

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 TKE, 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

- Ελάττωση / 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

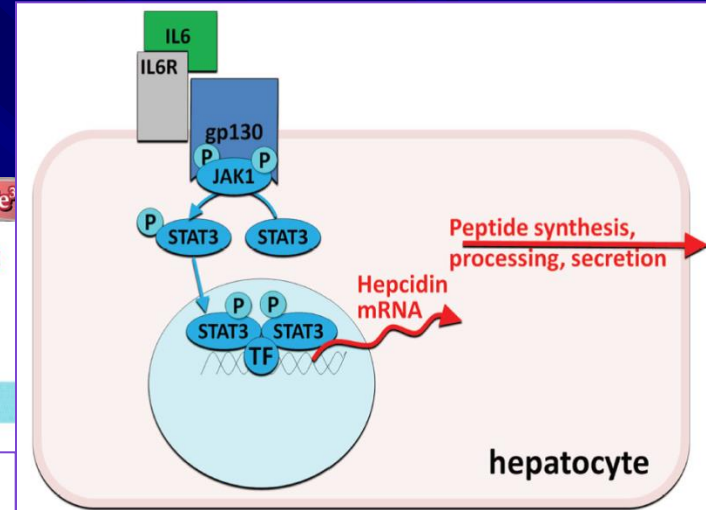
