

# Μεγαλοβλαστική Αναιμία

Έλενα Σολωμού

Αιματολόγος

Επικ. Καθηγήτρια Παθολ.-Αιματολογίας

Ιατρική Σχολή Πανεπ. Πατρών

Το αίμα αποτελείται από

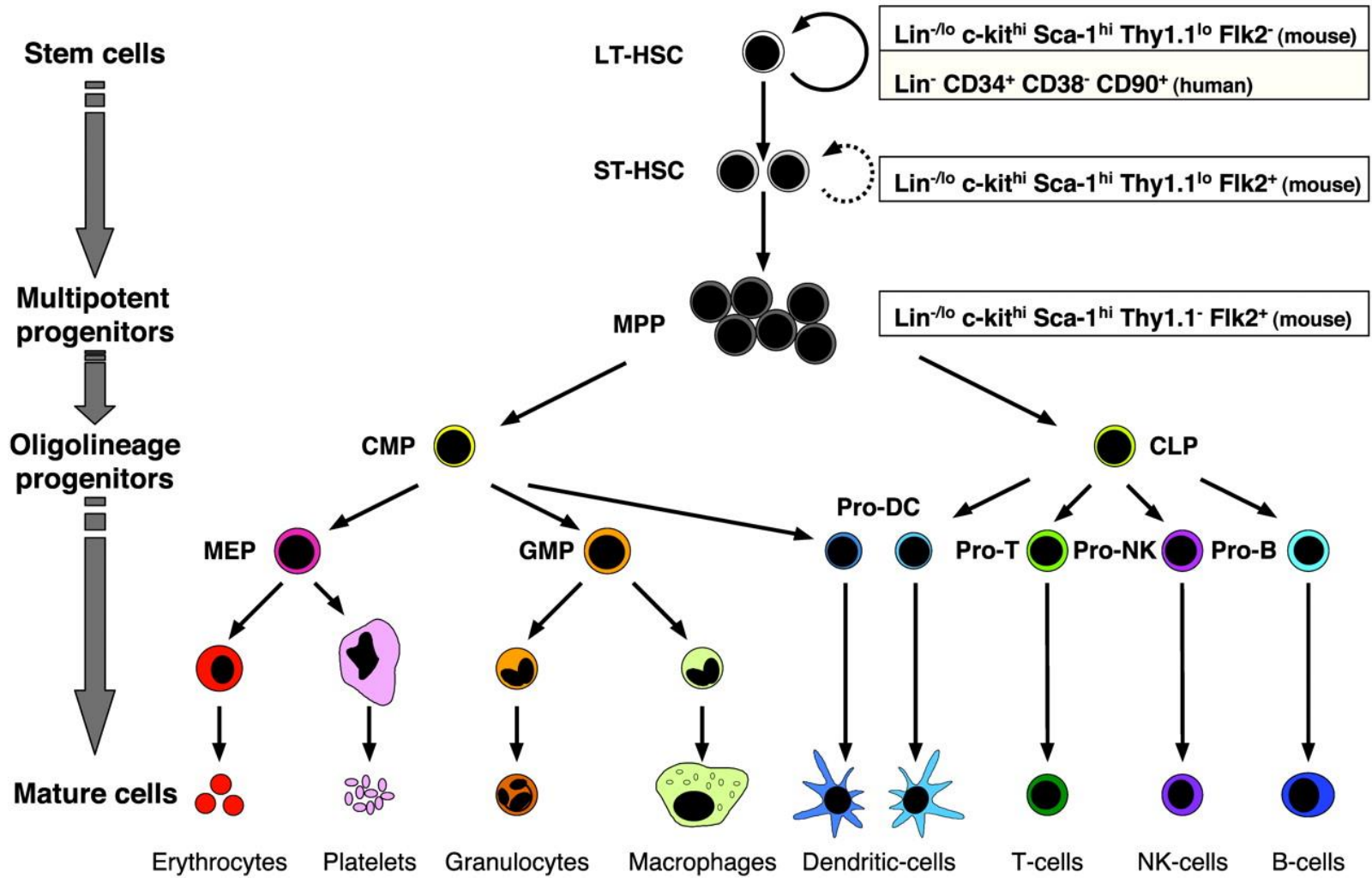
- ερυθρά αιμοσφαίρια
- λευκά αιμοσφαίρια
- αιμοπετάλια
- πλάσμα

Όλα τα κύτταρα του αίματος προέρχονται από το αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο (stem cell)

Τα **stem cells** έχουν την ικανότητα:

- **αυτοανανέωσης**
- **πολλαπλασιασμού** και
- **διαφοροποίησης** σε προγονικά κύτταρα τα οποία προορίζονται για συγκεκριμένη κυτταρική σειρά

