

# ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Απαρτιωμένη διδασκαλία στην Αιματολογία  
Λαμπροπούλου Βασιλική  
Αιματολόγος Επιμ. Β'ΕΣΥ ΠΓΝΠ

# ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΤΙΣ ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

- Κατανόηση της απορρόφησης και βιοκατανομής της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος και γνώση των μεταβολικών οδών που ενέχονται τα ανωτέρω μόρια
- Γνώση των νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων που συνοδεύονται από έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος
- Γνώση της κλινικής συμπτωματολογίας και των εργαστηριακών ευρημάτων που χαρακτηρίζουν τις αναιμίες από έλλειψη B12 και φυλλικού οξέος
- Γνώση της απαραίτητης κλινικής και εργαστηριακής διερεύνησης των ασθενών και της ενδεικνυόμενης θεραπευτικής αγωγής επί μεγαλοβλαστικών αναιμιών

- Μακροκυτταρικές Μεγαλοβλαστικές Αναιμίες

- Μακροκυτταρικές μη Μεγαλοβλαστικές Αναιμίες

- Μεγαλοβλαστική αναιμία: ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερες μορφολογικές αλλοιώσεις κυττάρων περιφερικού αίματος και μυελού οστών λόγω διαταραχής σύνθεσης και ωρίμανσης DNA (ασυγχρονία ωρίμανσης πυρήνα/πρωτοπλάσματος) και από διαταραχή κυτταρικής διαίρεσης

- Μη μεγαλοβλαστική δεν παρατηρούνται τέτοιες μορφολογικές διαταραχές



# ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

- Μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (Mean Corpuscular Volume, MCV) Εκφράζει τη μέση τιμή του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Δηλαδή το "πόσο μεγάλα" είναι τα ερυθροκύτταρα.
- Φυσιολογική τιμή 85-98fL
- Στα τελειόμηνα νεογνά  $106 \pm 4$  fL και μειώνεται μετά τους 6 μήνες στο 77fL, παρατηρείται άνοδος στα επίπεδα ενήλικα μετά την ηλικία 18 ετών, οπότε
- Μακροκυττάρωση σε άτομα <18 ετών είναι όταν MCV >90fL



# ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Η μεγαλοβλαστική αναιμία είναι μια μακροκυτταρική αναιμία που οφείλεται:

- ο στην έλλειψη της βιταμίνης B12
- ο στην έλλειψη του φυλλικού οξέος και/ή στην έλλειψη και των δύο
- ο το φυλλικό οξύ και η B12 δε συντίθενται στον οργανισμό και παίρνονται από τις τροφές
- ο Η ανεπάρκεια B12 και φυλλικού οξέος προκαλεί χαρακτηριστικές διαταραχές στη μορφολογία των κυττάρων του μυελού και του περιφερικού αίματος



## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΒΙΤ. B12

- Η B12 βρίσκεται μόνο σε τροφές ζωικής προέλευσης. Η φυσιολογική δίαιτα περιέχει 10-15 μg ημερησίως, ενώ οι ημερήσιες ανάγκες είναι 1 μg.
- Η B12 που προσλαμβάνεται με την τροφή, μετά την απελευθέρωσή της από αυτήν, συνδέεται με τον ενδογενή παράγοντα του Castle, μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου.
- Το σύμπλεγμα αυτών συνδέεται με τους υποδοχείς του ειλεού, επιτρέποντας την απορρόφηση της B12.



## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ B12

- Η B12 συνδέεται στη συνέχεια με την **τρανσκοβαλαμίνη** και μεταφέρεται στο ήπαρ, τον μυελό, τον εγκέφαλο και άλλους ιστούς.
- Τα φυσιολογικά αποθέματα της B12 στο ήπαρ είναι επαρκή για **2-4 χρόνια**.
- Η μεγαλύτερη ποσότητα της B12 του πλάσματος συνδέεται σε **λειτουργικά ανενεργή πρωτεΐνη** σύνδεσης, που συντίθεται από κύτταρα της κοκκιώδους σειράς.



