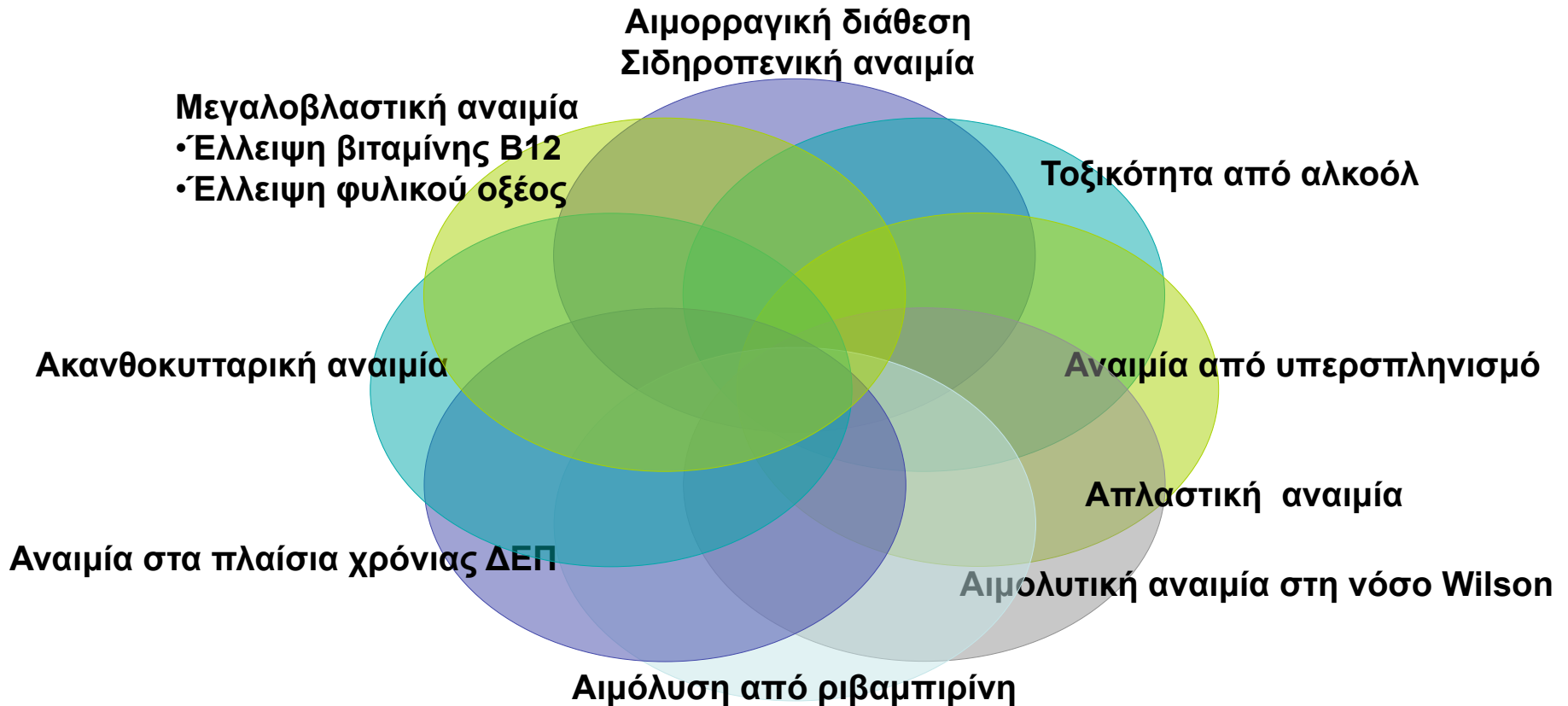


ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΗΠΑΤΟΠΑΘΗ: ΑΝΑΙΜΙΑ-ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

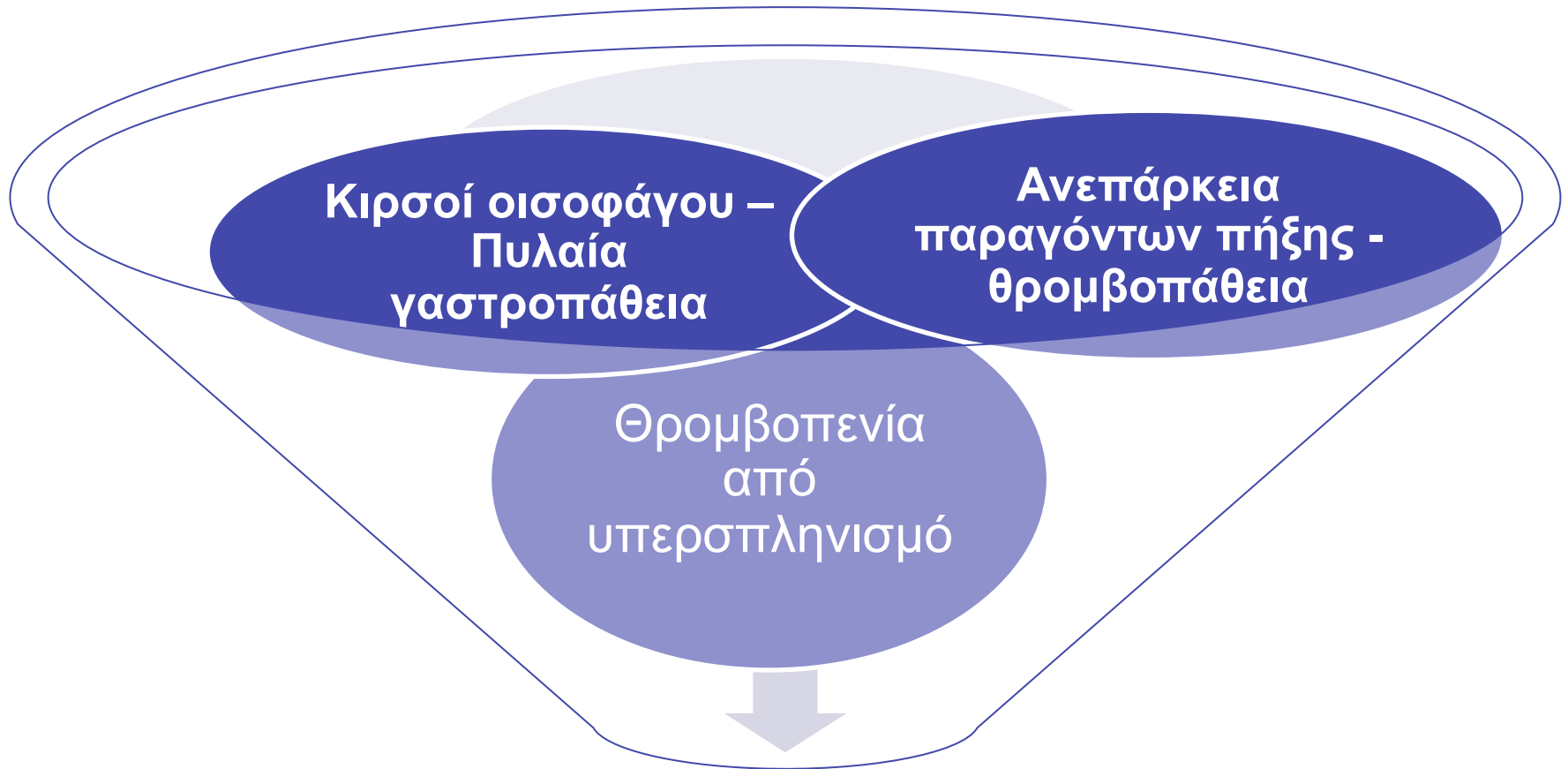
Θεώνη Κανελλοπούλου
Αιματολόγος
Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

23 Σεπτεμβρίου 2017

Η ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΤΟΝ ΗΠΑΤΟΠΑΘΗ ΕΙΝΑΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ



ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ



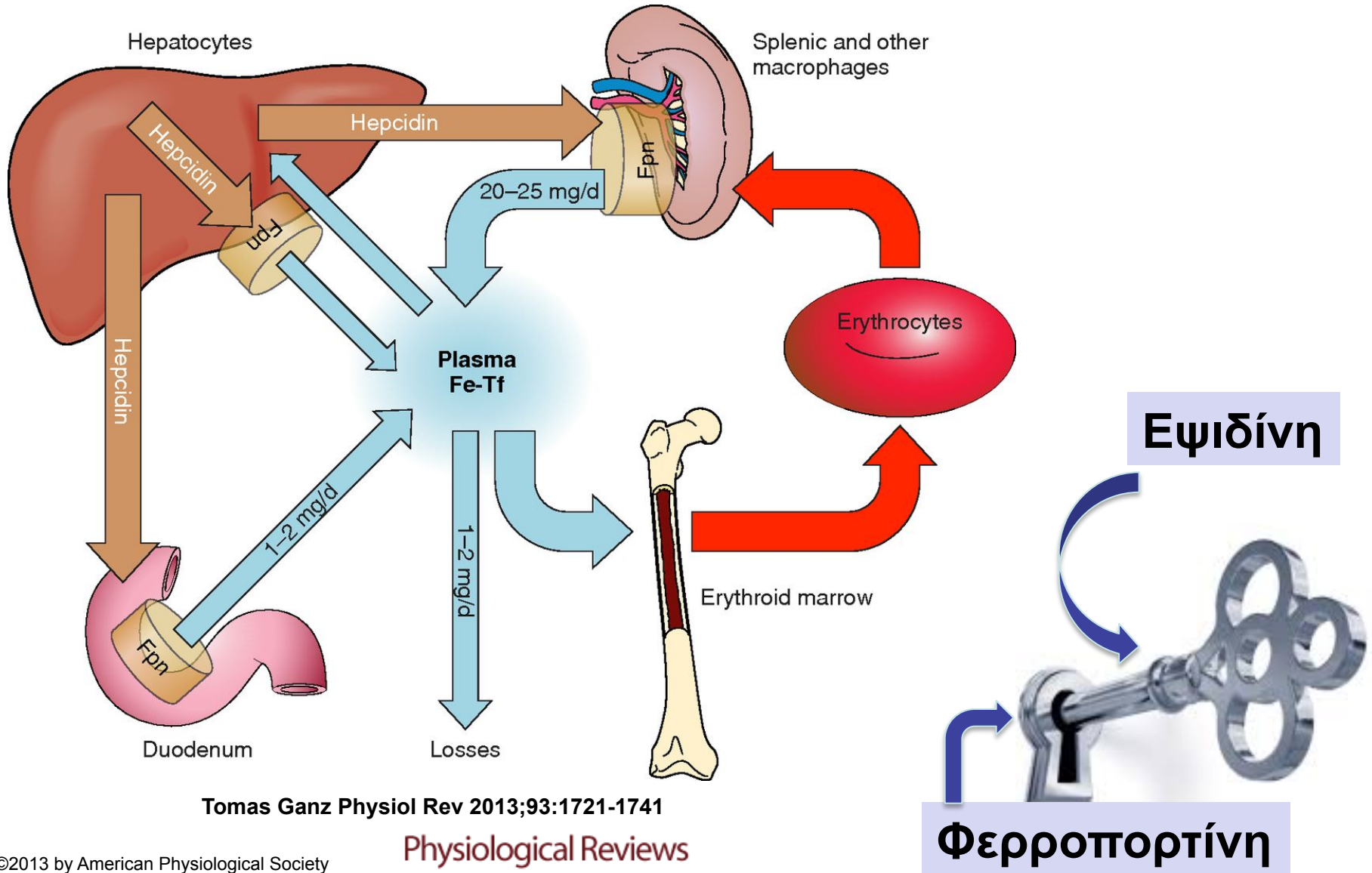
Αιμορραγική διάθεση

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

Χαμηλά επίπεδα εψιδίνης

- Θετική συσχέτιση με υψηλούς δείκτες φλεγμονής (βιοχημικούς - ιστολογικούς) στη χρόνια ηπατίτιδα C
Tsochatzis E et al. J Viral Hepat. 2010
- Συσχέτιση με προχωρημένη νόσο στη χρόνια ηπατίτιδα B
Wang G et al. Sci Rep. 2016
- Χειρότερη επιβίωση σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση – μεγαλύτερος κίνδυνος για ηπατοκυτταρικό Ca και θνητότητα
Nahon P et al. Liver Int. 2016
- Εψιδίνη: Φερριτίνη ↓ όσο πιο προχωρημένη η ηπατική νόσος
Tan TC et al. Liver Int. 2012

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΨΙΔΙΝΗΣ



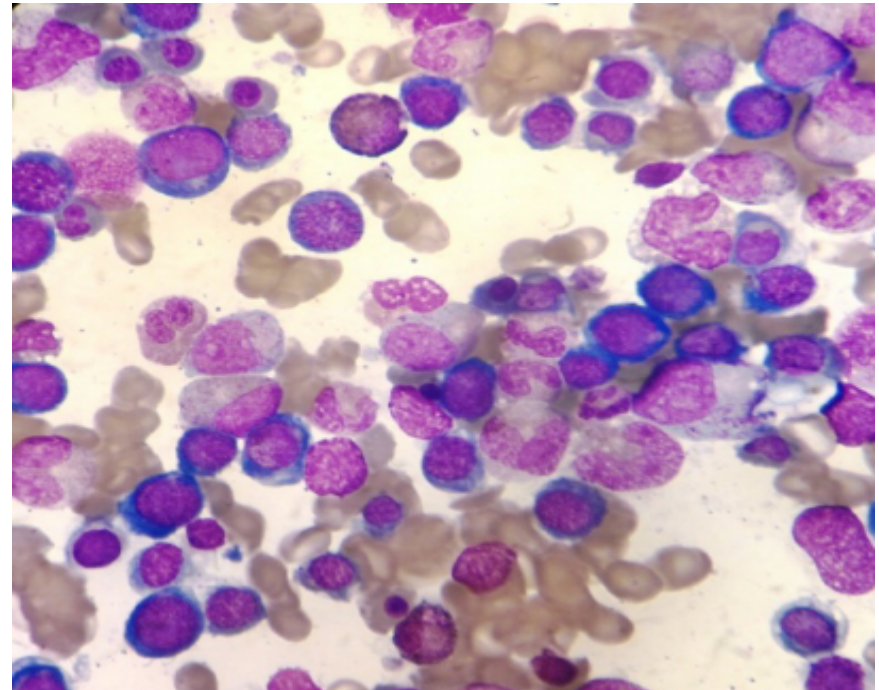
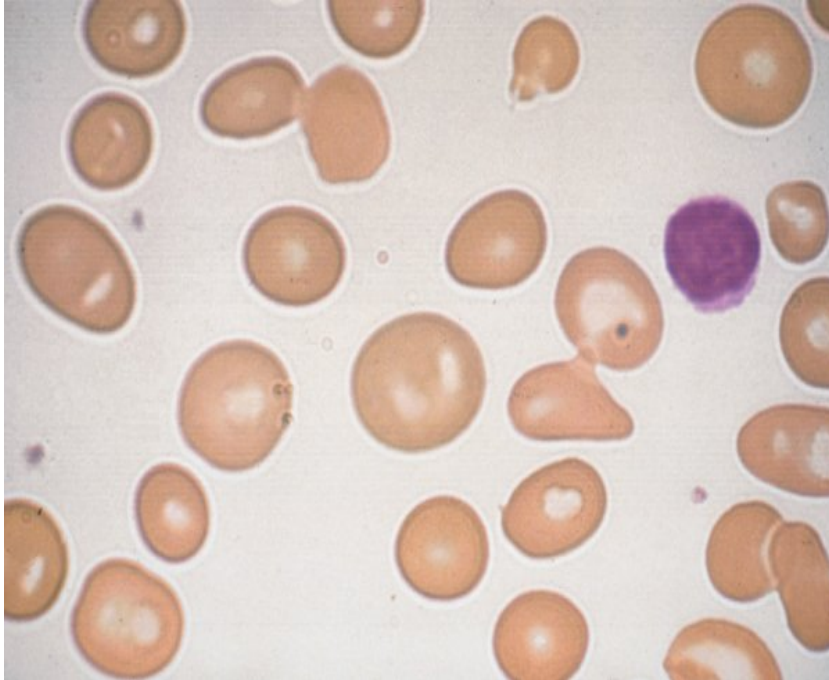
Tomas Ganz *Physiol Rev* 2013;93:1721-1741

Physiological Reviews

ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- “Anti-anemic substances” στο ήπαρ
- Μεγαλοβλαστοειδής ερυθροποίηση σε χρόνια ηπατική νόσο

Movitt EL, Blood 1950



ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΑΛΚΟΟΛ

- **Άμεση** μυελοτοξικότητα
 - Διαταραχή στις πρόδρομες μορφές που δεν ωριμάζουν λειτουργικά -Πρόωρη καταστροφή
 - Σιδηροβλαστική αναιμία
- **Έμμεση**
 - κακή διατροφή
 - Κυρίως **έλλειψη βιταμινών Β και φυλικού οξέος**

Ballard HS. Alcohol Health Res World. 1997

ΥΠΕΡΣΠΛΗΝΙΣΜΟΣ

- **Περιφερικές κυτταροπενίες**

1. Αναιμία



ανάγκη για μεταγγίσεις

2. Θρομβοπενία



αιμορραγική διάθεση

3. Ουδετεροπενία



λοιμώξεις

- Κοιλιακό άλγος –
- «Αίσθημα πληρότητας»



ΕΧΕΙ ΘΕΣΗ Η ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ;;;

- Στο 79.2% οι κυτταρικές σειρές επανήλθαν στο φυσιολογικό / στο 15.9% σχετική αύξηση
- Ο υπερσπληνισμός αφορά την κύρια αιτία των κυτταροπενιών

183
ασθενείς

Lv Y et al. Exp Biol Med (Maywood). 2017

- Το 70% είχαν μετεγχειρητικές επιπλοκές
 - λοιμώξεις
 - 2 ασθενείς διαδερμική παροχέτευση
 - 1 ενδοκοιλιακή αιμορραγία (επανεγχείρηση)
- Στατιστικά σημαντική βελτίωση αιμοπεταλίων και λευκών
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
 - όχι αιμορραγίες, ανάγκη για μεταγγίσεις
- Βελτίωση Child Score

33
ασθενείς

Kedia S, et al. Ann Hepatol. 2012

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

- Απλαστική αναιμία
- Φαρμακευτική τοξικότητα

~~PegIFN~~

RBV

DAACs ?

