

Νυκτερινή παροξυντική αιμοσφαιρινουρία

Κλινική εικόνα - σχέση με άλλα αιματολογικά νοσήματα

I. ΧΡ. ΜΕΛΕΤΗΣ, Ε. ΤΕΡΠΟΣ

Η νυκτερινή παροξυντική αιμοσφαιρινουρία (ΝΠΑ) είναι μια σπάνια νόσος που εμφανίζεται, σε όλες τις ηλικίες με συχνότερη εμφάνιση σε άτομα 20-50 ετών, ενώ είναι σπάνια η εμφάνιση της πριν την ηλικία των 10 ετών⁽¹⁻⁴⁾. Στην Ευρώπη φαίνεται να υπάρχει συχνότερη προσβολή των γυναικών σε σχέση με τους άνδρες^(2,4) που προσβάλλονται συχνότερα στην Ασία.

Συνήθως εκδηλώνεται με αιμολυτική αναιμία, φλεβικές θρομβώσεις, απλασία ή μυελική δυσπλασία, που μπορεί να θεωρηθεί ότι οφείλεται στη δράση κάποιου χημικού παράγοντα όπως φάρμακα, βιομηχανικά ή γεωργικά προϊόντα, όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας⁽²⁻⁶⁾. Σε μια περίπτωση αναφέρεται σαν αιτία της ΝΠΑ ίωση του τύπου της λοιμώδους μονοκυττάρωσης⁽⁷⁾.

1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ΝΠΑ θεωρείται σαν "ο μεγάλος υποδυόμενος" ανάμεσα στα νοσήματα του αίματος λόγω των διαφόρων συμπτωμάτων που παρατηρούνται τόσο κατά την αρχική της εμφάνιση όσο και κατά την διάρκεια της πορείας της. Στις διάφορες περιπτώσεις ΝΠΑ εμφανίζονται συχνά διαγνωστικά σφάλματα και η νόσος μπορεί να διαδράμει για αρκετά χρόνια χωρίς να έχει τεθεί η ακριβής διάγνωση. Οι τρεις κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι η εμφάνιση αιμόλυσης, μυελικής ανεπάρκειας και αυξημένης τάσης για ανάπτυξη θρομβώσεων. Με βάση τις αρχικές κλινικές εκδηλώ-

σεις της νόσου, γίνεται συχνά μια διάκριση μεταξύ των αρρώστων που εμφανίζουν «κλασσική» ή αιμολυτική μορφή ΝΠΑ, των αρρώστων με ΝΠΑ που σχετίζεται με την απλαστική αναιμία (σύνδρομο απλαστικής αναιμίας-ΝΠΑ, ΑΑ-ΝΠΑ) και αυτών που βρίσκονται ανάμεσα στις δύο αυτές κατηγορίες. Το χαρακτηριστικό της «κλασσικής ΝΠΑ» είναι η χρόνια ενδαγγειακή αιμόλυση με παροξυντικά επεισόδια οξείας αιμόλυσης που έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμοσφαιρινουρίας. Το σημαντικότερο κλινικό πρόβλημα είναι συνήθως οι συνέπειες της εμφανιζόμενης αναιμίας. Η οξεία αιμόλυση συχνά συνοδεύεται ή ακολουθείται από επεισόδια κοιλιακών αλγών που οφείλονται σε παροδική απόφραξη φλεβών του πεπτικού συστήματος, ενώ αρκετοί άρρωστοι με ΝΠΑ εμφανίζουν σαν πρώτη εκδήλωση της νόσου θρόμβωση μεγάλων κοιλιακών φλεβών. Οι άρρωστοι με ΑΑ-ΝΠΑ εμφανίζουν ιστορικό απλασίας του μυελού, πληρούν όλα τα κριτήρια της απλαστικής αναιμίας, με αρνητικές τις κλασσικές δοκιμασίες για την ΝΠΑ, ενώ με ευαίσθητες τεχνικές ανιχνεύεται στο αίμα ένα ποσοστό κυττάρων αρνητικών για διάφορες πρωτεΐνες της άγκυρας GPI (glycosyl-phosphatidylinositol) όπως το CD55 (decay accelerating factor, DAF), CD59 (membrane inhibitor of retractive lysis, MIRL) κ.α. Σ'αυτούς τους αρρώστους επικρατεί συνήθως η εικόνα της μυελικής ανεπάρκειας και η κλινική εικόνα δεν επηρεάζεται συνήθως από την παρουσία του κλώνου ή των κλώνων της ΝΠΑ. Έτσι γι'αυτούς τους αρρώστους προτιμάται να αναφέρεται ότι εμφανίζουν «ΑΑ με κλώνο ΝΠΑ» διότι είναι η μυελική ανεπάρκεια αυτή που χρήζει άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης και συνήθως απαιτεί διαφορετικούς χειρισμούς σε σχέση με την «κλασσική» μορφή της ΝΠΑ. Σ'αυτούς τους αρρώστους τα επεισόδια θρόμβωσης, αν και έχουν αναφερθεί, είναι σπάνια. Αρκετοί ασθενείς δεν ανήκουν σε καμιά από τις παρα-

Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Γενικό Λαϊκό", Αθήνα

πάνω κατηγορίες και εμφανίζουν κάποιο ποικίλλοντα συνδυασμό των κλινικών εκδηλώσεων με παρουσία τόσο αιμόλυσης όσο και μυελικής ανεπάρκειας. Αυτοί θεωρούμε ότι πάσχουν είτε από «ΝΠΑ-ΑΑ» ή «ΑΑ-ΝΠΑ» ανάλογα με την επικρατούσα κλινική εκδήλωση. Τέλος υπάρχουν λίγοι ασθενείς στους οποίους δεν επικρατεί ούτε η μυελική ανεπάρκεια, ούτε η αιμόλυση, αλλά η ύπαρξη ενός μικρού συνήθως κλώνου ΝΠΑ, ευθύνεται για την εμφάνιση κάποιου θρομβωτικού επεισοδίου («ελάχιστη-ΝΠΑ»). Θα πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα ότι υπάρχει μια δυναμική ισορροπία μεταξύ της μυελικής ανεπάρκειας και του κλώνου της ΝΠΑ, με αποτέλεσμα να είναι αρκετά συχνό το γεγονός κάποιος άρρωστος με «κλασική» ΝΠΑ για αρκετά χρόνια, να εμφανίζει προοδευτική πανκυτταροπενία με ελάττωση των αιμολυτικών επεισοδίων και το αντίστροφο⁽⁸⁾. Στον Πίνακα 1 αναφέρεται η κλινική ετερογένεια της ΝΠΑ και η προτεινόμενη ορολογία για την κάθε μορφή της νόσου.

Η αιμοσφαιρινουρία είναι συνήθως το χαρακτηριστικό αποκαλυπτικό σημείο της νόσου περίπου στο 25% των περιπτώσεων^(5,9) και συχνά είναι διαλείπουσα και παροξυντική. Συχνά εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αφύπνισης μετά από ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας. Γι' αυτό θεωρείται ότι ευθύνεται η μικρή μείωση του pH κατά τη διάρκεια του ύπνου όπως και αυτό που συνοδεύει κάθε προσπάθεια καθώς και οι διακυμάνσεις της στάθμης της κορτιζόλης κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας, αν και η χορήγηση πρεδνιζολόνης δεν φαίνεται να επηρεάζει το νυκτερινό ρυθμό της παροξυντικής αιμοσφαιρινουρίας. Η παροξυντική αιμοσφαιρινουρία στο 50% των

περιπτώσεων εκλύεται από λοιμώξεις, χειρουργικές επεμβάσεις, φυσική καταπόνηση, έμμηνο ρήση, εμβολιασμούς, μετάγγιση ή λήψη μερικών φαρμάκων όπως σουλφοναμιδών, ασπιρίνης, πενικιλίνης, ηπαρίνης, σιδήρου κλπ^(4,5,9). Η εμφάνιση αιμόλυσης μετά τη χορήγηση σιδήρου φαίνεται να σχετίζεται με τη διέγερση της ερυθροποίησης στα σιδηροπενικά άτομα με την σιδηροθεραπεία που έχει σαν αποτέλεσμα παραγωγή μεγαλύτερου αριθμού παθολογικών ερυθροκυττάρων⁽¹⁰⁾. Η αιμοσφαιρινουρία μπορεί να είναι παρατεταμένη και έτσι δεν λαμβάνει τον χαρακτήρα της παροξυντικής και μπορεί να διαρκέσει αρκετές εβδομάδες.

Η εμφάνιση αναιμίας είναι χαρακτηριστικό σχεδόν όλων των περιπτώσεων της νόσου. Πρόκειται για αιμολυτική αναιμία που συνοδεύει είτε από την αρχή, είτε δευτεροπαθώς, την παροξυντική αιμοσφαιρινουρία περίπου στο 50 % των αρρώστων. Η βαρύτητα της αιμολυτικής αναιμίας χωρίς αιμοσιδηρουρία κυμαίνεται από ήπια μέχρι βαριά. Συχνά συνοδεύεται από την εμφάνιση ουδετεροπενίας ή και θρομβοπενίας, ενώ μπορεί να εμφανιστούν και πυρετός, κοιλιακά άλγη, κεφαλαλγία και κατά διαστήματα εμφανίζονται επεισόδια επίταξης της αιμόλυσης.

Η αρχική εμφάνιση αναιμίας μπορεί να οφείλεται σε μυελική ανεπάρκεια λόγω απλασίας ή δυσπλασίας, αν και γενικά ο μυελός είναι πλούσιος με σύγχρονη εμφάνιση πανκυτταροπενίας στο περιφερικό αίμα και σπανιότερα εμφάνιση μεμονωμένης ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας. Αρκετά σπάνια, ο άρρωστος εμφανίζει υπόχρωμη, μικροκυτταρική, σιδηροπενική αναιμία λόγω της χρόνιας απώλειας σιδήρου από τα ούρα.. Σε όλες τις παραπάνω καταστάσεις είναι δυνατή η εμφάνιση όψιμης παροξυντικής αιμοσφαιρινουρίας.

Πίνακας 1. Μορφές της ΝΠΑ και προτεινόμενη ορολογία.

Επικρατούσες εκδηλώσεις	Αιματολογικά ευρήματα	Μέγεθος ΝΠΑ-κλώνου	Ονοματολογία
Αιμόλυση ± θρόμβωση	Αναιμία και ελάχιστη ή καμία άλλη κυτταροπενία	Μεγάλος	Κλασική ΝΠΑ
Αιμόλυση ± θρόμβωση	Αναιμία και ήπια ή μέσου βαμού άλλη κυτταροπενία	Μεγάλος	Υποπλαστική ΝΠΑ ΑΑ/ΝΠΑ
Πορφύρα και/ή λοίμωξη	Μέτρια προς βαριά πανκυτταροπενία	Μεγάλος	ΑΑ με κλώνο ΝΠΑ "mini"-ΝΠΑ
Πορφύρα και/ή λοίμωξη Θρόμβωση	Βαριά πανκυτταροπενία Μέτρια κυτταροπενία(ες)	Μικρός Μικρός	

Η συχνότητα των αιματολογικών εκδηλώσεων που χαρακτηρίζουν την ΝΠΑ σε μια σειρά από 133 αρρώστους ήταν 33-45% εμφάνιση παροξυντικής αιμοσφαιρινουρίας, 40-55% αιμολυτικής αναιμίας χωρίς συνοδό παροξυντική αιμοσφαιρινουρία, 10-15% πανκυτταροπενία με πλούσιο μυελό και 15-20% μυελική απλασία⁽⁴⁾.