# ΒΙΤΑΜΙΝΗ B12

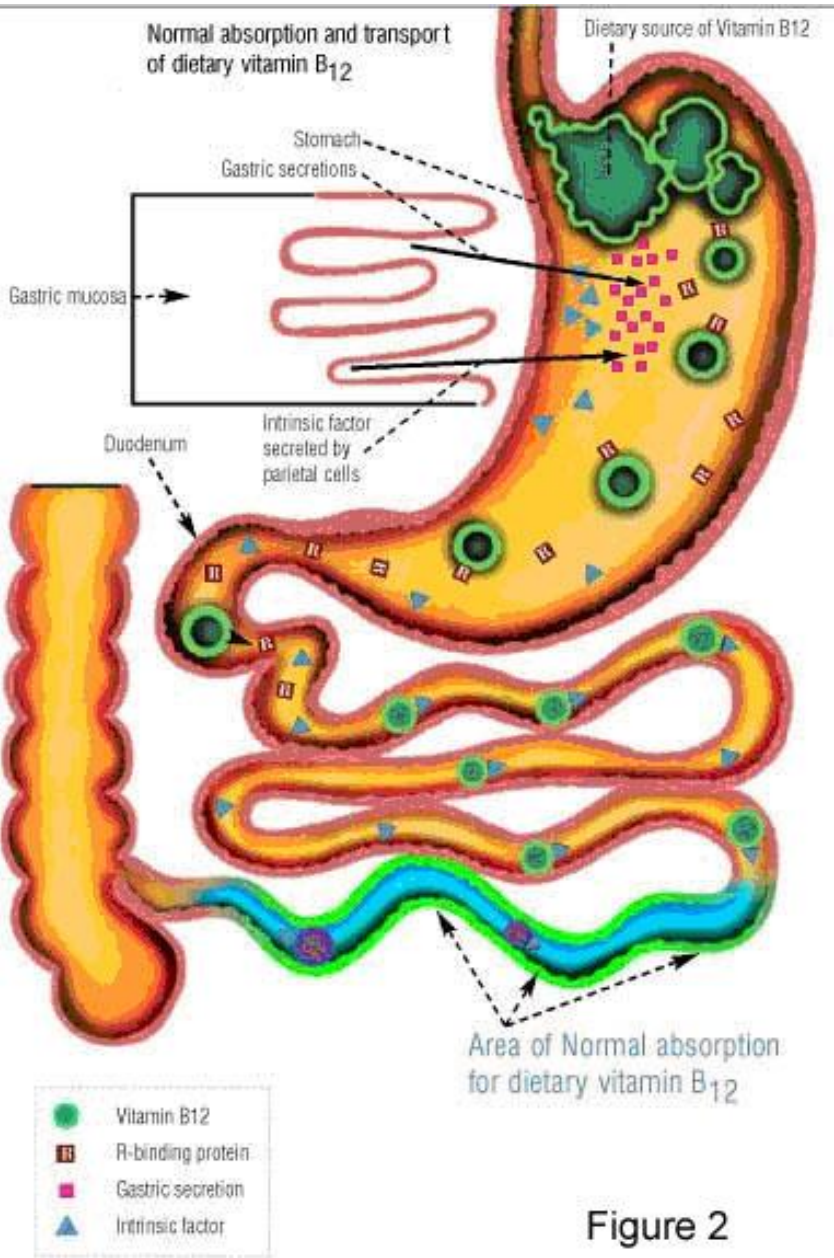


Figure 2

Η βιταμίνη B12 στο στομάχι ενώνεται με μια γλυκοπρωτεΐνη, **ενδογενής παράγοντας, Castle (IF intrinsic factor)**, που παράγεται από τα καλυκοειδή κύτταρα του θόλου του στομάχου.

Το σύμπλεγμα (B12- ενδογενής παράγοντας ) φτάνει στο τελικό τμήμα του ειλεού και απορροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα με ειδικούς υποδοχείς που δεσμεύουν την B12 ενώ ο ενδογενής παράγοντας αποσπάται, πέφτει στον εντερικό αυλό και ακολουθεί την πορεία του εντερικού περιεχομένου.

Η βιταμίνη B12 εισέρχεται στο πρωτόπλασμα του επιθηλιακού κυττάρου και μετακινείται προς τον αγγειακό πόλο του κυττάρου για να παραληφθεί από τις τρανσκοβαλαμίνες

Οι τρανσκοβαλαμίνες είναι μεγαλομόρια που μεταφέρουν την B12 στα κύτταρα του οργανισμού.

Η βιταμίνη B12 διευκολύνει την απορρόφηση του φυλλικού οξέος από το έντερο και ρυθμίζει την είσοδο του στα κύτταρα.

