

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

Μιχάλης Διαμαντίδης

Αιματολόγος Μονάδα Μεσογειακής Αναμίας (ΜΜΑ) Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

Εισαγωγή: Η ουδετεροπενία ορίζεται ως απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $< 2 \times 10^9 / L$. Ανάλογα με το εύρος της ουδετεροπενίας, η κλινική εικόνα είναι βαρύτερη ή ελαφρύτερη και η θεραπευτική αντιμετώπιση διαφέρει. Η ακοκκιοκυτταραιμία (απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $< 0.5 \times 10^9 / L$) αναφέρεται σε ποσοστό 1.7% των ασθενών με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία (TDT) και αποτελεί ιδιαίτερα σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρο κατάσταση ή ανεπιθύμητη ενέργεια. Μπορεί να προηγείται μικρότερης βαρύτητας ουδετεροπενία.

Η ουδετεροπενία είναι σοβαρότερη όταν οφείλεται σε απλασία μυελού (ελαττωμένη παραγωγή) μετά από χημειοθεραπεία ή μυελική ανεπάρκεια, συγκριτικά με την περιφερική καταστροφή ή τη διακοπή στην ωρίμανση, όπου συχνά υπάρχει παραγωγή από το μυελό πρόδρομων μορφών ουδετεροφίλων. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι υπάρχουν υποπεριπτώσεις νοσολογικών οντοτήτων στις αιμοσφαιρινοπάθειες, όπου παράλληλα με την ουδετεροπενία, υπάρχει και λειτουργική έκπτωση των ουδετεροφίλων.

Και στις 4 κατηγορίες αιμοσφαιρινοπαθειών (μείζων β-θαλασσαιμία, ενδιάμεση β-θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική νόσος, α-θαλασσαιμία), θα πρέπει να εφαρμόζεται ο κάτω αλγόριθμος σε περιπτώσεις ουδετεροπενίας. Το ιστορικό και η κλινική εξέταση καθοδηγούν την προσέγγιση σε ασθενή με ουδετεροπενία.

Διαγνωστικά Κλινικά Κριτήρια: Σχετίζεται με ευπάθεια σε βακτηριακές λοιμώξεις, εμπύρετο, μέχρι και σηψαιμία

αν πρόκειται για σοβαρή ουδετεροπενία. Συχνές είναι οι υποτροπιάζουσες στοματίτιδες (αφθώδεις ή μη), οι ουλίτιδες, τα στοματικά έλκη, οι ιγμορίτιδες, οι περιπρωκτικές λοιμώξεις.

Εργαστηριακά Κριτήρια: Η ουδετεροπενία ορίζεται ως απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $< 2 \times 10^9 / L$. Όταν τα ουδετερόφιλα είναι $1-1.5 \times 10^9 / L$, δεν υφίσταται σημαντικά αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων. Σε περίπτωση αριθμού ουδετεροφίλων $0.5-1 \times 10^9 / L$, ορισμένοι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Αντιθέτως, σε πτώση των ουδετεροφίλων $< 0.5 \times 10^9 / L$ (ακοκκιοκυτταραιμία), υπάρχει εξαιρετικά σοβαρός κίνδυνος λοιμώξεων.

Πριν από την έναρξη και κάθε 1-2 εβδομάδες της θεραπείας με δεφεριπρόνη (deferiprone – DFP) θα πρέπει να καταμετράται στη γενική εξέταση αίματος ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων. Το χρονικό αυτό διάστημα ελέγχου του αριθμού των ουδετεροφίλων μπορεί να παραταθεί κάθε 2-4 εβδομάδες σε όσους δεν έχει σημειωθεί πτώση των ουδετεροφίλων 1 έτος μετά τη λήψη της DFP ή σε όσους δεν έχει διακοπεί καθόλου η αγωγή με DFP, λόγω ουδετεροπενίας.

