

Επίκτητες αιμολυτικές αναιμίες μη ανοσολογικής αρχής - Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία

Θεώνη Κανελλοπούλου, Σταυρούλα Γιαννούλη, Δημήτριος Πεκτασίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία συνοδεύει κλινικά σύνδρομο που χαρακτηρίζονται από θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, θρομβοπενία και παρουσία κατακερματισμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα. Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο αποτελούν τις πλέον κλασικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία με κύριες εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα ή τους νεφρούς αντιστοίχως. Η μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών των διαφόρων συνδρόμων επιτρέπει την αιτιοπαθογενετική ταξινόμησή τους, ανάλογα με την υποκείμενη μοριακή διαταραχή. Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα χαρακτηρίζεται από παρουσία αντισωμάτων έναντι της μεταλλοπρωτεΐνης ADAMTS13, ενώ το τυπικό ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο πυροδοτείται μετά από λοίμωξη με εντεροπαθογόνα βακτήρια που εκκρίνουν τοξίνες Shiga ή νευραμινιδάση. Ωστόσο, διάφοροι παράγοντες όπως, τοξικότητα φαρμάκων, κακοήθειες και αυτοάνοσα νοσήματα είναι δυνατόν να προκαλέσουν παρόμοιο κλινικό σύνδρομο. Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, οι μικροαγγειοπαθητικές αιμολυτικές αναιμίες χαρακτηρίζονται από υψηλή θνητότητα που απαιτεί έγκαιρη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση και εντάσσονται στις επείγουσες καταστάσεις της εσωτερικής παθολογίας. Εκτός από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, άλλες επίκτητες αιμολυτικές αναιμίες μη ανοσολογικής αρχής μπορεί να προκληθούν στα πλαίσια διαφόρων λοιμώξεων ή να είναι αποτέλεσμα έκθεσης σε φυσικούς ή τοξικούς παράγοντες.

Haema 2013; 4(1): 47-57 Copyright EAE

ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Εισαγωγή

Ο όρος «μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (ΜΑΑ)» αποδίδεται σε μη ανοσολογικής αρχής αιμολυτική αναιμία, που προκαλείται από τον κατακερματισμό των ερυθροκυττάρων, λόγω δυσχέρειας στο πέρασμά τους μέσα από μέσα από αποφραγμένα ή στενωμένα αγγεία της μικροκυκλοφορίας. Τυπικά απαντάται σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ) (Πίνακας 1), με αποτέλεσμα ισχαιμία και δυσλειτουργία διαφόρων οργάνων, θρομβοπενία από κατανάλωση αιμοπεταλίων στην περιφέρεια και παρουσία κατακερματισμένων ερυθροκυττάρων (σχιστοκύτταρα-κρανοκύτταρα) στο αίμα. Η πρώτη αναφορά συνδρόμου

ΘΜΑ στη βιβλιογραφία έγινε το 1925 από το Moschowitz και αφορούσε μια κατάσταση οξείας αιμολυτικής αναιμίας με πυρετό, πετέχειες, νευρολογικά σημεία και σύντομα θανατηφόρο έκβαση. Παρόμοια περιστατικά περιγράφηκαν και τα επόμενα χρόνια και, με μελέτη των νεκροτομικών ευρημάτων, το 1952, ο Symmers ορίζει με παθολογοανατομικούς όρους το παραπάνω σύνδρομο ως μια κατάσταση που αφορά μερική ή ολική απόφραξη του αυλού των αγγείων της μικροκυκλοφορίας από αιμοπεταλιακούς θρόμβους και εκτεταμένες βλάβες του μικροαγγειακού τοιχώματος και ενδοθηλίου, όπως πάχυνση, οίδημα και αποκόλληση ενδοθηλιακών κυττάρων από τη βασική μεμβράνη και κατάληψη του υποενδοθηλιακού χώρου από νεκροβιωτικό υλικό^{1,2}.

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα-ΘΘΠ (Thrombotic thrombocytopenic purpura-TTP) και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο-ΟΑΣ (Hemolytic uremic syndrome-HUS) αποτελούν τα πλέον κλασικά σύνδρομα ΘΜΑ και η εκλεκτική προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος-ΚΝΣ και νεφρών αντιστοίχως αντικατοπτρίζει την

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο

Διεύθυνση αλληλογραφίας: Θεωνή Κανελλοπούλου, Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο, Βασιλίσσης Σοφίας 114, 115 27, Αθήνα, e-mail theokanel@gmail.com

Πίνακας 1. Αίτια επίκτητης θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας.**Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα**

Ιδιοπαθής

Δευτεροπαθής

Φαρμακευτική (Αντιαιμοπεταλιακά)

HIV

Κύηση – Λοχεία

Αυτοάνοσα νοσήματα

Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

Τυπικό σχετιζόμενο με διάρροια

Άτυπο μη σχετιζόμενο με διάρροια

Κακοήθης υπέρταση

Ιδιοπαθής

Φαρμακευτική (bevacizumab)

ΜΑΑ μετά από μεταμόσχευση

Αυτόλογη-αλλογενής μυελού των οστών

Συμπαγά όργανα (Μεταμόσχευση νεφρού)

Αυτοάνοσα νοσήματα

ΣΕΛ

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Σκληρόδερμα

ΜΑΑ της κύησης

Προεκλαμψία

Σύνδρομο HELLP

Κακοήθειες

ΜΑΑ σχετιζόμενη με κακοήθεια

Φαρμακευτική

ευρεία παθογενετική ετερογένεια παρά τη φαινομενική κλινική αλληλοεπικάλυψη³. Άλλα κλινικά σύνδρομα με εικόνα μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας και παθολογοανατομικά ευρήματα ΘΜΑ είναι δυνατόν να εμφανιστούν και σε άλλα καταστάσεις, όπως συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, κακοήθειες, λόγω φαρμακευτικής τοξικότητας ή μετά από αγγειακή απόρριψη μοσχεύματος. Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η ΜΑΑ χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα, που απαιτεί έγκαιρη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση και εντάσσεται στις επείγουσες καταστάσεις της εσωτερικής παθολογίας.

Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

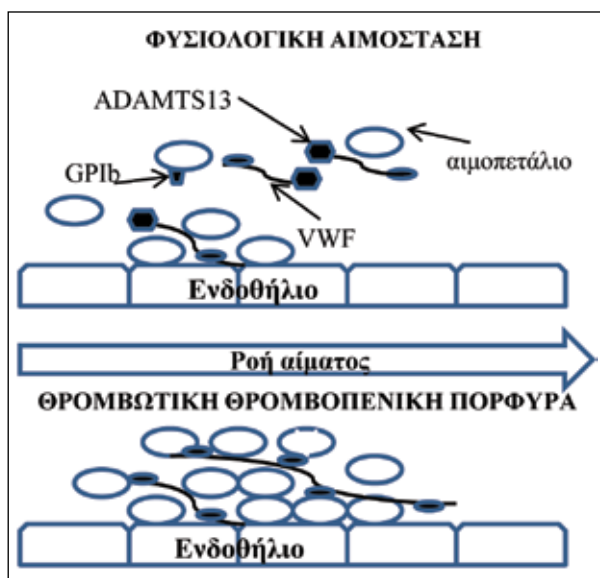
Η ΘΘΠ χαρακτηρίζεται από διάχυτη συσώρευση των αιμοπεταλίων και εκδηλώσεις ισχαιμίας ιστών και οργάνων, κυρίως του ΚΝΣ. Η περιφερική κατανάλωση των έμμορφων στοιχείων του αίματος οφείλεται σε καταστροφή τους κατά τη διόδό τους από αιμοπεταλιακούς θρόμβους, σε συνθήκες στροβιλώδους ροής στη μικροκυκλοφορία, και χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων (<20x10³/ml) και παρουσία 1-4% σχιστοκυττάρων στο επίχρισμα αίματος. Η τιμή της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) αυξάνεται λόγω αιμόλυσης και ιστικής νέκρωσης, ενώ οι δοκιμασίες πήξης παραμένουν φυσιολογικές⁴. Η κλινικοεργαστηριακή «σφραγίδα» του κλασικού συνδρόμου περιλαμβάνει θρομβοπενία, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, νευρολογικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια και πυρετό. Ωστόσο, η βαρύτητα και η κλινική έκφραση της ΘΘΠ συχνά ποικίλλουν, καθιστώντας αναγκαίο ένα σύγχρονο ορισμό του συνδρόμου ως συνδυασμό μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας και θρομβοπενίας, με ή χωρίς παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων και νεφρικής ανεπάρκειας,

σε ασθενή χωρίς άλλο υποκείμενο αίτιο που θα αιτιολογούσε εκδηλώσεις ΘΜΑ^{4,5}.

