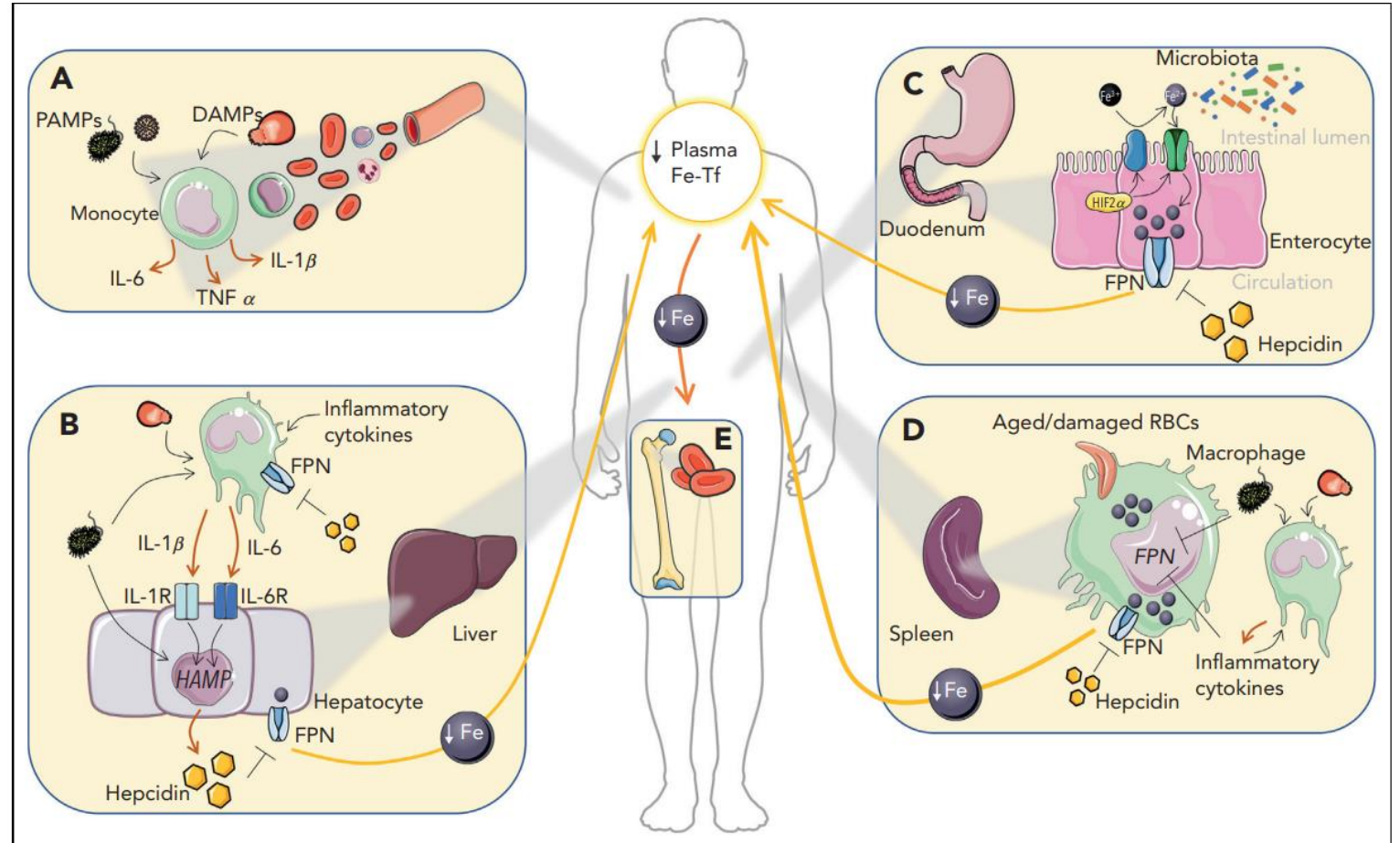


Αναιμία χρόνιας νόσου ή αναιμία της φλεγμονής

Βασιλική Λαμπροπούλου

Αιματολόγος

Επίκουρη Καθηγήτρια
Παθολογίας Αιματολογίας



Αναιμία

Αναιμία ορίζεται όταν:

- **Αιμοσφαιρίνη < 12 g/dL ή Hct $< 36\%$ σε μη εγκυμονούσες γυναίκες,**
- **Αιμοσφαιρίνη < 11 g/dL σε εγκυμονούσες γυναίκες,**
- **Αιμοσφαιρίνη < 13 g/dL or Hct $< 41\%$ σε άνδρες**

Αναιμία χρονίας νόσου-επιδημιολογία

- Η αναιμία χρονίας νόσου (ΑΧΝ) αποτελεί **την συχνότερη μορφή αναιμίας που εμφανίζεται σε νοσηλευόμενους ασθενείς** και τη **δεύτερη σε συχνότητα μετά την σιδηροπενική παγκοσμίως.**
- Με βάση την τελευταία αναφορά του World Health Organization (WHO) η αναιμία φλεγμονής **προσβάλλει 24.8% του γενικού πληθυσμού** με τις περισσότερες περιπτώσεις να προκαλούνται από **υποσιτισμό.**
- Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1930, ενώ το 1950 γίνεται αναφορά στα χαρακτηριστικά της από τους Cartwright και Wintrobe.
- Την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιείται και ο όρος «**αναιμία της φλεγμονής**» που προσδιορίζει καλύτερα την υποκείμενη παθοφυσιολογία της ΑΧΝ.

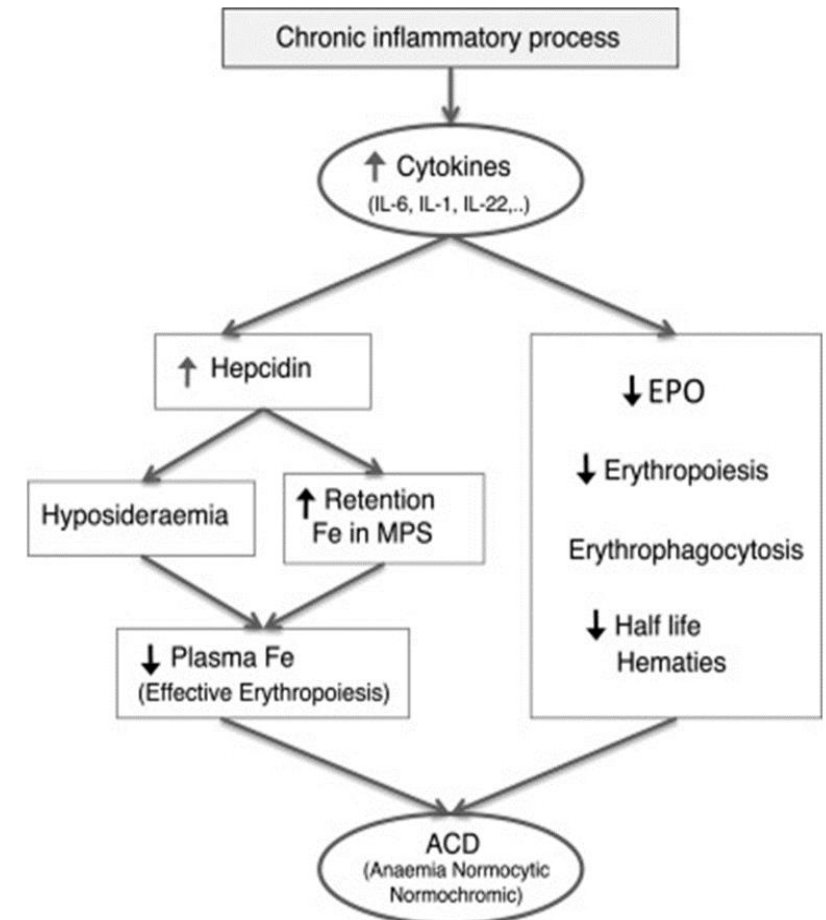


AXN

Η AXN συνοδεύει πληθώρα παθολογικών καταστάσεων όπως είναι οι

- **οξείες λοιμώξεις** (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς)
- **χρόνιες λοιμώξεις** όπως η φυματίωση, η νόσος του HIV, οι ηπατίτιδες, η ενδοκαρδίτιδα
- **φλεγμονώδεις καταστάσεις** όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και οι αγγειίτιδες
- **νεοπλασίες** (συμπαγείς όγκοι και αιματολογικές κακοήθειες)
- **χρόνια νεφρική νόσος**
- **θρόμβωση**
- **σακχαρώδης διαβήτης**
- **συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια**
- **γήρας**
- **σοβαρό τραύμα**

Πρόκειται για αναιμία που οφείλεται στη δράση των κυτταροκινών και των πρωτεϊνών οξείας φάσης, με κυριότερη την εψιδίνη.