Συνιστώμενος εργαστηριακός έλεγχος: Μυελόγραμμα και/ή οστεομυελική βιοψία (OMB) ενδείκνυται αν υπάρχει συνοδός αναιμία ή θρομβοπενία, ιστορικό σοβαρής λοίμωξης, λεμφαδενοπάθεια ή οργανομεγαλία. Συνήθως το ΜΛΓ και η OMB δε βοηθούν σε μεμονωμένη ουδετεροπενία $> 0.5 \times 10^9 / L$. Ωστόσο, αν η ουδετεροπενία εμμένει θα πρέπει να γίνονται: ΜΛΓ/OMB μαζί με καρυότυπο και/ή ανοσοφαινότυπο μυελού, ορολογικός έλεγχος για κολλαγονικά νοσήματα (πλήρης ανοσολογικός έλεγχος), αντι-ουδετεροφιλικά αντισώματα, αυτοαντισώματα, HIV και ανοσοσφαιρίνες.

Διαφορική Διάγνωση: 1. Μεμονωμένη ουδετεροπενία (Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο, απλαστική αναιμία, αναιμία Fanconi, οξεία λευχαιμία, λέμφωμα) 2. Μεταλοιμώδης

Αλληλογραφία:

Μιχάλης Διαμαντίδης

Αιματολόγος Μονάδα Μεσογειακής Αναμίας (ΜΜΑ)

Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

E-mail: diamanidis76@gmail.com

Συνοπτικά Διαγνωστικά Κριτήρια

Κριτήρια	Περιγραφή
Διαγνωστικά Κλινικά Κριτήρια	• Σχετίζεται με ευπάθεια σε βακτηριακές λοιμώξεις • Συνοδεύεται από εμπύρετο • Μπορεί να οδηγήσει σε σηψαιμία σε περίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας • Συχνές είναι οι υποτροπιάζουσες στοματίτιδες, αφθώδεις ή μη • Ουλίτιδες • Στοματικά έλκη • Ιγμορίτιδες • Περιπρωκτικές λοιμώξεις
Εργαστηριακά Κριτήρια	• Ουδετεροπενία ορίζεται ως απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $< 2 \times 10^9 / l$ • Όταν τα ουδετερόφιλα είναι $1-1.5 \times 10^9 / l$, δεν υφίσταται σημαντικά αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων • Σε περίπτωση αριθμού ουδετεροφίλων $0.5-1 \times 10^9 / l$, ορισμένοι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων • Σε πτώση των ουδετεροφίλων $< 0.5 \times 10^9 / l$ (ακοκκιοκυτταραιμία), υπάρχει εξαιρετικά σοβαρός κίνδυνος λοιμώξεων

(συνήθως μετά από ιογενή λοίμωξη) ουδετεροπενία (μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες και συνοδεύεται από παρατεταμένη άνοση ουδετεροπενία) 3. Σοβαρή σήψη 4. Φάρμακα (κυτταροτοξικά, φαινοθειαζίνες, αντιβιοτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιθυρεοειδικά, ψυχοτρόπα) με αποκατάσταση μέσα σε λίγες μέρες που ακολουθεί τη διακοπή του αιτιολογικού φαρμάκου 5. Αυτοάνοση ουδετεροπενία (μόνη ή σε συνδυασμό με

αιμολυτική αναιμία, αυτοάνοση θρομβοπενία, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο) 6. Σύνδρομο Felty (ουδετεροπενία, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σπληνομεγαλία) 7. Οικογενής ή εθνική ουδετεροπενία 8. Χρόνια ιδιοπαθής ουδετεροπενία (διάγνωση αποκλεισμού) 9. Κυκλική ουδετεροπενία 10. Κληρονομικά σύνδρομα

Αντιμετώπιση: Η απλή παρακολούθηση είναι ενδεδειγμένη αρχικά για ασυμπτωματικό ασθενή με ήπια