Στην πλειονότητά της η ΘΘΠ είναι επίκτητη και περιλαμβάνει την ιδιοπαθή μορφή αλλά και δευτεροπαθείς, όπως οι οφειλόμενες σε φάρμακα -κυρίως αντιαιμοπεταλιακά του τύπου της τικλοπιδίνης και σπανιότερα της κλοπιδογρέλης⁶. Περιστασιακά, η ΘΘΠ εμφανίζεται επίσης τους τελευταίους μήνες της κύησης ή την περίοδο της λοχείας⁷. Η συσχέτιση με τον ιό HIV παραμένει αντιφατική και ερμηνεύεται αιτιοπαθογενετικά στα πλαίσια της γνωστής υπερδραστηριότητας που εμφανίζει η χυμική ανοσία στους ασθενείς αυτούς⁸ (Πίνακας 1). Από την άλλη μεριά, η συγγενής ΘΘΠ είναι σπάνια, εμφανίζεται στη βρεφική ή παιδική ηλικία και συχνά μεταπίπτει σε χρόνια μορφή.

Στην παθογένεια της ΘΘΠ καθοριστικό ρόλο παίζει ο παράγοντας von Willebrand (VWF), το βασικό συνδετικό μόριο της γλυκοπρωτεΐνης Iba των αιμοπεταλίων, που επάγει τη συγκόλλησή τους σε περίπτωση ρήξης του αγγειακού ενδοθηλίου, ενεργοποιώντας το μηχανισμό της πρωτογενούς αιμόστασης. Ο VWF συντίθεται στα μεγακαρυοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα με τη μορφή μονομερών μοριακού βάρους 275.000 Daltons, τα οποία συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς σε πολυμερή, εκατομμυρίων Daltons. Τα πολυμερή του VWF σχηματίζονται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπου και αποθηκεύονται στα σωμάτια Weidel-Palade ως «ασυνήθως μεγάλου μοριακού βάρους» πολυμερή (ULVWF). Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε περίπτωση αγγειακής βλάβης ή ενδοθηλιακής καταστροφής έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση των «ασυνήθως μεγάλου μοριακού βάρους» πολυμερών του VWF με τη μορφή γραμμοειδών μεγαλομορίων, τα οποία παραμένουν συνδεδεμένα με τη μεμβράνη του ενδοθηλιακού κυττάρου και έχουν αυξημένη ικανότητα σύνδεσης με τη γλυκοπρωτε-

ίνη Iba, του συμπλόκου του υποδοχέα Iba-IX-V των αιμοπεταλίων. Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων μέσω της γλυκοπρωτεΐνης Iba στα «ασυνήθως μεγάλου μοριακού βάρους» πολυμερή του VWF και η επακόλουθη συσσώρευσή τους μέσω των υποδοχέων IIb-IIIa έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αιμοπεταλιακού θρόμβου^{9,10} (Εικόνα 1). Η ADAMTS13 (**α**-disintegrin and metalloprotease with 8 thrombospondin-1 like domains) είναι μια γλυκοζυλιωμένη γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 190.000 Daltons, που παράγεται στο ήπαρ και η δράση της αναστέλλεται από το ethylenediaminetetraacetic-acid (EDTA). Τα «ασυνήθως μεγάλου μοριακού βάρους» πολυμερή του VWF διασπώνται από την ADAMTS13 κατά την απελευθέρωσή τους από τα σωματίδια Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων. Απαραίτητη για την πρωτεόλυση είναι η σύλληψη των μονομερών υπομονάδων του VWF από την ADAMTS13, η οποία και ευοδώνεται από μεταβολές της δομής του VWF σε συνθήκες στροβιλώδους ροής, όπως αυτές τις μικροκυκλοφορίας. Σε περίπτωση μη πρωτεολυτικής διάσπασης των «ασυνήθως μεγάλου μοριακού βάρους» πολυμερών του VWF σε συνθήκες στροβιλώδους ροής, τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται μέσω των ενεργοποιημένων IIb-IIIa υποδοχέων τους στα ως άνω πολυμερή, δημιουργώντας αιμοπεταλιακούς θρόμβους. Οι θρόμβοι αυτοί είναι δυνατόν να αποσπαστούν από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και να δημιουργήσουν εμβολές στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας, επιτείνοντας έτσι την ιστική υποξία και επιφέροντας πολυοργανική βλάβη^{5,11}.



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση της παθογένειας της ΘΘΠ. Τα αιμοπετάλια συνδέονται μέσω του υποδοχέα τους GPIIb με τον VWF και λόγω ανεπάρκειας της ADAMTS-13 δημιουργούνται πολυμερή VWF που προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα δημιουργία θρόμβων.

Σε ασθενείς με ιδιοπαθή-σποραδική ΘΘΠ η ανεπάρκεια της ADAMTS13 οφείλεται στην παρουσία ανασταλτικών πολυκλωνικών IgG αντισωμάτων. Αναλόγως της χρησιμοποιούμενης τεχνικής, τα αντισώματα αυτά ανιχνεύονται σε ποικίλο ποσοστό ασθενών (44-94%), ενώ οι αρνητικές περιπτώσεις πιθανότατα οφείλονται σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα ανασταλτών, μη ανιχνεύσιμων με τις συμβατικές μεθόδους¹². Ο έλεγχος των αντισωμάτων έναντι της ADAMTS13 στηρίζεται στην ανίχνευση μειωμένης δραστηριότητάς της στο φυσιολογικό πλάσμα, όταν αυτό αναμιγνύεται με πλάσμα ασθενούς. Η ύπαρξη αντισωμάτων που δεν έχουν in vitro ανασταλτική δραστηριότητα αλλά αυξημένη in vivo κάθαρση και λειτουργική μείωση της ADAMTS13 ερμηνεύει την απουσία ανιχνεύσιμων αντισωμάτων με μέθοδο ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) σε ορισμένους ασθενείς. Η σημασία πάντως της ανίχνευσης των αντισωμάτων έναντι της ADAMTS13 για τη διάγνωση του συνδρόμου παραμένει αμφιλεγόμενη. Πρόκειται για εξειδικευμένη εξέταση υψηλού κόστους και χαμηλής επαναληψιμότητας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα της ADAMTS13 εμφανίζονται ψευδώς ελαττωμένα σε σήψη ή ηπατική ανεπάρκεια, ενώ αυξημένη χολερυθρίνη και ελεύθερη αιμοσφαιρίνη θετικοποιούν τη μέθοδο^{12,13}. Επιπλέον, η παρακολούθηση του τίτλου των αντισωμάτων δεν είναι ικανή να προβλέψει τυχόν υποτροπή του συνδρόμου, για την έκλυση του οποίου δεν ευθύνεται μόνο η ελαττωμένη δραστηριότητα της ADAMTS13, αλλά και ποικίλοι συνυπάρχοντες παράγοντες¹².

