

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΕΝΗΛΙΚΑ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

14/12/2018

ΣΙΑΚΑΝΤΑΡΗ ΜΑΡΙΝΑ

Αναπλ. Καθηγήτρια

ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

- Αναιμία είναι η μείωση ενός ή περισσότερων παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων δηλ. αριθμού ερυθρών, Hb , Ht
- Hb (g/dL): η ποσότητα αιμοσφαιρίνης, του κυριάρχου συστατικού του αίματος που μεταφέρει το O₂
- Ht (%): ποσοστό ερυθρών στο ολικό αίμα
- RBC (εκατομμύρια/μL): αριθμός ερυθρών που περιέχεται σε συγκεκριμένο όγκο αίματος

- Άντρες: Hb<13.5g/dL ή Ht<41%
- Γυναίκες: Hb<12g/dL ή Ht<36%

Proposed lower limits of normal for hemoglobin concentration in white and black adults

Group	Hemoglobin, g/dL
White men, y	
20-59	13.7
60+	13.2
White women, y	
20-49	12.2
50+	12.2
Black men, y	
20-59	12.9
60+	12.7
Black women, y	
20-49	11.5
50+	11.5

Based on Scripps-Kaiser data for the 5th percentiles for the populations in question. NHANES data are considered to be confirmatory. To convert hemoglobin from grams per deciliter to grams per liter, multiply grams per deciliter by 10.

Reproduced from: Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood 2006; 107:1747. Copyright © 2006 The American Society of Hematology.

ΟΡΙΣΜΟΣ II

- Φυσιολογικά όρια με προϋποθέσεις
 - α. Οξεία αιμορραγία
 - β. Μείωση ενδαγγειακού όγκου
 - γ. Κύηση 3^{ου} τριμήνου
- Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες
 - α. Άτομα που ζουν σε μεγάλο υψόμετρο
 - β. Καπνιστές (άμεση συσχέτιση της καρβοξυαιμοσφαιρίνης και της Hb)
 - γ. Αφροαμερικανοί 0.5-1g/dL < από καυκάσιους
 - δ. Αθλητές υπό έντονη άσκηση ή χρήση παραγώγων που βελτιώνουν την απόδοση.

ΟΡΙΣΜΟΣ III

➤ Αναιμία στους ηλικιωμένους:

- Η βιβλιογραφία εμφανίζει μεγάλη ποικιλία στα όρια
- Σε μεγάλη καταγραφή κοινότητας (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III, ΗΠΑ):
- 10% των γυναικών και 11% των ανδρών >65 ετών, έχουν αναιμία
- 26% ανδρών και 20% γυναικών >85 ετών
- ~30% αποδίδεται σε διαιτητικούς παράγοντες
- 20% χρόνια φλεγμονή
- 8% ΧΝΑ ως μόνη αιτία
- ~30% χωρίς εξήγηση

ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

- Σιδηροπενική Αναιμία στους ηλικιωμένους
- Προσοχή: φερριτίνη αυξάνεται με ηλικία και σε φλεγμονή
- Φερριτίνη <45 µg/L + κορεσμός τρανσφερρίνης <8% ή
- Φερριτίνη <50 µg/L

Guyatt GH, 1990, Joosten E, 1991

- Σιδηροπενική αναιμία και καρκίνος πεπτικού
- Διάφορες βλάβες πεπτικού σε ποσοστό 32%

Joosten E, 1999

Elizabeth A. Anemia in the Elderly. In: Price, Disorders of Erythropoiesis, Erythrocytes and Iron Metabolism, Ch 26, 2009

ΑΝΑΙΜΙΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ

- Ανεξήγητη αναιμία ηλικιωμένων:
 - 17% των ατόμων με Hb <11.5 g/dl
 - Υπογοναδισμός
 - ↓ αριθμός και λειτουργικότητας των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων
 - Αρχόμενη μυελοδυσπλασία

- Αυξημένα επίπεδα ερυθροποιητίνης χωρίς συνοδό αύξηση δεικτών φλεγμονής

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Λόγω μειωμένης οξυγόνωσης ιστών
- Στην οξεία απώλεια αίματος, προστίθεται η υποογκαιμία
 - ✓ Η οξυγόνωση των ιστών μπορεί να διατηρηθεί και σε Hb 8-9g/dL
 - ✓ Αύξηση όγκου παλμού και καρδιακής συχνότητας επιτυγχάνει διατήρηση οξυγόνωσης ακόμη και σε Hb 5 g/dL ΣΤΗΝ ΗΡΕΜΙΑ
- Έναρξη συμπτωμάτων όταν η Hb πέσει σε χαμηλότερα επίπεδα, στην άσκηση ή σε καρδιακή νόσο

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Δύσπνοια στο μόχθο
- Δύσπνοια στην ηρεμία
- Κόπωση
- Αίσθημα παλμών
- Βόμβος στα αυτιά
- Λήθαργος, σύγχυση
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Αρρυθμίες, στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου

ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

- **Μειωμένη παραγωγή ερυθρών**
 - I. Fe, B12, φυλλικό οξύ. (Δίαιτα, δυσαπορρόφηση, απώλεια αίματος)
 - II. Διαταραχή μυελού των οστών: απλαστική αναιμία, ΜΔΣ, διήθηση από ξένα κύτταρα
 - III. Καταστολή μυελού των οστών (ΧΜΘ, ακτινοθεραπεία)
 - IV. Χαμηλά επίπεδα ορμονών (ΕΡΟ, ανδρογόνα, υποθυρεοειδισμός)
 - V. Αναιμία χρόνιας φλεγμονής (μειωμένη διάθεση Fe στο μυελό)
Ο ΓΕΣ δεν απορροφά Fe, μειωμένη απελευθέρωση Fe από τα μακροφάγα, μειωμένη επιβίωση ερυθρών

ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

- **Αυξημένη καταστροφή ερυθρών**

Η αναιμία θα εκδηλωθεί όταν ο μυελός αδυνατεί να αντικαταστήσει >5% της μάζας ερυθρών ημερησίως

- i. Κληρονομικές Αιμολυτικές Αναιμίες (σφαιροκυττάρωση, μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία)
- ii. Επίκτητες Αιμολυτικές Αναιμίες (AAA, TTP, ελονοσία, PNH)

- **Αιμορραγία**

ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Μορφολογική ταξινόμηση

- **Μακροκυτταρική Αναιμία**

- i. ↑ ΔΕΚ

- i. Διαταραχή μεταβολισμού νουκλεϊνικού οξέος πρόδρομων κυττάρων των ερυθρών (Β12, φυλλικό οξύ, φάρμακα)

- i. Ανώμαλη ωρίμανση ερυθρών (ΜΔΣ, οξείες λευχαιμίες, T-LGL)

- i. Αλκοόλ, ηπατική νόσος, υποθυρεοειδισμός

ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ-ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

- ✓ Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή φυλλικού
- ✓ Διαταραχές μεταβολισμού B12 ή φυλλικού
- ✓ Άλλες διαταραχές στη σύνθεση DNA (συγγενείς ή επίκτητες ενζυμικές ανεπάρκειες)

Βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη)

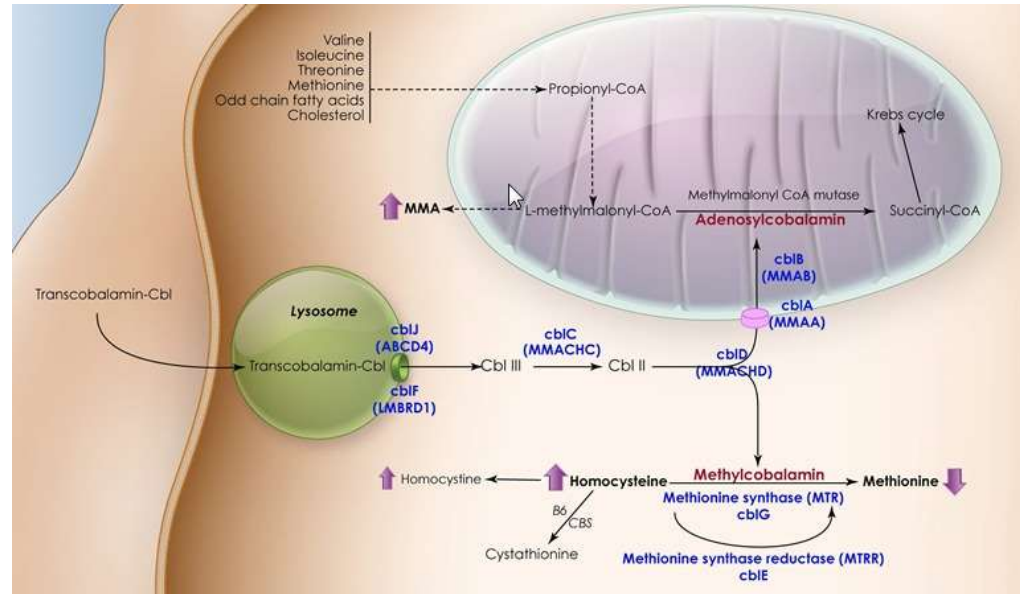
- ✓ Αποτελείται από μια μικρή ομάδα ουσιών, τις κοβαλαμίνες, με ένα άτομο κοβαλτίου στο κέντρο δακτυλίου κορρίνης, που προσδένεται σε νουκλεϊνικό τμήμα
- ✓ Βρίσκεται σε ζωικά τρόφιμα, ΟΧΙ σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά



ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ-ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

- ✓ Η Β12 μεταφέρεται στο αίμα της πυλαίας κυκλοφορίας προσδεδεμένη με την πρωτεΐνη τρανσκοβαλαμίνη (ΤΚ)
- ✓ Πολύ μικρή ποσότης Β12 με ΤΚ (<50ng/L)
- ✓ Η Β12 στο πλάσμα συνδέεται κυρίως με την **απτοκορρίνη**, που παράγεται από κοκκιοκύτταρα και μακροφάγα
- ✓ Η ανεπάρκεια ΤΚ προκαλεί μεγαλοβλαστική αναιμία, ενώ τα επίπεδα Β12 ορού παραμένουν υψηλά
- ✓ Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα: ↑Β12, ↑απτοκορρίνη
- ✓ Σύμπλεγμα Β12-απτοκορρίνης: λειτουργικά νεκρό

Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Κοβαλαμίνης



↑ indicates increased plasma concentration
 ↓ indicates decreased plasma concentration

Cbl = cobalamin
 Cbl III = 3+ state (oxidized) cobalamin
 Cbl II = reduced cobalamin
 CBS = cystathionine beta synthase
 MMA = methylmalonic acid