Η πρώτη εκδήλωση της νόσου μπορεί να είναι η εμφάνιση αιμορραγικών εκδηλώσεων, λόγω της υπάρχουσας θρομβοπενίας, ή εν τω βάθει θρόμβωσης, ενώ μπορεί να επικρατούν της κλινικής εικόνας και μη αιματολογικές εκδηλώσεις^(1-4,11) όπως εμφάνιση πνευμονικής εμβολής, κοιλιακών αλγών, οσφυαλγίας, κεφαλαλγίας, σπασμών, και παροδικών παραλύσεων περιφερικών νεύρων.

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Εκτός από τα σημεία που σχετίζονται με την εμφάνιση κάποιας επιπλοκής της νόσου ή της αιμόλυσης που μπορεί να συνοδεύονται από την εμφάνιση ή όχι αιμοσφαιρινουρίας, στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει μέτρια διόγκωση του σπληνός, που διαπιστώνεται κυρίως στην εξέλιξη της νόσου μετά από την λήψη πολλών μεταγγίσεων (12), ενώ αρκετά συχνά εμφανίζεται και μέτρια διόγκωση του ήπατος.

3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η πιο χαρακτηριστική επιπλοκή της ΝΠΑ είναι η εμφάνιση κυρίως φλεβικών θρομβώσεων. Εμφανίζονται περίπου στο 40% των αρρώστων και αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου^(1-4, 13). Εμφανίζονται κυρίως στις περιπτώσεις της νόσου που επικρατεί η αιμόλυση και είναι συχνότερες όσο είναι συχνότερα τα επεισόδια παροξυσμικής αιμόλυσης. Η εμφάνισή των θρομβώσεων φαίνεται να οφείλεται στην ελάττωση ή απουσία από την επιφάνεια των αιμοπεταλίων των πρωτεϊνών GPI όπως το CD55 και το CD59⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Ωστόσο δεν είναι γνωστό γιατί αυτή η επιπλοκή εμφανίζεται μόνο στο 40% των ασθενών, αφού δεν έχει βρεθεί κανένα στοιχείο αύξησης των θρομβοφιλικών παραγόντων στους αρρώστους με ΝΠΑ που εμφανίζουν θρομβώσεις και σε αυτούς που δεν παρουσιάζουν τέτοια επεισόδια^(17,18).

Οι θρομβώσεις των ενδοκοιλιακών φλεβών αφορούν κυρίως την σπληνική ή την πυλαία φλέβα, που έχουν σαν αποτέλεσμα εμφάνιση έντονου κοιλιακού

άλγους, ταχεία διόγκωση του σπληνός και μερικές φορές ρήξη του⁽¹⁹⁾. Θεωρούνται συχνές οι θρομβώσεις των μεσεντέριων αγγείων που ευθύνονται για τα κοιλιακά άλγη στο 70% περίπου των αρρώστων⁽¹⁾. Τα κοιλιακά άλγη είναι συχνά πολύ έντονα, επίμονα και μερικές φορές θέτουν προβλήματα διαφορικής διάγνωσης χειρουργικής κοιλίας. Όσες φορές έγινε χειρουργική επέμβαση διαπιστώθηκε θρόμβωση των μεσεντέριων αγγείων και μερικές φορές εντερικό έμφρακτο. Σπάνια το άλγος οφείλεται σε θρόμβωση της κάτω κοιλίας φλέβας που μπορεί να καταλήξει σε θάνατο. Οι παραπάνω συνδυασμοί προκαλούν έντονα κοιλιακά άλγη, απότομη αύξηση του σωματικού βάρους, οίδημα των κάτω άκρων και οξεία διόγκωση της κοιλίας. Αρκετά συχνή είναι η θρόμβωση των ηπατικών ή των υποηπατικών φλεβών^(20,21). Η ακριβής διάγνωση αυτών των προσβολών είναι πολύ σημαντική, αφού συχνά συνοδεύονται από πολύ κακή πρόγνωση και ευθύνονται για το 20% περίπου των θανάτων στην ΝΠΑ και ανταποκρίνονται αρκετά καλά στην παρατεταμένη χορήγηση θεραπείας με ηπαρίνη⁽²⁰⁻²²⁾.

Σαν συνέπεια της θρόμβωσης των ηπατικών φλεβών μπορεί να είναι και η εμφάνιση του συνδρόμου Budd-Chiari. Έχουν περιγραφεί τόσο οξείες μορφές του συνδρόμου, όσο και υποκλινικές μορφές του. Οι θρομβώσεις αυτές αποτελούν περίπου το 50% των σπλαχνικών θρομβώσεων και σε διάφορες σειρές αρρώστων το 15-30% των ασθενών με ΝΠΑ εμφανίζουν θρόμβωση των ηπατικών φλεβών^(20,21). Η διάγνωση είναι συχνά δύσκολη και τίθεται με το υπερηχογράφημα κοιλίας που δίνει καλύτερες πληροφορίες σε σχέση με το σπινθηρογράφημα του ήπατος τόσο για τον αριθμό όσο και για τη θέση των αποφραγμένων φλεβών⁽²³⁾. Η οξεία μορφή του συνδρόμου χαρακτηρίζεται από οξύ κοιλιακό άλγος, εμέτους, πυρετό, κατέρρευση, διόγκωση του ήπατος που είναι επώδυνο στην ψηλάφηση και μερικές φορές οξεία εμφάνιση ασκίτη και υπεζωκοτικής συλλογής. Εργαστηριακά εμφανίζεται αύξηση των τρανσαμινασών, της LDH και της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού και καθώς και υπολευκωματιναιμία. Το σπινθηρογράφημα δείχνει μια κατά τόπους καθήλωση του ραδιενεργού κolloειδούς, με εντονότερη κεντρική καθήλωση, λόγω της πρόσληψης του κυρίως από τον διογκωμένο τετράπλευρο λοβό του ήπατος. Η αξονική τομογραφία δείχνει επίσης ηπατομεγαλία λόγω αυτής της διόγκωσης του τετράπλευρου λοβού⁽²¹⁾. Η φλεβογραφία των υποηπατικών φλεβών δείχνει χαρακτηριστικές εικόνες απόφραξης των υποηπατικών ή των ηπατικών φλεβών⁽²⁴⁾. Η εξέταση αυτή συχνά αντεν-

δείκνυται, όταν η διάγνωση μπορεί να τεθεί και με άλλους τρόπους, αφού μπορεί να είναι επικίνδυνη λόγω των επιπλοκών από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος από το σκιαγραφικό φάρμακο⁽²¹⁾. Χαρακτηριστική είναι επίσης είναι και η βιοψία του ήπατος με την ανεύρεση με την ανεύρεση αλλοιώσεων τύπου καρδιακού ήπατος και συχνά της θρόμβωσης των ηπατικών φλεβών. Η βιοψία ήπατος δεν είναι πάντα απαραίτητη, ενώ αντενδείκνυται σε περιπτώσεις που υπάρχει βαριά θρομβοπενία. Η χορήγηση αιμοπεταλίων για την τέλεσή της μπορεί να συνοδεύεται από κίνδυνο ανοσολογικής διέγερσης και είναι σημαντικό να συζητηθεί όχι τόσο για τις ενδείξεις της βιοψίας, αλλά λόγω της σύγχρονης χορήγησης επείγουσας θεραπείας με ηπαρίνη που αποτελεί και την αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση των φλεβικών θρομβώσεων. Οι μεταγίσεις αιμοπεταλίων φαίνεται να είναι απαραίτητες επί χορήγησης ηπαρινοθεραπείας, ιδιαίτερα όταν η θρομβοπενία είναι πολύ βαριά.

Η χορήγηση θρομβολυτικών παρά τον κίνδυνο των συνοδών επιπλοκών και κυρίως των αιμορραγικών αρχίζουν να υποκαθιστούν την θεραπεία με ηπαρίνη, που συχνά είναι μη αποτελεσματική, ενώ αρκετές φορές υπάρχει υποψία ότι επιτείνει την αιμόλυση. Η χορήγηση στρεπτοκινάσης μέσω καθετήρα σε θρόμβωση της κάτω κοιλίας ή ουροκινάσης σε ενδοφλέβια χορήγηση κατά τη διάρκεια κάποιου υποτροπής, έχει συχνά σαν αποτέλεσμα την σημαντική ταχεία βελτίωση των εκδηλώσεων με εξαφάνιση του κωλύματος και απουσία υποτροπής μετά 5 χρόνια⁽²⁵⁾. Τελευταία καλύτερα αποτελέσματα για την φλεβική θρόμβωση της ΝΠΑ έχει δώσει η χορήγηση ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tPA)⁽²⁶⁾.

Συχνά εμφανίζονται όχι πολύ θορυβώδεις μορφές συνδρόμου Budd-Chiari που χαρακτηρίζονται συνήθως από παρουσία μη σταθερής ηπατομεγαλίας⁽²¹⁾ που ανακαλύπτεται συνήθως στα άτομα που εμφανίζουν κοιλιακά άλγη. Οι εργαστηριακές διαταραχές και οι διαταραχές τομοπυκνομετρίας που συνοδεύουν την ηπατική κυτταρόλυση είναι σταθερά ευρήματα και συνήθως θέτουν τη διάγνωση⁽²⁰⁾. Πρέπει να αναζητώνται μόλις τεθεί η διάγνωση της ΝΠΑ και στη συνέχεια να παρακολουθούνται κατά περιοδικά διαστήματα. Η ύπαρξη ηπατικών διαταραχών και η εμφάνιση του βιοχημικού συνδρόμου θέτει την ένδειξη για την έναρξη θεραπείας με ηπαρίνη ή τη χορήγηση θρομβολυτικών φαρμάκων⁽²¹⁾.

Οι θρομβώσεις εγκεφαλικών αγγείων είναι επίσης συχνές και βαριές κατά την πορεία της νόσου και συ-

νοδεύονται από την εμφάνιση σπασμών, παραλύσεων, αφασίας, ταχείας εγκατάστασης κώματος, ενώ αρκετά συχνά προηγείται εμφάνιση κεφαλαλγίας. Οι θρομβώσεις των εγκεφαλικών αγγείων είναι συχνά μεμονωμένες και επίμονες. Η διάγνωση τίθεται συνήθως με την αξονική τομογραφία και αν είναι απαραίτητο με την τέλεση εγκεφαλικής αρτηριογραφίας που δείχνει συνήθως φλεβική απόφραξη και ιδιαίτερα θρόμβωση του οβελιαίου κόλπου⁽²⁷⁾. Η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας δεν είναι πάντα αποτελεσματική.