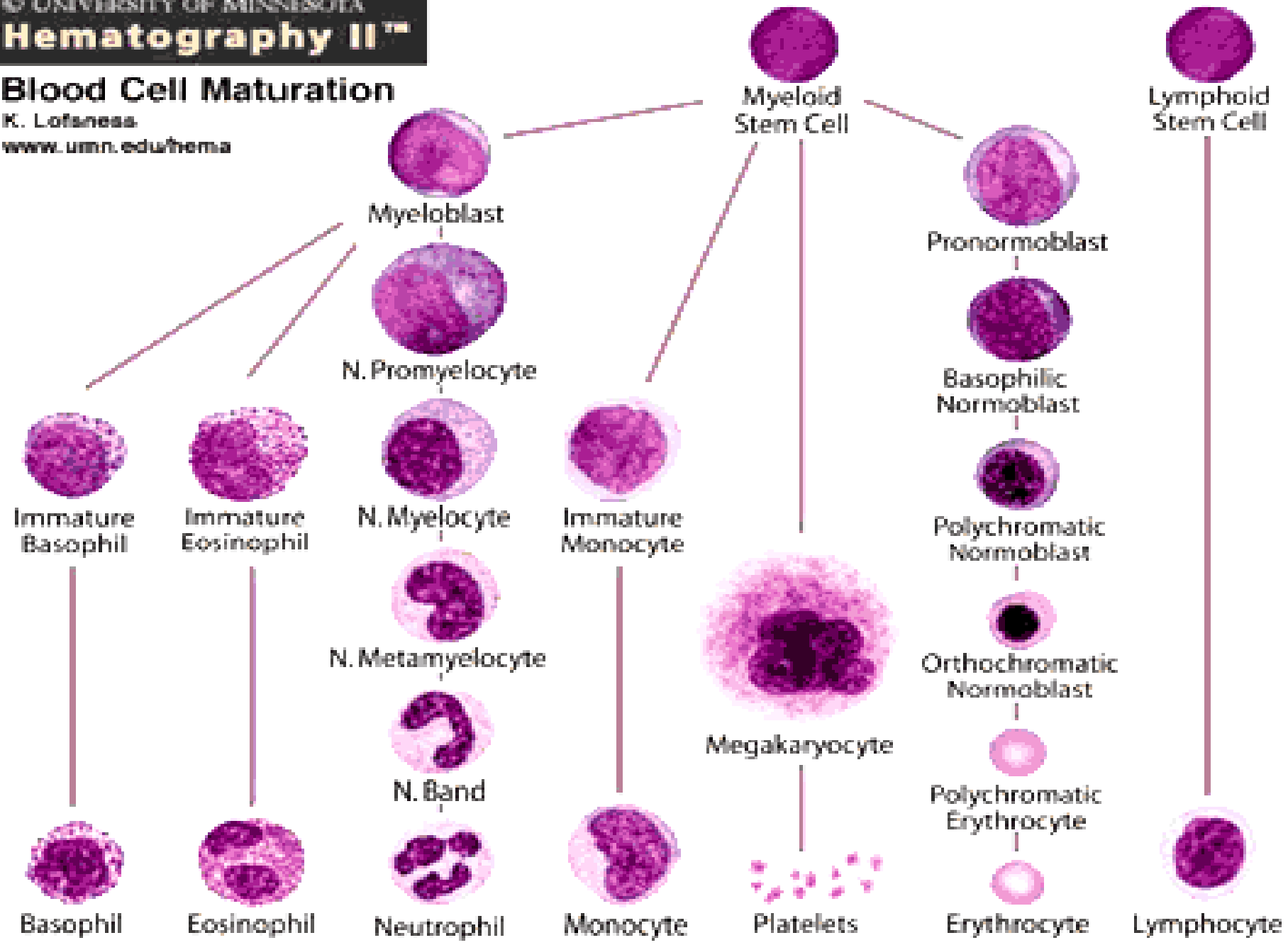
# Hematopoietic and progenitor cell lineages.



Passegué E et al. PNAS 2003;100:11842-11849

**Blood Cell Maturation**

K. Lofness  
[www.umn.edu/hema](http://www.umn.edu/hema)



**Αιμοσφαιρίνη (Hgb):** Είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά του O<sub>2</sub> στους ιστούς και του CO<sub>2</sub> από τους ιστούς στους πνεύμονες. Σύνθεση στα μιτοχόνδρια των RBC

**HbA (α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>):** 97% της Hgb. Αποτελείται από 2 α και 2 β πολυπεπτιδικές αλυσίδες.

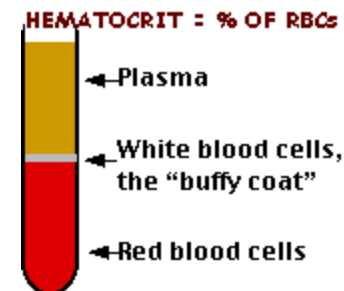
**HbA<sub>2</sub> (α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>):** 1,5-3% της Hgb

**HbF (α<sub>2</sub> γ<sub>2</sub>):** < 1% της Hgb

**Αιματοκρίτης (Hct):** Το ποσοστό του αίματος που καταλαμβάνουν τα RBC

**Hct:** Hgb x RBC x 0,1

**Hct:** RBC volume x RBC number



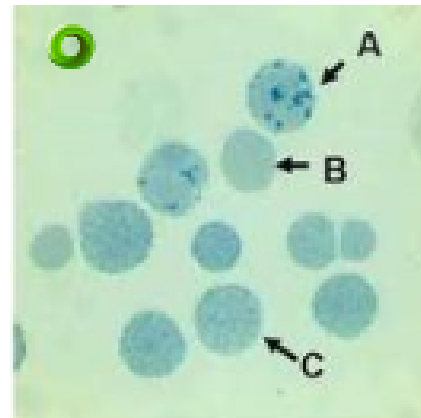
**Αναιμία:** Μείωση της Hb κάτω από τα όρια που αντιστοιχούν στο φύλο και την ηλικία (<11g/dL γυναίκες, < 13g/dL άνδρες) ή η μείωση του ολικού όγκου των RBC. Τα RBC ζούν 120 μέρες περίπου, ενώ καθημερινά αντικαθίσταται το 1%.

