

# Παρουσίαση Περιστατικού



Ιωάννα Λινάρδου

Ειδικευόμενη Παθολογίας

Β' Προπ. Παθολογική Κλινική ΑΠΘ- Αιματολογικό τμήμα  
Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

Δεκέμβριος 2018

# Γυναίκα 60 ετών

---



- ❖ Προγραμματισμένη εισαγωγή για έναρξη θεραπείας
- ❖ Λόγω αναιμίας
- ❖ Σε έδαφος νόσου ψυχρών συγκολλητινών γνωστής από 10ετίας



# Πορεία νόσου

---



❖ 01/2009 → 1<sup>η</sup> επίσκεψη στο αιματολογικό τμήμα της κλινικής

- ❖ λόγω αδυναμίας, ήπιας κόπωσης, υπνηλίας
- ❖ Απύρετη, βάρος κ.φ.
- ❖ ε/ε: Hb:9.2gr/dl, Ht:26.5%, WBC:7120/ $\mu$ l, βιοχημικός έλεγχος κ.φ.

# Ανατρέχοντας στο αρχείο της ασθενούς



- ❀ 1997 → Ht:37.3%, Hb:12.9 gr/dl
- ❀ 2000 → Ht:39.5%, Hb:13.5 gr/dl
- ❀ 2003 → Ht:28.5%, Hb:13.7 gr/dl
- ❀ 2004 → Ht:35.8%, Hb: 13.7 gr/dl
- ❀ 2005 → Ht:38%, Hb: 13.8 gr/dl
- ❀ 2007 → Ht: 23.3%, Hb: 13.7 gr/dl

Άμεση :Coombs:  
θετική (+++ στους 4  
& 37oC)

# Από το 2009 έως τώρα

---



- ❖ Παρακολούθηση στην κλινική με τακτικό εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο
- ❖ Αιμοσφαιρίνη σε ανεκτά επίπεδα ( κυμαίνόταν από 9-13.5gr/dl)- δεν χρειάστηκε ποτέ μετάγγιση
- ❖ Διακυμάνσεις του αιματοκρίτη ανάλογα με την εποχή



# Κλινική εξέταση

---



- ❖ ΑΠ: 135/80 mmHg, σφύξεις: 94/min, SpO2: 94% χ.O2
- ❖ ΑΨ: κ.φ.
- ❖ Καρδιά: S1,S2 ευκρινείς, ρυθμικοί
- ❖ Κοιλιά: ΜΕΑ, εντερικοί ήχοι παρόντες, ήπαρ, σπλήνας αψηλάφητα
- ❖ Απουσία ψηλαφητών λεμφαδένων
  
- ❖ α/α θώρακα: κ.φ.
- ❖ ΗΚΓ: S-R



❖ Ατομικό αναμνηστικό: αρτηριακή υπέρταση, αλλεργικό άσθμα, αχαλασία οισοφάγου, υποθυρεοειδισμός

❖ Φαρμακευτική αγωγή:

- Θυροξίνη 75 mg 1x1 εκτός Κυριακής
- Ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/χλωροθειαζίδη 40/5/25mg  $\frac{1}{2}$  x1 επί ↑ ΑΠ
- σελενομεθειονίνη 200mg 1x1
- Βεκλομεθαζόνη/φορμοτερόλη 2x2
- μοντελουκάστη 10mg 1x1
- νεμπιβολόλη 5mg  $\frac{1}{2}$  x1
- ροσουβαστατίνη 10mg 1x1

# Εργαστηριακός έλεγχος



| Γενική αίματος |                 |
|----------------|-----------------|
| WBC            | 9300/ $\mu$ l   |
| Ne             | 80.6 %          |
| Ly             | 14.4%           |
| Ht             | 23.9 %          |
| Hb             | 8.5 gr/dl       |
| RBC            | 2.59/ $\mu$ l   |
| PLT            | 272000/ $\mu$ l |
| MCV            | 92.3 fl         |
| MCH            | 33.0 pg         |

| Πηκτικός μηχανισμός |          |
|---------------------|----------|
| PT                  | 11.4 sec |
| APTT                | 23.2 sec |
| INR                 | 1.03     |
| τινωδογόνο          | 414.1    |