Carrillo-Carrasco N, et al, GeneReviews 2013

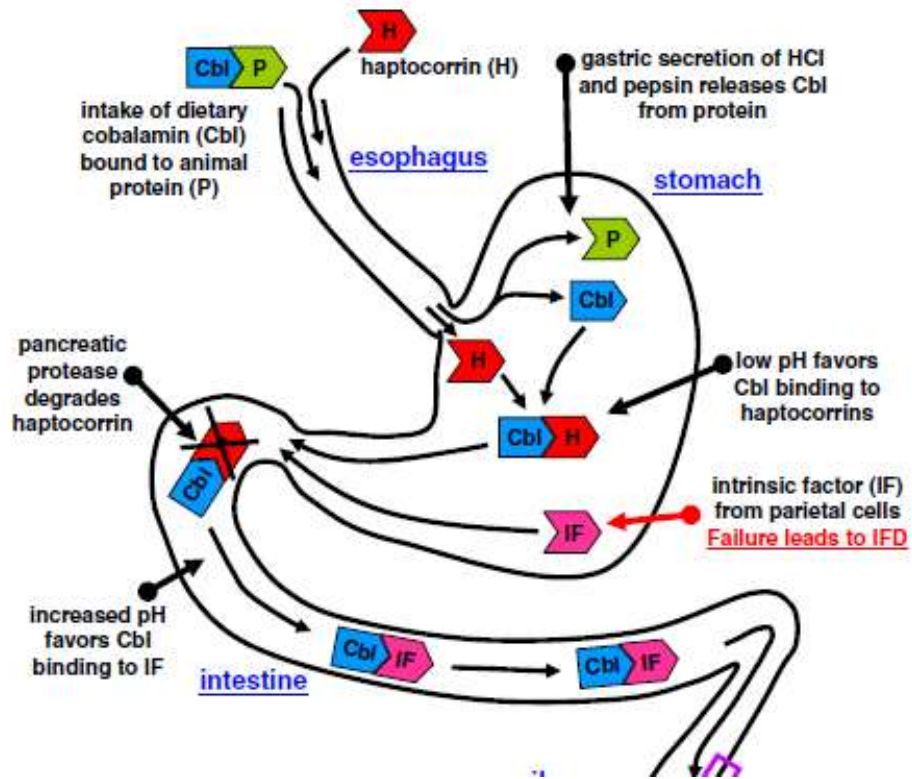
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ

- ✓ Το φυλλικό οξύ, που αποτελεί την οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης B9 και το αναχθέν παράγωγο ΤΥΦ, είναι υδατοδιαλυτές βιταμίνες.
- ✓ Πηγή τα πράσινα φύλλα λαχανικών
- ✓ Αποτελείται από 3 συστατικά: έναν δακτύλιο πτεριδίνης, p-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) και γλουταμινικό οξύ
- ✓ Τα θηλαστικά μπορούν να συνθέσουν μόνο πτεριδίνη, αλλά δεν μπορούν να κάνουν τη σύνδεση με PABA

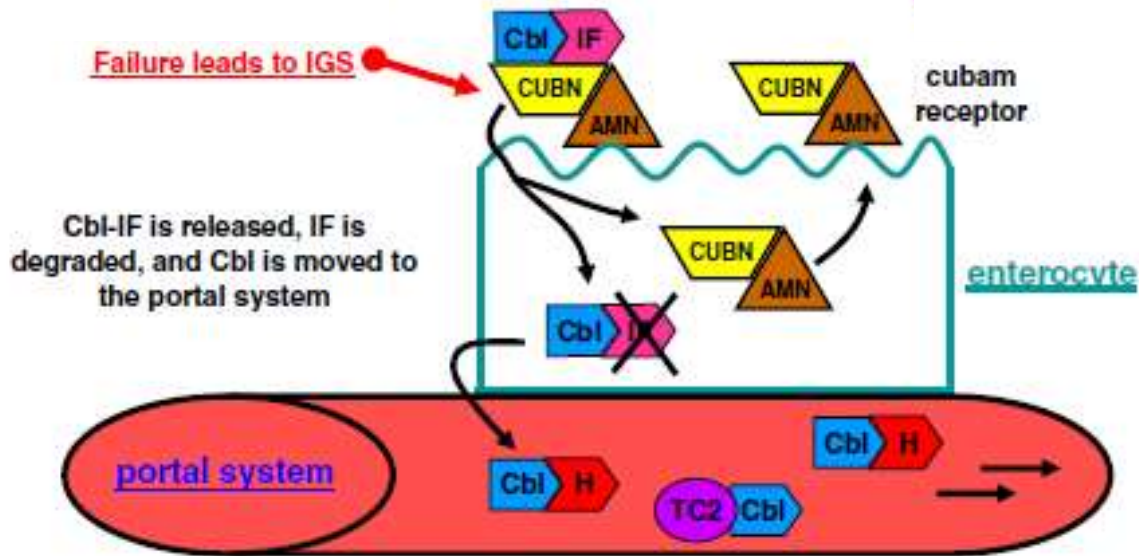
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ

- ✓ Στο λεπτό έντερο, το φυλλικό των τροφών μετατρέπεται σε **μεθυλ ΤΥΦ**
- ✓ Υπάρχουν πρωτεΐνες-μεταφορείς στο τοίχωμα των εντεροκυττάρων και των λοιπών κυττάρων για την διευκόλυνση εισόδου των φυλλικών (PCFT, RFC)
- ✓ Το φυλλικό συμμετέχει σε σημαντικές αντιδράσεις:
 - μεταφορά μονάδων C
 - Ομοκυστεΐνη σε μεθειονίνη
 - Σερίνη σε γλυκίνη και σχηματισμός πουρινών για το DNA

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ VITB12

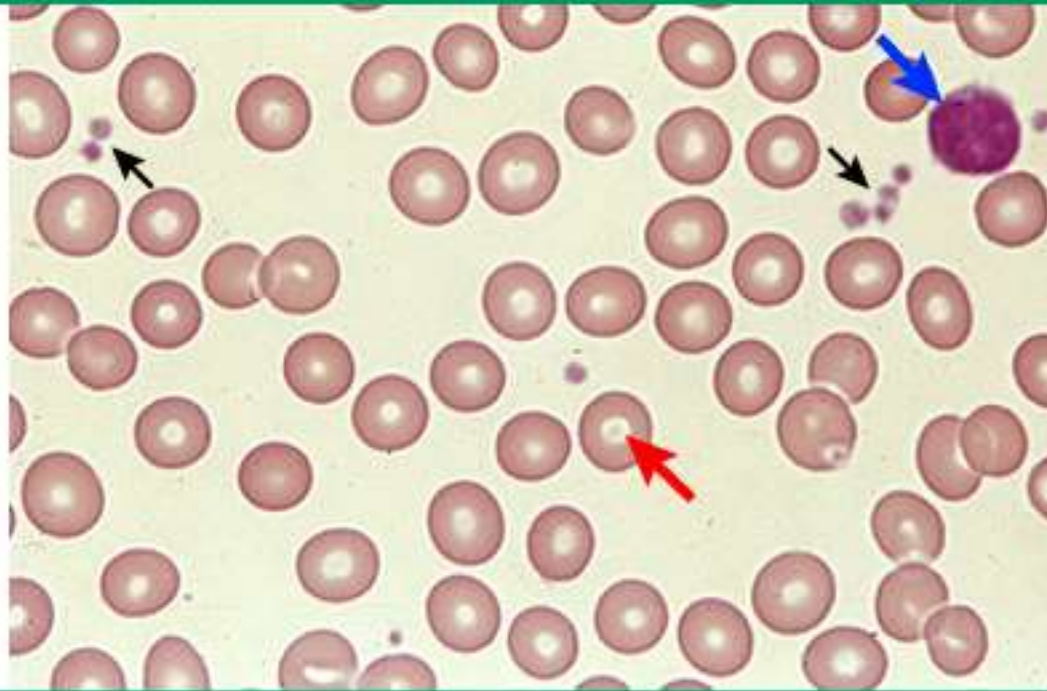


ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΗΣ ΚΒ ΑΠΟ ΤΟ ΕΝΤΕΡΟΚΥΤΤΑΡΟ ΣΤΟ ΑΙΜΑ



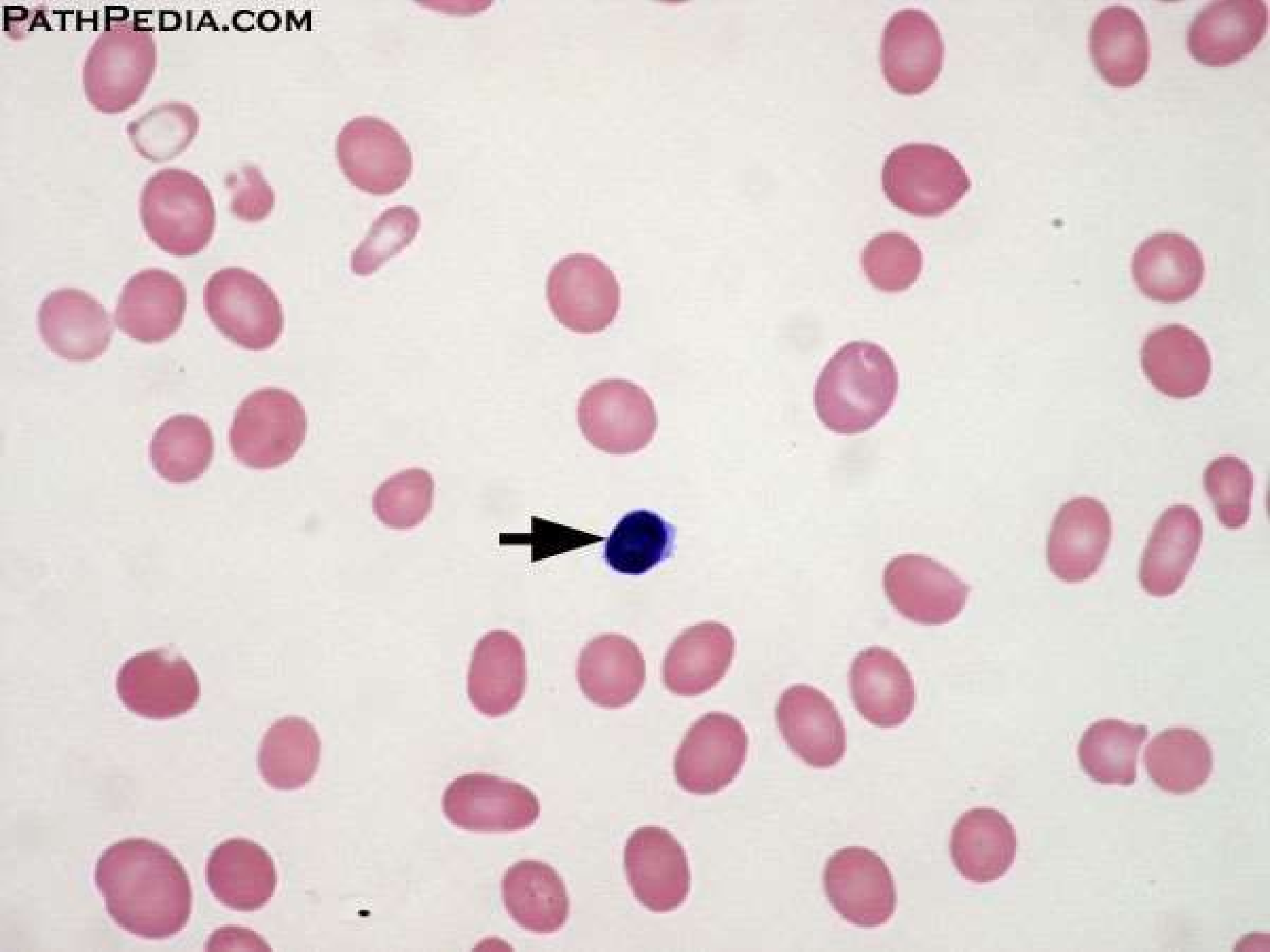
Tanner et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012

