 ωρη παρακολούθηση



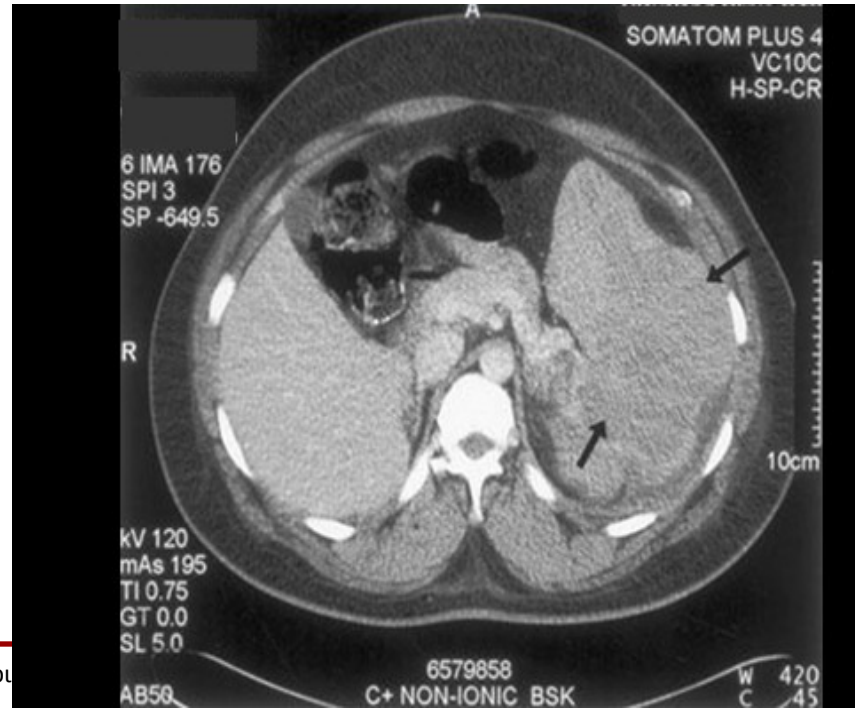
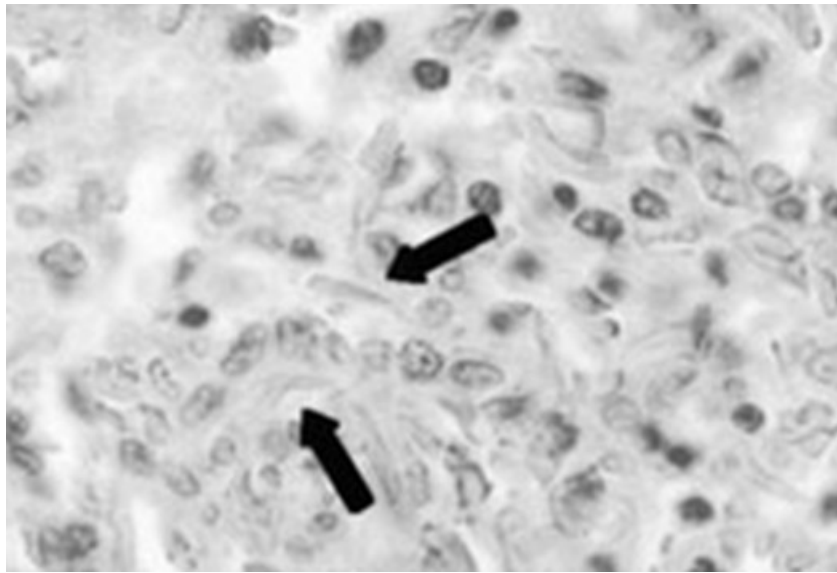
# Προβλήματα δρεπανοκυτταρικής νόσου

- **Μακροχρόνια**

- Κοντό ανάστημα
- Καρδιακή ανεπάρκεια (χρόνια αναιμία)
- Νεφρικές διαταραχές
- Χολολιθίαση
- **Υπερφόρτωση σιδήρου** (απαιτείται αποσιδήρωση αν μεταγγίσεις για πάνω από 1 χρόνο)







Παιδιατρ  
Τμήμα Ιατρικής



# Δρεπανοκυτταρική νόσος

- **Εργαστηριακά**

- Χρόνια: αναιμία ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική
- Hb: 7-10 g/dL ( μ.ο.: 7.5) [5.5-9.5]
- ΔΕΚ ~12% (5-30%) , LDH ↑, έμμεση ΒL ↑
- HbF εως 10%
- Παρουσία παθολογικής HbS έως 80% (ομόζυγη), 60-80% (μ-δ)
- Πλακάκι: δρεπανοκύτταρα (τεστ δρεπανωσης)
- Υψηλά WBC, τα οποία αυξάνουν περισσότερο με τα αγγειακά αποφρακτικά επεισόδια ως 18-22K (χωρίς πυρετό)



# Δρεπανοκυτταρική νόσος - Αντιμετώπιση

- Να γίνεται σε ειδικά κέντρα από εξειδικευμένη ομάδα
- Λειτουργική ασπληνία: αυξημένος κίνδυνος για σηψαιμία
- Πρόληψη λοιμώξεων:
  - ✧ Απαραίτητος ο εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο, μηνιγγιτιδόκοκκο, αιμόφιλο ινφλουέντζας b, + ΓΡΙΠΠΗ
  - ✧ Προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης 125 mg BID μέχρι 3 ετών, μετά 250 mg BID μέχρι 5 ετών, μετά στοπ (μείωση θνησιμότητας λόγω σήψης)[ μείωσε σημαντικά τη θνητότητα από σήψη]
  - ✧ Πρώιμη χορήγηση αντιβιοτικών σε υποψία λοίμωξης



# Δρεπανοκυτταρική νόσος - Αντιμετώπιση

- Αντιμετώπιση επώδυνων κρίσεων με:
  1. Ενυδάτωση
  2. Άμεση χορήγηση αναλγητικών (μη-οπιούχων /οπιοειδών)
  3. Αντιμετώπιση συνυπάρχουσας λοίμωξης
  4. Καταπολέμηση άγχους/ανησυχίας
- Μετάγγιση συμπυκνωμένων RBC
  - **Μόνο σε απλαστική κρίση και σε σπληνικό εγκλωβισμό**
- ΑΦΜ → Για επώδυνες κρίσεις, ΑΕΕ, οξύ θωρακικό σ.