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή ΘΘΠ χρειάζονται επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση με καθημερινές πλασμαφαίρεςεις (50-75ml/kg/ημέρα) και εγχύσεις μεγάλων όγκων πλάσματος, μέχρι την επίτευξη πλήρους ύφεσης. Η πλασμαφαίρεση ευοδώνει την απομάκρυνση των αυτοαντισωμάτων έναντι της ADAMTS13 και των φλεγμονωδών κυτταροκινών που ενεργοποιούν το ενδοθήλιο. Ο μέσος αριθμός συνολικών πλασμαφαίρεςεων ανέρχεται στις 15, ενώ σε βαριές περιπτώσεις δύο συνεδρίες ημερησίως σχετίζονται με μεγαλύτερο κλινικό όφελος¹⁴. Η ανταπόκριση αφορά άμεσα τη νευρολογική συμπτωματολογία, ενώ οι τιμές των αιμοπεταλίων αυξάνουν μετά τη 2^η και 3^η συνεδρία, επανερχόμενες στα φυσιολογικά μετά από μία εβδομάδα. Επιθετικότερες πλασμαφαίρεςεις (125ml/kg/ημέρα έως 10L/ημέρα) μελετώνται στα πλαίσια κλινικών δοκιμών¹⁵. Ελάττωση της συχνότητας των πλασμαφαίρεςεων ανά 2-3 ημέρες, επιτρέπεται μετά τη σταθεροποίηση της τιμής των αιμοπεταλίων, ενώ η στενή παρακολούθηση των ασθενών λόγω κινδύνου υποτροπής τις δύο πρώτες εβδομάδες είναι αυτονόητη. Η παράλληλη χρήση κορτικοστεροειδών αποτελεί συνήθη πρακτική αν και αμφιλεγόμενη¹⁴. Σε ασθενείς με ήπια νευρολογική σημειολογία χορηγείται πρεδνιζολόνη 1mg/kg σωματικού βάρους, ενώ σε βαρέως πάσχοντες μεθυλ-

πρεδνιζολόνη 125mg, 2 έως 4 φορές ημερησίως. Σε περίπτωση μη κλινικής βελτίωσης μετά από 5-7 συνεδρίες, η χορήγηση ριτουξιμάμπης (Mabthera®) μπορεί να ωφελήσει (συνήθως 4 εγχύσεις με δοσολογία 375mg/m²)^{14,16}. Εναλλακτικές θεραπείες αποτελούν η χορήγηση βινκριστίνης ή άλλων ανοσοκατασταλτικών όπως κυκλοσπορίνη και danazol κυρίως στα πλαίσια κλινικών μελετών^{17,18}. Με την παραπάνω θεραπευτική προσέγγιση επιτυχής αντιμετώπιση της οξείας φάσης, χωρίς επιπλοκές από τους νεφρούς ΚΝΣ κτλ υπολειμματικές βλάβες επιτυγχάνεται στο 80-90% των ασθενών. Αντιθέτως, η θνητότητα σε περίπτωση μη έγκαιρης έναρξης πλασμαφαίρεσης φτάνει το 90%. Υποτροπές εμφανίζονται στο 30-60% των ασθενών, εβδομάδες έως και έτη μετά την αρχική ύφεση¹⁴. Η ADAMTS13 εξακολουθεί να ανιχνεύεται σε χαμηλά επίπεδα σε περιόδους κλινικής ύφεσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι κλινικές υποτροπές αφορούν αναζωπύρωση ενός χρόνιου αυτοάνοσου υποκείμενου νοσήματος. Στις υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές περιπτώσεις χρησιμοποιούνται κλασικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, όπως ώσεις υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών, βινκριστίνη, γ-σφαιρίνη με ποικίλα ποσοστά ανταπόκρισης^{14,19}. Τα δεδομένα από την αποτελεσματικότητα της σπληνεκτομής είναι περιορισμένα με ποσοστό υποτροπής ή μη ανταπόκρισης 17% και 8% αντίστοιχα²⁰. Η παραγωγή ανασυνδυασμένης ADAMTS13 που στοχεύει στην αναστολή του τμήματος A1 του VWF, εμποδίζοντας την αλληλεπίδραση με την γλυκοπρωτεΐνη Ib των αιμοπεταλίων είναι υπό σχεδιασμό^{18,21}. Τέλος, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης anti-VWF νανοσφαιριδίων σε συνδυασμό με πλασμαφαίρεσεις, σε ασθενείς με ΘΘΠ εκτιμώνται σε κλινική μελέτη φάσης II^{21,22}.

Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

Το ΟΑΣ είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ΜΑΑ και θρομβοπενία και εμφανίζει πενταπλάσια επίπτωση στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Η οξεία νεφρική βλάβη προεξάρχει και αποτελεί το διαφοροδιαγνωστικό κλινικό στοιχείο από τη ΘΘΠ. Ωστόσο, στα πλαίσια πολυοργανικής ισχαιμίας συνυπάρχουν εκδηλώσεις από το ΚΝΣ, το ήπαρ και το γαστρεντερικό σε ποσοστό έως και 20%^{1,2}.

Το τυπικό, σχετιζόμενο με διάρροια, ΟΑΣ αποτελεί την συχνότερη μορφή, προσβάλλει παιδιά και ηλικιωμένους και αφορά το 90% των περιπτώσεων. Εμφανίζεται 2-14 ημέρες μετά από διαρροϊκό επεισόδιο που οφείλεται κυρίως σε εντεροπαθογόνα στελέχη *Escherichia coli* O157:H7, με ικανότητα παραγωγής κυτταροτοξικών τοξινών Shiga, Stx-1 και Stx-2²³. Άλλα βακτήρια που μπορούν να προκαλέσουν ΟΑΣ μέσω παραγωγής τοξινών είναι η *Shigella* και το *Campylobacter*. Μόνο το 10-15% των παιδιών που θα μολυνθούν από *Escherichia coli* O157:H7

εμφανίζουν ΟΑΣ γεγονός που υποδηλώνει τη συμμετοχή αδιευκρίνιστων μέχρι στιγμής γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην εκδήλωση του συνδρόμου²⁴. Η κυτταροτοξική δράση της τοξίνης προϋποθέτει σύνδεσή της με το κύτταρο στόχο, μέσω του γλυκολιπιδικού υποδοχέα Gb3, του οποίου η έκφραση είναι αυξημένη στα σπειραματικά ενδοθηλιακά και μεσαγγειακά κύτταρα. Ο θάνατος και η αποφολίδωση του ενδοθηλιακού κυττάρου στο νεφρικό σπείραμα έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση μεγάλου μεγέθους πολυμερών του VWF στο υπενδοθήλιο, ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων και αλληλεπίδραση του ινωδογόνου με τα γλυκοπρωτεϊνικά συμπλέγματα IIb/IIIa των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, με δημιουργία ενδοθηλιακών μικροθρόμβων²⁵.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι κατά κύριο λόγο συμπτωματική. Η χορήγηση αντιβιοτικών δε φαίνεται να ωφελεί, αντιθέτως έχει συσχετιστεί με επιδείνωση του συνδρόμου σε ορισμένες μελέτες²⁶. Μεταγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών απαιτούνται στο 70% των περιπτώσεων, ενώ 5-7 συνεδρίες αιμοκάθαρσης είναι επαρκείς στο 50% των περιπτώσεων, αν και ανθεκτικές περιπτώσεις που απαιτούν κάθαρση για περίπου ένα έτος έχουν επίσης αναφερθεί²⁷. Η πλασμαφαίρεση δε φαίνεται να προσφέρει επιπρόσθετο όφελος²⁸. Η μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απαραίτητη, καθώς 30-50% των ασθενών εμφανίζει σημεία νεφρικής νόσου ή υπέρταση μετά την οξεία φάση. Ωστόσο, η πρόγνωση του συνδρόμου θεωρείται σχετικά ευνοϊκή, αφού κατάληξη του σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και θνησιμότητα υπολογίζονται συνολικά στο 12%²⁹. Η προσβολή του ΚΝΣ και η ανάγκη για αιμοκάθαρση κατά την οξεία προσβολή έχουν συσχετιστεί με μακροχρόνια δυσμενή πρόγνωση³⁰.

