

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ (σύνδρομο)

ΟΡΙΣΜΟΣ

- Ήπια/μέτρια αναιμία που συνοδεύει αρκετές λοιμώξεις, φλεγμονώδεις καταστάσεις και αρκετές κακοήθειες, που διορθώνεται όταν αντιμετωπιστεί το υποκείμενο νόσημα (**σιδηροαχρηστική αναιμία**)

Νεότερο όνομα:

ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

- Αντανακλά καλύτερα την παθοφυσιολογία
- Συμπεριλαμβάνει και μια άλλη παραπλήσια διαταραχή την **αναιμία της βαριάς νόσου** που αναπτύσσεται σε λίγες μέρες από την έναρξή της

Εκπαιδευτικοί στόχοι στην αναιμία χρόνιας νόσου

- Γνώση του νοσολογικού φάσματος που μπορεί να συνοδεύεται από αναιμία χρόνιας νόσου
- Κατανόηση των κλινικών χαρακτηριστικών και των εργαστηριακών ευρημάτων που χαρακτηρίζουν την αναιμία χρόνιας νόσου
- Κατανόηση των διαταραχών του μεταβολισμού του σιδήρου, και του ρόλου των κυτταροκινών στην παθογένεια της αναιμίας χρόνιας νόσου
- Γνώση των διαταραχών της ερυθροποίησης και του ρόλου της ερυθροποιητίνης στην παθογένεια της νόσου
- Γνώση των εργαστηριακών ευρημάτων, της διαφορικής διάγνωσης και της θεραπευτικής στρατηγικής στην αναιμία χρόνιας νόσου

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΟΞΕΙΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Βακτηριακές, από μύκητες ή ιούς

ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Πνευμονικές (απόστημα, εμφύσημα)
- Φυματίωση, βρουκέλλωση
- Οστεομυελίτις
- Υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτις
- Χρόνια λοίμωξη ουροφόρων οδών
- Χρόνιες μυκητιάσεις
- HIV/AIDS

ΧΡΟΝΙΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΕΣ

- Οστεοαρθρίτις,
- Ρευματοειδής αρθρίτις, νόσος Still
- Ρευματικός πυρετός, σ. Sjögren
- Αγγειακή νόσος κολλαγόνου
- Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος
- Ρευματική πολυμυαλγία
- Οξεία και χρόνια ηπατίτις
- Άτονα έλκη
- Βαριά τραύματα, εγκαύματα
- Άσηπτα αποστήματα

ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Λείσμανίαση
- Τρυπανοσωμίαση
- Ελονοσία

ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

- Μεταστατικό νεόπλασμα
- Αιματολογικές κακοήθειες
 - Λευχαιμία
 - Λέμφωμα
 - Μυέλωμα κλπ

Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

Καρδιακή ανεπάρκεια

Υποθυρεοειδισμός

Υπερθυρεοειδισμός

Σακχαρώδης διαβήτης

Χρόνιος Υποσιτισμός

Αλκοολική Κίρρωση

Θρομβοφλεβίτις

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Χαρακτηρίζεται από:

- **Ανεπάρκεια παραγωγής ερυθροκυττάρων**
 - Χαμηλό Fe, τρανσφερρίνη και TIBC
 - Φυσιολογική ή αυξημένη φερριτίνη
 - Αυξημένη ΤΚΕ, CRP και δείκτες φλεγμονής
- **Ορθόχρωμη / ορθοκυτταρική (αρχικά και για τις 2 πρώτες εβδομάδες) και ελαφρά υπόχρωμη / μικροκυτταρική αργότερα**

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Αναιμία βαριάς νόσου

- Σε μερικές μέρες σε μονάδες εντατικής νοσηλείας
- Επιβάρυνση της λοίμωξης ή φλεγμονής



- Ιατρογενής απώλεια αίματος ή καταστροφή ερυθρών (όχι όμως ικανών να προκαλέσουν αναιμία)

