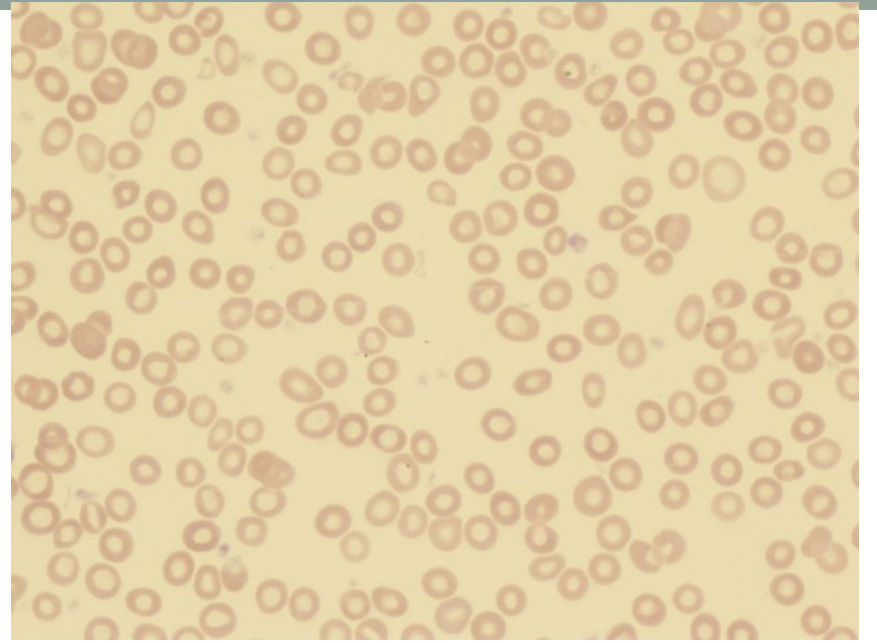


ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ



Αργύρης Συμεωνίδης
Καθηγητής Αιματολογίας
Πανεπιστημίου Πατρών



Συχνότητα

- Η συχνότερη μορφή αναιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς
- **52% των ενδονοσοκομειακών ασθενών εμφανίζουν AXN** Cash JM et al. (Am J Med 1989)
- **27% των ασθενών του εξ. ρευματολογικού ιατρείου**, 18% των ασθενών του εξ. καρδιολογικού ιατρείου, και 13% των ασθενών του εξ. ενδοκρινολογικού ιατρείου εμφανίζουν AXN
- Η συστηματικότερη αναιμία – **το συχνότερο “αιματολογικό νόσημα”**
- Η αναιμία που υποδιαγιγνώσκεται ή **δεν γίνεται αντιληπτή και κατανοητή** περισσότερο από κάθε άλλη

Χαρακτηριστικά της ΑΧΝ

- Ασθενείς συνήθως ασυμπτωματικοί ή με μη ειδικά συμπτώματα
- Αναιμία μικρής ή μέτριας βαρύτητας, σπάνια απαιτεί μεταγγίσεις
- Ορθόχρωμη – ορθοκυτταρική στην αρχή
=> υπόχρωμη μικροκυτταρική στην εξέλιξή της
- Συνοδεύει πλήθος νοσήματα και νοσηρές καταστάσεις επομένως είναι “κλινικό σύνδρομο”
- Νεότερο όνομα: **ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ**
- Πλήρης ερμηνεία και κατανόηση της παθογένειάς της

Νοσήματα που συνοδεύονται από ΑΧΝ

ΟΞΕΙΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Βακτηριακές, από μύκητες ή ιούς

ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

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

ΧΡΟΝΙΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΕΣ

- Οστεοαρθρίτις
- Ρευματοειδής αρθρίτις
- Ρευματικός πυρετός
- Αγγειακή νόσος κολλαγόνου
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Ρευματική πολυμυαλγία
- Οξεία και χρόνια ηπατίτις
- Σαρκοείδωση
- Άτονα έλκη
- Βαριά τραύματα, εγκαύματα
- Άσηπτα αποστήματα

ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Λεισμανίαση
- Τρυπανοσωμίαση
- Ελονοσία

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Όλοι οι συμπαγείς όγκοι
- Μεταστατικό νεόπλασμα κάθε εντόπισης
- Αιματολογικές κακοήθειες

ΔΙΑΦΟΡΑ ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
- Υποθυρεοειδισμός
- Υπερθυρεοειδισμός
- Υπογοναδισμός
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Χρόνιος Υποσιτισμός
- Αλκοολική Κίρρωση
- Θρομβοφλεβίτις
- **ΦΑΡΜΑΚΑ**

Αναιμία χρόνιας νόσου

Διάκριση σε:

- Αναιμία της χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης όπου μπορεί να συνυπάρχει και μικρός ή μεγάλος πυρετός – **συνήθως βαρύτερη** (χρόνιες λοιμώξεις, νεοπλασίες, ρευματοπάθειες, κοκκιωματώδεις νόσοι) και
- Αναιμία των μη φλεγμονωδών χρονίων νοσημάτων, όπου συνηθέστατα ο πυρετός απουσιάζει (θυρεοειδοπάθειες, άλλες ενδοκρिनοπάθειες, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, αλλεργικά νοσήματα φάρμακα) - **ελαφρότερη**

Συνήθη κοινά εργαστηριακά ευρήματα

- Μέτριας βαρύτητος αναιμία, ορθόχρωμη-ορθοκυτταρική τις πρώτες 1-2 εβδομάδες => Ελάττωση MCV, MCH μεταγενέστερα
- ΔΕΚ φυσιολογικά ή χαμηλά (**15-40 x 10³/μl**, φ.τ. 25-100)
- Λευκά – ΑΜΠ ποικίλουν αναλόγως του υποκειμένου νοσήματος
- Αυξημένοι δείκτες φλεγμονώδους αντίδρασης (ΤΚΕ, **CRP**, απτοσφαιρίνη, **φερριτίνη**, ινωδογόνο, νεοπτερίνη, α2-μακροσφαιρίνη, κλάσματα συμπληρώματος)
- Χαμηλή τιμή Fe και τρανσφερρίνης (TIBC) ορού
- Φυσιολογικός κορεσμός τρανσφερρίνης τις πρώτες εβδομάδες, => χαμηλώνει μεταγενέστερα
- Χαμηλότερα του αναμενόμενου επίπεδα **Epo** / αντίσταση στην Epo
- Εικόνα αντίδρασης οξείας φάσεως στον ορό (αυξημένες α2-σφαιρίνες)
- Υψηλά επίπεδα (απο)φερριτίνης και εψιδίνης ορού
- Συνήθως χαμηλότερα του αναμενόμενου επίπεδα ερυθροποιητίνης
- Απουσία σιδήρου στους ερυθροβλάστες του μυελού

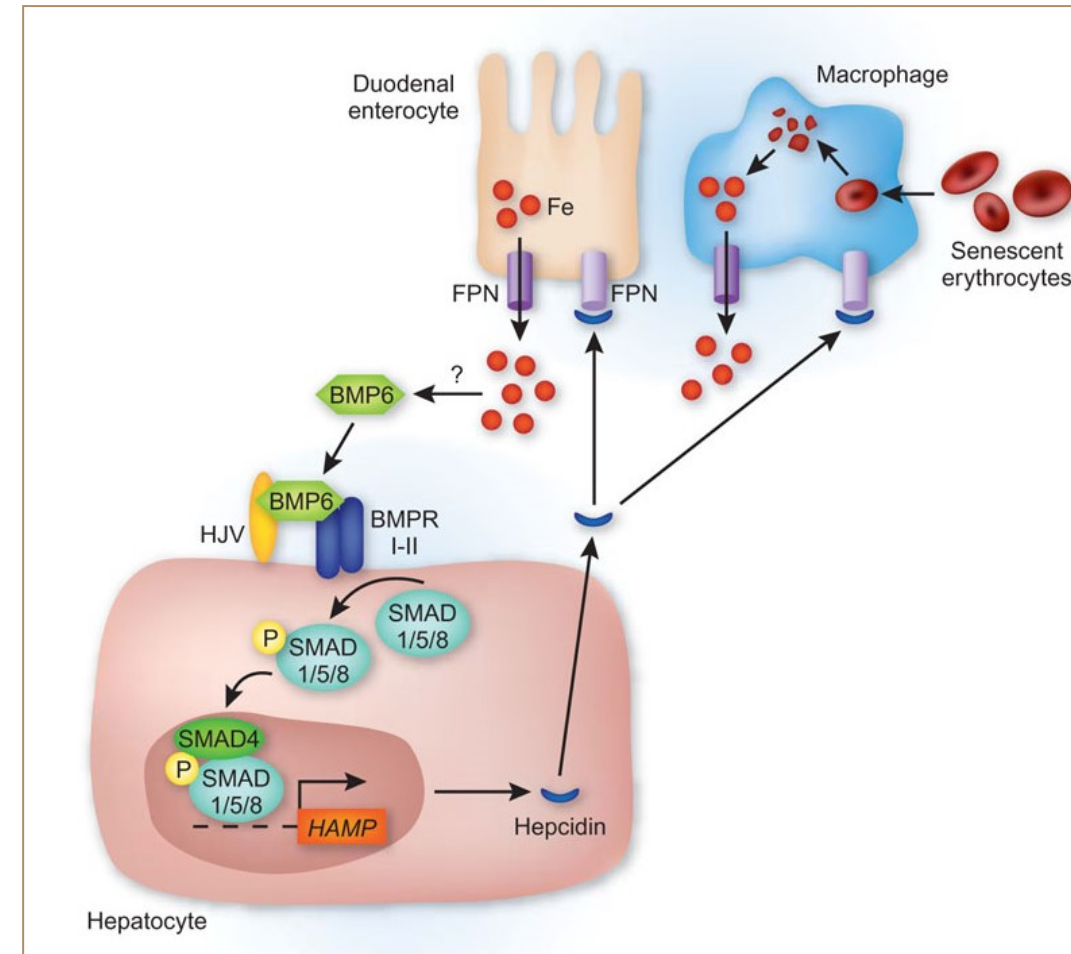
Παράγοντες που συνεισφέρουν στην παθογένεια της αναιμίας των χρόνιων νοσημάτων