Για την εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ευθύνεται συνήθως η θρόμβωση των νεφρικών φλεβών⁽⁴⁾ η οποία μπορεί να εξηγήσει επίσης την εμφάνιση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας λόγω φλοιωδών εμφράκτων ή/και νέκρωσης των θηλών που παρατηρούνται στην ενδοφλέβια πυελογραφία ή στις νεκροτομές τέτοιων αρρώστων⁽²³⁾. Ένδειξη της παρουσίας αυτών των θρομβωτικών επιπλοκών αποτελεί η εμφάνιση επίμονης οσφυαλγίας σε αρρώστους με ΝΠΑ.. Συχνά η νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να είναι και το αποτέλεσμα υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων⁽⁴⁾.

Η εμφάνιση συχνών λοιμώξεων αποδίδεται στην συνυπάρχουσα ουδετεροπενία ή στις λειτουργικές διαταραχές των πολυμορφοκυττάρων και ευθύνονται περίπου για το 10% των θανάτων. Η παρουσία ακόμα και κοινών λοιμώξεων μπορεί να προκαλέσει επίταση ή έκλυση της αιμόλυσης και αρκετές φορές εμφάνιση μυελικής ανεπάρκειας του τύπου απλασίας ή δυσπλασίας.

4. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ (Πίνακας 2)

Η αναιμία είναι συνήθως στην αρχή ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική ή μακροκυτταρική και αργότερα, συχνά γίνεται υπόχρωμη, μικροκυτταρική λόγω της συνοδού σιδηροπενίας. Συχνά εμφανίζεται αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης, μέτρια δικτυοερυθροκυττάρωση και σαφή χαρακτηριστικά παρουσίας αιμόλυσης. Ο μυελός των οστών γενικά εμφανίζει υπερπλασία της ερυθράς σειράς. Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος τα ερυθρά έχουν συνήθως φυσιολογική μορφολογία, χωρίς την παρουσία σφαιροκυττάρωσης ή άλλης μορφολογίας συμβατής με αιμολυτική αναιμία, ενώ η οσμωτική αντίσταση των ερυθρών είναι φυσιολογική. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν περί αιμολυτικής αναιμίας με ή χωρίς συνοδό παροξυστική αιμοσφαιρινουρία, με μείωση ή απουσία των απτοσφαιρινών και συχνά εμφάνιση διαρκούς αιμοσιδηρινουρίας. Η απώλεια σιδήρου με τα ούρα μπορεί να φτάσει και τα 8 mg την ημέρα⁽²⁹⁾.

Αρκετές φορές η αναιμία είναι μέτριας βαρύτητας και η υποψία αιμόλυσης είναι δύσκολη λόγω της φυσιολογικής τιμής της έμμεσης χολερυθρίνης. Η αιμόλυση στις μορφές με πανκυτταροπενία είναι μόλις υποσημεινόμενη και η αναιμία συνδυάζεται συχνότερα με μυελική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι έντονη. Η εμφάνιση ήπιας αιμόλυσης κατά τη διάρκεια της νόσου θα πρέπει να αναζητάται συστηματικά και βοηθά σημαντικά στη διάγνωση. Όταν η αναιμία είναι μικροκυτταρική και υπόχρωμη με συνοδό σιδηροπενία, η αιμόλυση μπορεί να είναι υποκλινική και μπορεί να παρατηρείται μόνο μετά χορήγηση θεραπείας με σίδηρο λόγω της μεγαλύτερης παραγωγής παθολογικών ερυθρών⁽³⁰⁾. Η αντίδραση Coombs είναι κατά κανόνα αρνητική και μερικές φορές θετική του τύπου του συμπληρώματος.

Στο 50% των περιπτώσεων παρατηρείται λευκοπενία και ήπια ουδετεροπενία ($< 1.5 \times 10^9/I$ πολυμορφοπύρηνα) ενώ μπορεί να είναι και βαριά ($< 0.5 \times 10^9/I$ πολυμορφοπύρηνα)⁽¹⁾. Συχνά εμφανίζεται μειωμένη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης των πολυ-

μορφοκυττάρων (LAP) και το score της μπορεί να είναι μηδέν. Δεν έχουν περιγραφεί μορφολογικές διαταραχές των πολυμορφοκυττάρων, ενώ είναι συχνές οι λειτουργικές διαταραχές τους και κυρίως οι διαταραχές φαγοκυττάρωσης⁽³¹⁾. Στον μυελό η κοκκιώδης σειρά μπορεί να είναι είτε φυσιολογική ή να υπολείπεται συνολικά με διαταραχές ωρίμανσης.

Θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από $150 \times 10^9/I$ εμφανίζεται στο 80% των περιπτώσεων, ενώ αιμοπετάλια κάτω των $50 \times 10^9/I$ εμφανίζεται περίπου στο 50% των αρρώστων⁽¹⁾. Δεν έχουν περιγραφεί μορφολογικές ή λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, αν και λόγω έλλειψης των πρωτεϊνών GPI από την επιφάνεια των αιμοπεταλίων η συμμετοχή τους είναι ουσιαστική για την εμφάνιση των θρομβώσεων. Τα μεγακαρουκύτταρα στον μυελό είναι φυσιολογικά ή ελαττωμένα.

Η πανκυτταροπενία μπορεί να εμφανίζεται ήδη από τη διάγνωση της νόσου στο 30% περίπου των περιπτώσεων και οφείλεται στην εμφάνιση απλασίας παρά μυελικής δυσπλασίας⁽¹⁾. Συχνά το αποκαλυπτικό

Πίνακας 2. Εργαστηρικά ευρήματα στην ΝΠΑ

Μη ειδικά ευρήματα

- Κυτταροπενία που αφορά μία η περισσότερες μυελικές σειρές
- Μακροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, πολυχρωματοφιλία
- Δικτυοερυθροκυττάρωση
- Μείωση της αλκαλικής φωσφατάσης των πολυμορφοκυττάρων
- Αύξηση της LDH
- Μείωση των αιμοσφαιρινών
- Αιμοσφαιρινουρία, αιμοσιδηρινουρία
- Σιδηροπενική αναιμία, ανεπάρκεια φυλλικών

Ευρήματα μυελού των οστών

- Ποικιλουν από υπερπλασία της ερυθράς σειράς μέχρι υποπλασία με ελάχιστη ή κατά τόπους αιμοποίηση
- Υποπλασία ή απλασία μιας ή περισσότερων μυελικών σειρών
- Αύξημένος αριθμός μαστοκυττάρων (αναφέρεται από μερικούς)

Καρύτυπος

- Συνήθως φυσιολογικός

Ειδικές εξετάσεις

- Αύξημένη ευαισθησία των ερυθρών στην λύση από το συμπλήρωμα που ενεργοποιείται με οξינוποίηση του ορού (δοκιμασία Ham), ψυχρό αντίσωμα, σουκρόζη, θρομβίνη ή δηλητήριο κόμπρας.
- Ανάλυση με κυτταρομετρία ροής των συνδεδεμένων με GPI πρωτεϊνών της μεμβράνης στα κύτταρα του περιφερικού αίματος και του μυελού.

στοιχείο της νόσου μπορεί να είναι η εμφάνιση μεμονωμένης ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας. Η ανεύρεση στοιχείων αιμολυτικής αναιμίας ακόμα και όταν αυτή δεν είναι εμφανής κατευθύνει σημαντικά στο να τεθεί η διάγνωση της ΝΠΑ. Η ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης στη νόσο δείχνει συχνά μια μικρή αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης⁽¹⁾.

Στην ΝΠΑ βρίσκεται μείωση διαφόρων αντιγόνων των ομάδων αίματος (κυρίως τα αντιγόνα Α1, αλλά επίσης και τα Α, Β και Η). Είναι συχνή η ανεύρεση αύξησης του αντιγόνου i που μαζί με την αύξηση της αιμοσφαιρίνης F δείχνει την αυξημένη δραστηριότητα της ερυθράς σειράς, ενώ μείωση των αντιγόνων Α, Β και Η αντανακλά την ύπαρξη μιας ενζυματικής ανεπάρκειας των τρανσφερασών.

Σε ασθενείς με ΝΠΑ έχουν περιγραφεί σπάνιες κυτταρογενετικές ανωμαλίες όπως απώλεια του χρωμοσώματος Υ, τρισωμία 9 και καμία από αυτές δεν είναι διαγνωστική ή επιβεβαιωτική της νόσου⁽²⁾.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αυτές οι δοκιμασίες δείχνουν την παθολογική ευθραυστότητα των ερυθροκυττάρων στην λυτική δράση του συμπληρώματος.

Δοκιμασία του οξυνοισθέντος ορού. Η πιο αξιολογική είναι δοκιμασία Ham (33, 34) κατά την οποία τα ερυθρά αιμοσφαίρια του αρρώστου επωάζονται για 30 λεπτά στους 37°C με πρόσφατο ορό συμβατού φυσιολογικού ατόμου, οξυνοισθέντα κατά τρόπο ώστε το pH να είναι μεταξύ 6.5 και 7 και στη συνέχεια μετράται η συμβαίνουσα αιμόλυση. Η ευαισθησία της μεθόδου αυξάνει σημαντικά με την προσθήκη MgCl₂ (τελική συγκέντρωση 4 mmol). Η βαρύτητά της αιμόλυσης αντικατοπτρίζει την αναλογία των παθολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στις παραπάνω συνθήκες δεν εμφανίζεται καθόλου λύση των ερυθρών του μάρτυρα. Η δοκιμασία είναι πιο ευαίσθητη, στις αμφίβολες περιπτώσεις, όπου ο παθολογικός πληθυσμός είναι πολύ μικρός, αν χρησιμοποιηθούν νεαρά ερυθρά αιμοσφαίρια όπως εκείνα της υπερκείμενης στιβάδας μετά φυγοκέντρηση. Η δοκιμασία δεν είναι χαρακτηριστική για την ΝΠΑ, παρά μόνον όταν είναι θετική επίσης στον οξυνοισθέντα ορό του αρρώστου (μερικές φορές αυτόματα χωρίς ύπαρξη συμπληρώματος, αφού είναι μη ενεργός), αρνητική στον αδρανοποιημένο ορό μετά θέρμανση και αρνητική αν ο οξυνοισμένος ορός του αρρώστου δοκιμαστεί σε φυσιολογικά ερυθρά. Οι πα-

ραπάνω χαρακτηριστικές αποκλείουν τις διάφορες κληρονομικές ή επίκτητες σφαιροκυτταρώσεις ανοσολογικής αρχής που μπορεί να δώσουν θετική μια συνήθη δοκιμασία Ham. Η δοκιμασία Ham είναι επίσης θετική στις δυσερυθροποιητικές αναιμίες τύπου ΙΙ (HEMPAS), αλλά είναι αρνητική αν χρησιμοποιηθεί ο ορός του αρρώστου και μερικών φυσιολογικών ατόμων, ενώ είναι αρνητική η δοκιμασία σουκρόζης⁽³⁴⁾.