Το άτυπο, μη σχετιζόμενο με διάρροια, ΟΑΣ αφορά μόνο το 5-10% των συνολικών περιπτώσεων και εμφανίζεται συχνότερα σε ενήλικες, είτε ως σποραδικό είτε ως οικογενές. Ενίοτε πυροδοτείται από λοιμογόνους παράγοντες και τότε ο διαχωρισμός του από το τυπικό ΟΑΣ είναι δυσχερής. Οφείλεται σε διαταραχή των μηχανισμών που ελέγχουν την ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος στο σπειραματικό ενδοθηλιακό κύτταρο, συγκεκριμένα των παραγόντων H και I και του μεμβρανικού πρωτεϊνικού συμπάραγοντα MCP³¹. Η παθογενετική συσχέτιση του άτυπου ΟΑΣ με διαταραχές του συμπληρώματος έγινε το 1974, με την εργαστηριακή παρατήρηση ότι ασθενείς με ΟΑΣ εμφάνιζαν ελαττωμένα επίπεδα C3 και φυσιολογικά επίπεδα C4, γεγονός που υποδείκνυε αδόκιμη ενεργοποίηση και κατανάλωση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος^{32,33}. Επιπλέον, περιπτώσεις άτυπου ΟΑΣ συσχετίζονται με την παρουσία επίκτητων αντισωμάτων έναντι του παράγοντα H, τα οποία και οδηγούν σε επίκτητη λειτουργική ανεπάρκεια του (μειωμένη δραστηριότητα του παράγοντα), παρά την ανίχνευσή του σε φυσιολογικά επίπεδα³⁴. Οι παραπά-

νω ασθενείς φέρουν μεταλλαγές στο 1q32, γεγονός που οδήγησε στην αναγνώριση μιας ιδιαίτερης υποκατηγορίας άτυπου ΟΑΣ, του DEAP (Deficient for CFHR proteins and factor H autoantibody positive)³⁵. Μεταλλαγές των παραγόντων MCP και I έχουν συσχετιστεί με εμφάνιση συνδρόμου ήπιας και χειρότερης πρόγνωσης αντιστοίχως, όσον αφορά την θνητότητα και την μετάπτωση σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια^{36,37}. Η γενετική διερεύνηση των ασθενών με άτυπο ΟΑΣ είναι δυνατόν να αποκαλύψει λανθάνον γενετικό-οικογενές υπόβαθρο, που εκδηλώνεται φαινοτυπικά σε παθολογικές καταστάσεις όπως λοιμώξεις, συστηματικά νοσήματα ή φάρμακα³⁸.

Η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση με πλασμαφααιρέσεις είναι απαραίτητη στο άτυπο ΟΑΣ και έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση της πρώιμης θνησιμότητας και της μετάπτωσης του σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Η πλασμαφαίρεση πρέπει να ξεκινά το πρώτο εικοσιτετράωρο μετά τη διάγνωση και να περιλαμβάνει τουλάχιστον 1-2 όγκους πλάσματος στους ενήλικες και 50-100cc/kg βάρους στα παιδιά. Σε διαγνωσμένες οικογενείς μορφές στη θεραπεία προστίθεται ανοσοκατασταλτική αγωγή (κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη, μυκοφαινόλη, ριτουξιμάμπη). Η μεταμόσχευση νεφρού στους ασθενείς με άτυπο ΟΑΣ συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά υποτροπής της νόσου και προσβολής του μοσχεύματος, ειδικά στις περιπτώσεις με μεταλλαγές στον παράγοντα H, όπου υποτροπές σημειώνονται στο 80% των ασθενών³⁹. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα στο υποτροπιάζον άτυπο ΟΑΣ και στην πρόληψη υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα νεφρού, υπόσχεται η χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του C5, Eculizumab (Soliris®), που καταστέλλει την ενεργοποίηση του συμπλέγματος MAC (membrane attack complex), της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος⁴⁰.

Διηθητικές λοιμώξεις από *Streptococcus pneumoniae* έχουν συσχετιστεί με μία ιδιαίτερη κατηγορία ΟΑΣ που απαντάται στο 5% των παιδιατρικών περιπτώσεων. Η θνησιμότητα είναι υψηλή, περίπου 12%, ενώ μετάπτωση σε χρόνια νεφρική νόσο παρατηρείται σε 10,1% των περιπτώσεων⁴¹. Η εκδήλωση του συνδρόμου οφείλεται σε ανοσολογική απάντηση έναντι του αντιγόνου Thomsen-Friedenreich (TF) που ανιχνεύεται στην επιφάνεια αιμοπεταλίων, ερυθροκυττάρων και πειραματικών ενδοθηλίων. Το αντιγόνο καλύπτεται από νευραμινικό οξύ σε φυσιολογικές καταστάσεις. Η λοίμωξη, ωστόσο, από ορισμένα στελέχη του *S. pneumoniae* αποκαλύπτει το αντιγόνο TF λόγω παραγωγής στρεπτοκοκκικών νευραμινιδασών. Η αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι συντηρητική και σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτεί μακροχρόνιες συνεδρίες αιμοκάθαρσης. Να σημειωθεί ότι οι πλασμαφααιρέσεις αντενδείκνυνται λόγω παρουσίας αντι-TF αντισωμάτων στο φρέσκο πλάσμα που ευοδώνουν τη συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και επιτείνουν την αιμόλυση⁴¹.

Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία σε άλλα νοσήματα

Στο Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο (ΣΕΛ) ΜΑΑ εκδηλώνεται στο 1-4% των ασθενών. Συχνά δε υποδιαγιγνώσκεται, λόγω αλληλοεπικάλυψης των συμπτωμάτων με εκείνα της υποκείμενης νόσου. Η παθογένεια ποικίλλει, ωστόσο η άμεση ενδοθηλιακή βλάβη προεξάρχει, οδηγώντας σε ελαττωμένη σύνθεση προστακυκλίνης, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και απελευθέρωση μεγά-πολυμερών VWF⁴². Η ΘΜΑ στο ΣΕΛ μπορεί επίσης να οφείλεται στη συνύπαρξη αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου ή να είναι φαρμακευτική. Δεν υπάρχει καθιερωμένη θεραπευτική στρατηγική για τους ασθενείς αυτούς. Έχουν χρησιμοποιηθεί κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη και rituximab, μόνα ή σε συνδυασμό, ενώ συχνά αναφέρεται ανθεκτικότητα στην πλασμαφαίρεση^{43,44}. Το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) χαρακτηρίζεται από οξεία ΘΜΑ, που προσβάλλει αγγεία της μικροκυκλοφορίας πολλαπλών οργάνων, με ταχεία εξέλιξη και θνητότητα έως 50% στα πλαίσια πολυοργανικής ανεπάρκειας. Προσβάλλονται συχνότερα οι νεφροί και οι πνεύμονες και ακολούθως το ΚΝΣ, η καρδιά και το δέρμα. Η θεραπεία του συνδρόμου είναι δύσκολη, τα κορτικοστεροειδή και η αντιπηκτική αγωγή συχνά ανεπαρκούν και μπορεί να χρειαστεί πλασμαφαίρεση και συνεδρίες αιμοκάθαρσης. Εκτός από εκδηλώσεις ΘΜΑ στο καταστροφικό ΑΦΣ μπορεί να εκδηλωθεί σπανιότερα διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) γεγονός που διαφοροδιαγιγνώσκει το σύνδρομο από πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές ΑΦΣ^{45,46} (Πίνακας 1).

Η ΜΑΑ αποτελεί γνωστή επιπλοκή της κακοήθους υπέρτασης. Απαντάται ως και στο 27% των ασθενών και αποτελεί σημαντική παράμετρο της νεφρικής ανεπάρκειας⁴⁷.

Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες, που στοχεύουν στον αυξητικό παράγοντα του ενδοθηλίου (Vascular endothelial growth factor-VEGF), όπως το bevacizumab (Avastin®) έχουν συσχετιστεί με πρωτεϊνουρία και υπέρταση στην παθογένεια της οποίας εμπλέκεται η αυξημένη μικροαγγειακή διαπερατότητα, η μειωμένη ικανότητα ενδοθηλιακής ανάπλασης και η αναστολή αγγειοδιασταλτικών μεταβιβαστών (υποξείδιο του αζώτου, προστακυκλίνη), με αποτέλεσμα αυξημένη τριχοειδική περιφερική αντίσταση⁴⁸.

