

Εισαγωγή στη Νοσολογία του Αιμοποιητικού Συστήματος

Μαρία Δήμου

Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας

Τμήμα Κλινικών Μελετών στην Αιματολογία

Αιματολογική Κλινική και Μονάδα

Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών

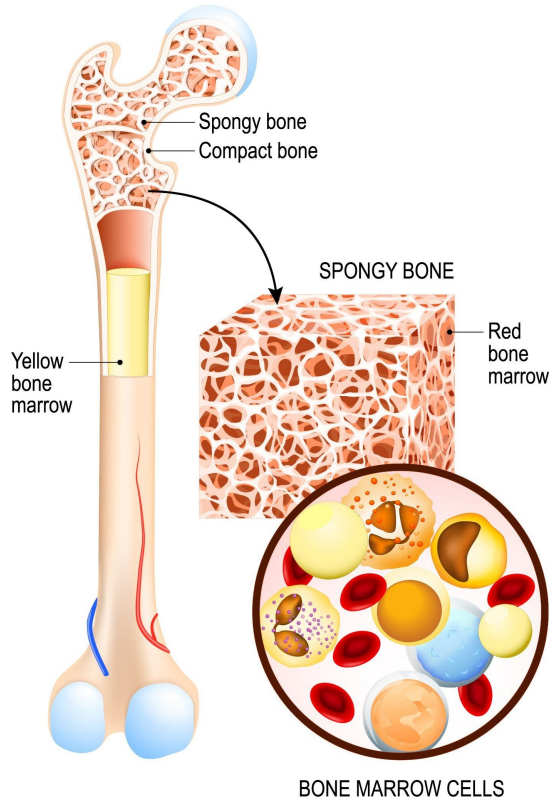
ΓΝΑ Λαϊκό

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ – 6ο Εξάμηνο

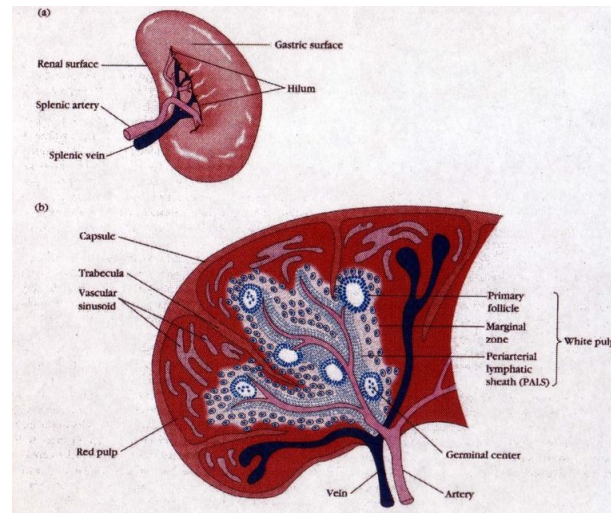
Εισαγωγή

- **Αιματολογικό σύστημα:** δυναμικό και σύνθετο σύστημα οργάνων και ιστών που εξασφαλίζει τη συνεχή παραγωγή, διαφοροποίηση και ωρίμανση των αιμοποιητικών κυττάρων
- **Σκοπός:** διατήρηση της ομοιόστασης, της μεταφοράς οξυγόνου, της ανοσολογικής άμυνας και της αιμόστασης.
- **Όργανα αιμοποίησης:** μυελός, σπλήνας, λεμφαδένες, θύμος

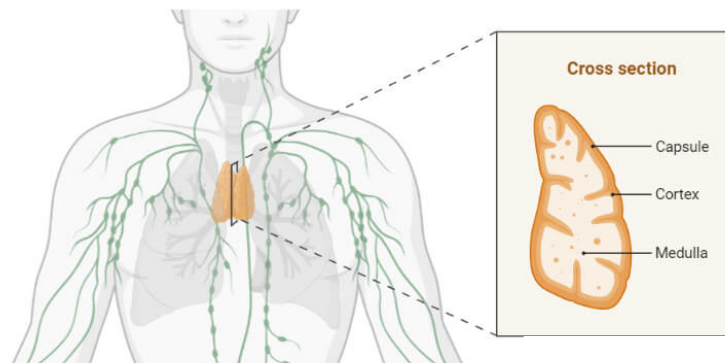
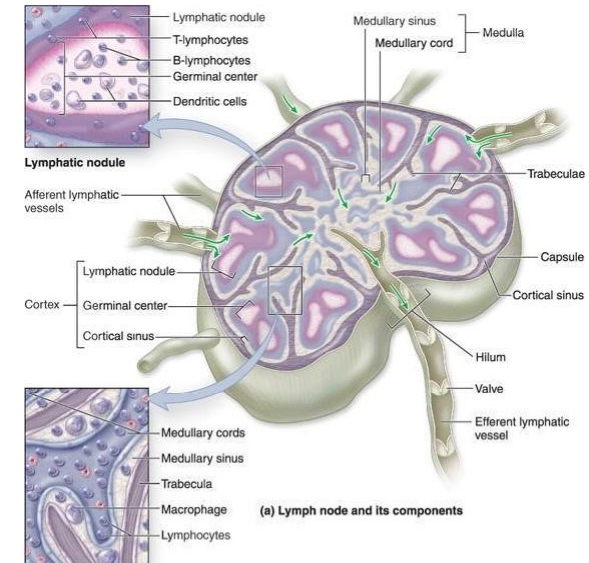
Μυελός (παραγωγή κυττάρων αίματος)



Σπλήνας (καταστροφή «εισβολέων» από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, αντιγονοεξαρτώμενη ανοσία) καταστροφή RBC, αποθήκευση PLT

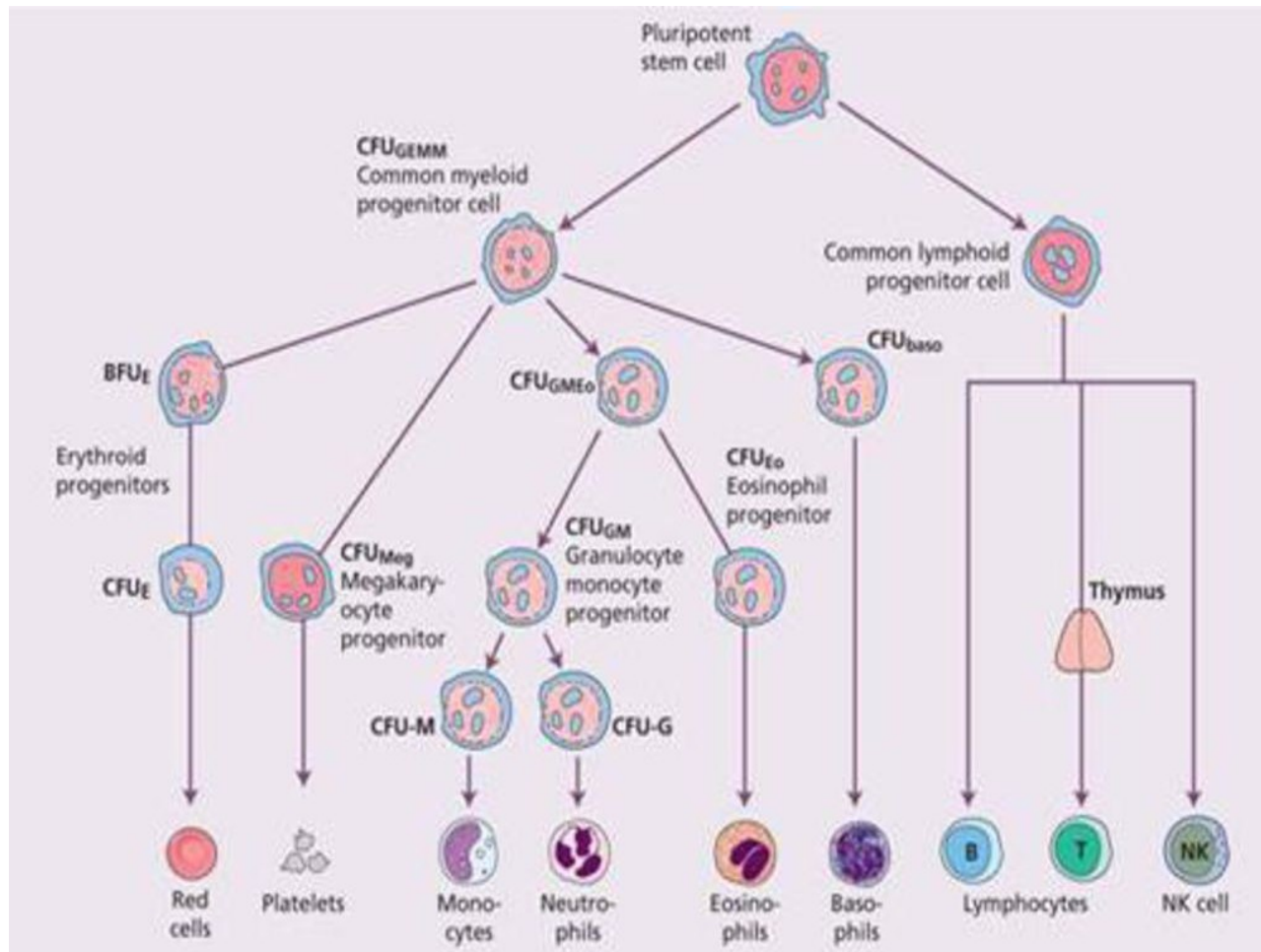


Λεμφαδένας (ωρίμανση B λεμφοκυττάρων, επαφή με την πληθώρα των αντιγόνων)



Θύμος αδένας (ωρίμανση T λεμφοκυττάρων)

Σχηματική Παρουσίαση της Μυελικής και Λεμφικής Αιμοποίησης



ΕΚΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

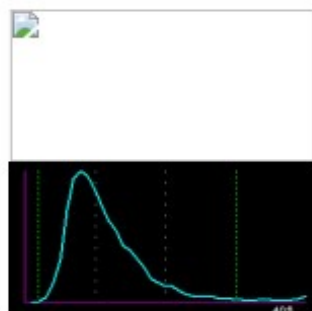
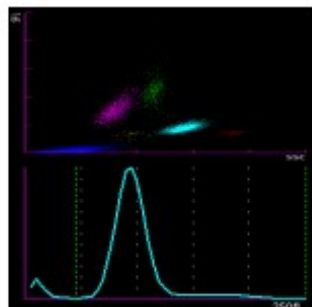
ΑΜΕΚΑ	Γυναίκα	ΗΛΙΚΙΑ	ΗΜ. & ΩΡΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ/ΑΡΧΙΑΣ	13/03/2025 11:09
ΦΥΛΟ			ΗΜ. & ΩΡΑ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ	13/03/2025
ΑΜ		20896814	ΗΜ. & ΩΡΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ	13/03/2025 11:22
Α/Α		89568	ΕΙΔΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	Ολικό Αίμα (EDTA)

ΑΙΜΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

Περιγραφή εξέτασης	Αποτέλεσμα	Τιμ. Αναφοράς
WBC-Λευκά αιμοσφαίρια	5,85 K/μl	4,0-10,0
RBC-Ερυθρά αιμοσφαίρια	4,20 M/μl	4,5 - 6,3
HGb - Αιμοσφαιρίνη	13,0 g/dL	12-16,5
HCT - Αιματοκρίτης	38,7 %	38,0-52,0
MCV - Μέσος όγκος ερυθρών	92,1 fL	82,5-99,0
MCH - Μέση περιεκ. Hb/ερυθ	31,0 pg	28,0-32,0
MCHC - Μέση πυκνότης Hb	33,6 g/dL	32,0-36,0
RDW - Ευρος καταν. Ερυθρών	12,1 %	10,9-15,7
PLT - Αιμοπετάλια	289 K/μl	140-440
MPV - Μέσος όγκος PLT	11,2 fL	
PDW-Εύρος Καταν. Αιμοπεταλ.	13,5 fL	
PCT-Αιμοπεταλιοκρίτης	0,3 %	

ΤΥΠΟΣ ΛΕΥΚΩΝ

Ουδετερόφιλα %	60,0 %
Λεμφοκύτταρα %	30,9 %
Μονοκύτταρα %	6,5 %
Ηωσινόφιλα %	1,9 %
Βασεόφιλα %	0,7 %
Ουδετερόφιλα #	3,51 10 ³ /uL
Λεμφοκύτταρα #	1,81 10 ³ /uL
Μονοκύτταρα #	0,38 10 ³ /uL
Ηωσινόφιλα #	0,11 10 ³ /uL
Βασεόφιλα #	0,04 10 ³ /uL



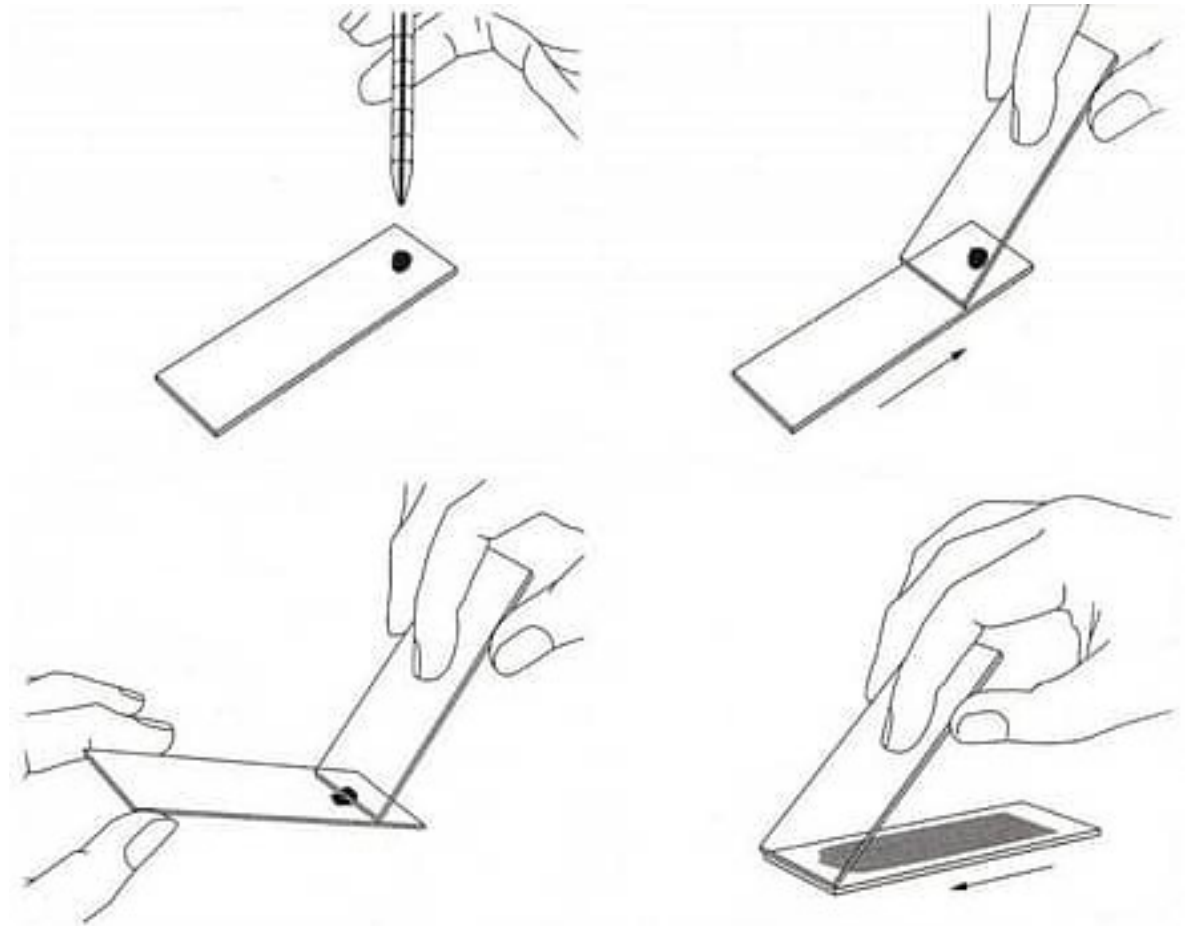
Ελέγχουμε με προσοχή:

Λευκά αιμοσφαίρια (**WBC**),
Λευκοκυτταρικό τύπο, Hb, HCT,
μέσο όγκο ερυθρών (**MCV**), μέση
ποσότητα αιμοσφαιρίνης (**MCH**),
MCHC (μέση συγκέντρωση
αιμοσφαιρίνης) αιμοπετάλια
(**PLT**), μέσος όγκος αιμοπεταλίων
(**MPV**)

Φυσιολογικές Τιμές Αιματολογικών Παραμέτρων

Παράμετρος	Άνδρες	Γυναίκες
Αιμοσφαιρίνη (Hb)	13.5 – 17.5 g/dL	12.0 – 15.5 g/dL
Αιματοκρίτης (Ht)	41 – 53%	36 – 46%
Ερυθρά (RBC)	4.7 – 6.1 $\times 10^6/\mu\text{L}$	4.2 – 5.4 $\times 10^6/\mu\text{L}$
Λευκά (WBC)	4.000 – 10.000 $/\mu\text{L}$	
Ουδετερόφιλα (NEUT%)	50 – 70% (2.0 – 7.5 $\times 10^3/\mu\text{L}$)	
Λεμφοκύτταρα (LYMPH%)	20 – 40% (1.0 – 4.0 $\times 10^3/\mu\text{L}$)	
Μονοκύτταρα (MONO%)	2 – 8% (0.2 – 0.8 $\times 10^3/\mu\text{L}$)	
Ηωσινόφιλα (EOS%)	1 – 4% (0.05 – 0.5 $\times 10^3/\mu\text{L}$)	
Βασεόφιλα (BASO%)	<1% (0 – 0.1 $\times 10^3/\mu\text{L}$)	
Αιμοπετάλια (PLT)	150.000 – 400.000 $/\mu\text{L}$	
MCV	80 – 98 fL	
MCH	27 – 33 pg	
MCHC	32 – 36 g/dL	
MPV	7.5 – 11.5 fL	

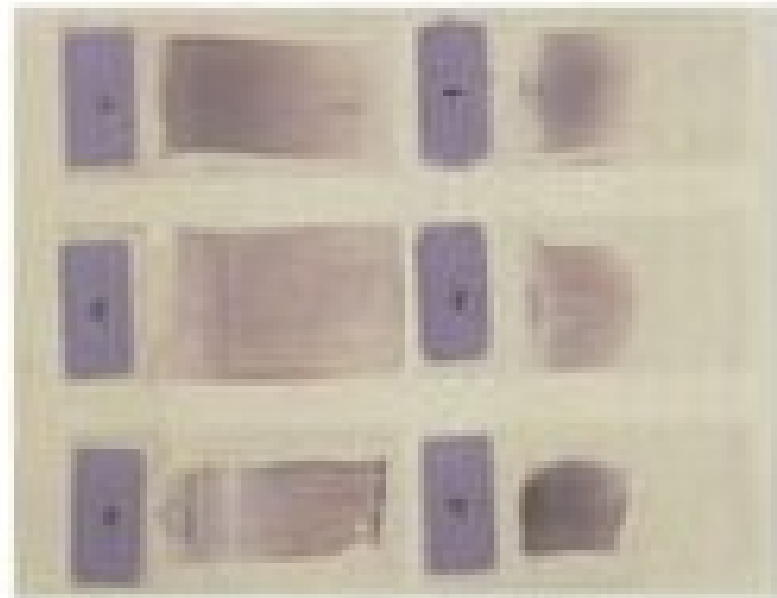
Περιφερικό επίχρισμα



Ακολουθεί μονιμοποίηση (στον αέρα) και βάψιμο (May-Gruenwald-Giemsa)