# Δρεπανοκυτταρική νόσος - Αντιμετώπιση

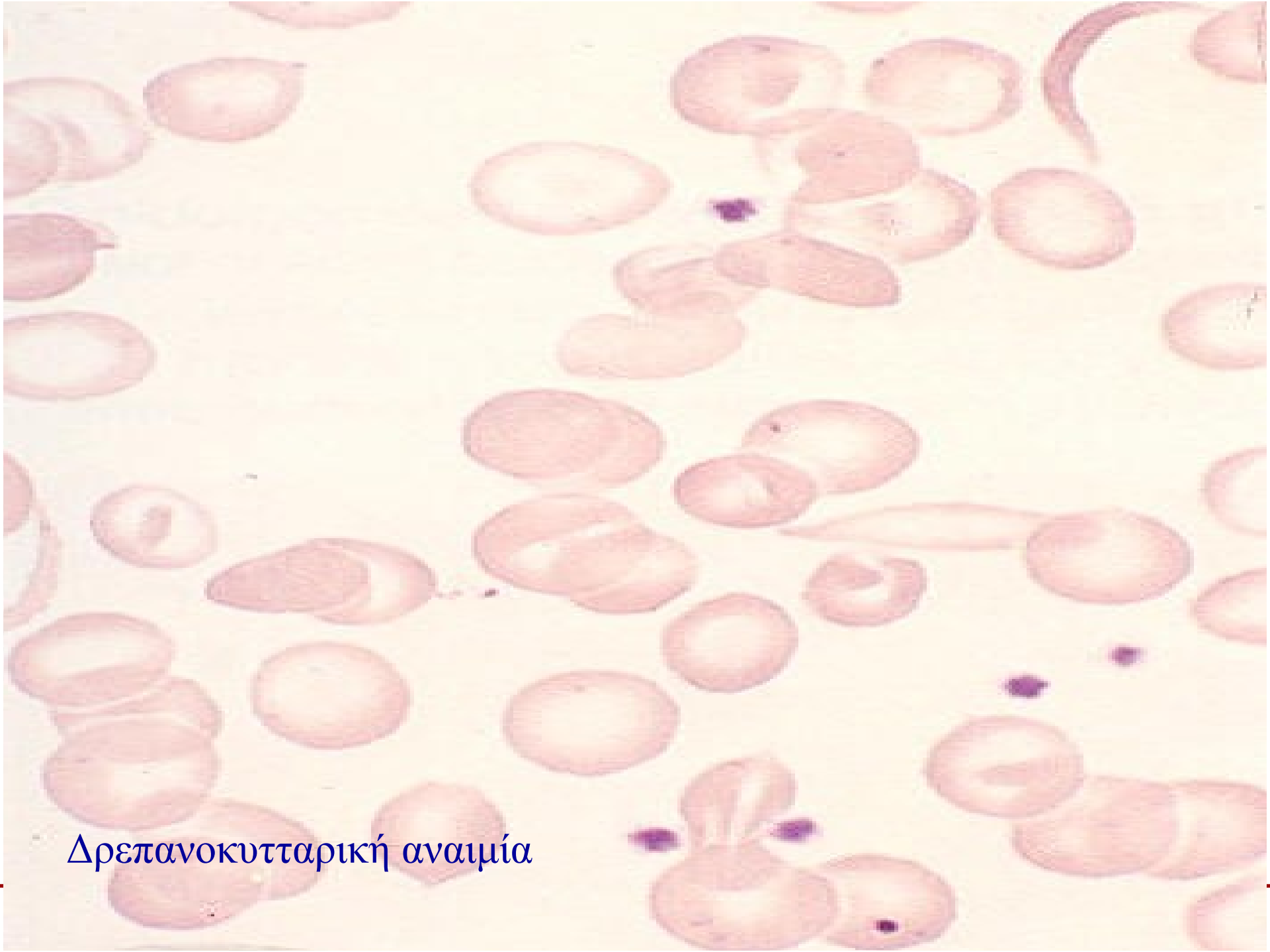
- Χορήγηση **υδροξουρίας (υδροξυκαρβαμίδη)**
  - Αυξάνει την HbF → δυνατότητα μεταφοράς O<sub>2</sub> σε χαμηλότερες μερικές πιέσεις O<sub>2</sub> → μείωση συχνότητας και βαρύτητας κρίσεων (ΟΜΩΣ τερατογόνος στην εγκυμοσύνη)
- **Μεταμόσχευση ΜΟ + Αιμοποιητικών κυττάρων**
  - Θεραπευτική αν καλός δότης
  - Για σοβαρές περιπτώσεις (π.χ. πολλαπλά εγκεφαλικά, συχνές επώδυνες κρίσεις, συχνή ανάγκη μεταγγίσεων κλπ.)
  - Κίνδυνος GvHD





# Hydroxyurea Capsules





Δρεπανοκυτταρική αναιμία

# Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία

- Διπλοί ετεροζυγώτες για β-μεσογειακή και για δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- **Κλινικά:** ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, αναιμία, υπίκτερο, επώδυνες θρομβωτικές κρίσεις διάφορης βαρύτητας.
- **Εργαστηριακά:**
  - Αναιμία (υπόχρωμη, μικροκυτταρική)
  - Test δρεπάνωσης: Θετικό
  - Ηλεκτροφόρηση:
    - HbS 60-80%
    - HbF 10-15%.
- **Αντιμετώπιση:** ως SCD