ΑΙΜΟΛΥΣΗ ΑΠΟ ΡΙΜΠΑΒΙΡΙΝΗ

Ενεργοποίηση της διαμεμβρανικής μεταφοράς



Συσσώρευση της RBV στα ερυθρά



Παρεμπόδιση του ενεργειακού μεταβολισμού -
Οξειδωτικού τύπου βλάβη της μεμβράνης



Αιμόλυση

ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ WILSON

- 10-15% των ασθενών
- Coombs (-) αιμολυτική αναιμία
- **Αποτέλεσμα οξειδωτικού stress στα ερυθρά λόγω υψηλής συγκέντρωσης χαλκού**

Grudeva-Popova JG et al. Folia Med (Plovdiv). 2000

- Η αιμολυτική αναιμία συχνά υφίεται και σπανίως μπορεί να επανέλθει

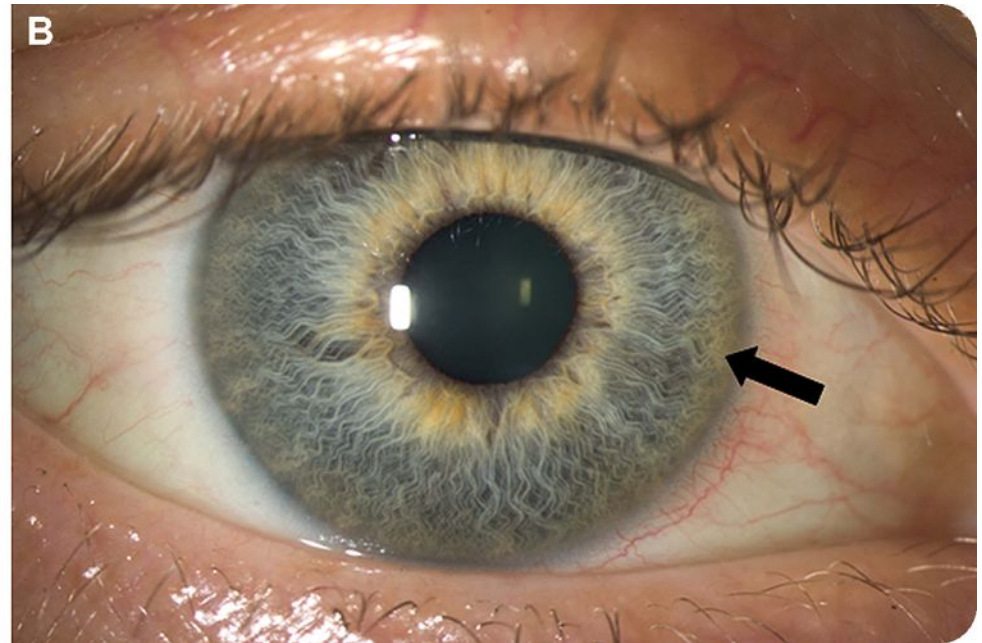
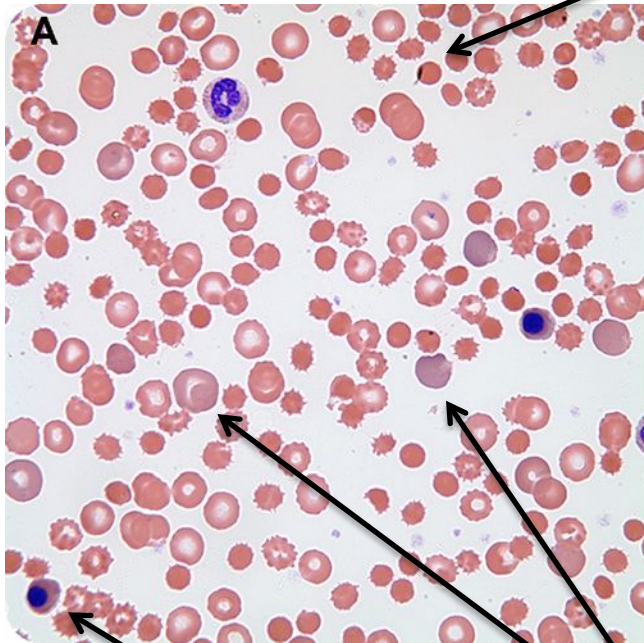
Sharma S et al. Indian J Hematol Blood Transfus. 2010

- Σπανίως η πρωτοδιάγνωση γίνεται μετά από εκδήλωση σοβαρής αιμολυτικής αναιμίας

Roche-Sicot J et al Ann Intern Med. 1977

A 37-year-old woman with no previous medical problems noted malaise, jaundice, and dark urine that rapidly progressed to severe liver failure.

Μικροσφαιροκύτταρα



Εμπύρηνο ερυθρό

Πολυχρωματόφιλα

Michael H. Rosove, and Neeharika Srivastava *Blood*
2012;120:3171

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ZIEVE

This Week's Citation Classic

CC/NUMBER 39
SEPTEMBER 26, 1983

Zieve L. Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis.

***Ann. Intern. Med.* 48:471-96, 1958.**

[Dept. Med. and Radioisotope Serv., Veterans Admin. Hosp., and Univ. Minnesota, Minneapolis, MN]

Σε ασθενείς με κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης...

- **Αιμολυτική αναιμία**
- **Ίκτερος**
- **Υπερλιπιδαιμία**



Κοιλιακό άλγος

Zieve's Syndrome - A Potential Surgical Pitfall?

Lt Col R Pilcher

BSc, FDS, LMSSA, RADC*

House Officer in Surgery

Dr RG Underwood

MB, ChB

Senior House Officer in Surgery

Capt HR Smith

MRCP, RAMC

Senior House Officer in Medicine

Cambridge Military Hospital, Aldershot, Hants. GU11 2AN.

SUMMARY: Zieve's syndrome consists of transient haemolytic anaemic, jaundice, hyperlipidaemia and alcohol-induced liver disease. It is rare with less than 75 cases reported in a Medicine literature search from 1966. It can present acutely with abdominal pain.

CASE REPORT

Hyperbilirubinaemia and haemolytic anaemia in acute alcoholic hepatitis: there's oil in them thar veins

Salman Hashmi, Michael G Allison, Michael T McCurdy, Robert M Reed



Figure 1 The patient was severely jaundiced and icteric.

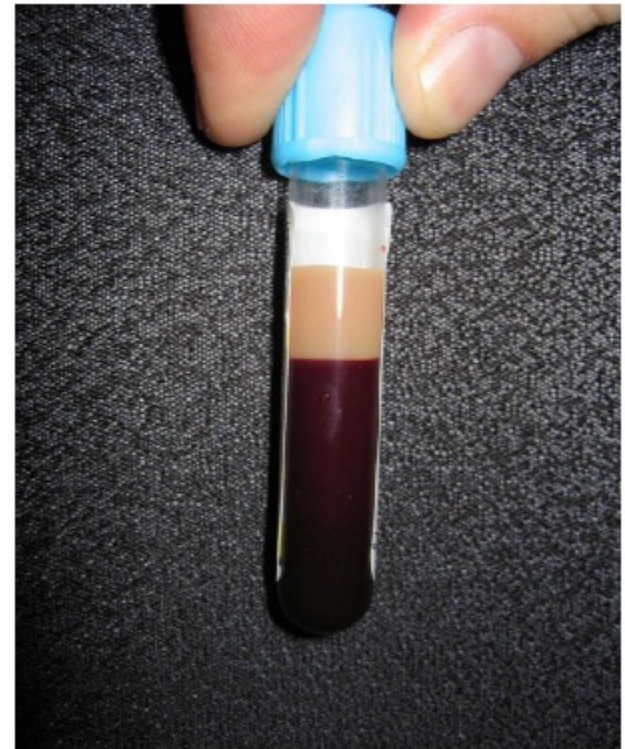
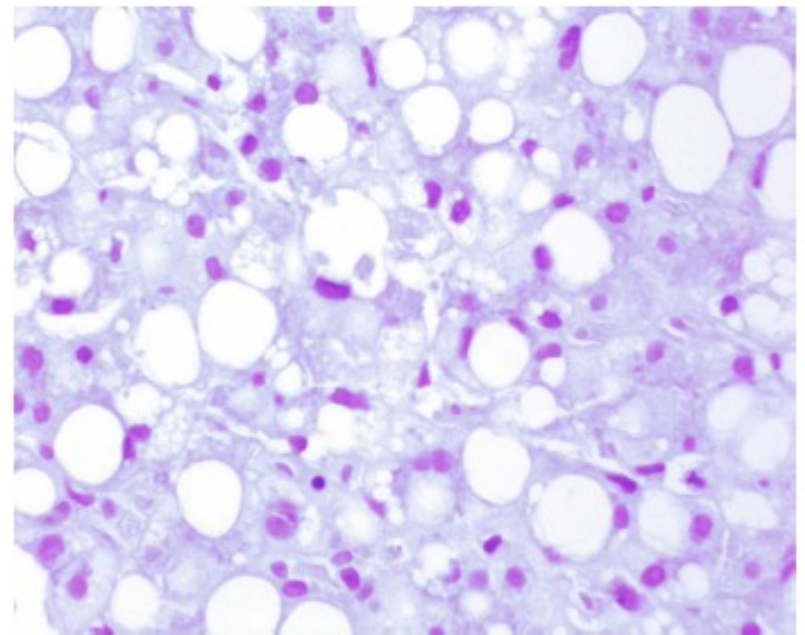


Figure 2 Blood sample demonstrating lipaemia.