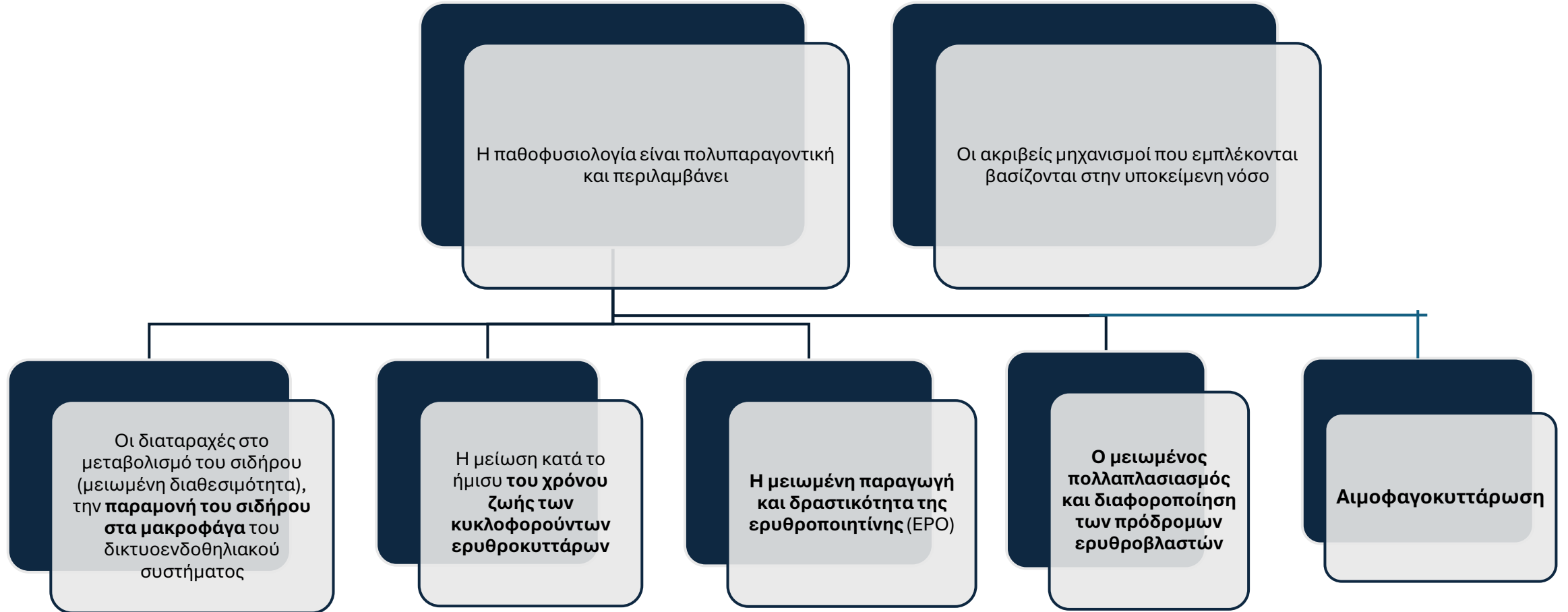
AXN

Η AXN σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και νεοπλασματικές ασθένειες.

Δεν έχει αποδειχθεί άμεση επίδραση της αναιμίας στη θνητότητα, και είναι πιο πιθανό η αναιμία να αντανakλά την βαρύτητα της υποκείμενης νόσου.

Η AXN είναι ουσιαστικά το **αποτέλεσμα μιας απάντησης του οργανισμού στη φλεγμονή με σκοπό να περιορίσει τον διαθέσιμο σίδηρο** που κυκλοφορεί γιατί ο σίδηρος είναι τροφή για τους λοιμώδεις παράγοντες και τα κακοήγη κύτταρα.

Αναιμία της φλεγμονής-παθοφυσιολογία



Διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου

Η ΑΧΝ χαρακτηρίζεται από **μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου από το εντερικό επιθήλιο και από παγίδευσή του στα μακροφάγα** με αποτέλεσμα να μειώνεται ο σίδηρος που κυκλοφορεί στον ορό και να μην είναι επαρκής για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης (Hb)

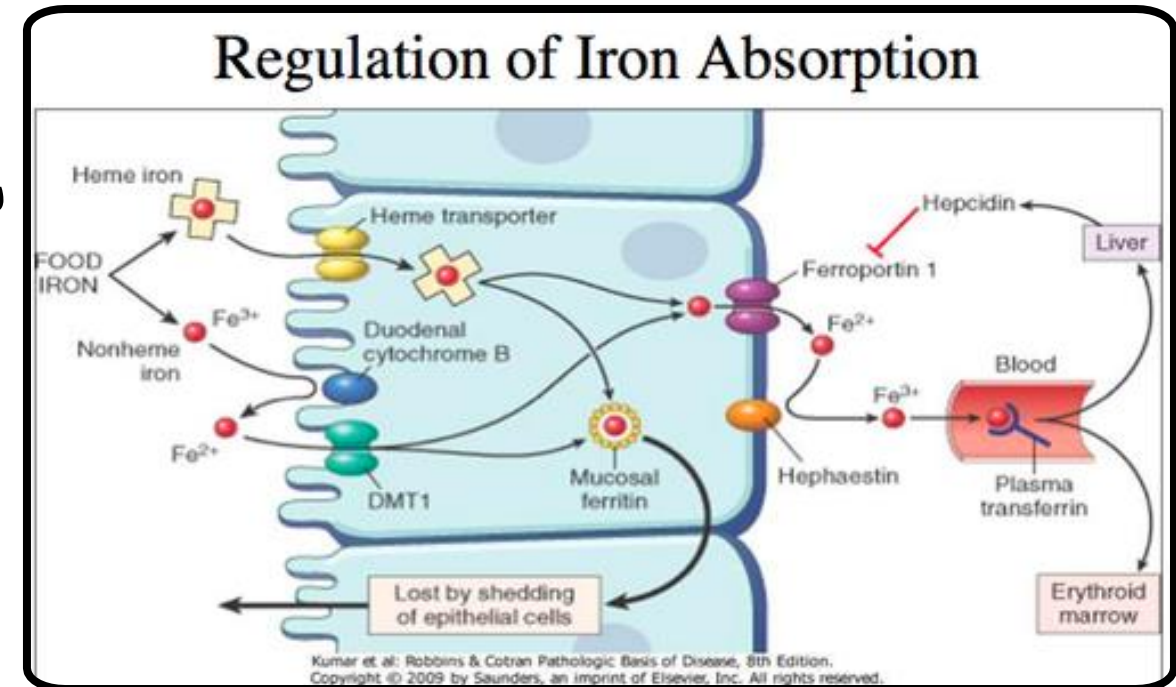
Τον κυριότερο ρόλο στις διαδικασίες **ομοιοστασίας του σιδήρου παίζει η εψιδίνη**

Μεταβολισμός σιδήρου

Η απορρόφηση του σιδήρου που είναι **συνδεδεμένος με την αίμη** καθώς και του σιδήρου που **δεν είναι συνδεδεμένος με την αίμη** γίνεται από τα κύτταρα του **εγγύς 12δακτύλου**.

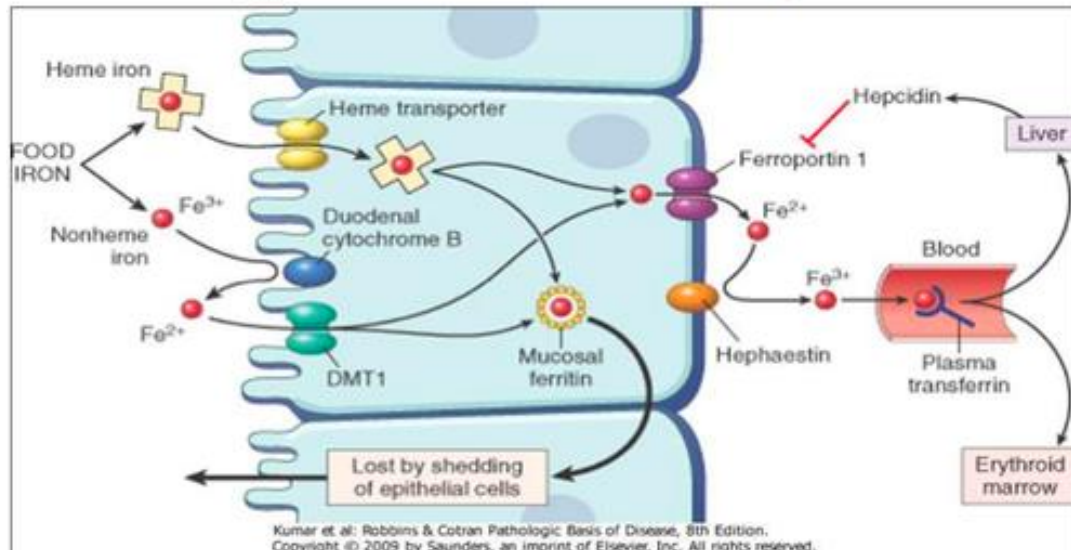
Ο σίδηρος της τροφής μη συνδεδεμένος με την αίμη απορροφάται μέσω της divalent metal transporter 1 (DMT1).

