

Επείγουσες καταστάσεις στις αιμοσφαιρινοπάθειες: Οξεία αναιμία Αλγόριθμος - Διάγνωση - Αντιμετώπιση

Μιχάλης Διαμαντίδης¹, Αλεξάνδρα Κουράκλη²

¹Αιματολόγος Μονάδα Μεσογειακής Αναμίας (Μ.Μ.Α.) Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας,

²Αιματολόγος Μονάδα Μεσογειακής Αναμίας (Μ.Μ.Α.) Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

A. ΜΕΤΑΓΓΙΣΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ (TDT)

Διαγνωστικά Κλινικά Κριτήρια: Οξέα συμπτώματα αναιμίας (εύκολη κόπωση, ωχρότητα, αδυναμία – καταβολή, δύσπνοια) σε έδαφος χρόνιων εκδηλώσεων που συνυπάρχουν από το νόσημα, όπως πτωχή ανάπτυξη, κλινικά σημαντική εξωμυελική αιμοποίηση, υπέρμετρη ενδομυελική αιμοποίηση (παθολογικά κατάγματα, μεταβολές στη δομή του προσωπικού κρανίου). Οξείες κλινικές καταστάσεις: οξείες λοιμώξεις, εγκυμοσύνη, απώλεια αίματος ή χειρουργική επέμβαση.

Εργαστηριακά Κριτήρια: Hgb < 9.5-10.5 gr/dl σε επιβεβαιωμένη διάγνωση β-θαλασσαιμίας αποτελεί εργαστηριακό κριτήριο οξείας αναιμίας, που απαιτεί παρέμβαση. Τα 7 gr/dl είναι το ελάχιστο όριο Hgb μιας οξείας κατάστασης (αναιμίας), κάτω από το οποίο εμφανίζονται κλινικές εκδηλώσεις επικίνδυνες για τη ζωή. Στην κλινική πράξη, οξεία αναιμία προκύπτει στη β-θαλασσαιμία και όταν η Hgb < 11-12 gr/dl για ασθενείς με καρδιακές επιπλοκές (ΙΑ).

Συνιστώμενος εργαστηριακός έλεγχος: Καλό είναι να γίνεται έλεγχος για Παρβοϊό B19 (IgMAbs, PCR), πλήρης διερεύνηση υποκείμενων άλλων λοιμώξεων και λοιπός έλεγχος παραγόντων που σχετίζονται (Πλήρης Γενική Εξέταση Αίματος, ΔΕΚ, άμεση και έμμεση Coombs, άμεση και έμμεση χολερυθρίνη, LDH, ουρικό οξύ, επίπεδα αιποσφαιρίνης ορού, φερριτίνη) ή μπορεί να επιδεινώσουν

την οξεία αναιμία, όταν βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα (B12, φυλλικό οξύ). Συνιστάται ο υπέρηχος άνω κοιλίας για διερεύνηση πιθανής σπληνομεγαλίας, που επιδεινώνει την αναιμία, αν συνυπάρχει και υπερσπληνισμός. Η αιμοσφαιρινουρία συνήθως υποδηλώνει αιμόλυση. Μυελόγραμμα και Οστεομυελική βιοψία σε συνδυασμό με ανοσοφαινότυπο ή καρνύτυπο, επί ενδείξεων.

Αντιμετώπιση: Ο μεταγγιζόμενος όγκος ΜΣΕ προκύπτει από τον τύπο: Hgb (gr/dl) x ΣΒ (kgr) x 3 = ml ΜΣΕ που θα πρέπει να μεταγγιστούν με τη θεώρηση ότι ο Hct της μονάδας είναι 0.58

Η Hgb μετά τη μετάγγιση θα πρέπει να είναι < 13-15 gr/dl (ΙΑ). Ο αριθμός των χορηγούμενων ΜΣΕ και η συχνότητα των μεταγγίσεων (κάθε πότε) για την αντιμετώπιση μιας οξείας αναιμίας θα πρέπει να εξασφαλίζει τα άνω επαρκή επίπεδα Hgb. Ο ρυθμός μετάγγισης ποικίλλει ανάλογα με την κλινική κρίση και επηρεάζεται από συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια (αργός ρυθμός μετάγγισης).