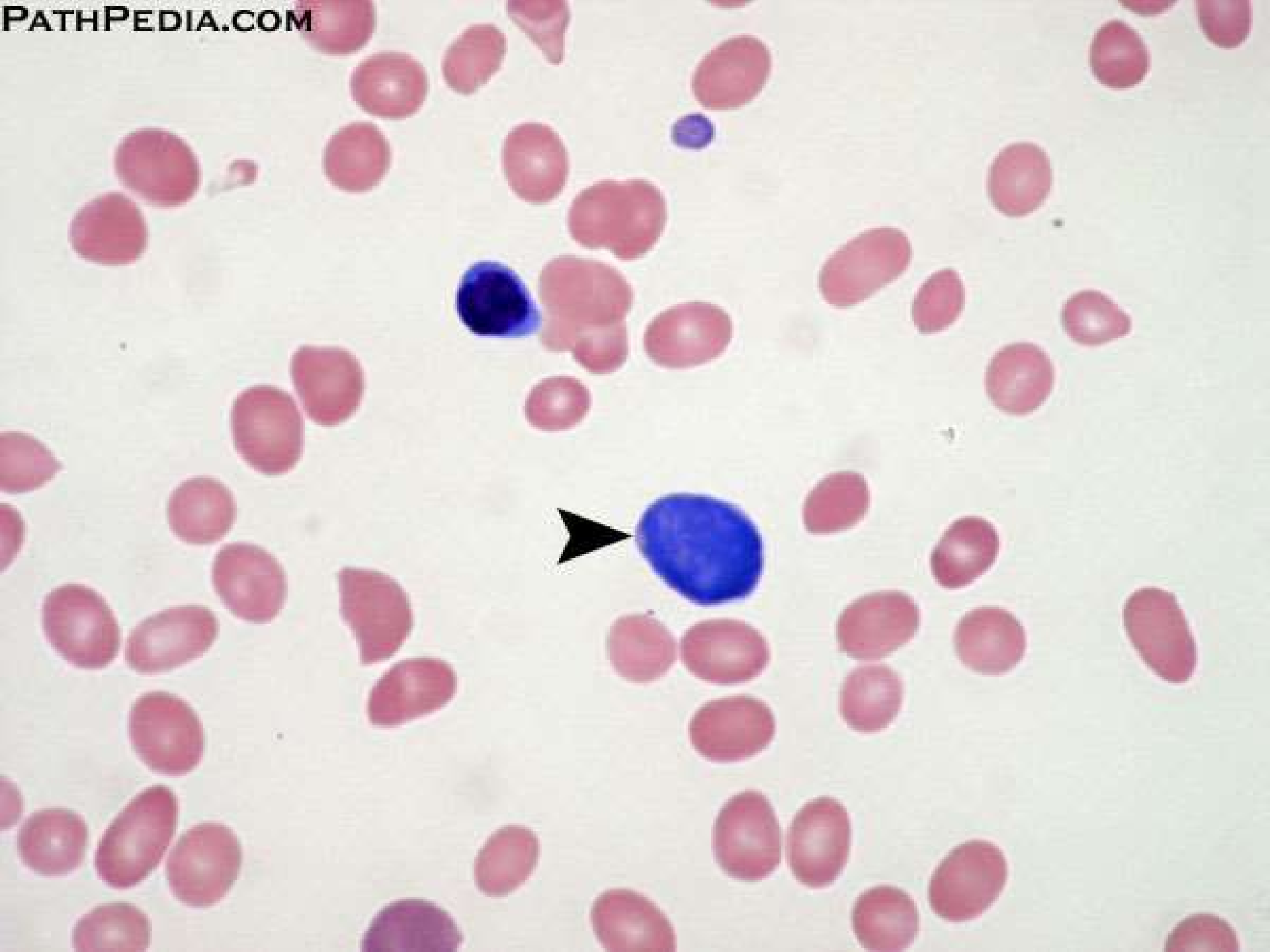
Normal peripheral blood smear

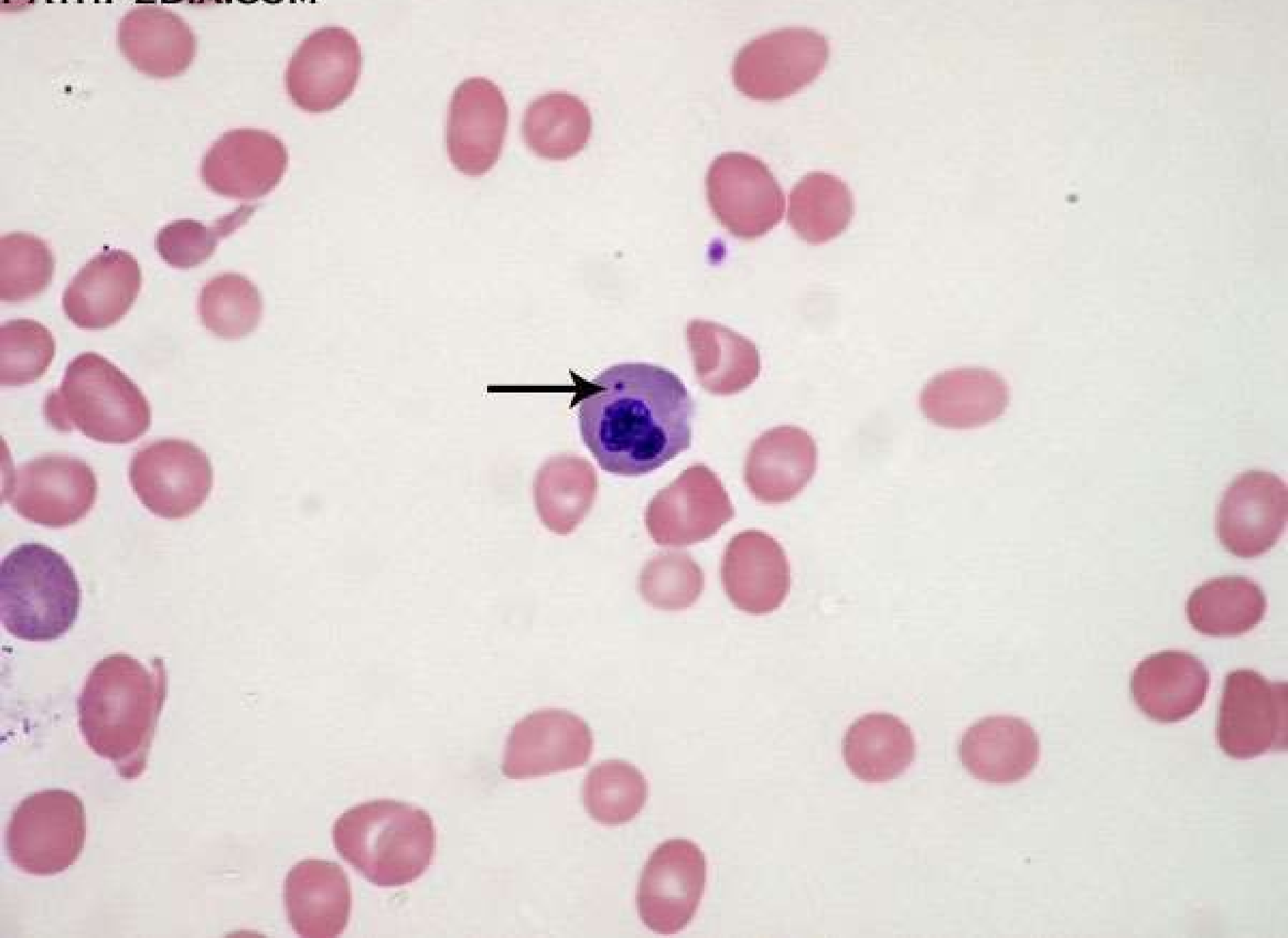


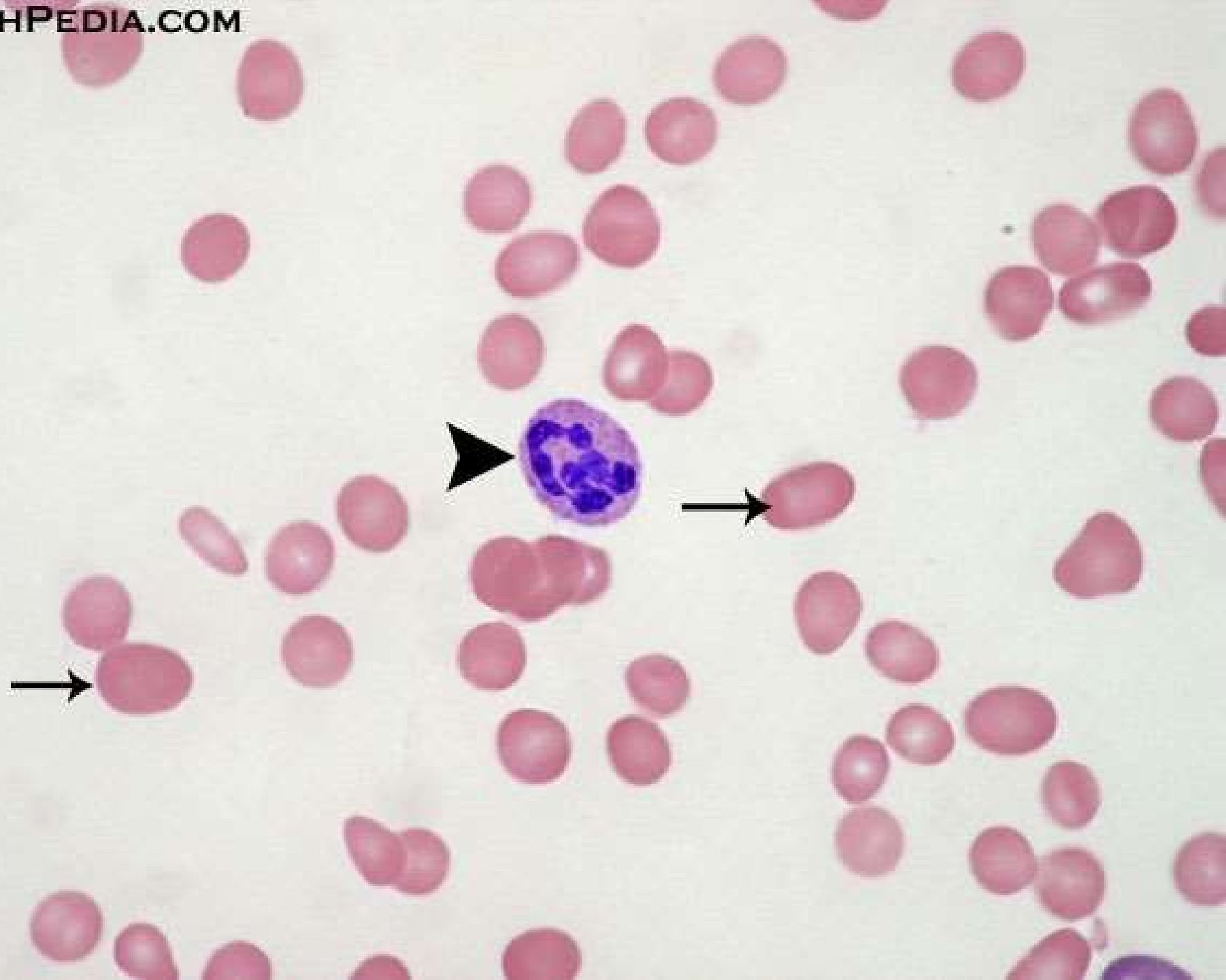
High power view of a normal peripheral blood smear. Several platelets (black arrows) and a normal lymphocyte (blue arrow) can also be seen. The red cells are of relatively uniform size and shape. The diameter of the normal red cell should approximate that of the nucleus of the small lymphocyte; central pallor (red arrow) should equal one-third of its diameter.