**Δείκτες RBC:**

- **MCV** (mean corpuscular volume):  $Hct/RBC \times 10$  (80-95fl)
- **MCH** (mean corpuscular hemoglobin, μέση περιεκτικότητα):  $Hgb/RBC \times 10^6$  (27-37pg)
- **MCHC** (mean corpuscular hemoglobin concentration, μέση πυκνότητα) :  $Hgb/Hct \times 0,1$  (30-35g/dL)

**ΔΕΚ (Δικτυοερυθροκύτταρα):** Νεαρά RBC τα οποία δεν έχουν πυρήνα αλλά υπολείμματα ριβοσωμιακού RNA. Ζούν 1 ή 2 μέρες σε stress.

- Όταν αυξάνονται τα ΔΕΚ → ο μυελός μπορεί να ανταποκριθεί στην αναιμία
- Διορθωμένος αριθμός ΔΕΚ:  $\% \Delta \text{ΕΚ} \times \text{Hct} / 45$
- **RDW:** Δείχνει την ετερογένεια στο μέγεθος των RBC



## Αναιμία

- **Αυξημένη καταστροφή RBC** → αιμολυτικές αναιμίες
- **Μειωμένη παραγωγή RBC** (ερυθροποίηση) → π.χ. Σιδηροπενική, μεγαλοβλαστική, απλαστική αναιμία, αναιμία χρόνιας νόσου



## Αιμολυτικές αναιμίες (I):

- **Αιμοσφαιρινοπάθειες** (θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική, μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία)
- **Ασταθείς αιμοσφαιρίνες** (αυτ. επικρατ. μεταλλάξεις σε ένα αμινοξύ β αλυσίδας)
- **Διαταραχές μεμβράνης ερυθρών** π.χ. Συγγενής σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση, πυροποικιλοκυττάρωση
- Αιμοσφαιρίνες με διαταραχή στη **σύνδεση με το Οξυγόνο**

## Αιμολυτικές αναιμίες (II)

- Έλλειψη **G6PD**
- Αιμολυτικές αναιμίες με ανοσολογικό μηχανισμό (φάρμακα, αυτοάνοσα νοσήματα, ιοί, ιδιοπαθής)
- **Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία**
- **Λοιμώξεις** (πνευμονιόκοκκος, *Salmonella typhi*, *Enterococcus faecalis*, μυκόπλασμα)
- **Παράσιτα** (μαλάρια, babesiosis)
- **Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία**
- **Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία**

## **Αναιμία από Μειωμένη Παραγωγή RBC (I)**

- **Σιδηροπενική αναιμία**
- **Μεγαλοβλαστική αναιμία**
- **Απλαστική αναιμία**
- **Αναιμία Χρονιας νόσου**
- **Χρονια νεφρική ανεπάρκεια**

## **Αναιμία από Μειωμένη Παραγωγή RBC (II)**

- Διαταραχές ενδοκρινών αδένων
- Υποσιτισμός
- Διήθηση μυελού
- Διαταραχές του μυελού που οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή RBC (συγγενής δυσερυθροποιητική αναιμία, αληθής απλασία ερυθράς σειράς)

- **Μακροκυττάρωση: μορφολογική διαταραχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων , μεγαλύτερα ερυθρά**
- **↑ MCV**
  
- **Μακροκυτταρική αναιμία: αύξηση μέσου όγκου ερυθρών με ταυτόχρονη μείωση επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Διακρίνεται σε μεγαλοβλαστική και μη μεγαλοβλαστική**

Η μεγαλοβλαστική αναιμία είναι μια μακροκυτταρική αναιμία που οφείλεται:

- στην έλλειψη της **βιταμίνης B12**
- στην έλλειψη του **φυλλικού οξέος** και/ή στην έλλειψη και των δύο
- Η αναιμία από έλλειψη βιταμίνης B12 λόγω έλλειψης του **ενδογενούς παράγοντα Castle** λέγεται **κακοήθης αναιμία του Biermer**

- Το φυλλικό οξύ και η B12 δεν μπορούν να συντεθούν στον οργανισμό, λαμβάνονται μόνο από τις τροφές
- **Η ανεπάρκεια B12 και φυλλικού οξέος προκαλεί χαρακτηριστικές διαταραχές στη μορφολογία των κυττάρων του μυελού και του περιφερικού αίματος**

# Μεγαλοβλαστική Αναιμία



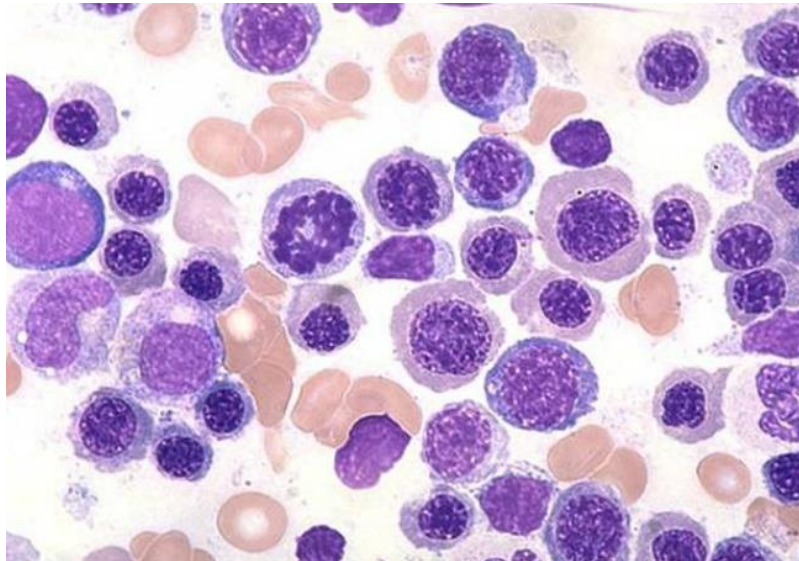
Normal  
blood cells



Megaloblastic  
anemia cells



υπερκατάτμητα  
πολυμορφοπύρηννα



Μυελός σε  
μεγαλοβλαστική αναιμία



## Μεγαλοβλαστική Αναιμία (I)

- Έλλειψη Βιτ Β12 ή/και φυλλικού οξέος
- Μακροκυττάρωση
- Στην έλλειψη Βιτ Β12: ↑ Μεθυλμαλονικό Οξύ, ↑ Ομοκυστεΐνη
- Στην έλλειψη φυλλικού: φυσιολογ. Μεθυλμαλονικό Οξύ, ↑ Ομοκυστεΐνη
- ↑ Χολερυθρίνη, ↑ LDH, ↓ ΔΕΚ ↓ Χρόνος ζωής RBC