Πλυμένα ερυθρά θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (ΙΑ). Γενικά οι ανάγκες όγκου ΜΣΕ είναι μεγαλύτερες σε μη σπληνεκτομηθέντες ασθενείς, συγκριτικά με τους σπληνεκτομηθέντες. Η σπληνεκτομή βοηθά συνήθως στην αντιμετώπιση της οξείας αναιμίας κατά την κλινική κρίση (αφού προηγηθούν οι κατάλληλοι εμβολιασμοί και χορηγηθεί προφυλακτική αντιβίωση για διετία).

Για την ενδεχόμενη χρήση της ΗΥ, λόγω μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης ή εστίων εξωμυελικής αιμοποίησης, οράτε το αντίστοιχο τμήμα στην αντιμετώπιση της NTDT.

Ανάλογα με την κλινική κρίση: 1. Χορήγηση Luspatercept (1-1.25 mg/kgBΣ), 2. Χορήγηση ΜΣΕ ως ανωτέρω μαζί με την κατάλληλη αποσιδήρωση, 3. ΗΥ

Αλληλογραφία:

Μιχάλης Διαμαντίδης

Αιματολόγος Μονάδα Μεσογειακής Αναμίας (ΜΜΑ)

Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

E-mail: diamanidis76@gmail.com

(με δόση ως κατωτέρω), 4. Συμμετοχή σε κλινική δοκιμή. (Αλγόριθμός 1)

Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις: Μετά τη μετάγγιση, πάντα θα πρέπει να υπάρχει επαγρύπνηση για τις ακόλουθες επιπλοκές από τη μετάγγιση: Μη αιμολυτικές εμπύρετες αντιδράσεις (περιορίστηκαν στις μέρες μας, λόγω λευκαφαίρεσης), αλλεργικές αντιδράσεις, οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις, άλλο-ανοσοποίηση, όψιμες αντιδράσεις από τη μετάγγιση, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, σύνδρομο TRALI (σχετιζόμενος με μετάγγιση οξύς τραυματισμός του πνεύμονα) και TACO (σχετιζόμενη με μετάγγιση υπερφόρτωση της κυκλοφορίας), λοιμώξεις μεταδιδόμενες από μετάγγιση, σχετιζόμενη με μετάγγιση νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (TA-GVHD).

B. ΜΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ B-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ (NTDT)

Διαγνωστικά Κλινικά Κριτήρια: Ισχύουν όλα όσα αναφέρονται στην TDT και επιπλέον, πτωχή αντοχή στην άσκηση, πτωχή επίδοση στη δουλειά/σχολείο, ελαττωμένη νοητική ικανότητα και ποιότητα ζωής. Η οξεία αναιμία μπορεί να επιδεινώσει ή να δυσχεράνει την αντιμετώπιση χρόνιων επιπλοκών της νόσου (πνευμονική υπέρταση, οστεοπόρωση, έλκη κάτω άκρων, θρομβωτικά επεισόδια, αναστολή ανάπτυξης, εξωμυελική αιμοποίηση, ενδοκρινολογικές, ηπατική/νεφρική νόσο).

Εργαστηριακά Κριτήρια: Αν Hgb < 10 gr/dl σε οξείες κλινικές καταστάσεις με συνύπαρξη μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης, συμπτώματα αναιμίας και/ή νοσηρότητας, απαιτείται παρέμβαση.

Οράτε και την ενότητα 'Συνιστώμενος Εργαστηριακός Έλεγχος' της TDT.

Αντιμετώπιση: Εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις, οι ΜΣΕ αντιμετωπίζουν την πτώση της Hgb σε οξείες κλινικές καταστάσεις, όπως σε οξείες λοιμώξεις, σε εγκυμοσύνη, σε απώλεια αίματος ή σε χειρουργική επέμβαση.