Το σύνδρομο HELLP (Hemolysis-Elevated Liver enzymes-Low Platelets) είναι μια σοβαρή μορφή ΘΜΑ που εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη. Το σύνδρομο οφείλεται στην απελευθέρωση, από τον υποξαιμικό πλακούντα, του υποδοχέα του VEGF (VEGF-R1) και της ενδογλίνης, μορίων που συνδέονται με τις αγγειογενετικές κυτταροκίνες VEGF και tumor growth factor β-1 (TGFβ-1) και -3 αντίστοιχα. Η σύνδεση των VEGF R1 και ενδογλίνης με τους συνδέτες τους αναστέλλει τη βιολογική δραστηριότητα των τελευταίων σε ενδοθήλια ζωτικών οργάνων,

με αποτέλεσμα την προοδευτική εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας, υπέρτασης και ηπατικής νέκρωσης. Η θεραπεία του συνδρόμου είναι η πρόκληση τοκετού με την επίτευξη πνευμονικής ωριμότητας. Ο ρόλος των κορτικοστεροειδών δεν είναι αποδεδειγμένος^{49,50}.

Η ΜΑΑ μετά από μεταμόσχευση αποτελεί είτε εκδήλωση υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου (όπως μεταμόσχευση νεφρού για ΟΑΣ) είτε επιπλοκή της ίδιας της παρέμβασης. Η μέση επίπτωση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ανέρχεται σε 8,2% και έχει ιδιαίτερα υψηλή θνητότητα (75%). Η εμφάνιση νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (Graft-versus-host disease-GVHD), η χρήση αναστολέων καλσινευρίνης, η εμφάνιση φλεβοαποφρακτικής νόσου και η λοίμωξη από ιούς θεωρούνται σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες που επάγουν το σύνδρομο μέσω άμεσης ενδοθηλιακής βλάβης, από ενεργοποίηση της κλασικής οδού του συμπληρώματος. Η προσθήκη αναστολέων της καλσινευρίνης έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή «ασυνήθως μεγάλου μοριακού βάρους» πολυμερών του VWF και αυξημένη κατανάλωση της ADAMTS13 που οδηγεί σε σχετική ανεπάρκειά της. Η διαφορική διάγνωση οξείας αγγειακής απόρριψης από άλλα σύνδρομα ΘΜΑ είναι σημαντική, αφού η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι διαφορετική⁵¹.

Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία έχει περιγραφεί σε ασθενείς με γενικευμένες κακοήθειες και προκαλείται από πολλαπλούς μηχανισμούς. Συχνά είναι αποτέλεσμα ΘΜΑ λόγω ΔΕΠ, η οποία και πυροδοτείται από έκκριση προπηκτικών μορίων από τα νεοπλασματικά κύτταρα, κυρίως ιστικού παράγοντα⁵². Στη νεοπλασματική αιτιολογία ΔΕΠ, η ενεργοποίηση του παράγοντα Χ είναι δυνατόν να οφείλεται σε έκκριση ενδοπεπτιδάσης («cancer-specific procoagulant») από τα καρκινικά κύτταρα. Παράγοντες που επιτείνουν την προπηκτική δραστηριότητα στη νεοπλασία περιλαμβάνουν, επίσης, αυξημένη αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, διαταραχές της έκφρασης ιστικού παράγοντα και του αναστολέα του, καθώς και έκκριση ινωδολυτικών πρωτεϊνών^{53,54}. Σε ασθενείς με συμπτωαγείς όγκους, η επίπτωση της ΔΕΠ είναι περίπου 7%, ενώ σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, όπως οξεία λευχαιμία, ανέρχεται στο 15-20%. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία η οποία χαρακτηρίζεται από σοβαρή υπερνωδολυτική κατάσταση σε έδαφος ενεργοποίησης της πήξης. Αρκετοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως mitomycin-C, cisplatin, gemcitabine, nitrosoureas, bousoulfan και ανασταλτές VEGF προκαλούν θρομβοπενία μέσω ενδοθηλιακής βλάβης. Αντινεοπλασματικά φάρμακα σε υψηλές δόσεις όπως mitomycin-C, cyclosporin, carboplatin, bleomycin, προκαλούν ένα σύνδρομο με αιμόλυση, θρομβοπενία και νεφρική ανεπάρκεια, που μοιάζει με ΟΑΣ κλινικά και παθογενετικά και έχει μεγάλη θνητότητα⁵². Οι ασθενείς που εμφανίζουν MMA

στα πλαίσια υποκείμενης κακοήθειας έχουν φυσιολογικά ή ελαφρώς μειωμένα επίπεδα ADAMTS13, δεν ανταποκρίνονται στην πλασμαφαίρεση, και έχουν υψηλότερο ποσοστό θνητότητας. Ο διάγνωση του συνδρόμου είναι ευκολότερη στις περιπτώσεις που υπάρχει λευκοερυθροβλαστική αντίδραση. Η έγκαιρη αναγνώριση της νεοπλασματικής ΜΑΑ είναι κλινικά σημαντική, ώστε να αποτραπουν περιττές πλασμαφαίρεσεις, που καθυστερούν την έναρξη ειδικής χημειοθεραπευτικής αγωγής και δεν προσφέρουν επιπρόσθετο όφελος⁵²⁻⁵⁴.

Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη

Η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη-ΔΕΠ (Disseminated intravascular coagulation-DIC) χαρακτηρίζεται από διάχυτη ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης που έχει ως αποτέλεσμα ενδοαγγειακό σχηματισμό ινώδους και απόφραξη των μικρού-μεσαίου μεγέθους αγγείων, που συχνά - σε συνδυασμό με συνοδό φλεγμονώδη αντίδραση- μπορεί να προκαλέσει κυκλοφορική ανεπάρκεια με αποτέλεσμα πολυοργανική ανεπάρκεια. Παράλληλα, η κατανάλωση αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή αιμορραγία που μπορεί να είναι και το προεξάρχον σύμπτωμα. Η ΔΕΠ μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια, περιορισμένη ή διάχυτη. Σημαντικό είναι ότι, δεν αποτελεί μια ειδική νοσολογική οντότητα από μόνη της αλλά συνήθως αφορά επιπλοκή και δευτεροπαθές φαινόμενο σε μία πληθώρα άλλων κλινικών καταστάσεων, εκ των οποίων πιο συχνές είναι η σήψη από gram (-) βακτήρια, οι κακοήθειες και η σοβαρή ιστική βλάβη⁵⁵ (Πίνακας 2).

Αν και ορισμένα χαρακτηριστικά της ΔΕΠ μπορεί να μοιάζουν με ΜΑΑ, κυρίως η απόφραξη από θρόμβους μικρού-μεσαίου μεγέθους αγγείων, αυτές οι δύο διαταραχές αποτελούν διαφορετικές νοσολογικές οντότητες. Παρόλο που αιμολυτική αναιμία και παρουσία σχιστοκυττάρων μπορεί να συνυπάρχουν σε βαριάς μορφής ΔΕΠ, λόγω της ενδοαγγειακής παρουσίας ινώδους, εντούτοις αυτά δεν αποτελούν σταθερά ευρήματα. όπως στη ΜΑΑ⁵⁵. Στην παθογένεια της ΔΕΠ οι εκλυτικοί παράγοντες ποικίλλουν και περιλαμβάνουν την απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας ιστικού παράγοντα, λόγω κυτταρικής, αγγειακής, ή υποξαιμικής βλάβης, την ανεπάρκεια των φυσιολογικών ανασταλτών της πήξης (μειωμένα επίπεδα αντιθρομβίνης III και πρωτεΐνης C), την καταστολή του μηχανισμού ινωδόλυσης, διαταραχή στην απομάκρυνση του ινώδους (υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντος PAI-1) και τέλος την ενεργοποίηση της φλεγμονής με παρουσία προπηκτικών μορίων, ενδογενών ή εξωγενών (όπως πρωτεΐνες που παράγονται από νεοπλασματικά κύτταρα και βακτηριακοί λιποπολυσακχαρίτες). Η θρομβοπενία ή η ταχεία μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, η παράταση των χρόνων πήξης και τα χαμηλά επίπεδα ινωδο-

Πίνακας 2. Συχνές καταστάσεις που συνδέονται με ΔΕΠ.

