



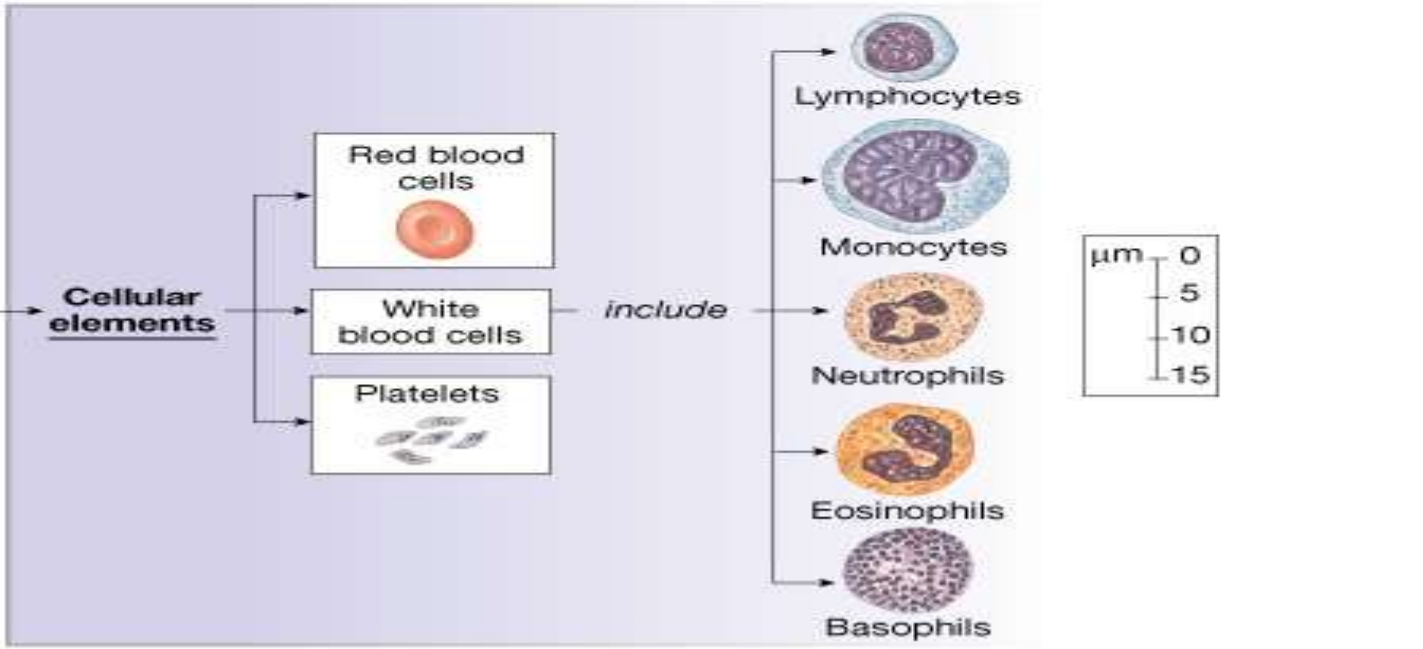
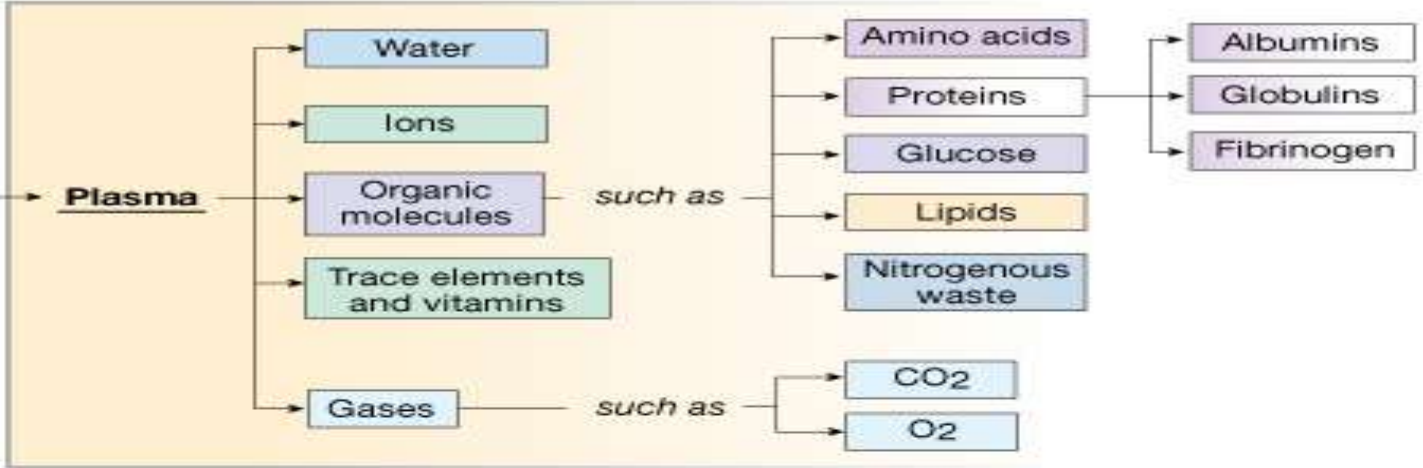
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ

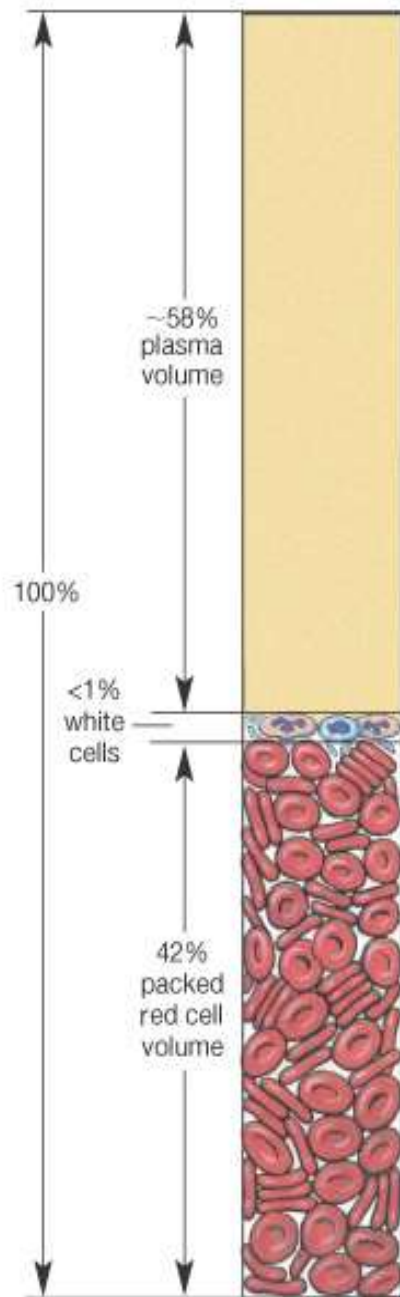
ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Μαρία Τσιρώνη
Καθηγήτρια Παθολογίας
Τμήμα Νοσηλευτικής

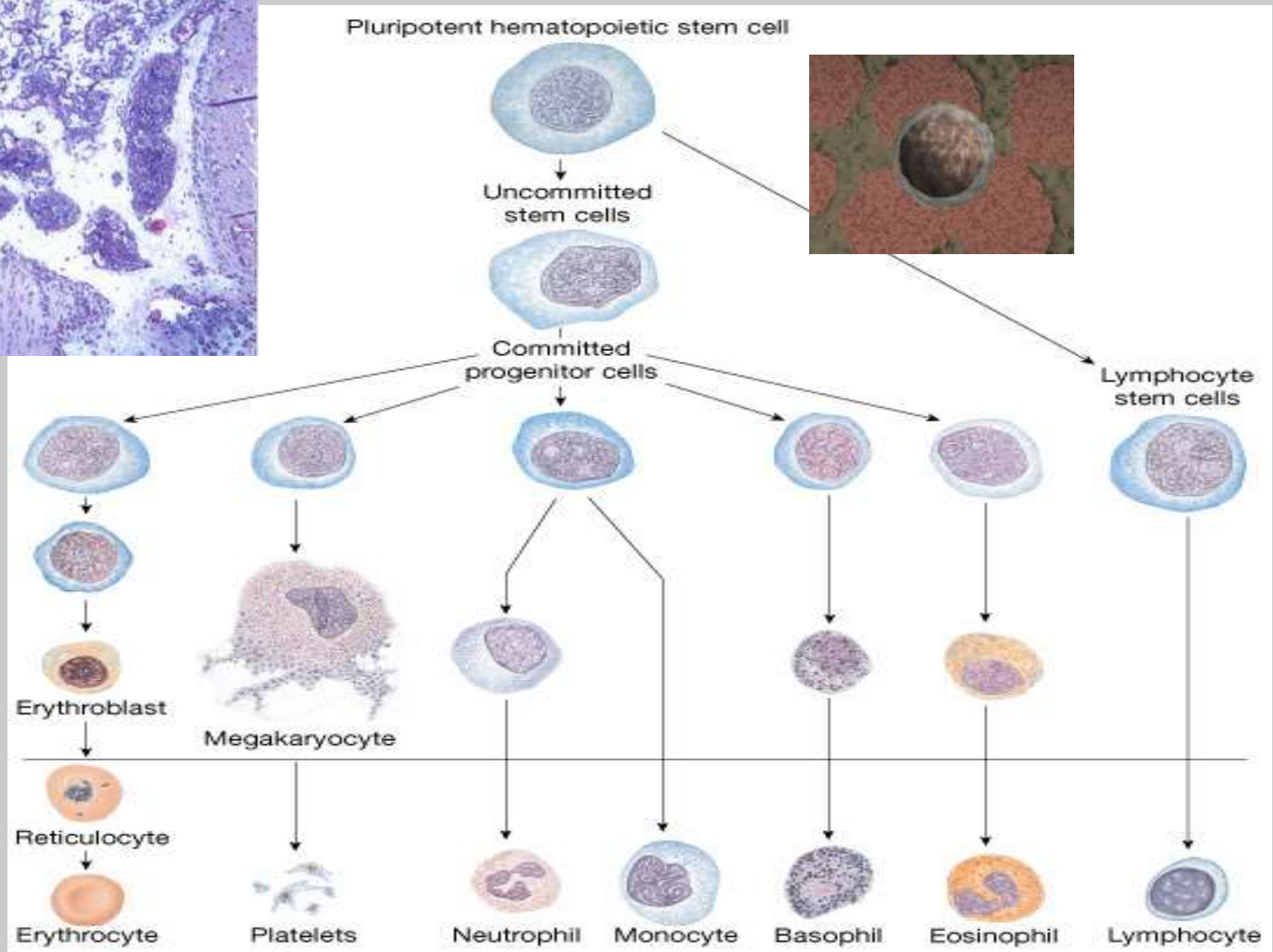
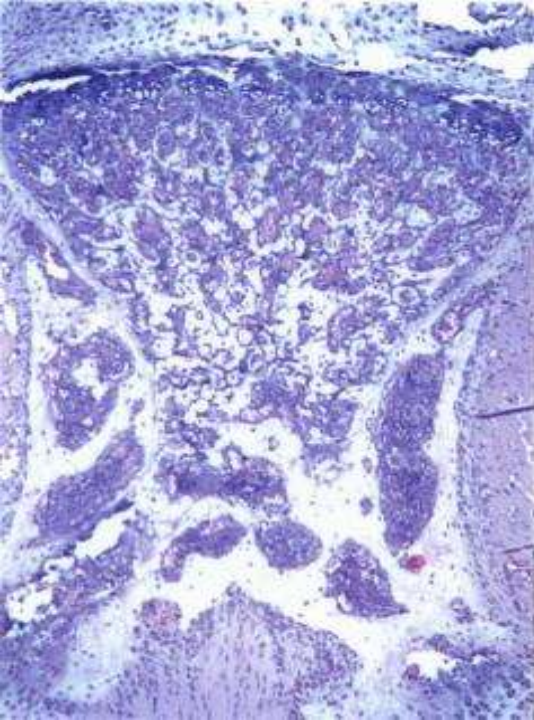
BLOOD

is composed of

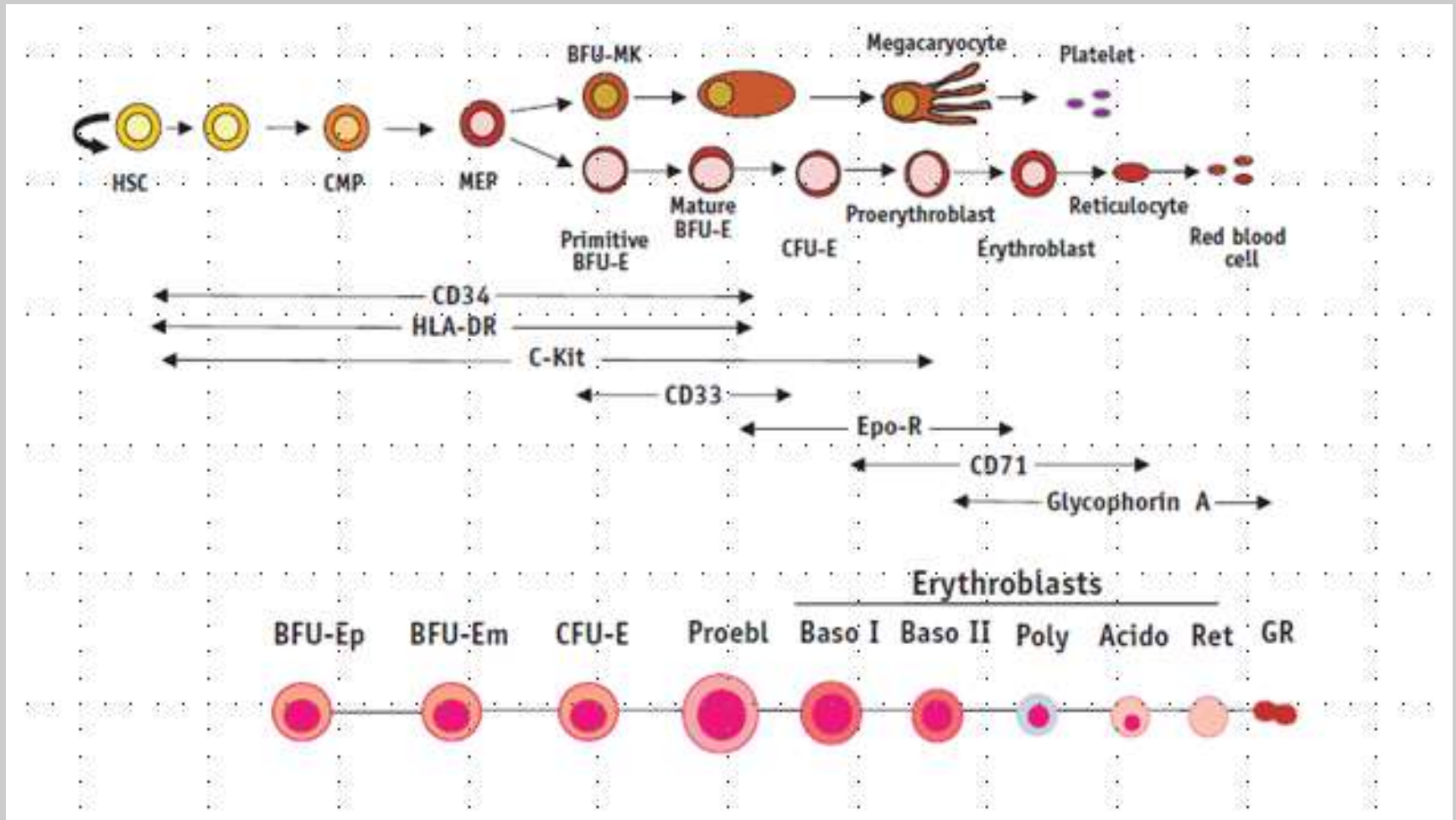




1. The **hematocrit** is the percentage (%) of the total blood volume that is occupied by packed (centrifuged) red blood cells (see figure at left).
2. The **hemoglobin (Hb)** content of erythrocytes. This value is measured as total hemoglobin content of blood (g Hb/dL).
3. **Mean red cell volume (MCV)**. In some disease states, the red blood cells may be either abnormally large or abnormally small. For example, they are abnormally small in iron-deficiency anemia.
4. **Red cell count** in millions of cells per microliter. A machine counts the cells as they stream through a beam of light.
5. The **morphology** of the red blood cells also gives clues to diseases. Sometimes the cells lose their flattened disk shape and become spherical (spherocytosis). In sickle cell anemia, the cells are shaped like a sickle or crescent moon.
6. **Total white cell count** tells the total number of all types of white blood cells but does not distinguish between the different types.
7. The **differential white cell count** estimates the relative numbers of the five types of white cells. The differential count is made by a medical technologist from a thin smear of blood that is stained with biological dyes.
8. **Platelet count** is suggestive of the ability of the blood to clot.



ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ



(c) Bone marrow consists of blood cells in different stages of development and supporting tissue known as the **stroma** (mattress).

Mature blood cells squeeze through the endothelium to reach the circulation.

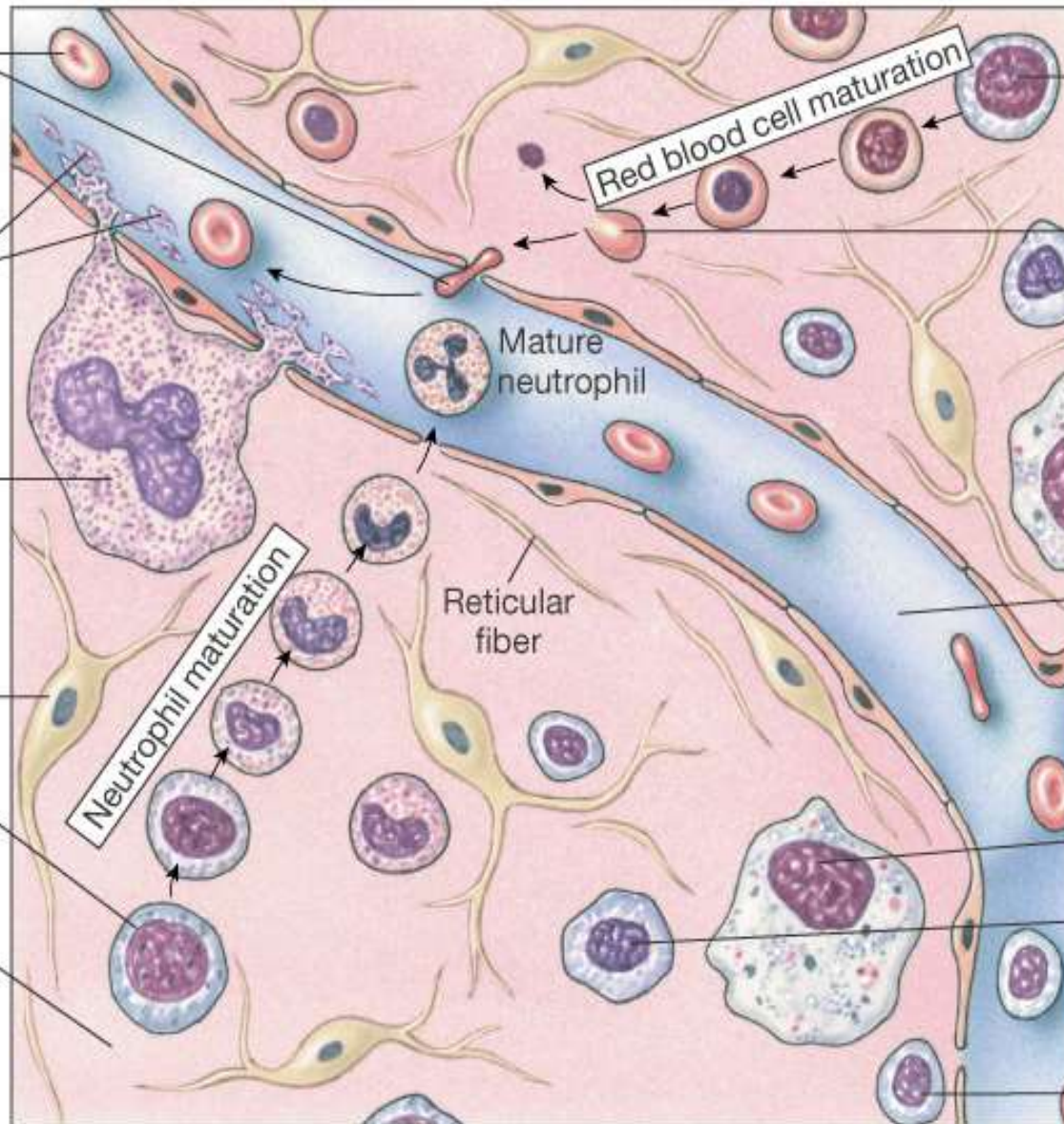
Platelets

Fragments of megakaryocyte break off to become platelets.