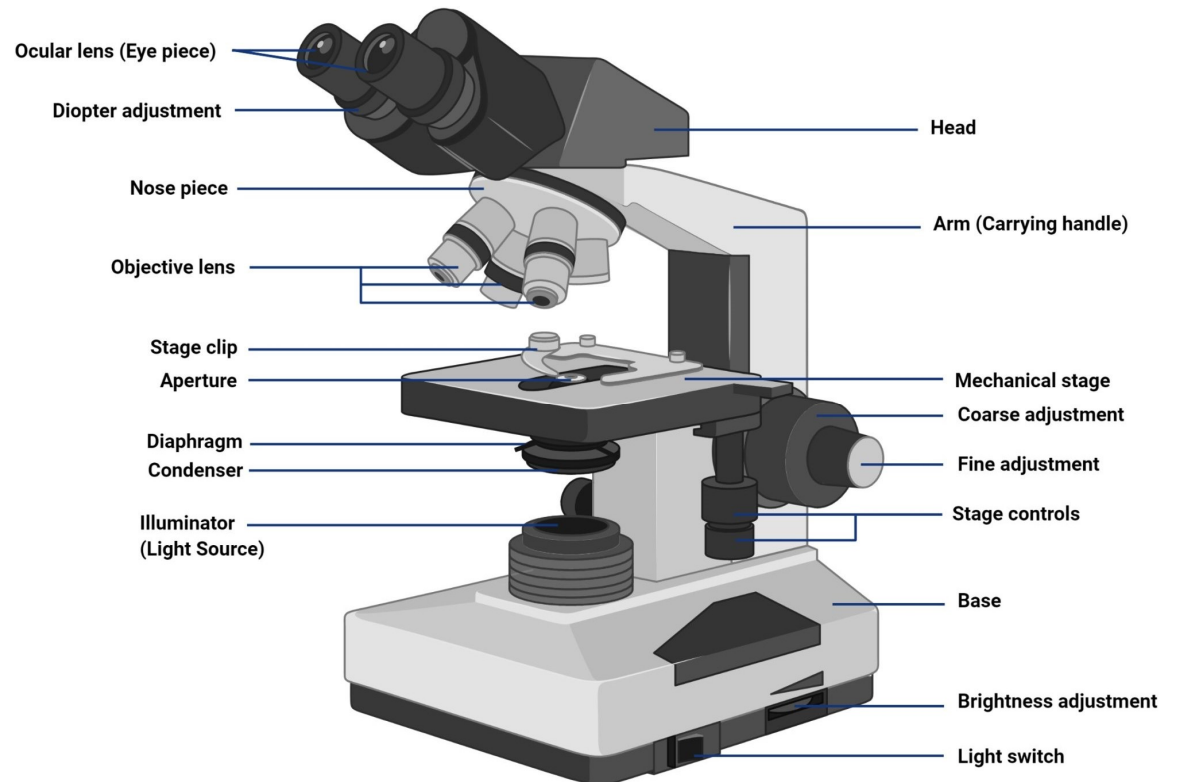


Αποδεκτό επίχρισμα ΠΑ

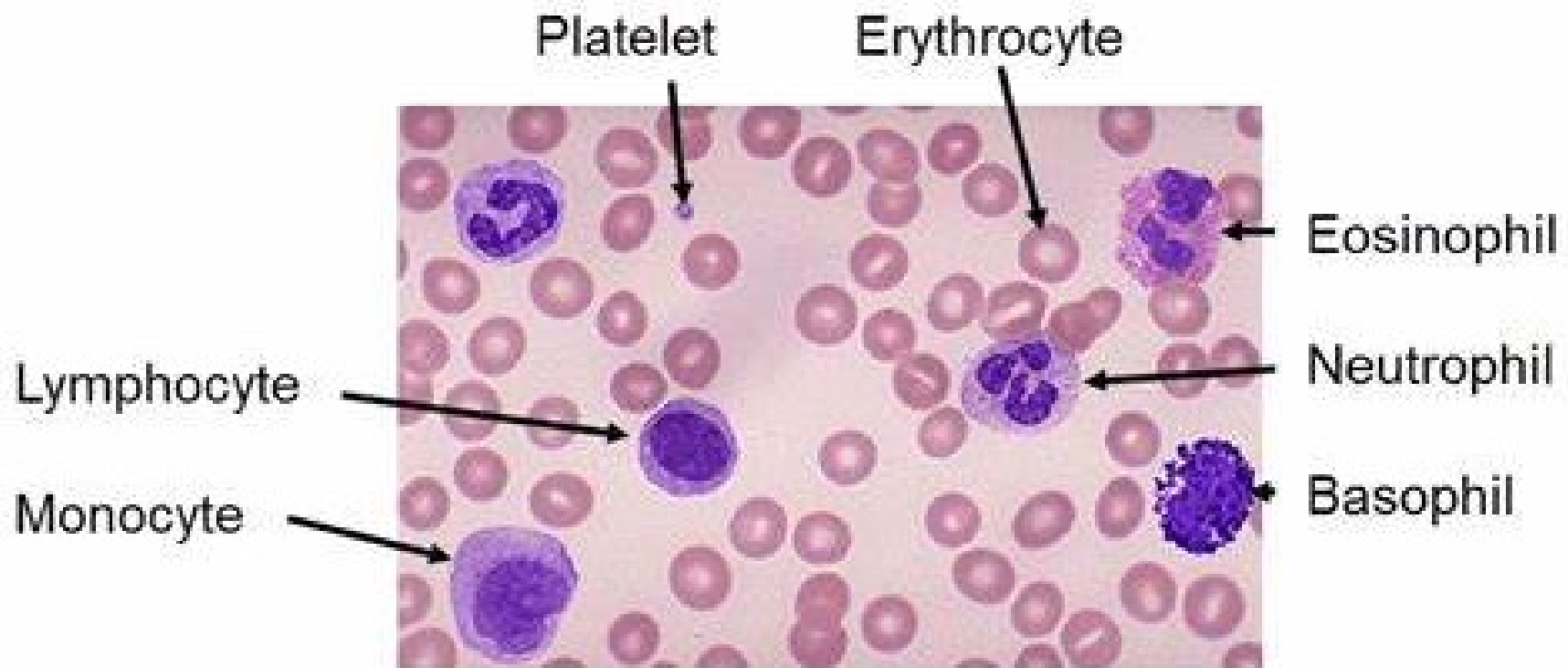


Μη αποδετά επιχρίσματα ΠΑ

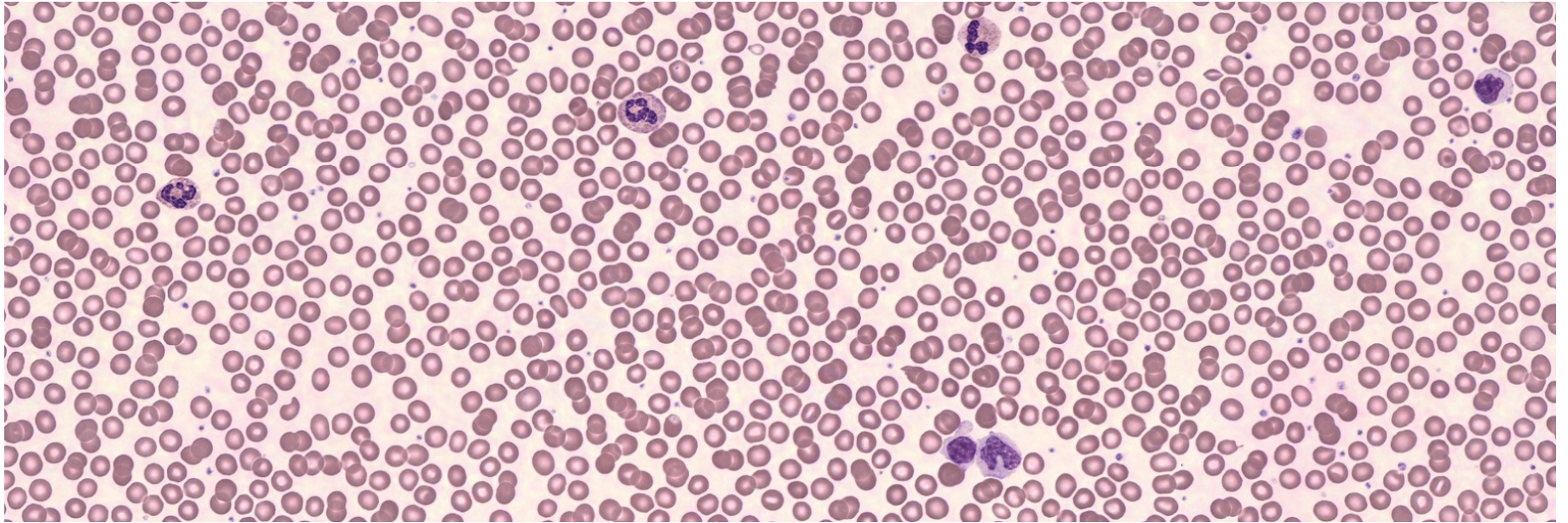
Μικροσκόπηση (οπτικό μικροσκόπιο)



Τα κύτταρα που βλέπουμε φυσιολογικά σε
ένα περιφερικό επίχρισμα



Φυσιολογικό περιφερικό επίχρισμα



Νοσολογία ερυθράς σειράς

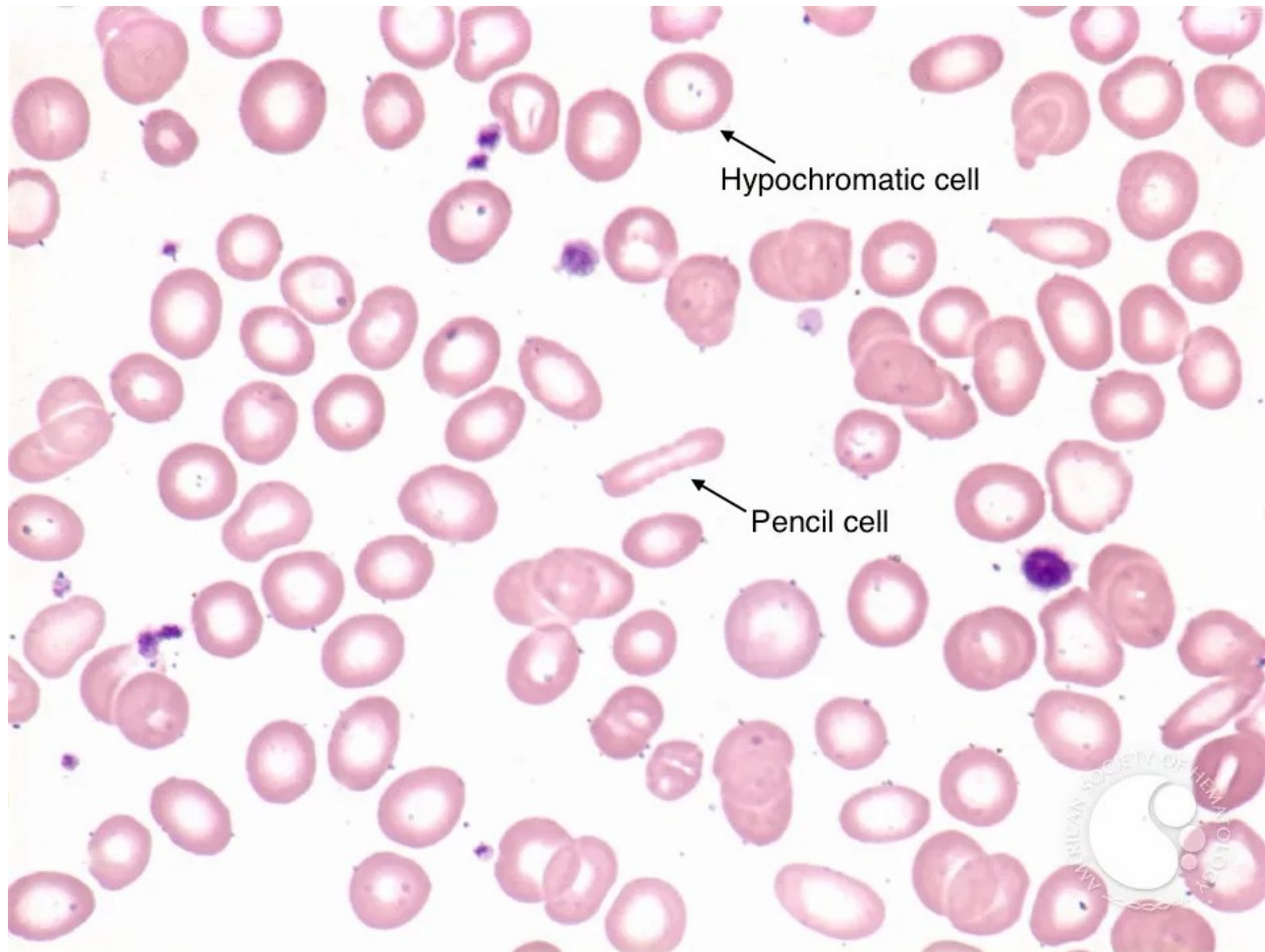
1. Αναιμία: σιδηροπενική, χρόνια νόσος, έλλειψη B12/φυλικού, μυελική ανεπάρκεια

- MCV ελαττωμένο: σιδηροπενική αναιμία, θαλασσαιμία (ετερόζυγος β-θαλασσαιμία, αιμοσφαιρινοπάθεια H, μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία) → μικροκυττάρωση
- MCV αυξημένο: μεγαλοβλαστική αναιμία, μυελοδυπλαστικά σύνδρομα, απλαστική αναιμία, αλκοολισμός, δράση φαρμάκων (π.χ. μεθοτρεξάτη, υδροξυουρία) → μακροκυττάρωση
- MCV φυσιολογικό: χρόνια νόσος (ρευματολογικές νόσοι, κακοήθειες με σημαντική διήθηση μυελού, χρόνιες λοιμώξεις), ΧΝΑ (ελαττωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης)