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

- Ορθοκυτταρική, ορθόχρωμη ή υπόχρωμη
- Αποθήκες Fe φυσιολογικές ή αυξημένες
- Χαμηλός Fe ορού
- Μειωμένη ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα
- Μειωμένη χρησιμοποίηση Fe
- Φυσιολογική ή μειωμένη ερυθροποίηση
- Ελαφρά μειωμένη επιβίωση ερυθρών
- Συχνά χαμηλά επίπεδα ενδογενούς EPO σε σχέση με αναιμία
- Χαμηλή απάντηση στην EPO

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Χρόνια

- Αδυναμία αύξησης παραγωγής ερυθρών για αντιστάθμιση της σχετικά μικρής μείωσης της επιβίωσής τους

Σε σταθερή κατάσταση

- Η παραγωγή ερυθρών είναι ικανοποιητική και η αναιμία είναι ήπια ή μέτρια

Σε βαριά νόσο σε μονάδα

- Ταχύτερη εγκατάσταση - λόγω ίσως μεγαλύτερης καταστροφής ερυθρών και συχνότερων αιμοληψιών

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

- Μείωση ερυθροποίησης – Επιβράδυνση ωρίμανσης
- Αυξημένη απόπτωση ερυθροβλαστών
- Αντίσταση στην ερυθροποιητίνη
- Μείωση επιβίωσης ερυθρών στο αίμα
- Διαταραχή μεταβολισμού του σιδήρου
 - Ελάττωση της απόδοσης Fe από τα εντεροκύτταρα
 - Μείωση διαθέσιμου σιδήρου για ερυθροποίηση
 - Απομάκρυνση Fe από την κυκλοφορία
 - Αύξηση σιδήρου ΔΕΣ

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

- Ελλάτωση / αναστολή απορρόφησης σιδήρου
- Χαμηλός Fe ορού και χαμηλή TIBC ορού
- Φυσιολογικός / Μειωμένος κορεσμός τρανσφερρίνης
- Αυξημένος καταβολισμός τρανσφερρίνης
- Αυξημένη φερριτίνη ορού
- Αυξημένος Fe στο ΔΕΣ
- Αυξημένη ελεύθερη ερυθροκυτταρική πρωτοπορφυρίνη
- Σίδηρος μυελού μόνο στα μακροφάγα όχι στους ερυθροβλάστες