Στο **εντεροκύτταρο** ο σίδηρος έχει δύο πιθανές οδούς: μια ποσότητα παραμένει **ενδοκυττάρια για χρήση ή αποθήκευση** και η υπόλοιπη μεταφέρεται μέσω της βασικής μεμβράνης και μέσω της **φερροπορτίνης (εξαγωγέας σιδήρου)** ενδαγγειακά και συνδέεται με την **τρανσφερρίνη**.



Μεταβολισμός σιδήρου

Regulation of Iron Absorption



Η απορρόφηση του σιδήρου γίνεται στο δωδεκαδάκτυλο, όπου παρουσία του κυτοχρώματος b (cytB) ο σίδηρος ανάγεται από την τρισθενή στην δισθενή του μορφή και μεταφέρεται στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου μέσω του μεταφορέα δισθενών μετάλλων (DMT1).

Εισέρχεται στο πλάσμα από τη μοναδική οδό εξόδου του σιδήρου που διαθέτουν τα κύτταρα, τη φερροπορτίνη.

Ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού ο σίδηρος είτε αποθηκεύεται ως φερριτίνη ή εξέρχεται στην κυκλοφορία μέσω της φερροπορτίνης.

Η φερροπορτίνη, που είναι η μοναδική οδός εξόδου του σιδήρου από τα κύτταρα είναι ταυτόχρονα και ο υποδοχέας της εψιδίνης.

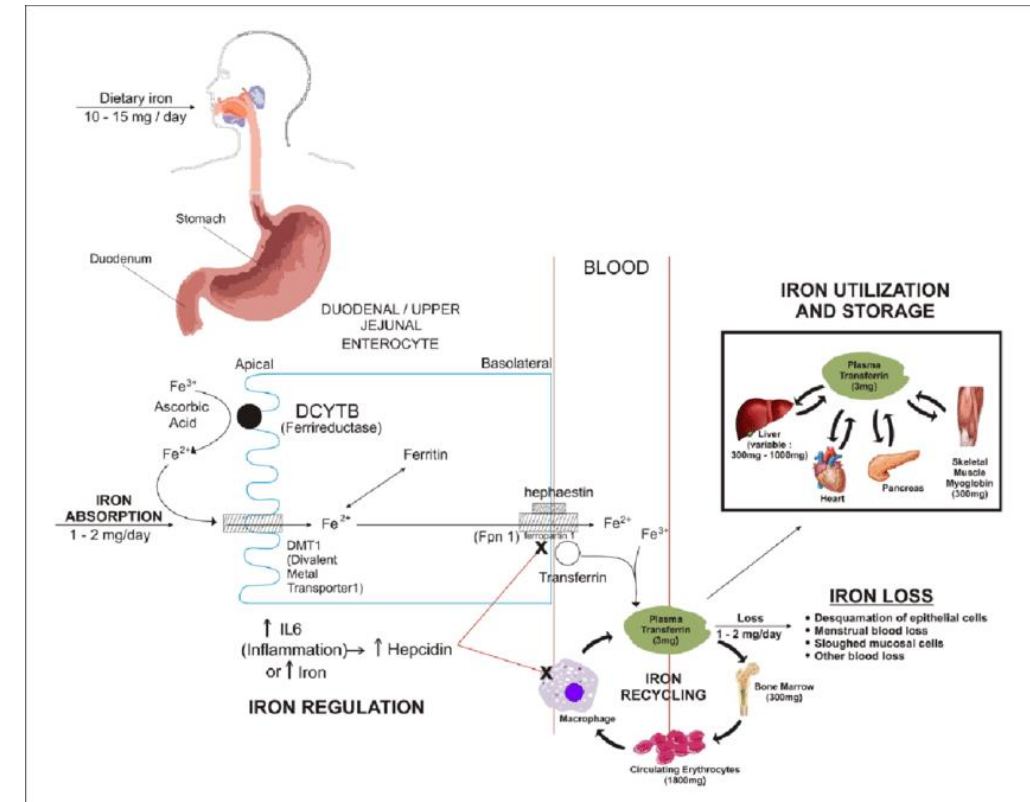
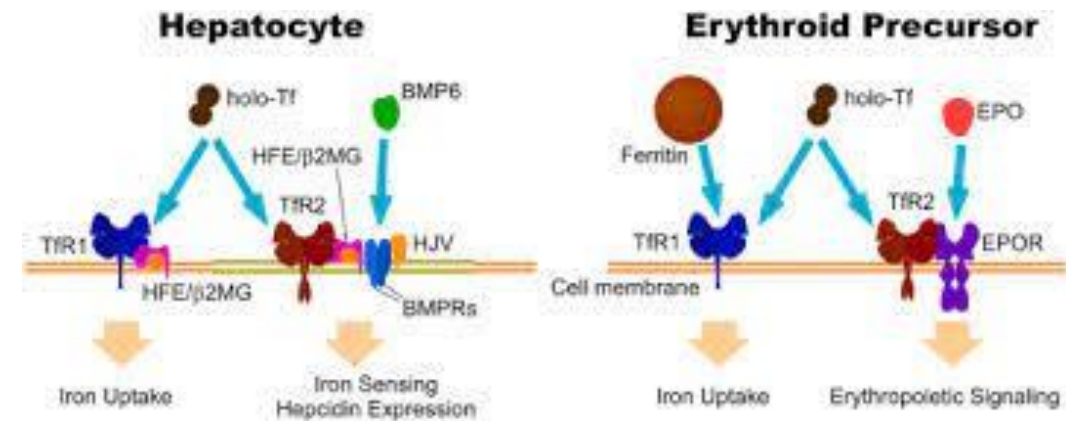
Καθώς εξέρχεται οξειδώνεται από δισθενή σε τρισθενή με τη δράση της σερουλοπλασμίνης και στη συνέχεια δεσμεύεται στην τρανσφερρίνη.

Μεταβολισμός σιδήρου

Η έξοδος του σιδήρου από τη βασική μεμβράνη απαιτεί την **οξείδωση του σιδήρου σε τρισθενή μορφή** και αυτό επιτυγχάνεται από την **σερουλοπλασμίνη στο πλάσμα** η οποία συντίθενται στο ήπαρ και από την **εντερική μεμβρανική ανάλογη πρωτεΐνη ηφαιστίνη**.

Η **τρανσφερρίνη** συντίθενται στο ήπαρ και είναι ικανή να μεταφέρει μόνο **2 άτομα σιδήρου**. Είναι η κύρια πρωτεΐνη δέσμευσης σιδήρου στον ορό που επιτρέπει την μεταφορά του σιδήρου στα κύτταρα μέσω του υποδοχέα **transferrin receptor 1 (TfR1)** επιτρέποντας Fe^{2+} άτομα να εισέρχονται στα κύτταρα μέσω **receptor-mediated ενδοκυττάρωσης**.

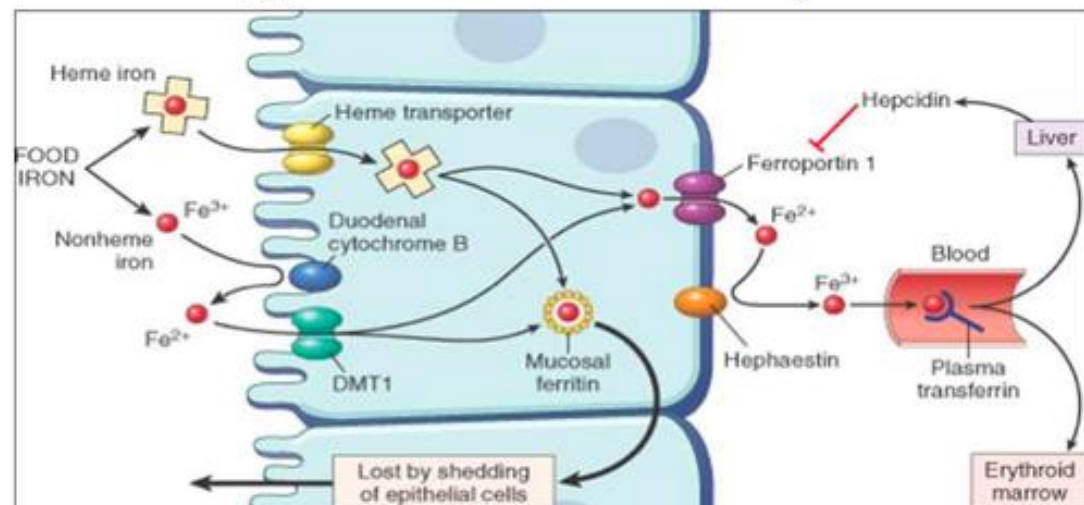
Σχεδόν όλα τα κύτταρα εκφράζουν TfR1.