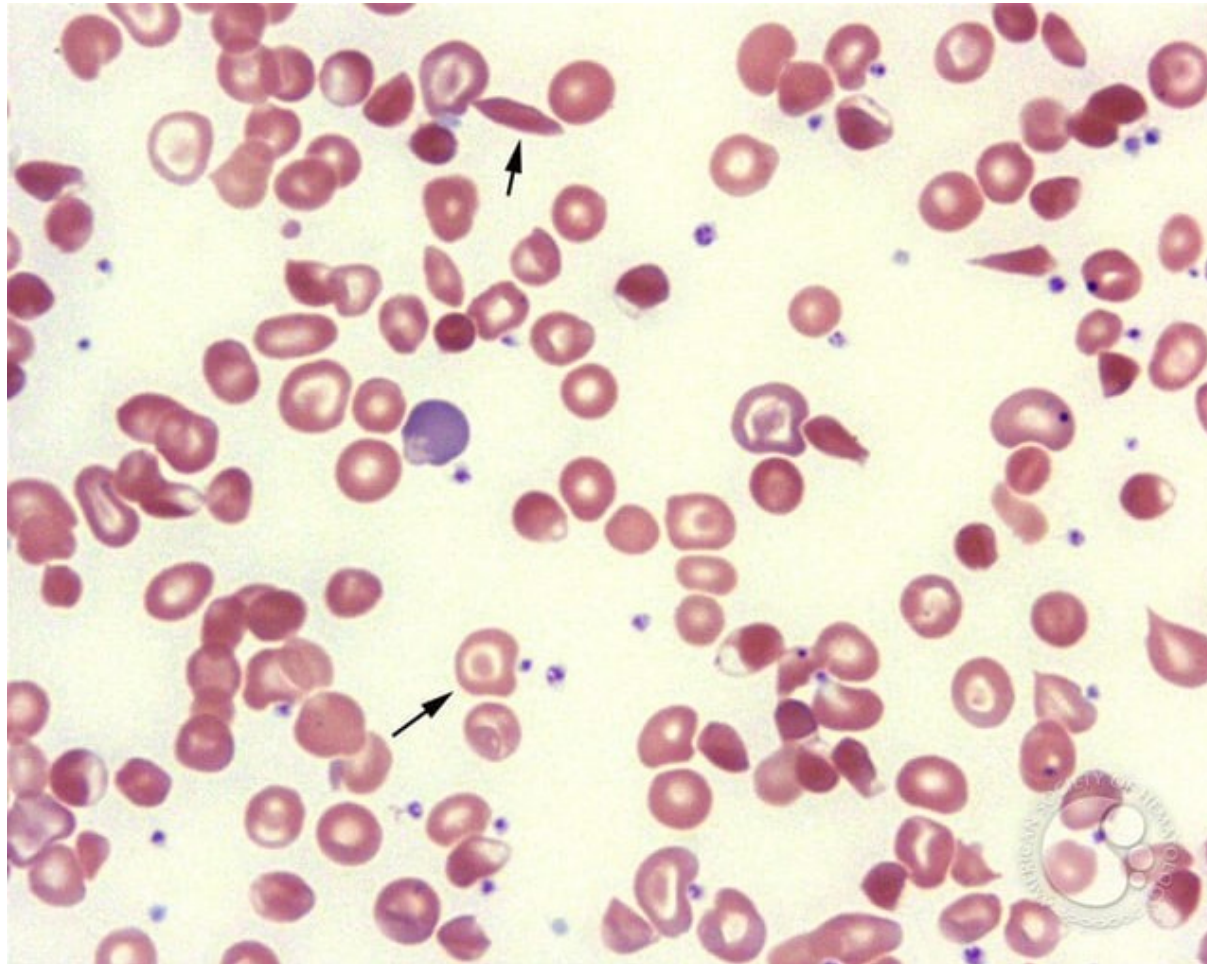
2. Πολυκυτταραιμία (όταν Hb $\geq$ 16 g/dL γυναίκες, $\geq$ 18 g/dL άνδρες)

- Αληθής (Polycythemia Vera-PV): κλωνικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη της μετάλλαξης JAK2V617F (στο 90% των περιπτώσεων)
- Δευτεροπαθής:
 - ✓ **Χρόνια υποξία** (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σύνδρομο υπνικής άπνοιας, συγγενείς κυανοτικές καρδιοπάθειες και διαβίωση σε μεγάλο υψόμετρο)
 - ✓ **Παραγωγή ερυθροποιητίνης από όγκους** (π.χ. νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, αιμαγγείωμα του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού)
 - ✓ **Φαρμακολογικά αίτια** (χρήση εξωγενούς ερυθροποιητίνης, ανδρογόνων ή αναβολικών στεροειδών)
 - ✓ **Νεφρικές παθήσεις που διεγείρουν την παραγωγή EPO** (στένωση νεφρικής αρτηρίας ή αγγειομυολίπωμα)
 - ✓ **Κληρονομικές διαταραχές της αιμοσφαιρίνης με υψηλή συγγένεια για το οξυγόνο** που μειώνουν την αποδέσμευσή του στους ιστούς, προκαλώντας λειτουργική υποξία.

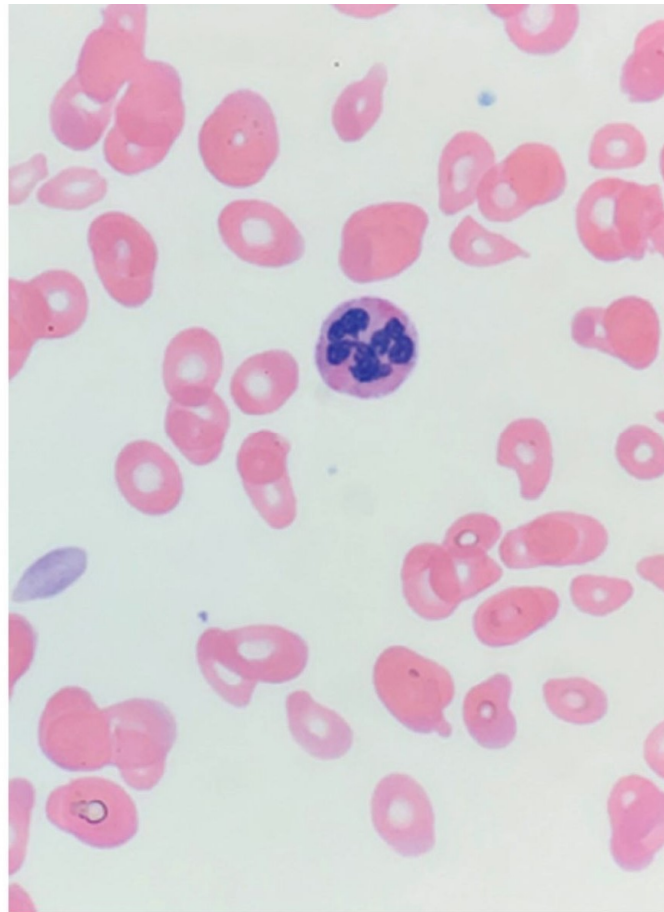
Σιδηροπενική αναιμία



Β θαλασσαιμία



Μεγαλοβλαστική αναιμία-υπερκατάτμητο (> 5 λοβούς) ουδετερόφιλο και οβαλοκύτταρα



Νοσολογία λευκών αιμοσφαιρίων

1. Ουδετεροπενία

Αριθμός ουδετερόφιλων $< 1.500/\mu\text{L}$

✓ Ηπια (1.000–1.500)

✓ Μέτρια (500–1.000)

✓ Σοβαρή ($< 500/\mu\text{L}$)

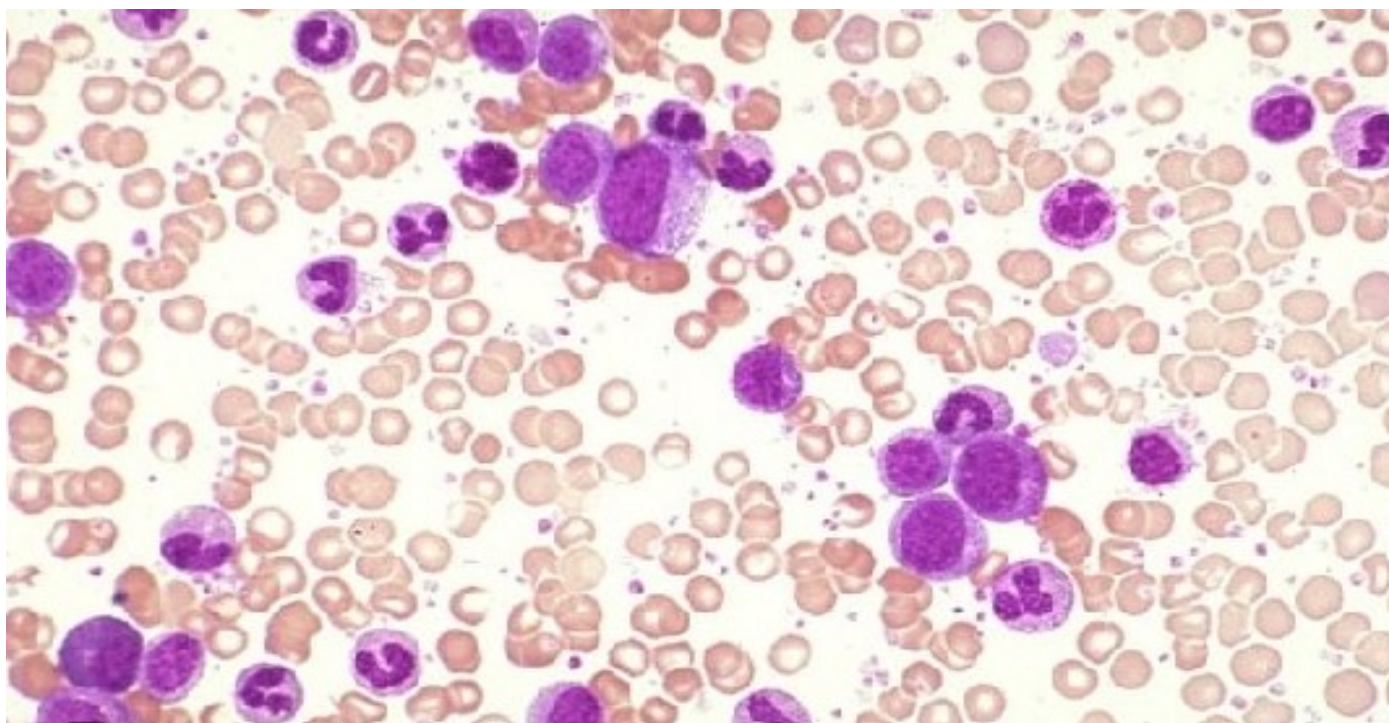
Προδιαθέτει σε βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις — ιδίως όταν είναι σοβαρή ή παρατεταμένη.

Αίτια: Συγγενείς διαταραχές (π.χ. κυκλική ουδετεροπενία, σύνδρομο Costman), φαρμακογενή αίτια (χημειοθεραπευτικά), λοιμώξεις (κυρίως ιογενείς), αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. ΣΕΛ, ρευματοειδής), νοσήματα του μυελού των οστών (λευχαιμίες, απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο) και άλλες καταστάσεις (ανεπάρκεια B12, υπερσπληνισμός).