# Εργαστηριακός έλεγχος



| Βιοχημικό        |                    |      |            |
|------------------|--------------------|------|------------|
| SGOT             | 25 U/L             | Glu  | 109 mg/dl  |
| SGPT             | 9 U/L              | Cr.  | 0.82 mg/dl |
| Λεύκωμα gr%      | 7.1                | Urea | 29 mg/dl   |
| Αλβουμίνη<br>gr% | 4.2                | UA   | 4.7        |
| Bil:             | 2.67/0.83<br>mg/dl | LDH  | 408 U/L    |
| K                | 4.8 mmol/lt        | CPK  | 72 U/L     |
| Na               | 141 mmol/lt        | γGT  | 16 U/L     |

# Περαιτέρω έλεγχος

---



- ❖ Άμεση Coombs: θετικό (C3d++++)
- ❖ Έμμεση Coombs: αρνητικό
- ❖ Ιολογικός έλεγχος (HBV,HCV): αρνητικός
- ❖ Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών: κ.φ.
- ❖ Ολοσωματικός έλεγχος με αξονική τομογραφία: αχαλασία οισοφάγου και αιμαγγείωμα ήπατος

# Θεραπεία- Αποτελέσματα

---



❖ Rituximab 700mg (4 κύκλοι ανοσοθεραπείας)

- 7/11/2018 (προ 1<sup>ης</sup> θεραπείας): Ht:23.9%, Hb:8.5 gr/dl
- 14/11/2018 ( προ 2<sup>ης</sup> θεραπείας): Ht:25.9%, Hb:8.8 gr/dl
- 21/11/2018 ( προ 3<sup>ης</sup> θεραπείας):Ht:29.2%, Hb:8.8 gr/dl
- 28/11/2018 (προ 4<sup>ης</sup> θεραπείας): Ht: 27.5%, Hb:9.4 gr/dl

Αυτοάνοση αιμολυτική αναίμια



Νόσος των ψυχροσυγκολλητινών

# Αιμολυτική αναιμία

Αποτελεί ετερογενή ομάδα νοσημάτων, που χαρακτηρίζονται από καταστροφή των ερυθροκυττάρων που οφείλεται σε αυτοαντισώματα

| Warm antibody types   | Cold antibody types   | Atypical AIHA                        |
|---|---|--------------------------------------|
| Primary warm-antibody AIHA  | Primary cold agglutinin disease (CAD)   | Mixed warm and cold-antibody type    |
| Secondary warm-antibody AIHA  | Secondary cold agglutinin syndrome (CAS)  | DAT-negative AIHA                    |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Other autoimmune disorders</li><li>- Chronic lymphocytic leukemia (CLL)</li><li>- Lymphoproliferative disorders other than CLL</li><li>- Drug-induced</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Specific infections (Mycoplasma, Epstein-Barr virus, others)</li><li>- Aggressive lymphoma</li><li>- Other malignancies</li></ul> |                                      |
| DAT, direct antiglobulin test   |   | Paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH) |

τεστ αντιγλοβουλίνης διατριβής, TAG

παροξυσματικής αναιμίας (PCH)

Blood 2014; 124: 2930-6  
Expert Rev Hematol 2011; 4: 607-18  
Blood Rev 2012; 26: 107-15

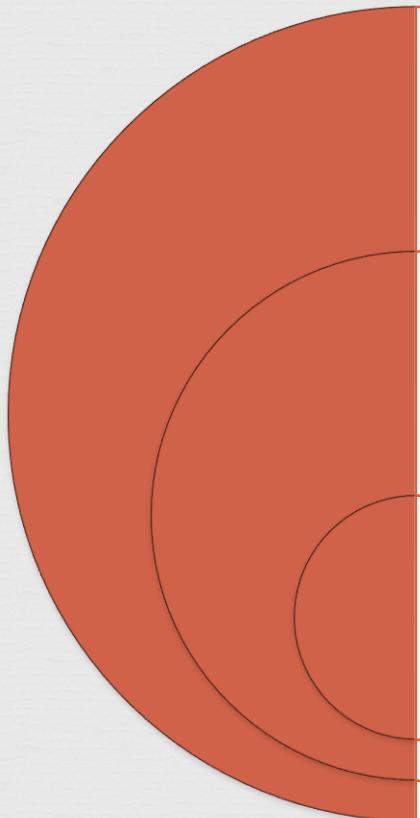
# Νόσος των ψυχροσυγκολλητινών

---



- ❖ Η νόσος των ψυχροσυγκολλητινών (ΝΨΣ) (cold agglutinin disease-CAD) είναι μια κλωνική (των B-κυττάρων), λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή του μυελού των οστών
- ❖ Αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα από
  - το λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα
  - από άλλα χαμηλής κακοήθειας λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα,
  - και από το δευτερογενές σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών (cold agglutinin syndrome-CAS)