Η θεραπευτική παρέμβαση ορίζεται ως περιορισμένου χρόνου, όταν στοχεύει στην αναστροφή των συμπτωμάτων της οξείας αναιμίας, ανάλογα με τη κρίση του θεράποντα ιατρού και ως μακροχρόνια, όταν εστιάζει στην πρόληψη της προόδου των επιπλοκών της νόσου (νοσηρότητες) ή της υποτροπής των συμπτωμάτων της οξείας αναιμίας (για να μη μεταπέσει σε χρόνια). Συνήθης στόχος αποτελεί η άνοδος της Hgb > 1 gr/dl.

Θεραπεία οξείας αναιμίας στην NTDT, που στοχεύει στη μη αποτελεσματική ερυθροποίηση: 1. Χορήγηση Luspaterscept με δόση ως ανωτέρω, 2. Χορήγηση ΜΣΕ με προσοχή στην υπερφόρτωση με σίδηρο και στην ενδεχόμενη άλλο-ανοσοποίηση, 3. Χορήγηση HU σε δόση 10-20 mg/kg/ημέρα με προσοχή και αφού ζυγιστεί η ισορροπία της δράσης του φαρμάκου στη μη αποτελεσματική ερυθροποίηση (επιθυμητή) έναντι καταστολής μυελού από το φάρμακο (μη επιθυμητή). Η χρήση HU συνιστάται σε ασθενείς με πολυμορφισμούς XmnI του Gγ γονιδίου ή

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ 1. Μεταγγισιοεξαρτώμενη B-θαλασσαιμία.

Στάδιο Διάγνωσης/Διερεύνησης	Συνιστώμενες Εξετάσεις και Ελέγχοι
Εργαστηριακή διερεύνηση	- Έλεγχος για Παρβοϊό B19 (IgMAbs, PCR) - Διερεύνηση υποκείμενων λοιμώξεων - Έλεγχος παραγόντων που σχετίζονται με την αναιμία (Πλήρης Γενική Εξέταση Αίματος, ΔΕΚ, άμεση και έμμεση Coombs, άμεση και έμμεση χολερυθρίνη, LDH, ουρικό οξύ, επίπεδα αιμοσφαιρίνης ορού, φερριτίνη, B12, φυλλικό οξύ) - Υπέρηχος άνω κοιλίας για διερεύνηση πιθανής σπληνομεγαλίας
Αξιολόγηση Αναιμίας	Μυελόγραμμα και Οστεομυελική βιοψία (επί ενδείξεων)
Θεραπεία και Διαχείριση	- Μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΜΣΕ) - Πλυμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (σε περίπτωση αλλεργικών αντιδράσεων) - Σπληνεκτομή (σε κατάλληλες περιπτώσεις) - Χρήση υδροξυουρία (HU) (εάν απαιτείται) - Χρήση Luspaterscept (εάν απαιτείται) - Συμμετοχή σε κλινική δοκιμή

HgbLepore ή δβ-θαλασσαιμία με προσεκτικό συνυπολογισμό των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και την απώλεια της απόκρισης με μακροχρόνια χρήση. 4. Συμμετοχή σε κλινική δοκιμή. (Αλγόριθμος 2)

Γενικά η σπληνεκτομή **δεν** συνιστάται, διότι σχετίζεται με χρόνιες επιπλοκές (πνευμονική υπέρταση, θρομβωτικά επεισόδια). Εξάιρεση αποτελούν καταστάσεις κατά την κλινική κρίση του ιατρού, όταν ο υπερσπληνισμός δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί και προκαλεί μη ανατάξιμες επιπλοκές (αφού προηγηθούν οι κατάλληλοι εμβολιασμοί και χορηγηθεί προφυλακτική αντιβίωση για διετία).

Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις: Ισχύουν όλες όσες αναφέρονται στην TDT. Πολύ συχνότερη η επιπλοκή της άλλο-ανοσοποίησης. Θα πρέπει οι ΜΣΕ να γίνονται με βάση τον πλήρη φαινότυπο των αντιγόνων των ερυθρών (να μη λάβουν οι ασθενείς αντιγόνα ερυθρών τα οποία **δεν** έχουν οι ίδιοι), ώστε να αποτρέπεται η άλλο-ανοσοποίηση.