Αντιμετώπιση Ουδετεροπενίας: Αλγόριθμος

Επίπεδο Ουδετεροφίλων	Αντιμετώπιση
$> 1 \times 10^9 / l$	Απλή παρακολούθηση για ασυμπτωματικό ασθενή με ήπια ουδετεροπενία και ελεύθερο ιστορικό. Παρακολούθηση για αντίδραση σε θεραπείες.
$0.5-1 \times 10^9 / l$	Ορισμένοι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν στα εξωτερικά ιατρεία.
$< 0.5 \times 10^9 / l$	Όλα τα εμπύρετα αντιμετωπίζονται σε νοσοκομείο με ευρέως φάσματος ενδοφλέβια αντιβιοτικά και/ή αντιμυκητιακά φάρμακα. Η παρουσία ενδοφλέβιων καθετήρων αυξάνει τον κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων.
Αιμοσφαιρινοπάθειες	Προφυλακτική αντιβίωση και αντιμυκητιακή αγωγή μπορεί να βοηθήσει.
Θεραπεία DFP	Διακοπή σε ουδετεροπενία $< 2 \times 10^9 / l$ ή κατά την εμφάνιση λοίμωξης. Προσοχή στη δοσο-εξάρτηση και αντιδράσεις όπως ακοκκιοκυτταραιμία.
Συνδυασμοί DFP και DFO	Προσοχή σε ακοκκιοκυτταραιμία και ουδετεροπενία.

ουδετεροπενία, ο οποίος έχει ελεύθερο ιστορικό και δεν παρουσιάζει ευρήματα στην κλινική εξέταση. Αν έχει προηγηθεί μια πρόσφατη ήπια ιογενής λοίμωξη ή αν ο ασθενής μπορεί να διακόψει ένα ύποπτο αιτιολογικό φάρμακο, τότε συνήθως υποχώρηση της ουδετεροπενίας και αποκατάσταση της αιματολογικής εικόνας συνήθως συμβαίνει μέσα σε μερικές εβδομάδες.

Σε περίπτωση αριθμού ουδετεροφίλων $0.5-1 \times 10^9 /l$, ορισμένοι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν χωρίς εισαγωγή, στα πλαίσια εξωτερικών ιατρείων.

Αντιθέτως, σε πτώση των ουδετεροφίλων $< 0.5 \times 10^9 /l$, όλα τα εμπύρετα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ευρέως φάσματος ενδοφλέβια αντιβιοτικά και/ή αντιμυκητιακά φάρμακα ως εσωτερικοί ασθενείς σε κλινική νοσοκομείου. Η παρουσία ενδοφλέβιων καθετήρων αυξάνει τον κίνδυνο ευκαιριακών βακτηριακών λοιμώξεων και/ή μυκητιάσεων, ειδικά σε έδαφος βαριάς ουδετεροπενίας. Η ανεπάρκεια του μυελού σχετίζεται με περισσότερο απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις. Όσοι ασθενείς δεν απαντούν στα αντιβιοτικά, θα πρέπει να λάβουν εμπειρική αντιμυκητιακή θεραπεία.

Η προφυλακτική αντιβίωση και αντιμυκητιακή αγωγή μπορεί να βοηθήσει ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες και χρόνια ουδετεροπενία, όπως και ο G-CSF. Συνήθως ο αυξητικός παράγοντας G-CSF χορηγείται σε εμπύρετη ουδετεροπενία. Ωστόσο, στην κλινική καθημερινή πρακτική, ανάλογα και με το υποκείμενο νόσημα και το βαθμό

της ουδετεροπενίας, ο κανόνας αυτός ενίοτε δεν τηρείται με χορήγηση G-CSF και σε περιπτώσεις ουδετεροπενίας χωρίς εμπύρετο. Επιπλέον, η στοματική αντισηψία και η συχνή φροντίδα των οδόντων είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ουδετεροπενία και αιμοσφαιρινοπάθειες.

Η θεραπεία με DFP θα πρέπει να διακόπτεται σε ουδετεροπενία $< 2 \times 10^9 /l$ με συνοδό στενή παρακολούθηση των ουδετεροφίλων. Το ίδιο ισχύει και αν εμφανιστεί μια λοίμωξη. Το φάρμακο θα πρέπει να ξεκινά μετά από πλήρη αποκατάσταση της ουδετεροπενίας ή της λοίμωξης. Δεν είναι σαφές αν η πρόκληση ουδετεροπενίας από τη DFP είναι δοσο-εξαρτώμενη. Σε περίπτωση που εμφανιστεί σοβαρή ουδετεροπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία, το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται ισοβίως και η χρήση G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται στην περίπτωση της ακοκκιοκυτταραιμίας. Ακοκκιοκυτταραιμία και ουδετεροπενία έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμούς DFP και DFO.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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).
2. Provan D, Baglin T, Dokal I, de Vos J. Oxford Handbook of Clinical Haematology, 4th Ed. c2015