Πρωταγωνιστές

- Κυτταροκίνες φλεγμονής (κυρίως **IL-6**, **TNF α**)
- **Εψιδίνη**

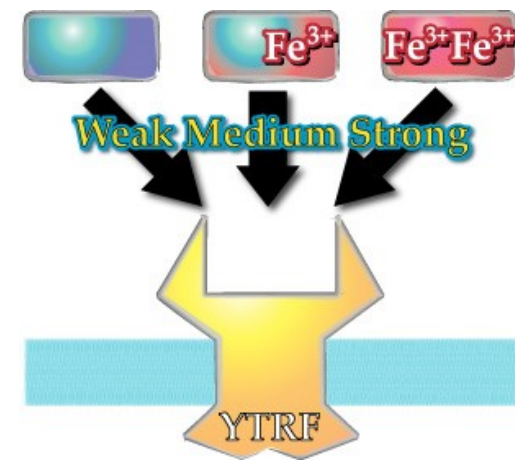
Συμμετοχή με βασικούς ρόλους

- Ηπατοκύτταρο
- Εντεροκύτταρο
- Μακροφάγο
- Ερυθροβλάστη
- Ερυθροποιητίνη

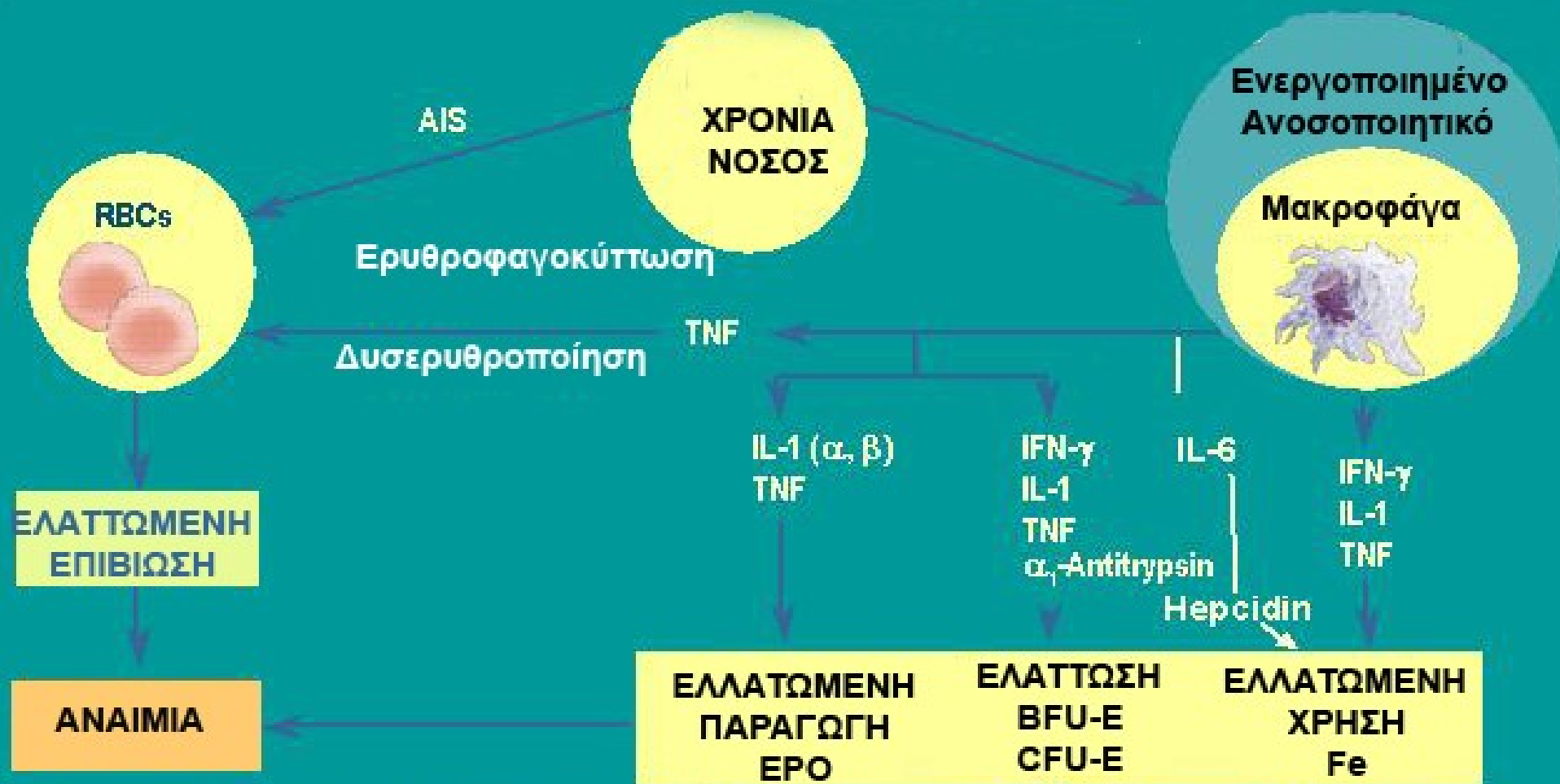


Παθογενετικοί μηχανισμοί που αναπτύσσονται στην αναιμία χρόνιας νόσου

1. Επαγωγή φλεγμονώδους αντίδρασης από την υποκείμενη νόσο
2. Αντίδραση οξείας φάσεως από το ηπατοκύτταρο
3. Αυξημένη **απόπτωση ερυθροκυτταρικών προβαθμίδων** στον μυελό των οστών
4. Ελάττωση της απορρόφησης Fe από το εντεροκύτταρο
5. Απομάκρυνση Fe από την κυκλοφορία και διατήρησή του μέσα στα μακροφάγα => **Μείωση του διαθέσιμου Fe για ερυθροποίηση**
6. Τροποποίηση του μεταβολισμού της ερυθροποιητίνης
7. Βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων

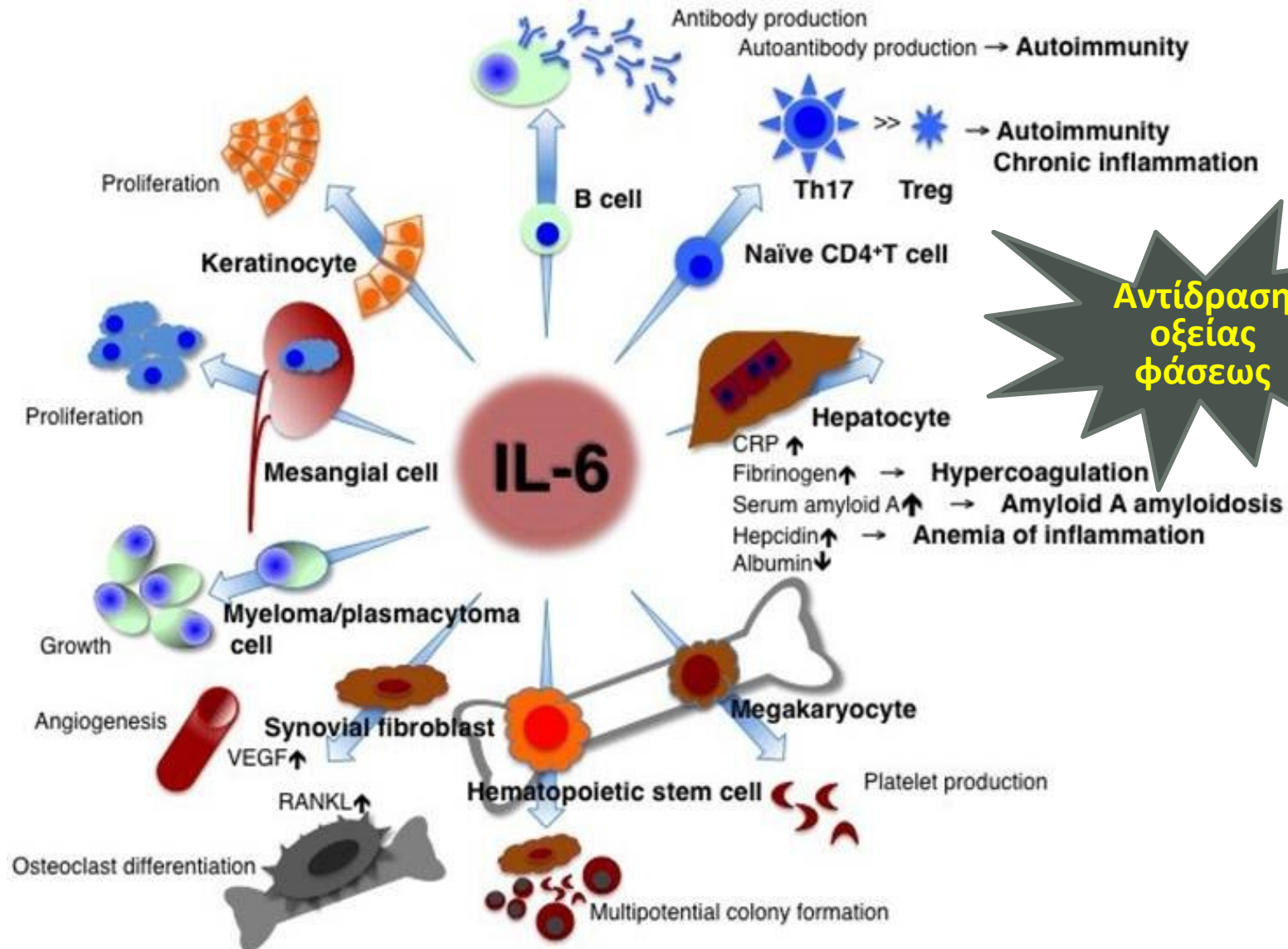


ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ



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

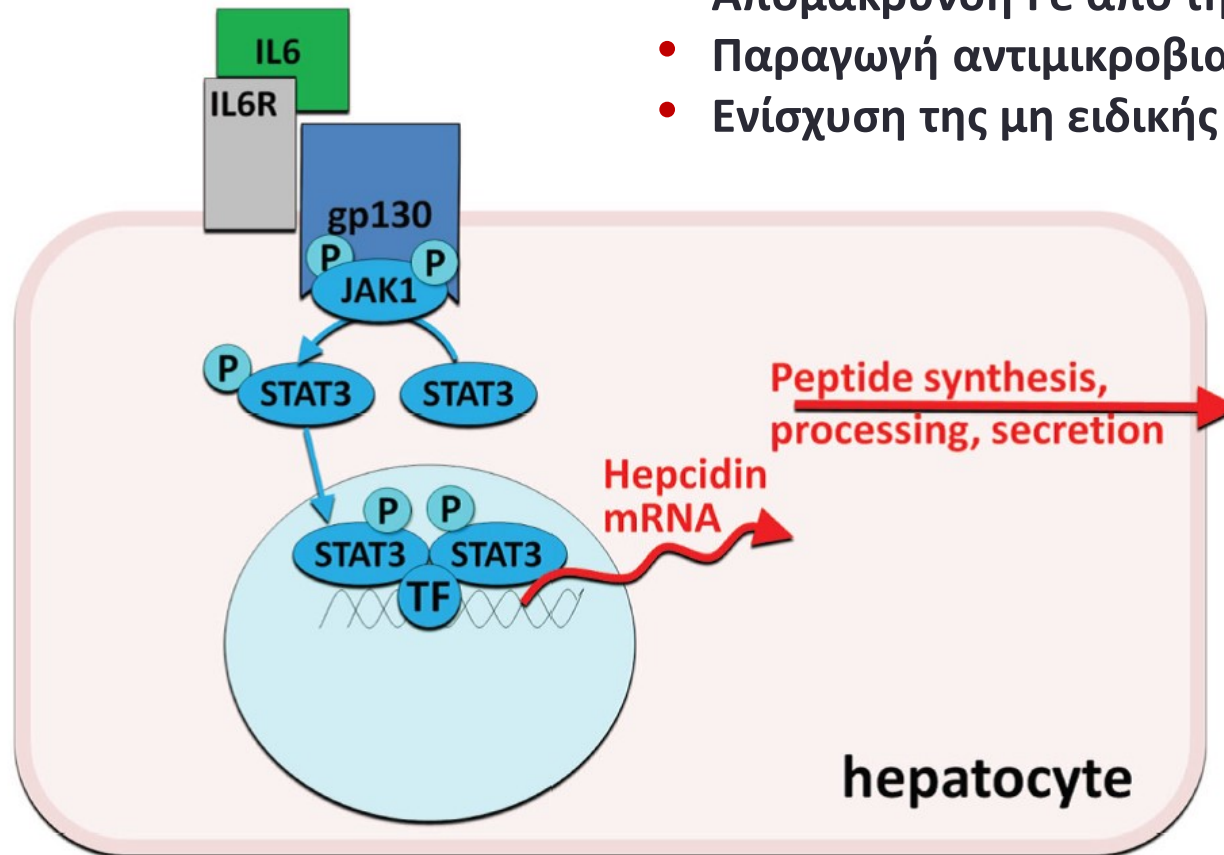
Παθогένεια ΑΧΝ: Ο ρόλος της IL-6



Επαγωγή μεταγραφής του γονιδίου της εψιδίνης στο ηπατοκύτταρο από την ιντερλευκίνη-6

Στόχοι της αντίδρασης οξείας φάσεως

- Απομάκρυνση Fe από την κυκλοφορία
- Παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών
- Ενίσχυση της μη ειδικής ανοσίας

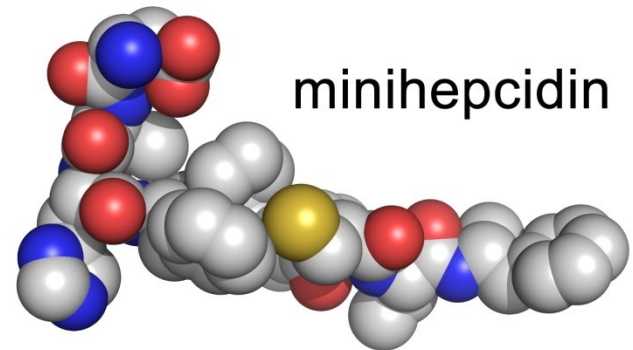
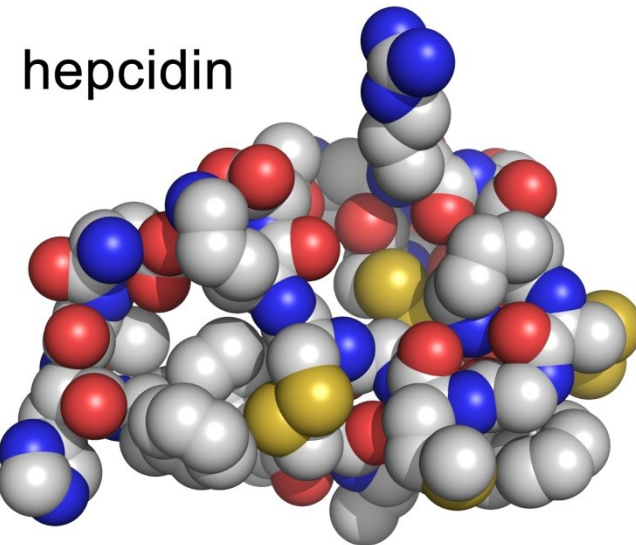
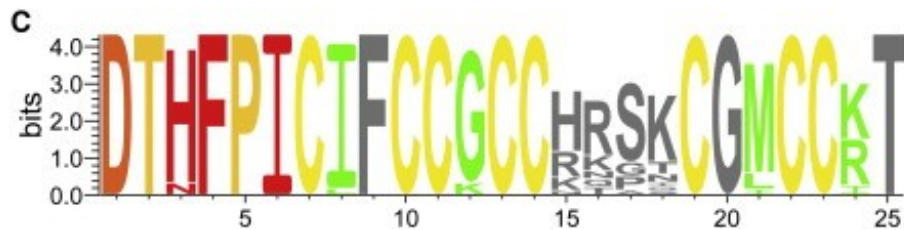
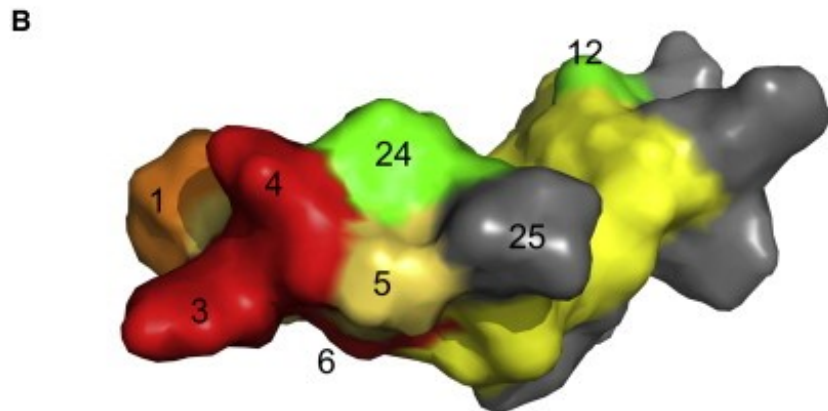
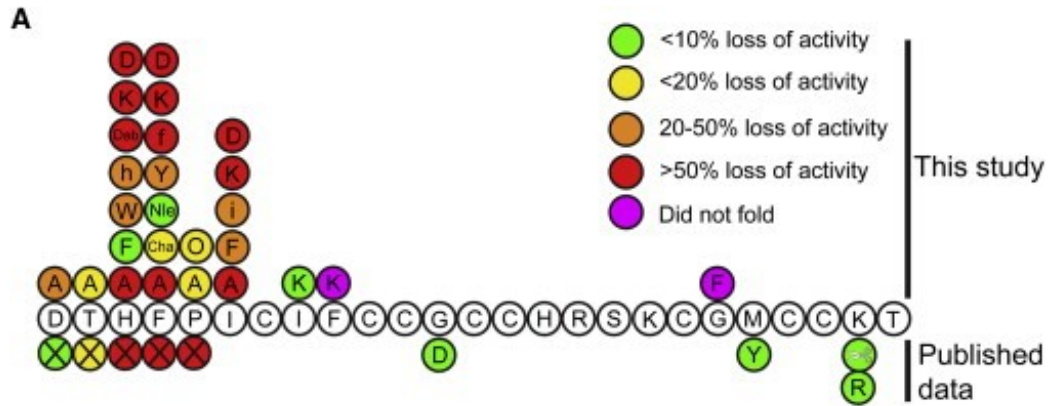