# Επιχρίσματα αίματος

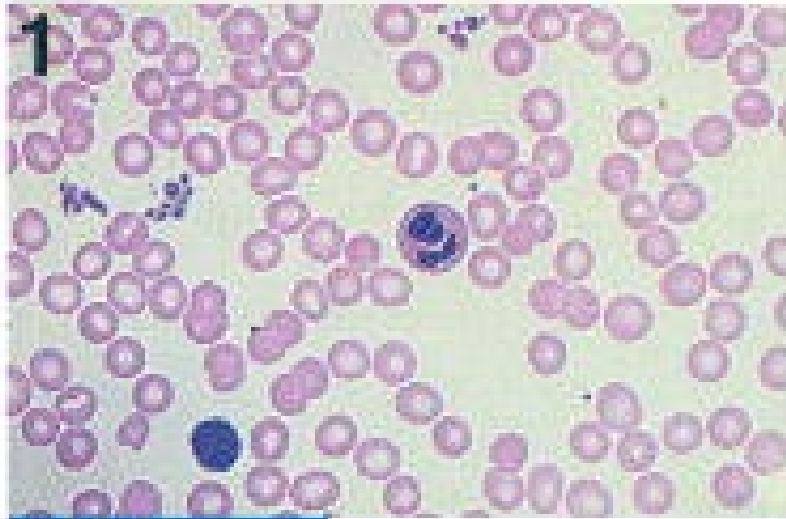


PLATE 1

Φυσιολογικό (HbAA)

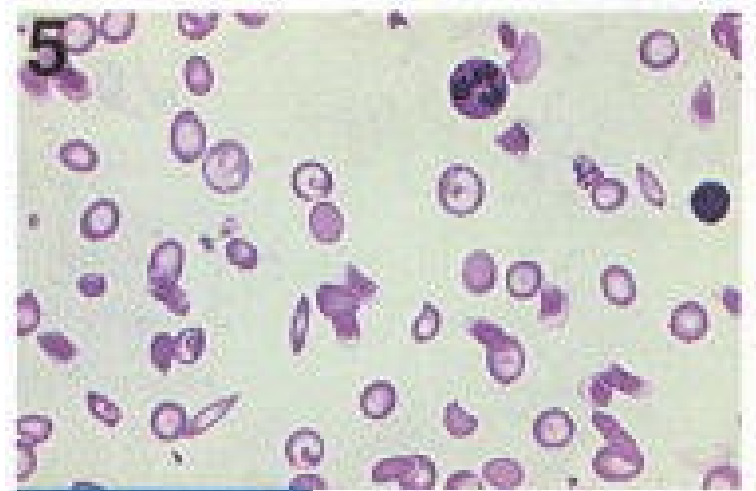


PLATE 5

Δρεπανοκυτταρική νόσος (HbSS)

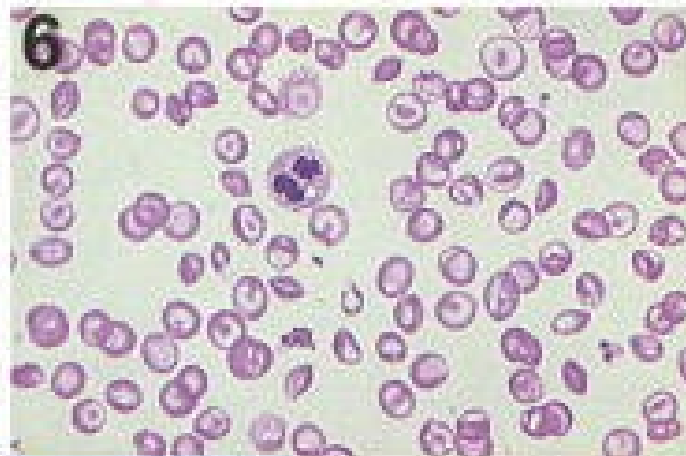


PLATE 6

HbSC (thal)

# ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ



# Απλαστικές αναιμίες

## Συγγενής

- Αναιμία Blackfan -Diamond (υποπλαστική)
- Αναιμία Fanconi
- Απλαστική Αναιμία
- Συγγενής δυσερυθροποιητική αναιμία (μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα)

## Επίκτητη

- Parvovirus B19
- Παροδική ερυθροβλαστοπενία της παιδικής ηλικίας (TEC)
- Ιδιοπαθής



# Αναιμία χρόνιας νόσου

- Λοιμώξεις, συστηματικά νοσήματα, νεοπλασίες
- Μηχανισμός: Βράχυνση χρόνου ζωής RBC, διαταραχή μεταβολισμού Fe, διαταραχή ερυθροποίησης
- Εργαστηριακά:
  - **Ελαττωμένος** Fe ορού, TIBC, και κορεσμός τρανσφερίνης με **αυξημένη** ή φυσιολογική φερριτίνη (πρωτεΐνη οξείας φάσης)
  - Αύξηση και άλλων πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP, C3, ινωδογόνο)
- Αντιμετώπιση:
  - Υποκείμενης νόσου
  - Ερυθροποιητίνη



# ΑΝΑΙΜΙΑ ΝΕΟΓΝΟΥ



# Φυσιολογική αναιμία του βρέφους

- **Αναιμία κατά τη γέννηση:** συνήθως οφείλεται σε συγγενή αιμολυτική νόσο του νεογνού. Άλλα αίτια: Αιμορραγία από τον ομφάλιο λώρο/Εσωτερική αιμορραγία
- Διαφορετικά: την 1<sup>η</sup> εβδομάδα της ζωής όλοι οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες αρχίζουν να πέφτουν για να φτάσουν στις κατώτερες τιμές σε ηλικία περίπου 2-3 μηνών.
- Σπάνια είναι συμπτωματική
- Δεν μεταβάλλεται με διατροφικά συμπληρώματα