## Μεγαλοβλαστική Αναιμία (II)

- Νευρολογικές διαταραχές (διαταραχή της εν τω βάθην αισθητικότητας, ψύχωση, άνοια) μόνο στην έλλειψη B12
- Μυελος: Υπερκυτταρικός, μεγαλοβλάστες (μη συγχρονισμός ωρίμανσης πυρήνα-κυτταροπλάσματος, πυρήνας με λεπτή χρωματίνη
- Περιφερικό αίμα: **Μακροκυττάρωση, Πολυκατάτμητα πολυμορφοπύρηννα**

- Η Β12 βρίσκεται μόνο σε τροφές ζωικής προέλευσης. Η φυσιολογική δίαιτα περιέχει 10-15 μg ημερησίως, ενώ οι ημερήσιες ανάγκες είναι 1 μg.
- Η Β12 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 Β12.

- Η Β12 συνδέεται στη συνέχεια με την **τρανσκοβαλαμίνη** και μεταφέρεται στο ήπαρ, τον μυελό, τον εγκέφαλο και άλλους ιστούς.
- Τα φυσιολογικά αποθέματα της Β12 στο ήπαρ είναι επαρκή για **2-4 χρόνια**.
- Η μεγαλύτερη ποσότητα της Β12 του πλάσματος συνδέεται σε **λειτουργικά ανενεργή πρωτεΐνη** σύνδεσης, που συντίθεται από κύτταρα της κοκκιώδους σειράς.

# Βιταμίνη B12

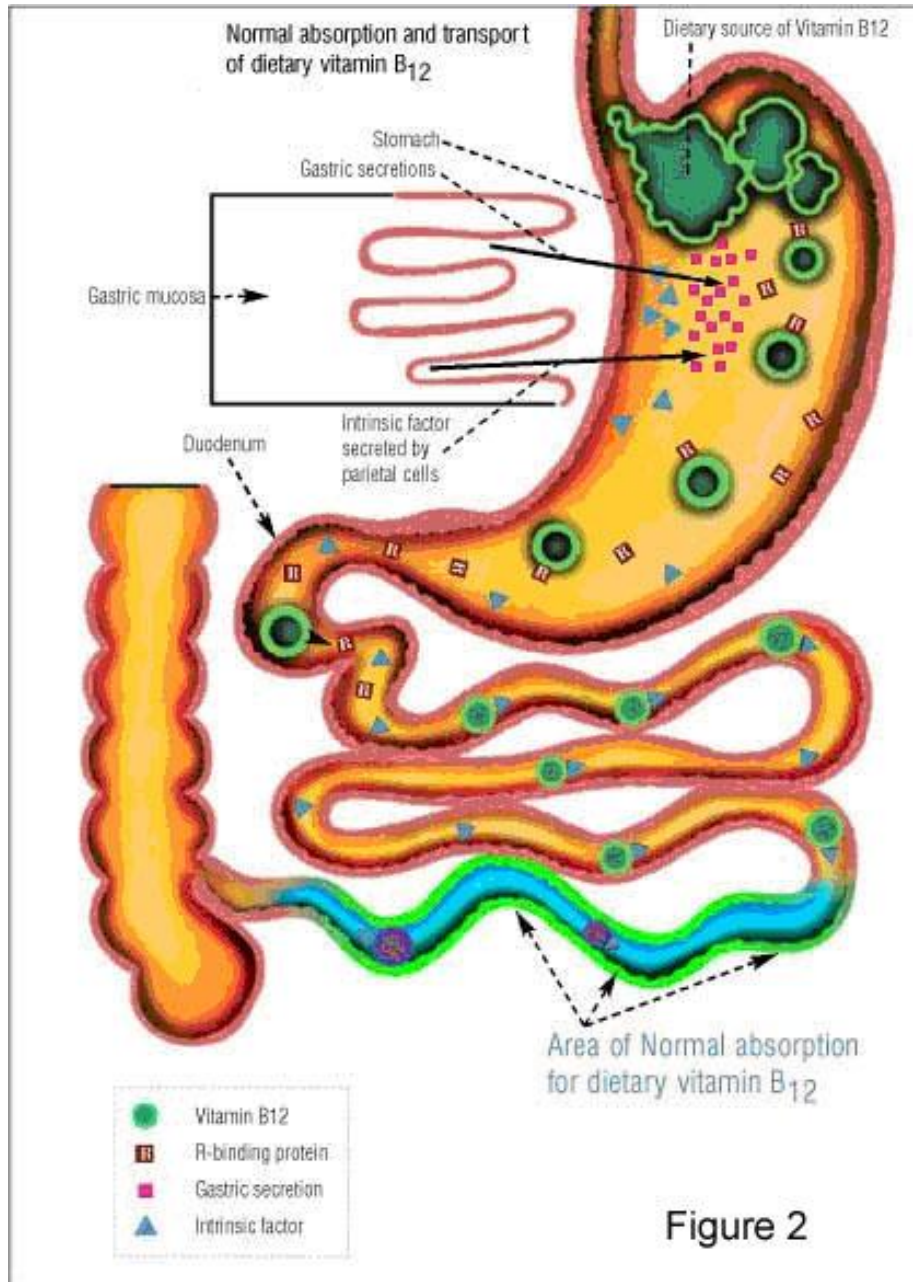
Η βιταμίνη B12 στο στομάχι ενώνεται με μια γλυκοπρωτεΐνη **ενδογενής παράγοντας, Castle (IF intrinsic factor)**, που παράγεται από τα καλυκοειδή κύτταρα του θόλου του στομάχου.