Άλλα γονίδια των οποίων η μεταγραφή ενεργοποιείται από την IL-6

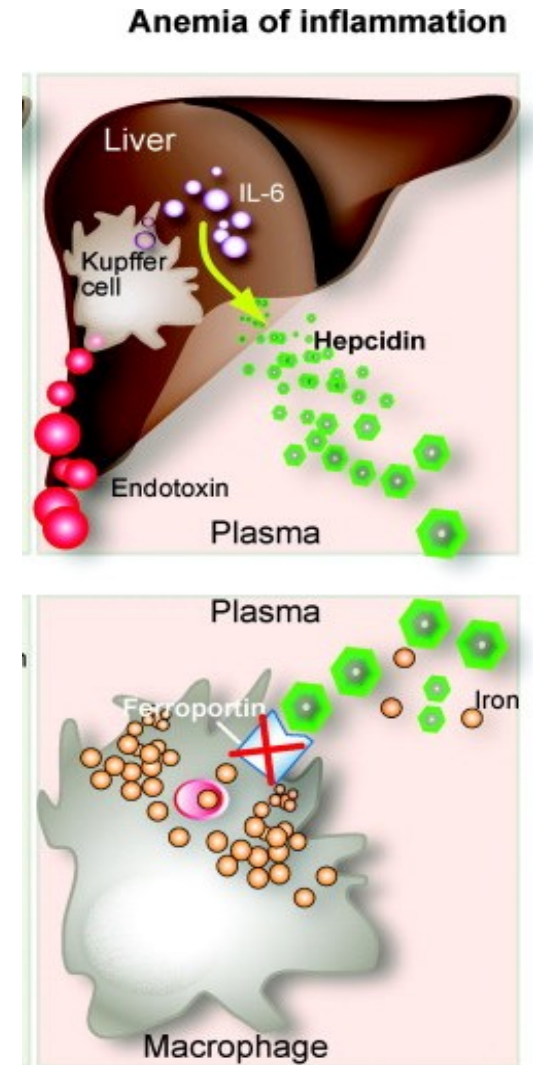
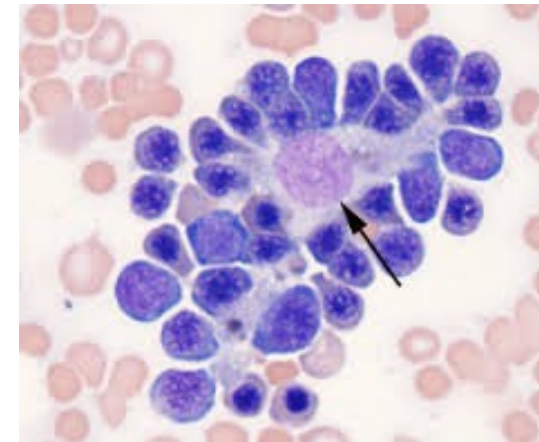
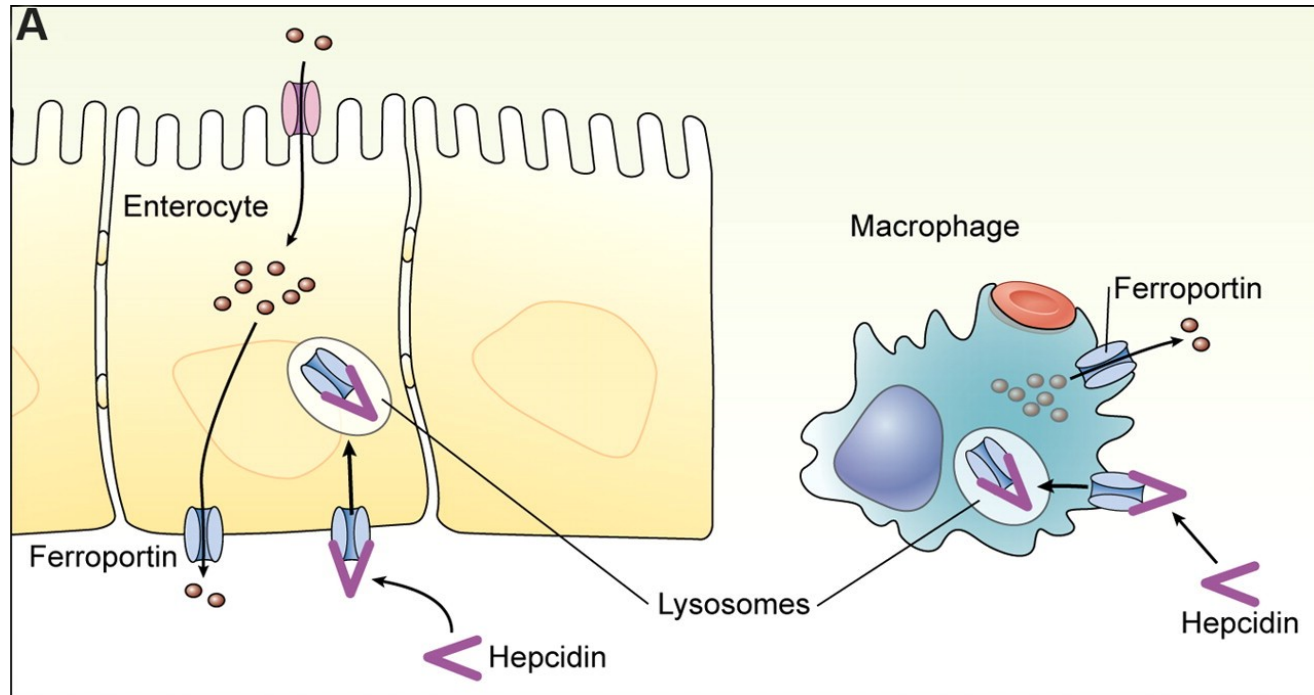
- CRP
- Οψωνίνες
- Ινωδογόνο
- Απτοσφαιρίνη
- Α2-μακροσφαιρίνη
- Φερριτίνη
- Κλάσματα συμπληρώματος

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

Εψιδίνη – δομή και βιοχημεία

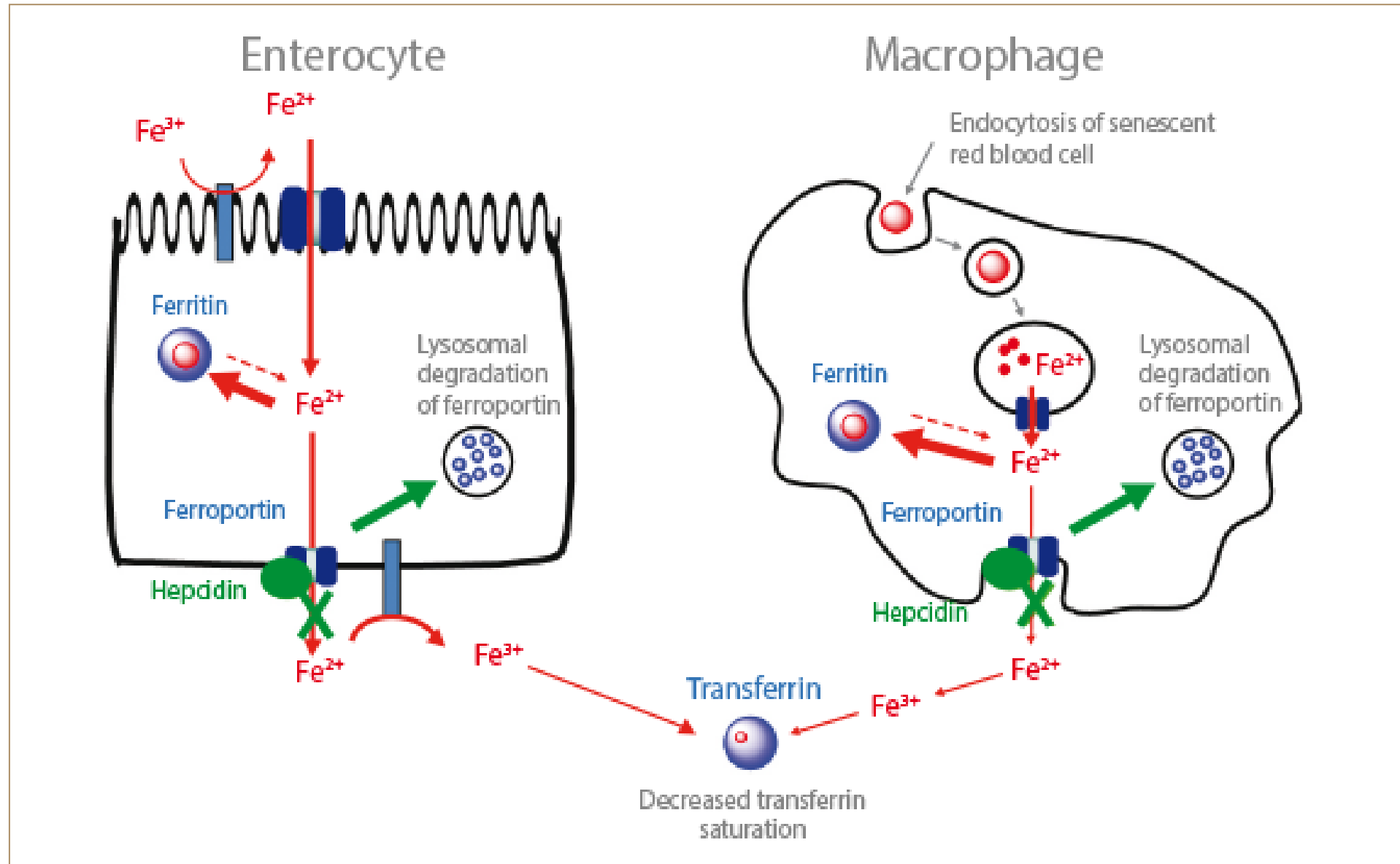


Βιολογική δράση της εψιδίνης



- Αλλοστερικός αναστολέας της φερροπορτίνης
- Το σύμπλοκο Hep-Ferp ενδοκυτταρώνεται και αποδομείται =>
=> καταργείται ο διάυλος Fe στα εντεροκύτταρα και τα μακροφάγα =>
=> **αναστολή παράδοσης απορροφούμενου Fe στην κυκλοφορία** =>
=> **αναστολή παράδοσης Fe από τα μακροφάγα στους ερυθροβλάστες**

Τροποποίηση του μεταβολισμού του Fe στην αν. χρ. νόσου



Υπάρχει αρνητικός ρυθμιστής της παραγωγής εψιδίνης?

Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation

Léon Kautz,¹ Grace Jung,¹ Elizabeta Nemeth,¹ and Tomas Ganz^{1,2}

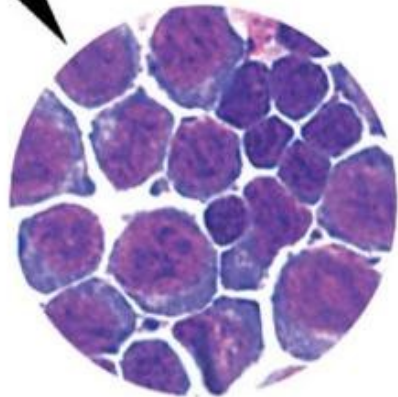
Blood. 2014;124(16):2569-2574)

¹Department of Medicine and ²Department of Pathology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA

ΝΑΙ !

ERYTHROPOIETIC
STIMULATION

EPO

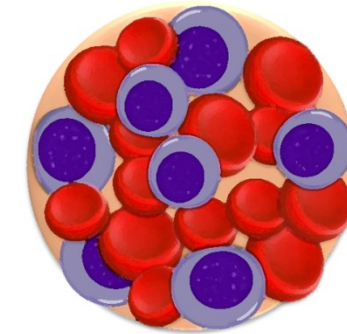


ERYTHROBLASTS

JAK2/STAT5



ERYTHROFERRONE
(ERFE)



Leon Kautz



HEPCIDIN
SUPPRESSION

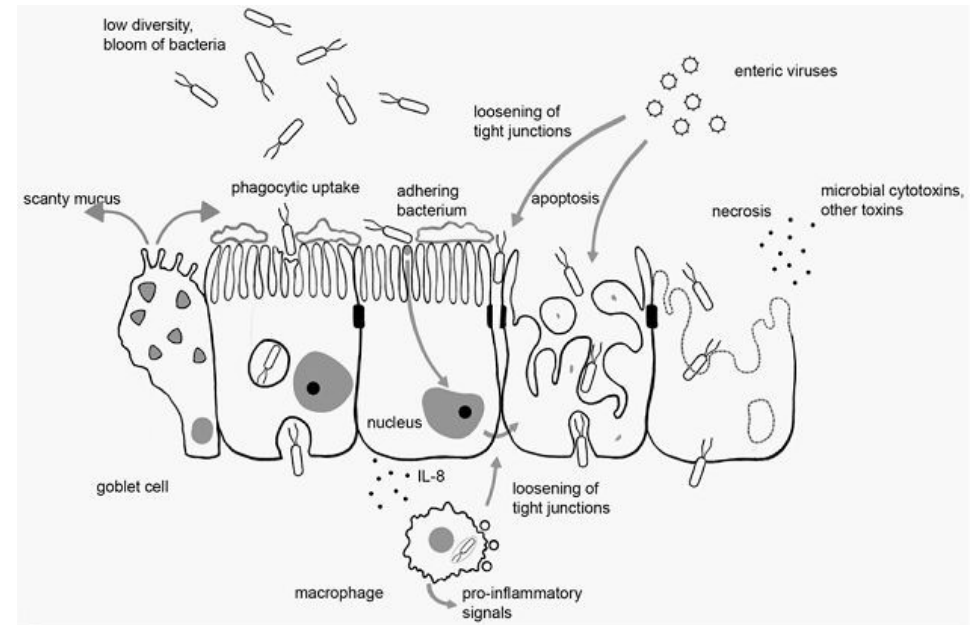
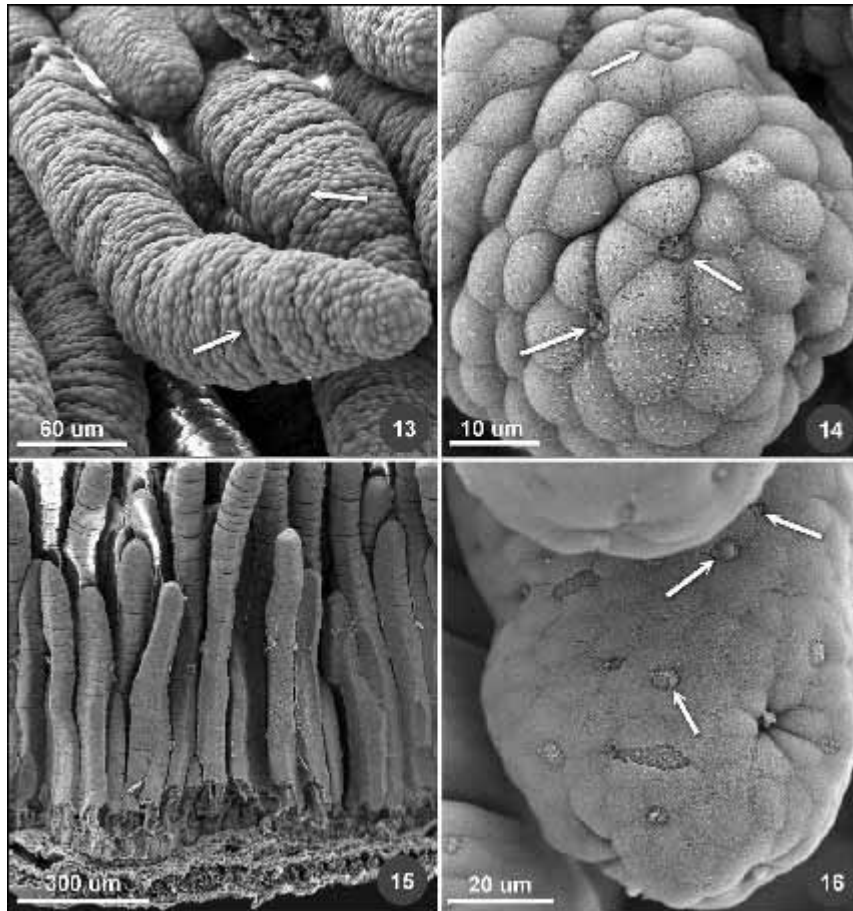
INCREASED IRON
AVAILABILITY



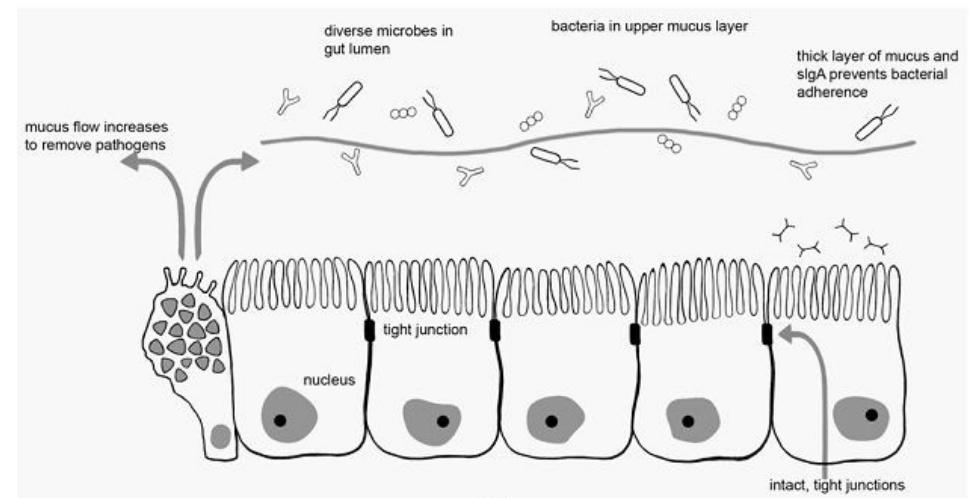
Key Points

- Mice lacking ERFE have more severe and prolonged AI.
- ERFE suppresses hepcidin and mobilizes iron to accelerate recovery from AI.