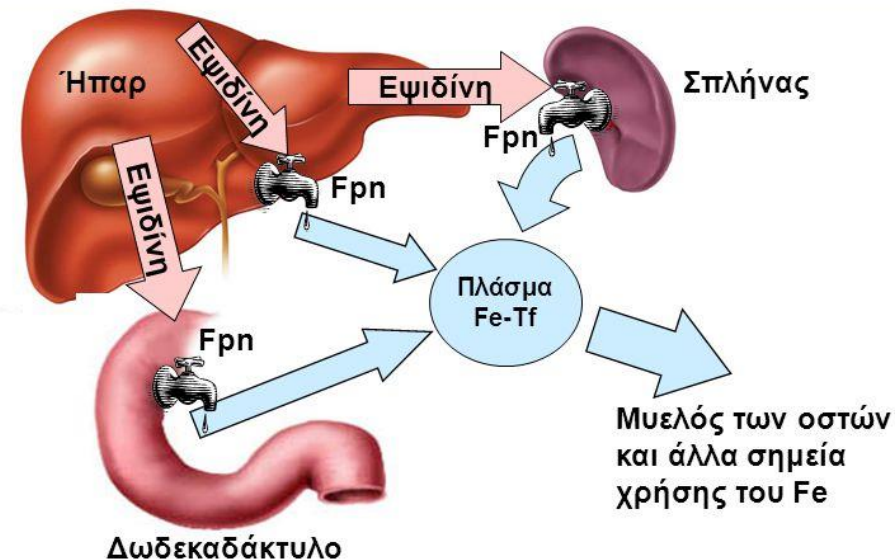
Ομοιόσταση σιδήρου και το σύστημα εψιδίνης –φερροπορτίνης

- Η εψιδίνη παράγεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα και εναρμονίζει τον μεταβολισμό του σιδήρου ανάμεσα στα διάφορα όργανα προστατεύοντας από την υπερφόρτωση σιδήρου.
- Θεωρείται αρνητικός ρυθμιστής των επιπέδων σιδήρου καθώς μέσω του συστήματος ubiquitin ευοδώνει την αποικοδόμηση της φερροπορτίνης και εμποδίζει έτσι την έξοδο του σιδήρου στο πλάσμα. Ο σίδηρος παραμένει στο εντερικό επιθήλιο και η επαναχρησιμοποίηση του σιδήρου από τα γηρασμένα ερυθρά αναστέλλεται καθώς δεν επιτρέπεται η έξοδος του σιδήρου από τα μακροφάγα.
- Η εψιδίνη επιπλέον αναστέλλει την απορρόφηση του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα αναστέλλοντας την μεταγραφή και αυξάνοντας την αποικοδόμηση του εντερικού μεταφορέα σιδήρου divalent metal transporter 1 (DMT1).
- Η απορρύθμιση του άξονα εψιδίνης-φερροπορτίνης οδηγεί σε απορρύθμιση της εντερικής απορρόφησης και μη ελεγχόμενης εξόδου σιδήρου και είναι χαρακτηριστικό εύρημα σε διάφορες καταστάσεις υπερφόρτωσης σιδήρου.

Regulation of Iron Absorption



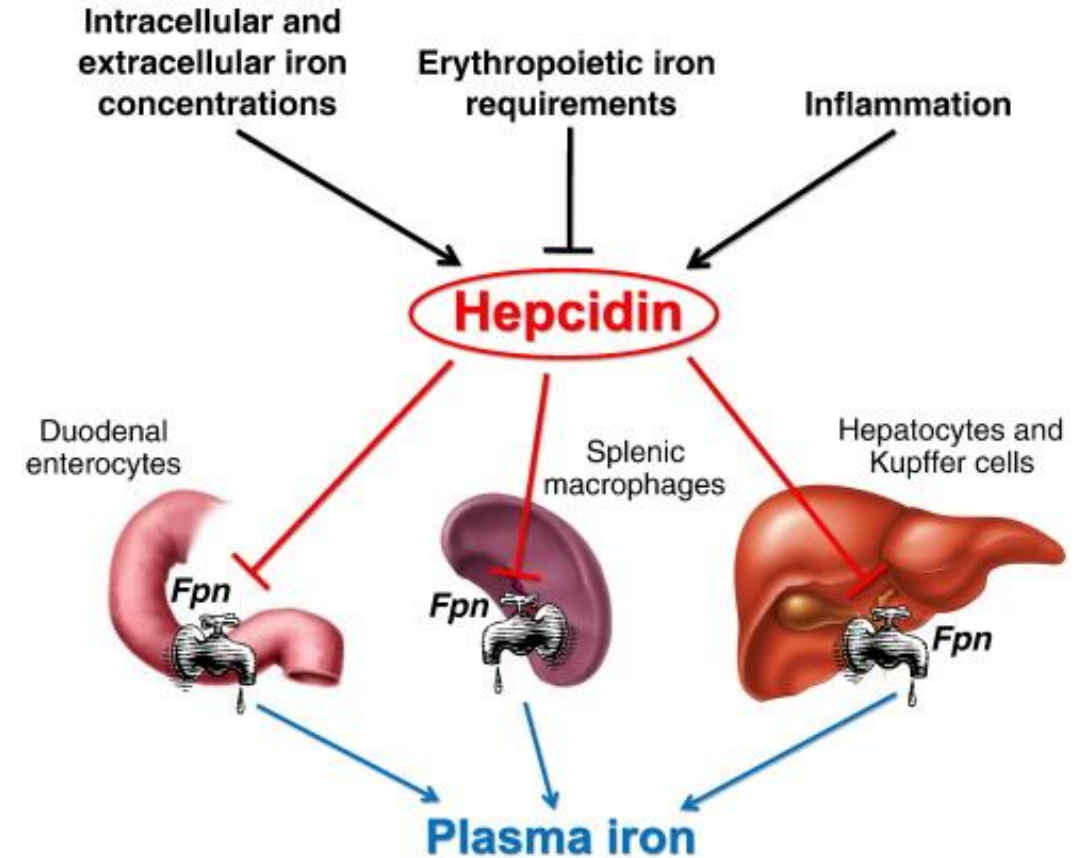
Πώς η εψιδίνη ρυθμίζει το σίδηρο



Η εψιδίνη είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της απορρόφησης του σιδήρου, της ανακύκλωσης και της απελευθέρωσής του από τις αποθήκες

Η εψιδίνη

- Η εψιδίνη παίζει καταλυτικό ρόλο στο μεταβολισμό του σιδήρου. Είναι ένα μικρό πεπτίδιο 25 αμινοξέων που παράγεται στο ήπαρ και αποβάλλεται στα ούρα. Το υπεύθυνο γονίδιο για την παραγωγή της είναι το **HAMP** (hepcidin antimicrobial peptide) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19.
- Κύτταρα – στόχοι της είναι τα κύτταρα της ψηκτροειδούς παρυφής του εντέρου, τα μακροφάγα του ΔΕΣ και τα ηπατοκύτταρα.
- Συνδέεται με τον υποδοχέα της, τη φερροπορτίνη, η οποία μετά τη σύνδεση με την εψιδίνη φωσφορυλιώνεται, ενδοκυτταρώνεται και τελικά αποδομείται.
- Έτσι ο σίδηρος παραμένει παγιδευμένος στα κύτταρα (μακροφάγα και ηπατοκύτταρα) με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα της φερριτίνης, ενώ αναστέλλεται και η εντερική του απορρόφηση του αφού η εψιδίνη μπλοκάρει και τη φερροπορτίνη των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου.