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.

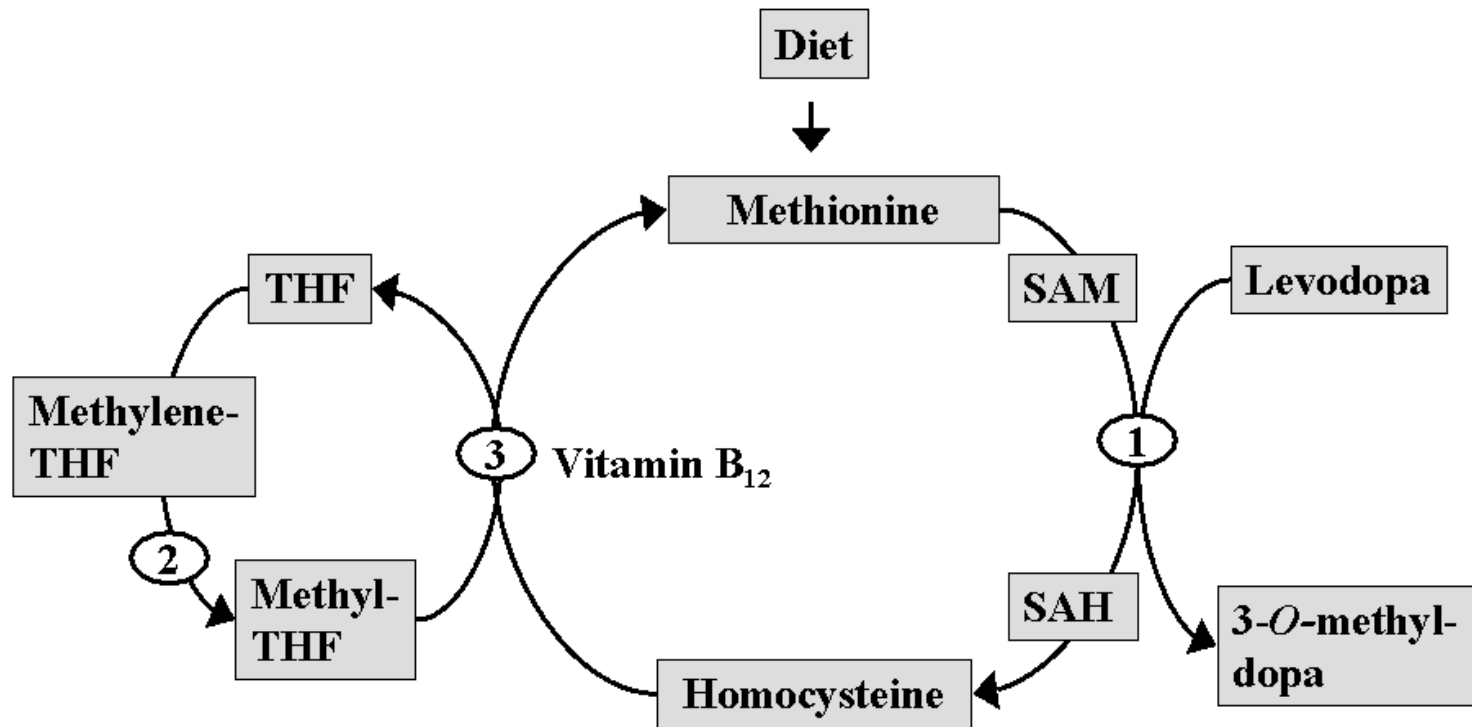
Η βιταμίνη B12 διευκολύνει την απορρόφηση του φυλλικού οξέος από το έντερο και ρυθμίζει την είσοδο του στα κύτταρα.



# Ο ρολος της B12 στην αιμοποίηση

- Η B12 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 B12 έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή σύνθεσης DNA, και οι επιπτώσεις είναι ιδιαίτερες εμφανείς στους ταχέως πολλαπλασιαζόμενους ιστούς.

# Μεταβολισμός βιταμίνης B12



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

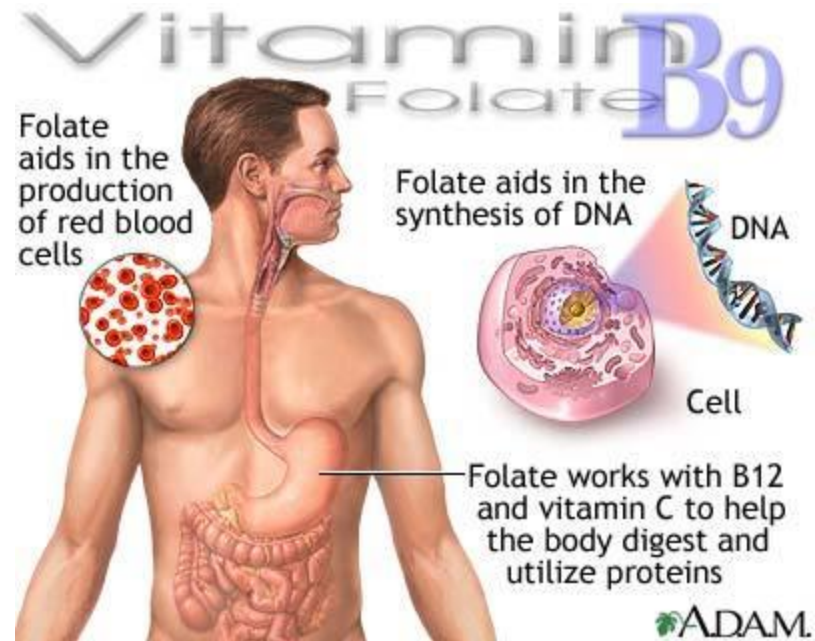
SAM: S-adenosylmethionine  
SAH: S-adenosylhomocysteine  
THF: Tetrahydrofolate