Απόπτωση των εντεροκυττάρων



(a)

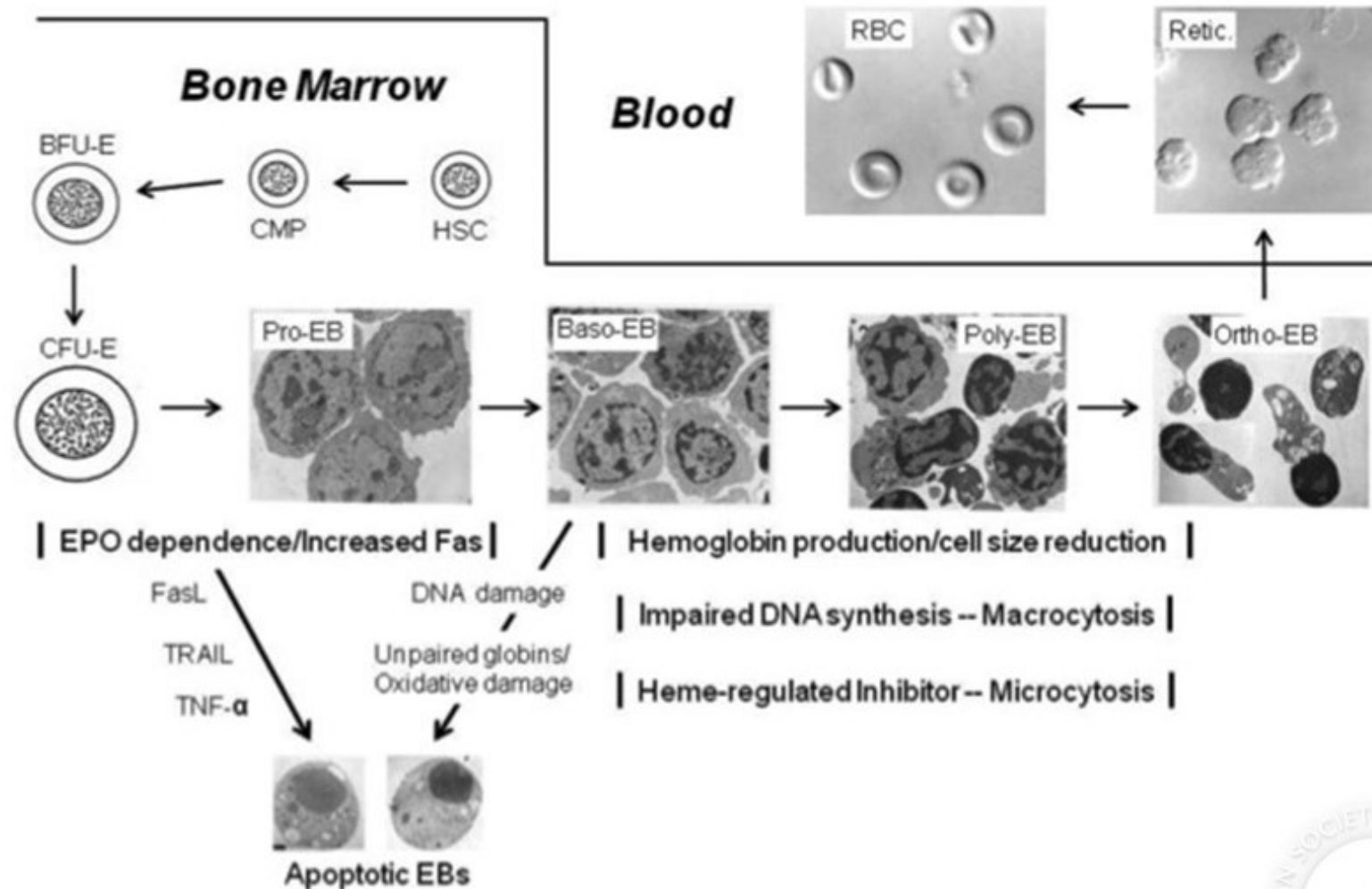


(b)

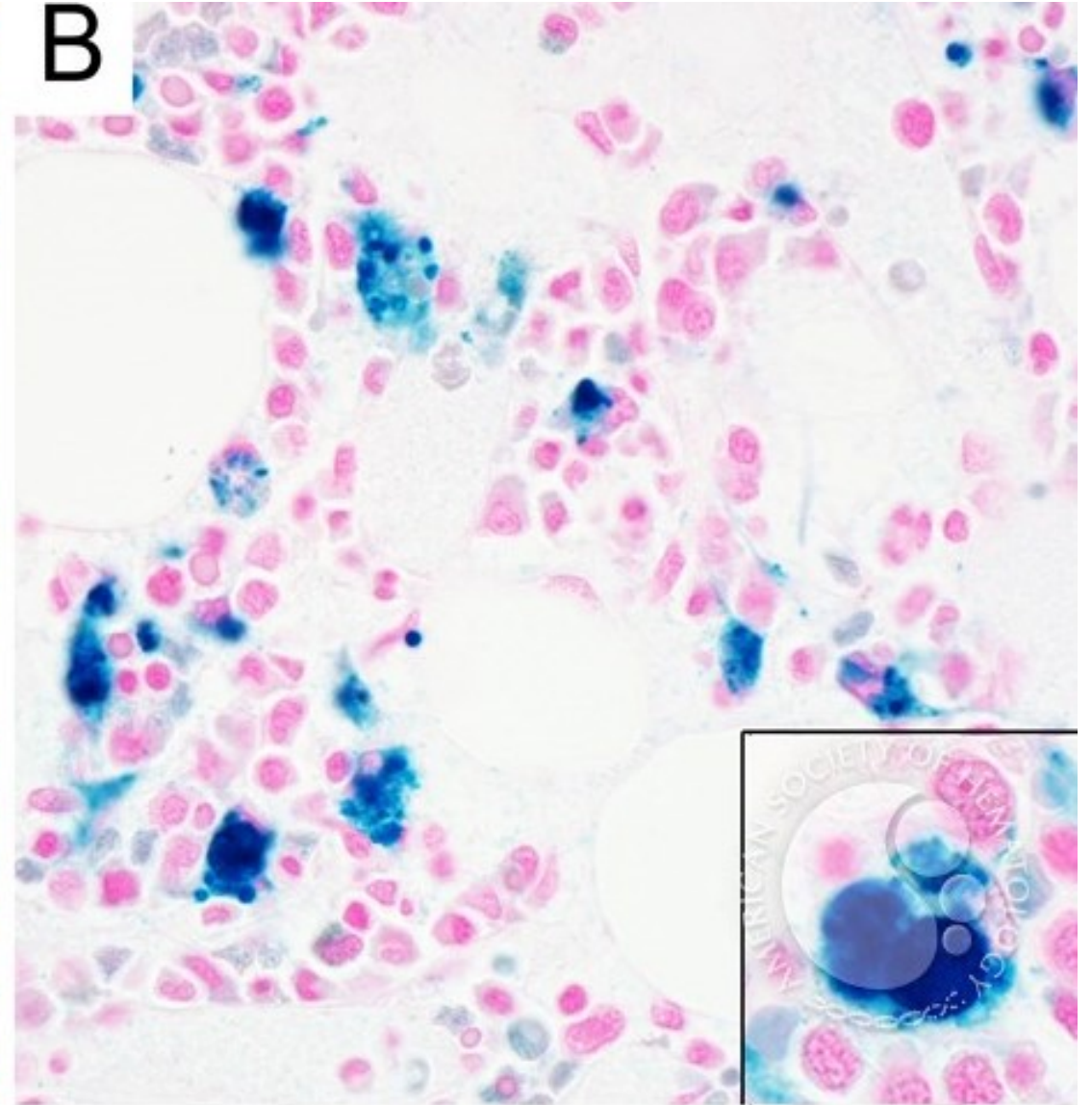
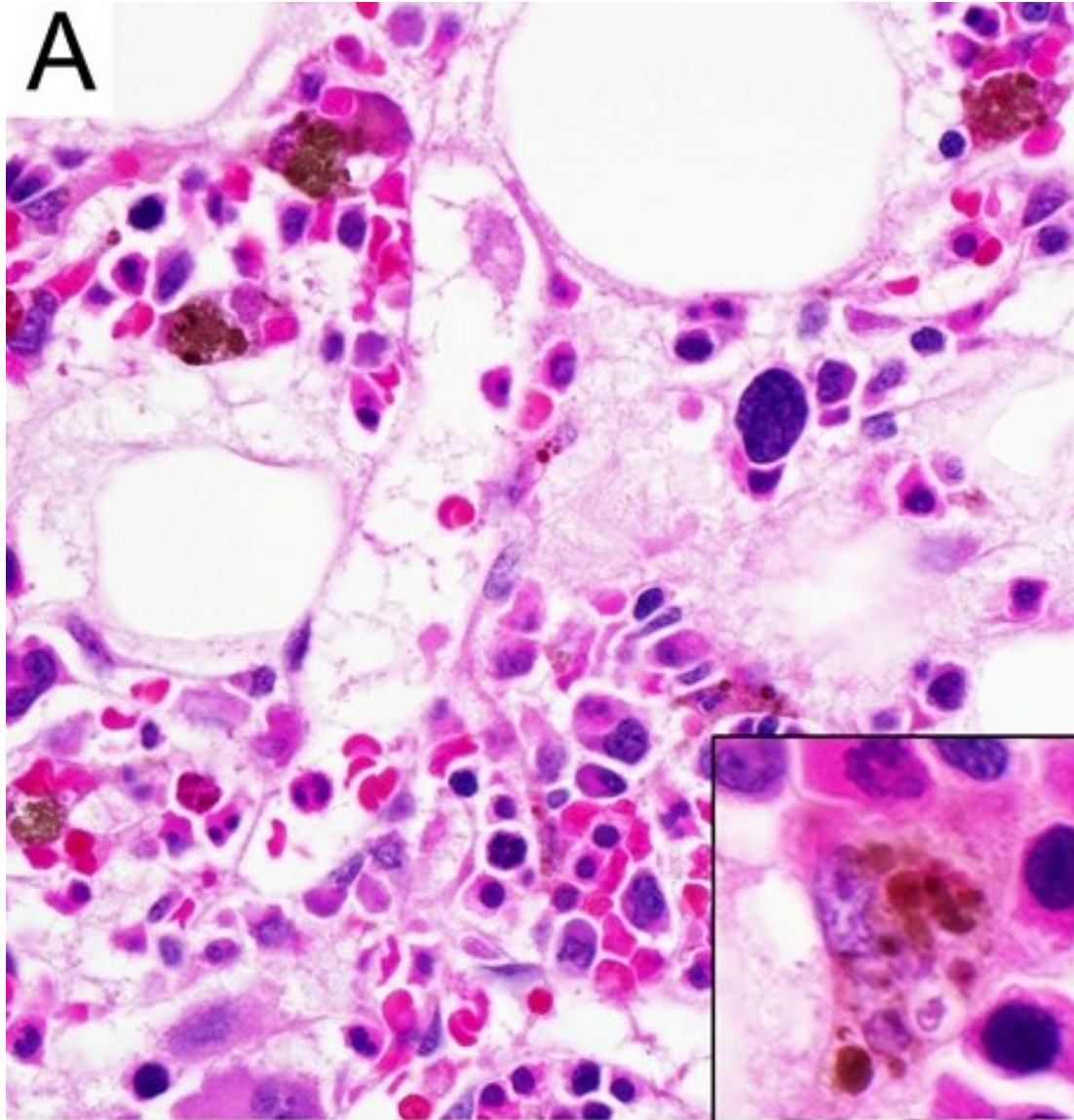
Όσο διαρκεί η αναστολή απόδοσης Fe στην κυκλοφορία, ο Fe των εντεροκυττάρων χάνεται με την απόπτωση των κυττάρων αυτών