2. Λευκοκυττάρωση

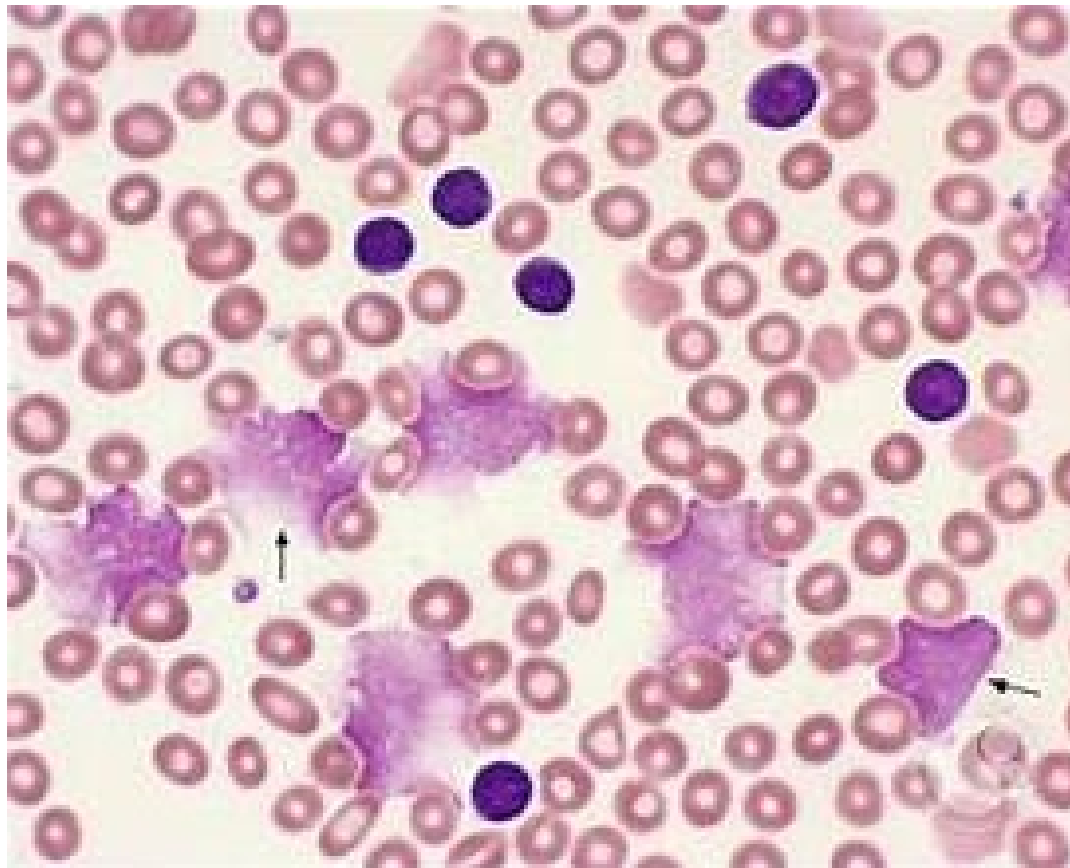
- ✓ Αντιδραστική (λοιμώξεις, λήψη κορτιζόνης, μεγάλο τραύμα, έγκαυμα, σε καπνιστές)
- ✓ Παθολογική: λευχαιμίες οξείες και χρόνιες (οξεία μυελογενή-ΟΜΛ, οξεία λεμφοβλαστική-ΟΛΛ, χρόνια μυελογενής-ΧΜΛ, χρόνια λεμφοκυτταρική-ΧΛΛ)

Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία



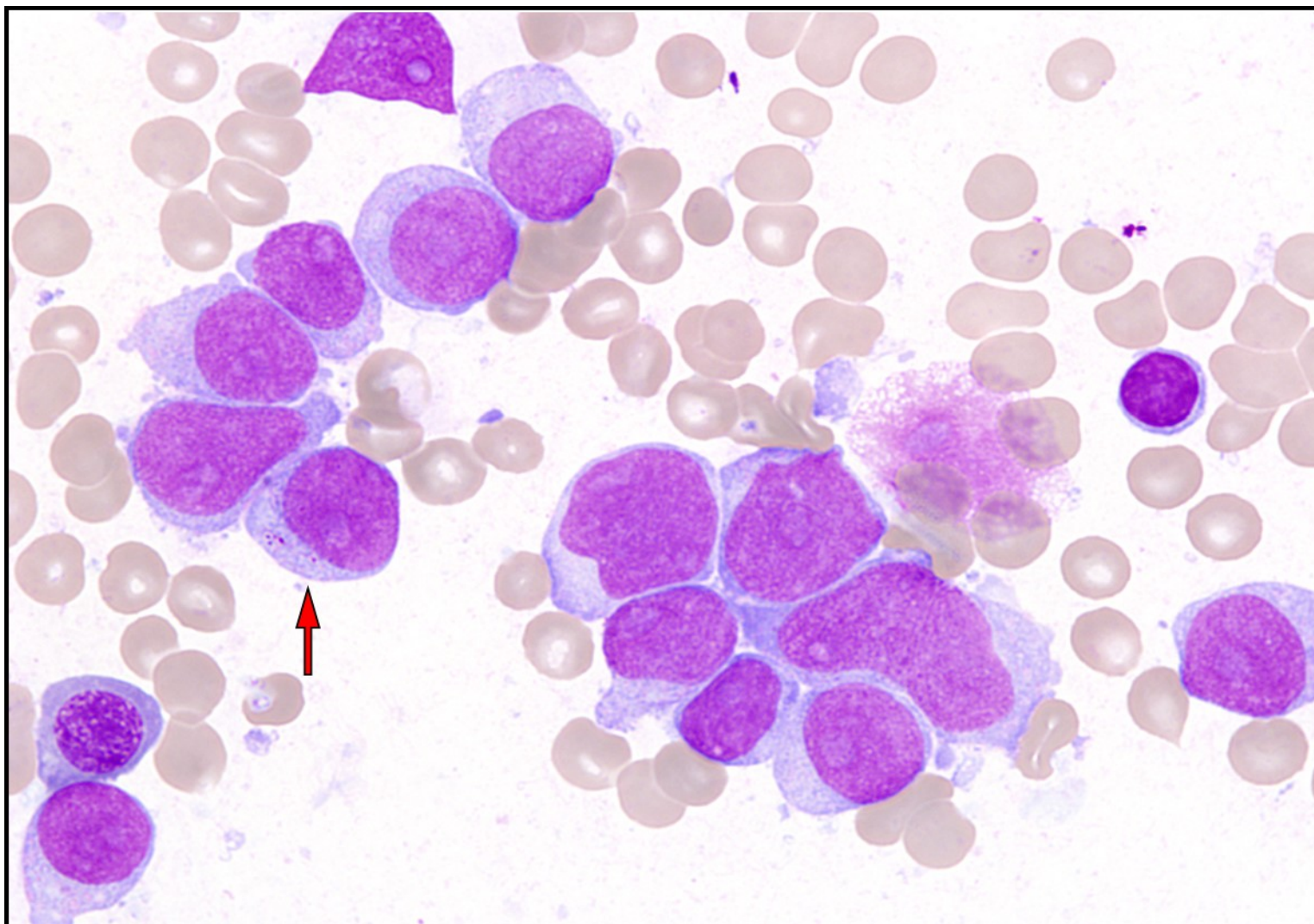
Αριστερή στροφή (left shift), θρομβοκυττάρωση, βασεοφιλία

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

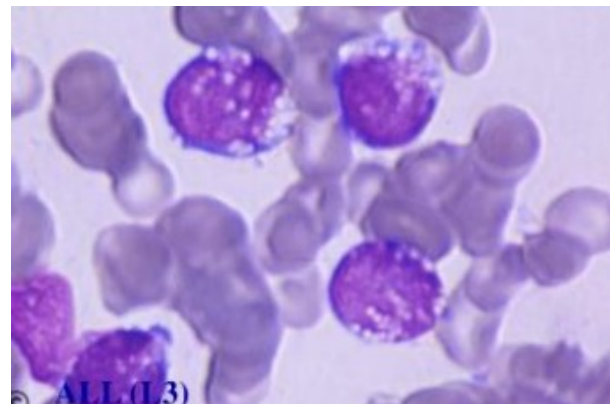
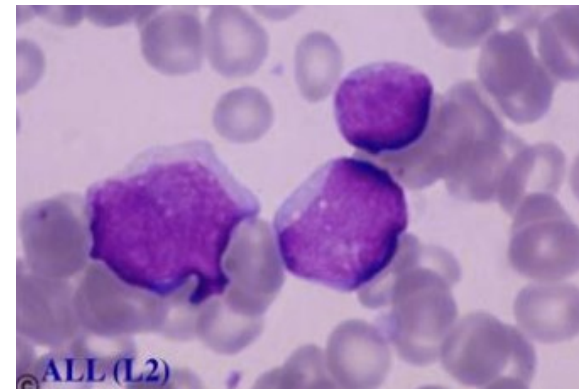
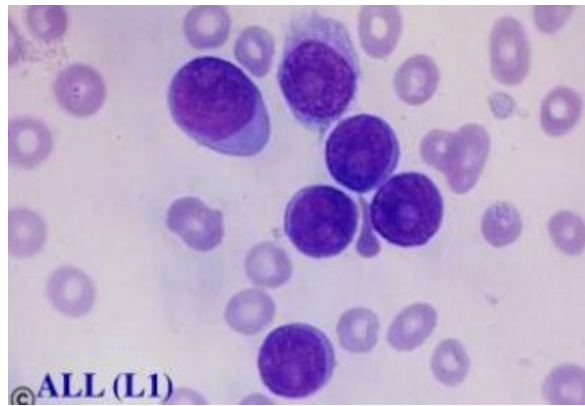


Μικρά, ώριμα
λεμφοκύτταρα,
πυρηνικές σκιές

Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία



ΟΛΛ-Μορφολογική (FAB) ταξινόμηση



3. Αναστροφή τύπου

Το ποσοστό των λεμφοκυττάρων είναι μεγαλύτερο από το ποσοστό των ουδετεροφίλων (με ή χωρίς ουδετεροπενία)

Από τις πιο συχνές αιτίες προσέλευσης στον αιματολόγο στις μέρες μας!