Το φυλλικό οξύ περιέχεται :

- πράσινα λαχανικά,
- γαλακτοκομικά προϊόντα ,
- ήπαρ

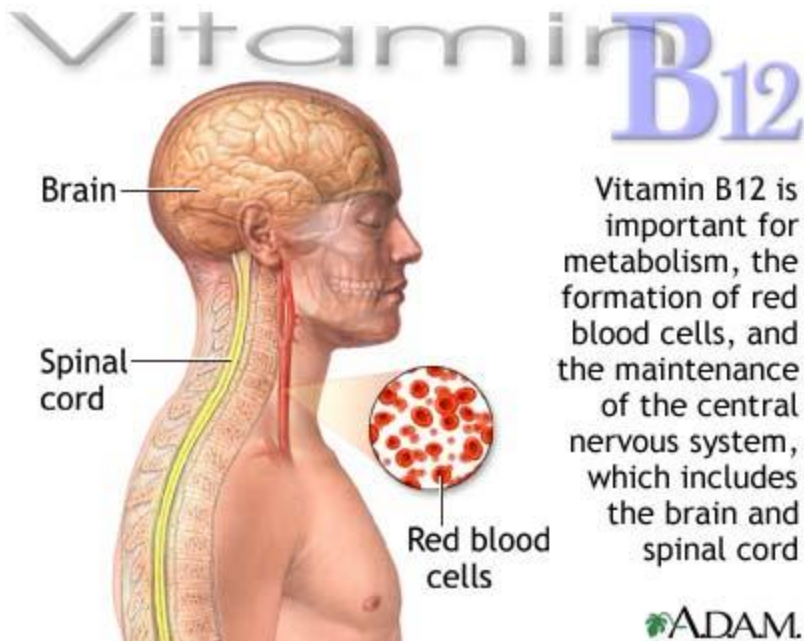
**Απορροφάται** από το αρχικό τμήμα της νήστιδας.





# Βιταμίνη B12

- Βρίσκεται στις **ζωικές τροφές** με τη μορφή της *κυανοκοβαλαμίνης*
- Απορροφάται από το τελικό τμήμα του ειλεού



# Αιτια ελλειψης βιταμινης B12 στον οργανισμο

- *Εντερικά αίτια*
- σύνδρομα 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

# Αιτια ελλειψης βιταμινης B12 στον οργανισμο

- **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 B12 (καρκινωμάτωση, υπερθυροειδισμός)
  - Λήψη νιτρικών αλάτων

## Γαστρικά αίτια ανεπάρκειας B12

### ○ 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

# Εντερικά αίτια ανεπάρκειας B12

- **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.

# Αίτια ανεπαρκείας φυλλικού οξέος

- **Ανεπαρκής πρόσληψη**: ηλικιωμένοι, τρόφιμοι ιδρυμάτων, αλκοολισμός, παρεντερική διατροφή
- **Δυσαπορρόφηση**: 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

# Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος

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**



# Μηχανισμός αναιμίας

- 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)

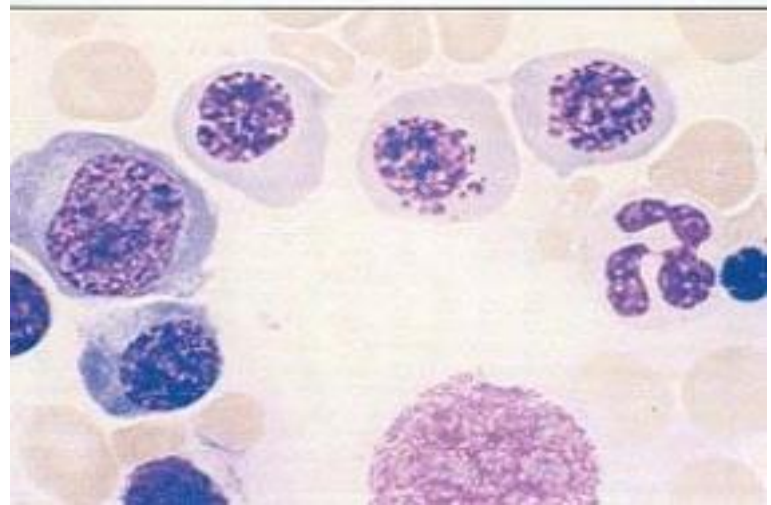
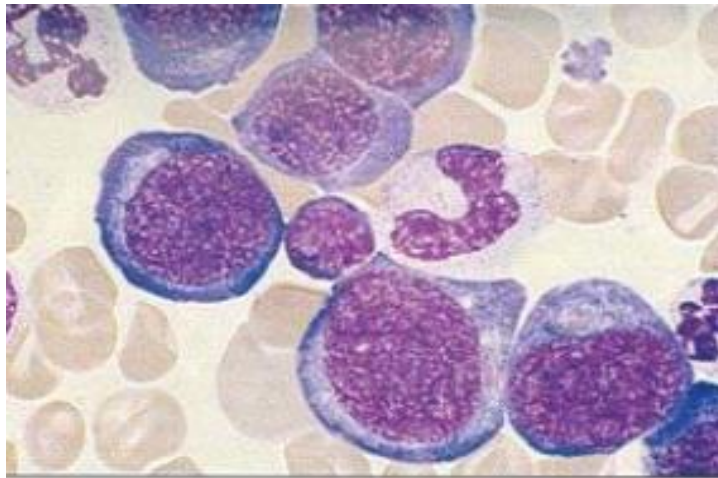
# Μεγαλοβλαστικές Αναιμίες