Table 1 Laboratory data

	Reference range	Admission
Leucocyte count (per μL)	4500–11 000	18 800
Haemoglobin (g/dL)	11.5–15.5	10.6
Reticulocyte count (%)	0.5–1.5	8.1
Platelet count ($/\mu\text{L}$)	150 000–400 000	28 000
Haptoglobin (mg/dL)	36–195	<10
Iron ($\mu\text{g/dL}$)	60–170	139
Total iron binding capacity ($\mu\text{g/dL}$)	240–450	167
Ferritin (ng/mL)	12–150	5737
Peripheral blood smear		Left shift; no schistocytes
Total protein (g/dL)	6.0–8.5	5.2
Albumin (g/dL)	3.2–5.0	1.5
Total bilirubin (mg/dL)	0–1.3	38
Direct bilirubin (mg/dL)	0–0.3	26
Alkaline phosphatase (IU/L)	20–125	480
Aspartate aminotransferase (IU/L)	0–42	217
Alanine aminotransferase (IU/L)	0–48	63
Creatinine (mg/dL)	0.4–1.0	1.8
Creatine clearance (mL/min)	87–107	41.7
Thyroid stimulating hormone ($\mu\text{IU/mL}$)	0.4–4	13.9
Cholesterol (mg/dL)		309
Triglycerides (mg/dL)		578
High-density lipoproteins (mg/dL)		24
Low-density lipoproteins (mg/dL)		152

**Figure 3** Liver biopsy demonstrating marked steatosis (H&E staining).

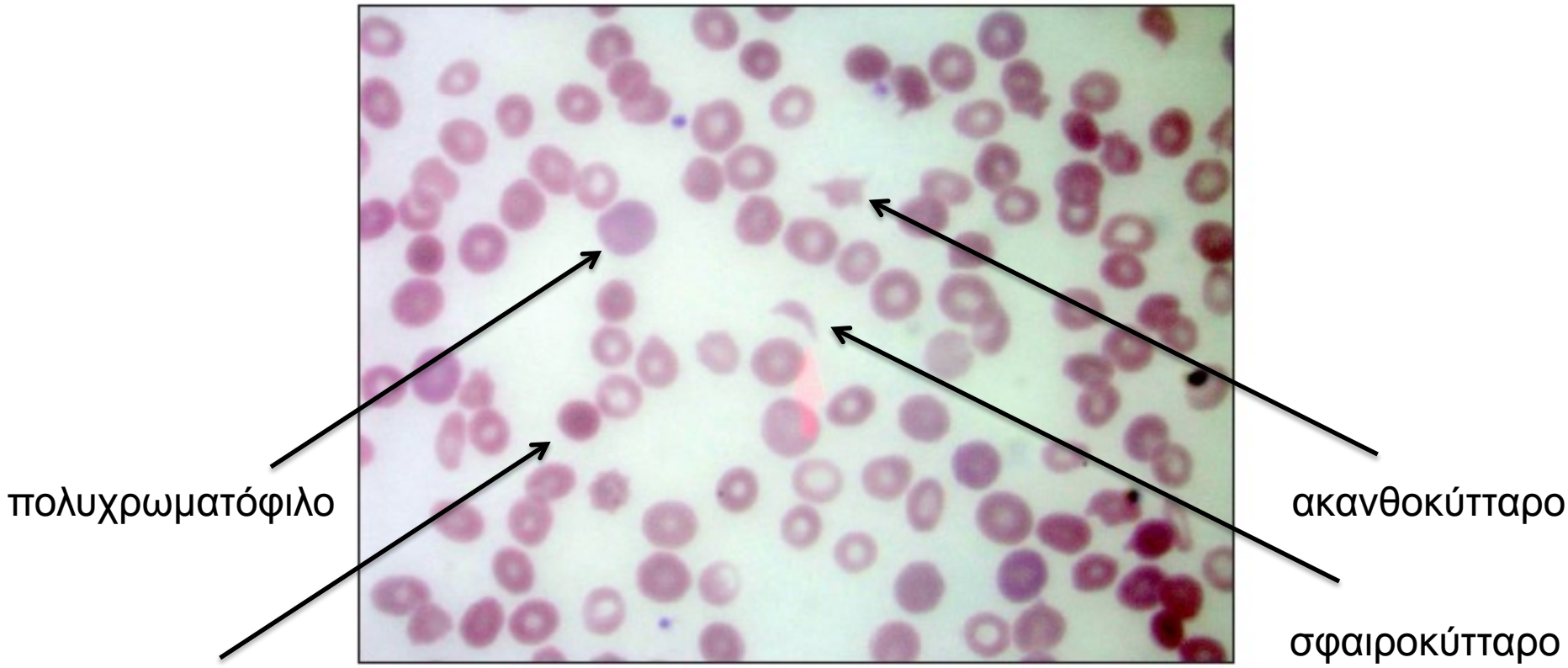


Figure 1. Peripheral smear from patient showing schistocytes and spur cells.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Συντηρητική θεραπεία
- **Αποχή από το αλκοόλ**
- Σε 4-6 εβδομάδες υπάρχει κλινική βελτίωση
- Σε ένα χρόνο follow-up πλήρης αποκατάσταση του συνδρόμου

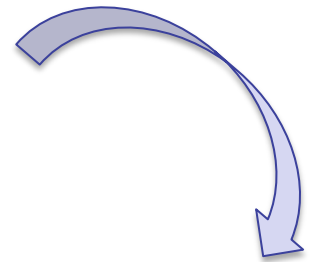
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

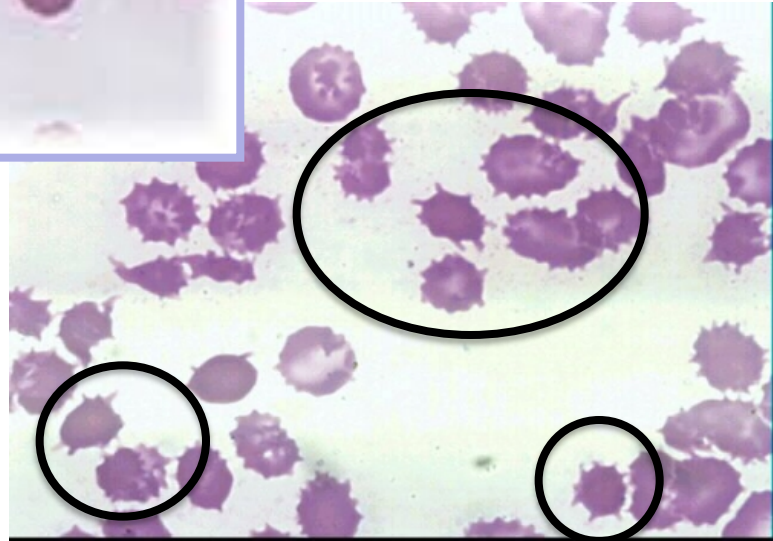
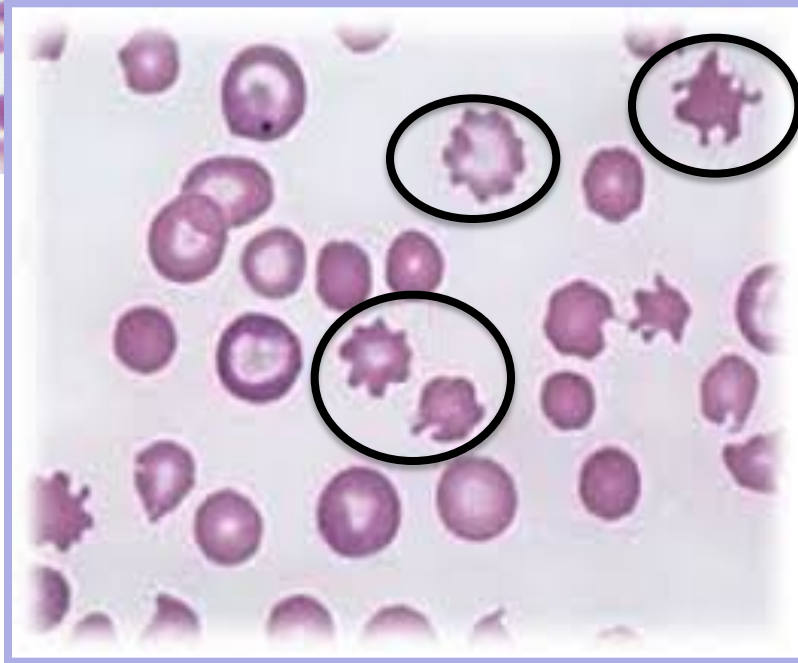
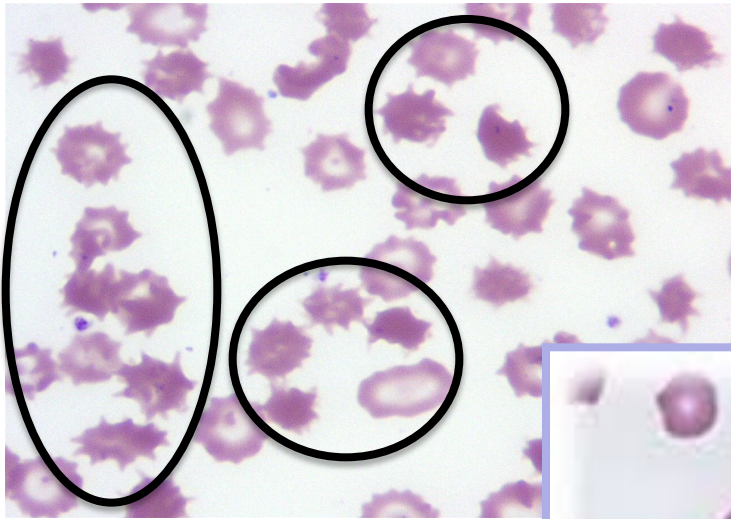
Διαχωρισμός γηραιότερων από νεαρά
ερυθροκύτταρα με φυγοκέντρωση έδειξε ότι τα
γηραιότερα κύτταρα είχαν αστάθεια της
πυρρικής κινάσης που οδηγούσε σε διαταραχή
του μεταβολισμού