Τροποποίηση του μεταβολισμού του Fe στην αναιμία χρόνιας νόσου

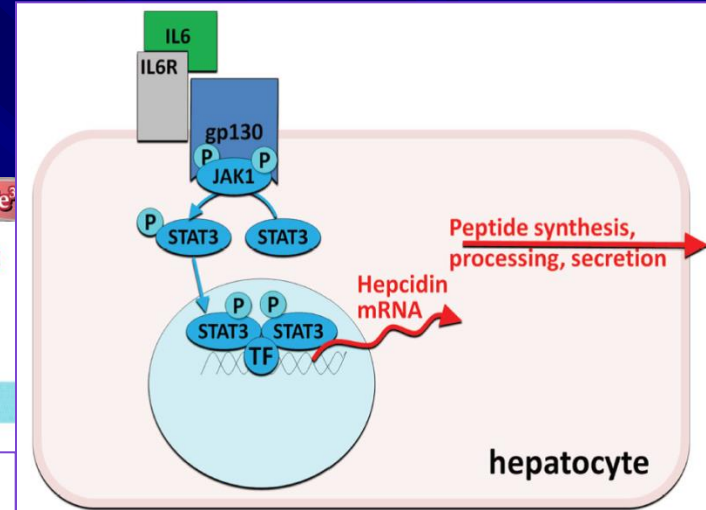
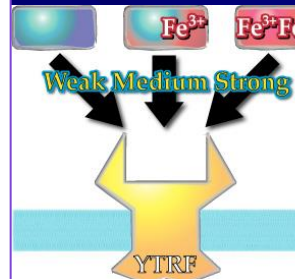