Ρύθμιση εψιδίνης

Η σύνθεση της εψιδίνης επηρεάζεται από

α. **τα επίπεδα σιδήρου** του οργανισμού

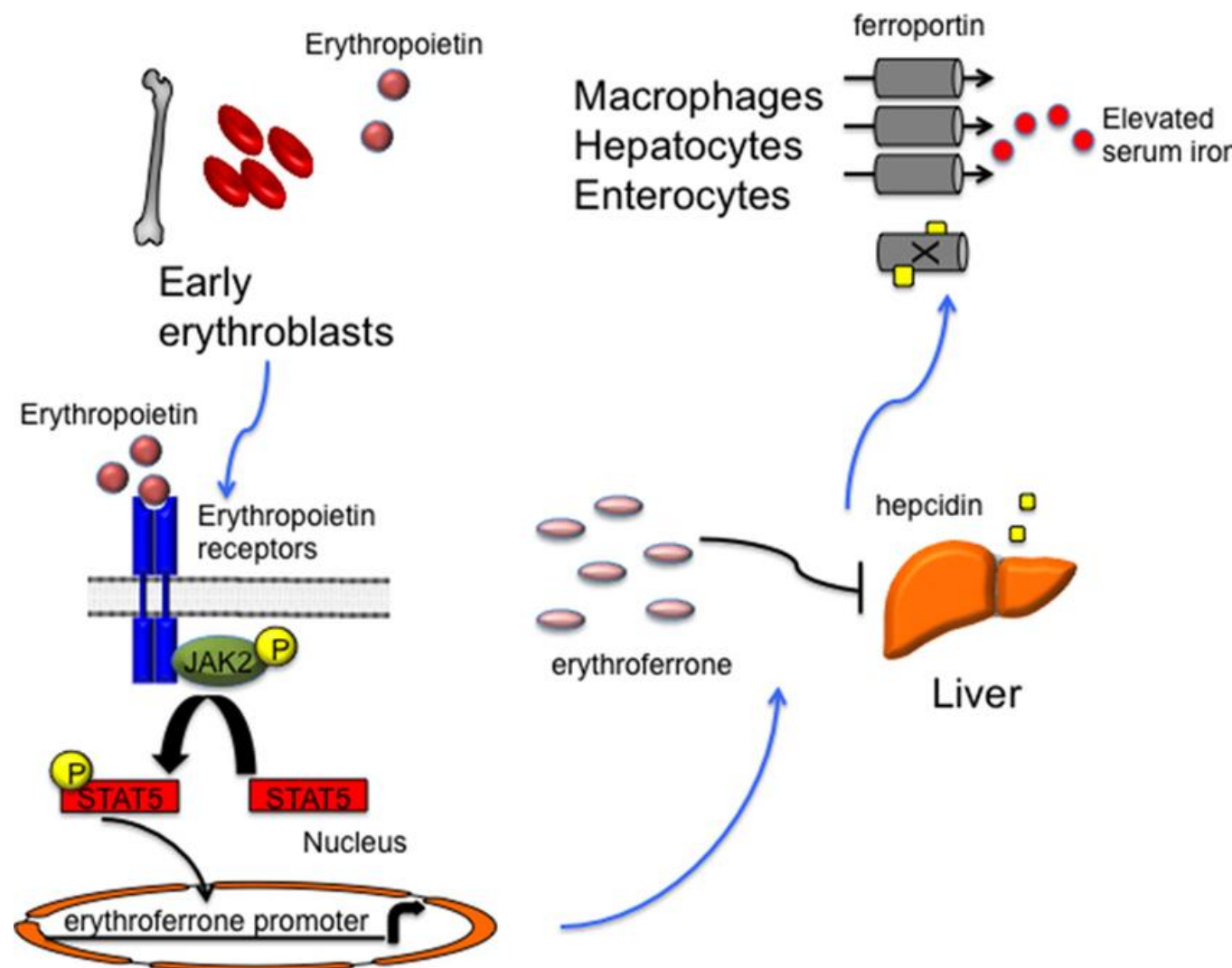
β. **την ερυθροποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών**

γ. **την περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο** μέσω της δράσης των πρωτεϊνών **HIFs (hypoxia inducible factors)** και

δ. **την παρουσία φλεγμονωδών κυτταροκινών** μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού **Interleukin (IL)-6-JAK-STAT**.

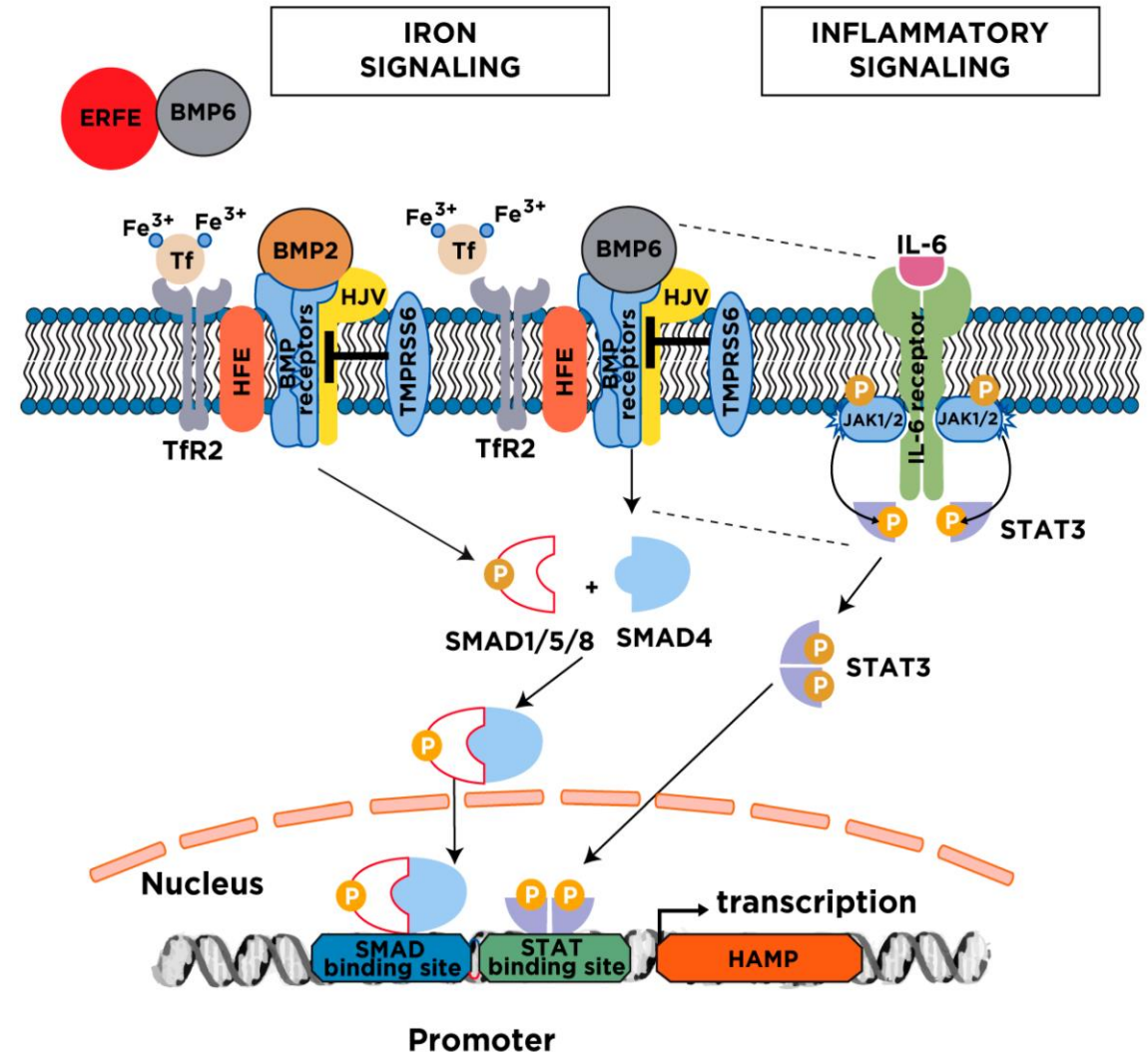
Ερυθροφερρόνη

- Η ερυθροφερρόνη είναι κύριος ρυθμιστής της εψιδίνης.
- Η **ερυθροποιητίνη** που εκκρίνεται από τους νεφρούς διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των ερυθροβλαστών αλλά **επίσης επάγει την σύνθεση ερυθροφερρόνης από τους ερυθροβλαστες**.
- Η ερυθροφερρόνη **καταστέλλει την σύνθεση της εψιδίνης** και κινητοποιεί τον σίδηρο από τις κυτταρικές αποθήκες για την σύνθεση της αίμης και της αιμοσφαιρίνης.
- Η ερυθροφερρόνη μπορεί να είναι ένας χρήσιμος δείκτης της μη αποδοτικής ερυθροποίησης αλλά και ένας στόχος για την αντιμετώπιση της αναιμίας χρόνιας νόσου.