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

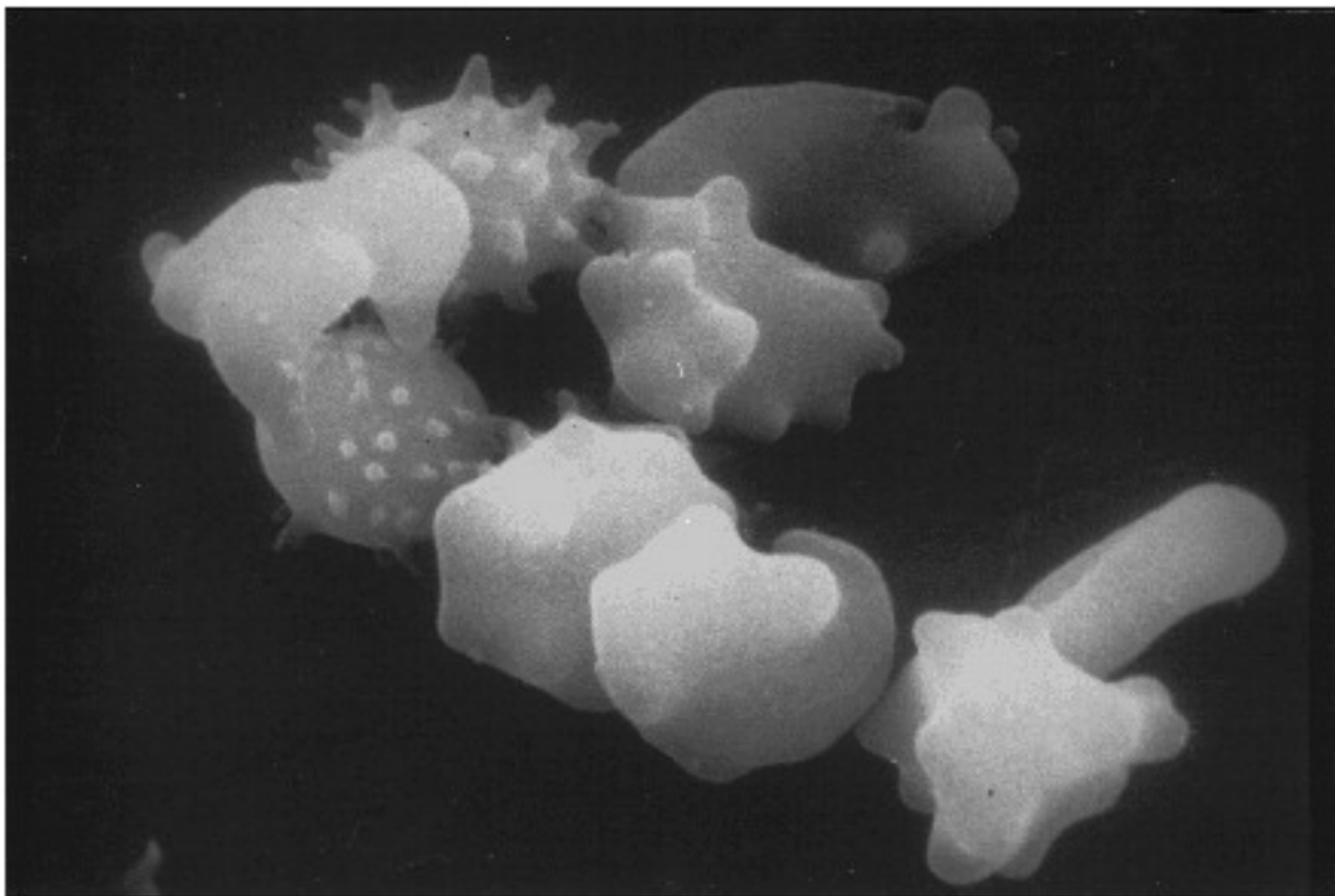
- Αλλαγές στη στιβάδα λιπιδίων
 - Αύξηση χοληστερόλης και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων
 - Ανεπάρκεια βιταμίνης E από κατάχρηση αλκοόλ
- ↓
- Οξείδωση της ελαττωμένης γλουταθειόνης των ερυθρών
 - Αστάθεια του ενζύμου
- ↓
- Ελαττωματικός μεταβολισμός ερυθροκυττάρων
 - Ελάττωση ATP – αύξηση 2.3 DPG
- ↓
- Ανεπάρκεια πυρουβικής κινάσης
 - Μεταλλαγές στον έλεγχο της πυρουβικής κινάσης

ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ – ΑΝΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ «ΣΠΙΡΟΥΝΙΑ»





Spur Cells



SPUR-CELL ANEMIA*

Hemolytic Anemia with Red Cells Resembling Acanthocytes in Alcoholic Cirrhosis

JEANNE ALLEN SMITH, M.D.,† EDMUND T. LONERGAN, M.D.,‡ AND KENNETH STERLING, M.D.§

NEW YORK CITY

THE syndrome in the case presented below has been designated "spur-cell anemia" because of the curious projections from the surfaces of the red blood cells. These bizarre erythrocytes were associated with intense hemolytic anemia in a young man with hepatic cirrhosis.

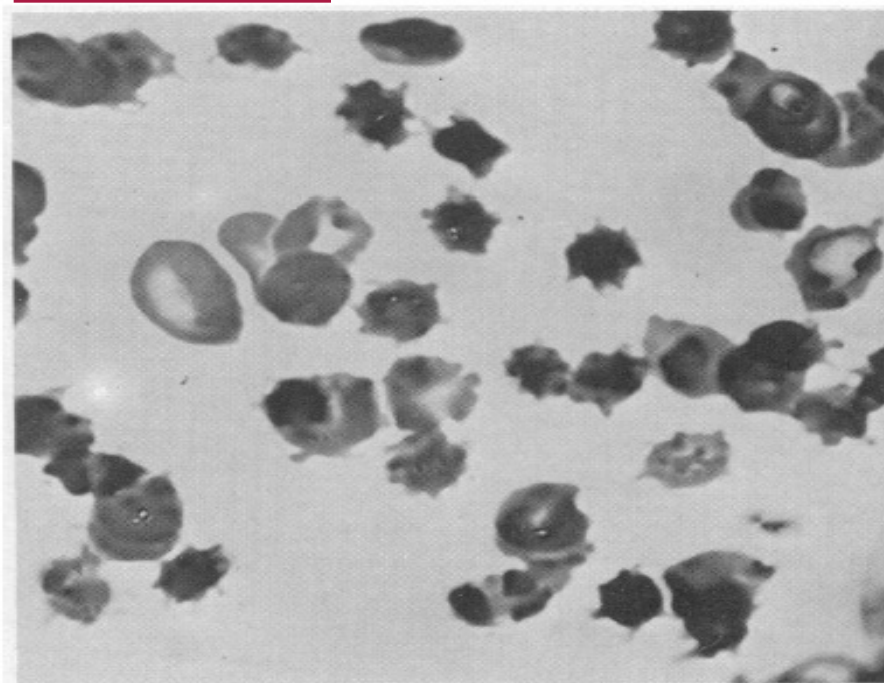


FIGURE 1. Smear, Showing Spur Cells (Wright's Stain).

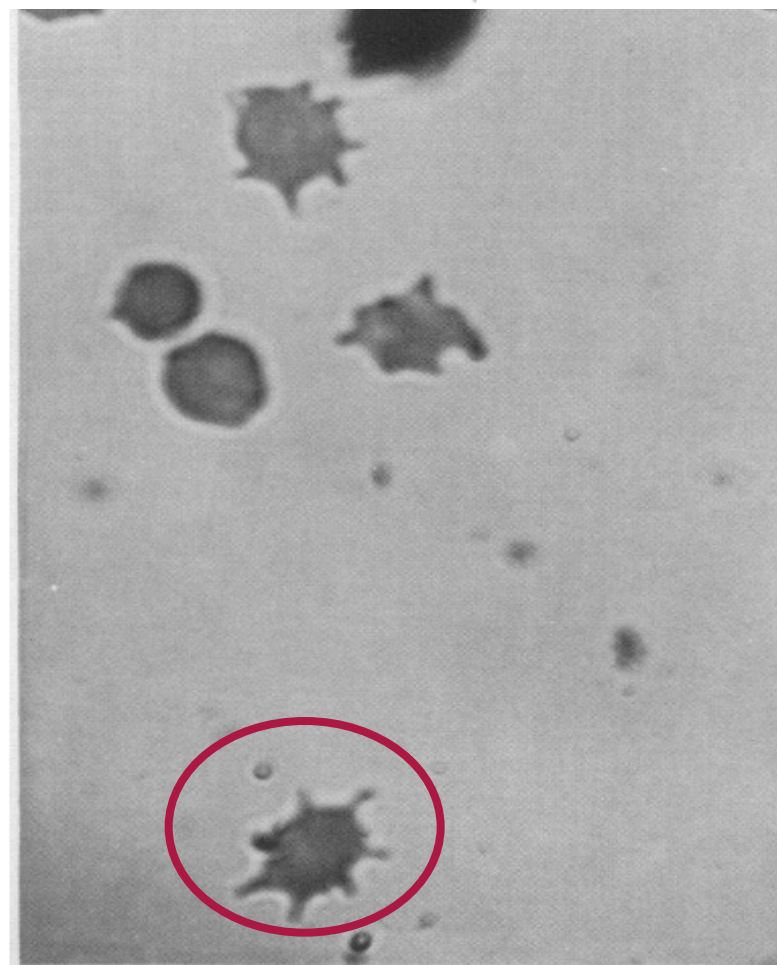


FIGURE 2. Higher Magnification of Spur Cells on a Dry Smear.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- **Αβηταλιποπρωτεΐναιμία**
- **Νευροακανθοκυττάρωση**
 - chorea-acanthocytosis syndrome
 - X-linked McLeod phenotype