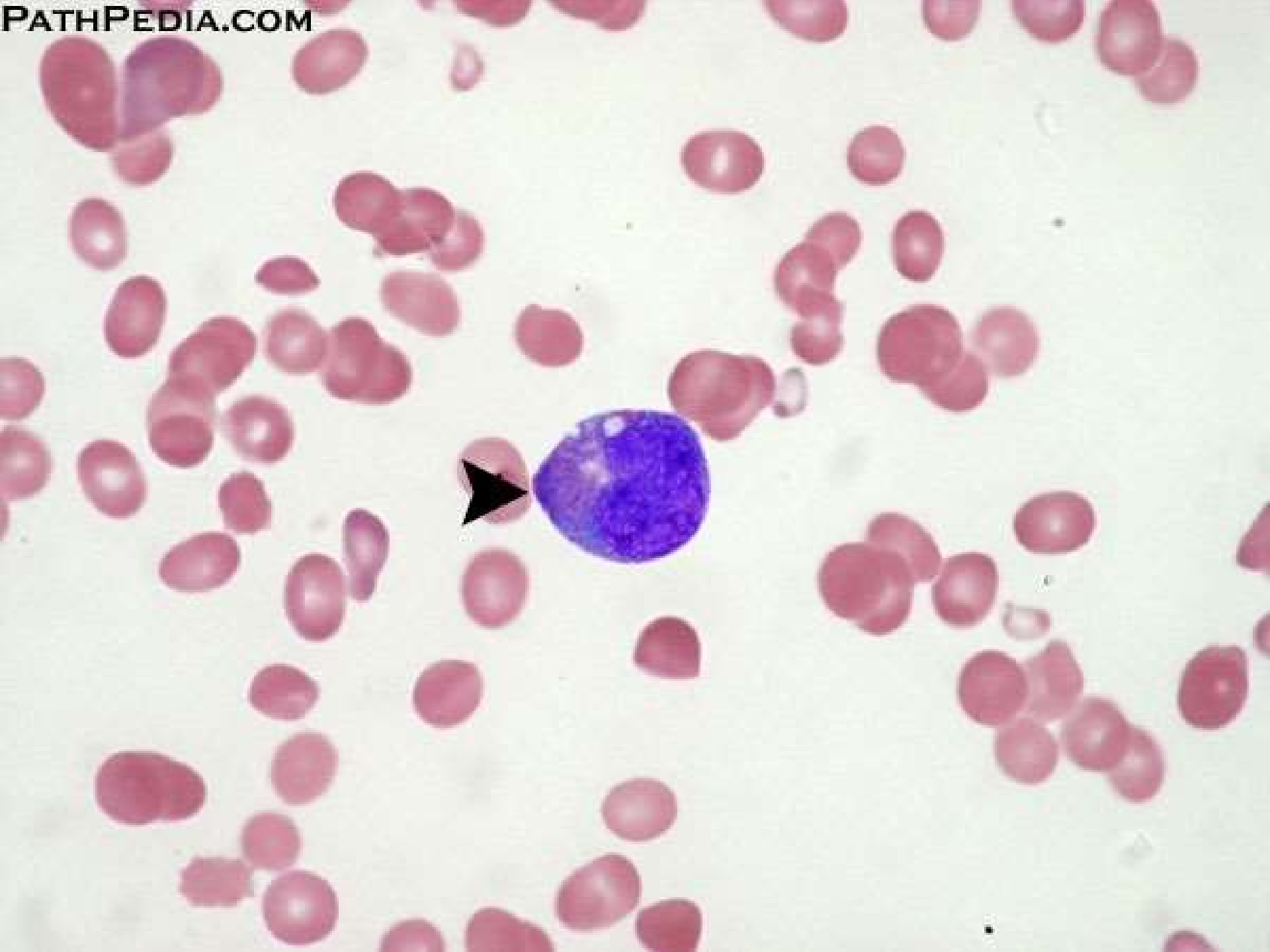
Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP).



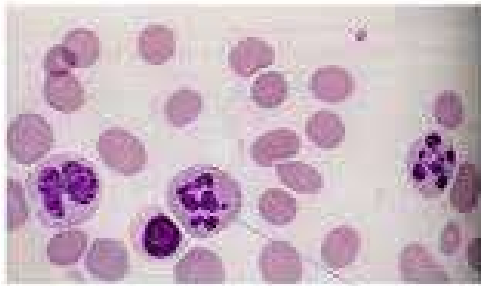




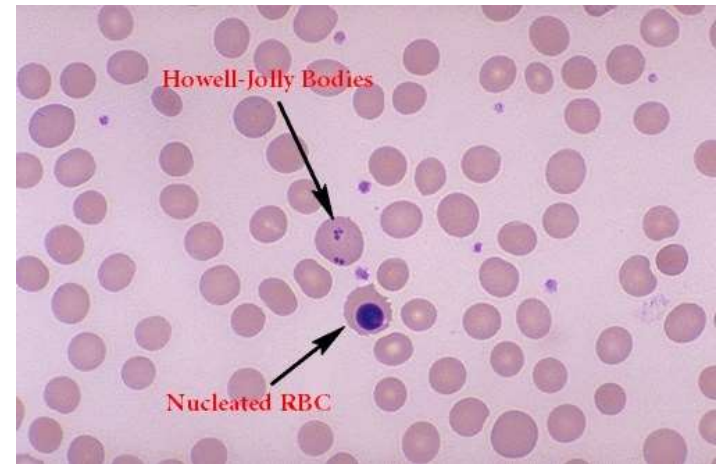




PERIPHERAL SMEAR OF MEGALOBLASTIC ANEMIA

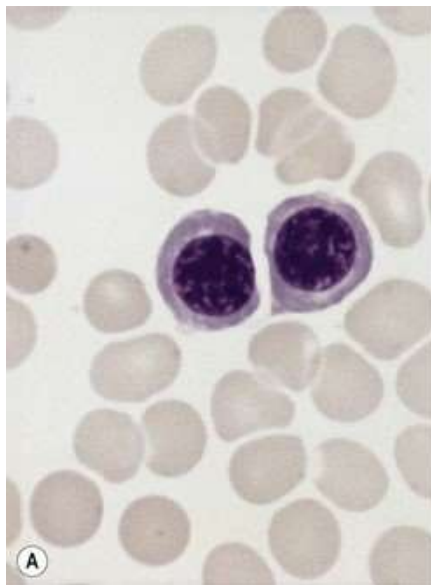


(Hypersegmented neutrophil)

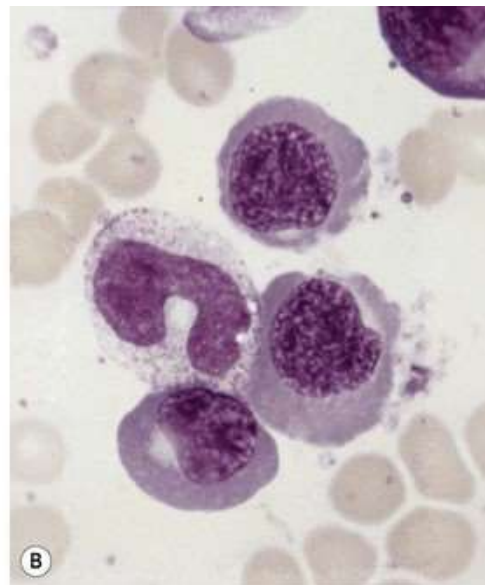


Howell-Jolly Bodies

Nucleated RBC



A



B

- A. Φυσιολογικές πολυχρωματόφιλες ερυθροβλάστες στον μυελό των οστών
- B. Πολυχρωματόφιλες μεγαλοβλάστες και γιγάντιο μεταμυελοκύτταρο σε MA

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Ένδεια φυλλικού οξέος

Αναιμία

Γλωσσίτις

Νευρολογικές διαταραχές

Vit B₁₂ Deficiency

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ Ι



- **Αναιμία.** Χροιά δέρματος λεμονοειδής λόγω αιμόλυσης (ενδομυελική αιμόλυση)
- Λεία γλώσσα με απώλεια θηλών: έλλειψη B12
- **Νευρολογικές διαταραχές:** ευερεθιστότης έως ψύχωση
- Υποξεία συνδυαστική νευροεκφύλιση (των οπισθίων και πλαγίων δεσμών του NM)
- Αποδίδεται σε βλάβη του σχηματισμού της μυελίνης (άγνωστος μηχανισμός)
- Συμμετρική νευροπάθεια κυρίως στα κάτω άκρα.
- Αρχίζει με παραισθησίες και αταξία → σπαστικότητας, κλόνος, παραπληγία και ακράτεια ούρων-κοπράνων

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ II

- Παρεγκεφαλιδική αταξία, διαταραχές στην ομιλία και απώλεια εν τω βάθει αισθητικότητας
- Άνοια, εξωπυραμидικά σημεία
- Ατροφία οπτικού νεύρου
- Συχνή η ένδεια και χαλκού
- Σημεία δυσαπορρόφησης με απώλεια βάρους, διάταση κοιλιάς, διάρροια, στεατόρροια
- Σημεία οστεοπόρωσης (καταστολή οστεοβλαστικής δραστηριότητας)
- Παιδιά με νοητική στέρηση και ανεπαρκή ανάπτυξη

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Κλασσική μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη B12, φυλλικού:

- Βαριά αναιμία με **MCV>100 fl** και ποικίλλουσες νευρολογικές διαταραχές
- Προσοχή σε περιπτώσεις με σύγχρονη σιδηροπενική ή μεσογειακή αναιμία
- Έλλειψη B12: 30% ασθενών χωρίς αναιμία και μόνο 35% μακροκυττάρωση
- **Υπερκατάτμητα πολυμορφοπύρρηνα** (>5% με >5 λοβούς)
- Πανκυττοπενία

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ II

- Λόγω της μη-αποδοτικής ερυθροποίησης → βιοχημικά επακόλουθα:
- ↑ LDH, χολερυθρίνης
- διαταραχή της χρησιμοποίησης Fe για σχηματισμό Hb
- ↑ Fe, φερριτίνης, κορεσμού τρανσφερρίνης