Γ. ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Διαγνωστικά Κλινικά Κριτήρια: Οξεία συμπτώματα αναιμίας (εύκολη κόπωση, ωχρότητα, αδυναμία – καταβολή, δύσπνοια) σε οξείες κλινικές καταστάσεις, όπως σε οξείες λοιμώξεις, εγκυμοσύνη, απώλεια αίματος ή χειρουργική επέμβαση.

Εργαστηριακά Κριτήρια: Η οξεία αναιμία στη Δ/Ν ορίζεται ως ελάττωση της Hgb > 2 gr/dl συγκριτικά με

τη συνήθη τιμή του ασθενούς (baseline) και συχνά είναι συμπτωματική.

Οράτε και την ενότητα 'Συνιστώμενος Εργαστηριακός Έλεγχος' της TDT. Θα πρέπει επιπλέον να διερευνάται η πιθανότητα σπληνικής και/ή ηπατικής συμφόρησης.

Αντιμετώπιση: Σε οξεία αναιμία εφαρμόζεται η απλή ΜΣΕ (με την κατάλληλη αποσιδήρωση) και η αφαιμαξομετάγγιση. Η πρώτη έχει το μειονέκτημα της αυξημένης υπερπηκτικότητας αν υπερβεί τις συνήθεις τιμές Hgb (baseline) του ασθενούς, παρότι αυξάνει τη συγγένεια αιμοσφαιρίνης-οξυγόνου, ενώ η δεύτερη πλεονεκτεί στο ότι ελαττώνει σημαντικά τα ποσοστά της HbS, διατηρώντας την αυξημένη συνάφεια αιμοσφαιρίνης-οξυγόνου με ελαττωμένο κίνδυνο υπερπηκτικότητας. Επομένως, σε ασθενείς με ομόζυγο Δ/Ν (HbSS), ο τελικός στόχος επιπέδων Hgb θα πρέπει να είναι 10 gr/dl. Όταν η HbS ελαττωθεί στο 30-40% μετά τη θεραπεία (συνήθως στη ΜΔΑ), τότε είναι εφικτά και υψηλότερα επίπεδα Hgb, χωρίς υψηλό κίνδυνο υπερπηκτικότητας.

Σε οξύ θωρακικό σύνδρομο, θα πρέπει να εφαρμόζεται απλή ΜΣΕ με στόχο Hgb 10-11 gr/dl, όταν η αρχική πτώση από το baseline > 1 gr/dl ή αν ο κορεσμός του O₂ < 92% ή αν αυξηθούν οι απαιτήσεις σε O₂. Ασθενείς με οξύ ισχαιμικό επεισόδιο θα πρέπει να λαμβάνουν αφαιμαξομετάγγιση για οξεία αναιμία με στόχο Hgb 10 gr/dl και HbS < 30%. Αν οι άνω ασθενείς έχουν ιδιαίτερα χαμηλή Hgb (6 gr/dl) σε έδαφος οξέος ισχαιμικού επεισοδίου,

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ 2. Αντιμετώπιση αναιμίας στη NTDT.

Αντιμετώπιση	Περιγραφή
Στόχος	Αναστροφή συμπτωμάτων οξείας αναιμίας και πρόληψη προόδου της νόσου (νοσηρότητες).
Καταστάσεις που αντιμετωπίζονται	- Οξείες λοιμώξεις - Εγκυμοσύνη - Απώλεια αίματος - Χειρουργική επέμβαση
Θεραπευτική Παρέμβαση	• Χορήγηση Luspatercept με δόση ως ανωτέρω • Χορήγηση ΜΣΕ με προσοχή στην υπερφόρτωση με σίδηρο και στην ενδεχόμενη άλλο-ανοσοποίηση • Χορήγηση HU σε δόση 10-20 mg/kg/ημέρα με προσοχή και αφού ζυγιστεί η ισορροπία της δράσης του φαρμάκου στη μη αποτελεσματική ερυθροποίηση (επιθυμητή) έναντι καταστολής μυελού από το φάρμακο (μη επιθυμητή) • Συμμετοχή σε κλινική δοκιμή
Συνήθης Στόχος	Ανοδος της Hgb > 1 gr/dl
Ειδικές Συστάσεις	Η χρήση HU συνιστάται σε ασθενείς με πολυμορφισμούς XmnI ή HgbLepore ή δβ-θαλασσαιμία με προσεκτικό συνυπολογισμό των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και την απώλεια της απόκρισης με μακροχρόνια χρήση.