Reticular cell

Stem cell

The stroma is composed of fibroblast-like reticular cells, collagenous fibers, and extracellular matrix.



Stem cell

Reticulocyte expelling nucleus

Mature neutrophil

Venous sinus

Reticular fiber

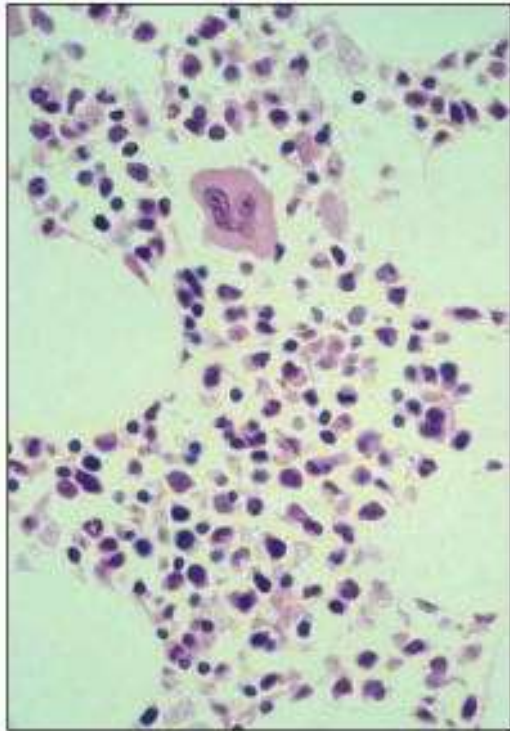
Macrophage

Monocyte

Lymphocyte

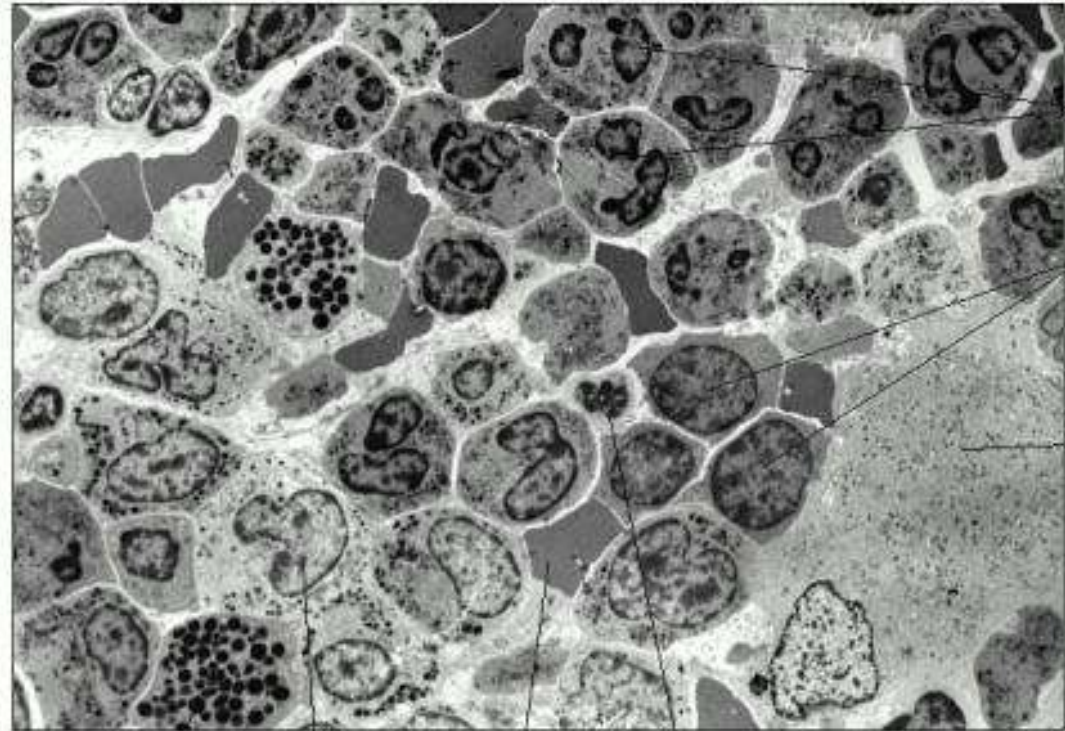
Red blood cell maturation

Neutrophil maturation



(A)

50 μ m



(B)

immature
eosinophil

immature
monocyte

erythrocyte

immature
lymphocyte

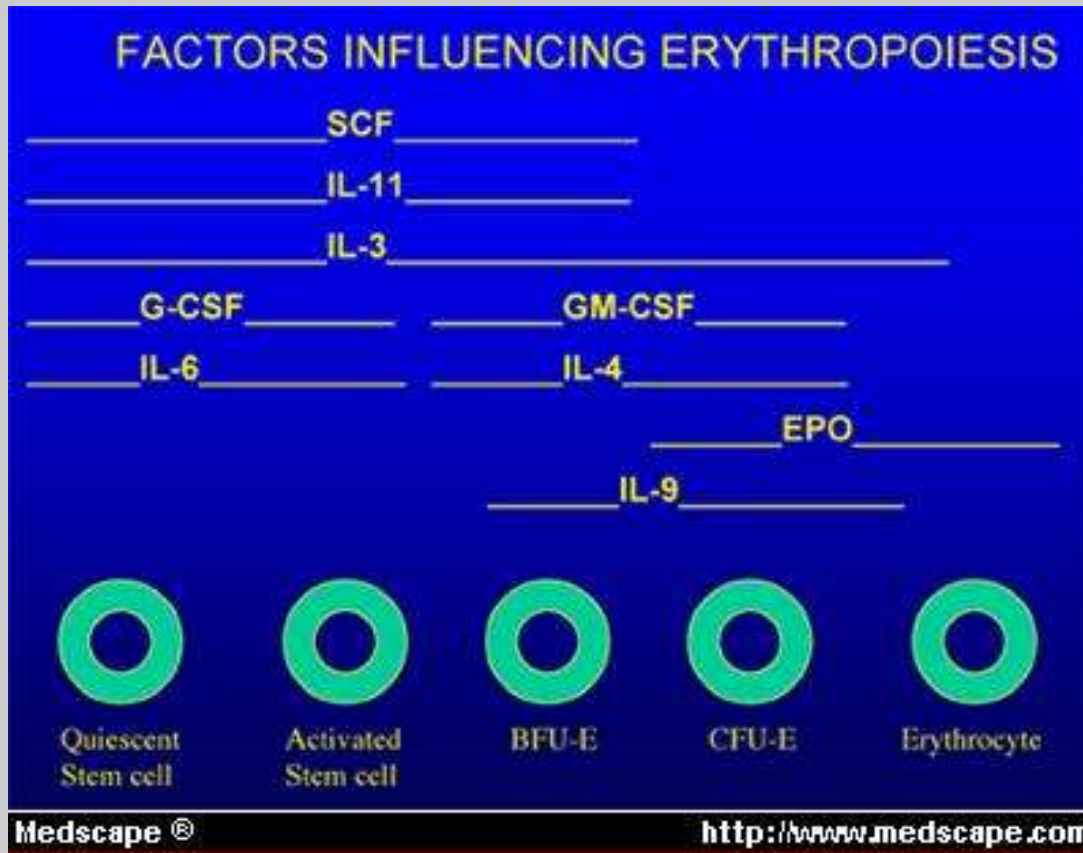
10 μ m

immature
neutrophils

erythrocyte
precursors

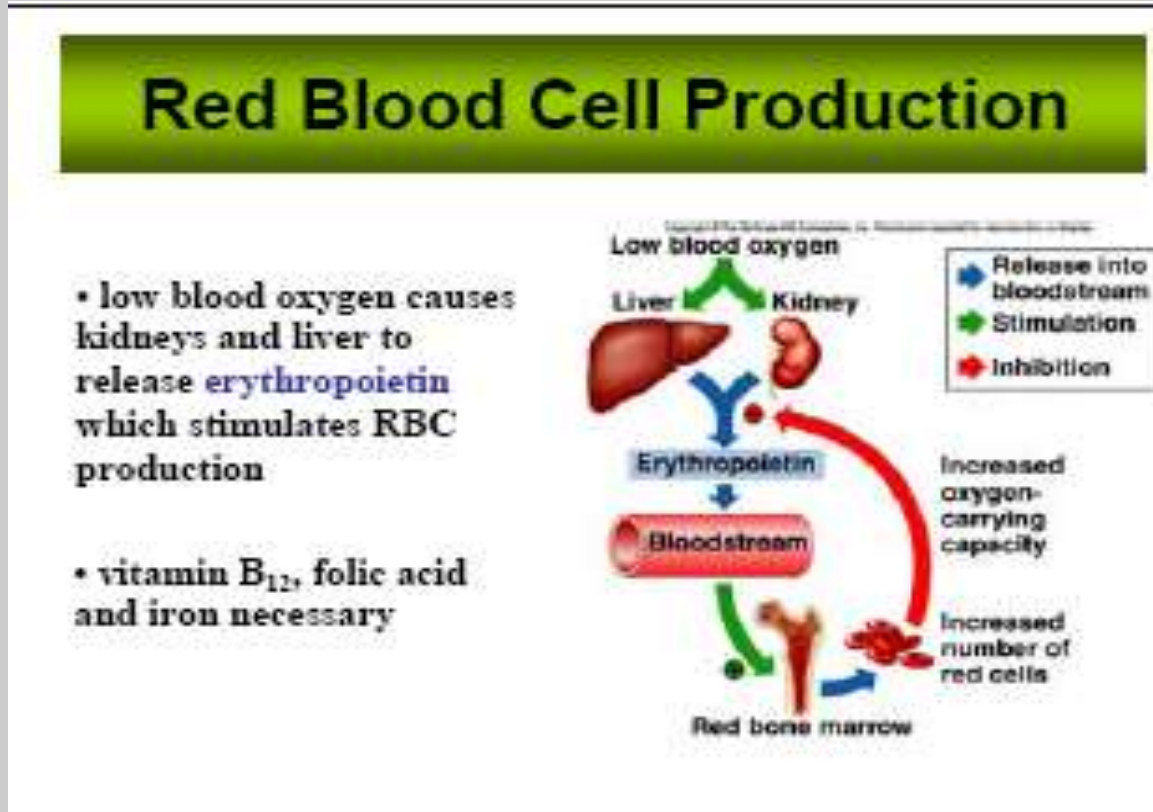
immature
megakaryocyte

ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ(ΕΡΟ)

Γλυκοπρωτεΐνη νεφρικής (και ηπατικής) προέλευσης
Η παραγωγή της αυξάνει με την υποξία των ιστών



Η ευαισθησία στη ΕΡΟ ξεκινά σε πρώιμο κύτταρο και αυξάνει με την ωρίμανση

Πίνακας 1. Φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και MCV

Ηλικία	Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	Αιματοκρίτης (%)	MCV (fl) (κατώτερη τιμή)
Νεογέννητο	16,8 (13,7-20,1)	55 (45-65)	110
2 εβδομάδες	16,5 (13,0-20,0)	50 (42-56)	
3 μήνες	12,0 (9,5-14,5)	36 (31-41)	
6 μήνες-6 χρόνια	12,0 (10,5-14,0)	37 (33-42)	70-74
7 -12 χρόνια	13,0 (11,0-16,0)	38 (34-40)	76-80
Ενήλικοι			
Γυναίκες	14,0 (12,0-16,0)	42 (37-47)	80
Άντρες	16,0 (14,0-18,0)	47 (42-52)	80

From Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds, Nelson Textbook of Pediatrics 2000, 16th ed. Philadelphia, Pa;WB Saunders Co

ΑΝΑΙΜΙΑ

- Πτώση Ht, Hb, αριθμού Ερυθρών
- ΕΙΝΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ ΝΟΣΟΥ
- ΕΙΝΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ

Η ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΕ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ
ΜΕ ΤΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ

Συχνότητα αναιμίας.

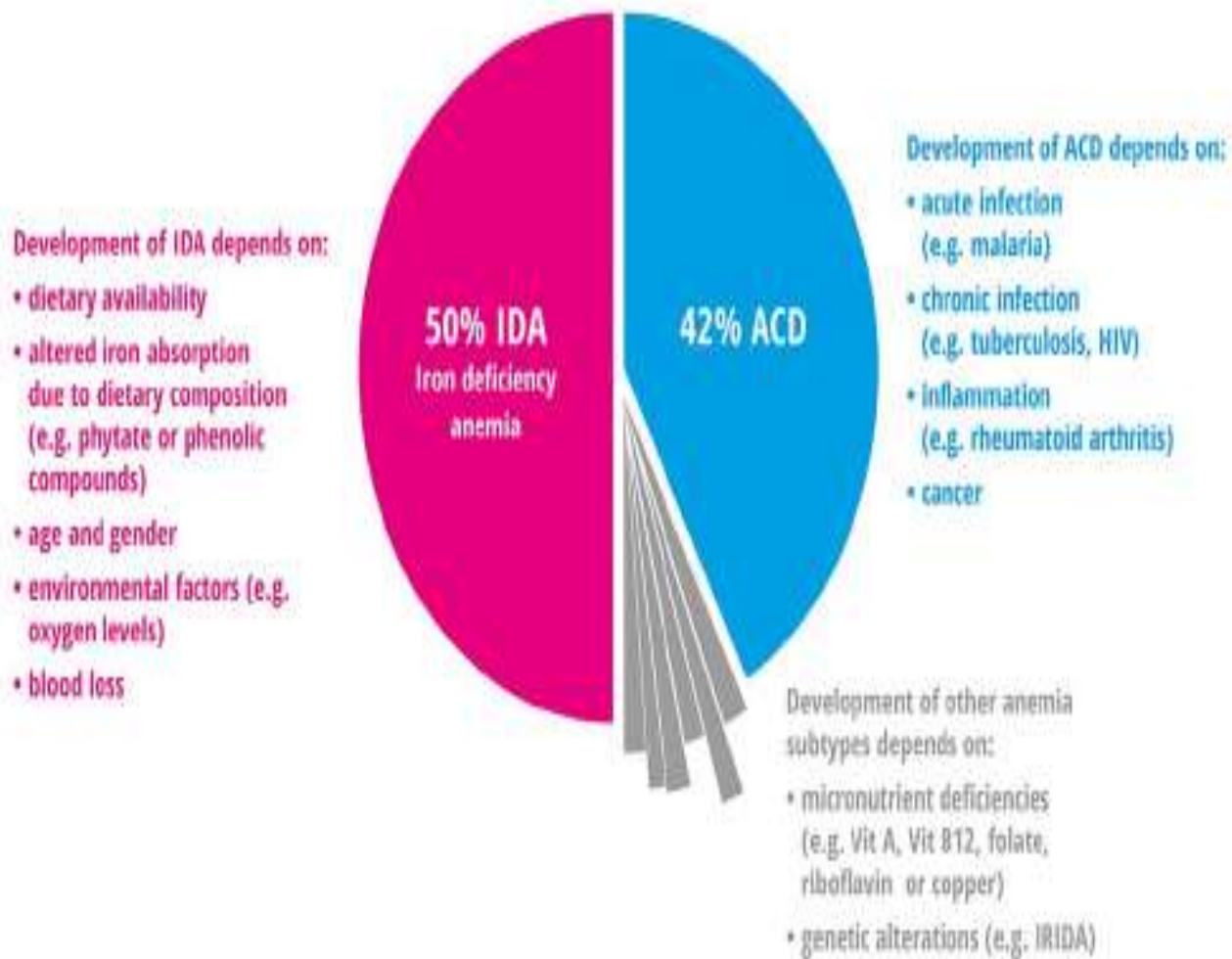
- *Παγκοσμίως περίπου 30 %*
- *Δυτική Ευρώπη* 1% Ανδρών
Βόρεια Αμερική 14% Γυναικών
- *Αφρική* 27% Ανδρών
48% Γυναικών
- *Νότια-Ανατολική Ασία*
40% Ανδρών 57% Γυναικών



WHO definition : Hb conc. < 11 g/dl

For developing countries : cut off level suggested is 10 g/dl

Prevalence of Anemia in the General Population Worldwide



ΕΡΜΗΝΕΥΟΝΤΑΣ ΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Στον αιματολογικό αναλυτή μετρώνται

- Τιμή αιματοκρίτη (ή μικροαιματοκρίτη) (Hct)
- Ποσοστό αιμοσφαιρίνης στο αίμα (Hb)
- Απόλυτος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC)
- Απόλυτος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC)
- Απόλυτος αριθμός αιμοπεταλίων (PLT)
- Λευκοκυτταρικός τύπος (GRA%, LYM%, MONO% κ.α)
- Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)
- ΔΕΚ

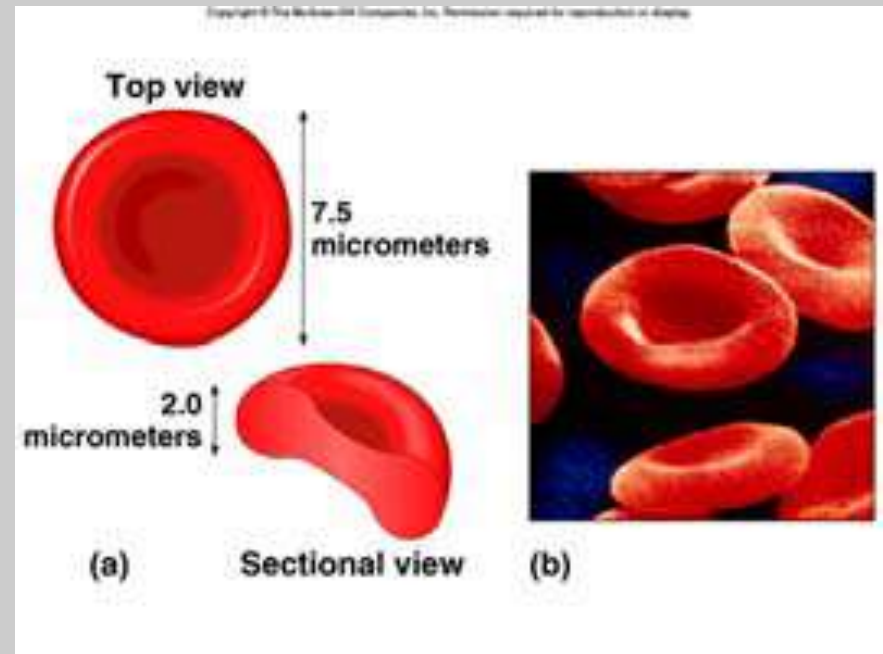
ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΕΡΥΘΡΑΣ ΣΕΙΡΑΣ

ΑΜΕΣΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

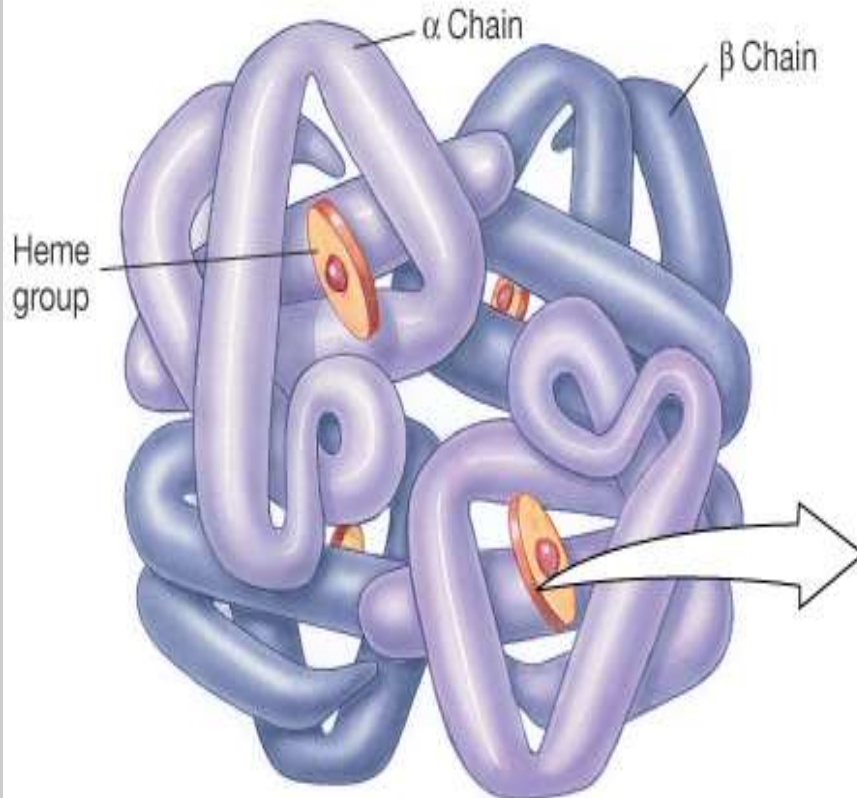
- RBC
- MCV (79-94 fl)
- Hb (g/dl)

ΕΜΜΕΣΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

- $Hct = RBC \times MCV / 10 \%$
- $MCH = Hb \times 10 / RBC$
(27-33 pg)
- $MCHC = Hb / Hct \times 100$
(32-36 g/dl)
- RDW (11,5-14,5 %)

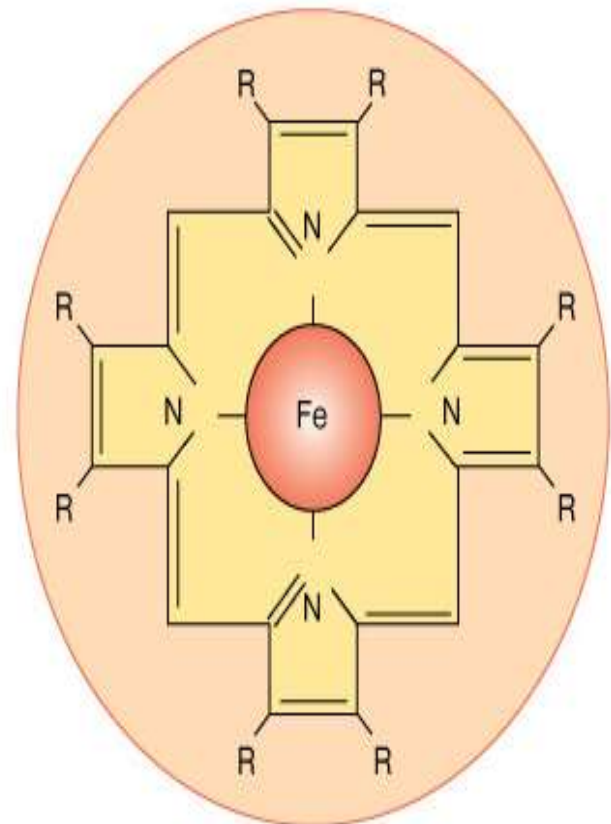


(a) A hemoglobin molecule is composed of four protein globin chains, each centered around a heme group.