# Νόσος των ψυχροσυγκολλητινών



Αποτελεί το 15-25% των περιπτώσεων  
αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας

Επιπολασμός στην Β. Ευρώπη 16  
άτομα/εκατ. και επίπτωση 1 άτομο/εκατ./έτος

Αφορά συνήθως ηλικιωμένους και μεσήλικες  
αλλά έχει αναφερθεί και σε άτομα κάτω των  
30 ετών

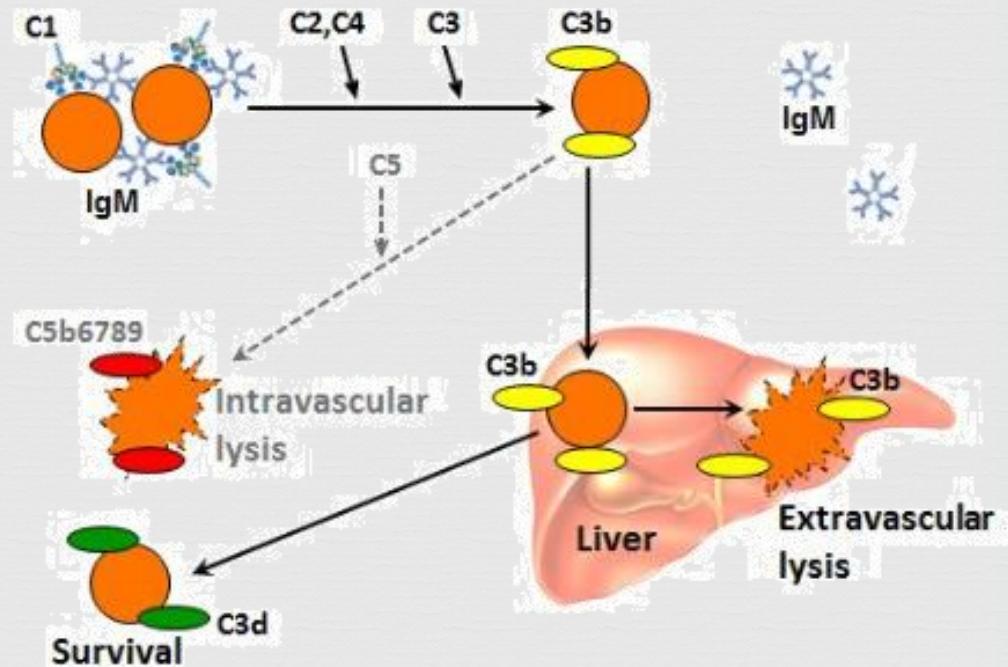
# Νόσος των ψυχροσυγκολλητινών



Τα αυτοαντισώματα στη ΝΨΣ είναι μονοκλωνικά (προέρχονται από κλωνικά B-κύτταρα) και ονομάζονται ψυχροσυγκολλητίνες

Οι ψυχροσυγκολλητίνες ονομάζονται έτσι γιατί προκαλούν συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων βέλτιστα σε θερμοκρασία 3-4°C

Στο 90% των περιπτώσεων είναι του τύπου IgM και έχουν ειδικότητα σε ένα αντιγόνο που βρίσκεται σχεδόν σε όλα τα ανθρώπινα ερυθρά αιμοσφαίρια (μετά το 1-2 έτος ζωής)



# Κλινικά χαρακτηριστικά I



---

Σε ψυχρά ή δροσερά κλίματα το 90% των ασθενών εμφανίζουν συμπτώματα από το κυκλοφορικό που προκαλούνται από το κρύο (από ήπια κυάνωση άκρων μέχρι φαινόμενο Raynaud)

---

Σε μελέτη 86 ασθενών με ΝΨΣ η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης ήταν 8.9gr/dl

---

Χαρακτηριστικές οι εποχιακές διακυμάνσεις στην αιμόλυση σε συγκεκριμένα άτομα



---

70% των ασθενών εμφανίζουν, με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος, έξαρση της αναιμίας κατά τη διάρκεια εμπύρετων λοιμώξεων (50% θα χρειαστούν μετάγγιση)

# Κλινικά χαρακτηριστικά II



---

Ίσως κάποιος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών στους ασθενείς  
με ΝΨΣ

---

Θεωρητικά αυτό οφείλεται στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος  
καθώς υπάρχουν πλήθος σημείων όπου το σύστημα του  
συμπληρώματος αλληλεπιδρά με τον καταρράκτη της πήξης