**Και οι 3 μυελικές σειρές προσβάλλονται.**

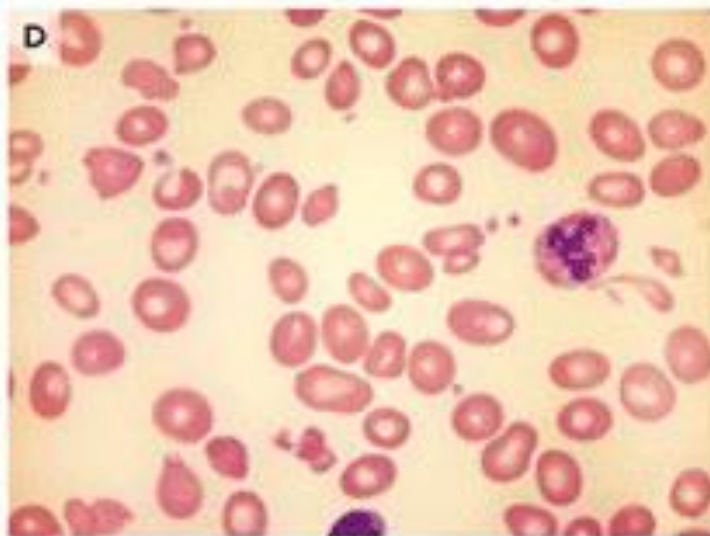
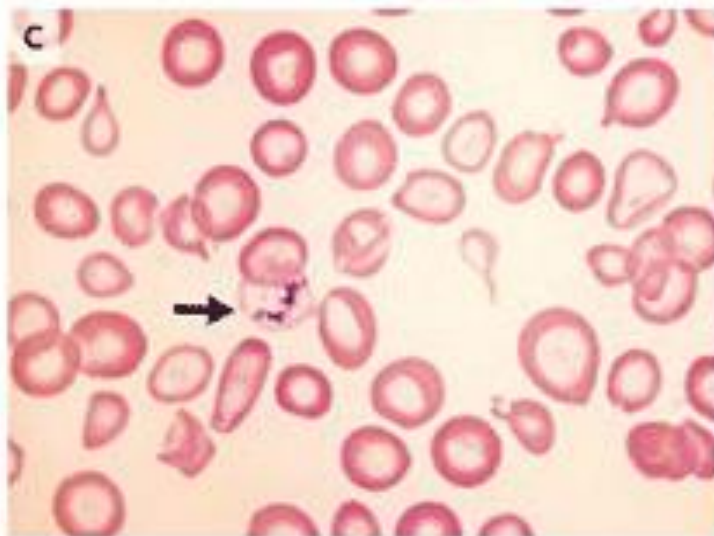
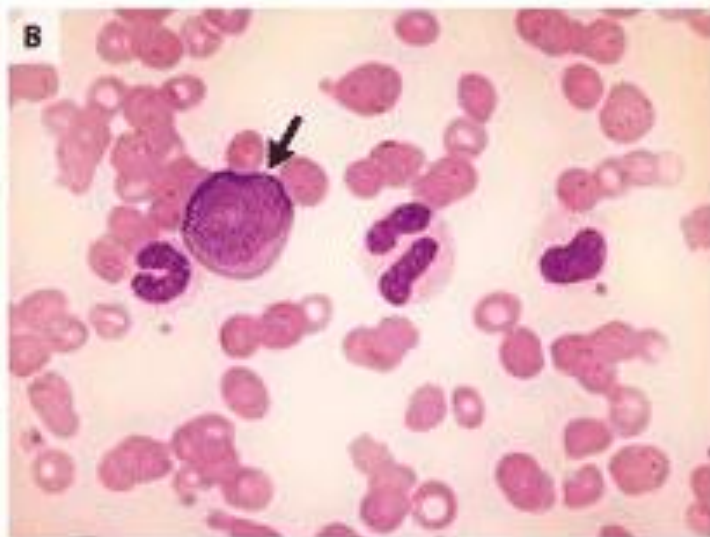
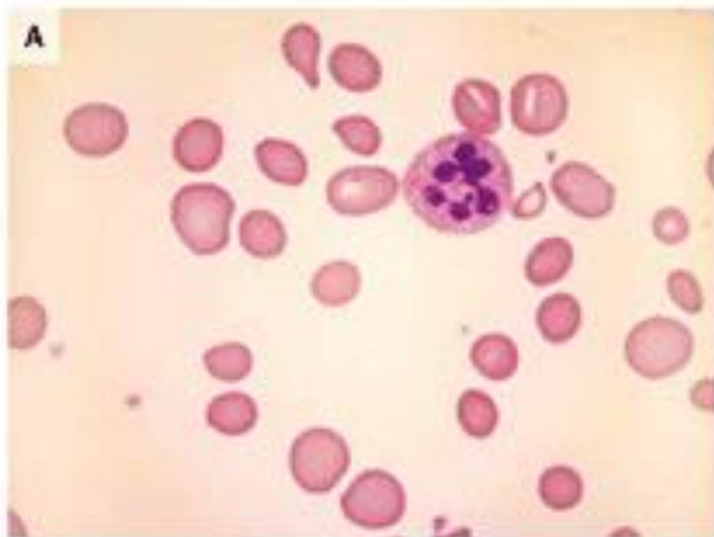
Η ανεπαρκής σύνθεση DNA μειώνει τον αριθμό των μιτώσεων με αποτέλεσμα την ασυγχρονία ωρίμανσης πυρήνα-πρωτοπλάσματος.