# Φυσιολογική αναιμία του βρέφους- αίτια

- Ελαττωμένη παραγωγή RBC (σχετική υποπλασία ερυθρής σειράς στο ΜΟ)
- Αραίωση του πλάσματος σχετιζόμενη με την αύξηση του όγκου του αίματος
- Μικρότερη διάρκεια ζωής των νεογνικών RBCs (50-70 ημέρες)
- Περισσότερο εύθραυστα RBCs
- Αναστολή παραγωγής EPO λόγω απότομης αύξησης της  $PO_2$  μετά τη γέννηση
- Μετάβαση από την HbF στην HbA
  - Η HbF μειώνεται περίπου κατά 3% κάθε εβδομάδα
  - Μετάβαση στην HbA παρέχει μεγαλύτερη δυνατότητα για αποδέσμευση του  $O_2$  στους ιστούς εξαιτίας



# Αναιμία της προωρότητας

- Συμβαίνει σε βρέφη χαμηλού ΒΓ με πτωχή απάντηση στην ΕΡΟ
  - Η περιεχόμενη στο μητρικό γάλα πρωτεΐνη μπορεί να μην επαρκεί για το πρόωρο νεογνό/βρέφος.
  - Τα επίπεδα της Hb πέφτουν γρήγορα μετά της γέννηση με μέχρι τα 7-10 g/dl στις 6 εβδομάδες ζωής.
  - Συμπτώματα και σημεία
    - Πτωχή πρόσληψη βάρους
    - Ωχρότητα
    - Μειωμένη δραστηριότητα
    - Ταχυκαρδία
    - Άπνοια





# Αιμολυτική νόσος του νεογνού (εμβρυϊκός ύδρωπας)

- Σε Rh+ νεογνά από Rh- μητέρες που έχουν προηγούμενα ευαισθητοποιηθεί
- Η Rh- μητέρα συνήθως ευαισθητοποιείται τις πρώτες λίγες μέρες μετά τον τοκετό όταν εμβρυϊκά Rh+ RBCs από τον πλακούντα απελευθερώνονται στη μητρική κυκλοφορία.
- Αντισώματα Rh της μητέρας μεταφέρονται σε έμβρυα μετέπειτα κυήσεων μέσω του πλακούντα και προκαλούν συγκόλληση και αιμόλυση των εμβρυϊκών RBCs.



# Αιμολυτική νόσος του νεογνού (εμβρυϊκός ύδρωπας)

- Σημεία και συμπτώματα
  - Σοβαρή αναιμία
  - Αντισταθμιστική υπερπλασία & διόγκωση των αιμοποιητικών οργάνων (σπλήνας και ήπαρ)
- Θεραπεία
  - Πρόληψη της ευαισθητοποίησης (έχει μειωθεί κατά 80% με τη χρήση της αντί-Rh ανοσοσφαιρίνης).
  - Η Rh ανοσοσφαιρίνη πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 72 ωρών από τον τοκετό.
  - Ενδομήτρια μετάγγιση των εμβρύων που έχουν προσβληθεί (περιτοναϊκή ή ενδαγγειακή)



# Διαταραχές ερυθρών - Πολυερυθραιμία

- Αύξηση του Hct και της αιμοσφαιρίνης

- Ενήλικες: ♀ >16g/dl, ♂ >18g/dl)

Ταξινόμηση:

- **Ιδιοπαθής** (άγνωστης αιτιολογίας υπερπλασία ερυθράς σειράς στο μυελό, χωρίς υπερπαραγωγή EPO, ανήκει στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα)

- **Δευτεροπαθής** (με υπερπαραγωγή EPO)

- Ιστική υποξία

- Υπερέκκριση EPO από νεοπλασματικό ιστό, χωρίς ιστική υποξία



# ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ



# Διαταραχές λευκών αιμοσφαιρίων

- WBC's – – ΑΝΤΪΔΡΑΣΗ ΣΕ ΕΝΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑ!
- *Ο οργανισμός αντιδρά στη λοίμωξη, φλεγμονή και το φυσιολογικό στρες με:*
  - Αυξημένη απελευθέρωση ΠΜΠ από το ΜΟ (→ ουδετεροφιλία)
  - Εμφάνιση πρώιμων μορφών στην περιφέρεια («στροφή αριστερά»)
  - Τοξική κοκκίωση και εμφάνιση κενοδοπίων
- Λευκοκυττάρωση
  - Ουδετεροφιλία
  - Λεμφοκυττάρωση
  - Ηωσινοφιλία
- Λευκοπενία
  - Ουδετεροπενία
  - Λεμφοπενία



# Λευκά αιμοσφαίρια

- Ο αριθμός των WBC είναι υψηλότερος στη νεογνική, βρεφική και πρώτη παιδική ηλικία.
- Σταδιακά μειώνεται
- Λευκοκυτταρικός τύπος: τις πρώτες εβδομάδες της ζωής ~60% ουδετερόφιλα (όπως οι ενήλικες)
- 1<sup>ος</sup> μήνας - 4 χρόνια: επικρατούν τα λεμφοκύτταρα
- 4-6 ετών: λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα είναι σε είναι περίπου ίση αναλογία
- >6 ετών: τα ουδετερόφιλα αυξάνουν και πάλι σταδιακά στο ~60%



# Διαταραχές ουδετερόφιλων

- Ποσοτικές
  - Πολυμορφοπυρήνωση
  - Ουδετεροπενία
- Ποιοτικές
  - Πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς
  - Διαταραχές χημειοταξίας, οψωνοποίησης και φαγοκυττάρωσης