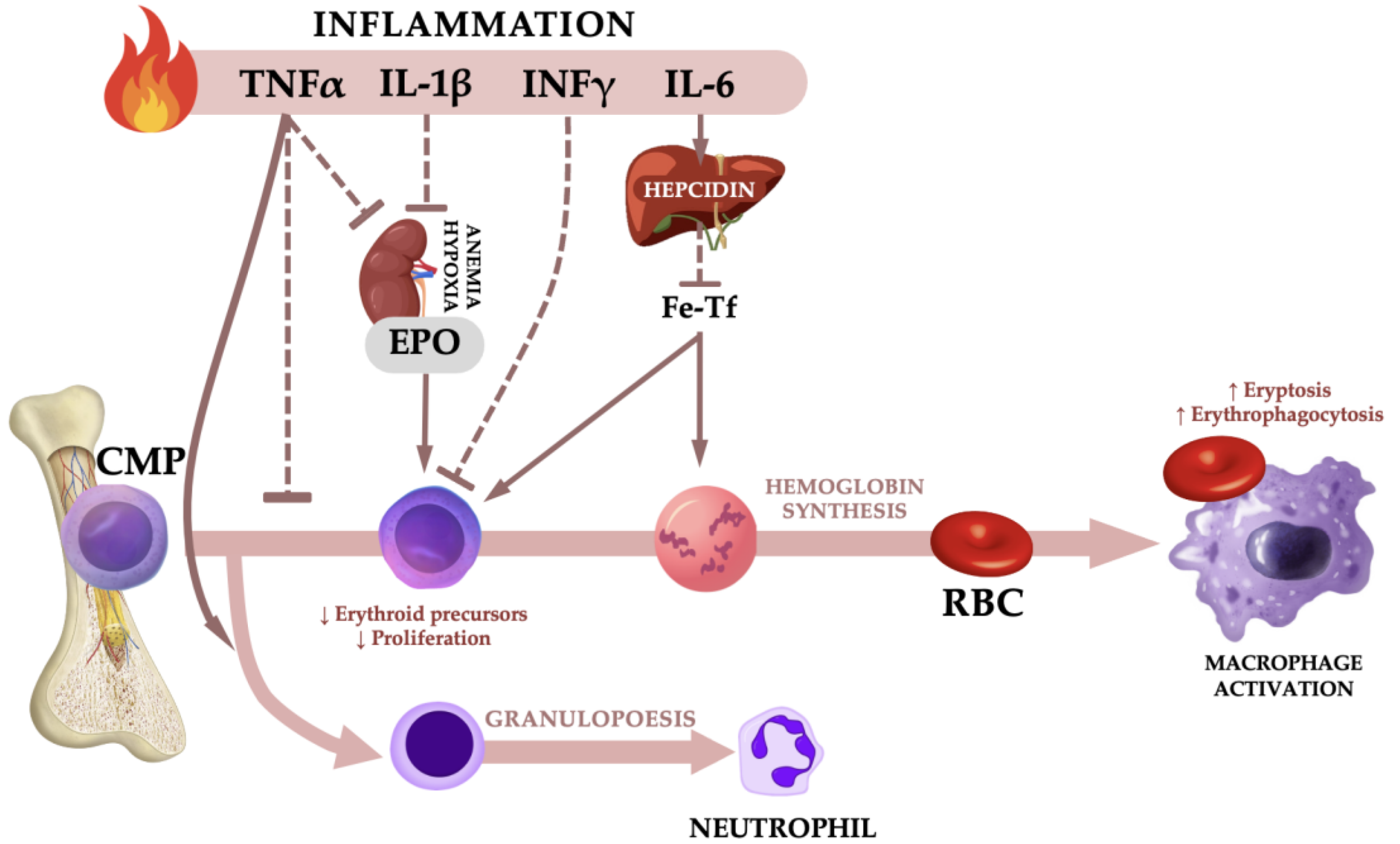


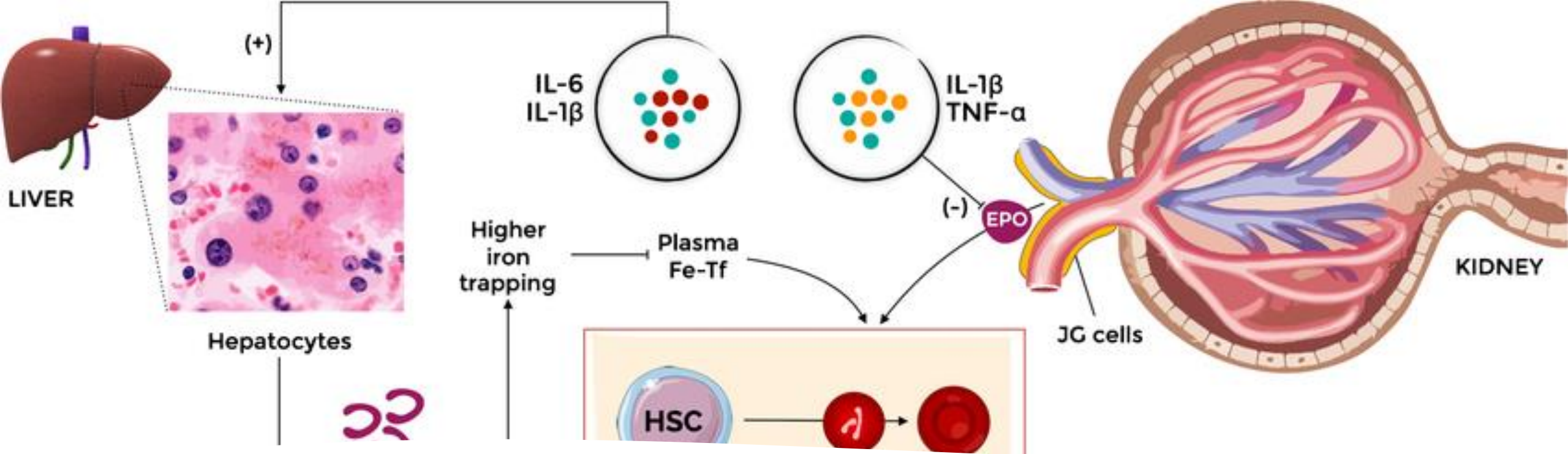
Ρύθμιση εψιδίνης

- Η ΑΧΝ συνδέεται πάντα με ένα υποκείμενο νόσημα που μπορεί να είναι μια **φλεγμονή** (οξεία ή χρόνια), ένα **αυτοάνοσο νόσημα**, ή μια **κακοήθεια**, λειτουργεί σαν ερέθισμα για την παραγωγή της εψιδίνης, μέσω της **IL-6** κυρίως και του **σηματοδοτικού μονοπατιού JAK-STAT**.
- Κατά τη φλεγμονή λοιπόν παράγεται IL-6, συνδέεται στον υποδοχέα της στο ηπατοκύτταρο και μέσω του **JAK-STAT** σηματοδοτικού μονοπατιού διεγείρεται η έκφραση του γονιδίου της εψιδίνης.
- Εκτός της **IL-6** και άλλες κυτταροκίνες **IL1α**, η **IL-1β**, η **ιντερφερόνη (IFN)-γ** και ο **tumor necrosis factor (TNF)-α** συμμετέχουν στην αναιμία χρονίας νόσου.