Αίτια: φυσιολογικό εύρημα μέχρι την ηλικία των 6 ετών, ιώσεις, αυτοάνοσα νοσήματα με πιο συχνή τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ΧΛΛ, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, άγνωστης αιτιολογίας τις περισσότερες φορές

**Απόλυτη λεμφοκυττάρωση =
λεμφοκύτταρα > 4.000–4.500/ μ L (σε ενήλικες)**

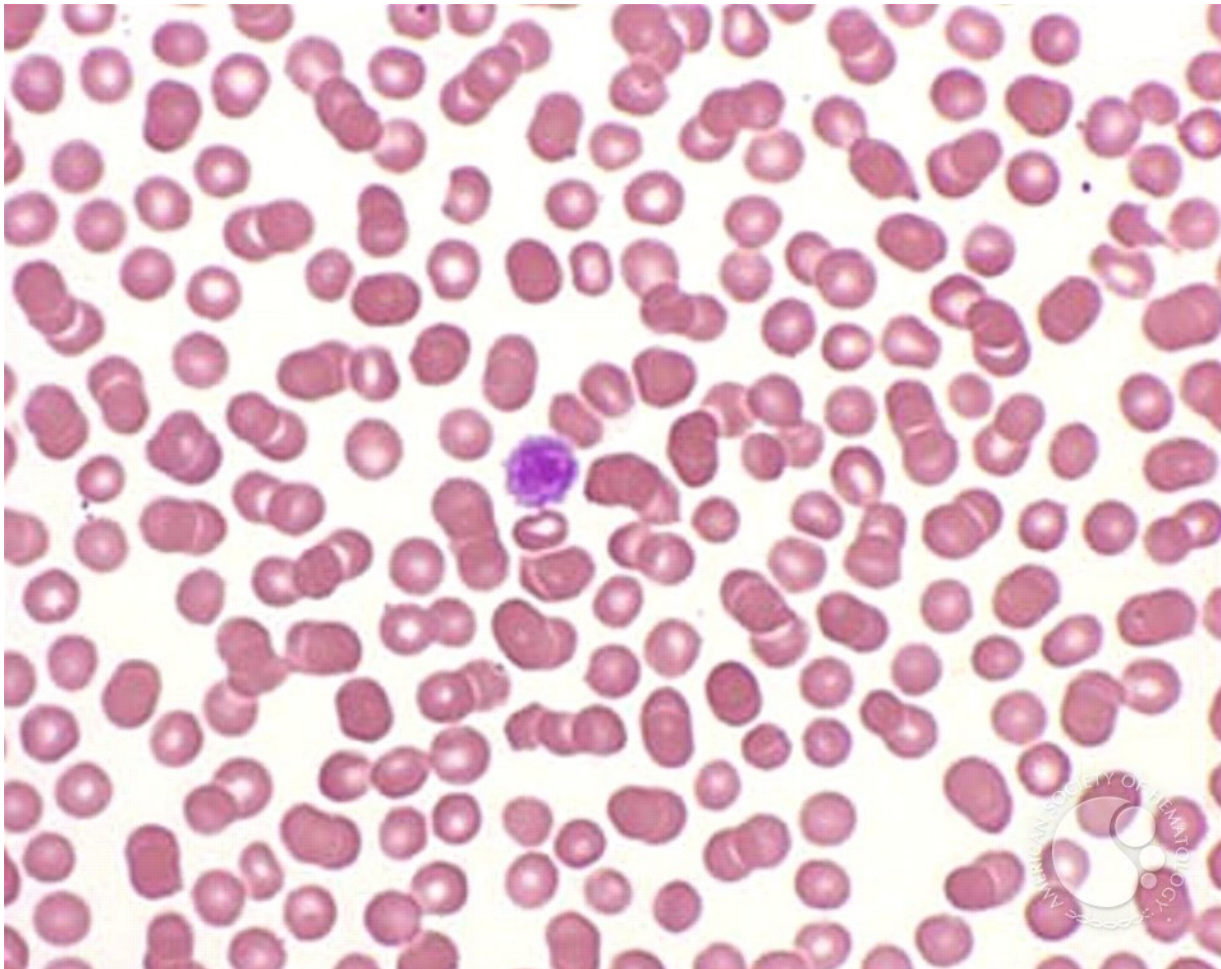
- Ιώσεις
- Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ)
- Μερικοί τύποι λεμφωμάτων (με λευχαιμική εικόνα όπως λέμε)
- Σπάνια σε χρόνια αντιγονική διέγερση (π.χ. φυματίωση)

Νοσολογία αιμοπεταλίων

Θρομβοπενία

1. Ελαττωμένη Παραγωγή αιμοπεταλίων : απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, οξεία λευχαιμία, λέμφωμα, κακοήθης διήθηση μυελού, έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος, ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. HIV, EBV, HCV)
2. Αυξημένη Καταστροφή / Κατανάλωση : Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα (ITP), δευτεροπαθής ITP (π.χ. σε ΣΕΛ, HIV, λεμφώματα), φαρμακοεπαγόμενη θρομβοπενία (ηπαρίνη, βανκομυκίνη, κινιδίνη), διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC), θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP), αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (HUS)
3. Αυξημένη κατανομή/εγκλωβισμός: υπερσπληνισμός, σπληνομεγαλία λόγω κίρρωσης ή άλλης χρόνιας ηπατοπάθειας

Περιφερικό επίχρισμα άνοσης (ή παλαιότερα αυτόανοσης) θρομβοπενικής πορφύρας-ITP



**Αιμοπετάλιο περιφερικής
καταστροφής**

Θρομβοκυττάρωση

Αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα πάνω από 400.000 ή 450.000/ μ L

Πρωτοπαθής (ή κλωνική): Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία, PV, πρωτοπαθής μυελοϊνωση, χρόνια μυελογενής λευχαιμία (**γενικά μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα-MPN**)

Δευτεροπαθής: λοιμώξεις, φλεγμονώδη ή αυτοάνοσα νοσήματα, σπληνεκτομή, ανεπάρκεια σιδήρου, οξεία αιμορραγία, αιμολυτική αναιμία, τραύμα ή χειρουργείο, κακοήθειες

Η φυσική εξέταση ασθενούς που διερευνάται για πιθανό αιματολογικό νόσημα (1)

Γενική εικόνα ασθενούς

- Χρώμα δέρματος: *ωχρότητα (αναιμία), ίκτερος (αιμόλυση), κυάνωση*
- Καχεξία, πυρετός, ιδρώτες, απώλεια βάρους
- Κατάσταση συνείδησης

Δέρμα & Βλεννογόνοι

- Ωχρότητα επιπεφυκότων (αναιμία)
- πετεχίες, εκχυμώσεις, αιμορραγικές φουσαλίδες (θρομβοπενία)
- Ουλορραγία, υπερπλασία ούλων (διήθηση από λευχαιμία)
- δερματικά οζίδια ή εξανθήματα (λευχαιμικές διηθήσεις, λέμφωμα π.χ. τα T λεμφώματα)
- Ικτερικοί σκληροί (αιμολυτική αναιμία)

Λεμφαδένες (ψηλάφηση σε 5 βασικές περιοχές)

τραχηλικοί, υπογνάθιοι, υπερκλείδιοι, μασχαλιαίοι, βουβωνικοί (*ο ασθενής καθιστός αρχικά και κατόπιν σε ύπτια θέση, θέση χειραψίας για τη μασχάλη*)

Η φυσική εξέταση ασθενούς που διερευνάται για πιθανό αιματολογικό νόσημα (2)

Σπλην & Ήπαρ

- Σπληνομεγαλία: συχνή σε λεμφώματα, μυελοϋπερπλαστικά, λευχαιμίες, αιμολυτικά σύνδρομα (π.χ. σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση) → *μέτρηση σε cm κάτωθεν του πλευρικού τόξου (blcm), τα γόνατα λυγισμένα, σε βαθιά εισπνοή και κατόπιν εκπνοή*
- Ηπατομεγαλία: διήθηση από λέμφωμα, λευχαιμία

Αρθρώσεις & Οστά

- Ευαισθησία σε στερνική πίεση (οξεία λευχαιμία)
- Διόγκωση αρθρώσεων (αιμορροφιλία, λευχαιμία)

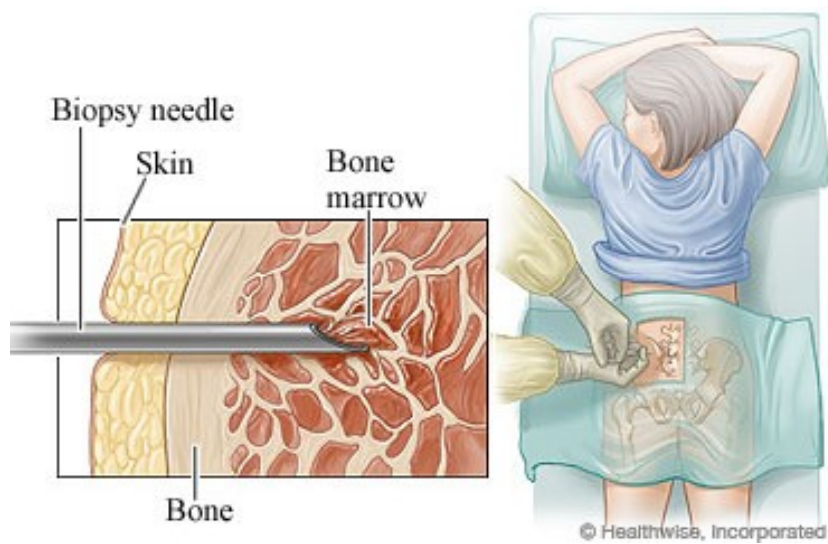
Καρδιοαναπνευστικό & Νευρικό σύστημα

- Καρδιακοί ήχοι: φύσημα σε αναιμία
- Δύσπνοια (σοβαρή αναιμία ή λευχαιμική διήθηση)
- Νευρολογικά σημεία: σε TTP ή διήθηση ΚΝΣ από λέμφωμα ή λευχαιμία

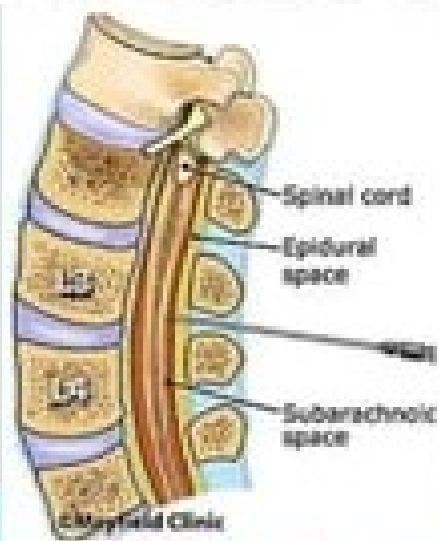
Εξετάσεις που μπορεί να ζητηθούν για τη διερεύνηση πιθανής αιματολογικής νόσου

1. πλήρης βιοχημικός έλεγχος (πολύ βασική η LDH)/ έλεγχος ανοσοσφαιρινών ορού με ποσοτικό προσδιορισμό και ανοσοκαθήλωση/ πλήρη αιμορραγικό έλεγχο/ άμεση και έμμεση Coomb's/ ΔΕΚ/σίδηρος-φερριτίνη-TIBC-απτοσφαιρίνες/B12/φυλικό οξύ/β2 μικροσφαιρίνη/ ορολογικό έλεγχο για ηπατίτιδες και HIV
2. Οστεομυελική βιοψία
3. Οσφυονωτιαία παρακέντηση
4. Κυτταρομετρία ροής σε περιφερικό αίμα ή μυελό των οστών
5. Κυτταρογενετικό έλεγχο: Καρυότυπο ή/και FISH-fluorescent in situ hybridization-(συνήθως σε δείγμα μυελού και σπανιότερα σε περιφερικό αίμα)
6. Μοριακό έλεγχο (μεμονωμένη PCR για την αναζήτηση μίας ή περισσότερων συγκεκριμένων μεταλλάξεων ή NGS-next generation sequency)
7. Υπέρηχος άνω και κάτω κοιλίας
8. Ακτινογραφία Θώρακος
9. Αξονικές τομογραφίες (και σπανιότερα μαγνητικές)/low dose CT για την ανεύρεση οστελυτικών εστιών
10. Ολόσωμο PET scan με 18FDG