In most adult hemoglobin, there are two alpha chains and two beta chains as shown.

(b) Each heme group consists of a porphyrin ring with an iron atom in the center.



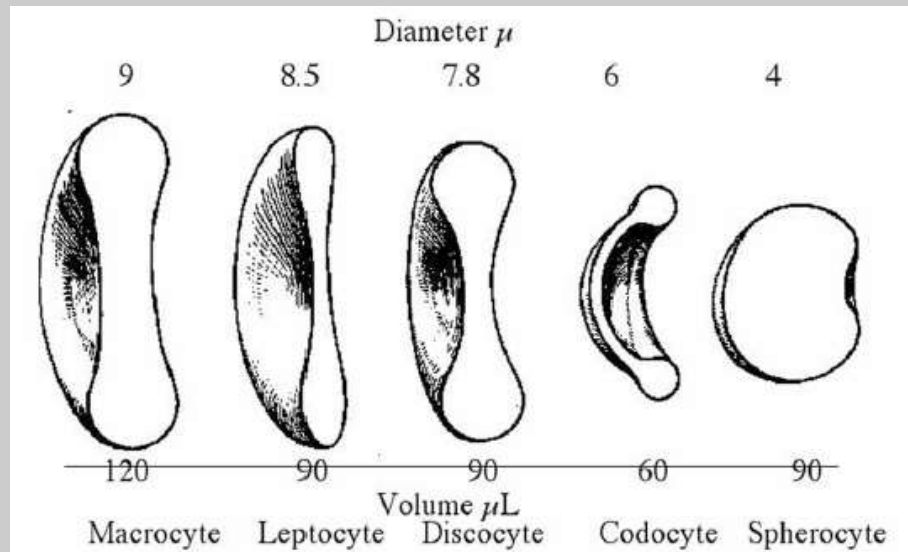
R = additional C, H, O groups

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

- @ **Μέσος όγκος ερυθροκυττάρων** (Mean Corpuscular Volume, **MCV**) = Εκφράζει τη μέση τιμή του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Δηλαδή το "πόσο μεγάλα" είναι τα ερυθροκύτταρά μας.
- @ **Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό** (Mean Corpuscular Haemoglobin, **MCH**) = Εκφράζει τη μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης που περιέχεται πάνω σε κάθε ερυθρό αιμοσφαίριο. Αυξάνεται και ελαττώνεται στις ίδιες καταστάσεις με τον MCV.
- @ **Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης** (Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration, **MCHC**) = Με αυτήν αποδίδεται η μέση συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αυξάνεται στην αφυδάτωση και στην κληρονομική σφαιροκυττάρωση, ενώ ελαττώνεται στις σιδηροπενικές αναιμίες και στις θαλασσαιμίες.

Διαταραχές στο μέγεθος των ερυθρών

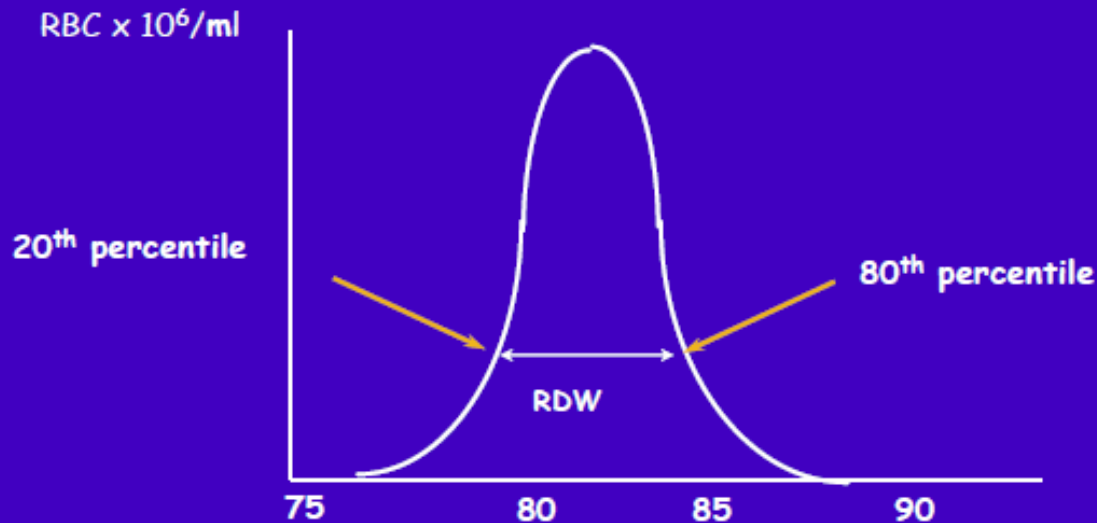
- **Μικροκυττάρωση** : Μείωση του μεγέθους των ερυθρών. Ο πυρήνας του μικρού λεμφοκυττάρου που έχει διάμετρο περί τα 8,5 μm , αποτελεί χρήσιμο μέτρο σύγκρισης του μεγέθους των ερυθρών.
- **Μακροκυττάρωση** : Αύξηση του μεγέθους των ερυθρών.
Σε επίχρισμα : αύξηση της κυτταρικής διαμέτρου.
- **Ανισοκυττάρωση** : Το μέγεθος των ερυθροκυττάρων ποικίλει.



ΕΥΡΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΕΡΥΘΡΩΝ

$$\text{RDW} = (\text{Standard deviation of MCV} \div \text{mean MCV}) \times 100$$

Red Cell Distribution Width



$$\text{RDW} = \frac{80^{\text{th}} \text{ percentile} - 20^{\text{th}} \text{ percentile}}{80^{\text{th}} \text{ percentile} + 20^{\text{th}} \text{ percentile}} \times \text{constant}$$

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Συμπτώματα αναιμίας
- Απώλεια αίματος
- Αιμορραγική διάθεση
- Φάρμακα και τοξικές ουσίες
- Οικογενειακό ιστορικό

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

- Ωχρότητα
- Κόπωση
- Ταχυκαρδία
- Ταχύπνοια
- Ευερεθιστότητα
- Δυσκολία συγκέντρωσης
- Κεφαλαλγία
- Ζάλη
- Ναυτία /μείωση όρεξης
- Ανωμαλίες E.P.
- Απώλεια libido
- Εμφάνιση καρδιακών φυσημάτων
- Στηθαγχικά συμπτώματα

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Ζωτικά σημεία
- Δέρμα(έλκη κνημών,κοιλονυχία,ευθραστότητα νυχιών,ωχρότητα,πετέχειες,εκχυμώσεις,spiders)
- Επιπεφυκότες(ίκτερος,ωχρότητα,υπόσφαγμα)
- Βυθός οφθαλμού(οίδημα οπτικής θηλής,αιμορραγίες)
- Στοματική κοιλότητα(γωνιακή χειλίτιδα,αιμορραγίες,ατροφία θηλών,ουραιμική απόπνοια)
- Λεμφαδένες
- Οστά(στερνική ευαισθησία)
- Καρδιαγγειακό (καλπασμός,φυσήματα,περιφερικά οιδήματα,υγροί ρόγχοι)
- Κοιλία (ηπατοσπληνομεγαλία.ασκίτης,μάζες)
- Νευρολογική εκτίμηση(περιφερική νευρίτιδα,σημείο Romberg,διαταραχές ισορροπίας)
- Πύελος-Ορθό

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

- Αιματοκρίτης (Hct)- $45 \pm 5\%$ A/ $42 \pm 5\%$ Γ
- Αιμοσφαιρίνη (Hb)- $15 \pm 2,5$ g/dl A/ 14 ± 2 g/dlΓ
- Απόλυτος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) $4,0-6,0 * 10^{12}$ /l
- Απόλυτος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC)
- Απόλυτος αριθμός αιμοπεταλίων (PLT)
- Λευκοκυτταρικός τύπος (GRA%, LYM%, MONO% κ.α)
- Ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC)
- ΔΕΚ (0,2-2 %)
- Μορφολογία επιχρίσματος
- Μορφολογία μυελού (επίχρισμα,βιοψία)
- Φερριτίνη ορού
- TIBC
- B12/Φυλλικό
- Άλλες εξετάσεις

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Απώλεια αίματος

- Οξεία: Τραύμα, τοκετός, αιμορραγία πεπτικού
- Χρόνια: Έμμηνος ρύση, Παρασιτώσεις, απώλεια από το πεπτικό και τους νεφρούς

Μειωμένος χρόνος ζωής των ερυθρών

- Συγγενείς διαταραχές: Δρεπανοκυτταρική αναιμία, έλλειψη G6PD, σφαιροκυττάρωση
- Επίκτητες: Εγκαύματα, φάρμακα, τοξίνες, χημικές ουσίες, ελονοσία
- Αυτοάνοσοι μηχανισμοί: Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, αιμολυτική νόσος του νεογνού

Αναποτελεσματική ερυθροποίηση

- Διατροφική: Σίδηρος, Φυλλικό, Β 12 , άλλες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία
- Αναιμία χρόνιας νόσου: Λοιμώξεις (TB, HIV), φλεγμονή (νόσοι συνδετικού ιστού), νεοπλασίες, υποθυρεοειδισμός
- Έλλειψη ερυθροποιητίνης: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Διήθηση: Λευχαιμία, λέμφωμα. Δευτεροπαθείς εντοπίσεις, μυελοϊνωση
- Απλαστική αναιμία: Φάρμακα, χημικές ενώσεις, ακτινοβολία, ιδιοπαθής
- Μεσογειακή αναιμία (α) και (β)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

- ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ
(MCV,RDW)
- ΚΙΝΗΤΙΚΗ(kinetic) ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ
(ΔΕΚ)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

ΥΠΟ-ΑΝΑΓΕΝΗΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΔΕΚ < 50 × 10 ⁹	ΑΝΑΓΕΝΗΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΔΕΚ ≥ 100 × 10 ⁹
Απλαστική αναιμία	Αιμόλυση
Αμιγής απλασία ερυθράς σειράς	Άνοση
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο	Μη άνοση
Πενικές αναιμίες • Έλλειψη σιδήρου • Έλλειψη B12, Φυλλικού οξέος	• ΣΥΓΓΕΝΗΣ: • μεμβρανοπάθειες , • δρεπανοκυτταρική νόσος, • μεσογειακή αναιμία, • ενζυμοπάθειες. • ΕΠΙΚΤΗΤΗ: • ΡΝΗ, • Φάρμακα • Μικροαγγειοπάθεια , • Υπερσπληνισμός .
Διήθηση μυελού/ Ίνωση	Αιμορραγία
Αναιμία χρόνιας νόσου	
Μειωμένη παραγωγή ΕΡΟ	

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ MCV ΚΑΙ ΤΟ RDW

ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

RDW ↑ / MCV ↓

- Σιδηροπενική αναιμία
- β/s θαλασσαιμία
- Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία

RDW ε.φ.ο. / MCV ↓

- Ετερόζυγος β Μ.Α.
- Αναιμία Χρονίας Νόσου

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ MCV ΚΑΙ ΤΟ RDW

ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

RDW ↑ / MCV ↑

- Μεγαλοβλαστική αναιμία
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
- Ψυχροσυγκολλητίνες
- Νεογνά

RDW ε.φ.ο. / MCV ↑

- Απλαστική αναιμία
- MDS
- Αλκοολισμός
- Υπερθυρεοειδισμός

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ MCV ΚΑΙ ΤΟ RDW

ΝΟΡΜΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

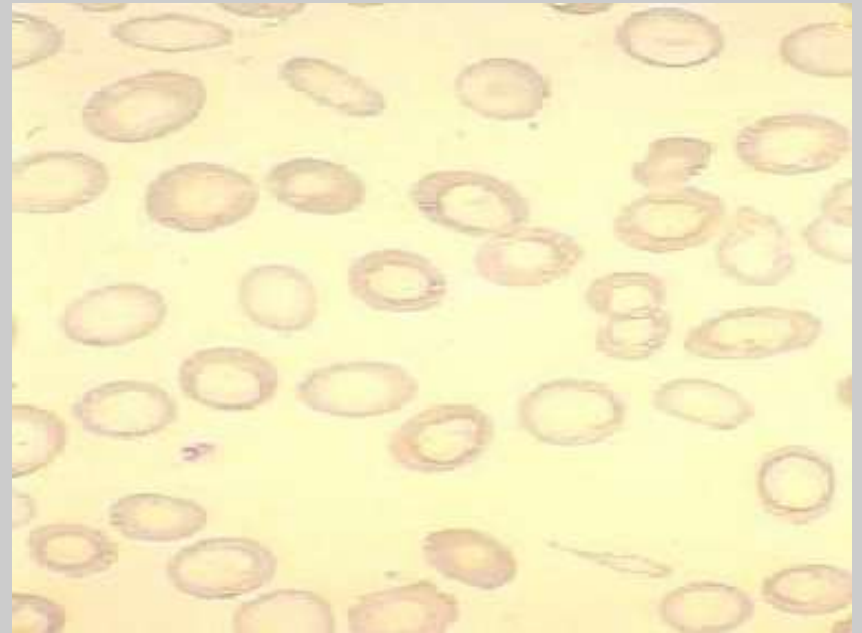
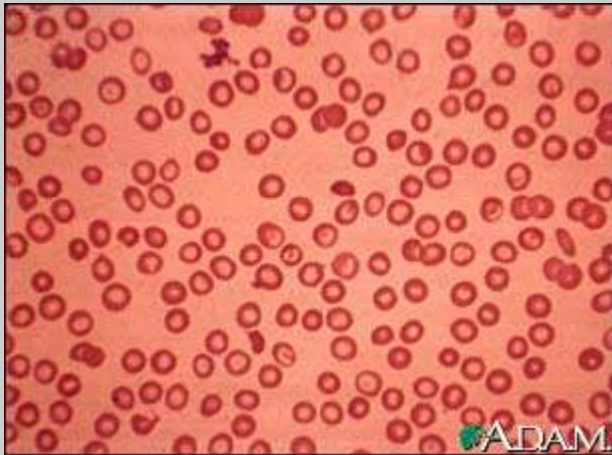
RDW ↑ /MCV ε.φ.ο.

- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Αιμοσφαιρινοπάθεια SC
- Μυελοσκλήρυνση
- Σιδηροβλαστική αναιμία

RDW ε.φ.ο. /MCV ε.φ.ο.

- Αναιμία Χρονίας Νόσου
- Αιμοσφαιρινοπάθεια AC/AS
- Κληρονομική σφαιροκυττάρωση
- Οξεία αιμορραγία
- Κίρρωση
- Ουραιμία

MIKPOKYTTAPIKH ANAIMIA



Η βιολογική σημασία του σιδήρου στηρίζεται στην χημική του ιδιότητα να μεταπίπτει εύκολα από την αναχθείσα μορφή στην οξειδωμένη



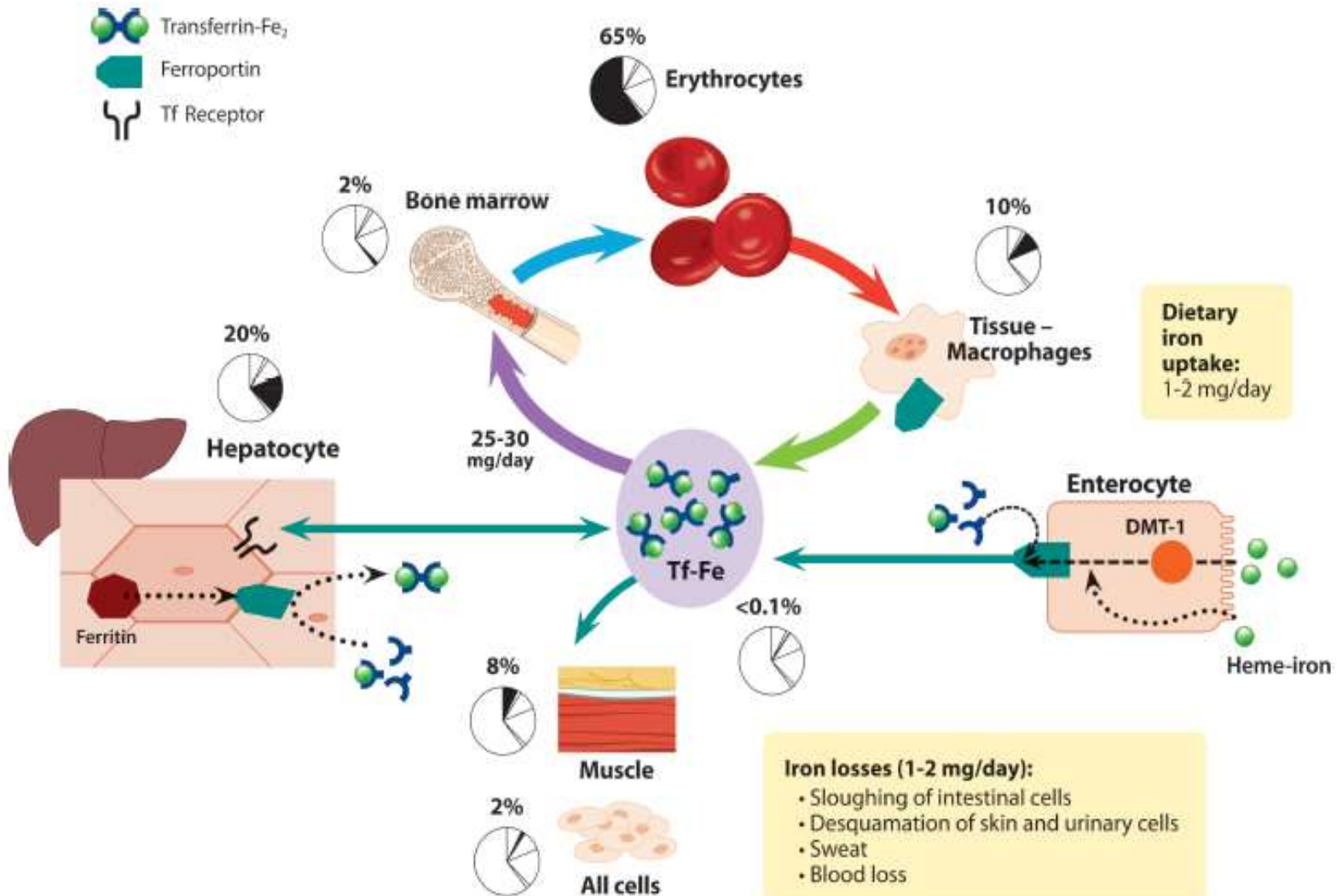
Ο σίδηρος παίζει σημαντικό ρόλο

- μιτοχονδριακό μεταβολισμό (κυτοχρώματα, μιτοχονδριακή ακονιτάση)
- μεταφορά οξυγόνου (αιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη)
- σύνθεση του DNA