INFLAMMATION



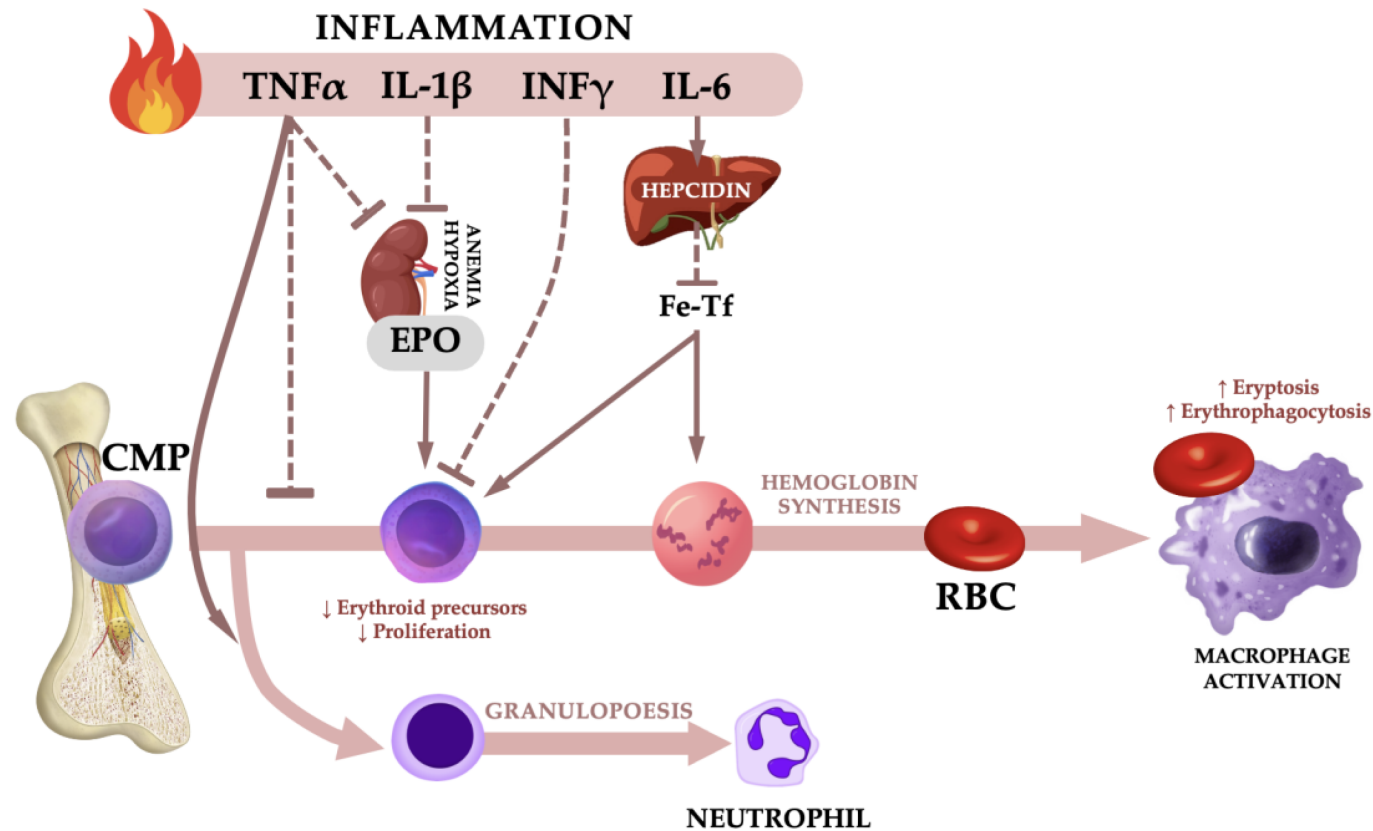


Ελαττωμένη παραγωγή της ερυθροποιητίνης ή αντίσταση στη δράση της

- Σε πτώση της τιμή της αιμοσφαιρίνης αντιρροπιστικά αυξάνονται τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης.
- Στην AXN η αύξηση της ερυθροποιητίνης είναι μικρότερη από την απαιτούμενη.
- Για την ελαττωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης πρωτεύοντα ρόλο παίζουν και πάλι κυτταροκίνες. Η **IL-1β** και ο **TNF-α** μειώνουν την παραγωγή ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς.
- Ένας άλλος μηχανισμός είναι η **μειωμένη έκφραση των υποδοχέων της ερυθροποιητίνης** στα προγονικά κύτταρα λόγω των φλεγμονωδών κυτταροκινών.

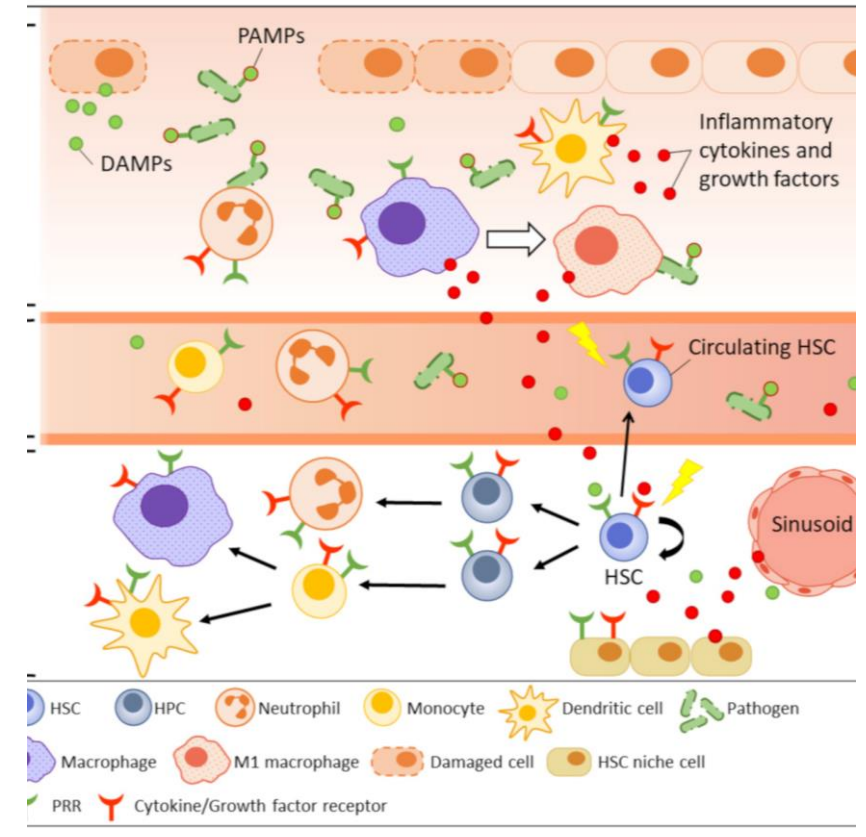
Αναστολή Ερυθροποίησης

- Οι κυτταροκίνες επηρεάζουν άμεσα την ερυθροποίηση **αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των προβαθμίδων της ερυθράς σειράς.**
- Ειδικά οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο **TNF-α** και η **IFN-γ** μπλοκάρουν τη δημιουργία αποικιών των **BFU-e** και **CFU-e**.
- Η παγίδευση του σιδήρου στα μακροφάγα του **ΔΕΣ** και η μειωμένη απορρόφησή του έχουν σαν αποτέλεσμα να μην είναι διαθέσιμος για την ερυθροποίηση.



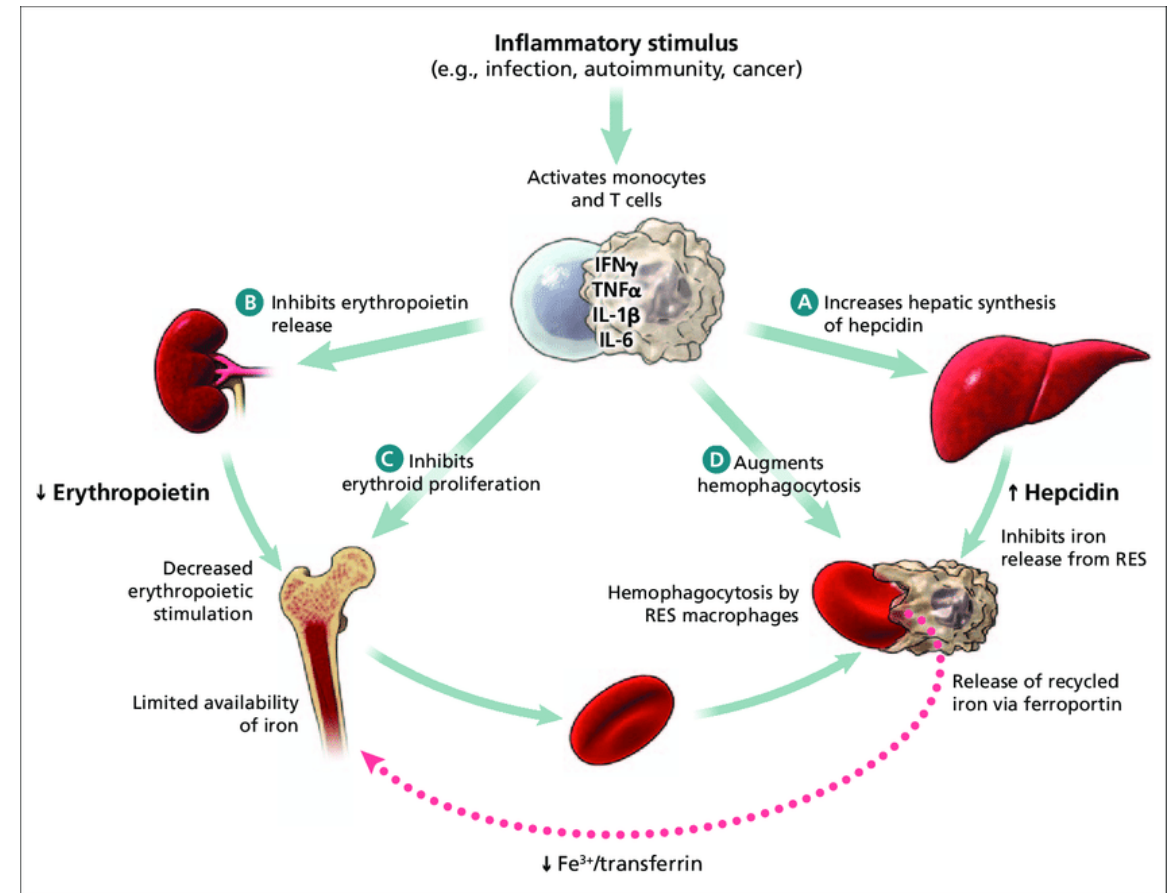
Μικρότερη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων

- Παρά το γεγονός ότι **ερυθροποιητίνη** στην **AXN** αυξάνεται, σε αναλογικά **μικρότερο βαθμό για το βαθμό της αναιμίας**, δεν παρατηρείται αντίστοιχη αύξηση στην ερυθροποίηση.
- **Αυξημένη απόπτωση των ερυθροκυτταρικών προβαθμίδων εντός του μυελού των οστών**, κυρίως μέσω της δράσης των φλεγμονωδών κυτταροκινών.
- Οι κυτταροκίνες επηρεάζουν την επιβίωση των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων και να **διεγείρουν και την αιμοφαγοκυττάρωση τους από τα μακροφάγα**.