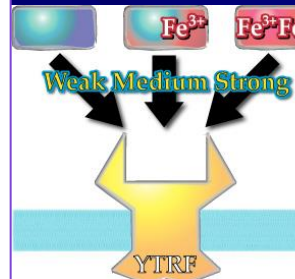
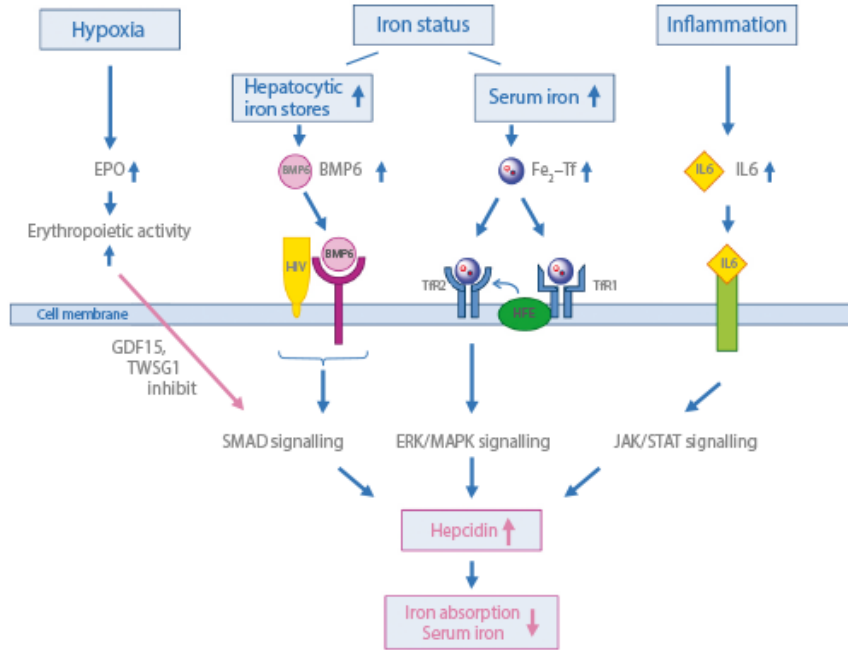
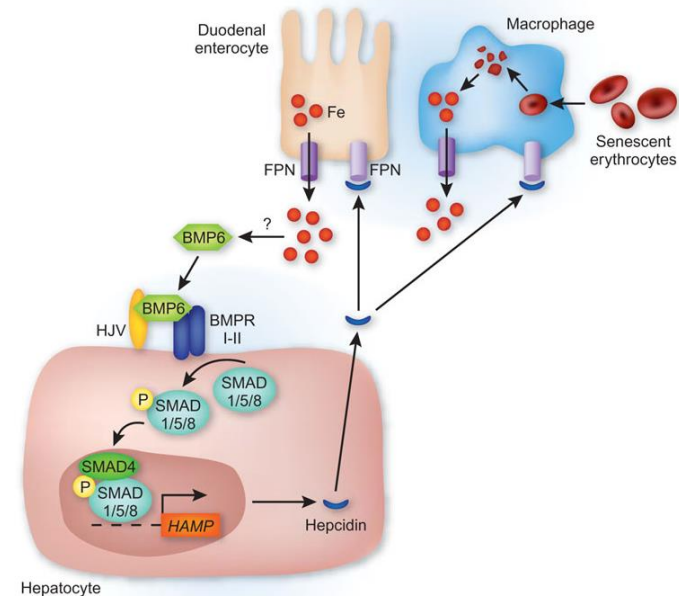
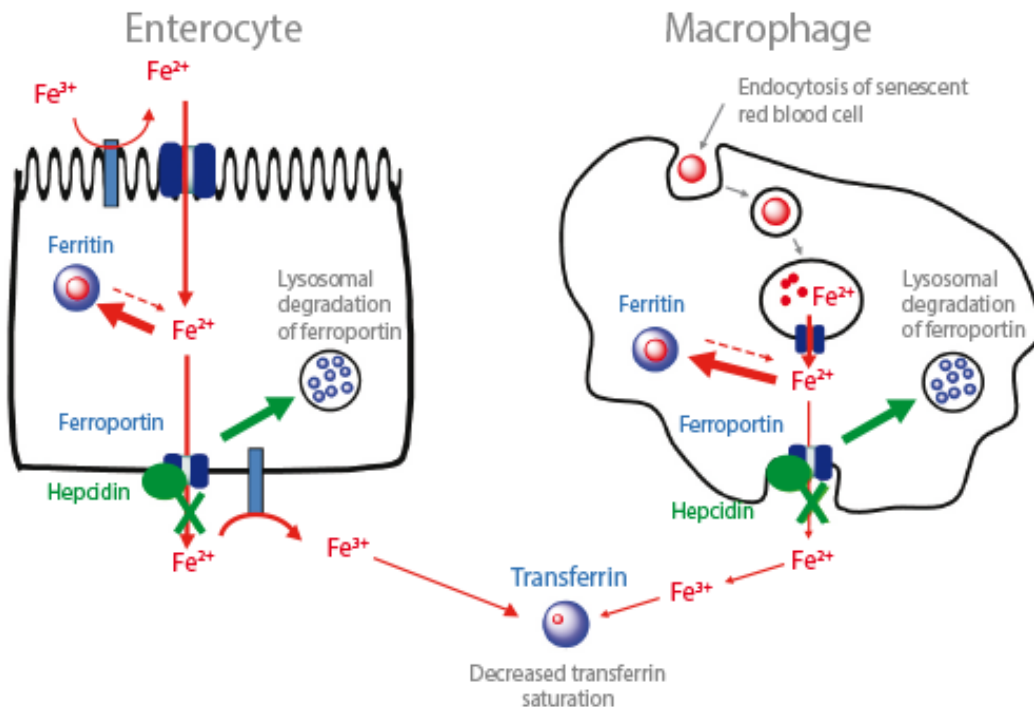
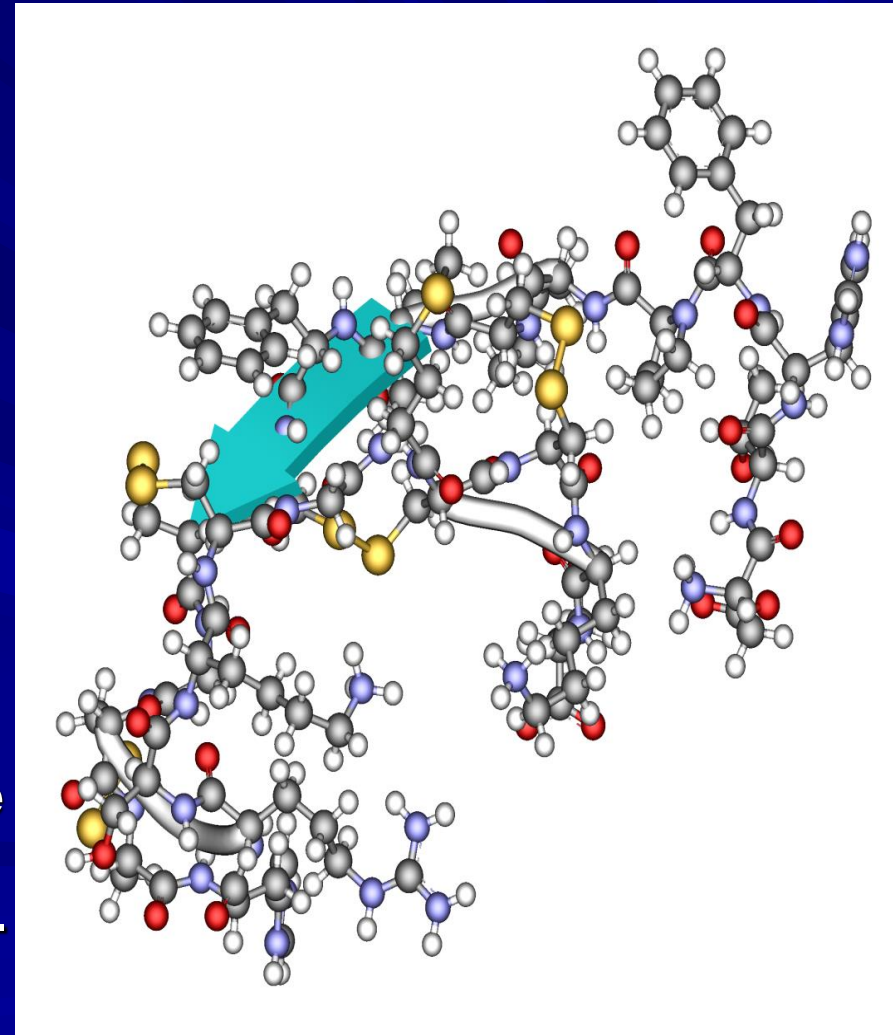