Ο σίδηρος είναι τοξικό στοιχείο

αυξάνει τα επίπεδα οξειδωτικού stress συμμετέχοντας σε αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων και ελεύθερων τοξικών ριζών

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

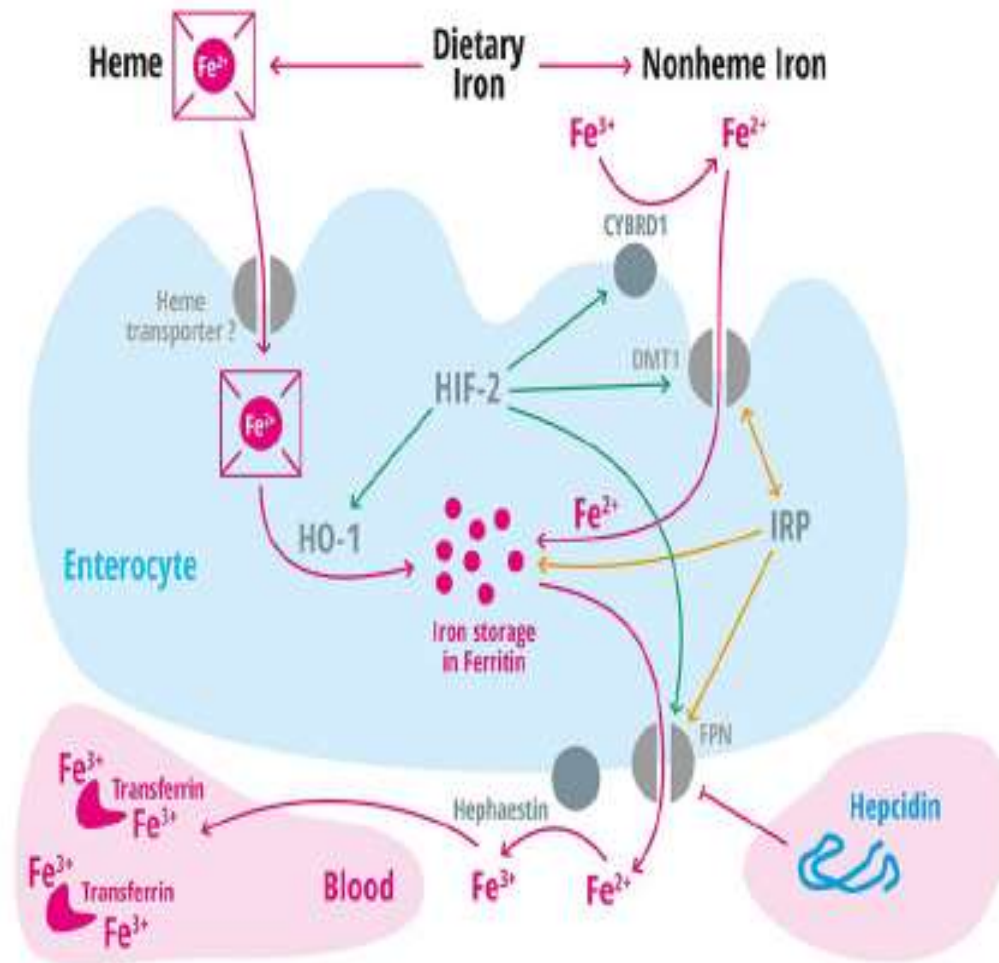


Η έκφραση των διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό του σιδήρου, προκειμένου να ελεγχθεί η φόρτιση του οργανισμού με σίδηρο ελέγχεται με την αλληλεπίδραση **δύο κυτταροπλασματικών σιδηρορρυθμιστικών πρωτεϊνών των IRP1 και IRP2 που περιέχουν συγκεκριμένες αλληλουχίες του RNA (IREs).**

Η λειτουργία τους συνδέει την ενδοκυττάρια βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου με την κυτταρική του χρήση, την ερυθροποίηση, τις μιτοχονδριακές ενεργειακές ανάγκες και την απάντηση στην φλεγμονή και το οξειδωτικό stress.

ΑΠΟΡΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

(stores regulator, erythroid regulator)



Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση σιδήρου

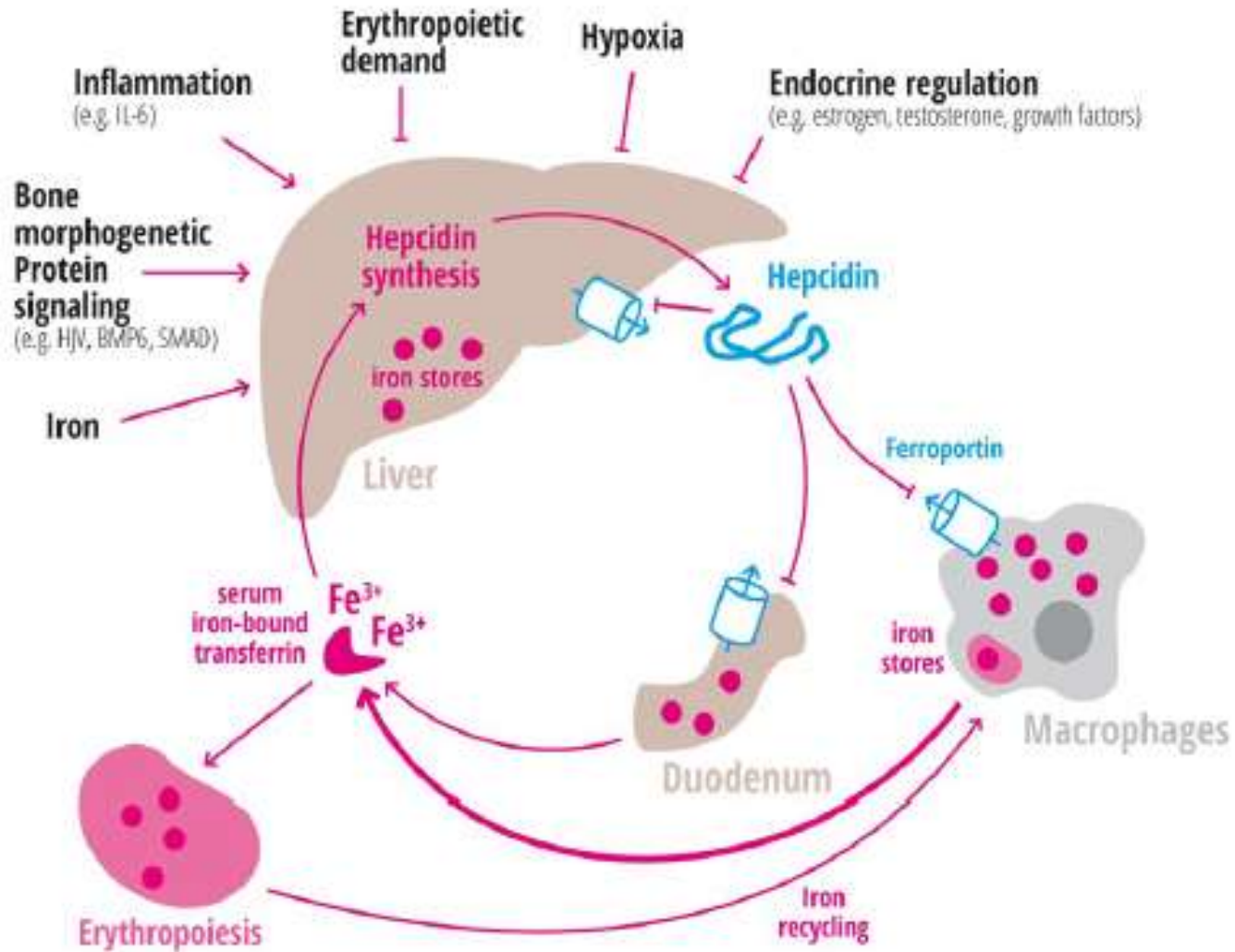
Απορρόφηση Σιδήρου της Αίμης

- Ποσό της αίμης (ιδίως στο κρέας)
- Περιεκτικότητα ασβεστίου στο γεύμα
- Προετοιμασία φαγητού (χρόνος, θερμοκρασία)

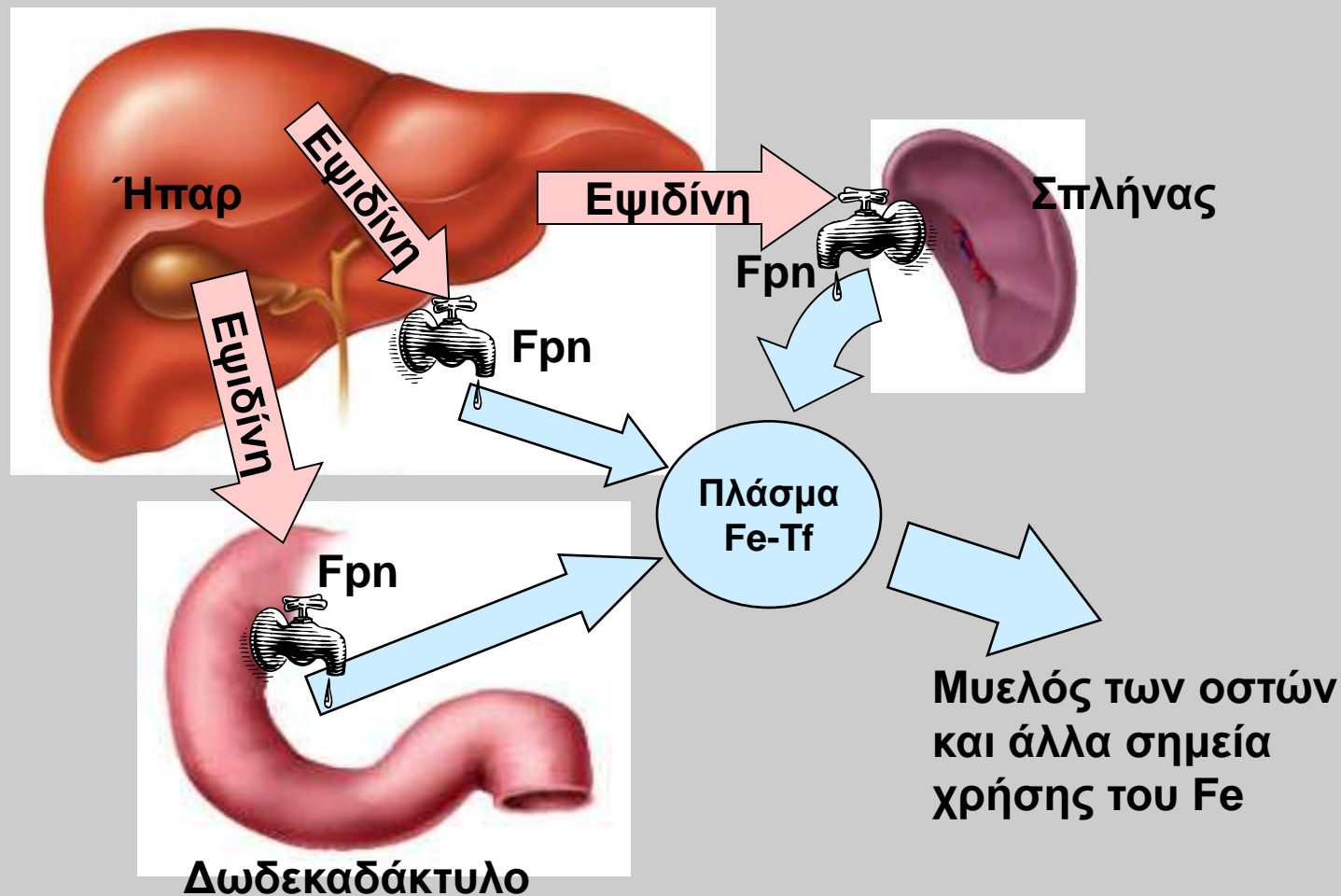
Απορρόφηση Ανόργανου Σιδήρου

- Κατάσταση σιδήρου
- Ποσό πιθανού διαθέσιμου σιδήρου
- Ισορροπία μεταξύ θετικών και αρνητικών παραγόντων
 - Θετικοί : Ασκορβικό οξύ, Κρέας ή Ψάρι
 - Αρνητικοί :α) πίτουρα, βρώμη, σίκαλη
 - β) φαινόλες (στο τσάι, λαχανικά, δημητριακά)
 - γ) πρωτεΐνη σόγιας

ΕΨΙΔΙΝΗ ΚΑΙ ΣΙΔΗΡΟΣ



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

Fpn, φερροπορτίνη

Nemeth E, et al. Science. 2004;306:2090-2093.

Courtesy of Tomas Ganz, PhD, MD, and Elizabeta Nemeth, MD. / Ganz T. & Hershko C. ESH 2008

Μηχανισμοί που ρυθμίζουν την παραγωγή εψιδίνης

- Η ρύθμιση γίνεται σε μεταγραφικό επίπεδο, από ένα σύνολο πρωτεϊνών που εκφράζονται στα ηπατοκύτταρα.
- **Μέσω του σιδήρου**
 - Αυξάνει μέσω του αυξημένου κορεσμού τρανσφερρίνης
 - Ελαττώνεται μέσω των χαμηλών επιπέδων σιδήρου στο πλάσμα
- **Μέσω της ερυθροποίησης**
- **Μέσω της φλεγμονής**
 - Ανεξάρτητα από τους ανωτέρω μηχανισμούς
 - Πυροδοτείται από την IL-6 και άλλες κυτοκίνες
- **Μέσω της υποξίας**
 - Καταστολή της έκφρασης της εψιδίνης από τον HIF (hypoxia inducible factor)

ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ (M.B. 440Kd)

Αποτελείται από

✓ ένα πρωτεϊνικό κέλυφος (αποφερριτίνη)

(24 υπομονάδες)

✓ ένα πυρήνα σιδήρου

(περιέχει κατά μέσο όρο 2500 ιόντα Fe^{3+}

-στη φερριτίνη του ήπατος και του σπλήνα)

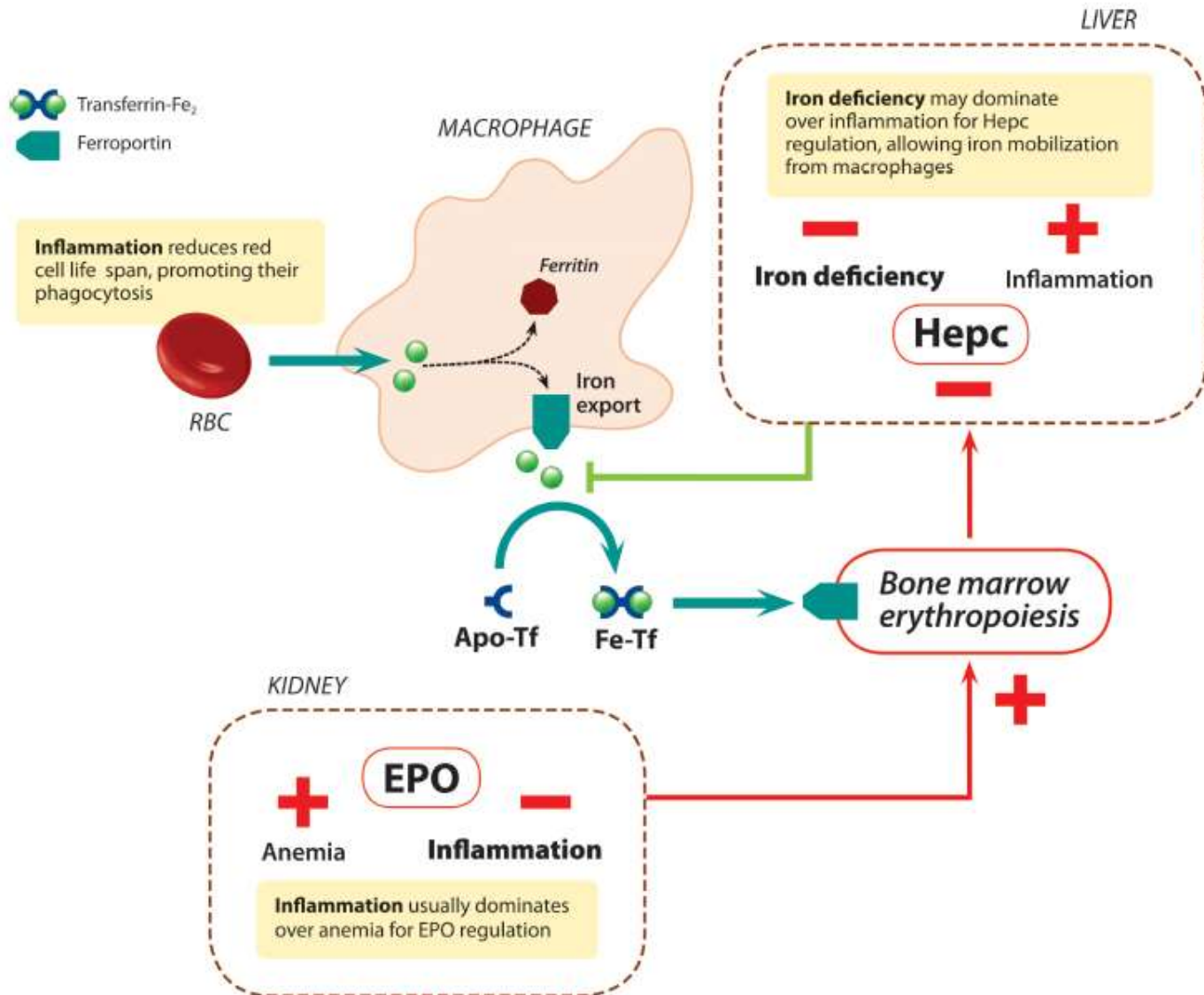
- Η φερριτίνη του ορού εκκρίνεται από τα κύτταρα του ΔΕΣ.
- Ο ρυθμός έκκρισης καθορίζεται από τον Fe στο κυτταρόπλασμα.
- Ο Fe επάγει άμεσα τη σύνθεση της αποφερριτίνης
(ελεύθερο Fe πρωτεϊνικό κέλυφος της φερριτίνης στα κυτταροπλασματικά ριβοσώματα)
- Η φερριτίνη τείνει να σχηματίζει σταθερά oligομερή. Όταν βρίσκεται σε περίσσεια στα κύτταρα αποθηκευτικών οργάνων τείνει να συμπυκνώνεται

ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ


Η συγκέντρωση της φερριτίνης του ορού φαίνεται να αντανακλά τον σίδηρο που κινητοποιείται.

- Σε μελέτες φλεγμονώδους διέγερσης με μοντέλα οξείας νόσου, την ταχεία αύξηση TNF-α και IL-6 ακολουθούν η αύξηση των συγκεντρώσεων της φερριτίνης και της CRP τις πρώτες 48 ώρες, ενώ στη συνέχεια τα επίπεδα φερριτίνης παραμένουν υψηλά παρά την πτώση της CRP, με την τελευταία αυτή δυσαναλογία να παρατηρείται και σε μοντέλα χρόνιας νόσου.
- Αυτή η εμμένουσα υπερφερριτιναιμία είναι πιθανά αποτέλεσμα του μακρότερου χρόνου ημίσειας ζωής της φερριτίνης αλλά και της καταστολής της ερυθροποίησης.
- Σε νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ με αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο η υπερφερριτιναιμία (≥ 500 ng/ml) φαίνεται να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας ενώ σε πολυτραυματίες τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης συσχετίστηκαν με τη βαρύτητα του τραύματος και την πιθανότητα ανάπτυξης ARDS.