Bassen Blood 1950, Kornzweig Arch Ophth 1957

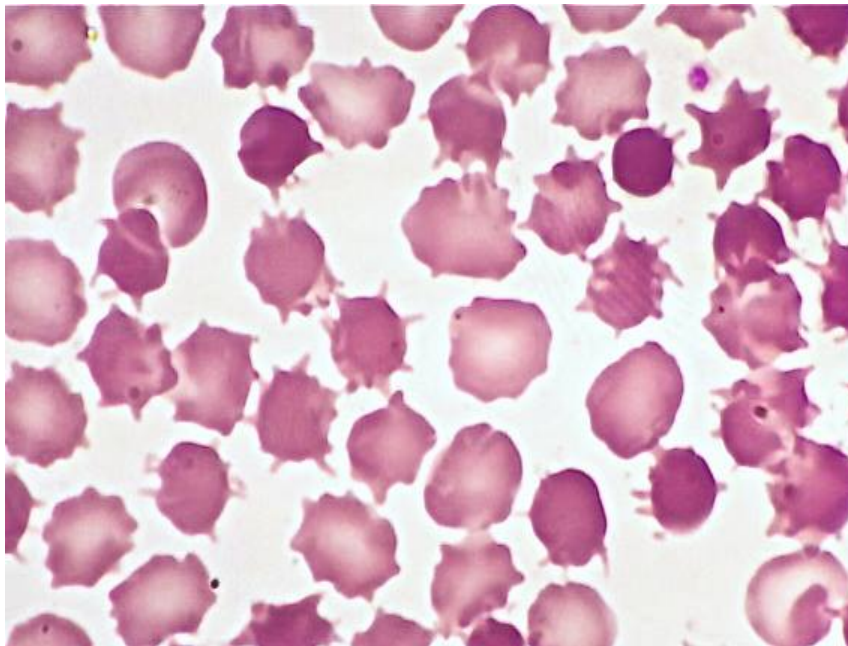
- **Σύνδρομο Zieve**

Zieve Ann. Int. Med. 1958

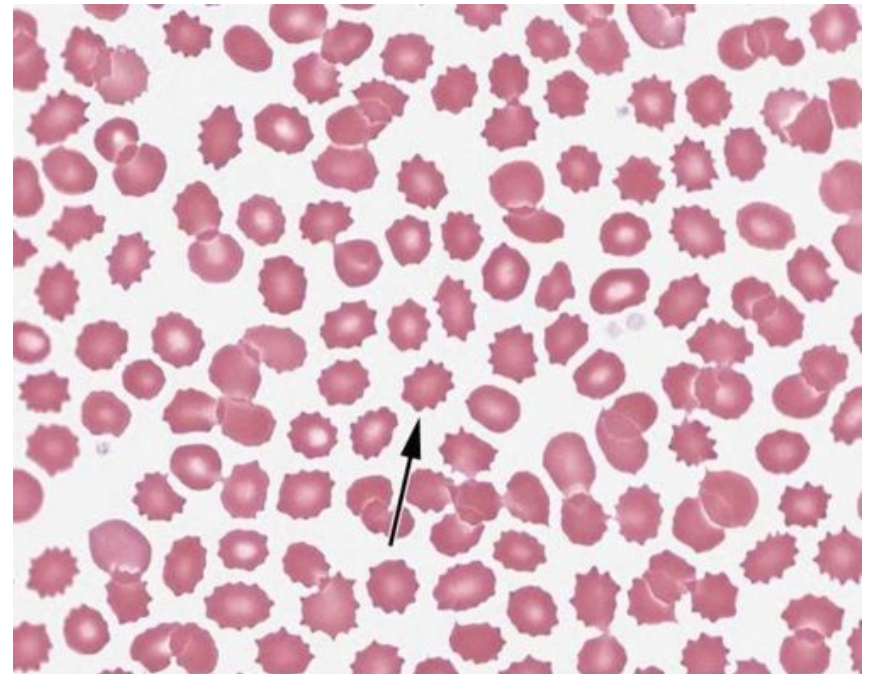
- **Burr-cells (εχिनोकύτταρα)**

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΑ



ΕΧΙΝΟΚΥΤΤΑΡΑ



Spur cells

vs

Burr cells

Acanthocytes

VS

Spur cells

**“ACANTHOCYTOGENESIS” – OR HOW THE
RED CELL WON ITS SPURS**

- **Καμία μορφολογική διαφορά**

- **Διαφέρουν**

- *Στην παθογένεια*

- *Στη σύνθεση της μεμβράνης*

- *Στο βαθμό αιμόλυσης*

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ


Διαταραχή στο μεταβολισμό των λιπιδίων πλάσματος



Συσσώρευση της χοληστερόλης στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη



Διαταραχή χοληστερόλης: πρωτεΐνες και χοληστερόλης: φωσφολιπίδια

- Μειωμένη ρευστότητα και παραμορφωσιμότητα
- Η ωσμωτική αντίσταση είναι φυσιολογική ή  !!!

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- Ο ρόλος του σπληνός
 - Τα ακανθοκύτταρα παγιδεύονται στο σπλήνα
 - Η κύρια αιτία αιμόλυσης
- Μετά από σπληνεκτομή
 - Ο υψηλός λόγος χοληστερόλης:φωσφολιπίδια παραμένει και μετά από σπληνεκτομή
 - Η ωσμωτική αντίσταση αυξάνεται όπως αναμένεται σε ερυθρά με αυξημένα λιπίδια μεμβράνης

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1. Hb < 10 g/dL
2. Αιμόλυση
3. Ακανθοκύτταρα > 5%
4. Αποκλεισμός άλλων αίτιων αναιμίας

ΕΠΙΠΤΩΣΗ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ



- 13% των ασθενών με κίρρωση Child-Pugh C
- Μέση επιβίωση 35 ημέρες

339
ασθενείς

Sousa et al. Hepatology [Abstract]

- 16.7% των ασθενών
-  Hb,  ολ.χολ/εμ.,  ΔΕΚ,  INR $p < .001$

54
ασθενείς

- Πιο προχωρημένη ηπατική νόσος (CPT, MELD $p < .001$)
-  $\geq 5\%$ vs  1-4% πιο σοβαρή ηπατική νόσο (CPT $p = .004$, MELD $p = .003$)

- Επιβίωση < 3μήνες (25 ημέρες)
- **Χειρότερη επιβίωση εάν $\geq 5\%$ vs 1-4% ($p = .014$).**