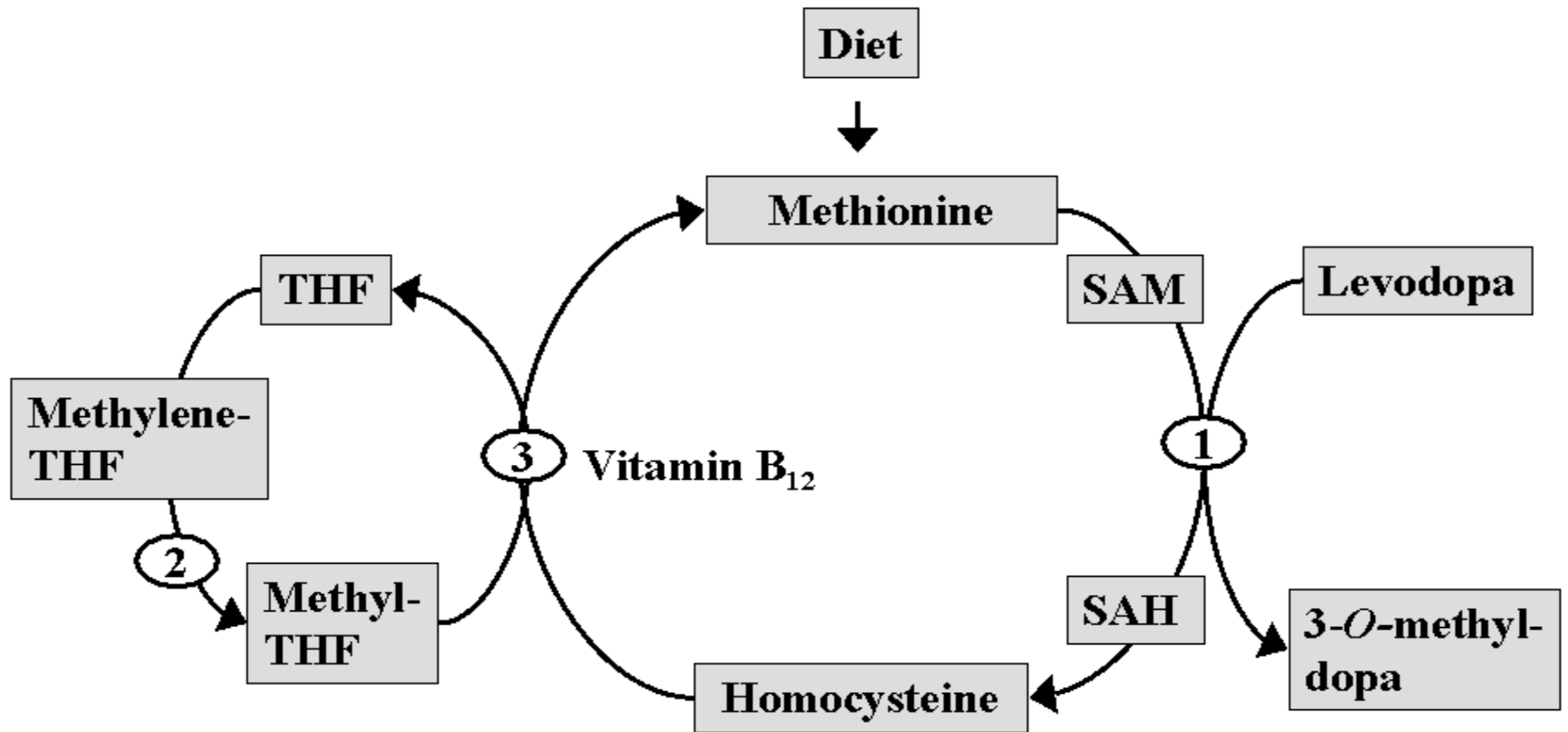


## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ Β12 ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

- Η Β12 είναι συνένζυμο της συνθετάσης της μεθειονίνης, σε αντίδραση απαραίτητη για την απομεθυλίωση του 5-μεθυλοτετραϋδροφυλλικού οξέος (methyl-THF), της μορφής με την οποία βρίσκεται το φυλλικό οξύ στο πλάσμα.
- Το φυλλικό οξύ είναι βασικό συνένζυμο για την σύνθεση της μονοφωσφορικής θυμιδίνης και επομένως του DNA.
- Η έλλειψη φυλλικού οξέος ή Β12 έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή σύνθεσης DNA, και οι επιπτώσεις είναι ιδιαίτερως εμφανείς στους ταχέως πολλαπλασιαζόμενους ιστούς.



# Μεταβολισμός βιταμίνης B12



1. COMT and other methyltransferases
2. Methylene-THF-reduktase
3. Methioninsyntase
4. Cystationine β-synthase

**SAM: S-adenosylmethionine**  
**SAH: S-adenosylhomocysteine**  
**THF: Tetrahydrofolate**

# ΑΙΤΙΑ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Β12 ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

## ➤ *Εντερικά αίτια*

- σύνδρομο δυσαπορρόφησης
  - a) Εντεροπάθεια από γλουτένη
  - b) Τροπική sprue
- εντερική εκκολπωμάτωση
- νόσοι του ειλεού
  - a) νόσος του Crohn
  - b) φυματίωση του εντέρου
  - c) λέμφωμα του εντέρου
  - d) σκληροδερμία
- Σύνδρομο τυφλής έλικας
- Χειρουργική αφαίρεση του ειλεού


## ➤ *Αυτοάνοσοι μηχανισμοί*

- (κακοήθης αναιμία του Biermer)
- Αντισώματα έναντι καλυκοειδών κυττάρων του θόλου του στομάχου
- Αντισώματα έναντι του ενδογενούς παράγοντα του Castle

## ➤ *Γαστρικά αίτια*

- Ολική γαστρεκτομή
- Καρκίνος στομάχου

## ➤ *Άλλα αίτια*

- Εντερικά παράσιτα
  - Χρόνια παγκρεατική νόσος
  - ↑ ανάγκες σε Β12 (καρκινωμάτωση, υπερθυροειδισμός)
  - Λήψη νιτρικών αλάτων
- 

# ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ Β12

## Γαστρικά αίτια

- Κακοήθης αναιμία Biermer - Addison:
  - Αυτοάνοση γαστρίτιδα, ελαττωμένη έκκριση ενδογενούς παράγοντα Castle.
  - Αντισώματα έναντι του ενδογενούς παράγοντα και των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου.
  - Συνδέεται με πρόωρη λεύκανση τριχών, γαλανά μάτια, ομάδα αίματος A, οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσης νόσου και 2-3 φορές αυξημένη επίπτωση καρκίνου στομάχου.
  - Μεγαλύτερη επίπτωση στις γυναίκες (1,6:1) και στην ηλικία των 60 ετών. Συσχετίζεται συχνά με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.
- Γαστρεκτομή - Καρκίνος στομάχου

## ΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

- Νόσος Crohn, Εντερεκτομή
- Αύξηση της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας
- Κατανάλωση B12 (βοθριοκέφαλος ο πλατύς)
- Αποκλειστικά φυτοφάγοι για σειρά ετών



# ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Το φυλλικό οξύ περιέχεται :

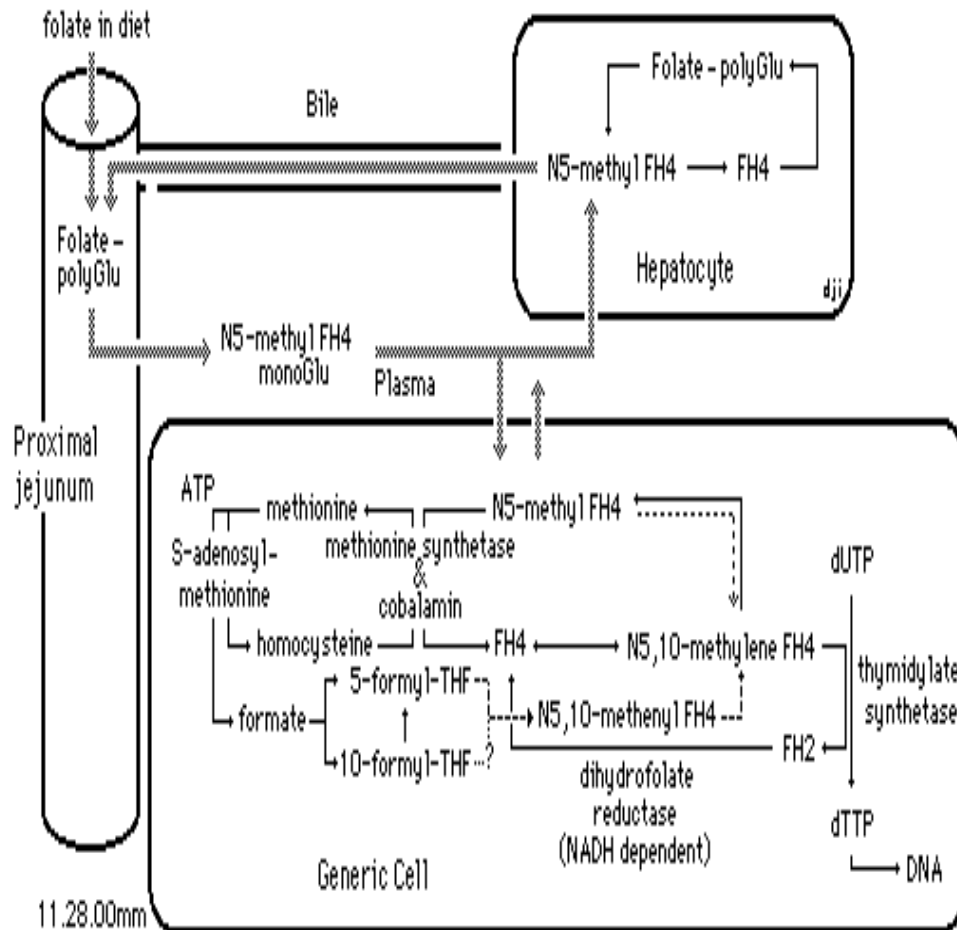
- πράσινα λαχανικά,
- γαλακτοκομικά προϊόντα ,
- ήπαρ

Απορροφάται από το αρχικό τμήμα της νήστιδας.

- Ανεπαρκής πρόσληψη: ηλικιωμένοι, τρόφιμοι ιδρυμάτων, αλκοολισμός, παρεντερική διατροφή
- Δυσασπορόφηση: κοιλιόκακη, εντερικές αναστομώσεις, χρόνια διάρροια
- Αύξηση αναγκών: αυξημένη σύνθεση DNA: κύηση, παιδιά, έφηβοι, χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες, χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις. Αυξημένες απώλειες: χρόνια αιμοκάθαρση
- Ανταγωνιστές φυλλικού οξέος: αντιεπιληπτικά (υδαντοΐνες, βαρβιτουρικά), τριαμπερένη, αντισυλληπτικά, αντιμεταβολίτες, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη



# ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ



Το φυλλικό οξύ βρίσκεται με τη μορφή  
N5-μέθυλο-τετραυδρο-φυλλικού οξέος

N5-methyl-FH4

Τα αποθέματα φυλλικού οξέος σε  
αντίθεση με τη B12 είναι πολύ μικρά

Οδηγεί σε ανεπάρκεια μέσα σε λίγες  
εβδομάδες όταν υπάρχουν διαταραχές

- πρόσληψης
- απορρόφησης
- αυξημένες ανάγκες
- αυξημένες απώλειες



## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

- Η Β12 δρα σαν συνένζυμο σε διάφορες ενζυμικές αντιδράσεις. Μαζί με το φυλλικό οξύ συμμετέχει στη μεταφορά μεθυλικών ομάδων στη σύνθεση μεθειονίνης.
- Το φυλλικό οξύ είναι απαραίτητο για τη σύνθεση του DNA.
- Στόχος: οι ιστοί που έχουν ταχύ ρυθμό αναγέννησης των κυττάρων (βλεννογόνοι, μυελός των οστών)