Κατάσταση	Στόχος Hgb	ΣτόχοςHbS	Θεραπεία
Οξεία αναιμία (ΜΣΕ)	10 gr/dl	Όχιειδικός	Απλή ΜΣΕ με ή αφαίμαξο-μετάγγιση
Οξείααναιμία(ΜΔΑ)	Υψηλότερο από 10 gr/dl	< 30%	Αφαίμαξο-μετάγγιση
Οξεία αναιμία (HbSS, HbSβ0)	10 gr/dl	< 30%	Απλή ΜΣΕ, ακολουθούμενη από αφαίμαξο-μετάγγιση
Οξεία αναιμία (HbSS, HbSβ0)	< 9 gr/dl	< 30%	Απλή ΜΣΕ ακολουθούμενη από αφαίμαξο-μετάγγιση
Υψηλός κίνδυνος (HbSS, HbSβ0)	-	< 30%	Αφαίμαξο-μετάγγιση
Κύηση με Δ/Ν (γυναίκες)	< 7 gr/dl	< 30%	Μετάγγιση αν Hgb< 7 gr/dl ή ελάττωση > 2 gr/dl από το baseline

μπορεί να εφαρμοστεί αρχική απλή ΜΣΕ με επακόλουθη αφαίμαξο-μετάγγιση για να ελαττωθεί η HbS< 30%.

Σε περιπτώσεις πριαπισμού με συνοδό οξεία αναιμία, συνιστάται η αφαίμαξο-μετάγγιση με στόχους Hgb 10 gr/dl και HbS< 30%. Επιπλέον, ασθενείς με HbSS και HbSβ0 με οξεία αναιμία (Hgb< 9 gr/dl), ενώ επίκειται επέμβαση μικρού ή ενδιάμεσου κινδύνου, θα πρέπει να λάβουν απλή ΜΣΕ προ της επέμβασης, έτσι ώστε η Hgb να είναι 10 gr/dl. Αντίθετα, ασθενείς με HbSS και HbSβ0 με Hgb> 9 gr/dl), ενώ επίκειται υψηλού κινδύνου (καρδιολογική ή νευροχειρουργική) επέμβαση, θα πρέπει να λάβουν αφαίμαξο-μετάγγιση, ώστε HbS< 30%. Γυναίκες σε κύηση με Δ/Ν θα πρέπει να μεταγγίζονται αν Hgb< 7 gr/dl ή σε ελάττωση της Hgb> 2 gr/dl από το baseline.

Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις: Ισχύουν όλες όσες αναφέρονται στην TDT. Πολύ συχνότερη η επιπλοκή της άλλο-ανοσοποίησης. Θα πρέπει οι ΜΣΕ να γίνονται με βάση τον πλήρη φαινότυπο των αντιγόνων των ερυθρών (να μη λάβουν οι ασθενείς αντιγόνα ερυθρών τα οποία δεν έχουν οι ίδιοι), ώστε να αποτρέπεται η άλλο-ανοσοποίηση.

Δ. Α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Γενικά, η νόσος είναι ηπιότερη και οξεία αναιμία που χρήζει παρέμβασης ορίζεται ως πτώση της Hgb<gr/dl. Ισχύουν όσα περιγράφονται στο κεφάλαιο της TDT. Αγωγή απαιτείται σε οξείες κλινικές καταστάσεις, όπως σε οξείες λοιμώξεις, εγκυμοσύνη, απώλεια αίματος ή χειρουργική επέμβαση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Howard J. Sick Cell Disease: When and How to Transfuse. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec;2016(1):625-31. Doi: 10.1182/asheducation-2016.1.625
- Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. 2021 Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). 4th Ed. (Version 2.0). Thalassemia International Federation (TIF).
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. 2023 Guidelines for the Management of Non-Transfusion- Dependent β-Thalassemia (NTDT). 3rd Ed. Thalassemia International Federation (TIF).
- Provan D, Baglin T, Dokal I, de Vos J. Oxford Handbook of Clinical Haematology. 4th Ed. c2015.