Figure 3. Hepcidin regulation by IL-6 during inflammation.



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

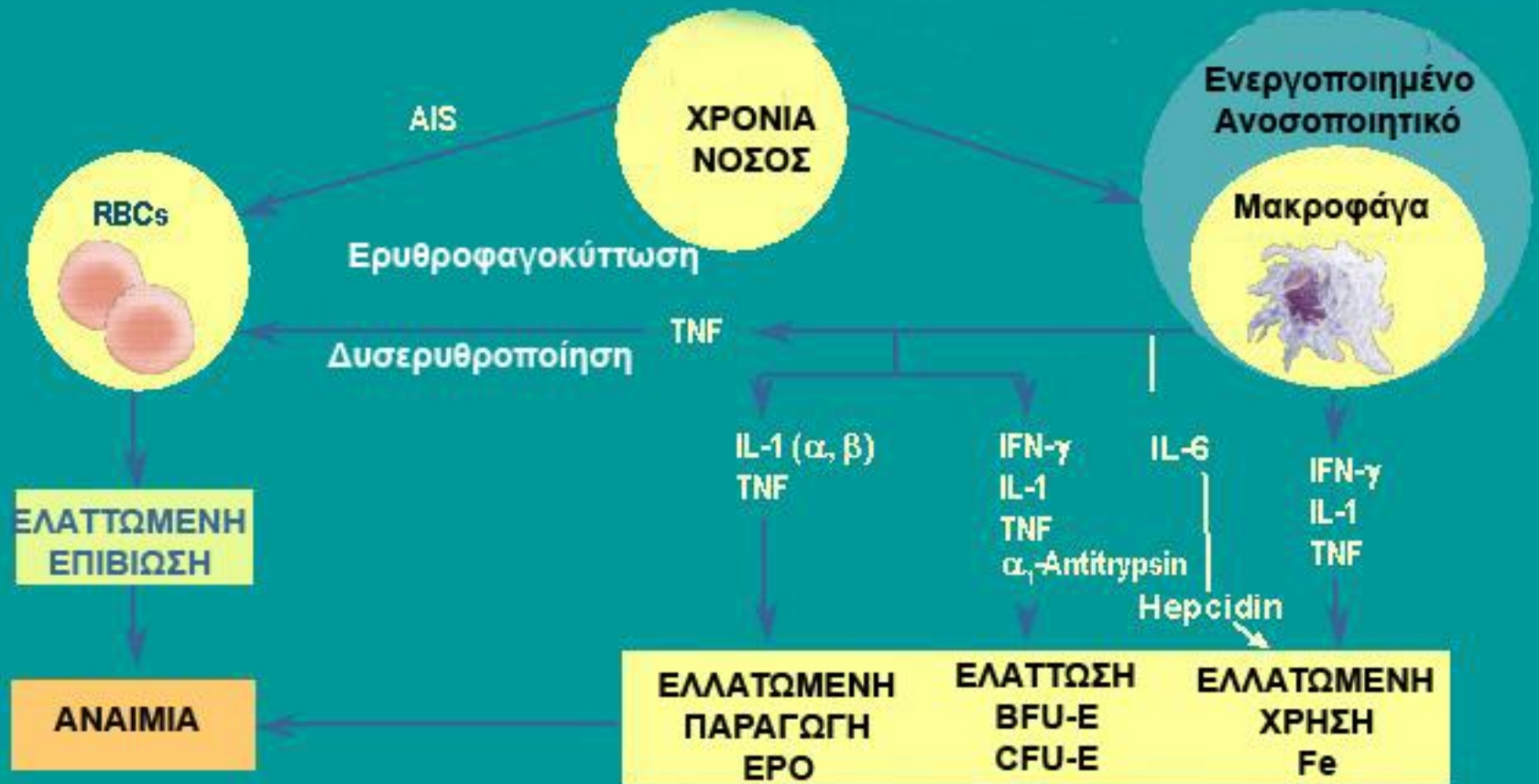
Κατακράτηση Fe στο ΔΕΣ
ΕΡΥΘΡΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

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)