Συνυπάρχει και μη αποδοτική ερυθροποίηση ενός μέρους των ερυθροβλάστων.

- **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

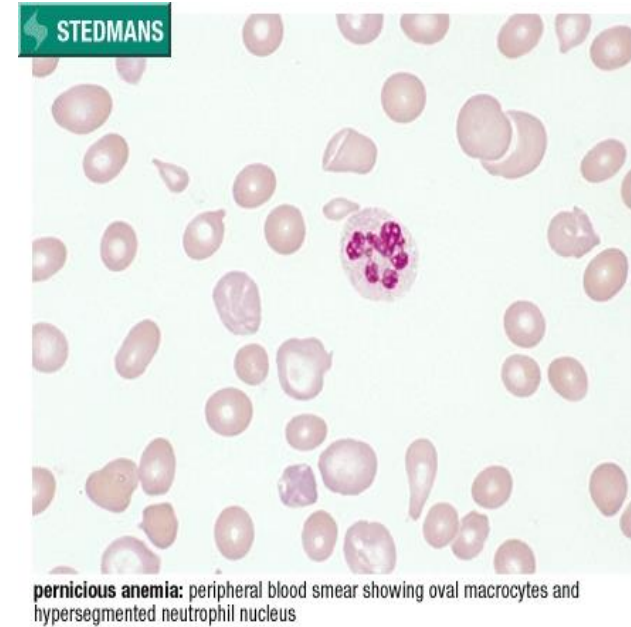


# Μορφολογικά ευρηματα στο περιφερικό αιμα



# Ευρηματα περιφερικού αίματος

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



# Κλινικές εκδηλώσεις

**Προοδευτική εγκατάσταση αναιμίας (αδυναμία-δύσπνοια)**

**ίκτηρος (αυξημένη χολερυθρίνη, 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)

**Παραισθησία κάτω άκρων (40%)**

**Διαταραχές εν τω βάθει αισθητικότητας**

(αίσθημα ότι βαδίζει ο ασθενείς πάνω σε βαμβ

**Οπτικές-ψυχιατρικές διαταραχές**



# 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

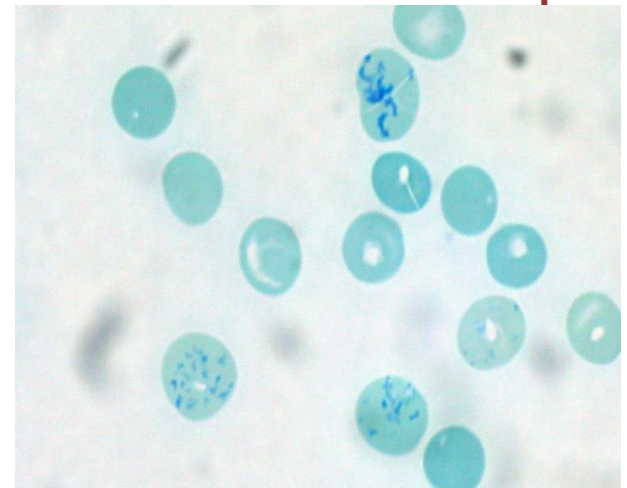
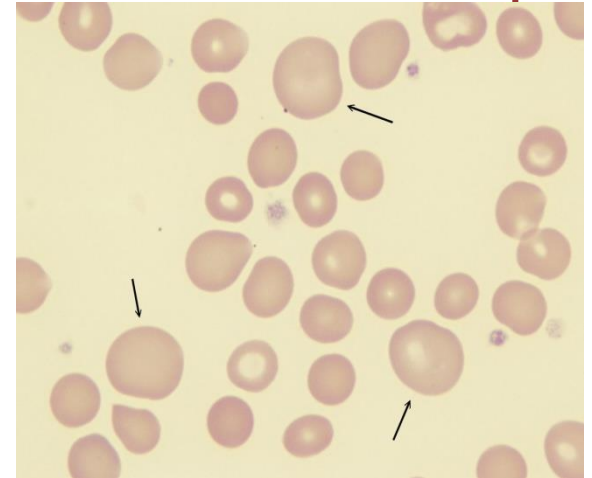
Αυξημένα επίπεδα **γαστρίνης**

**ΜΥΕΛΟΣ ΟΣΤΩΝ:** μπλε λόγω πρόδρομων μορφών πλούσιων σε RNA, με μεγαλοβλάστες, αραιοκατανεμημένη χρωματίνη, δυσκοκκιοποίηση και δυσμεγακαρουποίηση, αναστολή μιτωτικών διαιρέσεων



# Διαφορική διαγνωση μακροκυτταρωσης

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



# Θεραπεία .

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

# Έλεγχος αποτελεσματικότητας στη θεραπεία

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

# Παρακολούθηση 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.Pylori**
- ➔ Παρακολούθηση **θυρεοειδικής** λειτουργίας, αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και επιπέδων **ασβεστίου** ορού
- ➔ Επαγρύπνηση για την ανάπτυξη **καρκίνου στομάχου**