Vassiliadis et al. Hepatol Res 2010

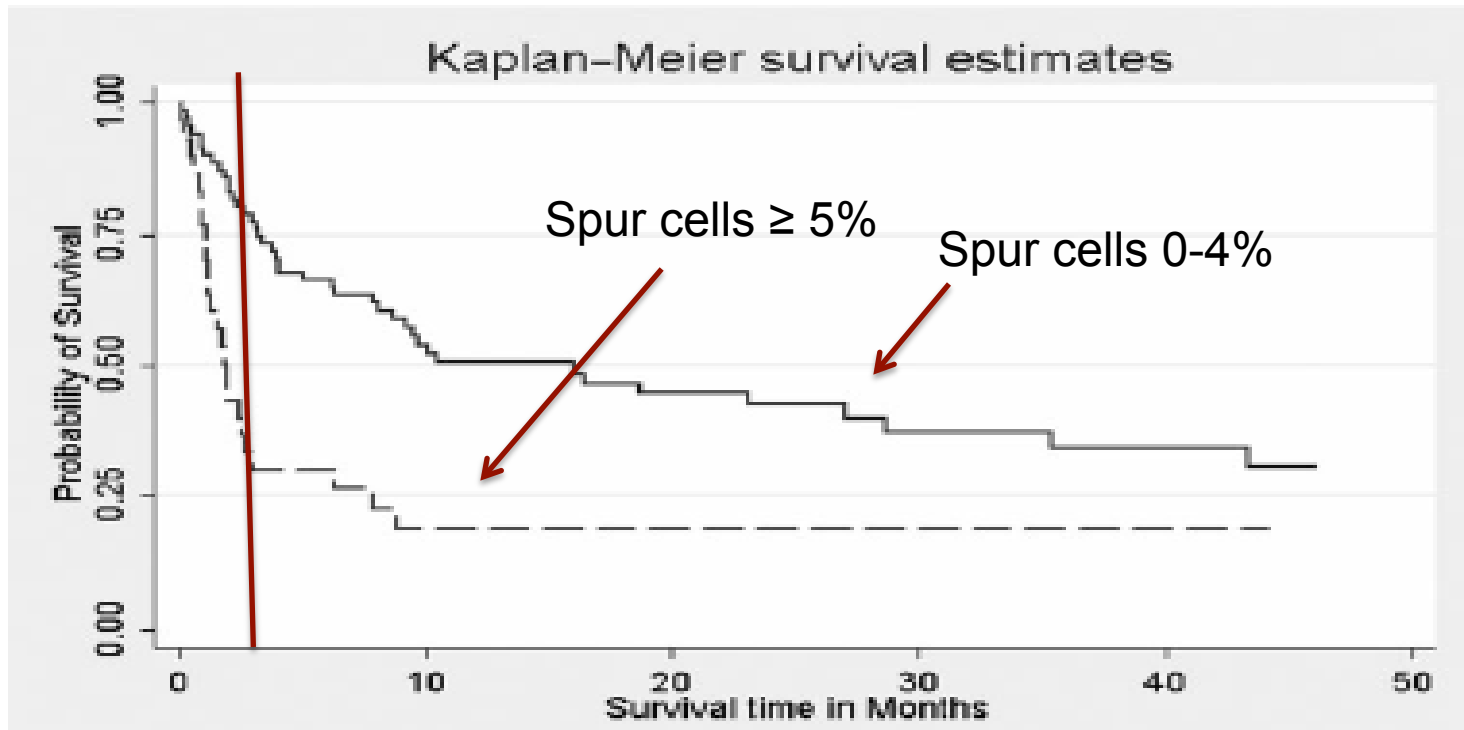


Figure 1 Kaplan-Meier survival curves for patients with spur cells $\geq 5\%$ and those with spur cells 0-4% (Log rank, $P < 0.001$). —, spur cells = 0-4%; --, spur cells = 5% or greater.

Table 2 Hazard ratios (HR) for death according to mortality risk factors. Crude and fully adjusted values by the use of Cox's regression analysis

Factor	Crude HR (95% CI)	P-value	Fully adjusted [†] HR (95% CI)	P-value
Age	1.01 (0.99–1.03)	0.182	1.04 (1.02–1.07)	0.001
Sex	1.07 (0.62–1.86)	0.809	1.71 (0.91–3.25)	0.098
MELD (per 5 units increment)	1.43 (1.24–1.64)	< 0.001	1.70 (1.16–2.48)	0.006
Na (mEq/L)	0.92 (0.90–0.95)	< 0.001	0.92 (0.86–0.98)	0.011
Total bilirubin (per 5 units increment)	1.25 (1.11–1.41)	< 0.001	1.07 (0.85–1.34)	0.586
INR (per 1 unit increment)	1.67 (1.21–2.30)	0.002	0.43 (0.20–0.92)	0.029
Albumin	0.64 (0.43–0.94)	0.025	0.49 (0.29–0.81)	0.006
Creatinine	1.41 (1.15–1.73)	0.001	0.91 (0.62–1.32)	0.663
Hemoglobin	0.91 (0.81–1.03)	0.137	1.02 (0.87–1.19)	0.804
Spur cells (≥ 5% vs 0–4%)	2.59 (1.55–4.32)	< 0.001	3.17 (1.55–6.48)	0.002

[†]All factors included in the first column of Table 2 are mutually adjusted in the fully adjusted model.

INR, International Normalized Ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; Na, sodium.

Table 3 Hazard ratios (HR) for death according to spur cell rates. Crude and fully adjusted values by the use of Cox's regression analysis

	Crude HR (95% CI)	P-value	Fully adjusted [†] HR (95% CI)	P-value
Spur cells				
0–4%	Reference		Reference	
≥ 5% and < 25%	2.42 (1.27–4.63)	0.007	3.20 (1.45–7.04)	0.004
≥ 25%	2.78 (1.44–5.36)	0.002	3.09 (1.05–9.07)	0.040

[†]All factors included in the first column of Table 2 are mutually adjusted in the fully adjusted model.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παραπομπή

για ένταξη σε

λίστα μεταμόσχευσης ήπατος

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

- Θεραπεία μετά από μεταμόσχευση

Thomson A et al Aust N Z J Med 1997

Chitale AA et al Transplantation 1998

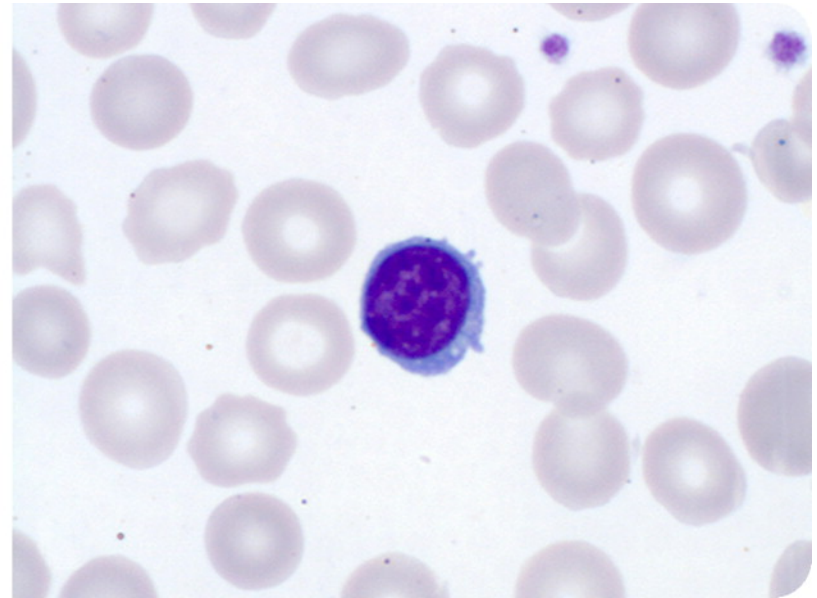
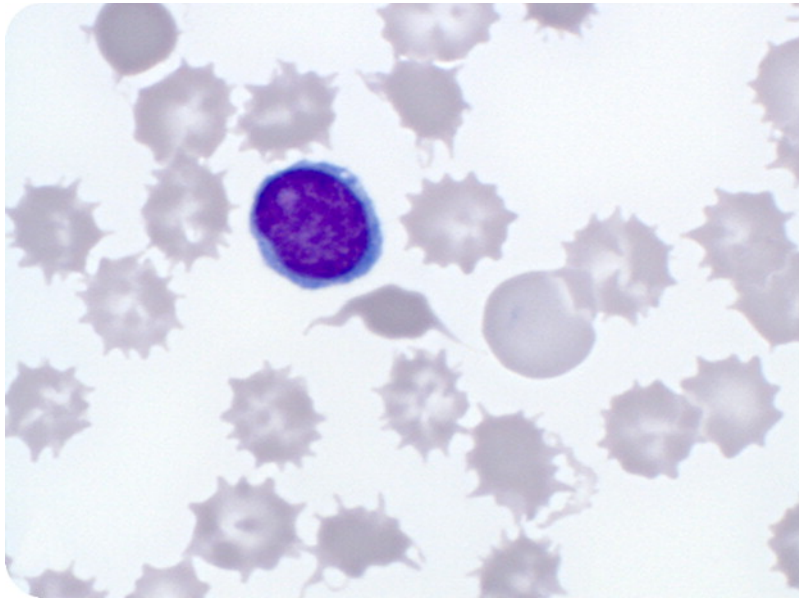
- Αποκατάσταση μετά από μεταμόσχευση – υποτροπή μετά από επανέναρξη αλκοόλ και ανεπάρκεια μοσχεύματος

Malik P et al Int Surg 2002

- Εμφάνιση μετά από 15 έτη από μεταμόσχευση ήπατος για ατρησία χοληφόρων – αποκατάσταση μετά από 2^η μεταμόσχευση

Alkhouri N et al. Liver Transplantation 2011

Αποκατάσταση 3 μήνες μετά από δεύτερη μεταμόσχευση ήπατος



Bernhard Gerber, and Georg Stussi Blood 2011;118:4304

Εφόσον δεν πληρούνται κριτήρια ένταξης στη λίστα ή έως τη μεταμόσχευση...

- **Διόρθωση διαιτητικών ελλείψεων που επιδεινώνουν την αναιμία**
 - βιταμίνη B12, φυλικό οξύ
 - Σιδηροθεραπεία
προσοχή στην υπερφόρτωση, ειδικά επί μεταγγίσεων
- **Έλεγχος αιμορραγικής διάθεσης**
 - Βιταμίνη K, προθρομβινικό σύμπλεγμα, τρανεξαμικό οξύ...
- **Μεταγγίσεις** σε απειλητική για τη ζωή αναιμία
- **Φυλικό οξύ** για την αιμόλυση

- Δύο παιδιά με χολοστατική νόσο παρουσίασαν **αυτόματη ύφεση** ακανθοκυτταρικής αναιμίας μετά από βελτίωση υποκείμενης νόσου

Cynamon HA et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1985

- Φαρμακευτική αγωγή???