Ο TNFα ανταγωνίζεται την EPO και ευοδώνει την απόπτωση των ερυθροποιητικών κυττάρων

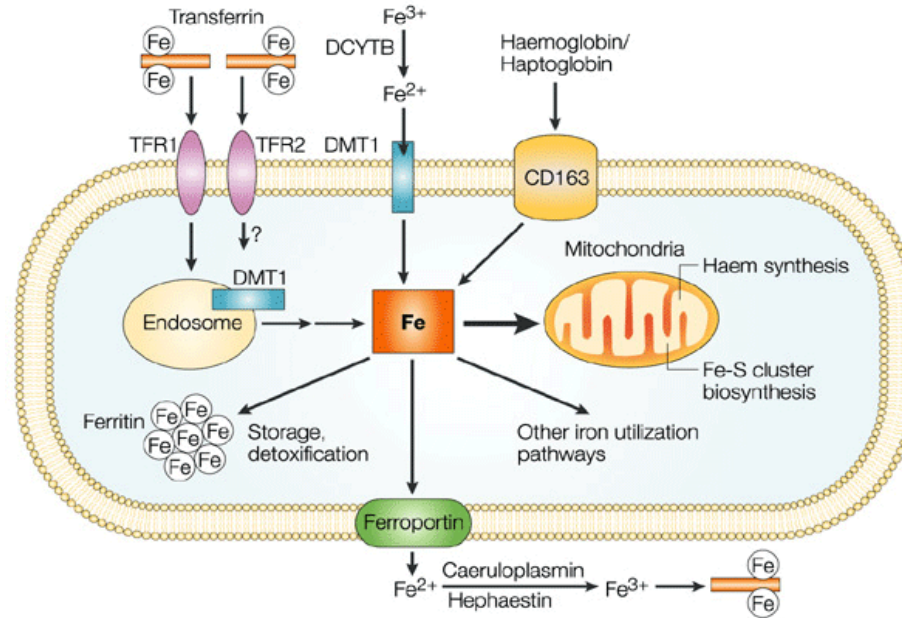
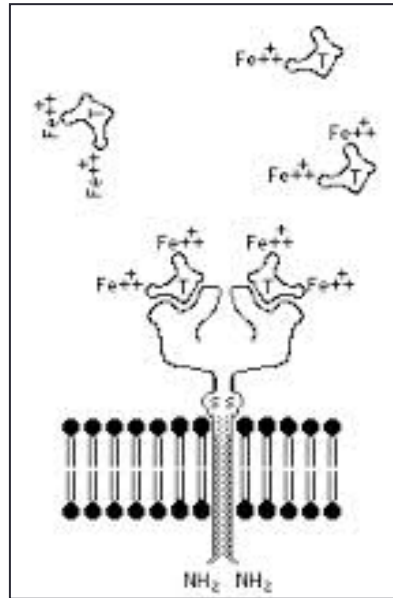
Ελάττωση παραγωγής και βράχυνση ημιζωής της EPO



AXN: Ευρήματα στον μυελό των οστών

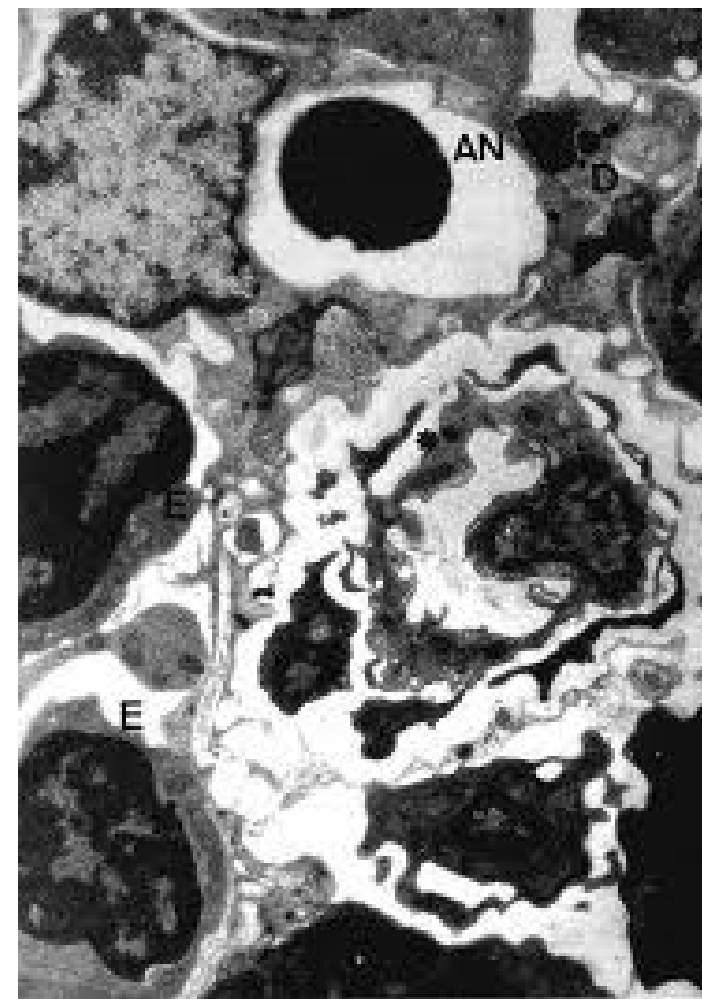
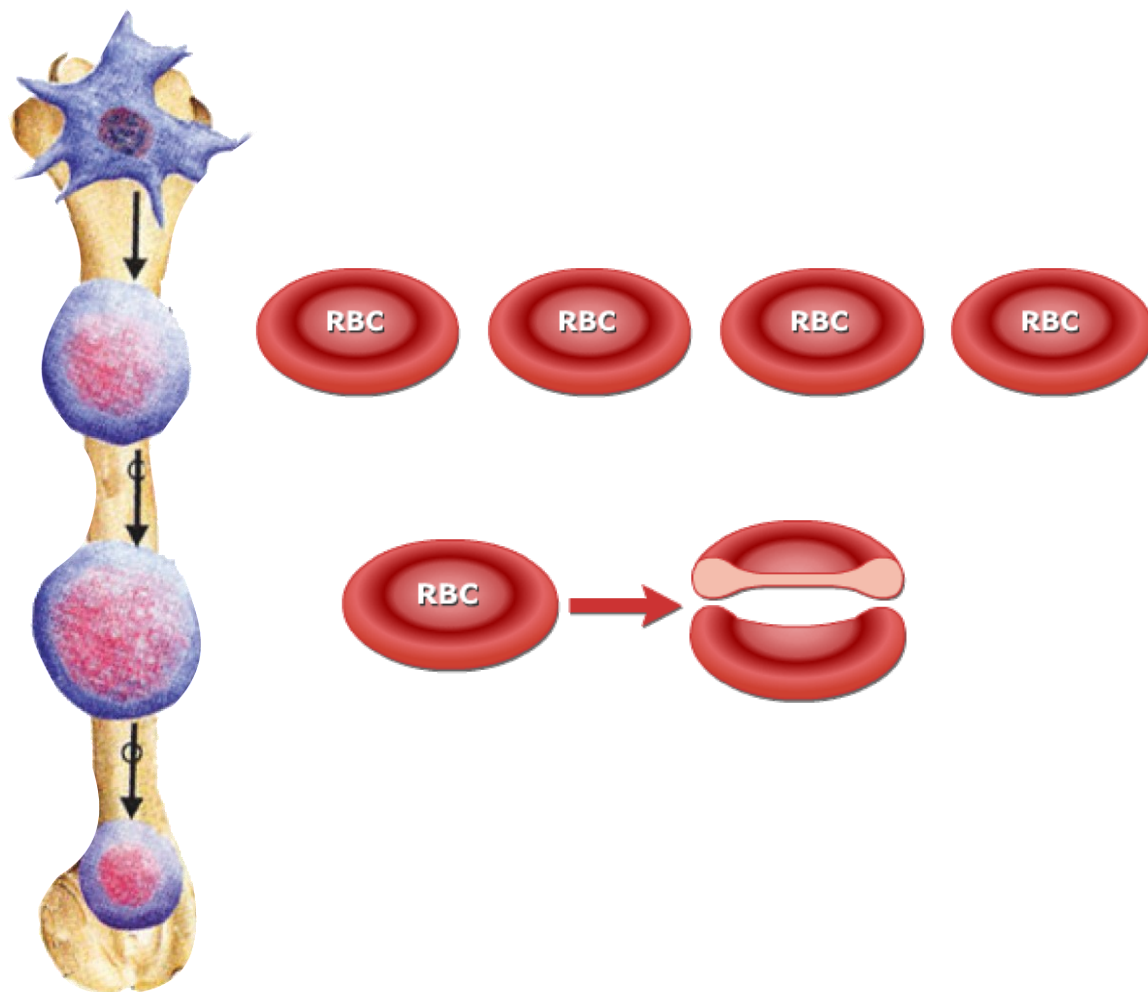