# Πολυμορφοπυρήνωση

Αύξηση του αριθμού των ΠΜΠ πάνω από τα ανώτερα όρια για την ηλικία και το φύλο λόγω:

- Ανακατανομής των διαμερισμάτων (π.χ. κορτικοειδή)
- Αύξησης του πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των προβαθμίδων της κοκκιώδους σειράς
- Άδειασματος των αποθηκών μυελού





# Πολυμορφοπυρήνωση - Αίτια

- Αντιδραστική
  - **Οξεία**
    - Εστιακές φλεγμονές ή γενικευμένη φλεγμονώδης αντίδραση
    - Λοιμώξεις
    - Φάρμακα
  - **Χρόνια**
    - Φυσιολογική (π.χ. εγκυμοσύνη)
    - Παθολογική
      - » Χρόνιες φλεγμονές-λοιμώξεις
      - » Φυσικά ερεθίσματα (κάπνισμα)
      - » Νεοπλάσματα (αιματολογικά και μη)
      - » Σπληνεκτομή
      - » Μεταβολικές διαταραχές
- Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
- Ιδιοπαθής



# α

- πτώση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων σε παιδιά του 1ου έτους για την αιμολυτική αναιμία.
- λογα με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων ζεταται σε:
  - **πια:**  $1 - 1.5 \times 10^9/l -$  θωσ ς α
  - **τρια:**  $0.5 - 1 \times 10^9/l -$  να χει α
  - **τετα:**  $< 0.5 \times 10^9/l -$  νδυνη για τη
- λογα με τη **ρκεια** νεταται σε:
  - **α,** ταν ναι ας ρκειας
  - **νια** ταν για στημα  $> 10\%$  ν
- $AA\pi = WBC \times (\%bands + \% ουδετερόφιλα)$



# Ουδετεροπενία

- Τα ουδετερόφιλα βρίσκονται σε διάφορα διαμερίσματα:
  - μυελός οστών (storage pool, mitotic pool, maturation pool)
  - περιφέρεια- κυκλοφορία (marginated pool-συγκόλληση στο ενδοθήλιο), pool ιστών
- Ο αριθμός των WBC και ο τύπος μας δίνουν πληροφορίες μόνο για το τί συμβαίνει στην κυκλοφορία
  - ~2% όλων των κοκκιοκυττάρων του σώματος (αυξάνει όμως όταν υπάρχουν φλεγμονώδη ερεθίσματα)



# Ουδετεροπενία -αίτια

4 μεγάλες αιτιολογικές ομάδες:

- Μείωση παραγωγής
- Αυξημένη περιφερική καταστροφή
- Μη αποδοτική μυελοποίηση
- Μεικτού τύπου



# Ουδετεροπενία - μηχανισμοί

- Μείωση παραγωγής
  - Συγγενής
    - Σύνδρομο Kostmann
    - Βαρειά οικογενής ουδετεροπενία
    - Καλοήθους οικογενής ουδετεροπενία
    - Κυκλική ουδετεροπενία
  - Επίκτητη
    - Φάρμακα
    - Χημικά
    - Ιονίζουσα ακτινοβολία
    - Διήθηση μυελού από ξένα κύτταρα
    - Απλαστική αναιμία



# Ουδετεροπενία - Μηχανισμοί

- Αυξημένη περιφερική καταστροφή
  - Ανοσολογικής αρχής (αυτοάνοσες, ισοάνοσες ουδετεροπενίες)
  - Αυξημένη μετανάστευση (margination) (λοίμωξη/φλεγμονή)
  - Υπερσπληνισμός
- Μη αποδοτική μυελοποίηση
  - Στερητικού τύπου (έλλειψη  $B_{12}$ , Φυλλικού, Fe)
  - MDS



# Συμπερασματικά: Αίτια ουδετεροπενίας

- ξεις ( ς, ς, ωση, σεις, ελονο α)
- ρμακα ( , π.χ. νες & δες, , ματος)
- νοση α ( νη / νοσο)
- α
- νια θης α
- ς
- θηση ( α / μφωμα)
- κτητη ρκεια ( α, νη α)
- νδρομα ς ρκειας  
(σ. Kostman, σ. Schwachmann, α Fanconi κλπ)



# Φυσική εξέταση

- Τα συνήθη σημεία/συμπτώματα των μικροβιακών λοιμώξεων μπορεί να απουσιάζουν
  - Αδυναμία δημιουργίας πύου
  - Χρόνια καλοήθης (αυτοάνοση) ουδετεροπενία: δυνατή η δημιουργία πύου (ουδετερόφιλα υπάρχουν στους ιστούς όχι στην κυκλοφορία)
  - *Ο πόνος διατηρείται*
- Σημεία που συνήθως συμμετέχουν
  - Δέρμα (πτυχές, γύρω από τα νύχια), παραρρίνιοι κόλποι, στοματοφάρυγγας (\*ούλα), πνεύμονες, κοιλιά, περίνεο





# Διαγνωστική προσέγγιση μεμονωμένης ουδετεροπενίας

- Επιβεβαίωση διάγνωσης (επίχρισμα αίματος)
- Εάν υποπτευόμαστε λοίμωξη στελνουμε καλλιέργειες
- Διακοπή φαρμάκων που πιθανά σχετίζονται με ουδετεροπενία
- Σε απουσία παρατεταμένων ή υποτροπιαζουσών λοιμώξεων:
  - Αν ασθενής ασυμπτωματικός (ειδικά αν Ηx πρόσφατης ίωσης) παρακολούθηση και επανέλεγχος σε 3-4 εβδομάδες
  - Συχνές αιμοληψίες για αποκλεισμό κυκλικής ουδετεροπενίας ή παρουσίας αντισωμάτων κατά των ουδετεροφίλων για τον αποκλεισμό πρωτοπαθούς ανοσολογικής διαταραχή
- Αν υποχωρήσει, να γίνεται γενική αίματος κατά τη διάρκεια εμπύρετων επεισοδίων για τουλάχιστον 1 χρόνο
- **Εάν η ουδετεροπενία επιμένει > 8 εβδομάδες ενδείκνυται μυελόγραμμα**