Δοκιμασία αιμόλυσης σε σουκρόζη. Τα ερυθρά του αρρώστου και μια μικρή ποσότητα ορού επωάζονται σε διάλυμα σουκρόζης χαμηλής ιοντικής ισχύος η οποία ευοδώνει τη καθήλωση του συμπληρώματος στην μεμβράνη των ερυθρών⁽³⁵⁾. Η επισυμβαίνουσα ενεργοποίηση του συμπληρώματος αποδίδεται σε αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος⁽³³⁾ ή σε ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος⁽³⁶⁾. Η δοκιμασία έχει μεγάλη σημασία μόνον όταν η αιμόλυση είναι πάνω από το 5%. Θα πρέπει να είναι θετική επίσης στον φυσιολογικό ορό, ενώ θα πρέπει να είναι θετική σε αιμόλυση ανοσολογικής αρχής όταν χρησιμοποιείται μόνον ο ορός του αρρώστου.

Η δοκιμασία σουκρόζης είναι μια απλή και ευαίσθητη δοκιμασία. Όταν είναι αρνητική απομακρύνει από τη διάγνωση της ΝΠΑ, εκτός αν πρόκειται για άρρωστο που έχει πρόσφατα μεταγγιστεί ή έχει χρησιμοποιηθεί σαν αντιπηκτικό ηπαρίνη ή EDTA⁽³⁴⁾.

Δοκιμασία λύσεως των ερυθρών αιμοσφαιρίων με θέρμανση. Μετρά την αυτόματη λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με εμφάνιση ερυθρωπής χρώσης του ορού από αίμα που έχει πήξει και παραμένει για 3 ώρες σε θερμοκρασία 37 °C. Είναι μια πολύ απλή και ευαίσθητη δοκιμασία, αλλά είναι επίσης θετική τόσο στις κληρονομικές σφαιροκυτταρώσεις, όσο και στις αιμόλυσεις ανοσολογικής αρχής⁽³⁴⁾.

Δοκιμασία λύσης από ψυχροσυγκολλητίνη. Σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις ψυχροσυγκολλητινών στον ορό παρουσία συμπληρώματος, εμφανίζεται καθήλωση και ενεργοποίηση του συμπληρώματος στα ερυθρά η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τη λύση τους⁽³⁷⁾. Η δοκιμασία αυτή είναι θετική στις διάφορες κληρονομικές και επίκτητες δυσερυθροποιήσεις, αλλά επιτρέπει την αρκετά ακριβή εκτίμηση του ποσοστού των παθολογικών ερυθροκυττάρων στις περιπτώσεις ΝΠΑ⁽³⁸⁾.

Κυτταρομετρία ροής. Η σύγχρονη μέθοδος αναγνώρισης της νόσου είναι η χρήση της κυτταρομετρία ροής χάρις στη δυνατότητα ύπαρξης διαφόρων μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά των διαφόρων πρωτεϊνών της μεμβράνης που ανεπαρκούν στην ΝΠΑ^(39, 40).

Στους αρρώστους με ΝΠΑ, ανιχνεύεται μια αναλογία κυττάρων του αίματος τα οποία εμφανίζουν ανεπάρκεια των πρωτεϊνών που συνδέονται στην μεμβράνη με το μόριο GPI (CD55, CD59 κλπ). Με την κυτταρομετρία ροής μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια η αναλογία των κυττάρων που εμφανίζουν ανεπάρκεια αυτών των πρωτεϊνών καθώς και το επίπεδο της έκφρασής τους τόσο στα ερυθρά όσο και στα πολυμορφοπύρηνα και στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Η ανάλυση με την κυτταρομετρία ροής είναι ευαίσθητη και ειδική για τη διαπίστωση της ΝΠΑ, αλλά απαιτεί πολύπλοκα μηχανήματα και ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό, σε αντίθεση με την δοκιμασία Ham που απαιτεί ελάχιστο τεχνικό εξοπλισμό, είναι κατά πολύ φθηνότερη και γίνεται πολύ εύκολα.

Η σύγκριση της δοκιμασίας Ham με τον φαινότυπο των ερυθρών με την κυτταρομετρία ροής με την χρήση αντισώματος αντι-CD59 δείχνει ότι υπάρχει μια καλή συσχέτιση των δύο μεθόδων. Εντούτοις, όταν υπάρχει υψηλός αριθμός κυττάρων ΝΠΑ τύπου II (μερική έλλειψη των GPI πρωτεϊνών) η ευαισθησία της κυτταρομετρίας είναι πολύ καλύτερη με σχέση με τη δοκιμασία Ham. Αντίθετα από την δοκιμασία Ham, με την κυτταρομετρία μπορεί να διαπιστωθεί έλλειψη των GPI-πρωτεϊνών, όχι μόνο στα ερυθρά αλλά και στα πολυμορφοπύρηνα, μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και αιμοπετάλια, παρέχοντας πληροφορίες για το μέγεθος του κλώνου της ΝΠΑ. Το ποσοστό των πολυμορφοπυρήνων τύπου ΝΠΑ στο περιφερικό αίμα αντανακλά πιθανόν πιο αξιόπιστα το πραγματικό μέγεθος του κλώνου της ΝΠΑ. Έτσι η μέτρηση των πολυμορφοπυρήνων με ανεπάρκεια των συνδεδεμένων με GPI πρωτεϊνών είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση των αρρώστων με ΝΠΑ, ενώ μόνο το 20-50% των αρρώστων με ΝΠΑ εμφανίζει ανεπάρκεια αυτών των πρωτεϊνών στα λεμφοκύτταρα.

Άλλες εξετάσεις: Στις βαριές μορφές της νόσου είναι χαρακτηριστική η μείωση της δραστηριότητας της *ακετυλοχολινεστεράσης* (AChE) των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που αφορά μόνο τα παθολογικά κύτταρα του αίματος, ενώ απουσιάζει στις πολύ ελαφρές μορφές. Η δραστηριότητα της *ακετυλοχολινεστεράσης* είναι μηδενική στον πληθυσμό των ερυθρών που είναι παθολογικά ευαίσθητοι στο συμπλήρωμα⁽⁴¹⁾. Αυτή η πληροφορία μπορεί να δοθεί επίσης με ανάλυση των ερυθρών με κυτταρομετρία ροής με τη χρήση αντισωμάτων κατά της χολινεστεράσης και έμμεσο ανοσοφθορισμό, και έτσι με τη μέθοδο αυτή είναι δυνατή η ποσοτική μέτρηση της βαρύτητας της νόσου και η εξέ-

λιξη της. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί και για τη διάγνωση της νόσου ιδιαίτερα όταν ο παθολογικός πληθυσμός των ερυθρών είναι πολύ μικρός. Η εξέταση αυτή μπορεί να αντικατασταθεί από μια πιο απλή δοκιμασία στο μικροσκόπιο φθορισμού με τη χρήση αντισωμάτων κατά της AChE και εφαρμογή φθορίζοντα αντισφαιρινικού ορού⁽⁴²⁾.

Πρόσφατα έχει εφαρμοστεί και ανίχνευση των ερυθρών με απουσία του CD55 ή/και του CD59 με την χρήση *μικροσωληναρίων γέλης sephacryl* και μονοκλωνικά αντισώματα κατά αυτών των αντιγόνων, που φαίνεται να είναι μια πολύ καλή και απλή ημιποσοτική μέθοδος για τη διάγνωση ύπαρξης στο περιφερικό αίμα πληθυσμών ερυθρών αιμοσφαιρίων τύπου ΝΠΑ⁽⁴³⁻⁴⁸⁾.

6. ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η εξέλιξη της νόσου εξαρτάται από τη βαρύτητα της αναιμίας, την συχνότητα εμφάνισης των επεισοδίων οξείας αιμόλυσης, τη βαρύτητα της μυελικής ανεπάρκειας και την εμφάνιση ή όχι θρομβωτικών επεισοδίων.

Μερικές περιπτώσεις της νόσου εμφανίζουν θανατηφόρα εξέλιξη σε μερικούς μήνες ή σε μερικά χρόνια από τη διάγνωση, ενώ άλλες είναι συμβατές με μακροχρόνια επιβίωση (πέραν των 20 ετών)⁽⁴⁾. Σ' αυτή τη σειρά αρρώστων η μέση επιβίωση 80 ασθενών ήταν 10 χρόνια, ενώ η συχνότερη αιτία θανάτου στους 37 αρρώστους που κατέληξαν, ήταν οι θρομβώσεις (29,7%) και οι αιμορραγίες (24,3%). Σε άλλη σειρά με 130 αξιολογήσιμους ασθενείς η μέση επιβίωση ήταν 13 χρόνια από τη διάγνωση, η καμπύλη επιβίωσης δεν εμφάνισε plateau και η θνητότητα ήταν 3,8% κατά έτος. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες ήταν η αναιμία με αιμοσφαιρίνη κάτω από 9 g/dl, ο αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από $150 \times 10^9/l$, ο αριθμός των πολυμορφοπυρήνων κάτω από $1.5 \times 10^9/l$ και η ηλικία άνω των 40 ετών. Η παρουσία θρομβοπενίας μέτριας βαρύτητας είναι ένα συχνό εύρημα στους αρρώστους που εμφάνισαν ή θα εμφάνισουν επεισόδια θρομβώσεων. Στην ίδια σειρά οι αιτίες θανάτου που συνδέονται με την ΝΠΑ στους 41 αρρώστους με κακή κατάληξη ήταν θρομβώσεις (43,9%) και λοιμώξεις ή αιμορραγίες (39%)⁽⁴⁾.

Μερικοί άρρωστοι με ήπιες μορφές της νόσου (περίπου 15% των αρρώστων) δεν εμφανίζουν επιπλοκές και συνήθως δεν έχουν ανάγκη μεταγγίσεων^(1, 4, 9). Μερικές φορές οι άρρωστοι εμφανίζουν μακροχρόνια ύφεση της νόσου με σύγχρονη μείωση της αναλογίας

των παθολογικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα. Είναι ακόμα δυνατή η πλήρης κλινική ύφεση της νόσου, ενώ μερικοί άρρωστοι διατηρούν ακόμα για μερικά χρόνια τις χαρακτηριστικές βιολογικές διαταραχές της⁽¹⁾ και μερικοί άλλοι εμφανίζουν υποτροπή μετά ύφεση άλλοτε άλλης διάρκειας⁽⁹⁾. Στις περιπτώσεις της νόσου που παρουσιάζουν πλήρη ύφεση, φαίνεται ότι ο παθολογικός κλώνος, για κάποιο άγνωστο λόγο, χάνει το πλεονέκτημα ανάπτυξης, όπως συμβαίνει στο φυσιολογικό μυελικό μικροπεριβάλλον.

Σε άλλες περιπτώσεις, η «κλασική» ΝΠΑ, εξελίσσεται στην εμφάνιση πανκυτταροπενίας με πλούσιο ή απλαστικό μυελό των οστών^(1, 9, 13, 49). Στο 10-25% περίπου των περιπτώσεων ΝΠΑ η νόσος εξελίσσεται σε δευτεροπαθή απλαστική αναιμία⁽³⁶⁾.

Σπάνια (0-4% στις διάφορες σειρές) η νόσος καταλήγει σε εμφάνιση οξείας λευχαιμίας (συνήθως οξεία μη λεμφοβλαστική λευχαιμία, ΟΜΛΛ)^(4, 13, 49). Της οξείας λευχαιμίας μπορεί να προηγείται μια φάση μυελοδυσπλασίας για διάστημα μηνών ή και ετών⁽⁴⁾. Έχει περιγραφεί επίσης και η ανάπτυξη δευτεροπαθούς μυελοϊνώσεως^(4, 50), χρόνιας λεμφικής λευχαιμίας⁽⁵¹⁾ ή και οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας⁽⁵²⁾.