Λοιμώξεις Βακτήρια [Gram (-) σήψη] Ιοί [Ebola] Άλλα [Ελονοσία, Ρικέτσιες]	Τραύμα / Σοβαρή ιστική βλάβη Έγκαυμα Κρανιοεγκεφαλική κάκωση Εμβολή λίπους
Κακοήθεια Συμπαγείς όγκοι Αδενοκαρκίνωμα - παγκρέατος - προστάτη Αιματολογικές κακοήθειες Οξεία λευχαιμία Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα	Διαταραχές αγγείων Γιγάντιο αιμαγγείωμα Kasabach-Merritt syndrome Ανεύρυσμα αορτής
Μαιευτικές επιπλοκές Εμβολή αμνιακού υγρού Αποκόλληση πλακούντα	Αντίδραση σε τοξικούς παράγοντες Φάρμακα Δήγμα αράχνης -φιδιού
	Ανοσολογικές διαταραχές Σοβαρή αλλεργική αντίδραση Απόρριψη μοσχεύματος

γόνου συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης της ΔΕΠ, αν και θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ειδικότητά των ευρημάτων αυτών είναι μειωμένη.

Η κύρια θεραπεία της ΔΕΠ αφορά στην αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος ή εκλυτικού παράγοντα, όπως η χορήγηση αντιβιοτικών σε περίπτωση σήψης ή η χορήγηση χημειοθεραπείας σε περίπτωση κακοήθειας. Υπάρχουν ωστόσο αρκετές περιπτώσεις που εκτός από τη θεραπεία της βασικής νόσου, είναι απαραίτητη η συνδρομή υποστηρικτική αγωγή με χορήγηση πλάσματος με στόχο την βελτίωση των διαταραχών της πήκτικότητας, και ενδεχομένως μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, κυρίως σε περιπτώσεις με έντονες αιμορραγικές εκδηλώσεις. Σε εμμένονσα βαριά υποϊνωδογοναιμία (<1g/L), που δε διορθώνεται με χορήγηση πλάσματος, μπορεί να χορηγηθεί κρυσταλλικό. Σε περιπτώσεις ΔΕΠ, τέλος, που εκδηλώνονται αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί λογική θεραπευτική επιλογή⁵⁶.

ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΜΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ

Ηπατική νόσος

Σε έναν ασθενή με ηπατική νόσο μπορεί να προκληθεί αιμόλυση τόσο κατά τη διάγνωση όσο και κατά την πορεία του νοσήματός του. Συχνά οφείλεται σε μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων (στοχοκύτταρα, ακανθοκύτταρα), στα πλαίσια περίσσειας χοληστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη, με αποτέλεσμα μειωμένη ελαστικότητα και πρόωρη καταστροφή στο σπλήνα. Η σοβαρού βαθμού ακανθοκυτταρική αναιμία (acanthocytic/spur-cell anemia) σχετίζεται με προχωρημένη ηπατική νόσο, ανεξαρτήτως πρωτοπαθούς αιτιολογίας, αν και πιο

συχνά ανευρίσκεται σε ασθενείς με κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Η νόσος έχει πτωχή πρόγνωση, ενώ η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση⁵⁷. Η αιμολυτική αναιμία που συνοδεύεται από αυξημένα τριγλυκερίδια ορού και λιπώδη διήθηση ήπατος (χωρίς απαραίτητα σοβαρή κίρρωση ήπατος) ονομάζεται σύνδρομο Zieve, που αναστρέφεται άμεσα με τη διακοπή αλκοόλης⁵⁸.

Εκτός από τις μορφολογικές αλλοιώσεις, αιμολυτική αναιμία μπορεί να προκληθεί και με διαφορετικό μηχανισμό σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Η σπληνομεγαλία, στα πλαίσια πυλαίας υπέρτασης, μπορεί να προκαλέσει αναιμία λόγω κατακράτησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο σπλήνα, με αποτέλεσμα αυξημένη καταστροφή και απομάκρυνσή τους, ενώ η ένταση της αιμόλυσης αντανακλά τη βαρύτητα του υπερσπληνισμού. Σε ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια συχνά ανευρίσκονται και στοιχεία χρόνιας ΔΕΠ. Ο μηχανισμός που την πυροδοτεί είναι περίπλοκος και περιλαμβάνει απελευθέρωση προπηκτικών μηχανισμών από τα κατεστραμμένα ηπατοκύτταρα, διαταραγμένη απομάκρυνση των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης ή μειωμένη σύνθεση ανασταλτών και παρουσία ενδοτοξινών στην πυλαία κυκλοφορία. Πιθανόν η ΔΕΠ να μη σχετίζεται με την ηπατική νόσο καθεαυτή, αλλά με υποκείμενη λοίμωξη ή τραύμα⁵⁹.

Τέλος, ενδοαγγειακή αιμόλυση μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με οξεία εκδήλωση νόσου Wilson, που θεωρείται ότι προκαλείται από οξειδωτική βλάβη των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τον πλεονάζοντα χαλκό. Η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων σεουροπλασμίνης είναι βοηθητική στη διάγνωση, αλλά όχι απαραίτητη, ενώ χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος μπορεί να βελτιώσει την αιμόλυση⁶⁰.

ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΦΥΣΙΚΟΥΣ Ή ΤΟΞΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Μηχανικός τραυματισμός ερυθροκυττάρων ή αιμόλυση από φυσικά αίτια

Η μηχανική πρόκληση τραυματισμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων από την παρουσία προσθετικών καρδιακών βαλβίδων είναι ο βασικός μηχανισμός αιμολυτικής αναίμιας σε αυτήν την κατηγορία ασθενών. Ωστόσο, οι σύγχρονες καρδιακές βαλβίδες από συνθετικά ή βιολογικά υλικά, προκαλούν αιμόλυση σε ποσοστό λιγότερο από 1% και κυρίως στα πλαίσια δυσλειτουργίας της βαλβίδας λόγω ατελούς επιθηλιοποίησης της επιφάνειας ή αποκόλλησης. Οι παραπάνω συνθήκες έχουν ως αποτέλεσμα πρόκληση στροβιλώδους ροής, παραβαλβιδικής παλινδρόμησης και μηχανικής καταπόνησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα παρουσία κατακερματισμένων ερυθροκυττάρων στην περιφέρεια^{61,62}. Με παρόμοιο μηχανισμό αιμόλυση μπορεί να προκληθεί και λόγω παρουσίας αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών (όπως σύνδρομο Kasabach-Meritt) ή ξένων σωμάτων και στην κυκλοφορία (ενδοαγγειακά μοσχεύματα, TIPS) ή κατά τη διάρκεια αγγειοχειρουργικών επεμβάσεων.

Σπάνιο αίτιο μηχανικής καταστροφής των ερυθροκυττάρων μπορεί να είναι η έντονη σωματική καταπόνηση. Κυρίως αφορά καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα κάτω άκρα και απαντάται σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αιμόλυση με αιμοσφαιρινουρία και το σύνδρομο ονομάζεται «αιμοσφαιρινουρία από βάδιση». Στο επίχρισμα αίματος, συνήθως δεν ανευρίσκονται κατακερματισμένα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Αίτιο αιμόλυσης από φυσικά αίτια αποτελεί και η θερμική μετουσίωση των ερυθροκυττάρων σε θερμοκρασία >47°C, που συνήθως απαντάται σε ασθενείς με εκτεταμένα εγκαύματα. Οι μορφολογικές αλλοιώσεις που προκαλούνται έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη ωσμωτική ευθραυστότητα με αποτέλεσμα ταχεία απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία^{63,64}.

Φάρμακα-Χημικοί παράγοντες-Δηλητήρια

Μια μεγάλη ποικιλία χημικών ουσιών, τοξινών και φαρμάκων μπορεί να προκαλέσουν αιμολυτική αναίμια μη ανοσολογικής αρχής, μέσω οξειδωτικής βλάβης ή άμεσης καταστροφής των ερυθροκυττάρων.