ANAEMIA ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ



Στην κλινική διάγνωση η φερριτίνη πρέπει να προσδιορίζεται ως η παράμετρος πρώτης επιλογής για την εκτίμηση των αποθεμάτων Fe (ταυτοποίηση αιτίας μιας αναιμίας)

1 ng/ml φερριτίνης  10mg αποθηκευμένου Fe.

Η πλέον αξιόπιστη πληροφορία από τις τιμές της φερριτίνης ορού είναι η διαπίστωση ιδιαίτερα χαμηλών επιπέδων σιδήρου στο ΔΕΣ.

Αν η φερριτίνη είναι <12μg/l ,οι αποθήκες είναι εξαντλημένες (ευαισθησία 59%, ειδικότητα 99%)

ΤΡΑΝΣΦΕΡΡΙΝΗ

Ο μοναδικός φυσιολογικός μεταφορέας Fe
μεταξύ πλάσματος, εξωκυττάρων υγρών και ιστών.

Τόπος σύνθεσης : ήπαρ ($T_{1/2}$ περίπου 8 ημέρες)

Γλυκοπρωτεΐνη 79,6 kD , β -1 ηλεκτροφορητική κινητικότητα.

1 μόριο τρανσφερρίνης μεταφέρει 2 άτομα Fe^{3+} (Ferric)
ενώ μεταξύ τους παρεμβάλλεται ένα ανιόν (διττανθρακικό ή καρβονικό).

1.41 mg Fe/mg Tf

Η **σύνθεση** της στο ήπαρ μπορεί να αυξάνεται
σαν μέτρο διόρθωσης,

εξαρτώμενη από τις απαιτήσεις και τα αποθέματα σε Fe.

Τα επίπεδα τρανσφερρίνης στο πλάσμα συνήθως μετρώνται σαν ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (Total Iron Binding Capacity, **TIBC**)

Περίπου το 1/3 της TIBC είναι φυσιολογικά κορεσμένη με Fe.

- Αυξάνονται στη σιδηροπενία
- Ελαττώνονται στην υπερφόρτωση σιδήρου

Οι φλεγμονές, οι λοιμώξεις, οι κακοήθειες, η ηπατοπάθεια, το νεφρωσικό σύνδρομο και ο υποσιτισμός **καταστέλλουν τα επίπεδα τρανσφερρίνης**

ενώ η εγκυμοσύνη και τα αντισυλληπτικά προκαλούν **αύξηση των επιπέδων** της τρανσφερρίνης.

Κορεσμός τρανσφερρίνης (TfS) Fe/TIBC

Τιμές < 15% θεωρούνται διαγνωστικές σιδηροπενίας σε μη ουραιμικούς ασθενείς.

Η αύξηση του κορεσμού (>60% Α, >50% Β) θεωρείται ο καλύτερος και πρωιμότερος προσυμπτωματικός δείκτης ελέγχου για την **κληρονομική αιμοχρωμάτωση** (1-2 /1000 κατοίκους)

Υποδοχέας τρανσφερρίνης (TfR)

διμερής διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη αποτελούμενη από δύο ταυτόσημες υποομάδες, οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό.

Ο κάθε υποδοχέας συνδέει **2** μόρια τρανσφερρίνης.

Οι υποδοχείς τρανσφερρίνης εκφράζονται σε όλα τα εμπύρρηνα κύτταρα. Είναι παρόντες σε μεγάλους αριθμούς στις πρόδρομες μορφές των ερυθροκυττάρων, στον πλακούντα και στο ήπαρ.

Η μέτρηση των επιπέδων των υποδοχέων τρανσφερρίνης στο πλάσμα βοηθάει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ

❖ **σιδηροπενικής αναιμίας και**

❖ **αναιμίας χρόνιων φλεγμονωδών νόσων.**

Ο διαλυτός υποδοχέας τρανσφερρίνης (sTfR)

είναι μια ακρωτηριασμένη μορφή του ιστικού υποδοχέα τρανσφερρίνης (μόνο από το αμινοτελικό άκρο του μορίου,

το οποίο απελευθερώθηκε με πρωτεόλυση από την κυτταρική μεμβράνη)

Οι υποδοχείς τρανσφερρίνης στο πλάσμα δεν επηρεάζονται από τις φλεγμονές ή την ηπατοπάθεια

Η μέτρηση στο πλάσμα της συγκέντρωσης του **sTfR** αποτελεί ένα νέο δείκτη εκτίμησης της σιδηροπενίας.

Η προέλευση των sTfR στο πλάσμα, θεωρείται ότι είναι από τον ερυθροκυτταρικό μυελό και τα επίπεδα τους προσδιορίζονται από την ερυθροκυτταρική δραστηριότητα του μυελού.

Η αρχική κλινική εμπειρία δείχνει ότι η συγκέντρωση των υποδοχέων τρανσφερρίνης στο πλάσμα αντανακλά την ολική σωματική μάζα του ιστικού υποδοχέα και επί απουσίας άλλων αίτιων που προκαλούν ερυθροκυτταρική υπερπλασία, αύξηση της συγκέντρωσης του υποδοχέα αποτελεί μια ευαίσθητη ποσοτική μέτρηση της ιστικής σιδηροπενίας.

Η ανεπάρκεια Fe, η αναιμία και η υποξία οδηγούν μέσω αυξημένης σύνθεσης τρανσφερρίνης και DCT1 σε αύξηση στην απορρόφηση και δυνατότητα μεταφοράς.

Χαμηλός κορεσμός τρανσφερρίνης αυξάνει την παραγωγή των DCT1.

Αντίθετα

η πρωτεΐνη HFE περιορίζει την πρόσληψη Fe από τον TfR.

Τα ανώριμα κύτταρα κρύπτης (crypt cells) χρησιμεύουν σαν αισθητήρες Fe

Επίκτητα αίτια σιδηροπενίας

- Αυξημένες ανάγκες
 - 1. παιδιά και έφηβοι
 - 2. εγκυμοσύνη και θηλασμός
- Απώλεια αίματος
 - φυσιολογικά: έμμηνος ρήση
 - παθολογικά: χειρουργείο, τοκετός, αιματουρία, αιμόπτυση, παθήσεις του πεπτικού
 - αιμοδοσία
- Μειωμένη πρόσληψη
 - ✓ χορτοφαγία ή κακή διατροφή
- Δυσασπορρόφηση σιδήρου
 - σύνδρομο δυσασπορρόφησης (Sprue, νόσος Crohn)
 - μετά από χειρουργική επέμβαση στο στομάχι ή στο έντερο
 - αυτοάνοση ατροφική γαστρίτις
 - λοίμωξη από *Helicobacter pylori*
 - κοικλιοκάκη

Σιδηροπενική αναιμία: κλινικές εκδηλώσεις



- Ωχρότητα δέρματος & επιπεφυκώτων
- Κοιλονυχία
- Γωνιακή χειλίτις
- Αίσθημα καύσου στην γλώσσα
- Γλωσσίτις
- Τριχόπτωση (αλωπεκεία aerata)



ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

- **Ο λειτουργικός Fe** του οργανισμού μπορεί να εκτιμηθεί από το ιστορικό, την κλινική εικόνα, την τιμή αιμοσφαιρίνης και τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες.
- **Οι αποθήκες Fe** μπορούν να αξιολογηθούν από τα επίπεδα φερριτίνης και από την κατανομή των κοκκίων αιμοσιδηρίνης στο μυελό των οστών.
- **Ο βαθμός μεταφοράς και απόδοσης του Fe στους ιστούς** μπορεί να εκτιμηθεί από τα επίπεδα Fe στον ορό, την τρανσφερρίνη ορού (TF), την ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού (Total Iron Binding Capacity, TIBC), το ποσοστό κορεσμού της TF (Transferrin Saturation, TSAT) και τον διαλυτό υποδοχέα της TF στον ορό (sTFR).
- Η πρωτοπορφυρίνη και η φερριτίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων αν και παρέχουν κάποιες επιπλέον πληροφορίες δεν χρησιμοποιούνται στην πράξη. Το ποσοστό των υπόχρωμων ερυθρών, που υπολογίζεται από ορισμένους αναλυτές, αντανακλά το ποσό αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό και αν ξεπεράσει το 6% είναι πρώιμος δείκτης σιδηροπενίας.

Σίδηρος ορού

- Συνιστάται οι εξεταζόμενοι να προσέρχονται νηστικοί, αφού πρωτεΐνες και λιπίδια θολώνουν το δείγμα και δίνουν ψευδώς αυξημένες τιμές. Η λήψη πρέπει να είναι πρωινή λόγω της ημερήσιας διακύμανσης των επιπέδων του. Επιπλέον η τελευταία μετάγγιση αίματος θα πρέπει να απέχει χρονικά τουλάχιστον 4 ημέρες

Ψευδώς φυσιολογικά

- Πρόσφατη λήψη σιδηροθεραπείας
- Λήψη συμπληρωμάτων διατροφής

Ψευδώς χαμηλά

- Συνυπάρχουσα οξεία ή χρόνια φλεγμονή ή λοίμωξη
- Μετεγχειρητική περίοδος
- Νεοπλασία
- Υποπρωτεϊναιμία

ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ

Ψευδώς χαμηλά

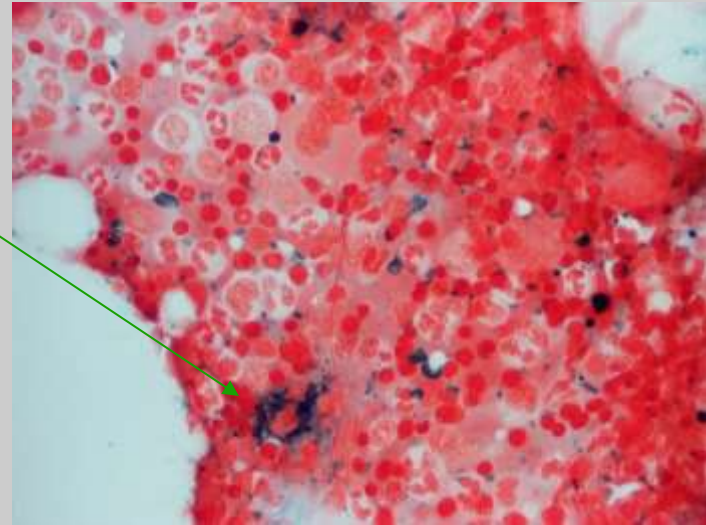
- Πολύ σπάνια

Ψευδώς φυσιολογικά

- Συνύπαρξη οξείας ή χρόνιας φλεγμονής
- Ηπατοκυτταρική βλάβη
- Νεοπλασίες

Εργαστηριακές δοκιμασίες για την εκτίμηση της επάρκειας ή μη σιδήρου

- Σίδηρος μυελού των οστών (δοκιμασία Perl's).
Εγκαταλείφτηκε



- Αιμοσφαιρινοποίηση των δικτυοερυθροκυττάρων (reticulocyte haemoglobin content – CHr; ADVIA 2120 ή RET-He; XE 2100)
- Ποσοστό υπόχρωμων ερυθροκυττάρων (HYPO; ADVIA 2120)

Συμπληρωματικές δοκιμασίες στη διερεύνηση της μικροκυτταρικής αναιμίας

- Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (Τ.Κ.Ε)
- C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (C.R.P.)
- Ανάλυση αιμοσφαιρίνης (Hb): ηλεκτροφόρηση Hb, υγρή χρωματογραφία υψηλής πιστότητας (High-performance liquid chromatography – HPLC)

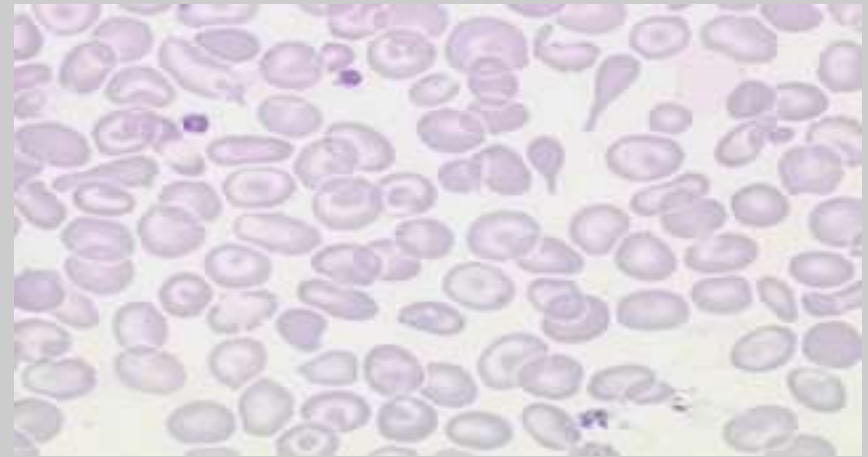
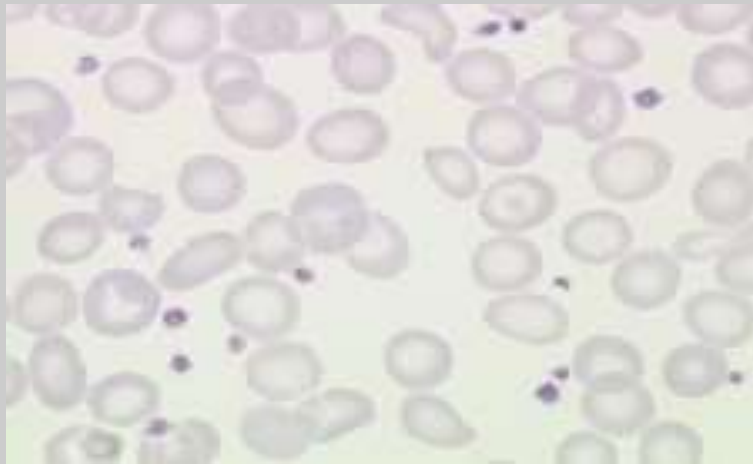
Διαφορική διάγνωση σιδηροπενικής αναιμίας & ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας (β-MA)

Παράμετρος	Σιδηροπενική αναιμία	Ετερόζυγος β-MA
MCV / MCH	ελαττωμένος / ελαττωμένος ↓	ελαττωμένος ↓ / ελαττωμένος
MCHC	ελαττωμένος	κ.φ. ή ελαττωμένος
RBC αριθμός	ελαττωμένος	αυξημένος
RDW	αυξημένος	φυσιολογικός
Fe	ελαττωμένος	φυσιολογικός
TIBC	αυξημένη	φυσιολογική
sTfR	αυξημένοι	αυξημένοι
Ferritin	ελαττωμένη	φυσιολογική
HbA2	ελαττωμένη	αυξημένη
HbF	φυσιολογική	αυξημένη ή φυσιολογική
RBC μορφολογία	έντονη υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση (pencil forms)	βασεόφιλη στίξη, στοχοκύτταρα

MCV, mean corpuscular volume / MCH, mean haemoglobin concentration / MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration / HbA2, haemoglobin A2 / HbF, haemoglobin F / RBC, red blood cells / RDW, red blood cell distribution width / sTfR, soluble transferrin receptor / TIBC, total iron binding capacity.

Διαφορική διάγνωση σιδηροπενικής αναιμίας & ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας (β-MA)

Επίχρισμα περιφερικού αίματος



Σιδηροπενική αναιμία	Ετερόζυγος β-μεσογειακή αναιμία
Μικροκυττάρωση, υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση	Μικροκυττάρωση, υποχρωμία, στοχοκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη, δακρυοκύτταρα

Εικόνες επιχρίσματος περιφερικού αίματος του Dr. C. Brouzes.

Iolascon A, et al. Haematologica. 2009;94:395-408.

Iron deficiency does not compromise the diagnosis of high HbA₂ β thalassemia trait

Cristina Passarello, Antonino Giambona, Monica Cannata, Margherita Vinciguerra, Disma Renda, and Aurelio Maggio
U.O. C. Ematologia e Malattie Rare del Sangue e Organi Ematopoietici, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello", Palermo, Italy

haematologica | 2012; 97(3)

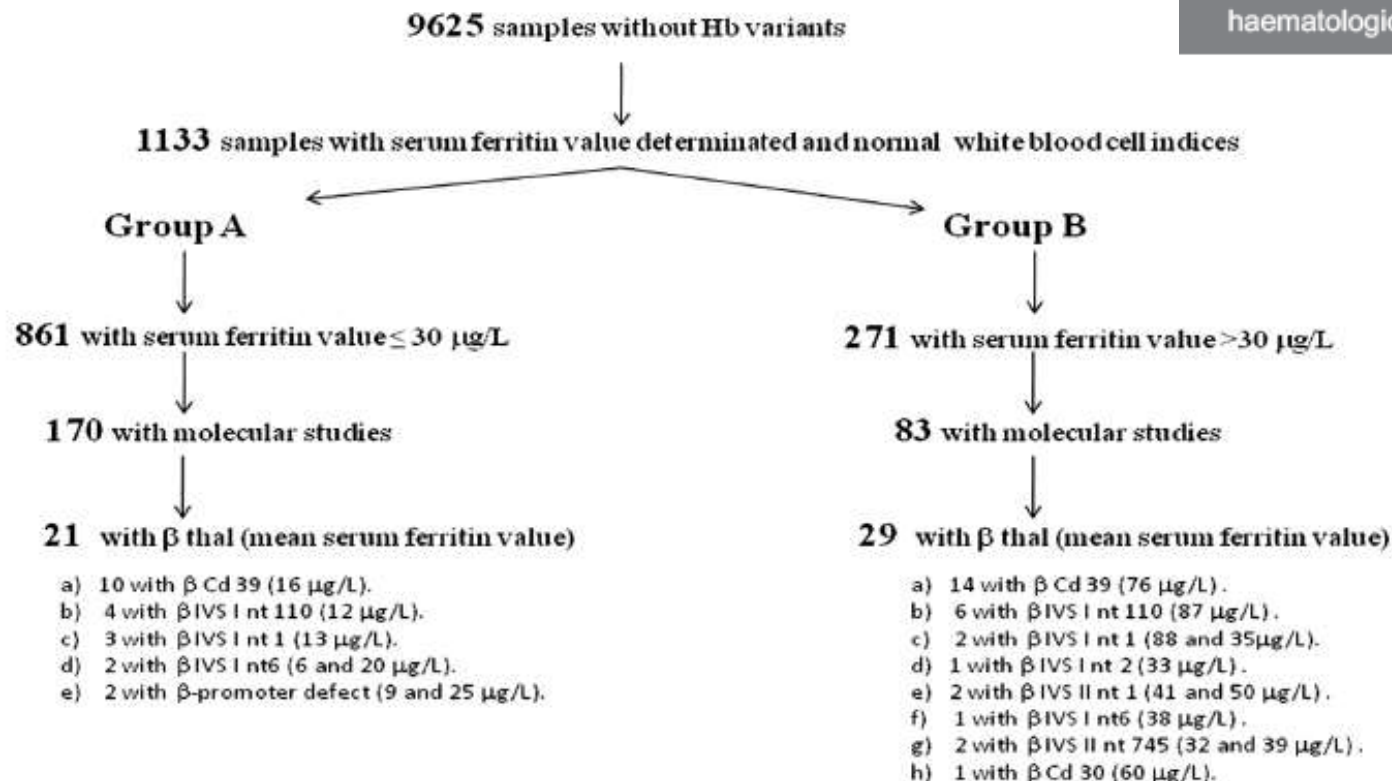


Figure 1. Profile of study used to evaluate the effect of iron deficiency on HbA₂ levels.