Η εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της νόσου είναι αιτία αύξησης τόσο των θρομβωτικών επιπλοκών όσο και των λοιμώξεων, των αιμορραγιών, του ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου, των αυτόματων αποβολών, ενώ η εγκυμοσύνη μπορεί να διαδράμει και χωρίς σοβαρές επιπλοκές και να γεννηθεί ένα τελειόμηνο φυσιολογικό παιδί^(4, 53).

7. ΝΠΑ ΠΟΥ ΠΡΟΗΓΕΙΤΑΙ Ή ΣΥΝΟΔΕΥΕΙ ΚΑΠΟΙΑ ΑΛΛΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

7.1 Απλαστική αναιμία και ΝΠΑ

Όπως αναφέρθηκε στην κλινική εικόνα της ΝΠΑ, η σχέση μεταξύ της ΑΑ και της ΝΠΑ είναι πολύ στενή. Αν και συνήθως η ΑΑ δεν χαρακτηρίζεται από την επικράτηση κάποιου κλωνικού πληθυσμού, στην εξέλιξή της σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα μπορεί να επιπλακεί με νοσήματα που εμφανίζουν κλωνικό χαρακτήρα, όπως η ΝΠΑ, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) και η οξεία μη λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΜΛΛ)⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾. Μερικές φορές η ΝΠΑ εκδηλώνεται κατά την περίοδο που αρχίζει η αποκατάσταση της ερυθροποίησης ή αρκετό χρόνο από την εμφάνιση της πλήρους ή μερικής ύφεσης της ΑΑ⁽³⁾. Σε 103 ασθενείς

με ΑΑ παρατηρήθηκαν 13 περιπτώσεις ΝΠΑ σε διάστημα 12-62 μηνών μετά θεραπεία με αντιλεμφοκυτταρικό ορό⁽⁵⁴⁾. Τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ότι κύτταρα με φαινότυπο ΝΠΑ ανιχνεύονται με την κυτταρομετρία ροής σε ποσοστό 10-57% των αρρώστων με ΑΑ⁽⁵⁸⁻⁶²⁾, κυρίως μετά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Η ΝΠΑ που αναπτύσσεται σε ασθενείς με ΑΑ που πήραν αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη ή κυκλοσπορίνη, συνήθως δεν ανήκει στην «κλασική» μορφή, ενώ όλοι οι άρρωστοι εμφάνισαν μεταλλάξεις στο γονίδιο PIG-A που δεν υπήρχαν όταν είχε τεθεί η διάγνωση της ΑΑ⁽⁶¹⁾. Πολύ σημαντικό, για την διερεύνηση της σχέσης των δύο νοσημάτων, θεωρείται το γεγονός ότι ο μυελός της ΝΠΑ στις in vitro καλλιέργειες συμπεριφέρεται όπως αυτός της ΑΑ, ακόμη και όταν δεν είναι υποκυτταρικός (τόσο τα GPI, όσο και τα GPI⁺ αρχέγονα κύτταρα εμφανίζουν φτωχή ανάπτυξη⁽⁶³⁾). Επίσης τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και των δύο νοσημάτων εμφανίζουν παρόμοια αντοχή στην απόπτωση⁽⁶⁴⁾. Η μελέτη των διαφόρων κυτταροκινών έδειξε ότι και στις δύο νόσους, όσο μικρότερα ήταν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και των λευκών αιμοσφαιρίων, τόσο υψηλότερες ήταν οι τιμές της ερυθροποιητίνης και του G-CSF, ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές για την ιντερλευκίνη 6 (IL-6), τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNFα), τον παράγοντα ανάπτυξης των αρχέγονων κυττάρων (SCF), τον παράγοντα ανάπτυξης των κοκκιοκυττάρων/ μονοκυττάρων (GM-CSF) και την ιντερφερόνη γ⁽⁶⁵⁾.

Όπως αναφέρθηκε ήδη τα GPI⁺ κύτταρα δεν εμφανίζουν κάποιο πλεονέκτημα ανάπτυξης στο περιβάλλον του φυσιολογικού μυελού και πιθανόν ο υποκυτταρικός μυελός της ΑΑ τους παρέχει αυτό το πλεονέκτημα ανάπτυξης, με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό και την επικράτησή τους. Αν αυτό οφείλεται στην ικανότητα τους να «διαφεύγουν» από τη δράση των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων (έχουν υποδοχείς GPI-πρωτεΐνες) ή στη μειωμένη δράση των κυτταροκινών, αποτελεί αντικείμενο έρευνας.

7.2 Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και ΝΠΑ

Τα ΜΔΣ αποτελούν επίκτητη κλωνική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου και εμφανίζονται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα⁽⁶⁶⁾. Χαρακτηρίζονται από μη αποδοτική αιμοποίηση, με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαφόρου βαθμού κυτταροπενιών στο περιφερικό αίμα, παρά τον συνήθως υπερκυτταρικό μυελό και από μορφολογικές ανωμαλίες σε μία ή περισσότερες κυτταρικές σειρές⁽⁶⁷⁾. Στα ΜΔΣ έχουν περιγραφεί

διάφορες κυτταρογενετικές διαταραχές, όπως μονοσωμία 7, 7q-, μονοσωμία 5, 5q-, τρισωμία 8 κ.α.^(68, 69). Έχουν επίσης βρεθεί μοριακές βλάβες σε πρωτοογκογονίδια (N-ras), ογκοκατασταλτικά γονίδια (p53) και μεταγραφικούς παράγοντες (IRF-1, EVI-1) των αιμοποιητικών κυττάρων⁽⁷⁰⁻⁷³⁾. Περίπου το 30% των ασθενών με ΜΔΣ εκτρέπονται σε οξεία λευχαιμία⁽⁶⁹⁾. Όλες οι παραπάνω διαταραχές καθώς και η εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία των ΜΔΣ μπορεί να υποδηλώνουν την ύπαρξη κάποιας γενετικής έλλειψης σταθερότητας στον παθολογικό κλώνο. Επιπλέον ένδειξη αυτής της άποψης θεωρείται το γεγονός της παρουσίας κλώνου ΝΠΑ στους αρρώστους με ΜΔΣ⁽⁶⁵⁾. Η ΝΠΑ μπορεί να προηγείται ή να ακολουθεί την εμφάνιση του ΜΔΣ^(74, 75). Σε πρόσφατη μελέτη με κυτταρομετρία ροής βρέθηκαν ερυθρά αιμοσφαίρια και πολυμορφοπύρηνα με φαινότυπο ΝΠΑ (CD55⁺ και CD59⁻) σε 4/40 ασθενείς με ΜΔΣ⁽⁷⁶⁾. Στις περιπτώσεις αυτές δεν υπήρχε σχέση μεταξύ της παρουσίας του κλώνου της ΝΠΑ και της προηγηθείσας αγωγής ή του χρόνου διάγνωσης του ΜΔΣ. Και στους τέσσερες αρρώστους βρέθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο PIG-A, ενώ οι τρεις από αυτούς είχαν δύο κλώνους ΝΠΑ λόγω δύο διαφορετικών μεταλλάξεων στο γονίδιο PIG-A⁽⁷⁶⁾. Παρά τα παραπάνω ευρήματα δεν παρατηρήθηκε *in vivo* ή *in vitro* αιμόλυση σε κανέναν άρρωστο. Η διαφορά στην παρουσία αιμόλυσης μεταξύ ασθενών με ΜΔΣ και κλώνο ΝΠΑ και της «κλασσικής» ΝΠΑ μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η ανάπτυξη του κλώνου της ΝΠΑ δεν ευνοείται στο μικροπεριβάλλον του μυελού των ΜΔΣ. Απαιτείται επιπλέον έρευνα για την διευκρίνιση της σχέσης των δύο νοσημάτων.

7.3 Οξεία λευχαιμία και ΝΠΑ

Η εμφάνιση οξείας μη λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΜΛΛ) σε ασθενείς με ΝΠΑ παρατηρείται σε ποσοστό που κυμαίνεται κατά διάφορες μελέτες από 0-4%^(4, 13, 49) και μπορεί να ανήκει σε οποιονδήποτε από τους υποτύπους της κατά FAB ταξινόμησης^(77, 78). Ωστόσο μόνο σε έναν από τους αρρώστους εμφανίστηκε αιμόλυση και επανεμφάνιση του φαινοτύπου της ΝΠΑ μετά την πλήρη ύφεση της νόσου. Οι βλάστες της ΟΜΛΛ είναι συνήθως CD55⁺, ενώ η αλκαλική φωσφατάση των λευκών είναι πλήρως ελαττωμένη. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι τα λευχαιμικά κύτταρα προέρχονται από τον κλώνο της ΝΠΑ, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες όπου βρέθηκαν λευχαιμικά κύτταρα με έλλειψη των CD55 και CD59 σε ασθενείς με

ΝΠΑ που εξετράπησαν σε ΟΜΛΛ⁽⁷⁹⁾. Βρέθηκε επίσης ότι σ'αυτούς τους αρρώστους οι βλάστες εμφανίζουν πολλαπλές μεταλλάξεις στο γονίδιο PIG-A, σε αντίθεση με τους βλάστες της *de novo* ΟΜΛΛ, ενώ δε βρέθηκαν καρυοτυπικές ανωμαλίες που να συσχετίζονται με την εκτροπή της ΝΠΑ σε ΟΜΛΛ⁽⁸⁰⁾.

Ωστόσο πολύ μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρουσία CD55⁺ και CD59⁻ βλαστικών κυττάρων τόσο σε ασθενείς με ΟΜΛΛ που δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό ΝΠΑ ή κληρονομική έλλειψη των CD55 και CD59 όσο και σε πολλές ανθρώπινες κυτταρικές σειρές λευχαιμικών κυττάρων⁽⁷⁹⁾. Η έλλειψη των δύο αυτών GPI-πρωτεϊνών φαίνεται ότι οφείλεται είτε σε μειωμένη παραγωγή του αντίστοιχου mRNA, είτε σε διαταραχή της βιοσύνθεσης της GPI-άγκυρας λόγω βλάβης του γονιδίου PIG-A. Το ποσοστό ανίχνευσης κυττάρων με φαινότυπο ΝΠΑ (CD55⁺, CD59⁻) φαίνεται ότι ανέρχεται σε 10-20% των ασθενών με ΟΜΛΛ^(78, 81).