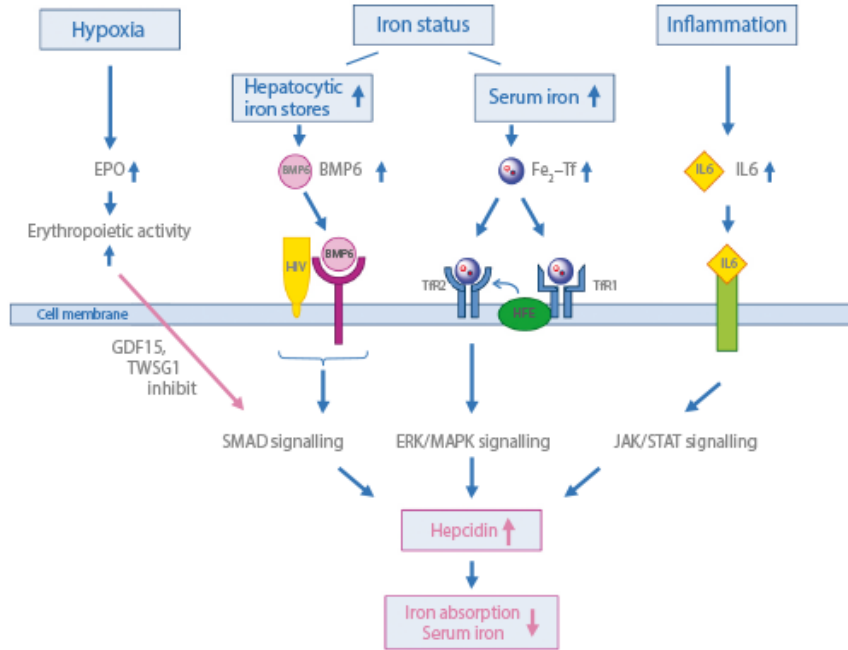
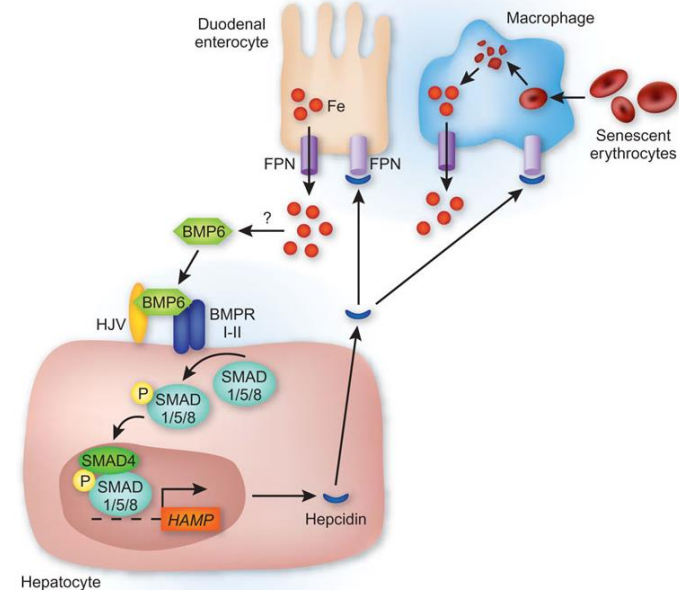
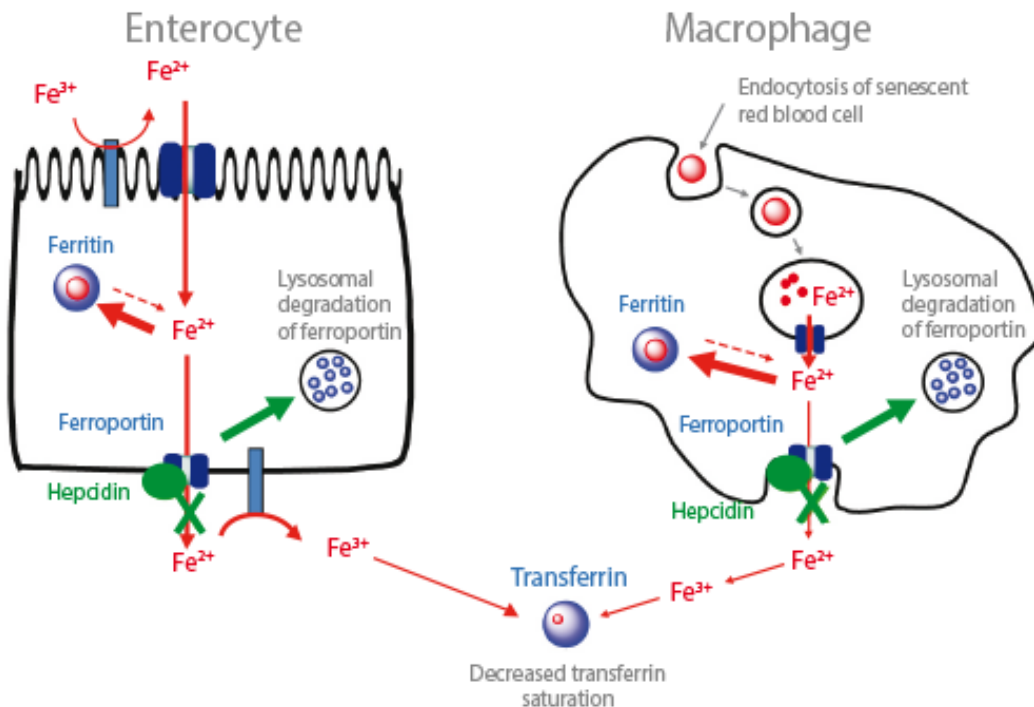
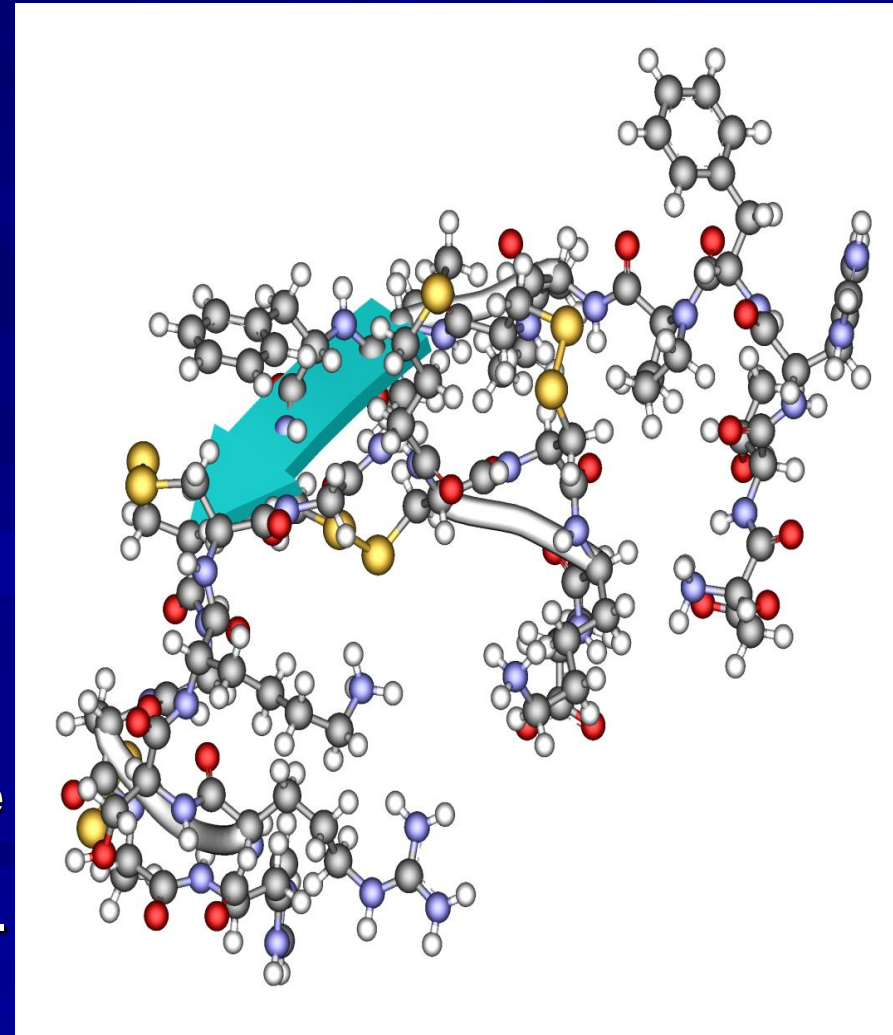