Στάδια σιδηροπενίας

Παράμετρος	Μείωση των αποθηκών Fe (reduced iron stores)	Λανθάνουσα σιδηροπενία (depletion of iron stores)	Σιδηροπενική αναιμία
Αιμοσφαιρίνη	φυσιολογική	φυσιολογική	ελαττωμένη
MCV / MCH	φυσιολογικά	φυσιολογικά	ελαττωμένα
Σίδηρος ορού	φυσιολογικός	ελαττωμένος	ελαττωμένος
TIBC	φυσιολογική	αυξημένη	αυξημένη
Κορεσμός Tf	φυσιολογικός	ελαττωμένος	ελαττωμένος
Φερριτίνη	ελαττωμένη	ελαττωμένη	ελαττωμένη
Σίδηρος μυελού	ελαττωμένος	απουσιάζει	απουσιάζει

Fe, σίδηρος / MCH, mean corpuscular haemoglobin / MCV, mean corpuscular volume / TIBC, total iron binding capacity. / Tf, τρανσφερρίνη

Εργαστηριακές δοκιμασίες για τη διερεύνηση της σιδηροπενίας

- Σίδηρος ορού (Fe)
- Τρανσφερίνη (Tf)
- Ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (Total Iron Binding Capacity – TIBC)
- Κορεσμός τρανσφερίνης (transferrin saturation) = $Fe / TIBC \times 100$
- Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC)
- Φερριτίνη ορού (ferritin)

Οι ανωτέρω δοκιμασίες επηρεάζονται από τη φλεγμονή.
Γι' αυτό έχουν περιορισμένη αξία.

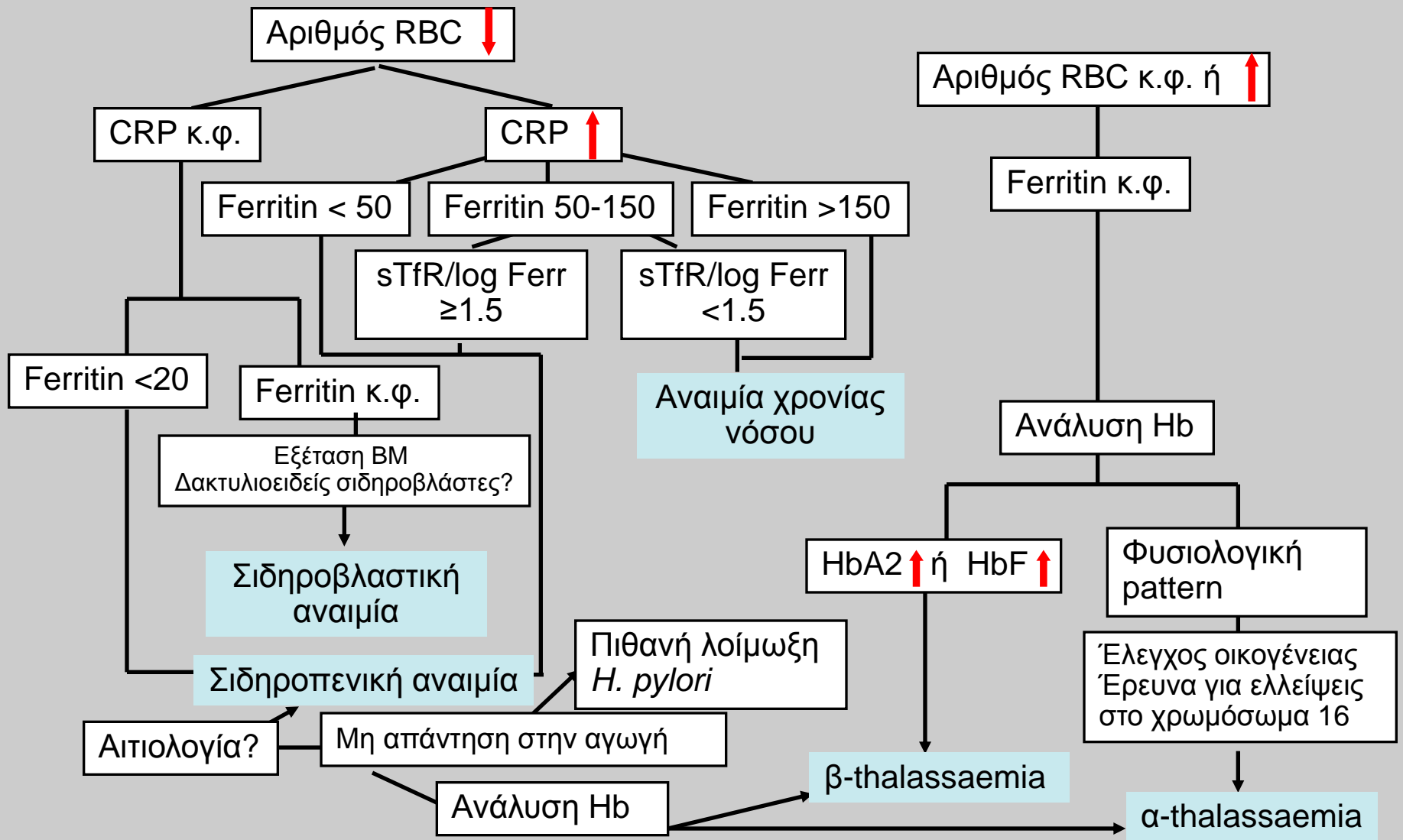
- soluble transferrin receptors (sTfR)
- Ferritin index: $sTfR / \log \text{ ferritin}$

Είναι εξαιρετικοί δείκτες εκτίμησης των αποθηκών σιδήρου.

Table 1. Biological Parameters of Iron Metabolism

	Normal	Iron Deficiency	Anemia of Inflammation	Iron Deficiency and Inflammation
Bone marrow iron	2-3	0-1	2	1-2
Iron	0.7-1.8 mg/l 12-35 μ mol/l	↓↓	↓↓	↓↓
Transferrin	1.8 -2.85 g/l 25-25 μ mol/l	↑↑	↓↓	N or ↓
Tf saturation	20-50%	↓↓ <16%	↓↓ <20	↓↓ <20
Ferritin	30-300 μ g/l 50-670 pmol/l	↓↓ <30 μ g/l (women <12 μ g/l)	↑↑ >100 μ g/l	↑ Variable 100 to 300 μ g/l
Hypochromic RBC	1-5%	↑↑	↑	↑↑
CHr	28-35 pg	↓↓	N or ↓	↓
Erythrocyte zinc protoporphyrin	30-80 μ mol/mol heme*	>200	>100	>200
sTfR	0.83-1.76 mg/l 1.9 - 4.4 mg/l †	↑↑	↓↓	↑
sTfR/log ferritin	<0.7 (1.5) or <2 (4) †	↑↑ >5 or 4	↓ <0.7 or 2	↑ >0.7 or 2
Hepcidin	No standard ref.	↓↓	↑↑	N or ↓
C-reactive protein	<10 mg/l*	N	↑↑	↑

Αλγόριθμος για τη διερεύνηση μικροκυτταρικής αναιμίας



Reprinted from Lambert JF, et al. In C Beaumont, P Beris, Y Beuzard, C Brugnara, eds. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. Forum service editore, Genoa, Italy, 2006 page 73 figure 1.
 Photis Beris, The Curriculum in Iron Metabolism & Related Disorders. Τροποποιημένο.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1mg σιδηρου/ml μεταγγιζόμενου αίματος **ΟΜΩΣ**

➤ Υψηλό οικονομικό κόστος

➤ Υψηλή τοξικότητα

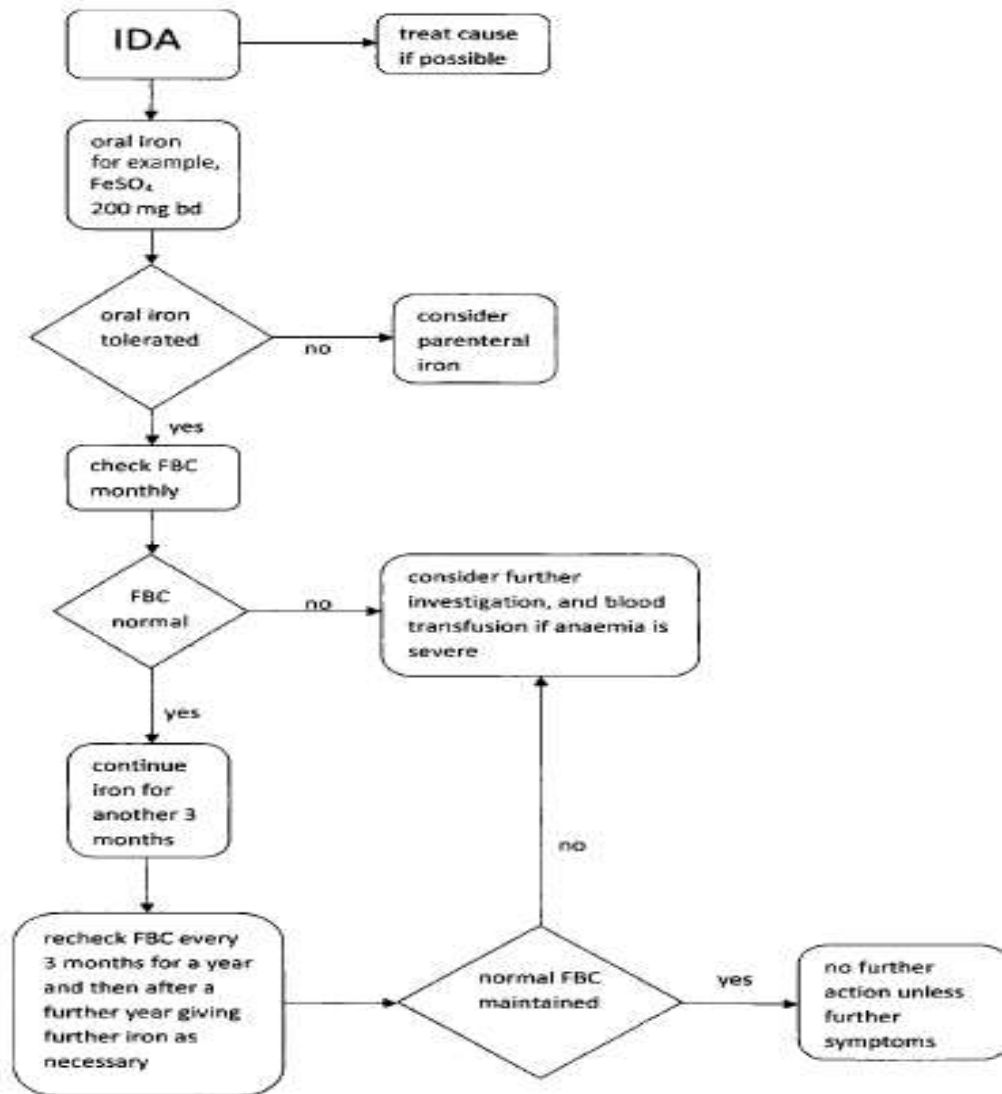
(πυρετικές αντιδράσεις, αλλεργικά συμβάματα, μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων)

➤ Ασύμβατη μετάγγιση

(κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, καταπληξίας θανατηφόρας κατάληξης).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Figure 2 An abbreviated flow chart of the treatment of iron deficiency anaemia (IDA). bd, twice a day; FBC, full blood count.



Γενικά προτείνεται

χορήγηση **200 mgr** ημερησίως μέχρι της διόρθωσης της αναιμίας
(σπανίως απαιτούνται λιγότερες από 4 εβδομάδες)

και κατόπιν συνέχιση με μικρότερη δόση (**100 mgr**) για 3-6 επιπλέον μήνες ώστε να καλυφθούν οι αποθήκες σιδήρου του μυελού

- **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σπανίως προκαλούνται πεπτικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετοι, κοιλιακά άλγη, διάρροια ή δυσκοιλιότητα και αιμοσιδήρωση σε χρόνια λήψη. Αλλεργικές αντιδράσεις είναι πολύ σπάνιες. Σε ηλικιωμένα άτομα εξαιτίας της δυσκοιλιότητας μπορεί να δημιουργηθεί κοπρόσταση.
Αλληλεπιδράσεις: Τα αντιόξινα, παγκρεατικά εκχυλίσματα, χολεστυραμίνη, γάλα ή αυγά μειώνουν την απορρόφησή του. Με αλλοπουρινόλη αυξάνεται η εναπόθεσή του στο ήπαρ σε κίρρωτικούς. Ο σίδηρος εμποδίζει την απορρόφηση των τετρακυκλινών.
- **Δοσολογία:** Θεραπευτικώς 60-200 mg στοιχειακού σιδήρου την ημέρα κατά τη διάρκεια ή μετά τα γεύματα (καλύτερη ανοχή). Προφυλακτικώς 60 mg την ημέρα. Παιδιά: 1.5-2 mg/kg 2-3 φορές την ημέρα.

Η δικτυοερυθροκυττάρωση αρχίζει μετά 3-5 ημέρες, φθάνει στο μέγιστο σημείο μετά 8-10 ημέρες και ακολούθως μειώνεται.

Η αύξηση της αιμοσφαιρίνης αρχίζει μετά την 1η εβδομάδα και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 6 εβδομάδες

Η πλήρης ανάκαμψη από τη μικροκυττάρωση γίνεται μετά από 4 μήνες

Σίδηρος και Φυλλικό οξύ

- Ομάδα A: Συνδυασμός Θειικού Σιδήρου και Φυλλικού Οξέος (2 δισκία 100mg FeSO₄ + 0,85 mg Folate)
- Ομάδα B: Θειικός Σίδηρος (2 x 100 mg)
- Αποτελέσματα:
 - Η Ομάδα A παρουσίασε **μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του θειικού Σιδήρου κατά 36%**, σε σχέση με την Ομάδα B
- **Συμπέρασμα:**
Είναι ορθότερη η χρησιμοποίηση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων ξεχωριστά και όχι σε συνδυασμό

Βασικές αποδεκτές ενδείξεις για i.v. σιδηροθεραπεία

Intravenous iron treatment: state of the art, Photis Beris, MD, Division of Hematology, Geneva University Hospital, International training course Iron metabolism and related disorders, Geneva, Switzerland, 2002

- Ασθενείς με σοβαρή σιδηροπενική αναιμία
- Δυσανεξία του ασθενούς στα σκευάσματα per os
- Αδυναμία απορρόφησης από το πεπτικό
- Επανειλημμένες αποτυχίες ή αδυναμία συμμόρφωσης του ασθενούς
- Λειτουργική σιδηροπενία
- Αναιμία νεφρικής ανεπάρκειας + Epo
- Προεγχειρητική ρύθμιση της σύνθεσης της Hb με Epo για > 3 εβδομ.
- Αναιμία χρόνιας νόσου + Epo θεραπεία π.χ. φλεγμονώδης παθήσεις του εντέρου, ρευματοειδή αρθρίτιδα, αναιμία κακοήθειας
- Ταχεία διόρθωση αναιμίας μετά τον τοκετό ή μετεγχειρητικά (σε συνδυασμό με Epo)
- Μάρτυρες του Ιεχωβά με σιδηροπενική αναιμία και / ή ενεργό αιμορραγία

Δοσολογία

- Η απαιτούμενη συνολική δόση σιδήρου υπολογίζεται πρόχειρα σε 200 mg για κάθε g Hb% κάτω από το φυσιολογικό. Στο ποσό αυτό προστίθενται 500 mg για την πλήρωση των αποθηκών.

Π.χ. αν η τιμή της Hb του ασθενούς είναι 8 g% το έλλειμμα είναι $13-8 = 5$ g Hb. Επομένως απαιτούνται $(5 \times 200) \text{ mg} + 500 = 1500$ mg στοιχειακού σιδήρου.

Ενδομυϊκή χορήγηση: Η ημερήσια δόση του ενδομυϊκώς χορηγούμενου σιδήρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100-250 mg για τον ενήλικο (αναλόγως με το βάρος του), τα 50 mg για παιδιά 5-10 ετών και τα 25 mg για παιδιά 1-5 ετών. Η ενδομυϊκή ένεση διενεργείται πάντα βαθιά στους γλουτούς (εναλλάξ) με μακριά βελόνα για την αποφυγή τοπικού ερεθισμού και υπέρχρωσης του δέρματος από διαφυγή του φαρμάκου στον υποδόριο ιστό καθώς και μετά από προηγούμενη αναρρόφηση για την αποφυγή ενδοφλέβιας χορήγησης.

ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ



Πίνακας 1. Κατάταξη μεγαλοβλαστικών αναιμιών.

ΕΛΜΕΙΨΗ Β12

I. ΠΛΗΜΜΕΛΗΣ ΔΙΑΙΤΑ

Χορτοφαγία

II. ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

II.1. Γαστρική

α. Κακοήθης αναιμία

(Τύπος ενηλίκων και νεανικός)

β. Ολική γαστρεκτομή

γ. Σύνδρομο Zollinger-Ellison

II.2. Εντερική

α. Στάση εντερικού περιεχομένου

(εκκολπώματα, στενώματα, συρρίγγια, χειρ. αναστομώσεις, τυφλές έλικες)

β. Βοθριοκέφαλος ο πλατύς

γ. Χρόνιο τροπικό sprue

δ. Εκτομή ειλεού - νόσος Crohn

ε. Συγγενής ειδική δυσαπορρόφηση με συνοδό πρωτεϊνουρία (Σύνδρομο Immerseund-Grösbeck)

στ. Χρόνια νοσήματα του παγκρέατος

ζ. Φάρμακα

III. HIV-ΛΟΙΜΩΞΗ/AIDS

ΕΛΜΕΙΨΗ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

I. ΠΛΗΜΜΕΛΗΣ ΔΙΑΙΤΑ

α. Ανέχεια

β. Ιδρυματισμός

γ. Χρήση γάλακτος αιγός

δ. Ειδικές δίαιτες

II. ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

α. Εντεροπάθεια εκ γλουτένης-Τροπικό sprue

β. Φάρμακα (αντιεπιληπτικά, αντισυλληπτικά κα)

γ. Ταχεία κυτταρική αναγέννηση του μυελού (αιμολυτικές αναιμίες, κακοήθειες, φλεγμονώδη νοσήματα κ.ά)

δ. Κίρρωση ήπατος

ε. Αιμοδιάλυση

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ Β12

I. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ

α. Ανεπάρκεια τρανσκοβαλαμίνης II

β. Ομοκυστεϊνουρία με μεθυλμαλονική οξυνουρία

II. ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ

Δηλητηρίαση από οξειδίο του αζώτου

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

I. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ

Νεογνικές δυσπλασίες

II. ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ

Φάρμακα: ανασταλτές της διυδροφυλικής ρεδοκτάσης (methotrexate, πυριμεθαμίνη, τριμεθοπρίμη)

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ DNA

I. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ

α. Οροτική οξυνουρία

β. Συνδρ. Lesch-Nyan

II. ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ

Φάρμακα: αντιμεταβολίτες, (ανάλογα πυριμιδινών, ανάλογα πουρινών κ.ά)

ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

α. Ερυθρολευχαμία

β. Μυελοδυσπλασία

γ. Συγγενείς δυσερυθροποιητικές αναιμίες

δ. Μεγαλοβλαστικές αναιμίες ανθεκτικές στην Β12

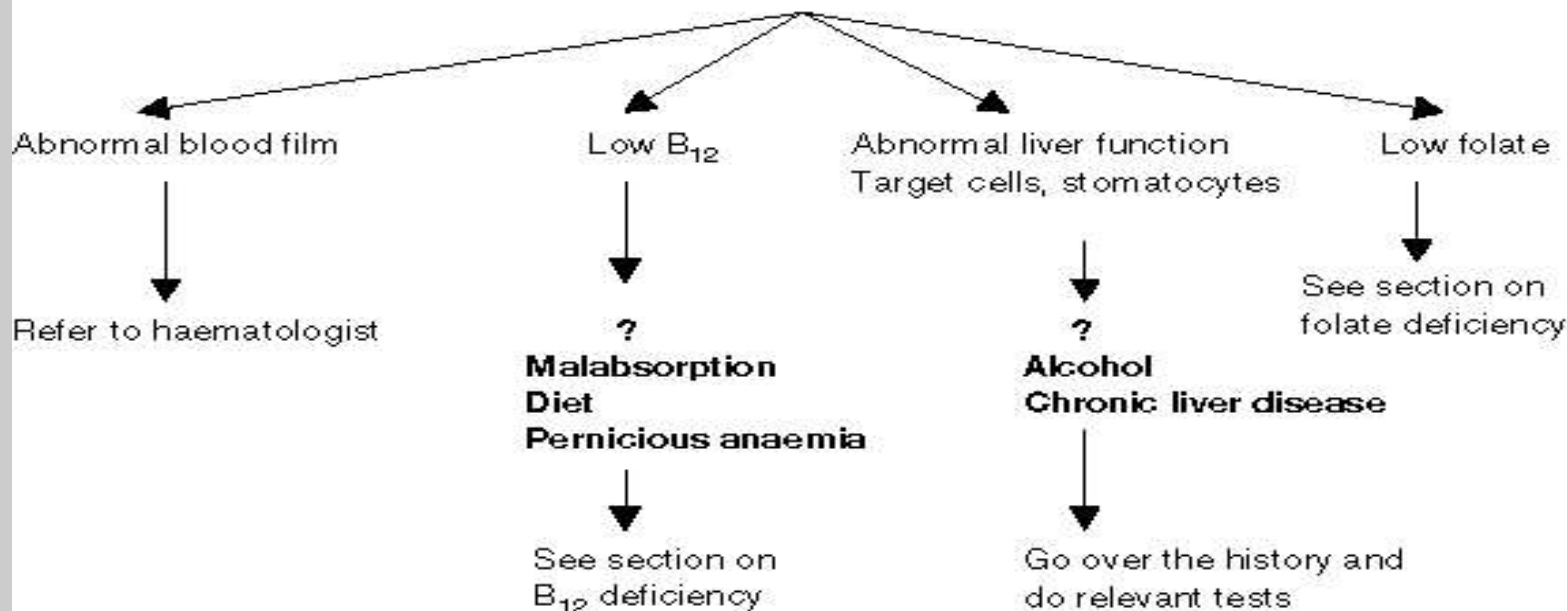
INVESTIGATING MACROCYTIC ANAEMIA

?