7.4 Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα και ΝΠΑ

Η ΝΠΑ έχει περιγραφεί σε συνδυασμό κυρίως με μυελοϊνωση έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εξέλιξης της ΝΠΑ σε μυελοειδή μεταπλασία ή κάποιο άλλο μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο (ΜΥΣ)^(82, 83). Η δοκιμασία συγκρόζης έχει βρεθεί θετική, ενώ η δοκιμασία Ham ήταν αρνητική σε έναν άρρωστο με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) και η δοκιμασία Ham ήταν θετική σε 5/10 αρρώστους με μυελοϊνωση και μυελοειδή μεταπλασία και σε 13/22 ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μυελοϊνωση. Σε άλλη μελέτη βρέθηκαν εργαστηριακά δεδομένα αιμόλυσης σε ασθενείς με ΜΥΣ χωρίς οι δοκιμασίες οξυαισθέντος ορού και συγκρόζης να είναι θετικές. Ερυθρά αιμοσφαίρια με έλλειψη των CD55 ή/και CD59 έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με ΜΥΣ⁽⁴³⁾. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα αντισώματα κατά του CD59 μπορεί προκαλούν διάφορες ενδοκυττάρειες διαταραχές όπως ενεργοποίηση πρωτεϊνών με δράση τυροσινικής κινάσης, φωσφορυλίωση των υποδοχέων των πρωτεϊνών p120 και Shc και ενεργοποίηση της ενδοπλασματικής μη εκκριτικής τυροσινικής κινάσης Syk. Η παρατήρηση αυτή ίσως μπορεί να εξηγήσει το γιατί οι ασθενείς με ΝΠΑ, που παρουσιάζουν διαταραχή στην έκφραση των GPI-πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένου του CD59, είναι ευαίσθητοι στην εμφάνιση μυελοϋπερπλαστικών διαταραχών⁽⁸⁴⁾.

7.5 Λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα και ΝΠΑ

Έχει περιγραφεί, σπάνια, εξέλιξη της ΝΠΑ σε λέμφωμα⁽⁸⁵⁾, σε χρόνια λεμφική λευχαιμία⁽⁸⁶⁾ ή σε μυέλωμα⁽⁴⁾. Ωστόσο έλλειψη του CD55 έχει περιγραφεί σε ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα που δεν είχαν ιστορικό προηγηθείσης ΝΠΑ, ενώ έχει βρεθεί μείωση ή απουσία των CD55 και CD59 στα ερυθρά αιμοσφαίρια αρρώστων με λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα⁽⁴⁵⁾. Σε ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα, που έλαβαν θεραπεία με Campath-1H (αντι-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα), βρέθηκε ότι από την επιφάνεια των T λεμφοκυττάρων απουσίαζε όχι μόνο το CD52, που είναι μία GPI-πρωτεΐνη, αλλά και άλλες πρωτεΐνες που συνδέονται με την κυτταρική μεμβράνη μέσω GPI-άγκυρας, όπως τα CD48 και CD59. Η μοριακή ανάλυση σ' αυτούς τους αρρώστους ανέδειξε μια μετάλλαξη στο γονίδιο PIG-A. Τα αποτελέσματα αυτά στηρίζουν την υπόθεση ότι η απενεργοποίηση του CD52 μπορεί να οδηγήσει σε επέκταση του GPI κυτταρικού πληθυσμού, με φαινοτυπικές και μοριακές διαταραχές όμοιες με αυτές που παρατηρούνται στην ΝΠΑ⁽⁸⁷⁾.

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι προς το παρόν εφαρμοζόμενες θεραπευτικές προσπάθειες δεν έχουν αποδώσει τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Εντούτοις η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών μπορεί για μερικούς αρρώστους να έχει σαν αποτέλεσμα και την ίαση της νόσου. Οι πρόοδοι σ' αυτόν τον τομέα από την εμπειρία τόσο στην μεταμόσχευση στην απλαστική αναιμία όσο και στην οξεία λευχαιμία θα επιτρέψουν την εφαρμογή της μεθόδου σε μεγάλο αριθμό ατόμων με βαριές μορφές της νόσου. Εξάλλου η αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης του συνδρόμου Budd-Chiari με παρατεταμένη χορήγηση ηπαρίνης ή θρομβολυτικών (88) φαίνεται ότι έχουν βελτιώσει γενικά την πρόγνωση των θρομβωτικών επεισοδίων.

Οι μεταγγίσεις ερυθρών ενδείκνυνται όταν η αναιμία δεν γίνεται καλά ανεκτή (αιμοσφαιρίνη < 9 g/dl) καθώς και για την αντιμετώπιση μιας μιας βαριάς κρίσης παροξυστικής αιμόλυσης. Είναι μάλλον βέβαιο ότι ο φυσιολογικός αιματοκρίτης αναστέλλει σημαντικά την παθολογική αιμόλυση. Τούτο μπορεί να οφείλεται στο ότι τα μεταγγιζόμενα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια αποτελούν ίσως μια πηγή πρωτεϊνών GPI με βελτίωση της επιβίωσης τους όπως συμβαίνει σε πειράματα in vitro⁽⁸⁹⁾. Οι μεταγγίσεις υποχρεωτικά γίνον-

ται με πλυμένα ερυθρά με φυσιολογικό ορό ή καλύτερα με κατεψυγμένα ερυθρά που επαναθερμαίνονται κατά τη στιγμή της χορήγησης. Θα πρέπει οι μονάδες αίματος να μην περιέχουν λευκά, αιμοπετάλια και πλάσμα που αποτελούν αντίστοιχα είναι παράγοντες κινδύνου για αλλοανοσοποίησης, ενεργοποίησης του συμπληρώματος και αύξησης έτσι της λύσης. Παρά τις παραπάνω προφυλάξεις, υπάρχει πιθανότητα οι μεταγγίσεις να εκλύουν επεισόδια θρομβώσεων, αφού δεν γνωρίζουμε αν η προαναφερθείσα μεταφορά GPI-πρωτεϊνών στα ερυθρά της ΝΠΑ πραγματοποιείται in vivo και από ποιους παράγοντες εξαρτάται, αφού in vitro επηρεάζεται από πολλές παραμέτρους, όπως η συγκέντρωση αλβουμίνης, άλατος, η θερμοκρασία κ.α. ⁽⁹⁰⁾.

Η μακροχρόνια χορήγηση *ανδρογόνων* όπως η οξυμεθολόνη ή η μετενολόνη σε υψηλές δόσεις όπως για την αντιμετώπιση της απλαστικής αναιμίας μπορεί να είναι αποτελεσματική με βελτίωση όλων ή μερικών μυελικών σειρών⁽²⁾. Τα αποτελέσματα είναι καλύτερα στις μορφές της νόσου με εμφάνιση πανκυτταροπενίας τόσο με πλούσιο όσο και φτωχό μυελό⁽⁴⁾. Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι αυτή η θεραπεία συνοδεύεται συχνά από αύξηση της αιμόλυσης και της εμφάνισης κοιλιακών αλγών. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από την παρατήρηση ότι η χορήγηση ανδρογόνων προκάλεσε αύξηση των ερυθροκυττάρων με ανεπάρχεια GPI πρωτεϊνών σε 4/5 ασθενείς με ΝΠΑ και κατά συνέπεια αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης αιμολυτικών επεισοδίων⁽⁹¹⁾.

Έχει επίσης εφαρμοστεί θεραπεία με *σίδηρο* αφού η σιδηροπενία είναι συχνή, ακόμα και στους αρρώστους που παίρνουν μεταγγίσεις. Ο σίδηρος από το στόμα, αλλά ιδιαίτερα παρεντερικά γίνεται καλά ανεκτός, αν και έχει αναφερθεί επίταση της αιμόλυσης. Και στην περίπτωση αυτή η αιμόλυση οφείλεται στην αύξηση των παθολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων με έλλειψη των GPI-πρωτεϊνών⁽⁹¹⁾.

Τα *κορτικοειδή* συνήθως δεν βοηθούν, ενώ σε μερικούς φαίνεται να μειώνουν την ένταση της αιμόλυσης. Σε μερικούς (περίπου στο 40%) 40 mg πρεδνιζόνης ημερησίως για 15 μέρες τουλάχιστον και μετά 15-30 mg μέρα παρά μέρα φαίνεται να το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης και μειώνουν την ανάγκη μεταγγίσεων⁽³⁾. Σε περίπτωση αιμολυτικής κρίσης η δόση της πρεδνιζόνης θα πρέπει να αυξηθεί. Τέλος αναφέρεται ότι στα 2/3 των αρρώστων με ΝΠΑ που πήραν πρεδνιζόνη, παρατηρήθηκε μείωση των παθολογικών ερυθροκυττάρων στο περιφερικό αίμα και κανένας δεν εμφάνισε επεισόδιο αιμόλυσης, ενώ αύξηση της αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκε μόνο στον έναν από αυτούς⁽⁹¹⁾.

Φαίνεται ότι η χορήγηση δεξτράνης η οποία αναστέλλει *in vitro* την αιμόλυση των ερυθρών της ΝΠΑ μπορεί ίσως να μειώσει παροδικά και την αιμόλυση *in vivo*⁽⁹¹⁾. Όμως η αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών τονίζει μάλλον ότι αυτή η θεραπεία θα πρέπει να εγκαταλειφθεί.

Η χορήγηση *ερυθροποιητίνης* (150 UI/kg ημερησίως υποδοριώς) έχει εφαρμοστεί σε λίγους ασθενείς με ΝΠΑ και έχει βρεθεί ότι μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια και μπορεί να αυξήσει την τιμή της αιμοσφαιρίνης άσχετα από τα επίπεδά της στον ορό των ασθενών^(92, 93). Παρ' ότι τα επίπεδα της *ερυθροποιητίνης* στον ορό των ασθενών με ΝΠΑ είναι συνήθως αυξημένα⁽⁹⁴⁾ η χορήγησή της έχει καλό αποτέλεσμα λόγω πιθανόν της εκλεκτικής της δράσης στους φυσιολογικούς κλώνους των αρχέγονων κυττάρων της ερυθράς σειράς⁽⁹³⁾.

Αντιπηκτικά. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ δίνονται σε περίπτωση θρόμβωσης ή σε επαπειλούμενη θρόμβωση στα άτομα που εμφανίζουν κοιλιακά ή οσφυϊκά άλγη και σε περίπτωση συνδρόμου Budd-Chiari, αλλά τα αποτελέσματα είναι αμφίβολα^(2, 11). Η χορήγηση ηπαρίνης φαίνεται ότι είναι το φάρμακο εκλογής για το οξύ ή ύποξυ σύνδρομο Budd-Chiari⁽¹¹⁾. Η δράση της αποτελεί αντικείμενο αμφισβήτησης και έχει ενοχοποιηθεί σπάνια για επίταση της αιμόλυσης, αν και τούτο συνήθως δεν εμφανίζεται. Η αρχική IV χορήγηση μπορεί να αντικατασταθεί μετά την οξεία φάση και τη βελτίωση της κλινικής, εργαστηριακής και σπινθηρογραφικής εικόνας με χορήγηση βαρφαρίνης. Τα θρομβολυτικά - στρεπτοκινάση ή ουροκινάση - προτιμούνται λιγότερο σε σχέση με την ηπαρίνη⁽⁹⁵⁾ κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης αν και φαίνεται να έχει καλά αποτελέσματα η χορήγηση του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου⁽⁸⁸⁾.