---

Σε μια μελέτη (registry based) στον ιατρικό φάκελο των ασθενών με  
ΝΨΣ καταγράφηκε σχετική συχνότητα των επιπλοκών αυτών 1.8 σε  
σχέση με τους μάρτυρες

# Διάγνωση I



- ❖ Τίτλος ψυχροσυγκολλητινών >64 στους 4°C
- ❖ Τυπικά ευρήματα στην άμεση Coombs (θετική για C3d μόνο)
- ❖ Σημαντικό για την εξέταση του τίτλου των αντισωμάτων το δείγμα να παραμένει στους 37-38°C από την αιμοληψία μέχρι να ληφθεί ο ορός
- ❖ Επιπλέον, συχνά ο ψευδής υψηλός μέσος όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η ψευδής ελάττωση του αριθμού τους, κάνουν αναξιόπιστη την τιμή του αιμοτοκρίτη

# Διάγνωση II



Ο έλεγχος για κλωνική λεμφοϋπερπλασία δεν απαιτείται για την διάγνωση αλλά για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και για τη θεραπεία:

- ❖ Ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών
- ❖ Ηλεκτροφόρηση με ανοσοκαθήλωση
- ❖ Ανοσοφαινότυπος σε υλικό από μυελό των οστών με κυτταρομετρία ροής
- ❖ Εξέταση βιοπτικού υλικού από τον μυελό των οστών

# Μη φαρμακευτική θεραπεία I



Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν τις χαμηλές θερμοκρασίες του περιβάλλοντος και να ντύνονται ζεστά προστατεύοντας τα άκρα, τα αυτιά και το πρόσωπό τους

Για την αποφυγή έξαρσης (λόγω ενεργοποίησης του συμπληρώματος) συστήνεται να θεραπεύεται κάθε βακτηριακή λοίμωξη

Μεταγγίσεις μπορούν να γίνονται με ασφάλεια όταν ενδείκνυται (ο ασθενής και το άκρο που επιλέχθηκε πρέπει να διατηρούνται ζεστά)

# Μη φαρμακευτική θεραπεία II



Σε επείγουσες καταστάσεις η πλασμαφαίρεση είναι μία επιλογή. Συστήνεται 1-1.5 φορές ανταλλαγή του πλάσματος με χορήγηση αλβουμίνης καθημερινά ή κάθε δεύτερη ημέρα

Το αποτέλεσμα είναι βραχυχρόνιο και θα πρέπει να αρχίσει παράλληλα και φαρμακευτική θεραπεία

Η σπληνεκτομή δεν συστήνεται στην ΝΨΣ (η εξωαγγειακή αιμόλυση γίνεται κυρίως στον σπλήνα)

Σε χειρουργεία που απαιτούν υποθερμία ή στο καρδιοπνευμονικό bypass χρειάζονται ειδικές προφυλάξεις, εκτίμηση από αιματολόγο (προτιμάται να γίνονται υπό νορμοθερμία)

# Φαρμακευτική θεραπεία I

---



- ❖ Σε περιγραφικού τύπου μελέτες φάνηκε να έλαβε φαρμακευτική αγωγή το 70-80% των ασθενών, συχνά σε πολλαπλές γραμμές θεραπείας και με λίγες και μικρών χρονικών διαστημάτων υφέσεις
- ❖ Ασθενείς με ήπια αναιμία ή πλήρως αντιρροπούμενη αιμόλυση και οι οποίοι έχουν ανεκτά ή απόντα συμπτώματα από το κυκλοφορικό δεν χρήζουν φαρμακευτικής αγωγής
- ❖ Οι πιο τεκμηριωμένες θεραπείες έχουν ως στόχο τον παθολογικό κλώνο των B-κυττάρων

# Φαρμακευτική θεραπεία II

---



- ❖ Rituximab (μονοθεραπεία-καλά ανεκτή και η συχνότερα χρησιμοποιούμενη)-overall response rate (ORR) 50% (σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις ύφεσης έχουμε μερική απάντηση)
- ❖ Rituximab & fludarabine-ORR 76% με 21% πλήρη απάντηση (με κάποια τοξικότητα)
- ❖ Rituximab & bendamustine-ORR 71%, 40% πλήρη απάντηση αλλά μεγάλο χρόνο απάντησης (καλύτερο προφίλ τοξικότητας από τον προηγούμενο συνδυασμό)
- ❖ Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα για τις νεότερες στοχευμένες έναντι των B-κυττάρων θεραπείες όπως το ibrutinib, idelalisid και venetoclax



Ευχαριστώ πολύ!!