Απομάκρυνση Fe από την κυκλοφορία



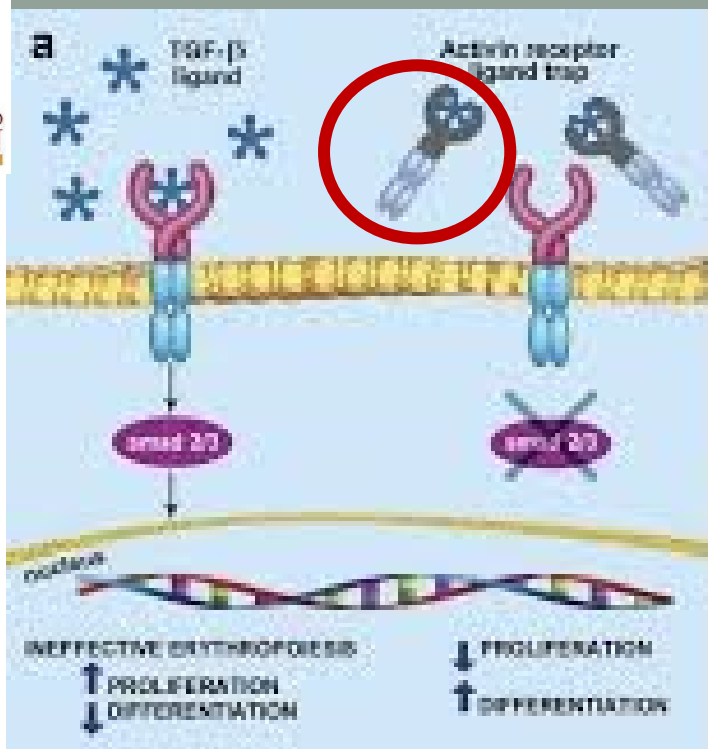
- Στην AXN τα μακροφάγα αυξάνουν την επιφανειακή έκφραση Tf1 και Tf2 και απομακρύνουν από την κυκλοφορία **κεκορεσμένη και ακόρεστη σε Fe³⁺ τρανσφερίνη**
- Έτσι ελαττώνονται ταχύως τα επίπεδα Fe και TIBC του ορού από τις πρώτες ώρες της φλεγμονώδους αντίδρασης, **ωστόσο η σχέση Fe/TIBC (κορεσμός τρανσφερίνης) δεν επηρεάζεται**

Βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων και αυξημένος ρυθμός απόπτωσης στον μυελό στην ΑΧΝ



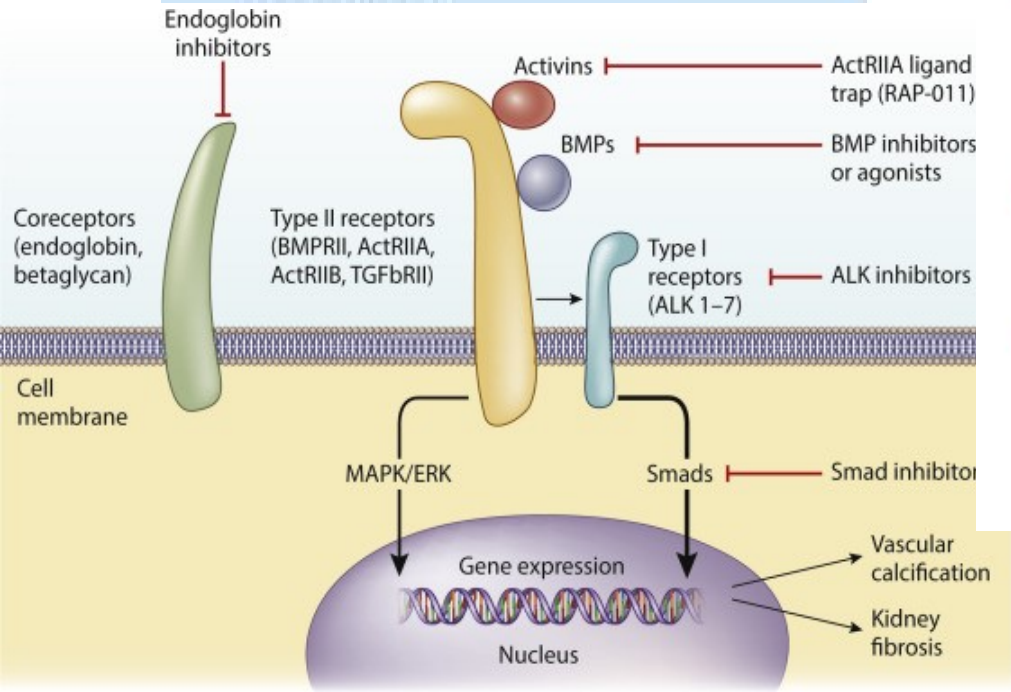
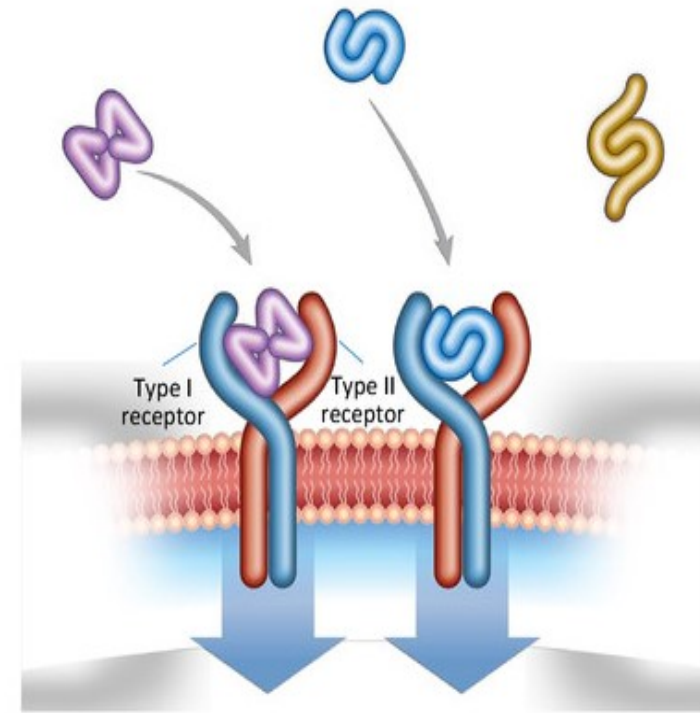
ΑΧΝ: Αντιμετώπιση

- **Αντιμετώπιση και διόρθωση της υποκείμενης νόσου**
- Χορήγηση κορτικοειδών (προσοχή, πιθανή ανάσχεση φλεγμονής => προαγωγή λοίμωξης!)
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (?)
- Ερυθροποιητίνη
- Μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων **όπου απαιτείται**
- Σίδηρος από το στόμα δεν είναι αποτελεσματικός και δεν πρέπει να χορηγείται
- Χορήγηση IV σιδήρου σε επιλεγμένες περιπτώσεις βαριάς και παρατεταμένης αναιμίας με μη διορθώσιμο αίτιο
- Αντι-κυτταροκίνες φλεγμονής (μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον IL-6, IL-6R, TNFα, TNFR και IL-1R)
- **Παγίδες προσδετών του υποδοχέα ακτιβίνης**



Activin receptors, soluble activin receptor ligands and Activin Receptor Ligand Traps

- The TGF-beta superfamily is a large and diverse group of proteins (30 ligands, 12 receptors and 10 ligands traps)
- The 30 ligands signal by binding to a pair of receptor subtypes (one type I paired to one type II receptor)
- Several different ligands can signal through the same receptor pair
- This redundancy limits the effectiveness of inhibiting a single ligand



Χρήσιμα μηνύματα

- Χαμηλά επίπεδα Fe ορού δεν σημαίνουν πάντοτε σιδηροπενική αναιμία
- Η φερριτίνη ορού δεν αντικατοπτρίζει τα επίπεδα σιδήρου του οργανισμού επί υπάρξεως φλεγμονώδους αντίδρασης και για να αξιολογηθεί πρέπει να συνοδεύονται από παράλληλη μέτρηση δεικτών φλεγμονής
- Η εψιδίνη είναι ο κυριότερος ρυθμιστής διακίνησης σιδήρου από το έντερο προς την κυκλοφορία και από τα μακροφάγα στους ερυθροβλάστες
- Η αναιμία χρόνιας νόσου είναι η πιο συχνή αιτία αναιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς και από τις πιο συχνές αιτίες σε εξωτερικούς ασθενείς
- Χαμηλά επίπεδα σιδήρου και τρανσφερρίνης, με φυσιολογικό ή ελαφρά ελαττωμένο κορεσμό τρανσφερρίνης και υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού είναι ευρήματα που υποδηλώνουν αναιμία χρόνιας νόσου
- Η αναιμία χρόνιας νόσου δεν έχει ειδικό τρόπο διάγνωσης αφού δεν μετρώνται (ακόμα) επίπεδα εψιδίνης στον ορό