Χημειοθεραπεία. Δεν έχουν γίνει υπήρξαν προσπάθειες χορήγησης έντονης χημειοθεραπείας ανάλογες με αυτές που χρησιμοποιούνται στις οξείες λευχαιμίες. Η βαρύτητα μερικών μορφών πιθανόν να το απαιτεί, χωρίς κανείς να γνωρίζει αν η επιτευχθείσα ύφεση θα έχει διάρκεια μερικών μηνών όπως συμβαίνει στις βαριές επίκτητες μυελικές δυσπλασίες. Οι μονοθεραπεία με χορήγηση χλωραμβουκίλης, μερκαπτοπουρίνης, βουσουλφάνης, αζαθειοπρίνης ή βινκριστίνης φαίνεται ότι σπάνια δίνουν ικανοποιητικά αποτελέσματα^(4, 96).

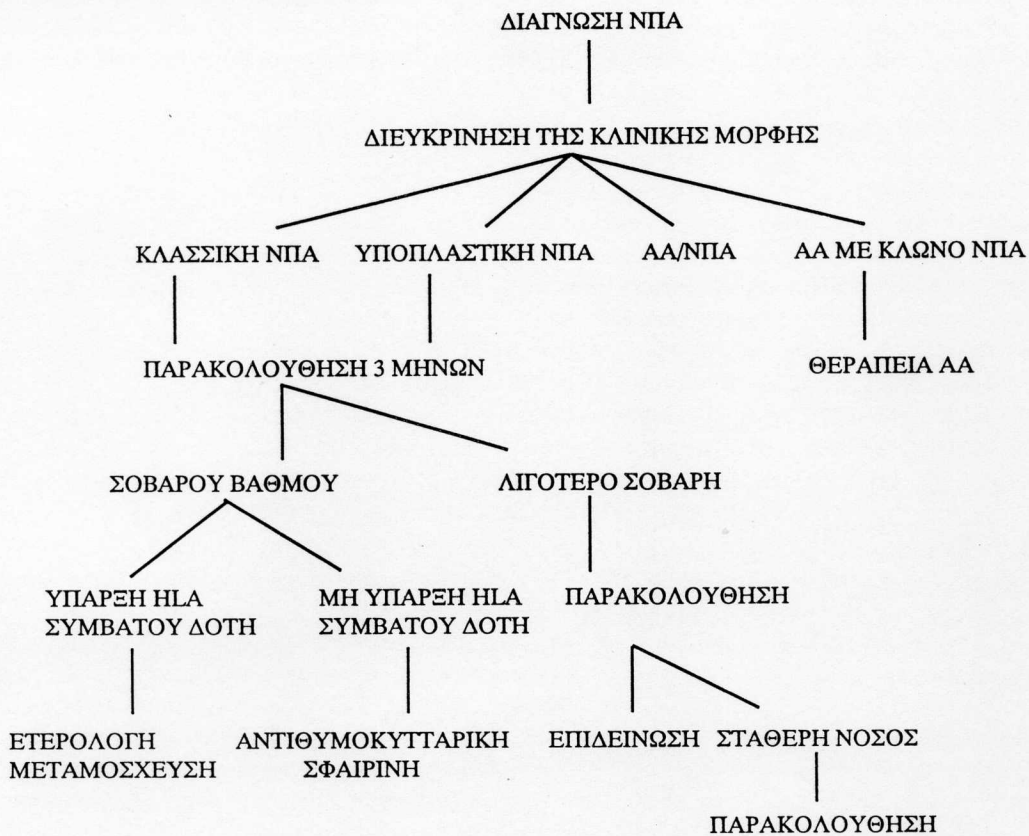
Η τέλεση σπληνεκτομής συνοδεύεται από σημαντικούς κινδύνους επιπλοκών θρόμβωσης και λοιμώξεων που προδιαθέτει και γι' αυτό συνιστάται μόνο σε περιπτώσεις με πολύ μεγάλη και συμπτωματική διόγκωση του σπληνός⁽¹⁾.

Η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού από απόλυτα συμβατό συγγενή δότη^(97, 98) φαίνεται ότι έχει δώσει μακροχρόνια καλά αποτελέσματα. Η θεραπεία προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση περιλαμβάνει συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης, αντιλεμφοκυτταρικού ορού και προκαρβαζίνης, με η χωρίς χορήγηση βουσουλφάνης ή μόνο με κυκλοφωσφαμίδη⁽⁹⁸⁾. Η ολική σωματική ακτινοβολή είτε έχει εγκαταλειφτεί είτε γίνεται με σύγχρονη προφύλαξη των πνευμόνων. Σήμερα είναι αποδεκτό ότι η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού από απόλυτα HLA συμβατό αδελφό ή αδερφή δότη, είναι η θεραπεία εκλογής για αρρώστους νεαρής ηλικίας που εμφανίζουν βαριές πανκυτταροπενίες. Όσον αφορά την ομοιογονιδιακή μεταμόσχευση μυελού, τα αποτελέσματα είναι πολύ φτωχά και βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό επίπεδο⁽⁹⁾.

Ανοσοκατασταλτική αγωγή. Για τους ασθενείς που ταξινομούνται στην μορφή εκείνης της νόσου με έντονη μυελική απλασία (AA-ΝΠΑ) και δεν έχουν συμβατό συγγενή δότη ή η κατάστασή τους δεν επιτρέπει την τέλεση μεταμόσχευσης μυελού έχει επιχειρηθεί η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, κυκλοσπορίνη ή συνδυασμό τους. Τα αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά, ακόμη και σε αυτούς που ανήκουν είτε στην μορφή «ΝΠΑ-ΑΑ» είτε ακόμα και στην «κλασσική ΝΠΑ»^(99, 100).

Συμπερασματικά, ανακεφαλαιώνοντας όλα τα παραπάνω δεδομένα, ο αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της ΝΠΑ φαίνεται στον Πίνακα 3. Στις μορφές με «κλασσική ΝΠΑ», «ΑΑ-ΝΠΑ» ή «ΝΠΑ με υποπλαστικό μυελό, ΝΠΑ-ΑΑ», ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τρεις μήνες και αν η νόσος χαρακτηρίζεται σαν βαριάς πρόγνωσης προχωρούμε σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού από απόλυτα HLA συμβατό συγγενή δότη ή σε χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη και κυκλοσπορίνη. Αν η νόσος δεν εμφανίζει χαρακτηρες βαριάς μορφής, ο άρρωστος λαμβάνει μόνο υποστηρικτική αγωγή και προχωρούμε σε επιθετικότερη τακτική αν η νόσος επιδεινωθεί. Τέλος η μορφή της νόσου που χαρακτηρίζεται σαν «ΑΑ με κλώνο ΝΠΑ» αντιμετωπίζεται όπως η κλασσική απλαστική αναίμια.

Πίνακας 3. Αλγόριθμος θεραπείας της ΝΠΑ.



SUMMARY

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - clinical manifestations and association with other hematological diseases.

Ch. MELETIS, E. TERPOS

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is an acquired blood disease with distinct and rather peculiar characteristics. It is certainly a serious disorder and although the anemia resulting from hemolysis and pancytopenia can be severe enough to be potentially life threatening. The frequency of serious thrombotic complications is sufficiently high to make it a major threat to the life of patients with PNH, especially when major veins in the abdomen or in the brain are involved. In addition, because of the relationship between PNH and aplastic anemia (and/or myelodysplastic, myeloproliferative and lymphoproliferative syndromes), the clinical

consequences often overlap with and may eventually coincide.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dacie JV and Lewis SM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical manifestations, hematology and nature of disease. *Sem Haematol* 1972, 5: 3.
2. Sirchia G and Lewis SM. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Clin Haematol* 1975, 4: 199.
3. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present status and future prospects. *West J Med* 1980, 132: 219.
4. Gramont A. Hemoglobinurie paroxystique nocturne. Etude clinique et biologique de 142 patients. *These Med Paris*, 1982.
5. Dacie JV and Lewis SM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical manifestations, hematology and nature of disease. *Sem Haematol* 1972, 5: 3.

6. Aksoy M, Erdem M, Dincol G. Two rare complications of chronic benzene poisoning: myeloid metaplasia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of two cases. *Blut* 1975, 30: 255.
7. Vogel SJ and Reinhard EH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria associated with infectious mononucleosis. *Blood* 1979, 54: 351.
8. Tremml G, Karadimitris A, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Learning about PNH cells from patients and from mice. *Haema* 1998, 1: 12.
9. Kruatrachue M, Wasi P, Na-Nakorn S. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Thailand with special reference to an association with aplastic anemia. *Br J Haematol* 1978, 39: 267.
10. Rosse WF and Gutterman LA. The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1970, 36, 559.
11. Leibowitz AI and Hartmann RC. The Budd-Chiari syndrome in PNH revisited. *Br J Haematol* 1981, 49: 659.
12. Rotoli B and Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Bailliere's Clin Haematol* 1989, 2: 113.
13. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995, 333: 1253.
14. Rosse WF and Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995, 86: 3277.
15. Luzzatto L and Bessler M. The dual pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cur Opin Hematol* 1996, 3: 101.
16. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. *Medicine*, 1997, 77: 63.
17. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobohaci ML et al. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood* 1995, 85: 1354.
18. Nafa k, Bessler M, Mason P et al. Factor V Leiden mutation investigated by amplification created restriction enzyme site (ACRES) in PNH patients with and without thrombosis. *Haematologica* 1996, 81: 540.
19. Zimmerman D and Bell WR. Venous thrombosis and splenic rupture in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Med* 1980, 68: 275.
20. Hartmann RC, Luther AB, Jenkins DE et al. Fulminant hepatic venous thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in PNH: Definition of a medical emergency. *Johns Hopkins Med J* 1980, 146: 247.
21. Leibowitz AI and Hartmann RC. The Budd-Chiari syndrome in PNH revisited. *Br J Haematol* 1981, 49: 659.
22. Dessypris EN, Clark DA, McKee LC et al. Increased sensitivity to complement of erythroid and myeloid progenitors in PNH. *N Engl J Med* 1983, 309: 690.
23. Birzgens HS, Hance S, Rosenklint A et al. Ultrasonic demonstration of clinical and subclinical hepatic venous thrombosis in PNH. *Br J Haematol* 1986, 64: 737.
24. Spencer JA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in pregnancy: case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1980, 87: 246.
25. Scholar PW and Bell WR. Thrombolytic therapy for inferior vena cava thrombosis in PNH. *Ann Intern Med* 1985, 103: 539.
26. McMullin MF, Hillmen P, Elder GE et al. Serum erythropoietin levels in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: implications for therapy. *Br J Haematol* 1996, 92: 815.
27. Johnson RV, Kaplan SR, Blailock Z. Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Neurology* 1970, 20: 681.
28. Clark DA, Butler SA, Braren V et al. The Kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1981, 57: 83.
29. Hartmann RC, Jenkins DE, Mc Kee LV et al: PNH. Clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. *Medecine* 1966, 45: 331.
30. Kann HE, Mengel CE, Wall RL. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria obscured by the presence of iron deficiency. *Ann Intern Med* 1967, 67: 593.
31. Craddock PR, Fehr J, Jacobs HS. Complement mediated granulocyte dysfunction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1976, 47: 931.
32. Lee GR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In *Wintrobe's Clinical Hematology*, ninth edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1993, p1232-1244.
33. Ham T. Chronic haemolytic anaemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: study of the mechanism of haemolysis in relation to acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 1937, 217: 915.
34. Jenkins DE. Diagnostic tests for PNH. *Sem Haematol* 1972, 5: 24.
35. Hartmann RC, Jenkins DE, Kerns AL. Complement fixation and hemolysis by normal serum in sucrose solution of low ionoc strenght. *Clin Res* 1960, 14: 90.
36. Goize O and Muller-Eberhard HJ. PNH lysis initiated by the C3 activator system. *N Engl J Med* 1972, 286: 180.