Figure 3. Hepcidin regulation by IL-6 during inflammation.



ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

- Χαμηλός Fe ορού σε μερικές ώρες από την έναρξη φλεγμονής
- Τα επίπεδά της εξαρτώνται από την IL-6, που προκαλεί απελευθέρωση εψιδίνης και ταχεία μείωση του Fe του ορού
- **Εψιδίνη** (πεπτίδιο – σιδηρορυθμιστική ορμόνη), σημαντική για την ομοίωση του Fe
- Επαγωγή σύνθεσης εψιδίνης από Fe και φλεγμονή =>Καταστολή από ιστική υποξία
- Αρνητικός ρυθμιστής απελευθέρωσης Fe από μακροφάγα και πρόσληψης Fe από το έντερο
- Πιθανή συμμετοχή και άλλων κυτταροκινών στην αντίδραση οξείας φάσεως



ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΜΕΙΩΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΕΡΥΘΡΩΝ

- Τα μεταγγιζόμενα ερυθρά αναιμίας φλεγμονής έχουν φυσιολογικό χρόνο επιβίωσης σε φυσιολογικά άτομα
- Τα φυσιολογικά ερυθρά έχουν μειωμένο χρόνο επιβίωσης σε άτομα με αναιμία φλεγμονής
- Πιθανόν λόγω ενεργοποίησης μακροφάγων που απομακρύνουν πρόωρα τα γερασμένα ερυθρά από το αίμα (βακτηριακές τοξίνες - αντισώματα - συμπλήρωμα ??)

Βακτηριακές τοξίνες – κυτταροκίνες

- Μείωση επιβίωσης ερυθρών
- Αύξηση ερυθροφαγοκυττάρωσης (σπλήνας- ήπαρ)

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

- Φυσιολογικά σε αυξημένη καταστροφή ερυθρών → ιστική υποξία → αύξηση παραγωγής EPO → αύξηση ερυθροποίησης
- Η απάντηση στην αναιμία φλεγμονής είναι η **μικρότερη παραγωγή ερυθροποιητίνης για την ίδια βαρύτητα αναιμίας, σε σχέση με άλλους τύπους αναιμίας**

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

- Αν αυτός ο μείζων μηχανισμός στην αναιμία φλεγμονής → χορήγηση μικρών δόσεων EPO θα μπορούσε να αναστρέψει την αναιμία
- Εντούτοις ασθενείς με NA και φλεγμονή απαιτούν περίπου 80% υψηλότερες δόσεις EPO σε σχέση με την ανεπάρκεια EPO επί απλής NA
- Παρά τις υψηλές δόσεις EPO αν CRP > 50 mg/l η αναιμία είναι βαρύτερη σε σχέση με CRP < 50
- Η φλεγμονή προκαλεί σχετική αντίσταση στην EPO
- Μειωμένη απάντηση στην ερυθροποιητίνη των προγονικών κυττάρων της ερυθράς
- Η αντίσταση και η μειωμένη απάντηση στην EPO οφείλεται στην κυκλοφορία προφλεγμονωδών κυτταροκινών και κυρίως TNF-α και IL-1β

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΣΙΔΗΡΟΣ - ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ

- Πρωτοπορφυρίνη IX + Fe => Αίμη.
- Επί έλλειψης Fe ενδοκυττάρια => ενσωμάτωση Zn σε μικρότερη ποσότητα => Στη σιδηροπενική αναιμία και την αναιμία χρονίας νόσου ο ενσωματούμενος Zn είναι αυξημένος
- Ένδειξη ότι στις θέσεις σύνθεσης αίμης φτάνει ανεπαρκής Fe
- Επιπλέον στην αναιμία φλεγμονής μείωση σιδηροβλαστών, ερυθροβλαστών με θετική Prussian blue χρώση
- Προσπάθειες αντιμετώπισης της αναιμίας λοίμωξης με μόνο Fe => χωρίς αποτέλεσμα (απομάκρυνση από τα μακροφάγα)
- Περιορισμένος ο ρόλος του Fe (αντοχή στην EPO υπερνικάται με παρεντερικό Fe)