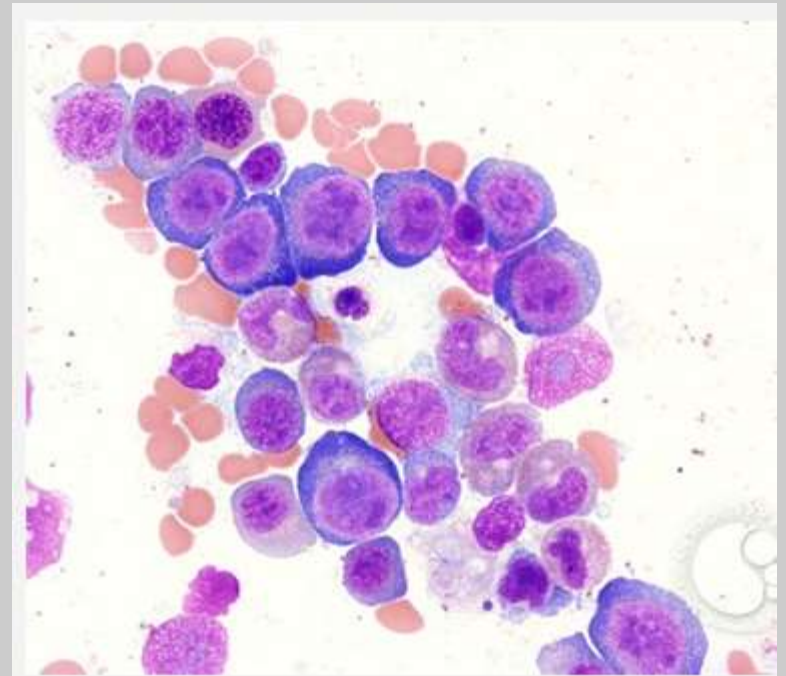
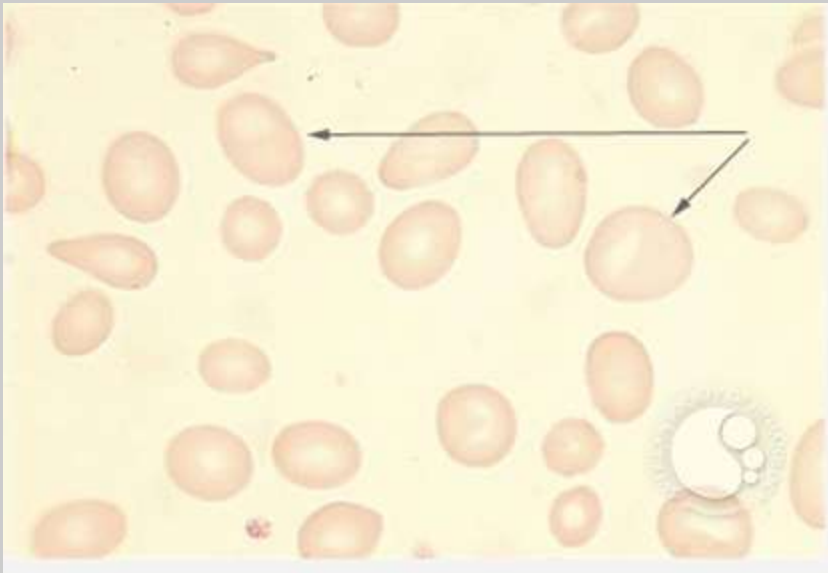
**Diet, alcohol, liver disease, drugs,
hypothyroid, family history of pernicious anaemia,
previous abdominal surgery**



Blood film
Serum vitamin B₁₂, folate,
Liver and thyroid function



ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ



ΟΡΙΣΜΟΣ

- **Μεγαλοβλαστική αναιμία ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερες μορφολογικές αλλοιώσεις κυττάρων περιφερικού αίματος και μυελού οστών λόγω διαταραχής σύνθεσης και ωρίμανσης DNA (ασυγχρονία ωρίμανσης πυρήνα/πρωτοπλάσματος) και από διαταραχή κυτταρικής διαίρεσης**



Μακροκυτταρικές Μεγαλοβλαστικές Αναιμίες (ΜΜΑ)

ΑΙΤΙΑ:

διαταραχή της σύνθεσης του DNA από

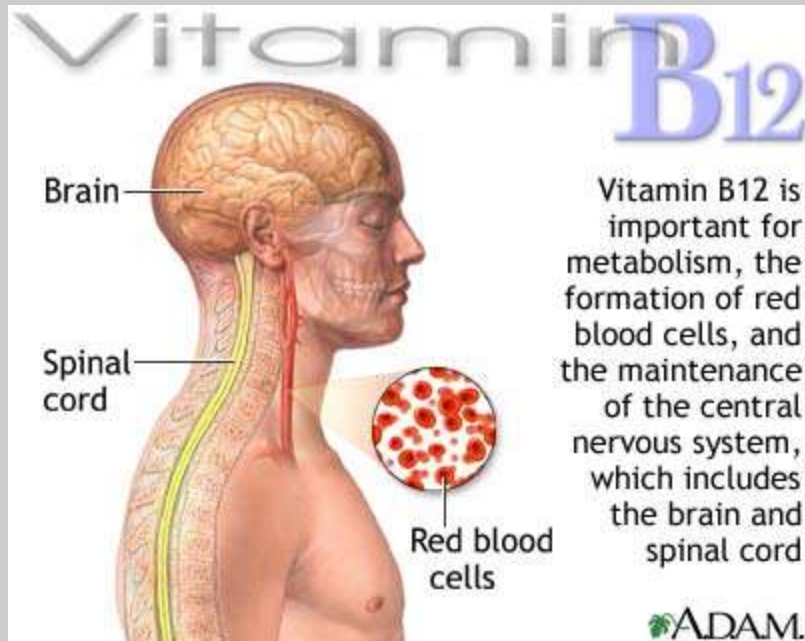
1. Έλλειψη B12
2. Έλλειψη φυλλικού οξέως
3. Έλλειψη B12 και φυλλικού οξέως
με αποτέλεσμα μη αποδοτική ερυθροποίηση.

Το κύτταρο φθάνει στην πυκνότητα των 32 gr/dl πριν συμπληρωθεί η 4^η διαίρεση με αποτέλεσμα παραγωγή μεγάλων ερυθροκυττάρων (μακροκύτταρα)

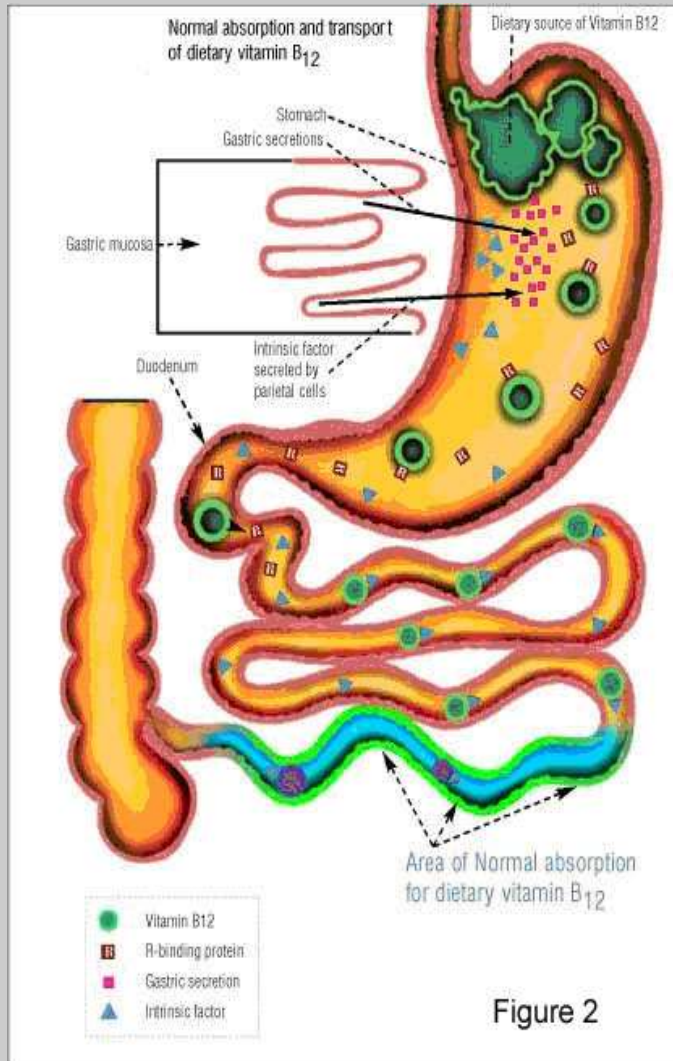
Βιταμίνη B12

Βρίσκεται στις **ζωικές τροφές** με τη μορφή της *κυανοκοβαλαμίνης*

Απορροφάται από το τελικό τμήμα του ειλεού



Βιταμίνη B12



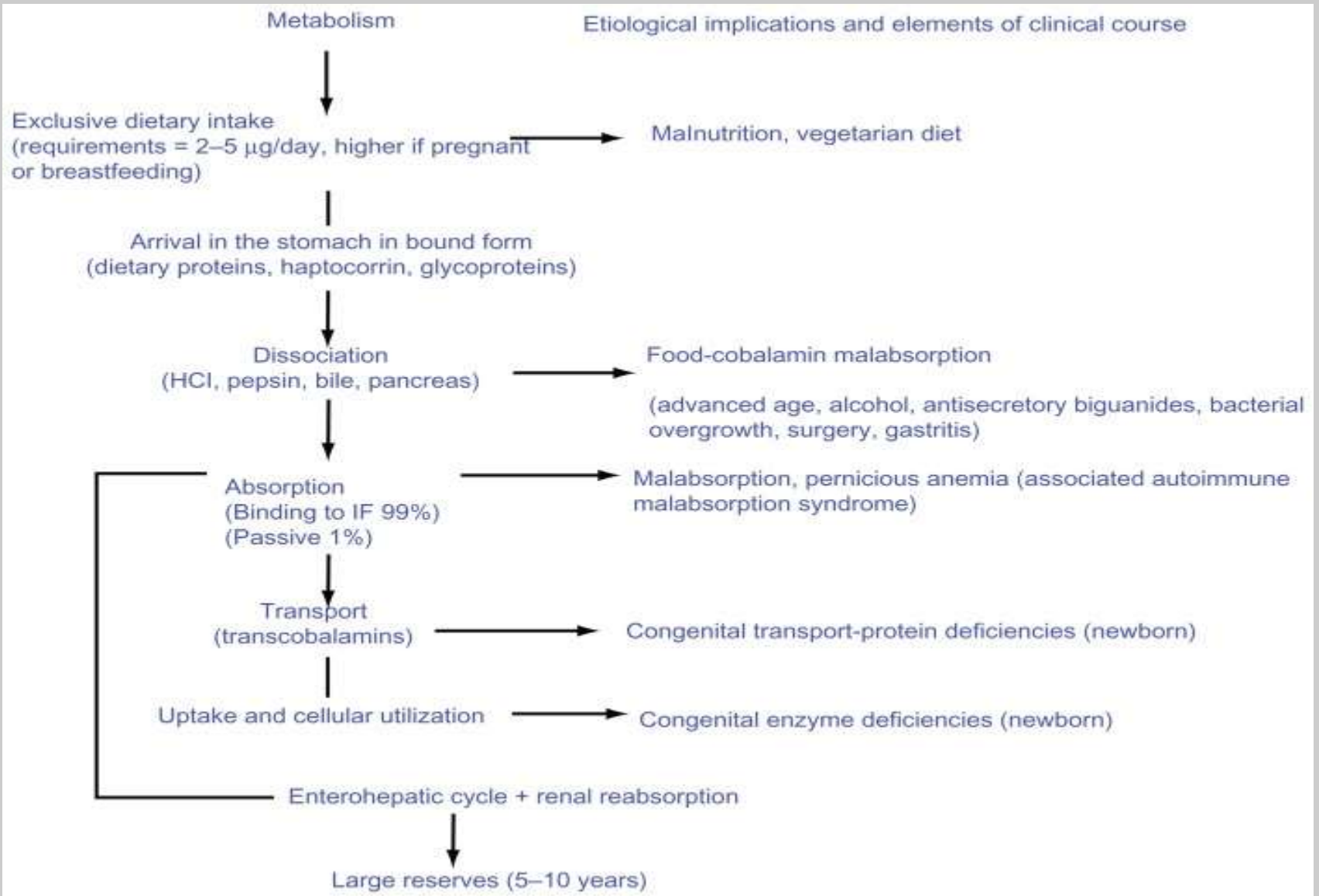
Απορροφάται από το τελικό *τμήμα του ειλεού*
Η βιταμίνη B12 στο στομάχι ενώνεται με μια γλυκοπρωτεΐνη, **ενδογενής παράγοντας, Castle(IF intrinsic factor)**, που παράγεται από τα καλυκοειδή κύτταρα του θόλου του στομάχου.

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 περιχομένου.

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



The Normal Mechanisms and Defects of Absorption of Vitamin B₁₂

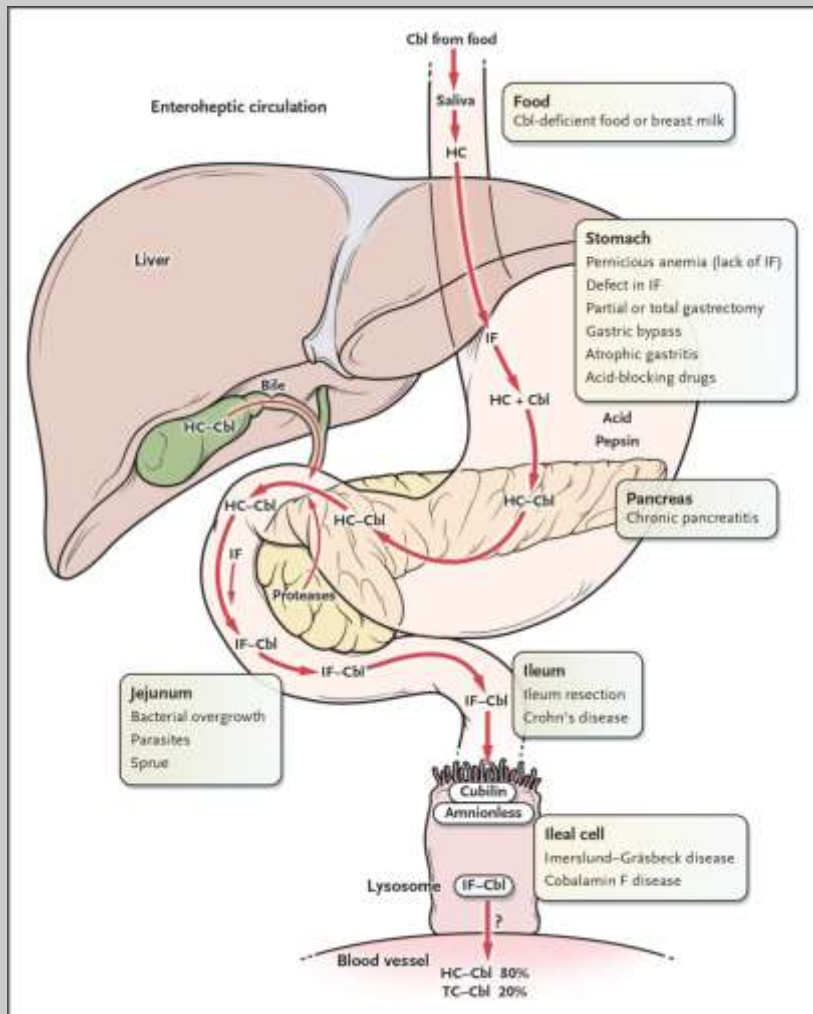


Table 1. Risk Factors for Vitamin B₁₂ Deficiency

Decreased ileal absorption

Crohn disease
Ileal resection
Tapeworm infestation

Decreased intrinsic factor

Atrophic gastritis
Pernicious anemia
Postgastrectomy syndrome (includes Roux-en-Y gastric bypass)

Genetic

Transcobalamin II deficiency

Inadequate intake

Alcohol abuse
Older persons
Vegetarians (includes exclusively breastfed children of vegetarian mothers)

Prolonged medication use

Histamine H₂ blockers
Metformin (Glucophage)
Proton pump inhibitors

Stabler SP. N Engl J Med 2013;368:149-160.



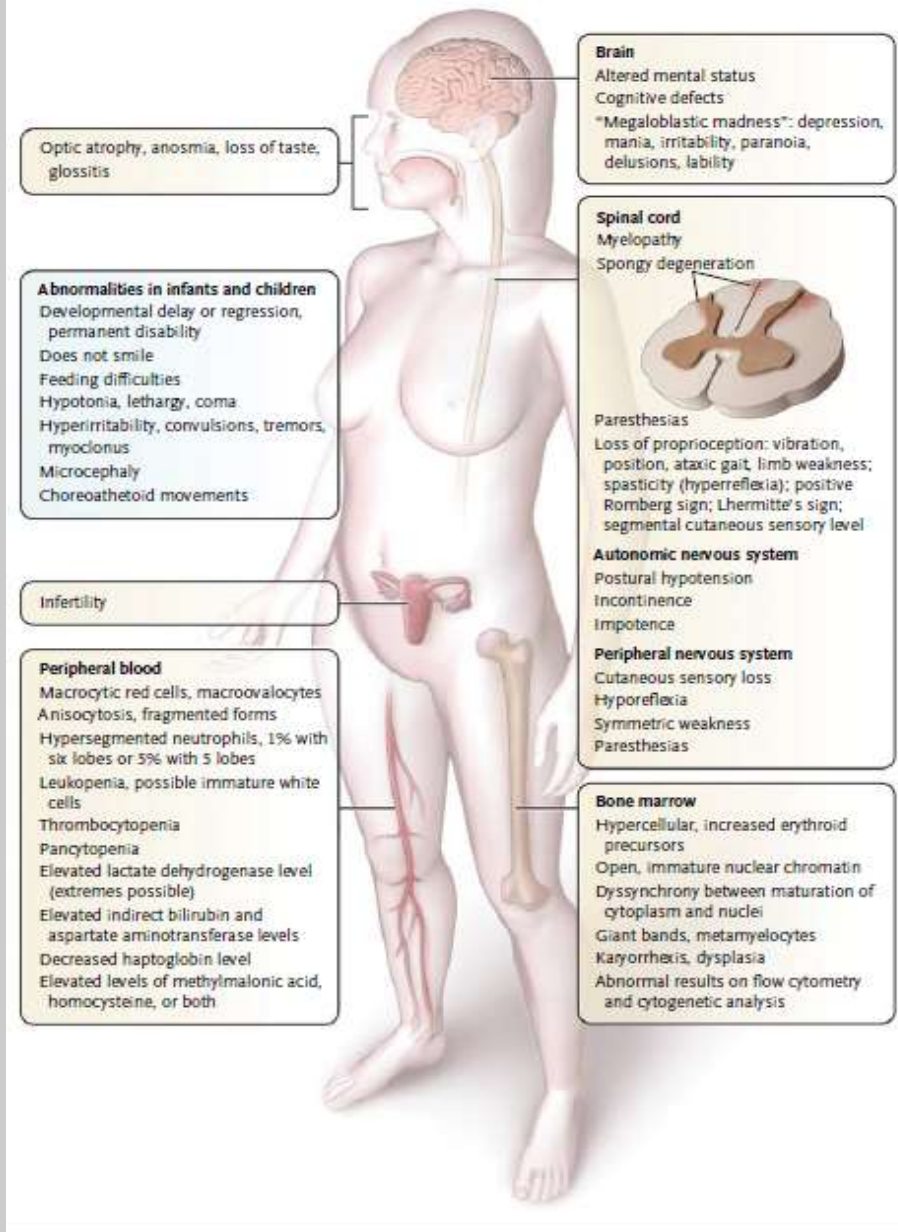


Table 2. Clinical Manifestations of Vitamin B₁₂ Deficiency

Cutaneous

Hyperpigmentation
Vitiligo

Gastrointestinal

Glossitis
Jaundice

Hematologic

Anemia (macrocytic, megaloblastic)
Thrombocytopenia

Neuropsychiatric

Cognitive impairment
Gait abnormalities
Irritability
Peripheral neuropathy
Weakness

ΕΛΛΕΙΨΗ B12

KEY CLINICAL POINTS

VITAMIN B₁₂ DEFICIENCY

- Vitamin B₁₂ deficiency causes reversible megaloblastic anemia, demyelinating neurologic disease, or both.
- Autoimmune gastritis (pernicious anemia) is the most common cause of severe deficiency.
- Methodologic problems may compromise the sensitivity and specificity of current vitamin B₁₂ assays.
- Measurement of methylmalonic acid, homocysteine, or both is used to confirm vitamin B₁₂ deficiency in untreated patients; an elevated level of methylmalonic acid is more sensitive and specific for the diagnosis.
- For patients with pernicious anemia or malabsorption, lifelong vitamin B₁₂ therapy is indicated.
- High-dose oral vitamin B₁₂ tablets (1000 to 2000 µg) taken daily are as effective as intramuscular monthly injections in correcting blood and neurologic abnormalities.