Οστεομυελική βιοψία



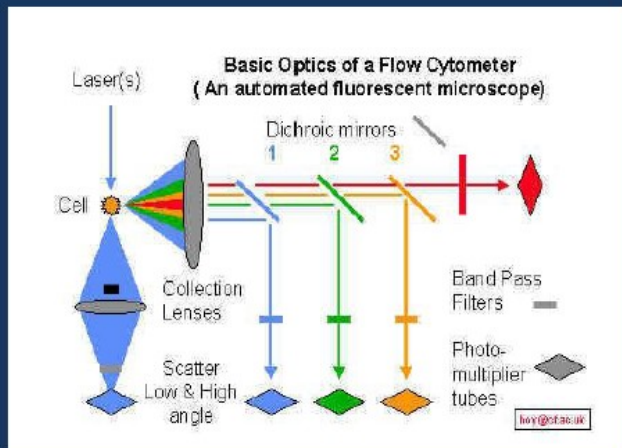
Οσφυονωτιαία παρακέντηση



Κυρίως στην ΟΛΛ και σε
κάποια λεμφώματα

Κυτταρομετρητής ροής

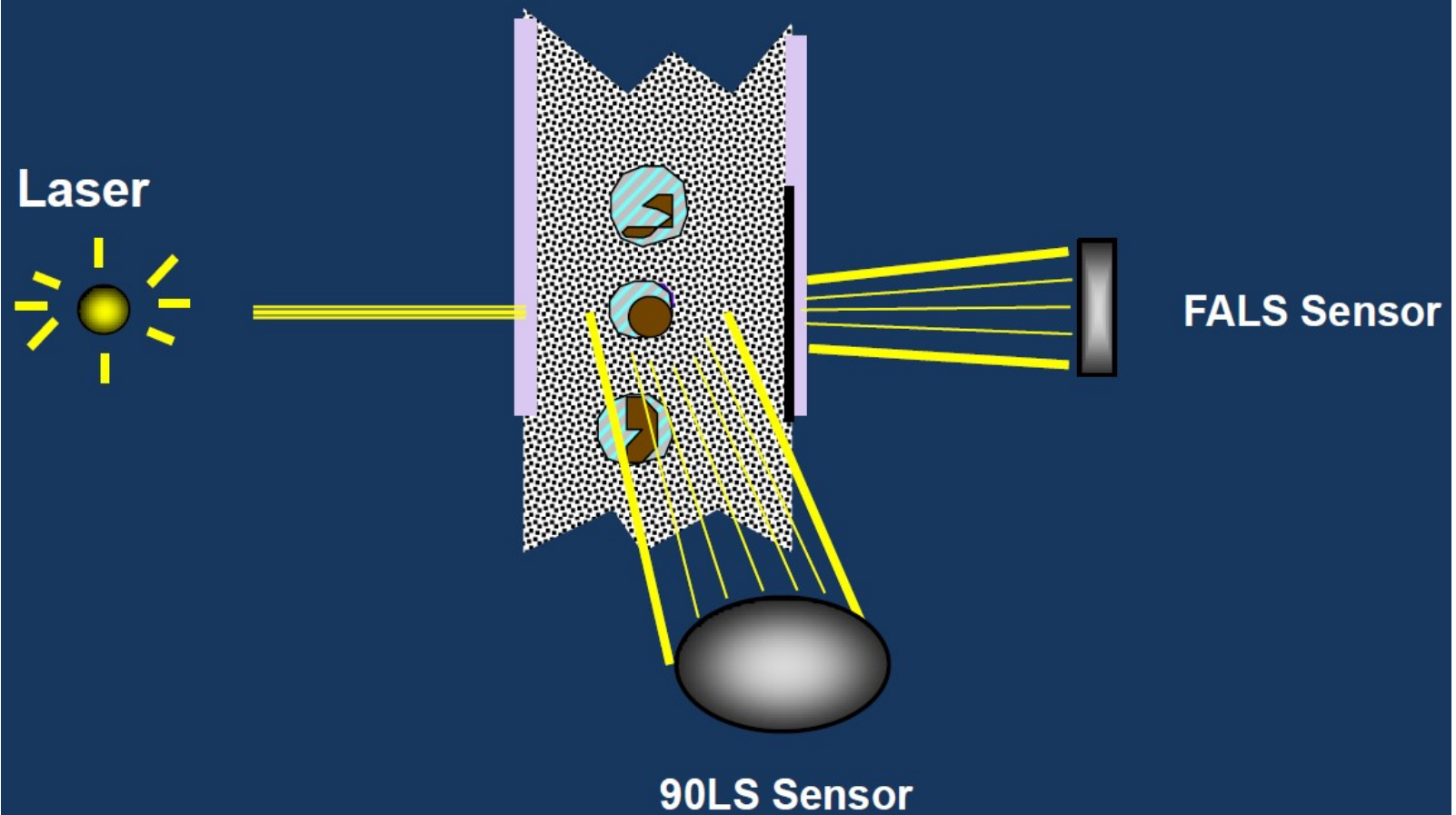
Κυτταρομετρία ροής ορίζεται η μεθοδολογία μέτρησης των φυσικών και φθορίζουσών ιδιοτήτων κυττάρων που βρίσκονται σε εναιώρημα συνεχόμενης ροής

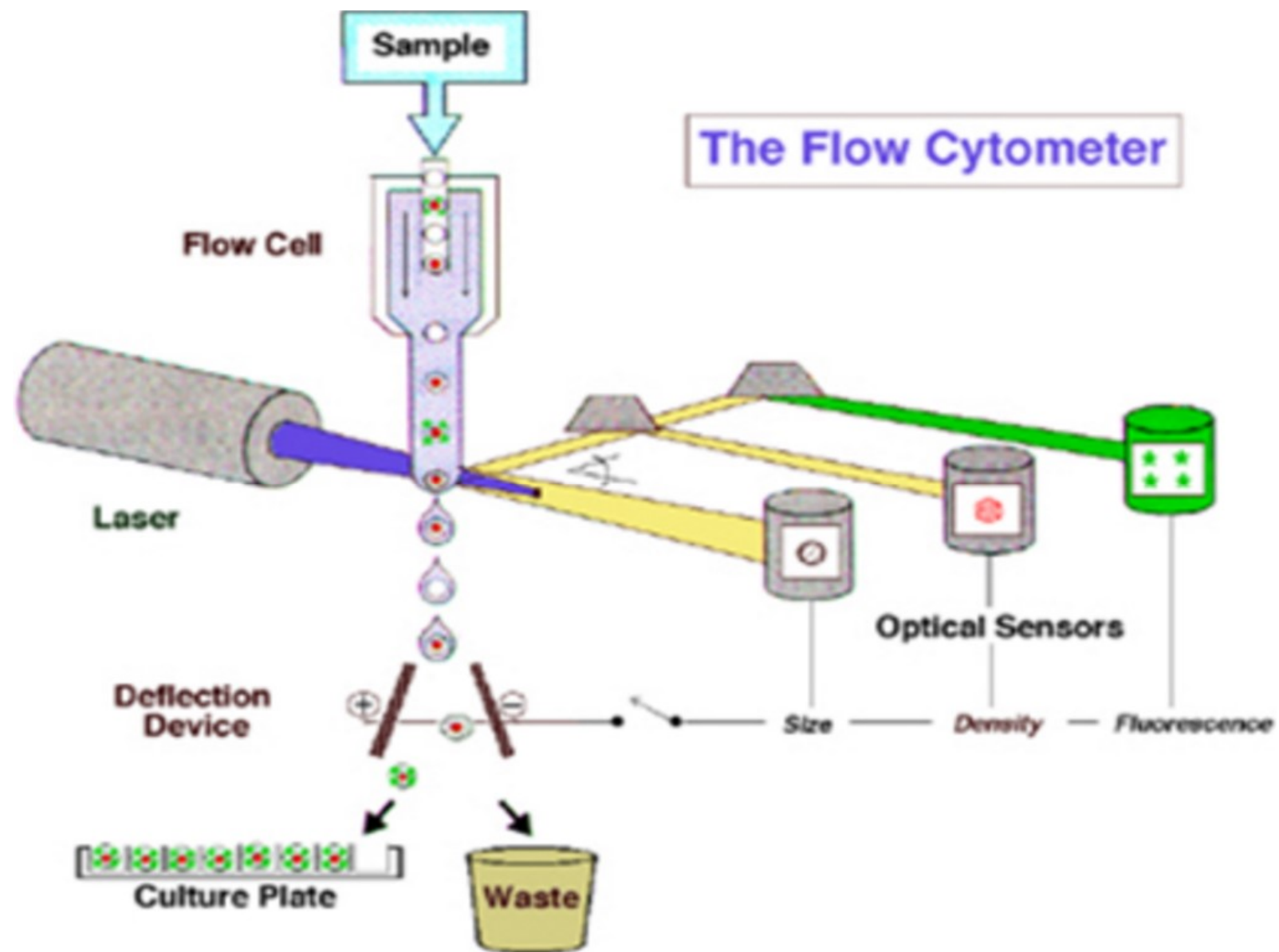


Πηγή φωτός (ακτίνα LASER Argon-ion)
Υδραυλικό σύστημα που αναγκάζει τα κύτταρα να ρέουν το ένα μετά το άλλο μπροστά στην ακτίνα LASER
Ανιχνευτές του φωτός και του φθορισμού
Μονάδα ηλεκτρονικού υπολογιστή για την επεξεργασία των σημάτων



