

# 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 - ΟΡΙΣΜΟΣ

## ΟΡΙΣΜΟΣ

- Κλινικό σύνδρομο με ήπια/μέτρια και σπάνια σοβαρή αναιμία, που συνοδεύει αρκετές λοιμώξεις, φλεγμονώδεις καταστάσεις, αυτοάνοσα και νεοπλασματικά νοσήματα, που διορθώνεται κυρίως 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

# 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 ωρίμων ερυθροκυττάρων**
  - Χαμηλό Fe, τρανσφερρίνη και TIBC ορού
  - Φυσιολογική ή αυξημένα επίπεδα φερριτίνης
  - Αυξημένη ΤΚΕ, CRP και δείκτες φλεγμονής
- **Ορθόχρωμη / ορθοκυτταρική (αρχικά, για τις 2 πρώτες εβδομάδες) και προοδευτικά 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, αποθήκευσή του στο ΔΕΣ
- Φυσιολογική ή μειωμένη ερυθροποίηση
- Ελαφρά μειωμένη επιβίωση ερυθρών
- Συχνά χαμηλότερα του αναμενόμενου επίπεδα ενδογενούς EPO σε σχέση με αναιμία (νωθρή απάντηση)
- Χαμηλή ανταπόκριση στην θεραπεία με EPO

# ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

### Χρόνια

- Αδυναμία αντιρροπιστικής αύξησης της 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 εντατικής νοσηλείας

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

# ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

## ΔΙΑΠΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

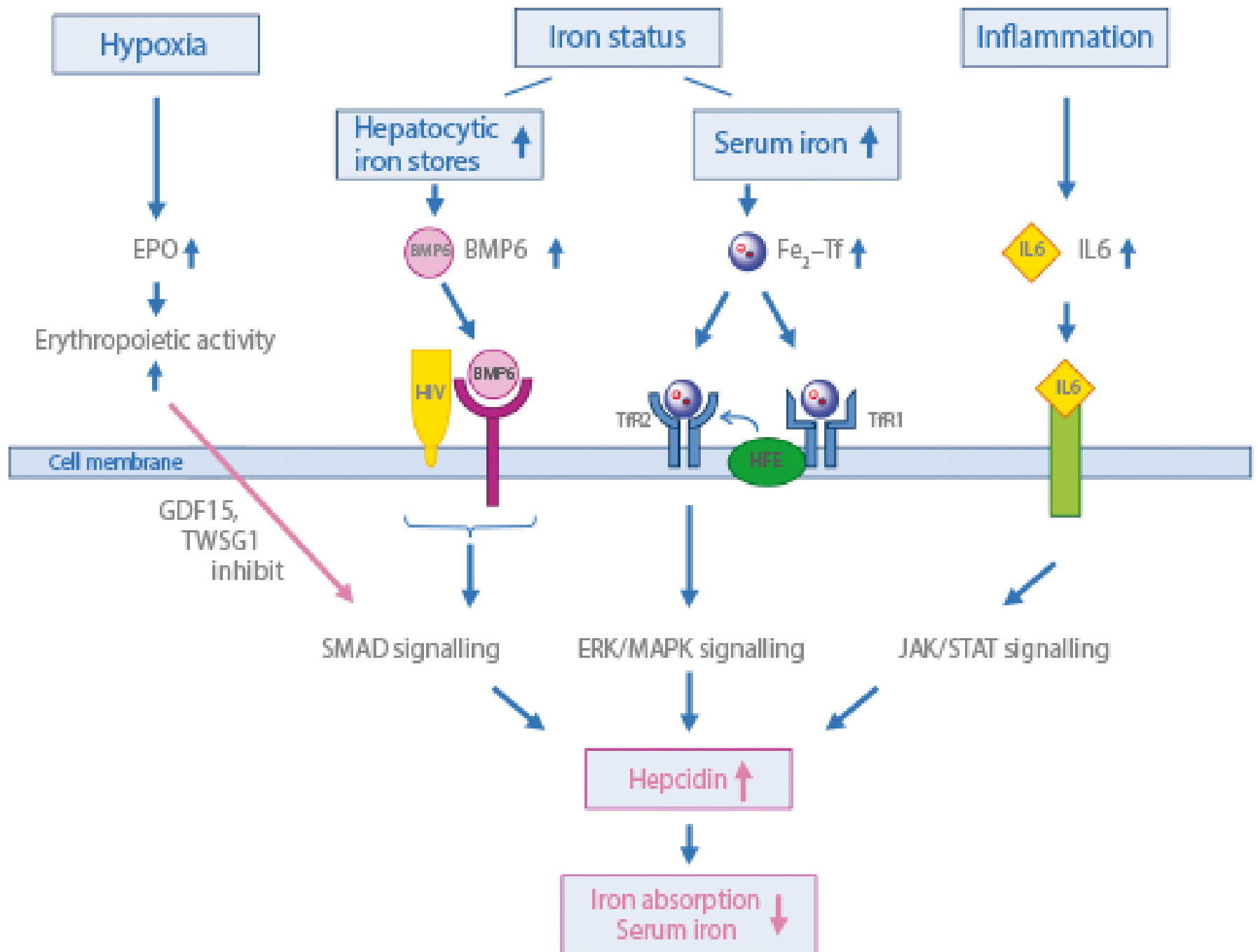
- Μείωση ερυθροποίησης – Επιβράδυνση ωρίμανσης ερυθροποιητικών κυττάρων
- Αυξημένη απόπτωση ερυθροβλαστών στον μυελό
- Αντίσταση στην επίδραση της ερυθροποιητίνης
- Μείωση επιβίωσης ερυθροκυττάρων στο αίμα
- Διαταραχή μεταβολισμού του σιδήρου
  - Ελάττωση της απορρόφησης Fe από τα εντεροκύτταρα
  - Μείωση διαθέσιμου σιδήρου για ερυθροποίηση
  - Απομάκρυνση Fe από την κυκλοφορία με ελάττωση της τρανσφερρίνης του ορού
  - Αύξηση σιδήρου ΔΕΣ



# ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

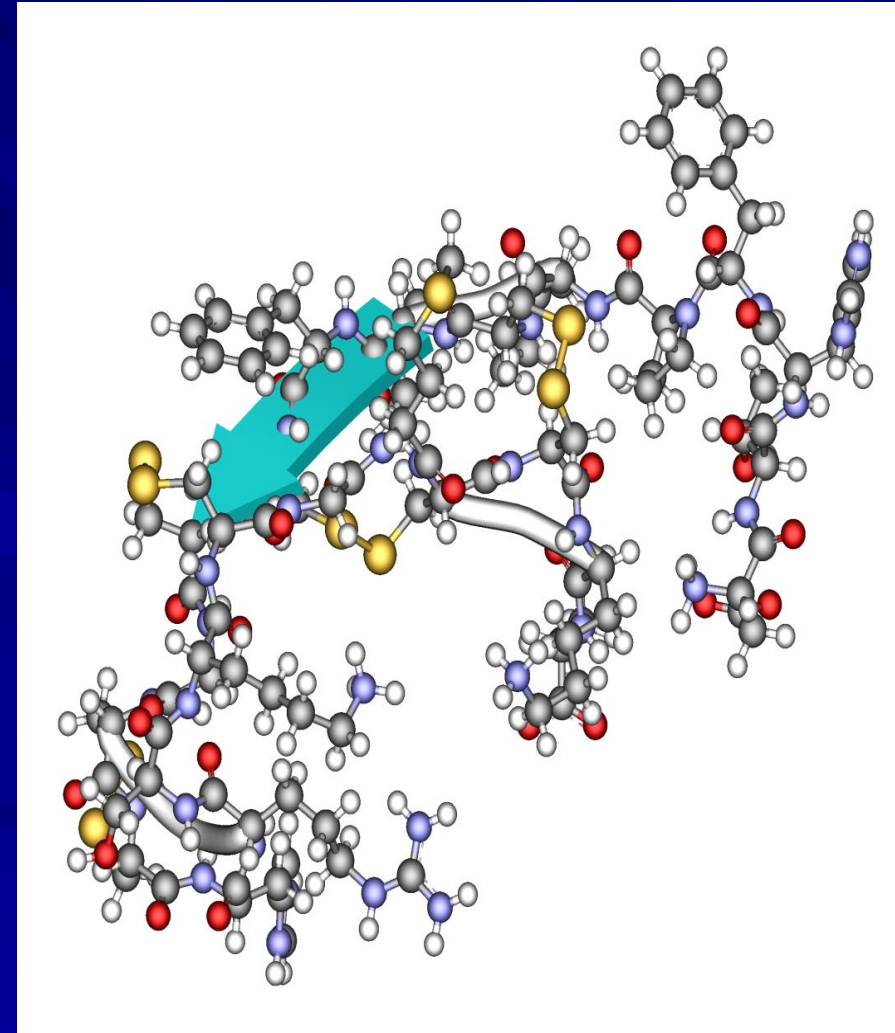
- Ελάττωση / αναστολή απορρόφησης σιδήρου
- Χαμηλός Fe ορού και χαμηλή TIBC ορού
- Φυσιολογικός / Μειωμένος κορεσμός τρανσφερρίνης
- Αυξημένος καταβολισμός τρανσφερρίνης
- Αυξημένη φερριτίνη ορού
- Αυξημένος Fe στα μακροφάγα του ΔΕΣ
- Αυξημένη ελεύθερη ερυθροκυτταρική πρωτοπορφυρίνη (= ενδοκυττάρια ένδεια σιδήρου, αναστολή σχηματισμού αίμης)
- Σίδηρος μυελού ανευρίσκεται μόνο στα μακροφάγα όχι στους ερυθροβλάστες



# ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ - ΕΨΙΔΙΝΗ

## ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΨΙΔΙΝΗΣ (Hepcidin)

- 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 ομοιό-σταση 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 ΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

- 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 ερυθροκυττάρων
- 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**
  - Ελαττωμένη ανταπόκριση του αισθητήρα υποξίας?
  - Ταχύτερος καταβολισμός της EPO?
  - Παρουσία ανταγωνιστικών κυτταροκινών?

# ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

## ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

- Αν αυτός ήταν ο μείζων παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην αναιμία της φλεγμονής, τότε η χορήγηση μικρών δόσεων EPO θα μπορούσε να αναστρέψει την αναιμία
- Εν τούτοις ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και φλεγμονή απαιτούν περίπου 80% υψηλότερες δόσεις EPO σε σχέση με τις απαιτήσεις EPO επί απλής εκτός φλεγμονής νεφρ. ανεπάρκεια
- Παρά τις υψηλές δόσεις EPO αν η CRP είναι  $>5$  mg/dl η αναιμία είναι βαρύτερη σε σχέση με όταν η CRP είναι  $<5$  mg
- Επομένως η φλεγμονή προκαλεί σχετική αντίσταση στην EPO
- Μειωμένη απάντηση στην ερυθροποιητίνη των προγονικών κυττάρων της ερυθράς
- Η αντίσταση και η μειωμένη ανταπόκριση στην EPO οφείλεται στην κυκλοφορία προφλεγμονωδών κυτταροκινών και κυρίως TNF-α και IL-1β και δευτερευόντως IL-6, TGFβ και MIP-1α

# ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ - ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ

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

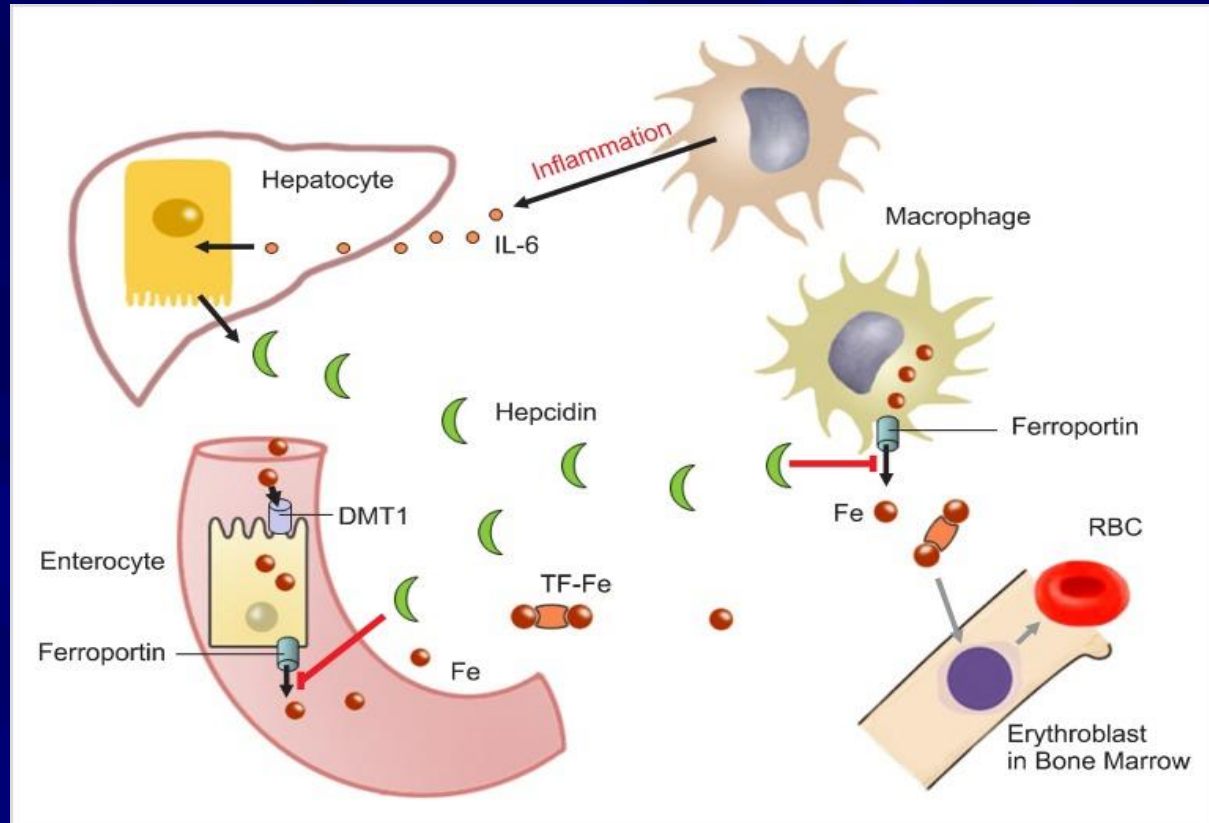
# ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΧΑΜΗΛΟΣ Fe ΟΡΟΥ ΛΟΓΩ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΕΝΤΕΡΟ ΚΑΙ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΜΟΡΙΩΝ ΤΡΑΝΣΦΕΡΡΙΝΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ

- 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
- Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις υπάρχει μεγάλη 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 Fe από τα μακροφάγα και τα ηπατοκύτταρα → χαμηλός Fe ορού
- **Η ΕΨΙΔΙΝΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΕΙ ΑΛΛΟΣΤΕΡΙΚΑ ΤΗΝ ΦΕΡΟΠΟΡΤΙΝΗ**
- **Φερροπορτίνη** - ο μόνος γνωστός μεμβρανικός δίαυλος Fe - βασική μεμβράνη εντεροκυττάρων, μακροφάγων, ηπατοκυττάρων (έξοδος Fe στο πλάσμα) → μη έξοδος και διάσπαση Fe



# ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ



- 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 PA – νόσος Still)

# ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ Fe

## TNF- $\alpha$

- Προαγωγή μεταγραφής της φερριτίνης - αύξηση αποθηκών ΔΕΣ
- Βράχυνση επιβίωσης των ερυθροκυττάρων
- Διέγερση ερυθροφαγοκυττάρωσης
- Δεν έχει άμεση επίδραση στον σχηματισμό εψιδίνης αλλά έμμεση, μέσω διέγερσης της παραγωγής IL-6

# ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ Fe

## IL-1

- Προαγωγή μεταγραφής φερριτίνης - αύξηση αποθηκών ΔΕΣ
- Προαγωγή της σύνθεσης IL-6 και TNFα
- Διεγείρει άμεσα και έμμεσα την παραγωγή εψιδίνης

# ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ Fe

## IL-6

- Η πλέον πλειότροπος κυτταροκίνη και ο σημαντικότερος μεταβιβαστής φλεγμονώδους αντίδρασης
- Προκαλεί μεταγραφική επαγωγή σύνθεσης εψιδίνης με άμεση δράση στον υποκινητή του γονιδίου
- Προάγει την παραγωγή εψιδίνης και με δράσεις σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο
- Αυξάνει την απελευθέρωση της ήδη υπάρχουσας ενδοηπατοκυτταρικής εψιδίνης
- Προάγει την έκφραση υποδοχέων TF1 και -2 από τα μακροφάγα και τα ηπατοκύτταρα με ταχεία μείωση Fe και Tf του ορού
- Αυξάνει την πρόσληψη του συμπλέγματος αιμοσφαιρίνη/απτοσφαιρίνη από τα μακροφάγα

# ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ Fe

## IFN- $\gamma$

- Αναστέλλει την έξοδο Fe από τα μακροφάγα