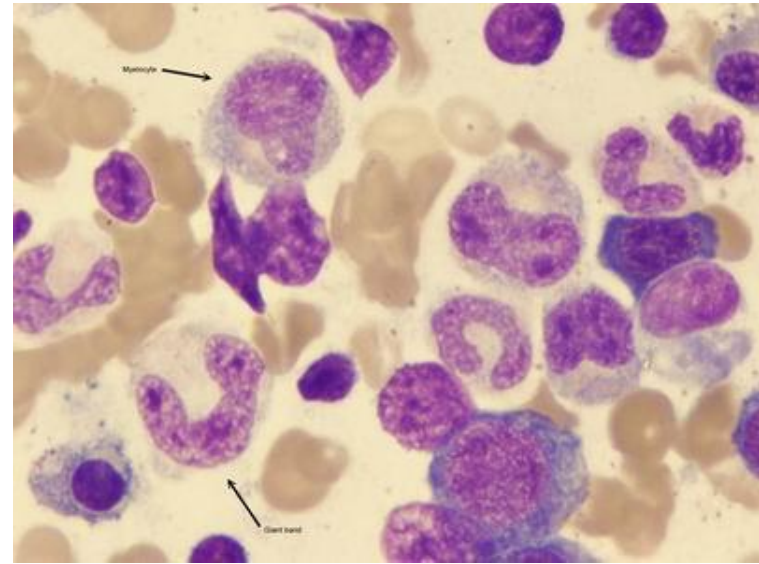
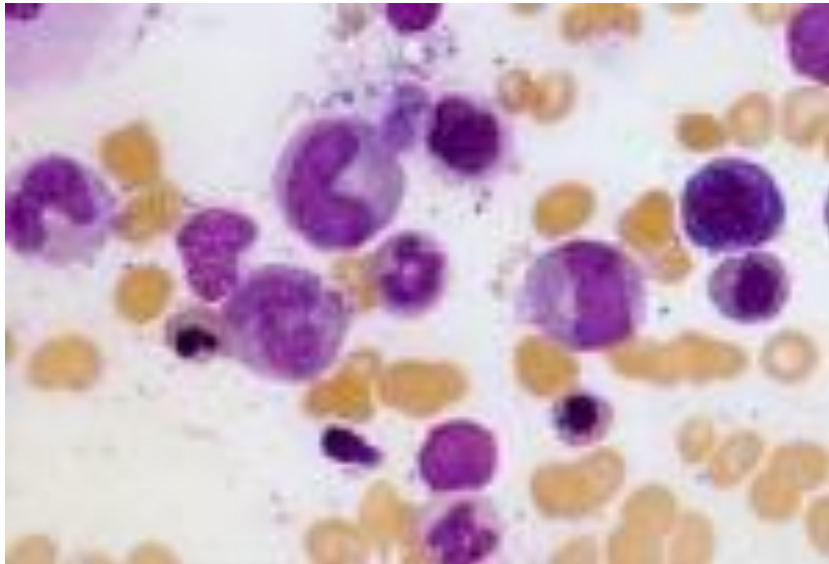




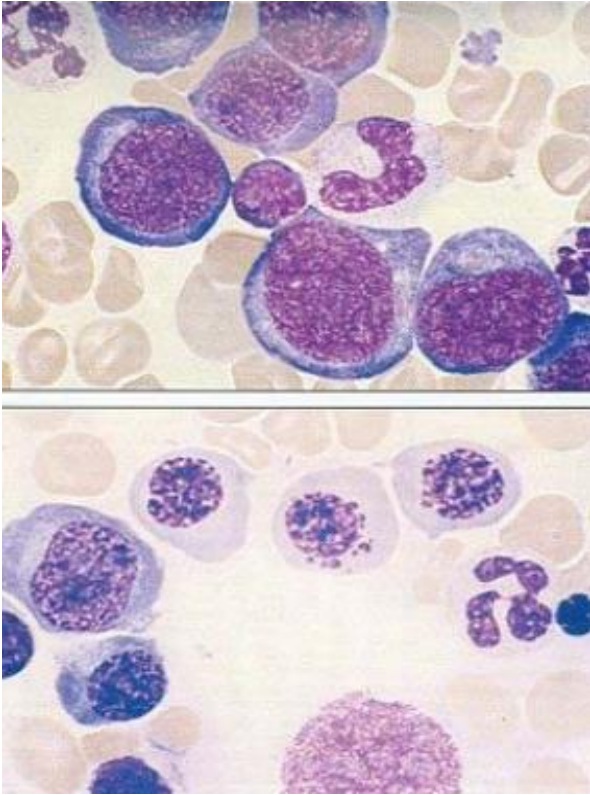
## ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Και οι 3 μυελικές σειρές προσβάλλονται.

Η ανεπαρκής σύνθεση DNA μειώνει τον αριθμό των μιτώσεων με αποτέλεσμα την ασυγχρονία ωρίμανσης πυρήνα-πρωτοπλάσματος. Συνυπάρχει και μη αποδοτική ερυθροποίηση ενός μέρους των ερυθροβλάστων.



# ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

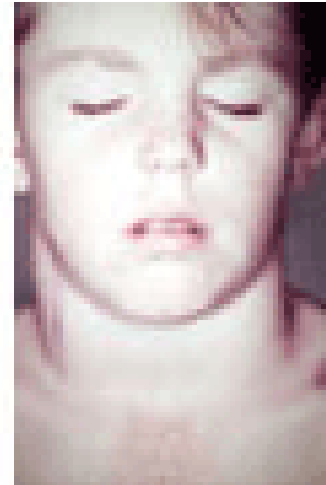


- Η **ερυθρά σειρά** είναι πλούσια σε κυτταρικά στοιχεία (μέχρι 50% των μυελικών κυτταρικών στοιχείων). Ερυθροβλάστες μεγάλου μεγέθους με πρωτόπλασμα πλούσιο.  
Πυρήνας : άωρος, πυρήνια, ασυγχρονία ωρίμανσης πυρήνα-πρωτοπλάσματος
- Η **κοκκιώδης σειρά** παρουσιάζει αναστολή ωρίμανσης με παρουσία γιγάντιων μεταμυελοκυττάρων και ραβδοπύρηνων (γιγαντοραβδοπύρηννα)
- **Μεγακαρυοκυτταρική** σειρά παρουσιάζει (δυσμεγακαρυοποίηση) μεγακαρυοκύτταρα με πολλούς πυρήνες και μη καλά ωριμάζων πρωτόπλασμα



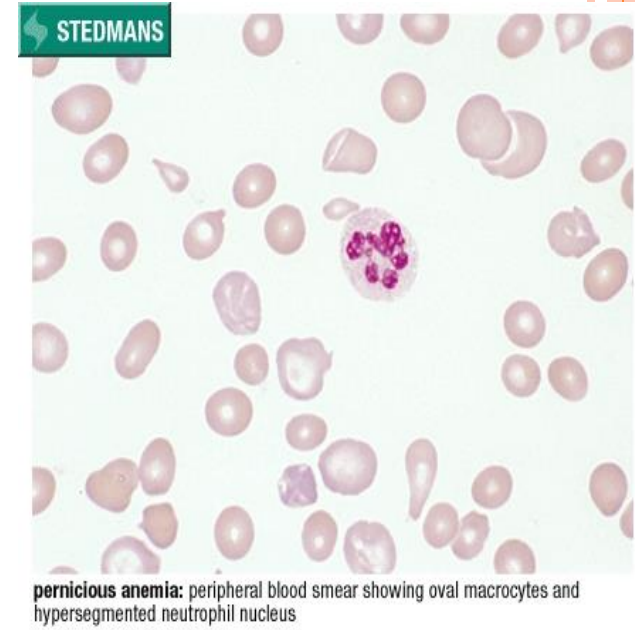
# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Προοδευτική εγκατάσταση αναιμίας (αδυναμία-δύσπνοια)
- Αιμολυτικός ίκτερος (ενδομυελική αιμόλυση)
- Λεμονοειδής χροιά δέρματος
- Πυρέτιο, σπληνομεγαλία
- Γλωσσίτις-γωνιακή χειλίτις
- Συμπτώματα ατροφίας επιθηλίου ΓΕΣ  
(ξηρότητα στόματος, καύσος γλώσσας, δυσφαγία, διάρροια)
- Νευρολογικές εκδηλώσεις  
(10%, κυρίως στην έλλειψη B12)
- Παιραιοθησία κάτω άκρων (40%)
- Διαταραχές εν τω βάθει αισθητικότητας  
(αίσθημα ότι βαδίζει ο ασθενείς πάνω σε βαμβάκι)
- Οπτικές-ψυχιατρικές διαταραχές