Η λήψη ορισμένων φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση μέσω οξειδωσης, με χαρακτηριστική την ανεύρεση «τσιμπημένων ερυθρών αιμοσφαιρίων» στο επίχρισμα αίματος (bite cells). Οι οξειδωτικές ουσίες αρχικά μετατρέπουν την αιμοσφαιρίνη σε μεθαιμοσφαιρίνη, η οποία μετουσιώνεται και καθιζάνει υπό μορφή σωματίων Heinz, με τελικό αποτέλεσμα καταστροφή της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης⁶⁷. Η συνύπαρξη ανεπάρκειας της

αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G-6-PD), βασικού ενζύμου της παράπλευρης οδού της φωσφορικής πεντόζης, που μέσω του nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase (NADPH) και της αναγωγάσης της γλουταθειόνης περιορίζει το σχηματισμό υπεροξειδίου, μπορεί να επιτείνει τη μεθαιμοσφαιριναιμία και την αιμόλυση. Η μεθαιμοσφαιριναιμία μπορεί να προκληθεί είτε άμεσα από το ίδιο το φάρμακο είτε μέσω μεταβολιτών που προκαλούν οξείδωση της αιμοσφαιρίνης. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας αποτελούν η δαψόνη, η σουλφασαλαζίνη, τα νιτρικά και ορισμένα τοπικά αναισθητικά. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με μεθαιμοσφαιριναιμία, εκτός από χορήγηση υψηλής συγκέντρωσης οξυγόνου, ενδοφλέβια χορήγηση methylene blue προκαλεί ταχεία μείωση της μεθαιμοσφαιρίνης και μετατροπή της σε αιμοσφαιρίνη, ενώ σε βαρέως πάσχοντες μεταγγίσεις αίματος ή αφαιμαξομεταγγίσεις μπορεί να είναι χρήσιμες^{61,64}. Η θεραπεία με ριβαμπρίνη έχει επίσης ενοχοποιηθεί για δόσοξεαρτώμενη αιμολυτική αναίμια, που σχετίζεται με ελάττωση του ATP των ερυθροκυττάρων⁶⁴.

Εκτός από λήψη φαρμάκων αιμόλυση μπορεί να προκληθεί και από έκθεση σε χημικούς παράγοντες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η δηλητηρίαση από μόλυβδο, που προκαλεί αιμόλυση στα πλαίσια βράχυνσης του χρόνου επιβίωσης των ερυθροκυττάρων, μέσω αναστολής ενζύμων σύνθεσης της αίμης και του ενζύμου 5'νουκλεοτιδάσης της πυριμιδίνης. Η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό έκθεσης, στις γραμμοειδείς εναποθέσεις μολύβδου στα δόντια και στα ούλα, ενώ η εξέταση επιχρίσματος αίματος μπορεί να είναι υποβοηθητική με την ανεύρεση αδρής βασιόφιλης στίξης. Άλλες χημικές ουσίες που προκαλούν αιμόλυση είναι ο χαλκός, τα αέρια αρσενικού, οι χρωστικές ανιλίνης, η φορμαλδεΰδη και ορισμένες οργανικές χημικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται ως ζιζανιοκτόνα ή απορρυπαντικά. Παρόλο που δε μπορεί να ταξινομηθεί στους τοξικούς παράγοντες, το νερό, υπό ορισμένες συνθήκες, μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική αναίμια, κυρίως μέσω της χορήγησης υπότονων διαλυμάτων και ενδοαγγειακής αιμόλυσης μέσω οξείας μείωσης της ωσμωτικότητας του πλάσματος⁶⁴.

Ενδοαγγειακή αιμόλυση μπορεί να προκληθεί από νηγμό εντόμων και δήγμα αράχνης (*Loxosceles spp.*) ή φιδιού, λόγω παρουσίας ενζύμων στο δηλητήριο, με δυνατότητα άμεσης αποδόμησης της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης. Στη θεραπεία χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή, αν και η αιμόλυση φαίνεται αυτοπεριοριζόμενη και μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις υπάρχει ανάγκη για μετάγγιση λόγω βαριάς αναίμιας. Ωστόσο, κάποια δηλητήρια, κυρίως φιδιών, προκαλούν αιμόλυση μέσω ΜΑΑ, ΔΕΠ ή ενεργοποίησης του συμπληρώματος^{55,64}.

Λοιμώξεις

Αιμόλυση μπορεί να προκληθεί στα πλαίσια διαφό-

ρων λοιμώξεων με ποικίλους μηχανισμούς. Πιο συχνό αίτιο αποτελεί η ελονοσία και κυρίως η λοίμωξη από το παράσιτο *Plasmodium Falciparum*. Η αιμόλυση είναι ενδοαγγειακή, ως αποτέλεσμα άμεσης λύσης του ερυθροκυττάρου από την ενδοκυττάρια παρουσία του παρασίτου. Ωστόσο, εξωαγγειακή αιμόλυση μπορεί να συνυπάρχει στα πλαίσια σπληνομεγαλίας και διέγερσης του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και των μακροφάγων με αποτέλεσμα πρόωρη λύση και απομάκρυνση από το σπλήνα και μη μολυσμένων ερυθροκυττάρων. Με παρόμοιο μηχανισμό μπορεί να προκληθεί αιμόλυση στα πλαίσια μπαμπεσίωσης ή μπαρτονέλλωσης^{66,67}. Ωστόσο, αιμόλυση μπορεί να προκληθεί και στα πλαίσια απελευθέρωσης τοξινών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η λοίμωξη από *Clostridium perfringens* που μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση μέσω απελευθέρωσης ενζύμων (κυρίως της Phospholipase C) με αποτέλεσμα λύση της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης. Η εξέταση του επιχρίσματος αίματος μπορεί να αποκαλύψει εκτός από τοξικού τύπου αλλοιώσεις των λευκών αιμοσφαιρίων ή στοιχεία φαγοκυττάρωσης βακίλλων, σφαιροκυττάρωση και παρουσία “ghost” ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στοιχεία ΔΕΠ μπορεί επίσης να συνυπάρχουν. Η έναρξη αντιβιοτικών πρέπει να είναι άμεση, ωστόσο η πρόγνωση των ασθενών παραμένει πτωχή⁶⁸.

Το σύνολο των μικροοργανισμών που δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν μη ανοσολογικού αρχής αιμολυτική αναιμία παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Μικροοργανισμοί που προκαλούν αιμολυτική αναιμία.

Βακτήρια	Ιοί	Παράσιτα
Anthraxis	Hepatitis A,B,C	Plasmodium
Bartonella	Parvo B19	Trypanosoma
Campylobacter	Coxsackie	Leishmania
Fusobacterium	Cytomegalovirus	Babesia
Escherichia coli	Epstein-Barr	Toxoplasma
Haemophilus	HIV	Μύκητες
Leptospira	Infuenza	Aspergillus
Mycobacterium	Varicella	
Mycoplasma	Mumps	
Neisseria	Rubella	
Salmonella		
Shigella		
Streptococci		
Vibrio		
Yersinia		

Non-immune acquired hemolytic anemia - Microangiopathic hemolytic anemia

by Theoni Kanellopoulou, Stavroula Giannouli, Dimitrios Pectasides

2nd Department of Internal Medicine and Laboratory, Athens Medical School, General Hospital of Athens Hippokration, Greece

ABSTRACT: Microangiopathic hemolytic anemia accompanies clinical syndromes characterized by thrombotic microangiopathy, thrombocytopenia, and the presence of fragmented red blood cells. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are typically characterized by microangiopathic hemolytic anemia and complications from the central nervous system or kidneys respectively. Recent advances in understanding the molecular mechanisms underlying these syndromes not only allow for their pathogenetic classification, but also pave the way for targeted therapeutic approaches. Thrombotic thrombocytopenic purpura is characterized by the presence of antibodies against the metalloproteinase ADAMTS13, while most cases of hemolytic uremic syndrome are triggered by infection with enteropathogenic bacteria secreting Shiga toxins or neuraminidases. However, drugs, malignancies and autoimmune diseases may cause a similar clinical syndrome. Regardless of the underlying etiology, microangiopathic hemolytic anemias are characterized by high mortality and require early diagnosis and prompt therapeutic intervention. Non-immune hemolytic anemias, other than microangiopathic hemolytic anemia, may be due to infections or to exposure to physical injury or toxic factors.