Αιμοφαγοκυττάρωση

- Ο αριθμός των κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων μπορεί επίσης να επηρεαστεί από την αιμοφαγοκυττάρωση, μια **φυσιολογική διαδικασία απομάκρυνσης από την κυκλοφορία των γηρασμένων ερυθρών.**
- Σε καταστάσεις φλεγμονής η **αιμοφαγοκυττάρωση είναι πιο έντονη λόγω των κυκλοφορούντων κυτταροκινών, των ενδοτοξινών και του σχηματισμού ελευθέρων ριζών.**



AXN

- Η AXN είναι αρχικά μια ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία, που με την πάροδο του χρόνου σε μικρότερο ποσοστό (25%) μπορεί είναι υπόχρωμη και μικροκυτταρική.
- Ο βαθμός της αναιμίας στην AXN ποικίλει. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν μέτριου βαθμού αναιμία με τιμή Hb μεταξύ 10 με 11g/dl ενώ στο 20% των περιπτώσεων η αναιμία είναι βαριά με τιμή Hb < 8 g/dl.
- Ο απόλυτος αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων συνήθως δεν ξεπερνά τα 25000/μL γεγονός που αντανakλά την ελαττωμένη ερυθροποίηση σε περιβάλλον φλεγμονής.
- Την αναιμία συχνά συνοδεύει η αύξηση των κυτταροκινών και των δεικτών φλεγμονής όπως είναι η **TKE**, η **CRP**, το **ινωδογόνο** και η **φερριτίνη**.
- Η διάγνωση της **AXN** τίθεται **ex αποκλεισμού** και θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από άλλες αναιμίες.
- Η διαφορική διάγνωση από τη σιδηροπενική αναιμία δεν είναι εύκολη καθώς συχνά συνυπάρχει και στις δύο σιδηροπενία στον ορό.
- Η βασική διαφορά είναι ότι στην AXN ο σίδηρος υπάρχει, αλλά βρίσκεται παγιδευμένος στα μακροφάγα (αυξημένη φερριτίνη ορού), ενώ στην σιδηροπενική αναιμία τα αποθέματα του σιδήρου είναι εξαντλημένα (μειωμένη φερριτίνη ορού).

AXN

- **Ο προσδιορισμός των επιπέδων φερριτίνης είναι χρήσιμος μόνο όταν αυτά είναι πολύ χαμηλά οπότε και υποδηλώνουν σιδηροπενία.**
- **Αντίθετα όταν η φερριτίνη είναι φυσιολογική ή αυξημένη** δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα καθώς η φερριτίνη είναι και πρωτεΐνη οξείας φάσης που αυξάνεται σε καταστάσεις φλεγμονής.
- **Ο σίδηρος που κυκλοφορεί στον ορό είναι ελαττωμένος και στις δύο μορφές αναιμίας.**
- Η τρανφερίνη ή η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (TIBC) είναι αντιστρόφως ανάλογη των αποθεμάτων του σιδήρου.
- **Η TIBC είναι αυξημένη στη σιδηροπενική αναιμία και ελαττωμένη στην AXN.** Ο κορεσμός της τρανσφερίνης Fe ορού/TIBC είναι μειωμένος και στις δύο περιπτώσεις, αλλά στη σιδηροπενική αναιμία $<16\%$.

Θεραπεία ΑΧΝ

- Η αναιμία που συνοδεύει την ΑΧΝ είναι συνήθως μέτριας βαρύτητας και δεν απαιτεί θεραπευτικές παρεμβάσεις.
- **Η προτεινόμενη βασική θεραπεία της ΑΧΝ είναι η αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος.**
- Ορισμένες φορές όμως η αναιμία είναι σοβαρή και επηρεάζει τη λειτουργική ικανότητα και τη ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ συνοδεύει **νοσήματα που είναι χρόνια και ανίατα.**

Θεραπεία AXN

Θεραπεία απαιτείται όταν

α. ο βαθμός της αναιμίας γίνεται σοβαρός με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος και να επηρεάζεται η ποιότητα ζωής του ασθενούς

β. σε μέτρια αναιμία όταν συνυπάρχει στεφανιαία νόσος, αναπνευστική νόσος, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σε ηλικία > 65 ετών.

Σήμερα για τη θεραπεία της AXN χρησιμοποιούνται ευρέως οι

- μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών,
- η χορήγηση της ερυθροποιητίνης
- ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου

Παράλληλα αναπτύσσονται και δοκιμάζονται κλινικά νέα στοχευμένα μόρια.

Μεταγγίσεις αίματος

- Η μετάγγιση αίματος με συμπυκνωμένα ερυθρά ο πιο **άμεσος και αποτελεσματικός** τρόπος διόρθωσης της αναιμίας,
- Κινδυνοι: **αλλοανοσοποίηση, η μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων και η υπερφόρτωση με σίδηρο.**
- Οι μεταγγίσεις έχουν συσχετισθεί με **βελτίωση της επιβίωσης ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου**, αλλά προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε επίσης **αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε μετάγγιση με Hb <10 g/dL σε σχέση με τους ασθενείς με Hb < 8 g/d.**



Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rHuEpo)

Χορήγηση της rHuEpo για αύξηση των επιπέδων της ερυθροποιητίνης που θα οδηγούσε στην εξουδετέρωση της αντίστασης των ερυθροκυτταρικών προβαθμίδων και μείωση του αριθμού των μεταγγίσεων

Ένδειξη σε ασθενείς με κακοήθη (μη μυελοειδή) **νεοπλάσματα σε χημειοθεραπεία, με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή με HIV λοίμωξη** με επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού < 500 mU/ml

Χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου

- Σε ασθενείς με ΑΧΝ και **χρόνιες λοιμώξεις ή καρκίνο**, η μεμονωμένη χορήγηση σιδήρου θα πρέπει να αποφεύγεται.
- Σίδηρος χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν rHuEpo με στόχο η φερριτίνη ορού να είναι ≥ 100 ng/ml και ο κορεσμός τρανσφερρίνης $\geq 20\%$.
- Επειδή η απορρόφηση του από του στόματος σιδήρου είναι **μειωμένη στους ασθενείς με ΑΧΝ**, κυρίως λόγω των αυξημένων επιπέδων εψιδίνης, η χορήγηση σιδήρου γίνεται ενδοφλεβίως.





Συμπερασματικά...

- **Η AXN είναι η πιο συχνή αιτία αναιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς**
 - **Η AXN παραμένει μια διάγνωση εξ αποκλεισμού**
 - **Η AXN δεν έχει ειδικό τρόπο διάγνωσης αφού δεν μετρώνται επίπεδα εψιδίνης στον ορό**
 - **Είναι απαραίτητη η παρουσία και η διάγνωση υποκειμένου νοσήματος που εκλύει το φλεγμονώδες ερέθισμα για την AXN**
-

Συμπερασματικά...

Χαμηλά επίπεδα Fe ορού δεν σημαίνουν πάντοτε σιδηροπενική αναιμία

Η φερριτίνη ορού δεν αντικατοπτρίζει τα επίπεδα σιδήρου του οργανισμού επί υπάρξεως χρόνιας φλεγμονής και αξιολογείται πάντα σε συνδυασμό με τους δείκτες φλεγμονής (CRP, TKE)

Η εψιδίνη είναι ο κυριότερος ρυθμιστής του σιδήρου απορρόφησης από το έντερο προς την κυκλοφορία και απελευθέρωσης από τα μακροφάγα στους ερυθροβλάστες

Χαμηλά επίπεδα σιδήρου και τρανσφερρίνης, με φυσιολογικό ή ελαφρά ελαττωμένο κορεσμό τρανσφερρίνης και υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού είναι ευρήματα που υποδηλώνουν αναιμία χρόνιας νόσου.



.....σας ευχαριστώ πολύ για
την προσοχή σας...