Green R, William's Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ III

- Τα παράγωγα του μεταβολισμού της ΚΒ: ομοκυστεΐνη και μεθυλμαλονικό οξύ ανευρίσκονται ↑
- Σε περιπτώσεις οριακής τιμής Β12 ορού, έγκυες
- Β12 > 300pg/ml: μικρή πιθανότητα ένδειας, με εξαίρεση άτομα με αντισώματα έναντι ΕΠ
- Β12 = 200-300pg/ml: πιθανή έλλειψη
- Β12 < 200pg/ml: βέβαιη έλλειψη, χρήζουν υποκατάστασης
- ΦΟ < 2 ng/ml: βέβαιη έλλειψη, > 4 ng/ml: φυσιολογικό

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ IV

- Η υπερομοκυστεϊναιμία αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή παράγοντα για αθηροσκλήρυνση και φλεβική θρόμβωση.
- Βλάβη στο ενδοθήλιο των αγγείων
- Ο πολυμορφισμός MTHFR 677 C→T οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων ομοκυστεϊνης.
- Τα επίπεδα ομοκυστεϊνης ελαττώνονται με την υποκατάσταση των βιταμινών, αλλά δεν είναι επιβεβαιωμένη η ελαχιστοποίηση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων
- Στις ΗΠΑ, παρατηρήθηκε μείωση της θνητότητας από ΑΕΕ μετά τον εμπλουτισμό τροφών σε φυλλικό οξύ

D'Angelo A, Blood 1997. Bonaa K, NEJM 2006. Yang Q Circulation 2006

ΜΑ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Παρεντερική χορήγηση B12: αρχικά 1mg/d για 1 εβδομάδα, στη συνέχεια 1mg/εβδομάδα για 1 μήνα και ανά μήνα εφ'όρου ζωής
- Χωρίς τοξικότητα, πλεονάζουσα βιταμίνη αποβάλλεται από τα ούρα
- Διόρθωση υποκείμενης αιτίας
- Από του στόματος: εναλλακτικό σύστημα μεταφοράς εκτός ΕΠ
- Μειονέκτημα-συμμόρφωση ασθενούς, άγνωστη η υποστροφή νευρολογικής εικόνας

ΜΑ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ II

- Διαταραχές μυελού υποστρέφουν σε 1-2 ημέρες
- ↑ΔΕΚ σε 7 ημέρες
- ↑Hb σε 10 ημέρες → φυσιολογική σε 8 εβδομάδες
- Πολυκατάτμητα ουδετερόφιλα εξαφανίζονται σε 2 εβδομάδες
- Βελτίωση νευρολογικής εικόνας σε 3 έως και 12 μήνες
- Αποφυγή μετάγγισης ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα, εκδήλωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας

ΜΑ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΙΙ

- Φυλλικό οξύ από του στόματος ακόμα και επί δυσαπορρόφησης 1-5mg/d
- 1-4 μήνες → αιματολογική βελτίωση
- Η χορήγηση του φυλλικού βελτιώνει την αναιμία της έλλειψης B12, όχι τη νευρολογική εικόνα
- Προσοχή: λόγω χρησιμοποίησης K από τα πρόδρομα ερυθρά, ιδιαίτερα σε σοβαρή αναιμία, **κίνδυνος υποκαλιαιμίας**

ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Μορφολογική ταξινόμηση

- **Μικροκυτταρική Αναιμία**

- i. Από μειωμένη διάθεση Fe

- i. Μείωση σύνθεσης αίμης (μόλυβδος, συγγενείς ή επίκτητες σιδηροβλαστικές αναιμίες)

- i. Μειωμένη σύνθεση σφαιρινών (θαλασσαιμίες, αιμοσφαιρινοπάθειες)

Στην κλινική πράξη, οι πιο συχνές μικροκυτταρικές αναιμίες είναι η σιδηροπενική και η ετερόζυγος α και β μεσογειακή αναιμία

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

- **Η σιδηροπενία είναι η συχνότερη αιτία αναιμίας**
- Εξελίσσεται σε στάδια:
 1. Πρώτα καταναλώνονται οι σιδηραποθήκες χωρίς εμφανή αναιμία
 2. Αναπτύσσεται νορμοκυτταρική αναιμία (MCV κφ)
 3. ΔΕΚ φυσιολογικά ή λίγο μειωμένα
 4. Μικροκυτταρική αναιμία (\downarrow MCV)
- Η φερριτίνη εκφράζει τις αποθήκες Fe του οργανισμού, αλλά αυξάνεται σε συνθήκες φλεγμονής
- Έλλειψη σιδήρου υπάρχει όταν φερριτίνη $<12\text{ng/mL}$
ή όταν φερριτίνη $<30\text{ng/mL}$ +αναιμία

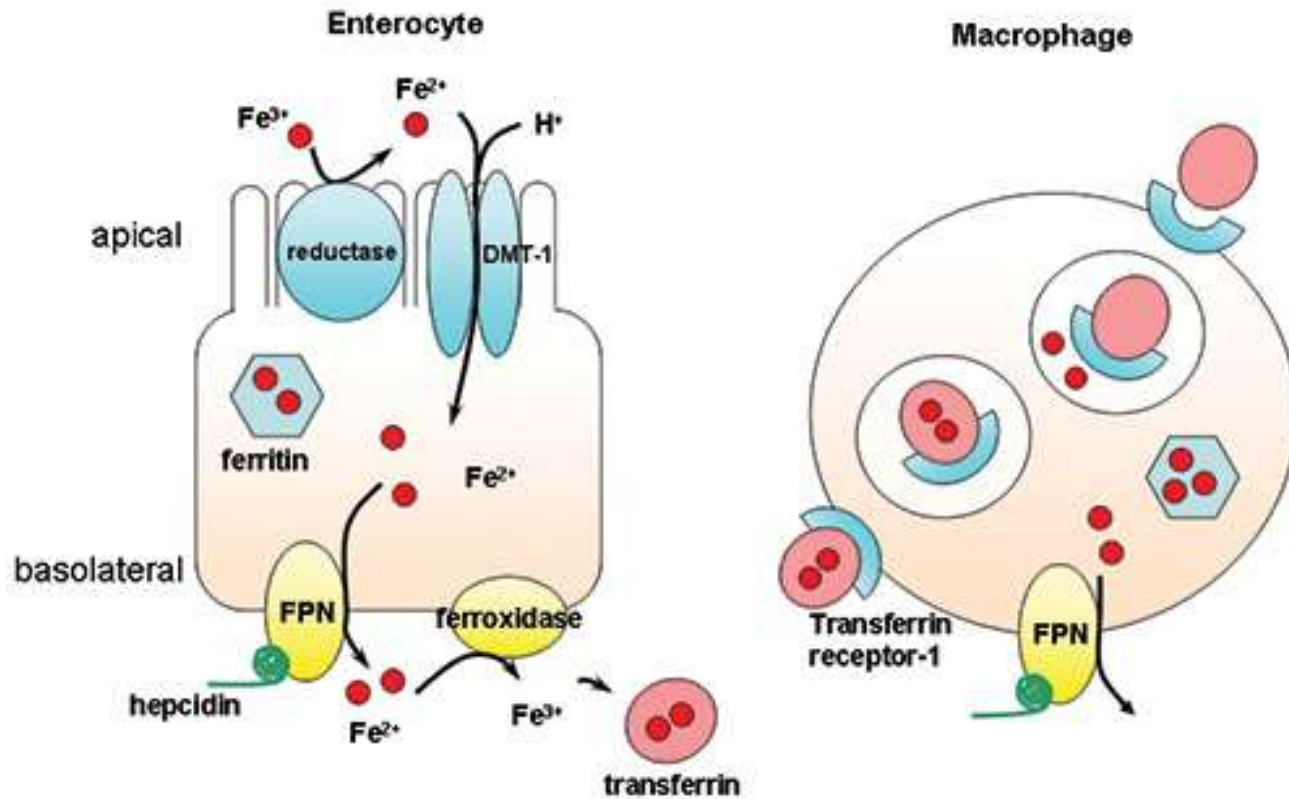
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ I

- Οι τροφές περιλαμβάνουν 2 μορφές σιδήρου: με και χωρίς αίμη
- Ο Fe με αίμη (κρέας), απορροφάται εύκολα. Τα παγκρεατικά ένζυμα απελευθερώνουν την αίμη στον εντερικό αυλό
- Μπαίνει στο εντεροκύτταρο ως μεταλλοπορφυρίνη και με τη βοήθεια της οξυγενάσης-1, απελευθερώνεται Fe χωρίς αίμη.
- Βγαίνει από το κύτταρο με τη φερροπορτίνη
- ΑΝΤΙΘΕΤΑ: ο Fe χωρίς αίμη (δημητριακά, φασόλια, κάποια χορταρικά) δεν απορροφάται τόσο εύκολα
- Υπάρχει σε 2 μορφές: Fe^{2++} και Fe^{3+++}
- Το όξινο περιβάλλον του στομάχου βοηθά την βιοδιαθεσιμότητα του Fe
- Στο 12δάκτυλο, ο Fe^{3+++} ανάγεται σε Fe^{2++} με τη βοήθεια του 12δακτυλικού κυττοχρώματος b

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ II

- Ο Fe^{2++} από τον αυλό του λεπτού εντέρου μπαίνει στην κορυφαία επιφάνεια του εντεροκυττάρου με την μεσολάβηση του μεταφορέα μετάλλου 1
- Θα αποθηκευτεί είτε ως **φερριτίνη** ή θα φτάσει στην βασικοπλάγια περιοχή του κυττάρου όπου βρίσκεται η φερροπορτίνη
- Η τελευταία μαζί με τη σερουλοπλασμίνη και την εφαστίνη οδηγούν στην οξείδωση του Fe, ώστε να εξαχθεί από το κύτταρο
- Η τρανσφερρίνη έχει υψηλή συγγένεια για τον Fe^{3+++} , οδηγείται στο μυελό των οστών, όπου συμμετέχει στη σύνθεση Hb

Ομοιότητα και ρύθμιση σιδήρου



Robens J, MLO 2010

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ III

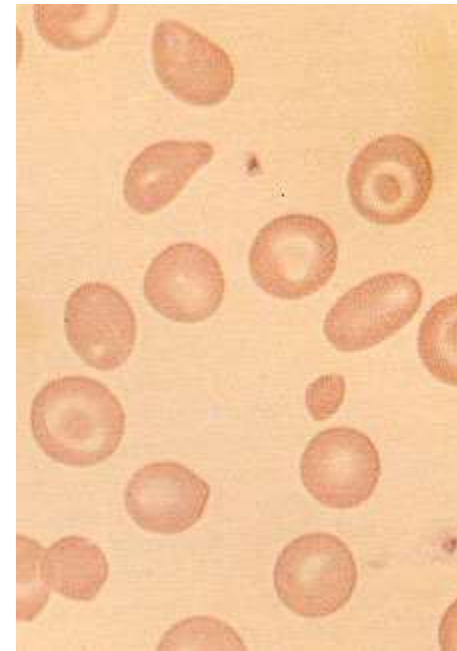
- Τα ερυθρά ζουν 120 ημέρες
- Φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα του ΔΕΣ (ήπαρ, σπλην) → ελευθερώνεται ο σίδηρος για αιμοποίηση
- Μέρος του Fe των γηρασμένων ερυθρών αποθηκεύεται στα μακροφάγα ως φερριτίνη ή ως αιμοσιδηρίνη (υδατοδιαλυτή μορφή)