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΧΑΜΗΛΟΣ ΣΙΔΗΡΟΣ ΟΡΟΥ ΛΟΓΩ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ Fe ΑΠΟ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ ΚΑΙ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΑ

- Φυσιολογικά σχεδόν όλος ο Fe που καθημερινά εισέρχεται στη δεξαμενή σίδηρος πλάσματος/τρανσφερρίνη προέρχεται από τα μακροφάγα και τα ηπατοκύτταρα και μικρό μέρος από το Fe της διατροφής
- Στην φλεγμονή υπάρχει σημαντική αναστολή απελευθέρωσης Fe από τα μακροφάγα και τις αποθήκες του ήπατος
- Κατά την φλεγμονή η IL-6 αυξάνει την παραγωγή εψιδίνης που αναστέλλει την απελευθέρωση από τα μακροφάγα και τα ηπατοκύτταρα → χαμηλός Fe ορού
- **Η ΕΨΙΔΙΝΗ ΜΠΛΟΚΑΡΕΙ ΤΗΝ ΦΕΡΟΠΟΡΤΙΝΗ**
- **Φερροπορτίνη** - ο μόνος γνωστός ρυθμιστής διόδων Fe - βασική μεμβράνη εντεροκυττάρων, μακροφάγων, ηπατοκυττάρων (έξοδος Fe στο πλάσμα) → μη έξοδο και διάσπαση Fe

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ Fe

- Στη φλεγμονή η εντερική απορρόφηση Fe αναστέλλεται (IL-6 – εψιδίνη - φερροπορτίνη)
- Μόνο επί μακροχρόνιας φλεγμονής (1-2 mg από διατροφή, 400-1000 mg από αποθήκες)
- Κυρίως σε παιδιά με χρόνια φλεγμονή - υψηλές απαιτήσεις , μικρές αποθήκες - πολύ υψηλή IL-6 (νεανική ΡΑ)

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΡΘ

- Παρουσία εξωγενούς ερυθροποιητίνης, η παραγωγή ερυθρών μπορεί να υπερβαίνει την κινητοποίηση Fe από τις αποθήκες
- Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορεί να αναστέλλουν την απελευθέρωση Fe αποθηκών

**ΤΑΧΕΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΟΥ Fe ΑΠΟΘΗΚΩΝ**

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ Fe

TNF- α

- Προαγωγή μεταγραφής φερριτίνης - αύξηση αποθηκών ΔΕΣ
- Βράχυνση επιβίωσης ερυθρών
- Διέγερση ερυθροφαγοκυττάρωσης
- Αναστολή σχηματισμού εψιδίνης

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ Fe

IL-1

- Προαγωγή μεταγραφής φερριτίνης - αύξηση αποθηκών ΔΕΣ
- Διεγείρει την παραγωγή εψιδίνης

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ Fe

IL-6

- Προκαλεί αύξηση της εψιδίνης
- Αυξάνει την απελευθέρωση εψιδίνης-με ταχεία μείωση του σιδήρου του ορού
- Αναστέλλει την εντερική απορρόφηση Fe
- Αυξάνει την παραγωγή εψιδίνης που αναστέλλει την απελευθέρωση από τα μακροφάγα και τα ηπατοκύτταρα
- Αυξάνει την πρόσληψη του συμπλέγματος αιμοσφαιρίνη/απτοσφαιρίνη από τα μακροφάγα