Flunarazine

- 2 γυναίκες με αλκοολική κίρρωση και ακανθοκυτταρική αναιμία
- Έναρξη flunarazine



- Βελτίωση αναιμίας
- Εξάλειψη ακανθοκυττάρων
- Διατήρηση ύφεσης σε follow-up 6 μηνών (υπό αγωγή)

Fossaluzza V et al. Br J Haematol 1983

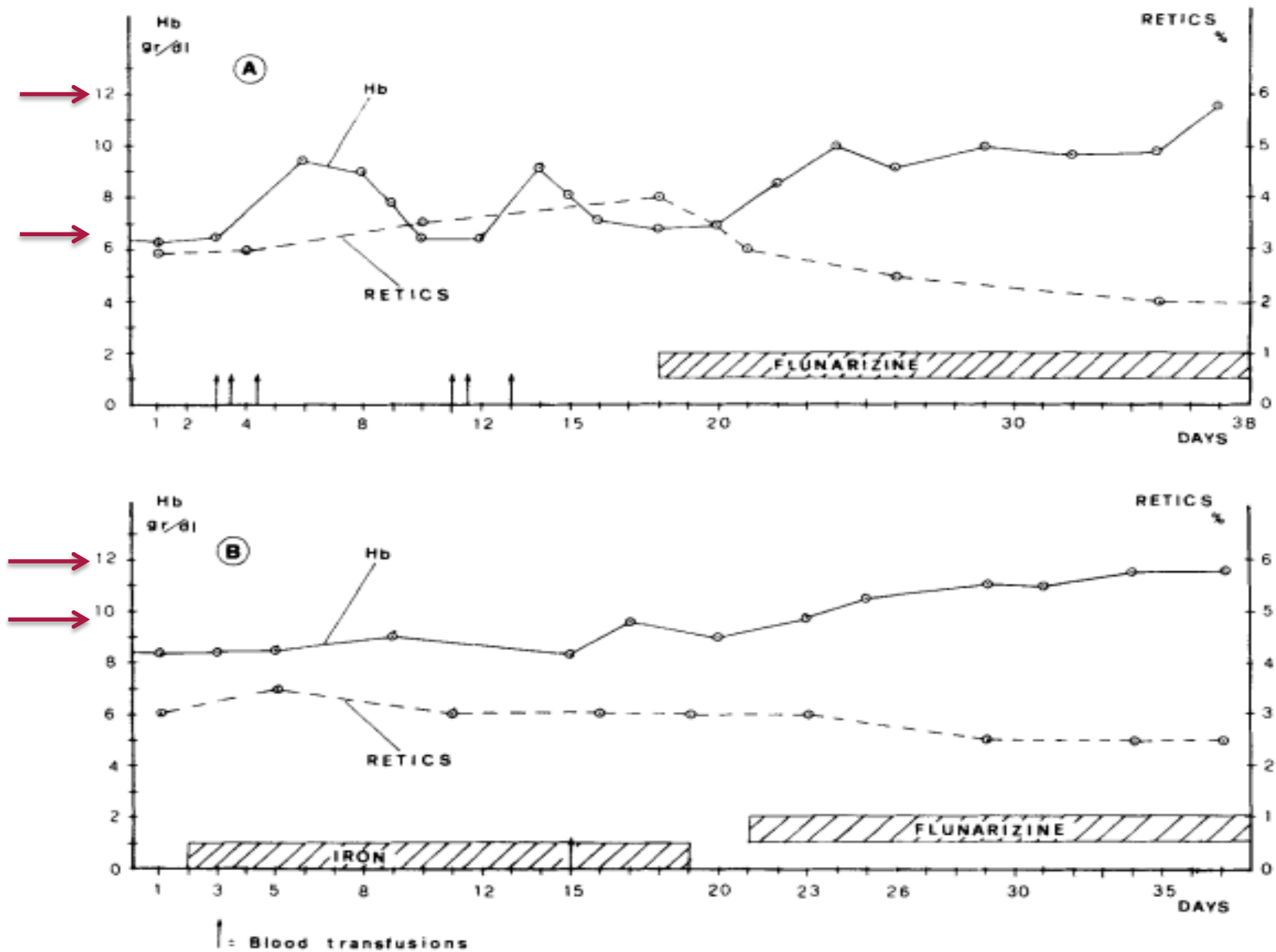


Fig 1. Haematological parameters before and during Flunarizine therapy.

flunarazine – pentoxifylline – cholestyramine

Περιγραφή ασθενούς

- **flunarazine**

- Χωρίς αποτέλεσμα

- **+ pentoxifylline**

- Βελτίωση αναιμίας, ελάττωση χολερυθρίνης, μείωση ακανθοκυττάρων

- **+ cholestyramine**

- Μείωση χοληστερόλης

- 6 μήνες μετά διακοπή των δύο πρώτων

- Με χολεστυραμίνη διατήρηση ύφεσης > 11 μήνες

Aihara K, et al. Int J Hematol. 2001

Vitamin E Supplement in Patients With Cirrhosis and Acanthocytosis

This study has been completed.

Sponsor:

University Hospital, Geneva

Information provided by (Responsible Party):

Laurent Spahr, University Hospital, Geneva

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT01463735

First received: October 19, 2011

Last updated: March 17, 2014

Last verified: March 2014

[History of Changes](#)

Full Text View

Tabular View

No Study Results Posted

Disclaimer

[? How to Read a Study Record](#)

<u>Condition</u>	<u>Intervention</u>	<u>Phase</u>
Cirrhosis	Dietary Supplement: Vitamin E supplement (tocofersolan)	Phase 2

Study Type: Interventional

Study Design: Intervention Model: Single Group Assignment

Masking: None (Open Label)

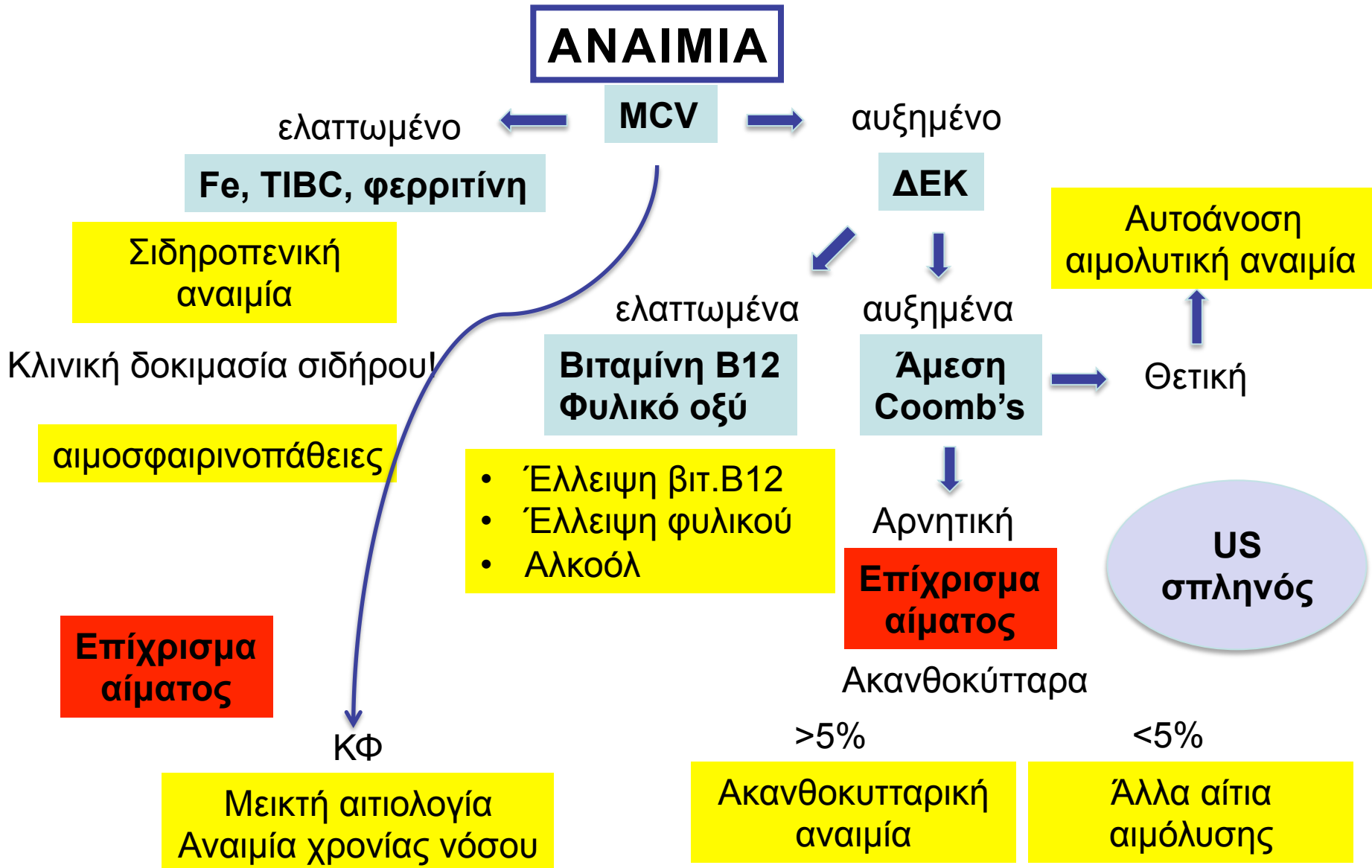
Primary Purpose: Treatment

Βιταμίνη Ε σε ασθενείς με κίρρωση και ακανθοκυττάρωση



*Η αναιμία
στον ηπατοπαθή
είναι πολυπαραγοντική*

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

- **Διόρθωση διαιτητικών ελλείψεων**
 - Σιδηροθεραπεία pro επί σιδηροπενίας
 - Κλινική δοκιμασία σιδήρου
 - Βιταμίνη B12, Φυλικό οξύ
 - Πολυβιταμινούχα σκευάσματα
- **Αποχή από αλκοόλ**
- **Θεραπεία για υποκείμενο νόσημα**
- **Αναιμία χρόνιας νόσου**
 - EPO;;;
 - Fe IV;;;
- **Απλαστική Αναιμία**
 - Αλλογενής μεταμόσχευση
- **Ακανθοκυτταρική αναιμία**
 - Παραπομπή για μεταμόσχευση ήπατος

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΥ