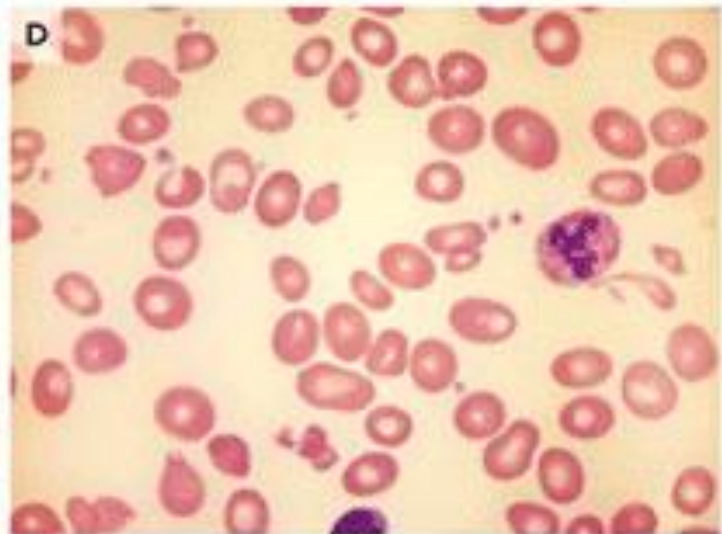
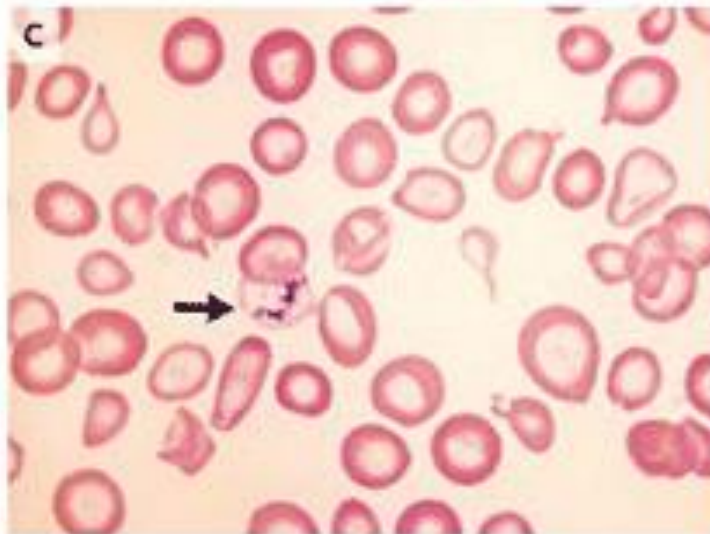
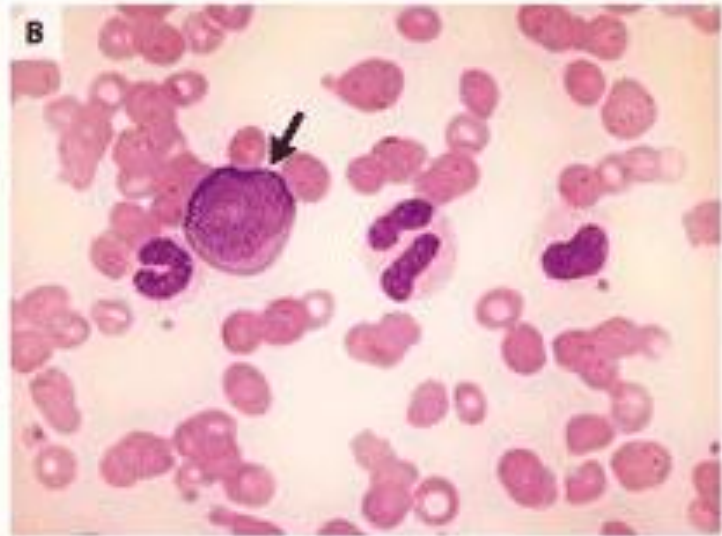
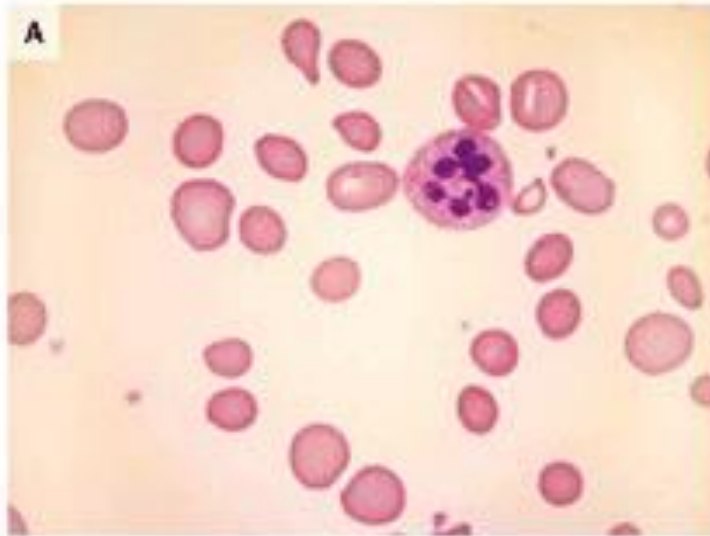


# ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Ορθόχρωμη, μακροκυτταρική αναιμία
- Επίχρισμα: μακροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, πολυχρωματοφιλία, βασεόφιλη στίξη, σωματίδια Howell-Jolly
- Λευκοπενία ή και ουδετεροπενία με υπερκατάτμητα πολυμορφοπύρρηνα
- Θρομβοπενία - μεγάλα αιμοπετάλια
- Fe: φυσιολογικός ή αυξημένος (μειωμένος, αν πρόκειται για μικτή στερητική αναιμία)



# ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

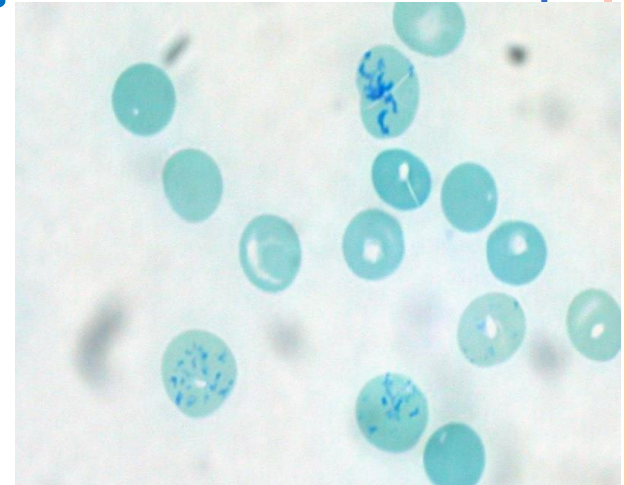
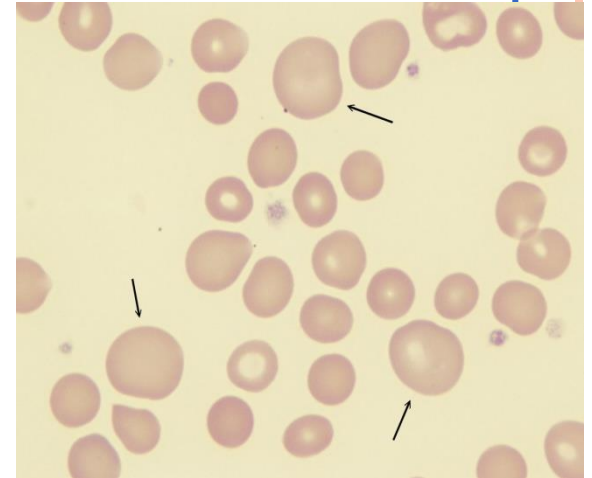


# ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Αύξηση LDH και έμμεσης χολερυθρίνης, χωρίς αύξηση των ΔΕΚ
- Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος
- Παρουσία αντισωμάτων έναντι τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου
- Αυξημένα επίπεδα γαστρίνης
- **ΜΥΕΛΟΣ ΟΣΤΩΝ:** **μπλε** λόγω πρόδρομων μορφών πλούσιων σε RNA, με μεγαλοβλάστες, αραιοκατανεμημένη χρωματίνη, δυσκοκκιοποίηση και δυσμεγακαρυοποίηση, αναστολή μιτωτικών διαιρέσεων

# ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

- ❖ Ηπατική νόσος (ανεπάρκεια - κίρρωση)
- ❖ Κατάχρηση οινοπνεύματος
- ❖ Κύηση, νεογνική ηλικία
- ❖ Υποθυρεοειδισμός - Μυξοίδημα
- ❖ Σακχαρώδης διαβήτης
- ❖ Δικτυοερυθροκυττάρωση
- ❖ Απλαστική αναιμία
- ❖ Συγγενείς δυσερυθροποιητικές αναιμίες
- ❖ Διάφορες αιμολυτικές αναιμίες
- ❖ Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
- ❖ Πολλαπλούν μυέλωμα
- ❖ Κυτταροτοξικά φάρμακα
  - ❖ Υδροξουρία
  - ❖ Μεθοτρεξάτη



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ Ι.

- Πριν από κάθε χορήγηση Θεραπείας είναι απαραίτητη η αιτιολογική διερεύνηση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας
- Σημασία ατομικού ιστορικού-συνηθειών
  - Διακοπή της μεγάλης κατανάλωσης οινοπνεύματος
  - Μετριασμός της Θεραπείας με αναστολείς αντλίας πρωτονίων
- Σημασία κλινικών ευρημάτων
  - Ύπαρξη ή απουσία νευρολογικών σημείων
  - Ύπαρξη ή απουσία ευρημάτων από τους βλεννογόνους
- Αξιολόγηση:
  - επίπεδα B12 και φυλλικού οξέος ορού
  - Επίπεδα φερριτίνης
  - Επίπεδα γαστρίνης ορού
  - Γαστροσκόπηση
  - Έλεγχος συνδρόμου δυσαπορρόφησης





## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΙ.

- **Υδροξυκοβαλαμίνη 1mg** ενδομυϊκά, αρχικά κάθε ημέρα για 7 ημέρες, μετά κάθε εβδομάδα για 4 εβδομάδες και τέλος κάθε μήνα εφ'όρου ζωής.
- Ενίοτε **υποκαλιαιμία** λόγω αθρόας αιμοποίησης και εισόδου  $K^+$  ενδοκυττάρια => Επαγρύπνηση - διόρθωση
- **Φυλλικό οξύ** per os 5-10 mg ημερησίως
- Δυνατόν να εμφανιστεί **δευτερογενής έλλειψη σιδήρου**



# ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. ↑ ΔΕΚ Εμφάνιση δικτυοερυθροκυτταρικής κρίσης
2. ↑ Πολυμορφοπυρήνων (σε 1 εβδομάδα)
3. ↑ Αιμοπεταλίων
4. ↑ Hb και επάνοδο της φυσιολογικής μορφολογίας της ερυθράς σειράς σε 2 ημέρες στο μυελό και σε 2 εβδομάδες στην περιφέρεια
5. ↑ Λευκοκυττάρων

Μετά τη χορήγηση B12/φυλλικού → μεγάλη↓↓K<sup>+</sup> λόγω αυξημένης ανάγκης ερυθροκυττάρων → υποκαλιαιμία



# ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

- ⇒ Παρακολούθηση της κλινικής βελτίωσης
- ⇒ Παρακολούθηση των νευρολογικών σημείων
- ⇒ Παρακολούθηση της ΔΕΚ-κρίσης και της αιματολογικής αποκατάστασης (αύξηση Hb, ελάττωση MCV)
- ⇒ Παρακολούθηση της υποχώρησης της LDH
- ⇒ Διόρθωση τυχόν υποκαλιαιμίας και δευτεροπαθούς σιδηροπενίας
- ⇒ Γαστροσκοπική παρακολούθηση κάθε 1-2 χρόνια
- ⇒ Εκρίζωση της λοίμωξης από *H. Pylorii*
- ⇒ Παρακολούθηση θυρεοειδικής λειτουργίας, αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και επιπέδων ασβεστίου ορού
- ⇒ Επαγρύπνηση για την ανάπτυξη καρκίνου στομάχου



*...ΚΑΙ ΚΑΛΗ ΕΠΙΤΥΧΙΑ ΣΤΙΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΑΣ...*