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ Fe

IFN- γ

- Αναστέλλει την έξοδο Fe από τα μακροφάγα

**Μειωμένη διάθεση Fe
για ερυθροποίηση**

**Μειωμένη παραγωγή και κακή
απάντηση στην ΕΡΟ**

Μειωμένη απορρόφηση Fe

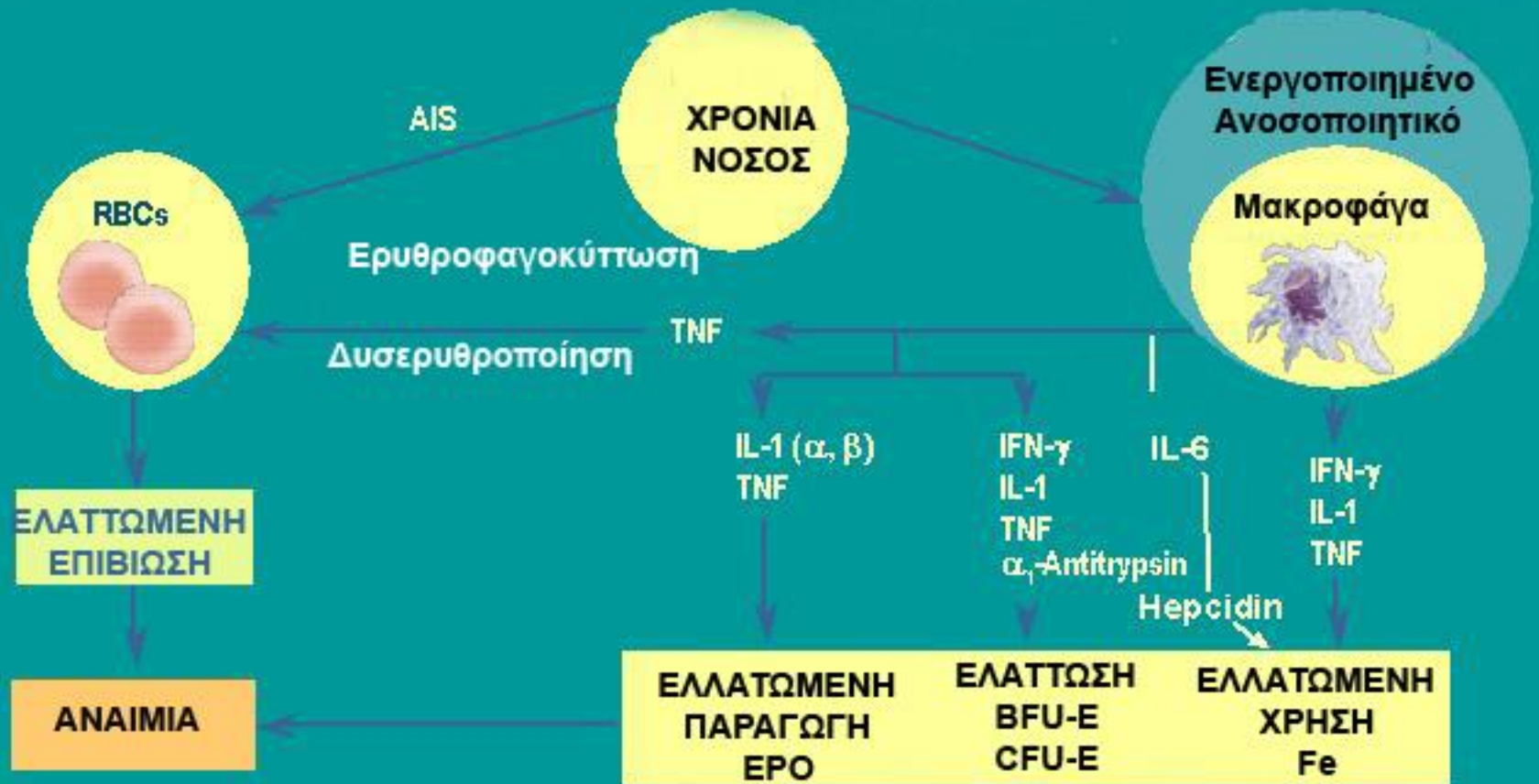
**Κατακράτηση Fe στο ΔΕΣ
ΕΡΥΘΡΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ**

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

ΕΨΙΔΙΝΗ

**Αναστολή πολλαπλασιασμού
κυττάρων ερυθράς σειράς**

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ



AIS = anemia-inducing substance; BFU-E = burst-forming unit-erythroid; CFU-E = colony-forming unit-erythroid; IFN = interferon; IL = interleukin; TNF = tumor necrosis factor.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

■ ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ

- Ο σίδηρος δεν είναι αποτελεσματικός και δεν πρέπει να χορηγείται
- Μεταγγίσεις (σε περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων)
- Κορτικοειδή – μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Ερυθροποιητίνη (σε ορισμένες περιπτώσεις)