ΕΠΟΜΕΝΩΣ:

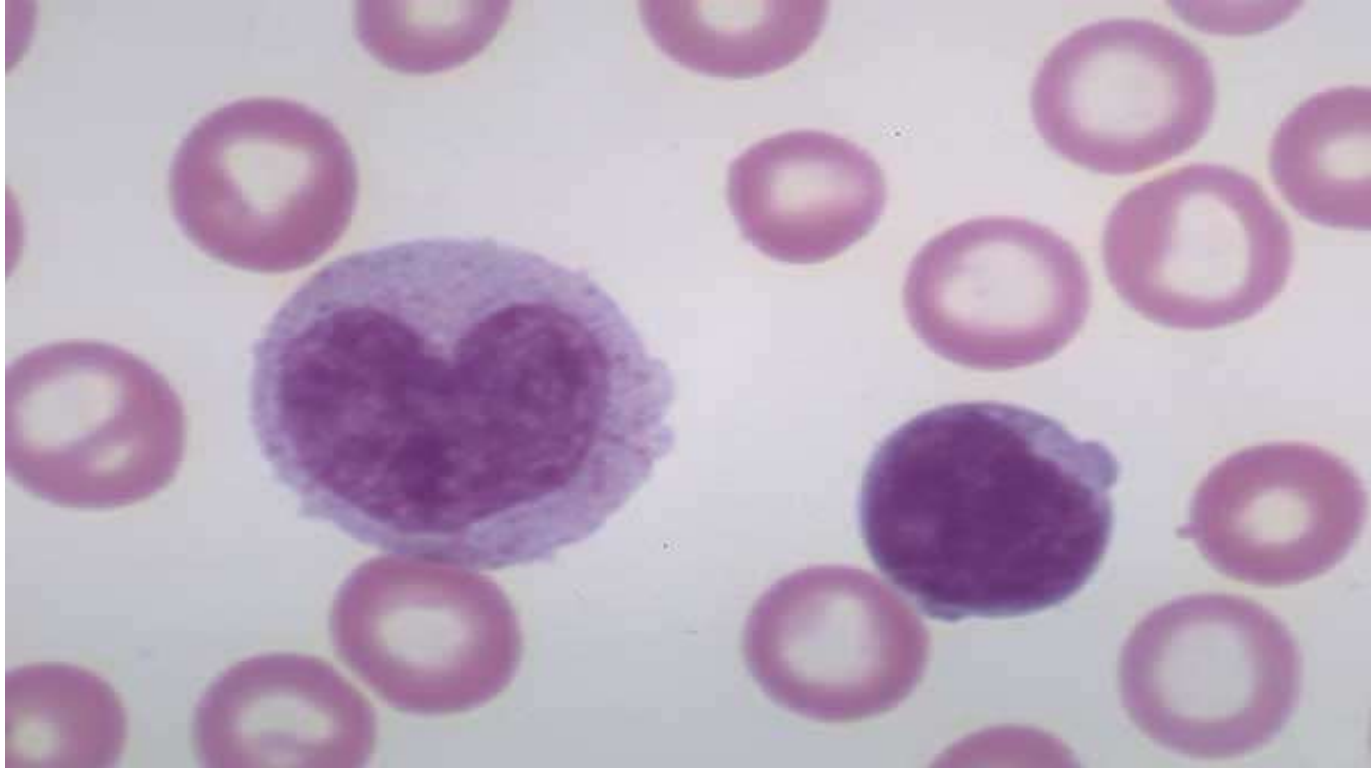
- 70% του συνόλου του Fe βρίσκεται σε ενώσεις της αίμης: αιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη
- 29% στις αποθήκες ως φερριτίνη και αιμοσιδηρίνη
- <1% σε ένζυμα που περιέχουν αίμη
- <0.2% ελεύθερος στο πλάσμα συνδεδεμένος με τρανσφερρίνη

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΤΑΔΙΑ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

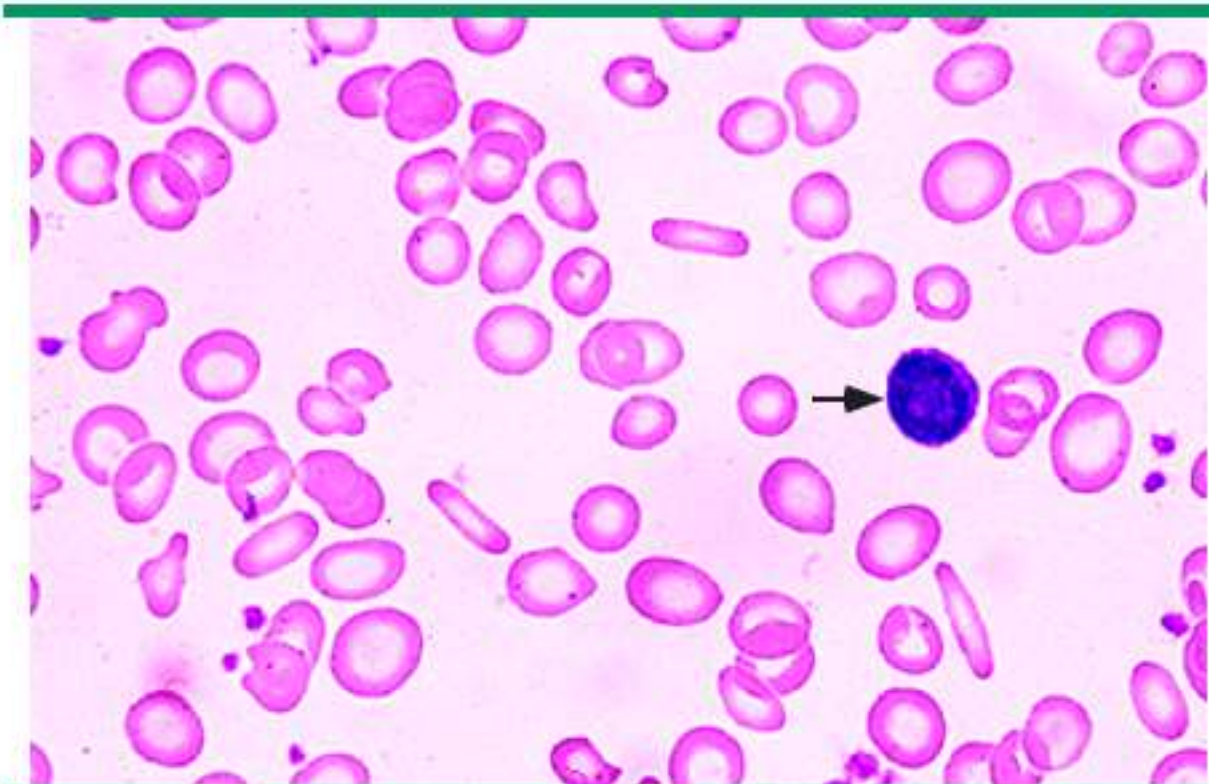
- Με τη συνεχιζόμενη ένδεια σιδήρου, ↓ τιμή Fe ορού
- ↑ τιμή τρανσφερίνης
- Κορεσμός τρανσφερίνης < 15%
- ↓ MCV, ↓ MCH (επίχρισμα αίματος: υπόχρωμα, μικρά ερυθρά)
- Επί συνεχιζόμενου φαινομένου: ανισοκυττάρωση (↑RDW) και ποικιλοκυττάρωση (σχήμα ερυθρών)
- Βαριά σιδηροπενική αναιμία: στοχοκύτταρα, και κύτταρα δίκην «μπαστουνιών»



Επίχρισμα αίματος με υπόχρωμα, μικρά ερυθρά



Microcytic hypochromic red cells in iron deficiency anemia

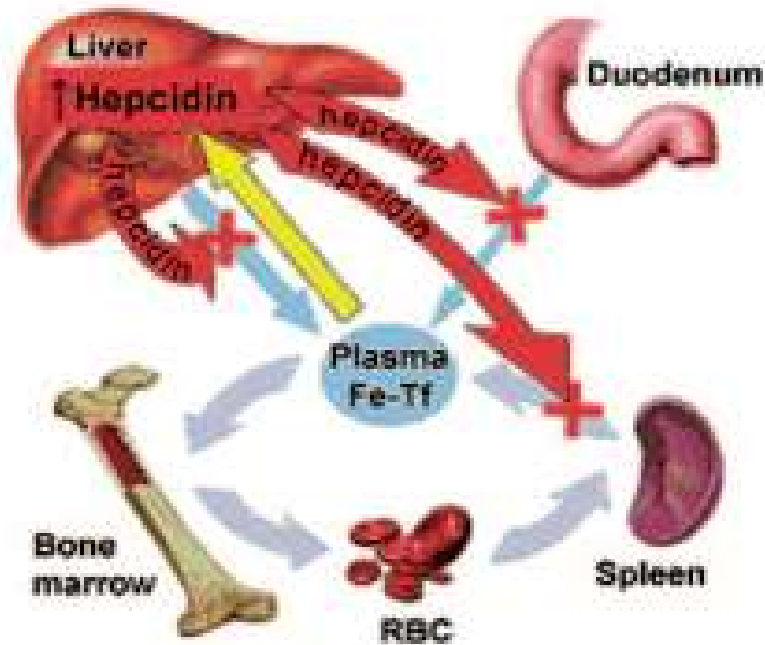


Peripheral smear from a patient with iron deficiency shows pale small red cells with just a scant rim of pink hemoglobin; occasional "pencil" shaped cells are also present. Normal red cells are similar in size to the nucleus of a small lymphocyte (arrow); thus, many microcytic cells are present in this smear. *Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP).*

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

- 1-2 mg Fe χάνονται καθημερινά (επιθηλιακά κύτταρα πεπτικού, νεφρικών σωληναρίων, δέρματος)
- Γυναίκες κατά την εμμηνορρυσιακή ηλικία 0.006mg/kg/day
- Η απώλεια σιδήρου εξισορροπείται με αυξημένη πρόσληψη από έντερο
- **Εψιδίνη**: κριτικός έλεγχος στην ομοιόσταση του σιδήρου
- Παράγεται από το συκώτι, εκκρίνεται στο αίμα, ελέγχει την απορρόφηση του Fe και την κινητοποίηση των αποθηκών
- Η σύνθεση προάγεται από κυτταροκίνες φλεγμονής (πχ IL-6) ανεξάρτητα από το σύνολο Fe του σώματος → αναιμία χρόνιας νόσου
- Καταστέλλεται από την υποξία, την ερυθροποιητίνη, τον παράγοντα διαφοροποίησης 15.