Βιβλιογραφία

1. Symmers WS. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J.* 1952; 2:897-903.
2. Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies *Annu Rev Pathol.* 2008; 3:247-249.
3. Desch K, Motto D. Is there a shared pathophysiology for thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic

- syndrome? *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:2457-2460.
4. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:407-423.
 5. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008; 112:11-18.
 6. Tsai HM, Rice L, Sarode R, et al. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2000; 132:794-799.
 7. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2003; 10:339-344.
 8. Benjamin M, Terrell DR, Vesely SK, et al. Frequency and significance of HIV infection among patients diagnosed with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:1129-1137.
 9. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem.* 1998; 67:395-424.
 10. Valentijn KM, Sadler JE, Valentijn JA, et al. Functional architecture of Weibel-Palade bodies. *Blood.* 2011; 117:5033-5043.
 11. Dong JF, Moake JL, Nolasco L, et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood.* 2002; 100:4033-4039.
 12. Klaus C, Plaimauer B, Studt JD, et al. Epitope mapping of ADAMTS13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004; 103:4514-4519.
 13. Franchini M, Mannucci PM. Advantages and limits of ADAMTS13 testing in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus.* 2008; 6:127-135.
 14. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood.* 2010; 116:4060-4069.
 15. London Health Sciences Centre. The Plasma Large-Volume Exchange RCT (PLEX-RCT) In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Dr William F Clark: London Health Sciences Centre. 2013- [cited 2013 Mar 09]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01433003> NLM Identifier: NCT01433003.
 16. George JN. Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2012; 87(Suppl 1):S88-91.
 17. Ohio State University. Study of Cyclosporine or Corticosteroids as an Adjunct to Plasma Exchange in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Spero Cataland, Ohio State University. 2013- [cited 2013 Mar 09]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00713193> NLM Identifier: NCT00713193.
 18. Beth Israel Medical Center. Safety Study of Danazol With Plasma Exchange and Steroids for the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Beth Israel Medical Center. 2013- [cited 2013 Mar 09]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00953771> NLM Identifier: NCT00953771.
 19. Shah N, Sarode R. Thrombotic thrombocytopenic purpura- what is new? *J Clin Apher.* 2013; 28:30-35.
 20. Dubois L, Gray DK. Case series: splenectomy: does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Can J Surg.* 2010; 53:349-355.
 21. Callewaert F, Roodt J, Ulrichs H, et al. Evaluation of efficacy and safety of the anti-VWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012; 120:3603-3610.
 22. Ablynx. Study to Assess Efficacy and Safety of Anti-von Willebrand Factor Nanobody in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) (TITAN) In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Ablynx. 2013- [cited 2013 Mar 09]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01151423> NLM Identifier: NCT01151423.
 23. Müthing J, Schweppe CH, Karch H, et al. Shiga toxins glycosphingolipid diversity, and endothelial cell injury. *Thromb Haemost.* 2009; 101:252-264.
 24. Fraser ME, Chernaia MM, Kozlov YV, et al. Crystal structure of the holotoxin from *Shigella dysenteriae* at 2.5 Å resolution. *Nat Struct Biol.* 1994; 1:59-64.
 25. Obrig TG, Moran TP, Brown JE. The mode of action of Shiga toxin on peptide elongation of eukaryotic protein synthesis. *Biochem J.* 1987; 244:287-294.
 26. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med.* 2000; 342:1930-1936.
 27. Brunner K, Bianchetti MG, Neuhaus TJ. Recovery of renal function after long-term dialysis in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:229-231.
 28. Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment, and outcome. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17:200-204.
 29. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA.* 2003; 290:1360-1370.
 30. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA.* 2003; 290:1360-1370.
 31. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 361:1676-1687.
 32. Rodríguez de Córdoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, et al. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol.* 2004; 41:355-367.
 33. Zipfel PF, Heinen S, Skerka C. Thrombotic microangiopathies: new insights and new challenges. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010; 19:372-378.
 34. Józsi M, Strobel S, Dahse HM, et al. Anti factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2007; 110:1516-1518.
 35. Abarrategui-Garrido C, Martínez-Barricarte R, López-Trascasa M, et al. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic

- variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2009; 114:4261-4271.
36. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al; French Society of Pediatric Nephrology. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:2392-2400.
 37. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006; 108:1267-1279.
 38. Sánchez-Corral P, Melgosa M. Advances in understanding the aetiology of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Br J Haematol*. 2010; 150:529-542.
 39. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008; 12:619-629.
 40. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 360:542-544.
 41. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23:1951-1956.
 42. Veyradier A, Obert B, Houllier A, et al. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood*. 2001; 98:1765-1772.
 43. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15:R12.
 44. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:144-148.
 45. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992; 19:508-512.
 46. Yasuda S. Disseminated intravascular coagulation in the presence of antiphospholipid antibodies: the differential diagnosis from catastrophic or microangiopathic antiphospholipid syndrome. *Intern Med*. 2013; 52:169-170.
 47. van den Born BJ, Honnebier UP, Koopmans RP, et al. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension*. 2005; 45:246-251.
 48. Tahover E, Uziely B, Salah A, et al. Hypertension as a predictive biomarker in bevacizumab treatment for colorectal cancer patients. *Med Oncol*. 2013; 30:327.
 49. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 166:117-123.
 50. Pels SG, Paidas MJ. Microangiopathic disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011; 25:311-322.
 51. Mor E, Lustig S, Tovar A, et al. Thrombotic microangiopathy early after kidney transplantation: hemolytic uremic syndrome or vascular rejection? *Transplant Proc*. 2000; 32:686-687.
 52. Elliott MA, Letendre L, Gastineau DA, et al. Cancer-associated microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia: an important diagnostic consideration. *Eur J Haematol*. 2010; 85:43-50.
 53. Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009; 22:129-136.
 54. Levi M. Therapeutic options in patients with DIC and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33(Suppl 1):46-47.
 55. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999; 341:586-592.
 56. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol*. 2009; 145:24-33.
 57. Vassiliadis T, Mpoumponaris A, Vakalopoulou S, et al. Spur cells and spur cell anemia in hospitalized patients with advanced liver disease: Incidence and correlation with disease severity and survival. *Hepatol Res*. 2010; 40:161-170.
 58. Zieve L. Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1958; 48:471-496.
 59. Carr JM. Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis. *Hepatology*. 1989; 10:103-110.
 60. Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis*. 2000; 20:353-364.
 61. Maraj R, Jacobs LE, Ioli A, Kotler MN. Evaluation of hemolysis in patients with prosthetic heart valves. *Clin Cardiol*. 1998; 21:387-392.
 62. Baker KR, Moake J. Hemolytic anemia resulting from physical injury to red cells. In: Lichtman MA, Beutler E, Coller BS, Kipps TJ et al. *Williams Hematology*. 7th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2006:709-713.
 63. Hatherill JR, Till GO, Bruner LH, et al. Thermal injury, intravascular hemolysis, and toxic oxygen products. *J Clin Invest*. 1986; 78:629-636.
 64. Beutler E. Hemolytic anemia due to chemical and physical agents. In: Lichtman MA, Beutler E, Coller BS, Kipps TJ et al. *Williams Hematology*. 7th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2006:717-721.
 65. Akinosoglou KS, Solomou EE, Gogos CA. Malaria: a haematological disease. *Hematology*. 2012; 17:106-114.
 66. Pruthi RK, Marshall WF, Wiltsie JC, et al. Human babesiosis. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70:853-862.
 67. Reynafarje C, Ramos J. The hemolytic anemia of human bartonellosis. *Blood*. 1961; 17:562-578.
 68. Rogstad B, Ritland S, Lunde S, et al. Clostridium perfringens septicemia with massive hemolysis. *Infection*. 1993; 21:54-56.