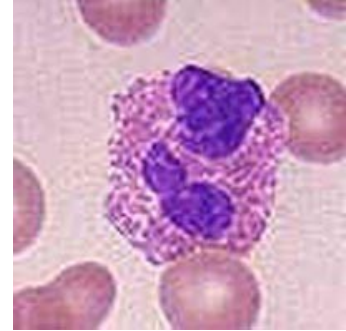


# Διαγνωστική προσέγγιση μεμονωμένης ουδετεροπενίας

- Μέτρια προς σοβαρή ουδετεροπενία με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις:
  - Εξέταση μυελού οστών για κυτταρογενετικό έλεγχο
    - Υποπλασία μυελού vs. Αναστολή ωρίμανσης
- Αν η διάγνωση όχι ξεκάθαρη:
  - Αντισώματα κατά ουδετεροφίλων
  - QUIGs (Ig G,A,M, E) / T cell subsets
  - HIV
  - Βιταμίνη B12 και φυλικό οξύ



# Ηωσινόφιλα ΠΜΠ



- ~1-6% των λευκοκυττάρων
  - Έχουν φαγοκυτταρική ικανότητα, αλλά δεν είναι αυτή η κύρια λειτουργία τους
  - Εξουδετερώνουν μεσολαβητές φλεγμονής και ορισμένους μικροοργανισμούς (π.χ. παράσιτα) ανθεκτικούς στη λύση από τα ένζυμα των ΠΜΠ και των μακροφάγων
  - Δραστικά έναντι αντιγόνων που προκαλούν την παραγωγή IgE αντισωμάτων (αλλεργιογόνα)
- ✓ **Ήπια: 500-1500**
  - ✓ **Μέτρια: 1500-5000**
  - ✓ **Σοβαρή: >5000**



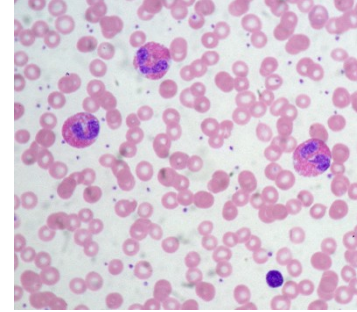
# Ηωσινοφιλία - Αίτια

Νοσήματα που οδηγούν σε ηωσινοφιλία στο αίμα και τους ιστούς :

- Λοιμώξεις Παρασιτικές (Ασκαρίαση, Φιλαρίαση, Τριχινωση) και μυκητισικές
- Άσθμα, Ατοπική δερματίτιδα
- Φαρμακευτική αλλεργία, Αλλεργική ρινίτιδα
- Αυτοάνοσα νοσήματα: ΣΕΛ., Churg-Strauss
- Δερματικά νοσήματα
- Ενδοκρινικές διαταραχές

**DRESS**

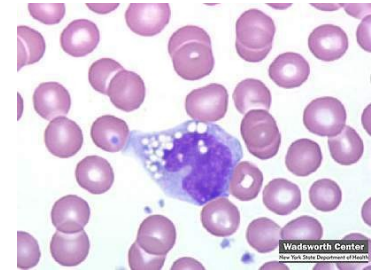
**NAACP**



- Νόσος Crohn, Ελκώδης κολίτιδα
- Ιδιοπαθές υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο
- Χρόνια μυελογενής λευχαιμία, Ηωσινοφιλική λευχαιμία, Λέμφωμα Hodgkin's
- Διάφορες μορφές καρκίνου (Καρκίνος ωοθηκών)
- Πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια
- Κληρονομική ηωσινοφιλία



# Μονοκύτταρα



- ~3-8% των λευκοκυττάρων
- Λειτουργία:
  - Φαγοκυττάρωση
  - Διάσπαση φαγοκυτταρωμένων ουσιών
  - Επεξεργασία αντιγόνου, παρουσίασή του στα T-κύτταρα
  - Έκκριση χημικών μεσολαβητών φλεγμονής
  - Εγκαθίστανται στους ιστούς ως *μακροφάγα*



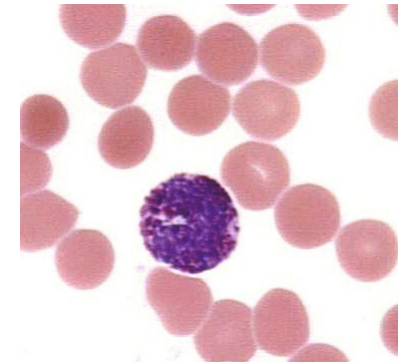
# Μονοκυττάρωση



- Μονοκύτταρα  $>1000/\mu\text{L}$
- **Αιτίες:**
  - Λοιμώξεις (πρωτοζωικές, ρικετσιακές, TBC, βρουκέλλωση, σύφιλη, υποξεία ενδοκαρδίτις)
  - Νεοπλάσματα (αιματολογικά και μη)
  - Ρευματικά (αυτοάνοσα) νοσήματα
  - Κοκκιωματώδη νοσήματα (σαρκοείδωση)