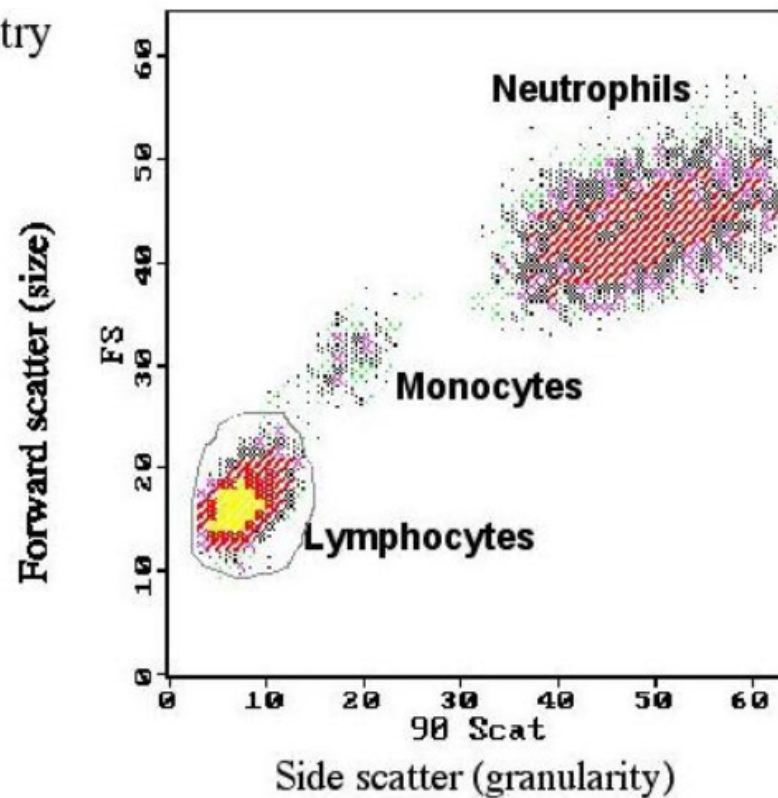
90 Degree Light Scatter



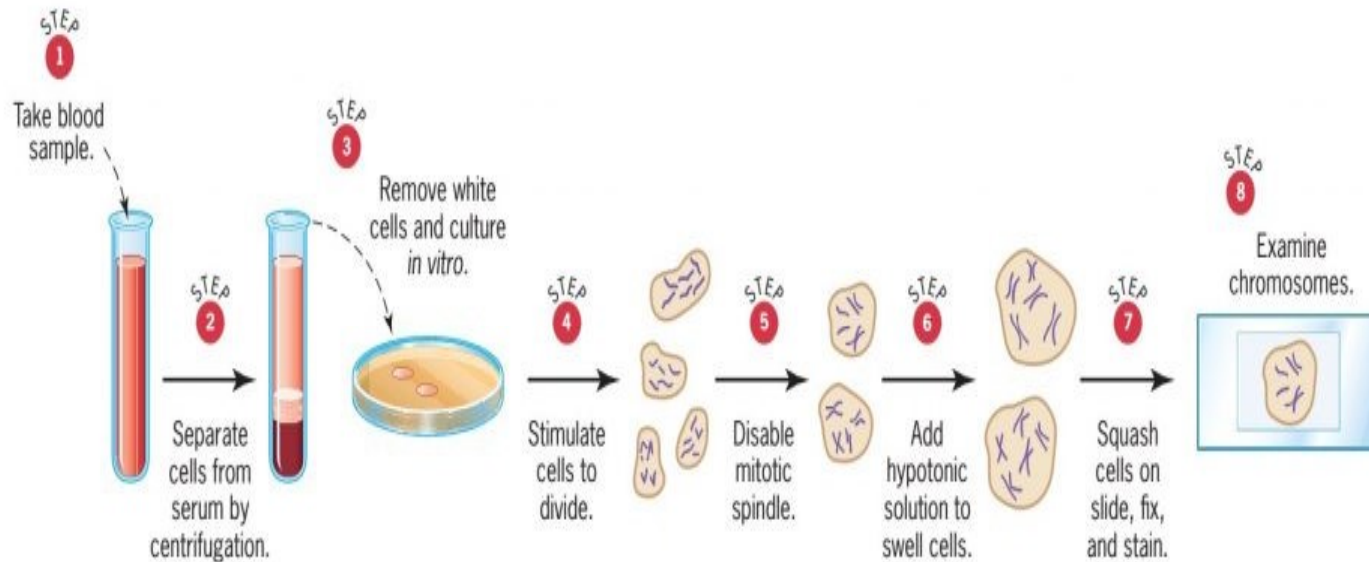


Scatter Pattern of Human leukocytes

A flow cytometry scattergram



Karyotype: chromosome banding analysis



■ **FIGURE 6.1** Preparation of cells for cytological analysis.

Heterochromatic regions, τα οποία τείνουν να είναι πλούσια σε DNA αδερίνης και θυμίνης (AT) και σχετικά φτωχά σε γονίδια, βάφονται πιο σκούρα στη χρώση Giemsa. Αντίθετα, η λιγότερο συμπυκνωμένη χρωματίνη (**Euchromatin**) - η οποία τείνει να είναι πλούσια σε γουανίνη και κυτοσίνη (GC) και πιο μεταγραφικά ενεργή - ενσωματώνει λιγότερη χρωστική.

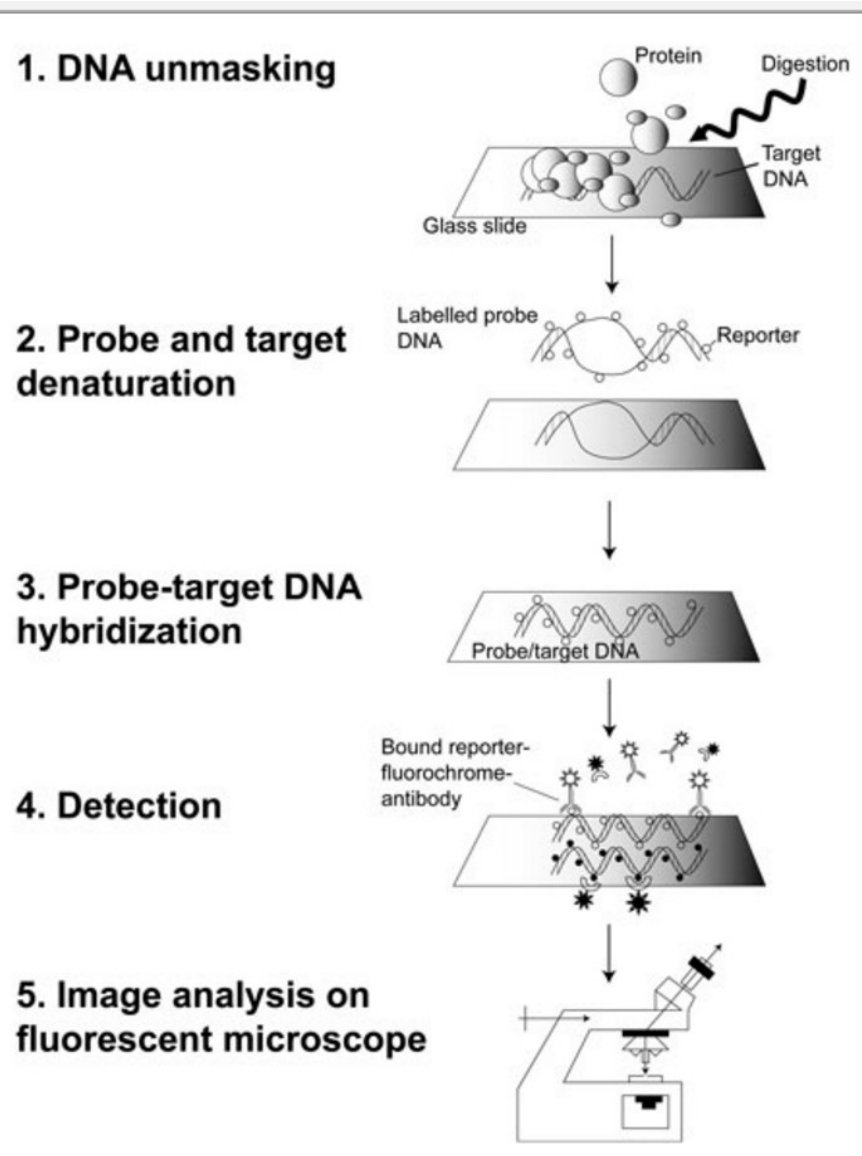


G banding

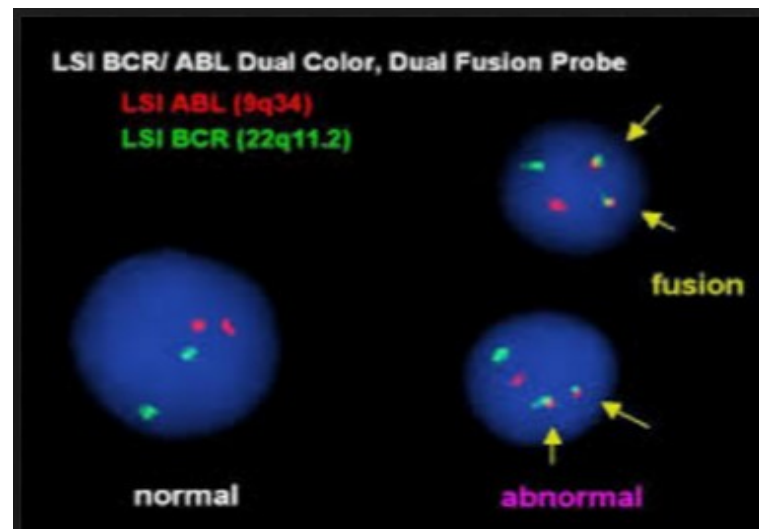
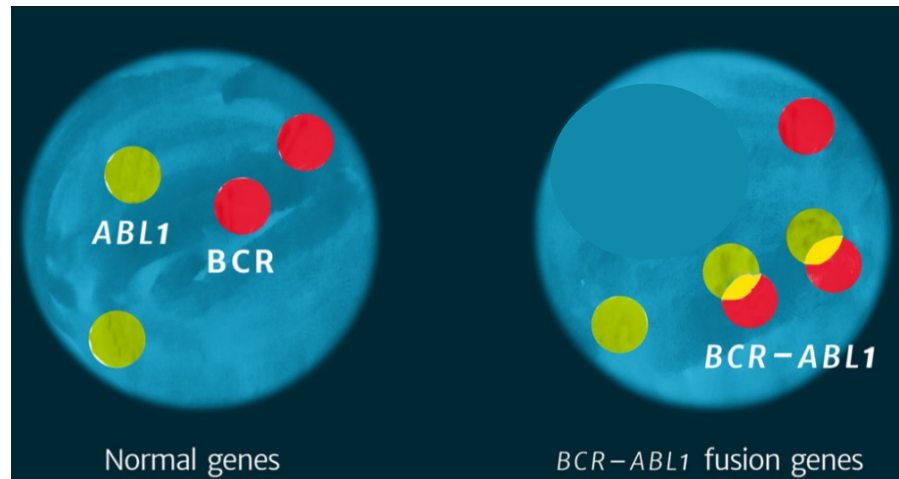


**Χρωμόσωμα
Philadelphia**

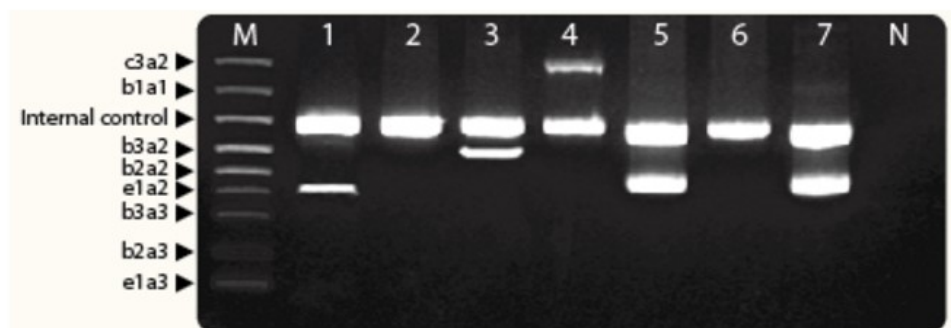
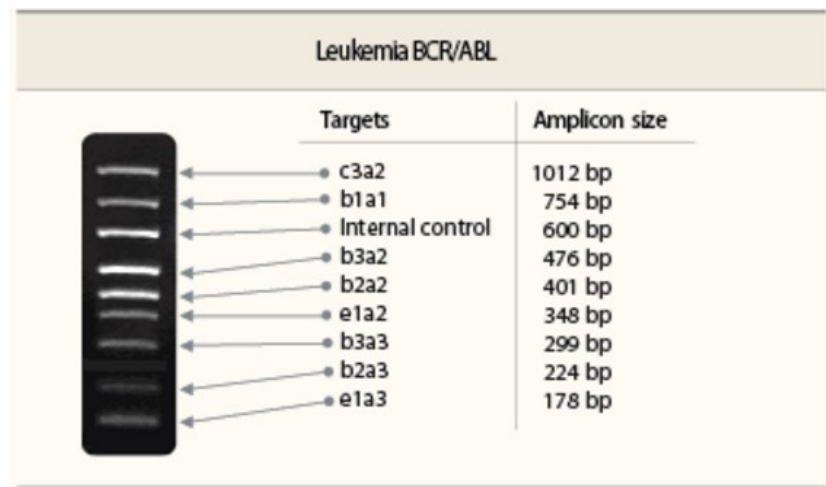




**Τα 5 βασικά
βήματα της FISH**



Ποιοτική PCR για την ανίχνευση του BCR-ABL



M : BCR/ABL Marker | 1~7 : Clinical samples | N : Negative control

Lane	Result	Lane	Result
1	e1a2	5	b2a2
2	No translocation	6	No translocation
3	b3a2	7	b2a2
4	c3a2	N	Negative control

**PET scan σε
ασθενή με B-
Non-Hodgkin
λέμφωμα**