37. Lewis SM, Gammaticos P, Dacie JV. Lysis by anti I in dyserythropoietic anemia: role of increased uptake of antibody. *Br J Haematol* 1970, 18: 465.
38. Rose WF and Dacie JV. Immune lysis of normal and PNH red cells to lysis by complement and specific antibody. *J Clin Invest* 1966, 45: 736.
39. Plesner T, Hansen NE, Carlsen K. Estimation of PI-bound proteins on blood cells of PNH patients by quantitative flow cytometry. *Br J Haematol* 1990, 75: 585.
40. Van Der Schoot CE, Huizinga TWJ, Van't Veer-Korthof ET. Deficiency of glycosyl-phosphatidylinositol-linked membrane glycoproteins of leucocytes in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, description of a new diagnosis cytofluorometric assay. *Blood* 1990, 76: 1853.
41. Kunstling TR and Rosse WF. Erythrocyte acetylcholinesterase deficiency in PNH. A comparison of the complement sensitive and insensitive populations. *Blood* 1969, 33: 607.
42. Dockler ME and Morrisson M. PNH erythrocytes are of two distinct types: positive or negative for acetylcholinesterase. *Blood* 1986, 67: 540.
43. Meletis J, Michali E, Samarkos M et al. Detection of "PNH red cell" populations in hematological disorders using the sephacryl gel test micro typing system. *Leuk Lymphoma* 1998, 28: 177.
44. Terpos E, Michali E, Samarkos M. et al. "PNH-like" red cell populations in acute leukemia and myeloproliferative syndromes. *Br J Haematol* 1998, 102: P-1228.
45. Terpos E, Michali E, Samarkos M et al. "PNH-like" red cell populations in patients with anemia of different etiology. *Vox Sang* 1998, 74 (Suppl. 1): P-1434.
46. Terpos E, Michali E, Samarkos M et al. Detection of PNH red cell populations in acute leukaemia, lymphoproliferative syndromes and solid tumors using the sephacryl gel test microtyping system. *Proc. 8th Intern Congr on Anticancer treatment Paris, 1998, P-159.*
47. Τέρπος Ε, Μιχάλη Ε, Σαμάρκος Μ και συν. Πληθυσμοί ερυθροκυττάρων τύπου νυκτερινής παροξυσμικής αιμοσφαιρινουρίας σε λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα, οξεία λευχαιμία και νεοπλάσματα. *Πρακτ. 24ου Πανελλην. Ιατρικ. Συνεδρ. σελ. 5, 1998.*
48. Τέρπος Ε, Σαμάρκος Μ, Μιχάλη Ε. και συν. Φαινότυπος ερυθρών αιμοσφαιρίων τύπου νυκτερινής παροξυσμικής αιμοσφαιρινουρίας σε ασθενείς με απλαστική αναιμία και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. *Haema* 1988, 1 (Suppl 1): 231.
49. Socie G, Mary JY, de Gramont A et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet* 1996, 348: 573.
50. Almquist A, Holin J, Wahlin A. Response to busulphan treatment of PNH and myelofibrosis in one and the same patient. *Acta Med Scand* 1981, 209: 133.
51. Omura GA. Coexistence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1981, 11: 439.
52. Krause JR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and acute non-lymphocytic leukemia. A report of three cases exhibiting different cytologic types. *Cancer* 1983, 51: 2078.
53. Spencer JA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in pregnancy: case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1980, 87: 246.
54. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A et al. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1988, 69: 413.
55. Marsh JCW and Geary CG. Is aplastic anaemia a pre-leukemic disorder? *Br J Haematol* 1991, 77: 447.
56. Josten KM, Tooze JA, Borthwick-Clarke C et al. Acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Studies of clonality. Blood* 1991, 78: 3162.
57. Young NS. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's Riddle, restarted. *Blood* 1992, 79: 1385.
58. De Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A et al. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globuline. Severe Aplastic Anaemia Working Party of European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 1989, 73: 121.
59. Shrezenmeier H, Hertenstein B, Wagner B, Raghavachar A, Heimpel H. A pathogenetic link between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is suggested by a high frequency of aplastic anemia patients with a deficiency of phosphatidylinositol glycan anchored proteins. *Exp Hematol* 1995, 23: 81-87.
60. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobohaci ML et al. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood* 1995, 85: 1354.
61. Nagarajan S, Brodsky RA, Young NS, Medof ME. Genetic defects underlying paroxysmal nocturnal hemoglobinuria that arises out of aplastic anemia. *Blood* 1995, 86: 4656.
62. Rosse WF. Hematopoiesis and the defect in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest* 1997, 100: 953.

63. Dunn DE, Nagarajan S, Devetten M et al. The knock-out model of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pig-a (-) hematopoiesis is reconstituted following intercellular transfer of GPI-anchored proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93: 7938.
64. Horikawa K, Nakakuma H, Kawaguchi T et al. Apoptosis resistance of blood cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1997, 90: 2716.
65. Nagakura S, Kawaguchi T, Fujimoto K et al. Sequential development of myelodysplasia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in a patient with preceding aplastic anemia. *Intern J Hematol* 1997, 65: 187.
66. Aul C, Gattermann N, Schneide W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk and Lymphoma* 1995, 16: 247.
67. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al and The French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br J Haematol* 1982, 51: 189.
68. Noel P, Tefferi A, Pierre RV et al. Karyotypic analysis in primary myelodysplastic syndrome. *Blood Reviews* 1993, 7: 10.
69. Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y et al. Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan. *Leukemia* 1993, 7: 499.
70. Hirai H, Kobayashi Y, Mano H et al. A point mutation at codon 13 of the N-ras oncogene in myelodysplastic syndrome. *Nature* 1987, 327: 430.
71. Russell M, List A, Greenberg P et al. Expression of EVI1 in myelodysplastic syndromes and other hematologic malignancies without 3q26 translocations. *Blood* 1994, 84: 1243.
72. Harada H, Kondo T, Ogawa S et al. Accelerated exon skipping of IRF-1 mRNA in human myelodysplasia/leukemia; a possible mechanism of tumor suppressor inactivation. *Oncogene* 1994, 9: 3313.
73. Kaneko H, Misawa S, Horiike S et al. TP53 mutations emerge at early phase of myelodysplastic syndrome and are associated with complex chromosomal abnormalities. *Blood* 1995, 85: 2189.
74. Longo L, Bessler M, Beris P et al. Myelodysplasia in a patient with pre-existing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clonal disease originating from within a clonal disease. *Br J Haematol* 1994, 87: 401.
75. Van Kamp H, Smit JW, van den Berg E et al. Myelodysplasia following paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: evidence for the emergence of a separate clone. *Br J Haematol* 1994, 87: 399.
76. Iwanaga M, Furukawa K, Amenomori T et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998, 102: 465.
77. Kawano F, Chosa M, Matsuoka M et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: termination in acute monocytic leukemia and reappearance after chemotherapy with N4-palmitoyl-1-beta-D-arabinofuranosylcytosine (PL-AC) and vincristine. *Jpn J Clin Oncol* 1987, 17: 123.
78. Seya T, Tejima H, Fukuda H et al. Acute promyelocytic leukemia with CD59 deficiency. *Leuk Res* 1993, 17: 895.
79. Shichishima T, Terasawa T, Hashimoto C et al. Discordant and heterogeneous expression of GPI-anchored membrane proteins on leukemic cells in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1993, 81: 1855.
80. Stafford HA, Nagarajan S, Weinberg JB, Medof ME. PIG-A, DAF and proto-oncogene expression in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria-associated acute myelogenous leukaemia blasts. *Br J Haematol* 1995, 89: 72.
81. Hara T, Kojima A, Fukuda H et al. Levels of complement regulatory proteins, CD35 (CR1), CD46 (MCP) and CD55 (DAF) in human haematological malignancies. *Br J Haematol* 1992, 82: 368.
82. Nakahata J, Takahashi M, Fuse I et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with myelofibrosis: progression to acute myeloblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1993, 12: 137.
83. Graham DL and Gastineau DA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a marker for clonal myelopathy. *Am J Med* 1992, 93: 671.
84. Murray EW and Robbins SM. Antibody cross-linking of the glycosylphosphatidylinositol-linked protein CD59 on hematopoietic cells induces signaling pathways resembling activation by complement. *J Biol Chem* 1998, 273: 2527.
85. Ligorsky RD, Schaffner S, Oliver J et al. Unusual association between non-Hodgkin's malignant lymphoma and a PNH-like defect in the red cell. *Am J Med* 1994, 96: 395.
86. Omura GA. Coexistence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1981, 11: 439.
87. Hertenstein B, Wagner B, Bunjes D et al. Emergence of CD52-, phosphatidylinositolglycan-anchor-deficient T lymphocytes after in vivo application of Campath-1H for refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1995, 86: 1487.
88. McMullin MF, Hillmen P, Jackson J et al. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in par-

- oxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Intern Med* 1994, 235: 85.
89. Sloand EM, Maciejewski JP, Dunn D et al. Correction of the PNH defect by GPI-anchored protein transfer. *Blood* 1998, 92: 4439.
90. Ware RE, Rosse WF, Hall SE. Immunophenotypic analysis of reticulocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995, 86: 1586.
91. Shichishima T, Saitoh Y, Noji H et al. In vivo effects of various therapies on complement-sensitive erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 1996, 63: 291.
92. Bourantas K. High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids for treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Haematol* 1994, 91: 62.
93. Astori C, Bonfichi M, Pagnucco G et al. Treatment with recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: evaluation of membrane proteins CD55 and CD59 with cytofluorometric assay. *Br J Haematol* 1997, 97: 586.
94. Nakakuma H, Nagakura S, Kawaguchi T et al. Markedly high plasma erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor levels in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 1997, 66: 451.
95. Scholar PW and Bell WR. Thrombolytic therapy for inferior vena cava thrombosis in PNH. *Ann Intern Med* 1985, 103: 539.
96. Takeshita A, Ohnishi K, Ohno R. Vincristine treatment of severe thrombocytopenia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Intern Med* 1996, 125: 424.
97. Graham ML, Rosse WF, Halperin EC et al. Resolution of Budd-Chiari syndrome following bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1996, 92: 707.
98. Szer J, Deeg HJ, Witherspoon ROP et al. Long term survival after marrow transplantation for PNH with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1974, 125: 599.
99. Paquette RL, Yoshimura R, Veish C et al. Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1997, 96: 92.
100. Stoppa AM, Vey N, Sainty D et al. Correction of aplastic anaemia complicating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: absence of eradication of the PNH clone and dependence of response on cyclosporin A administration. *Br J Haematol* 1996, 93: 42.