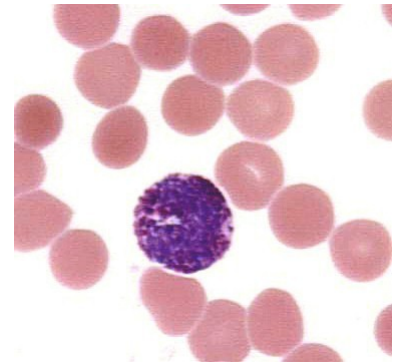
# Βασεόφιλα ΠΜΠ



- ~1% των λευκοκυττάρων
- Δεν έχουν φαγοκυτταρική ικανότητα
- Συγγενικά με τα ιστικά μαστοκύτταρα
- Περιέχουν κοκκία ισταμίνης
- Συνδέονται ισχυρά με την IgE-ανοσοσφαιρίνη
- Σύμπλεγμα [αλλεργιογόνου+IgE] → σύνδεση στην επιφάνεια του βασεόφιλου → αποκοκκίωση και απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών και μεσολαβητών φλεγμονής



# Βασεοφιλία

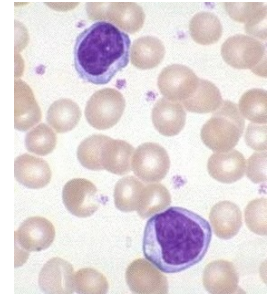


- Βασεόφιλα > 100/μL
- Αιτίες:
  - MPD (μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα)
  - Ελκώδης κολίτιδα
  - Αντιδραστική (μεταλοιμώδης)





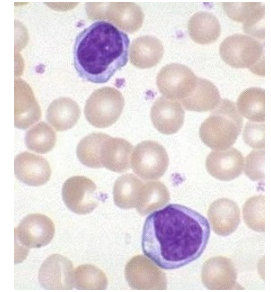
# T-Λεμφοκύτταρα



- ~80% των λεμφοκυττάρων του αίματος
- Παραγωγή στο θύμο αδέννα, T<sub>H</sub> (CD4<sup>+</sup>) vs T<sub>C</sub> (CD8<sup>+</sup>)
- Επιφορτισμένα με:
  - Την άμυνα έναντι ιών- μυκήτων- μυκοβακτηριδίων
  - Την άμυνα έναντι του καρκίνου
  - Την απόρριψη μοσχευμάτων
  - Τη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης στο αντιγόνο, και
  - Την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας
- Δείκτες: CD3, CD4, CD8, TCR(αβ, γδ)



# B-Λεμφοκύτταρα



- ~10% των λεμφοκυττάρων του αίματος
- Παραγωγή στο μυελό
- Διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρα / B-κύτταρα μνήμης
- Άμυνα έναντι κόκκων, βακτηριδίων, μακρομοριακών χημικών ουσιών
- Δείκτες: CD19, CD79 (a, b), sIg (IgM, IgD)



# NK-Λεμφοκύτταρα



- ~5-10% των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων
- Αναγνωρίζουν και καταστρέφουν άλλα κύτταρα (νεοπλασματικά, μολυσμένα με ιούς) που έχουν χάσει (ή δεν εκφράζουν) τα HLA-class I αντιγόνα τους
- Δείκτες: CD16, CD56



# Διαταραχές λεμφοκυττάρων

## Λεμφοκυττάρωση (>5000/ $\mu$ L)

- Λοιμώξεις
  - Ιογενής (CMV, EBV, HIV, RV)
  - Βακτηριακή (βρουκέλλα, TBC)
  - Παρασιτική
- Νεοπλάσματα
  - Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία
  - Προλεμφοκυτταρική λευχαιμία
  - NHL, HCL-variant

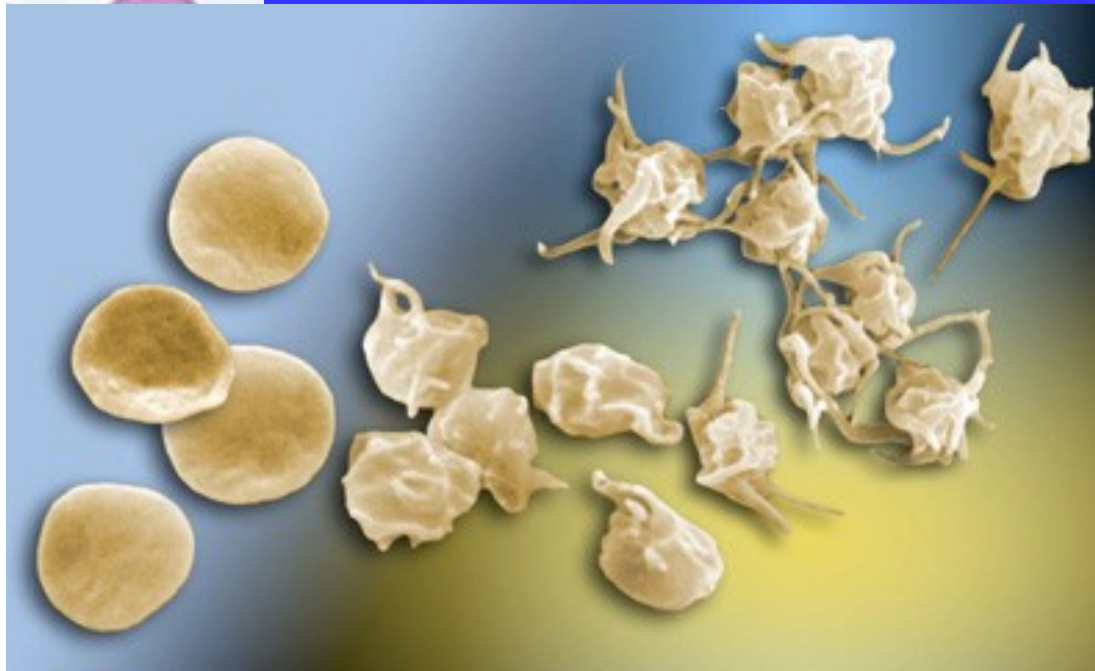


# Διαταραχές λεμφοκυττάρων

## Λεμφοπενία (<1000/μL)

- Απλαστική αναιμία
- ΧΜΘ, κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
- HIV
- Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες





# ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ



# Αιμοπετάλια

- Παραγωγή από τα μεγακαρυοκύττρα
- Φυσιολογικές τιμές:  $150-400 \times 10^3 / \mu\text{L}$
- **ϛ**
  - **α** ( $<150.000/\mu\text{L}$ )
    - **ϛ**
    - **κτητη**
  - **ρωση** ( $>500.000/\mu\text{L}$ )
- **ϛ**
  - Διαταραχές λειτουργικότητας (Θρομβασθένεια Glanzmann)
  - Διαταραχές μεγέθους (Bernard Soullier, WAS)



# Συγγενείς θρομβοπενίες

- Μη  $\epsilon$ 
  - ρμακα,  $\epsilon$   $\epsilon$ ς
  - νοση  $\alpha$
  - θηση
  - $\xi$ εις
  - ΔΕΠ, cITP  $\rho$ ας,  $\sigma$ . Kassabach-Merritt
- $\epsilon$ 
  - Με  $\gamma$ εθος  $\omega$ ν (Σ. Wiskott-Aldrich)
  - Με  $\gamma$ εθος  $\omega$ ν (CAMT, TAR)
  - Με  $\lambda$ ο  $\gamma$ εθος  $\omega$ ν (May-Hegglin, Gray-Platelet, Bernard-Soulier, Paris-Trousseau, Jacobsen, Montreal, Mediterranean)





# Θρομβοπενία

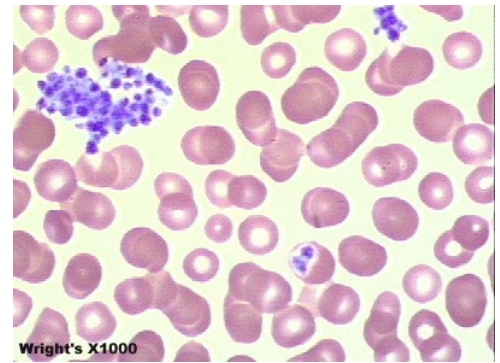
(Μετά τη νεογνική ηλικία)

•Κυριότερα αίτια:

- Άνοση θρομβοπενία (ITP)
- Λοιμώσεις (ιογενείς/μικροβιακές)
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ)
- Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο
- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)
- Κατανάλωση (υπερσπληνισμός/αιμορραγία)
- Ανεπαρκής παραγωγή (διήθηση μυελού, απλαστική αναιμία)



# Επίκτητες Θρομβοπενίες



- - Κακή  $\alpha$ -EDTA (ύπαρξη clumps)
- Μήθηση  $\alpha$ -MDS-PNH
  - Μήθηση  $\alpha$ -MDS-PNH
  - Μήθηση
  - ΧΜΘ, λήση
- Ανοσολογικές (ITP,  $\alpha$  νοσες, HIT)
  - $\alpha$  νοσες (TMA) (HUS, ΔΕΠ, TTP)
  - $\alpha$  νοσες
  - $\alpha$  νοσες
  - $\alpha$  νοσες



# Διαταραχές αιμοπεταλίων -

ρωση

- Ξηση του τών ων >  
ρια.
  - **πια** (<700 x10<sup>9</sup>/l)
  - **τρια** (700-900 x10<sup>9</sup>/l)
  - (900-1000 x10<sup>9</sup>/l)
  - (>1000 x10<sup>9</sup>/l)
- Η ς ρωση (essential  
**thrombocytosis**): σημα  
νιο στην α.



- **ς ρωση:**
  - Ήπια ως τρια ξηση των PLT
  - **τερη τητα στη και τη**
    - α.
  - **θης σταση/δεν τη γηση**
    - ς ας μη και σε
    - α ων ( $> 1.000 \times 10^9/l$ ),
  - ς ν ρχουν σθετοι
  - γοντες.
  - α: της ς σου.



# Διαταραχές αιμοπεταλίων - Θρομβοκυττάρωση

- Οξεία αιμορραγία
- μωξη ( , )
- Φλεγμονή (οξεία/χρόνια) ( **δης σος ρου** )
- **ματα ( **σος Kawasaki** )** ς τιδα,
- ν ( ς σεις, **ματα,** **ματα** )
- α ( , )
- ρμακα ( )
- θειες ( σματα πατος, μφωμα)



# Διερεύνηση διαταραχών των αιμοπεταλίων

- Ο χρόνος ροής (BT) ήταν σημαντική *in vivo* δοκιμασία της λειτουργικότητας των AIM
- Ήταν σημαντικός για τη διάγνωση συγγενών διαταραχών των AIM
- Πρέπει να αντικατασταθεί από το PFA 100
- Γίνεται επίσης: κυτταρομετρία ροής για έκφραση γλυοπρωτεϊνών – μικρό δείγμα



# Διαταραχές αιμοπεταλίων-

## Κλινικά χαρακτηριστικά

- Πετέχειες / Εκχυμώσεις
- Αιμορραγία από τους βλενογόνους/ ρινορραγία
- Παρατεταμένη αιμορραγία μετά τραυμα/ χειρουργείο
- Μηνορραγία

*Συχνά*

- Ενδοκρανιακή
- Γαστρεντερικό
- Αμφιβληστροειδής
- Ουροποιογεννητικό

*Σπάνια*



# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Παρασκευή  
Παναγοπούλου . «Παιδιατρική Ι. Διαταραχές της αιμοποίησης». Έκδοση:  
1.0. Θεσσαλονίκη 2014. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:  
<http://eclass.auth.gr/courses/OCRS305>.





# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά - Παρόμοια Διανομή [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>





# Τέλος ενότητας

Θεσσαλονίκη, Σεπτέμβριος 2015





ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

---

# Σημειώματα

# Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