Ο ρόλος της εφιδίνης στην ομοιόσταση του Fe



ΑΙΤΙΑ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑΣ

Deficient diet

Decreased absorption

Celiac sprue

Zinc deficiency

Increased requirements

Pregnancy

Lactation

Blood loss (chronic)

Gastrointestinal

Menstrual

Blood donation

Hemoglobinuria

Iron sequestration

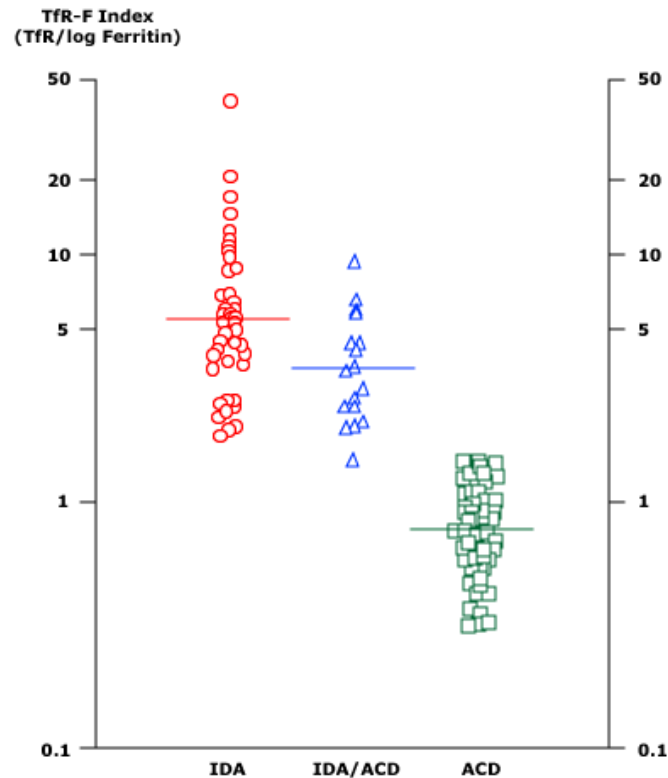
Pulmonary hemosiderosis

Idiopathic

ΣΗΜΕΙΑ

- Ωχροτής δέρματος-επιπεφυκώτων
- Κοιλωνυχία, εύθρυπτα νύχια
- Λεία γλώσσα, χωρίς θηλές
- Γωνιακή χειλίτις

Transferrin receptor-ferritin index in anemic patients



This figure shows the transferrin receptor-ferritin index (TfR-F index), the ratio of the serum TfR to the logarithm (base 10) of the serum ferritin in iron deficiency anemia (IDA, red circles), anemia of chronic disease (ACD, green squares) and those with both conditions (IDA/ACD, blue triangles). Median values are indicated by the horizontal bars. A value of ≤ 1.0 suggests ACD, while values ≥ 2 suggest IDA or IDA/ACD.

Reproduced with permission from: Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89:1052. Copyright © 1997 American Society of Hematology.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Μετάγγιση ερυθρών σε στεφανιαία νόσο
- Σε απειλούμενη καρδιακή ανεπάρκεια
- Σκευάσματα θειϊκού Fe p.o στη χρόνια σιδηροπενική αναιμία
- Παρεντερικός Fe

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Δυσανεξία στα από του στόματος σκευάσματα
- Αποτυχία ή αδυναμία διόρθωσης με p.o Fe (ολική γαστρεκτομή)
- Αδυναμία διόρθωσης λόγω συνεχιζόμενης απώλειας αίματος (αγγειεκτασίες λεπτού εντέρου, αιμοκάθαρση)
- Φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου

ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Μορφολογική ταξινόμηση

- **Ορθοκυτταρική Αναιμία (MCV 80-100fL)**
 - i. Οξεία απώλεια αίματος
 - ii. Αναιμία χρόνιας νόσου
 - iii. Διήθηση μυελού
 - iv. Απλαστική αναιμία
 - v. ΧΝΑ
 - vi. Υποθυρεοειδισμός, υποφυσιακή ανεπάρκεια

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ

- **Ιστορικό**
 - i. Έναρξη συμπτωμάτων (πρόσφατη υποδηλώνει επίκτητη νόσο ≠ μακροχρόνια συνήθως συγγενή νόσο)
 - ii. Συνοδές χρόνιες παθήσεις (ΧΝΑ, ΡΑ)
 - iii. Φάρμακα
 - iv. Καταγωγή, εθνικότητας ασθενούς
 - I. Ιστορικό μεταγγίσεων
 - II. Πιθανός τοξικός περιβαλλοντικός παράγων

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ

- **Φυσική Εξέταση**
 - i. Έλεγχος ζωτικών σημείων και ορθοστατικής υπότασης
 - i. Παρουσία αιμορραγικών σημείων (πετέχειες, εκχυμώσεις)
 - i. Δακτυλική εξέταση για έλεγχο αίματος και Mayer κοπράνων
 - i. Αναζήτηση ηπατοσπληνομεγαλίας, λεμφαδενοπάθειας, στερνικού άλγους, εντοπισμένου οστικού άλγους

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ

- **Αρχικός Εργαστηριακός Έλεγχος**

Γενική αίματος, ερυθροκυτταρικοί δείκτες, τύπος λευκών και ΔΕΚ

ΑΝΑΙΜΙΑ ΜΕ ΥΨΗΛΑ ΔΕΚ



Αυξημένη απάντηση του μυελού σε συνεχιζόμενη

ΑΙΜΟΛΥΣΗ

Η΄

ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

ΑΝΑΙΜΙΑ ΜΕ ΧΑΜΗΛΑ ΔΕΚ



ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΜΥΕΛΟ

ΠΑΝΚΥΤΤΟΠΕΝΙΑ ΜΕ ΧΑΜΗΛΑ ΔΕΚ



ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ

- **Εκτίμηση Λευκών Αιμοσφαιρίων**
 - i. Υψηλός αριθμός πολυμορφοπυρήνων→λοίμωξη, κορτικοειδή
 - ii. Υψηλός αριθμός μονοκυττάρων→ΜΔΣ, φυματίωση, κακοήθεια
 - iii. Υψηλός αριθμός λεμφοκυττάρων→ίωση, κακοήθεια λεμφικού ιστού
 - iv. Υψηλός αριθμός ηωσινοφίλων→ορισμένες παρασιτικές λοιμώξεις
 - v. Ουδετεροπενία→τοξικότης από ΧΜΘ, T-LGL, ΟΛ
 - vi. Λεμφοπενία→HIV, ΣΕΛ, λέμφωμα, κορτικοειδή

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ

- **Εκτίμηση Αιμοπεταλίων**
 - i. Θρομβοπενία→υπερσπληνισμός, διήθηση μυελού, αυτοάνοση θρομβοπενία, φάρμακα, σήψη, έλλειψη B12-φυλλικού οξέος
 - i. Υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων→μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, χρόνια σιδηροπενία, χρόνιες φλεγμονές, αγγειίτιδες, κακοήθειες
 - i. Μορφολογία αιμοπεταλίων→ΜΔΣ

ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- **Συγγενείς Αιμολυτικές Αναιμίες** (ερυθροκυτταρικά αίτια)
 - i. Διαταραχές μεμβράνης (συγγενής σφαιροκυττάρωση)
 - ii. Διαταραχές ενζύμων (έλλειψη G-6PD)
 - iii. Ποιότητα αιμοσφαιρίνης (HbS)
- **Επίκτητες Αιμολυτικές Αναιμίες** (εξωερυθροκυτταρικά αίτια)
 - i. Προκαλούμενες από αντισώματα (AAA)
 - ii. Μη ανοσολογικές (υπερσπληνισμός, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, προσθετικές βαλβίδες, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα)

ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- **Ενδαγγειακή Αιμόλυση** (σοβαρή βλάβη ερυθροκυττάρου, που οδηγεί σε άμεση καταστροφή εντός της κυκλοφορίας)
 - i. Θερμική βλάβη (έγκαυμα)
 - ii. Βλάβη προσθετικών βαλβίδων
 - iii. Λύση μέσω συμπληρώματος (PNH)
 - iv. Βακτηριακές τοξίνες (σήψη από κλωστηρίδιο)
Αιμοσφαιριναιμία, κατανάλωση αιπτοσφαιρινών, αιμοσφαιρινουρία, αιμοσιδηρίνη στα ούρα

ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- **Εξωαγγειακή Αιμόλυση** (καταστροφή ερυθροκυττάρου στο σύστημα μονοκυττάρων-μακροφάγων του ήπατος, σπληνός, μυελού)
 - i. Λόγω ανοσολογικού μηχανισμού (AAA, αντιδράσεις σε μετάγγιση)
 - ii. Αιμοσφαιρινοπάθειες
 - iii. Αναιμίες με σωμάτια Heinz
 - iv. Διαταραχές της μεμβράνης των ερυθρών (κληρονομική σφαιροκυττάρωση)
 - v. Ανεπάρκεια ενζύμων των ερυθρών
 - vi. Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
 - vii. Υπερσπληνισμός

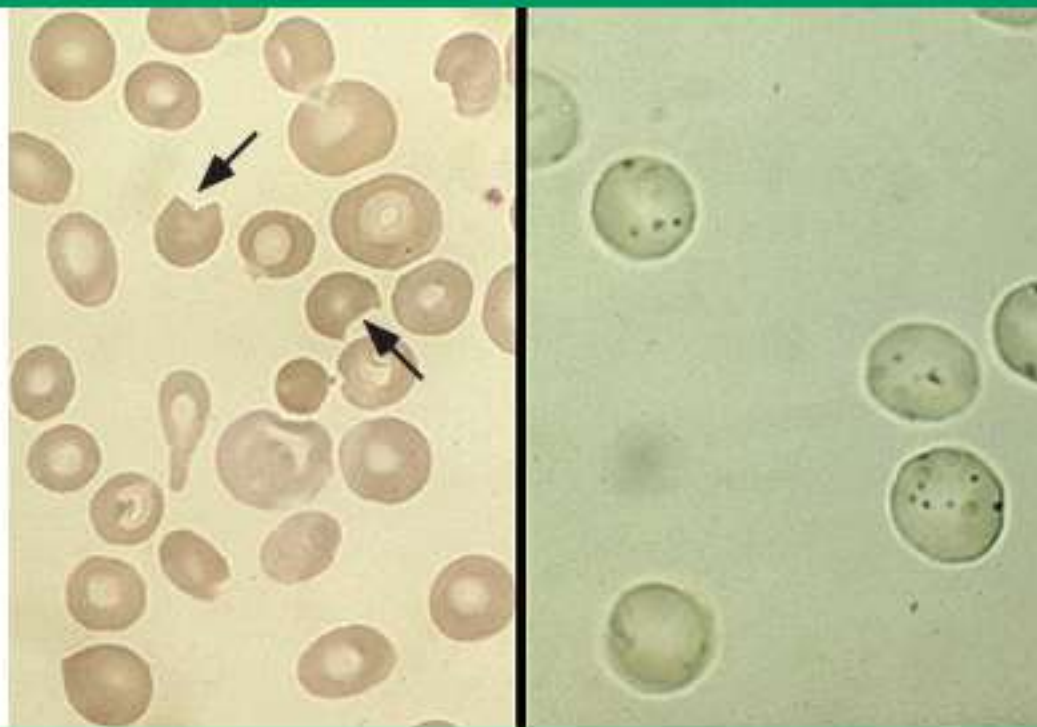
ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- **Κλινικά και Εργαστηριακά Ευρήματα**
 - i. Αιφνίδια ωχρότης-ίκτερος
 - ii. Σπληνομεγαλία
 - iii. Αναιμία, αύξηση έμμεσης χολερυθρίνης, ΔΕΚ, LDH, ελάττωση αιπτοσφαιρινών
 - iv. Άμεσος coombs θετική
 - v. Αιμοσφαιριναιμία, αιμοσφαιρινουρία, αιμοσιδηρίνη ούρων

ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- **ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΣ**
 - i. Σφαιροκύτταρα, μικροσφαιροκύτταρα, σχιστοκύτταρα
 - ii. Δρεπανοκύτταρα, δακρυοκύτταρα και εμπύρηνα ερυθρά στο αίμα
 - iii. Ερυθρά 'φαντάσματα' και 'φαγωμένα'

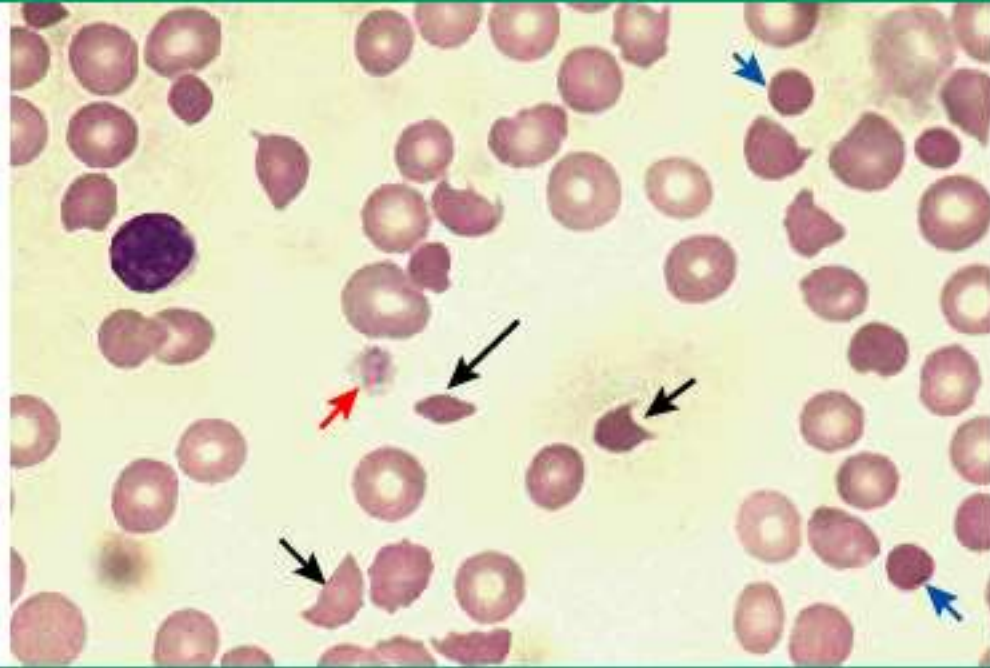
Peripheral smear in Heinz body hemolytic anemia showing Heinz bodies and bite cells



Split screen view of a peripheral smear from a patient with Heinz body hemolytic anemia. Left panel: red cells with characteristic bite-like deformity (arrows). Right panel: Heinz body preparation which reveals the denatured hemoglobin precipitates.

Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP).

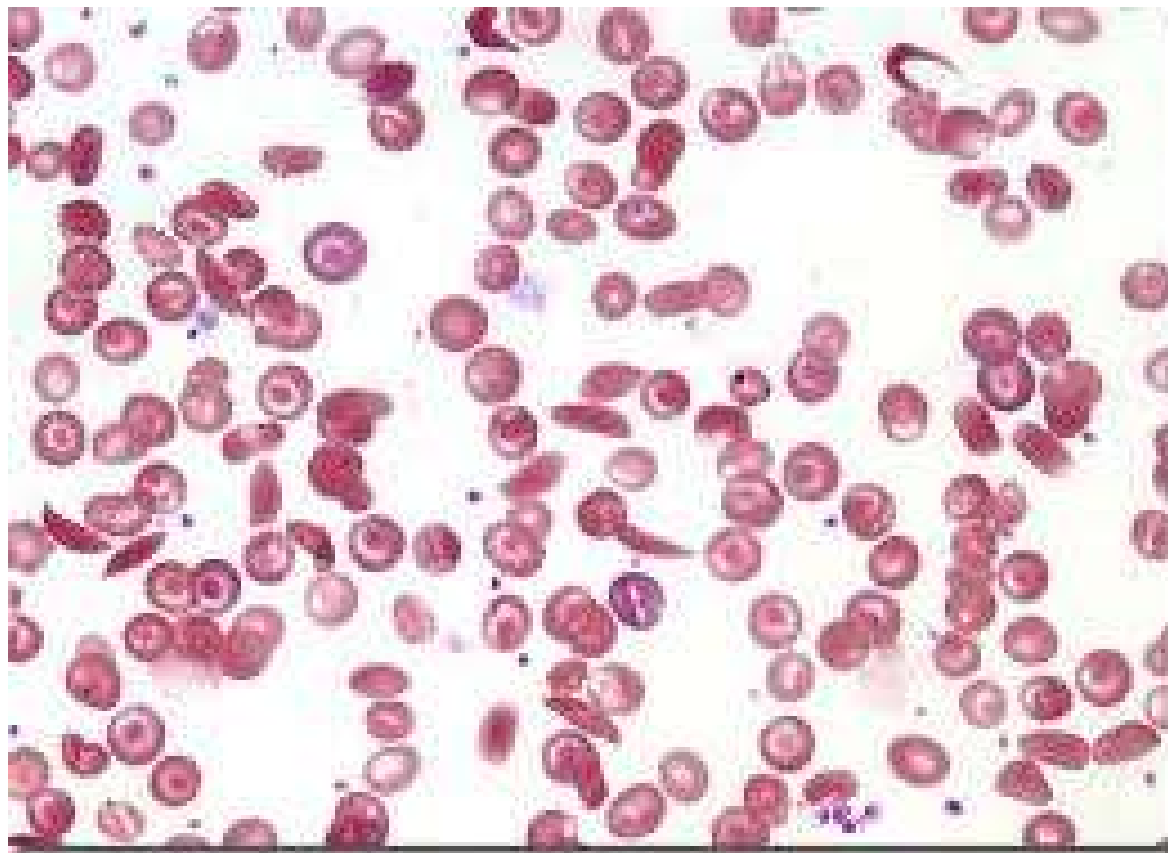
Peripheral smear in microangiopathic hemolytic anemia showing presence of schistocytes



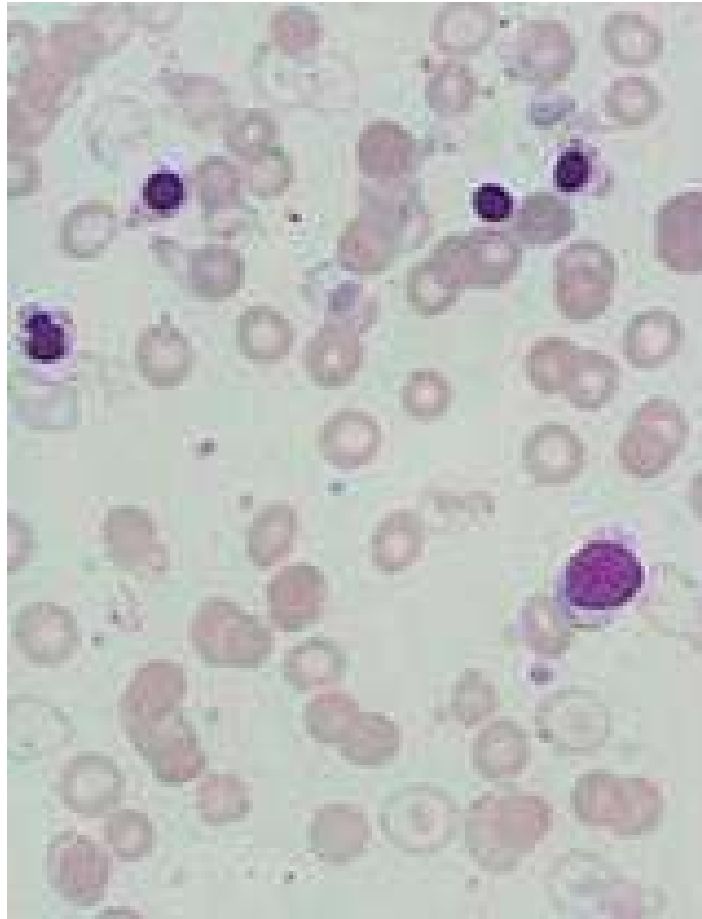
Peripheral blood smear from a patient with a microangiopathic hemolytic anemia with marked red cell fragmentation. The smear shows multiple helmet cells (small black arrows), other fragmented red cells (large black arrow); microspherocytes are also seen (blue arrows). The platelet number is reduced; the large platelet in the center (red arrow) suggests that the thrombocytopenia is due to enhanced destruction.

Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP).

Δρεπανοκυτταρική Αναιμία



Β-Μεσογειακή Αναιμία



ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

- **Παθογένεση-Επιδημιολογικά στοιχεία**
 - i. Η πιο συχνή αναιμία ενηλίκων μετά τη σιδηροπενική
 - ii. Πολυπαραγοντική αιτιολογία
 - iii. Διαταραχή μεταβολισμού Fe μέσω εψιδίνης (↓ απορρόφηση Fe από το γαστρεντερικό, παγίδευση Fe στα μακροφάγα)
 - iv. Μείωση παραγωγής EPO για το βαθμό αναιμίας
 - v. Ανεπαρκής αιμοποίηση
 - vi. Μειωμένη επιβίωση ερυθρών σε καταστάσεις οξείας φλεγμονής

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

- **Αίτια**
 - i. Κακοήθειες-Λέμφωμα
 - ii. TBC
 - iii. Λοίμωξη HIV
 - iv. Ρευματολογικές διαταραχές (ΣΕΛ, ΡΑ)
 - v. Φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου
 - vi. ΧΝΑ
 - vii. Καρδιακή ανεπάρκεια
 - viii. Ηλικιωμένοι ασθενείς

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

- **Εργαστηριακός έλεγχος**

- i. ↓Hb

- ii. Ορθοκυτταρική αναιμία

- iii. ↓ Fe και TIBC

- iv. Συνήθως ↑ φερριτίνη

- v. Φυσιολογικός sTfR (διαλυτός υποδοχέας τρανσφερρίνης)

- vi. sTfR-ferritin index ≤ 1

- vii. Επίχρισμα αίματος μπορεί να αποκαλύψει στοιχεία υποκείμενης νόσου: λευκοκυττάρωση με αριστερή στροφή, λεμφοπενία, άωρα κύτταρα

- viii. Επίχρισμα μυελού και χρώση Fe: άφθονος σίδηρος στα μακροφάγα, απουσία στους ερυθροβλάστες

ΔΙΕΥΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

- **Εξέταση μυελού των Οστών**
 - i. Πανκυττοπενία
 - ii. Παθολογικά κύτταρα στο επίχρισμα αίματος
 - iii. Ενδείξεις μυελοδυσπλασίας ή μυελοϋπερπλασίας