Table 2: Major clinical manifestations of cobalamin deficiency^{2,4,14,15,32,36,37}

System	Manifestation	Comment
Hematological	Macrocytosis; hypersegmentation of the neutrophils; aregenerative macrocytary anemia; medullary megaloblastosis ("blue spinal cord")	Frequent
	Isolated thrombocytopenia and neutropenia; pancytopenia	Rare
	Hemolytic anemia; thrombotic microangiopathy (presence of schistocytes)	Very rare
Neuropsychiatric	Combined sclerosis of the spinal cord	Classic
	Polyneurites (especially sensitive ones); ataxia; Babinski's phenomenon	Frequent
	Cerebellar syndromes affecting the cranial nerves, including optic neuritis, optic atrophy, urinary or fecal incontinence	Rare
	Changes in the higher functions, even dementia, stroke and atherosclerosis (hyperhomocysteinemia); Parkinsonian syndromes; depression	Under study
Digestive	Hunter's glossitis; jaundice; lactate dehydrogenase and bilirubin elevation ("intramedullary destruction")	Classic
	Resistant and recurring mucocutaneous ulcers	Rare
	Abdominal pain; dyspepsia; nausea; vomiting; diarrhea; disturbances in intestinal functioning	Debatable
Gynecological	Atrophy of the vaginal mucosa and chronic vaginal and urinary infections (especially mycosis); hypofertility and repeated miscarriages	Under study
Other	Venous thromboembolic disease; angina (hyperhomocysteinemia)	Under study

Pernicious anaemia presenting as catatonia without signs of anaemia or macrocytosis

S. Jauhar, A. Blackett, P. Srireddy and P. J. McKenna

Summary

Pernicious anaemia can present with psychiatric symptoms before haematological or neurological manifestations appear. We describe a young woman who presented with insidious onset catatonia without evidence of psychosis or depression. Blood count and mean cell volume were normal and neurological findings were equivocal. Low B₁₂ levels and intrinsic factor antibodies were found only by chance when

they were included in a battery of further investigations. B₁₂ replacement was followed by prompt improvement. This case provides an argument for wider screening for B₁₂ deficiency in certain individuals with psychiatric disorders.

Declaration of interest

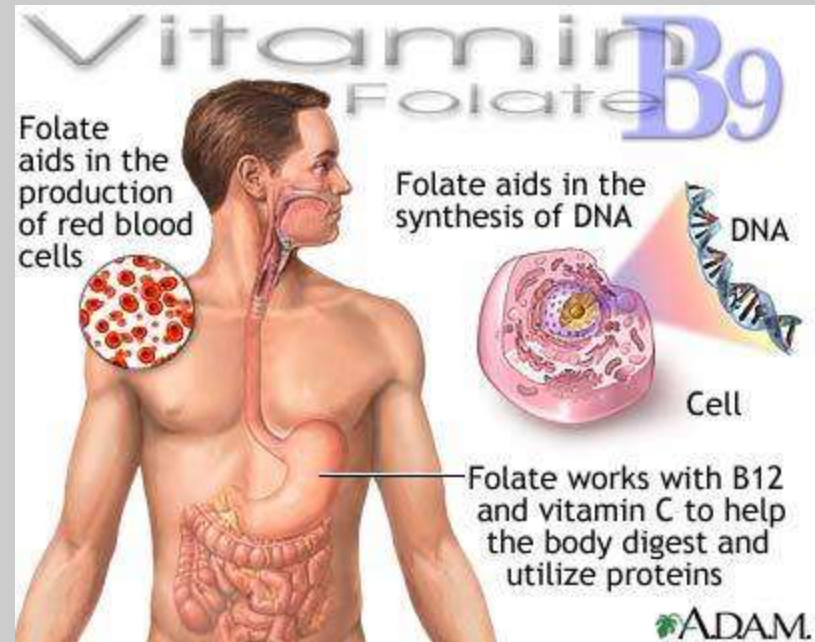
None.

φυλλικό οξύ

Το φυλλικό οξύ περιέχεται :

- πράσινα λαχανικά,
- γαλακτοκομικά προϊόντα ,
- ήπαρ

Απορροφάται από το αρχικό τμήμα της νήστιδας.



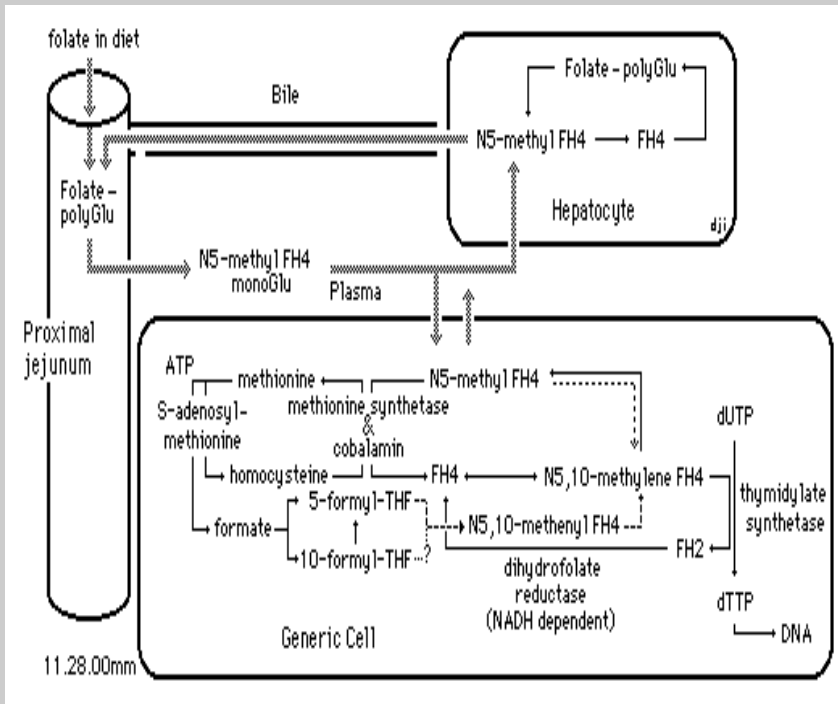
το φυλλικό οξύ βρίσκεται με τη μορφή N5-μέθυλο-τετραυδρο-φυλλικού οξέος

N5-methylo-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



11.28.00mm

Αίτια Ανεπάρκειας Φυλλικού Οξέος

Στερητικές καταστάσεις

- Κακή διατροφή
- Δίαιτα αδυνατίσματος
- Αδυναμία λήψης τροφής

Σύνδρομα δυσαπορρόφησης

- Τροπική sprue
- Κοιλιακή νόσος
- Εκτεταμένη αφαίρεση νήστιδας

Αυξημένες ανάγκες

- Κύηση
- Φλεγμονώδεις νόσοι (φυματίωση, ρευματοειδής αρθρίτις κ.ά.)
- Κακοήθη νεοπλασμάτα
- Αιματολογικά νοσήματα (μεσογειακή αναιμία, μυελοσκλήρυνση)

Άλλα αίτια

- Ηπατική νόσος
- Αλκοολισμός
- Λήψη αντιεπιληπτικών

Table 1. Causes and Treatment of Vitamin B₁₂ Deficiency.

Cause	Treatment	Follow-up
Causes and Treatment of Vitamin B₁₂ Deficiency.		
Severe malabsorption		
Pernicious anemia (autoimmune gastritis)	Intramuscular cyanocobalamin at a dose of 1000 µg administered intramuscularly daily or every other day for 1 wk, then weekly for 4 to 8 wk, and then monthly for life, or oral cyanocobalamin at a daily dose of 1000 to 2000 µg for life*	Administer iron and folate replacement as needed for full hemoglobin response, especially in patients with intestinal disease; perform surveillance for other autoimmune conditions, especially thyroid disease in patients with pernicious anemia; perform upper endoscopy in patients with symptoms of gastric cancer† or iron deficiency
Total or partial gastrectomy	Same as for pernicious anemia	Same as for pernicious anemia
Gastric bypass or other bariatric surgery	Same as for pernicious anemia	Same as for pernicious anemia
Ileal resection or organ reconstructive surgery (ileal conduit diversion and ileocystoplasty)	Same as for pernicious anemia	Same as for pernicious anemia
Inflammatory bowel disease, tropical sprue	Same as for pernicious anemia	Same as for pernicious anemia
Imerslund–Gräsbeck and other syndromes‡	Same as for pernicious anemia	Genetic counseling to detect vitamin B ₁₂ deficiency in family members
Mild malabsorption		
Protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption	Oral cyanocobalamin at a dose of 500 to 1000 µg daily or intramuscular cyanocobalamin at a dose of 1000 µg daily or every other day for 1 wk, then weekly for 4 to 8 wk, and then monthly for life	Perform tests for iron deficiency, anemia of chronic kidney disease, and anemia of chronic inflammation; these conditions coexist frequently in older adults, may limit the response to treatment, and may require further treatment
Mild atrophic gastritis	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption
Use of metformin ¹⁴	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption
Use of drugs that block stomach acid	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption	Same as for protein-bound vitamin B ₁₂ malabsorption
Dietary deficiency		
Adults		
Vegan or vegetarian diet, or diet low in meat and dairy products	Supplements containing >2 µg of vitamin B ₁₂ or foods fortified with vitamin B ₁₂	Perform tests for iron deficiency, which is very common
Infants		
Breast-feeding in infants with vitamin B ₁₂ -deficient mothers ^{15,16}	Intramuscular cyanocobalamin at a dose of 250 to 1000 µg daily, then weekly until patient recovers; treatment of mother to enrich breast milk; oral supplementation with 1 to 2 µg of vitamin B ₁₂ daily or vitamin B ₁₂ -enriched formula or food	Confirm metabolic response in infants or refer parents to genetics specialist for evaluation; provide nutritional counseling for mothers
Children		
Diseases similar to those causing malabsorption in adults	100 µg of intramuscular vitamin B ₁₂ monthly or high-dose oral vitamin B ₁₂ daily in younger children; treatment as per adults in older children	Confirm pernicious anemia or congenital malabsorption
Recreational or occupational abuse of nitrous oxide§	Intramuscular cyanocobalamin at a dose of 1000 µg administered on the same schedule as that for pernicious anemia above and for life if underlying pernicious anemia is present	Evaluate for vitamin B ₁₂ malabsorption; provide addiction counseling
Nitrous oxide anesthesia in occult pernicious anemia ¹⁷		

* Intramuscular hydroxocobalamin can be substituted for intramuscular cyanocobalamin, but document the long-term response if it is administered at 3-month intervals.

† Experts are not in agreement about the necessity or frequency of routine upper endoscopy in patients with pernicious anemia. However, symptoms suggestive of gastric carcinoma, unexplained iron deficiency, and proven gastrointestinal blood loss should prompt a full investigation.

‡ Congenital malabsorption of vitamin B₁₂ results from mutations of the ileal cubam receptor, cubilin, or amnionless (as in the Imerslund–Gräsbeck syndrome) and from mutations in gastric intrinsic factor. These syndromes are usually manifested in infancy and early childhood, although studies have shown a delay in onset even into adolescence.¹⁸

§ Nitrous oxide inactivates the vitamin B₁₂-dependent enzyme methionine synthase and causes formation of vitamin B₁₂ analogues and gradual tissue depletion of vitamin B₁₂.



Θεραπεία

- Αιτιολογική - Φαρμακευτική
- Στη νόσο Biermer
1000μg (υδροξυκοβαλαμίνης ή κυανοκοβαλαμίνης)
για 7-10 ημέρες
και στη συνέχεια
μία ένεση ανά 1-2 μήνες δια βίου
- Hydroxocobalamin:
IDROXOCOVALAMINA inj.sol. (im) 1 mg/2 NEOCYTAMEN inj.sol.
(im.os.iv) 1 mg/2.5 ml
- Η κυανοκοβαλαμίνη έχει κάπως μικρότερο χρόνο δράσης, είναι όμως σε κλινικό επίπεδο εξίσου αποτελεσματική με την υδροξυκοβαλαμίνη.

Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency: a systematic review of randomized controlled trials*

Christopher C Butler¹, Josep Vidal-Alaball³,
Rebecca Cannings-John¹, Andrew McCaddon¹, Kerenza Hood¹,
Alexandra Papaioannou⁴, Ian McDowell² and Andrew Goringe⁵

Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, McDowell I and Goringe A. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Family Practice* 2006; **23**: 279–285.

Background. Vitamin B₁₂ deficiency is common, increasing with age. Most people are treated in primary care with intramuscular vitamin B₁₂. Several studies have reported equal efficacy of oral administration of vitamin B₁₂.

Objectives. We set out to identify randomized controlled trial (RCT) evidence for the effectiveness of oral versus intramuscular vitamin B₁₂ to treat vitamin B₁₂ deficiency.

Methods. We conducted a systematic review searching databases for relevant RCTs. Outcomes included levels of serum vitamin B₁₂, total serum homocysteine and methylmalonic acid, haemoglobin and signs and symptoms of vitamin B₁₂ deficiency.

Results. Two RCTs comparing oral with intramuscular administration of vitamin B₁₂ met our inclusion criteria. The trials recruited a total of 108 participants and followed up 93 of these from 90 days to 4 months. In one of the studies, mean serum vitamin B₁₂ levels were significantly higher in the oral (643 ± 328 pg/ml; *n* = 18) compared with the intramuscular group (306 ± 118 pg/ml; *n* = 15) at 2 months (*P* < 0.001) and 4 months (1005 ± 595 versus 325 ± 165 pg/ml; *P* < 0.0005) and both groups had neurological responses. In the other study, serum vitamin B₁₂ levels increased significantly in those receiving oral vitamin B₁₂ and intramuscular vitamin B₁₂ (*P* < 0.001).

Conclusions. The evidence derived from these limited studies suggests that 2000 µg doses of oral vitamin B₁₂ daily and 1000 µg doses initially daily and thereafter weekly and then monthly may be as effective as intramuscular administration in obtaining short-term haematological and neurological responses in vitamin B₁₂-deficient patients.

Keywords. Cobalamin, cyanocobalamin, hydroxocobalamin, pernicious anaemia, vitamin B₁₂.

Έλεγχος αποτελεσματικότητας της Θεραπείας

1. ↑ ΔΕΚ . Εμφάνιση δικτυοερυθροκυτταρικής κρίσης
2. ↑ Πολυμορφοπυρήνων σε 1 εβδομάδα
3. ↑ Αιμοπεταλίων «
4. ↑ Hb και έπανοδο της φυσιολογικής μορφολογίας της ερυθράς σειράς
2 ημέρες στο μυελό
2 εβδομάδες στη περιφέρεια
5. ↑ λευκοκυττάρων (τελευταία)

Μετά τη χορήγηση B12/φυλλικού → **μεγάλη** ↓↓ K⁺ λόγω αυξημένης ανάγκης ερυθροκυττάρων → υποκαλιαιμία

ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ

- **Αντενδείξεις:** Μεγαλοβλαστικές αναιμίες από έλλειψη βιταμίνης B12 ή αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. Να μη χορηγείται στην αναιμία των νεοπλασιών διότι ενδέχεται να ευνοήσει την ανάπτυξη του όγκου.
Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σπανίως αλλεργικές αντιδράσεις.
Αλληλεπιδράσεις: Τα αντισυλληπτικά, ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος (τριμεθοπρίμη, μεθοτρεξάτη, κλπ.) και φαινυτοΐνη μπορεί να προκαλέσουν ένδεια φυλλικού ή να παρεμποδίσουν τον μεταβολισμό του. Το φυλλικό οξύ μπορεί να ελαττώσει τη δράση των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος καθώς και τη στάθμη της φαινυτοΐνης στο αίμα.
Προσοχή στη χορήγηση: Σε επιληπτικά άτομα που λαμβάνουν φαινυτοΐνη κίνδυνος επανεμφάνισης σπασμών.
Δοσολογία: Σε μεγαλοβλαστική αναιμία 5 mg την ημέρα για 2 εβδομάδες.
Δόση συντήρησης 0.5-1 mg την ημέρα ή 5 mg εφάπαξ εβδομαδιαίως.
Προφυλακτικώς 0.5-1 mg την ημέρα. Παιδιά έως 0.3 mg την ημέρα και βρέφη 0.1 mg.
FILICINE: tab 5 mg x 30, 312

Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification^{1,2,3,4}

Martha Savaria Morris, Paul F Jacques, Irwin H Rosenberg, and Jacob Selhub

Abstract

Background— Historic reports on the treatment of pernicious anemia with folic acid suggest that high-level folic acid fortification delays the diagnosis of or exacerbates the effects of vitamin B-12 deficiency, which affects many seniors. This idea is controversial, however, because observational data are few and inconclusive. Furthermore, experimental investigation is unethical.

Objective— We examined the relations between serum folate and vitamin B-12 status relative to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment (ie, Digit Symbol-Coding score <34) in senior participants in the 1999–2002 US National Health and Nutrition Examination Survey.

Design— The subjects had normal serum creatinine concentrations and reported no history of stroke, alcoholism, recent anemia therapy, or diseases of the liver, thyroid, or coronary arteries ($n = 1459$). We defined low vitamin B-12 status as a serum vitamin B-12 concentration <148 pmol/L or a serum methylmalonic acid concentration >210 nmol/L—the maximum of the reference range for serum vitamin B-12—replete participants with normal creatinine.

Results— After control for demographic characteristics, cancer, smoking, alcohol intake, serum ferritin, and serum creatinine, low versus normal vitamin B-12 status was associated with anemia [odds ratio (OR): 2.7; 95% CI: 1.7, 4.2], macrocytosis (OR: 1.8; 95% CI: 1.01, 3.3), and cognitive impairment (OR: 2.5; 95% CI: 1.6, 3.8). In the group with a low vitamin B-12 status, serum folate ≤ 59 nmol/L (80th percentile), as opposed to > 59 nmol/L, was associated with anemia (OR: 3.1; 95% CI: 1.5, 6.6) and cognitive impairment (OR: 2.6; 95% CI: 1.1, 6.1). In the normal vitamin B-12 group, ORs relating high versus normal serum folate to these outcomes were <1.0 ($P_{\text{interaction}} < 0.05$), but significantly <1.0 only for cognitive impairment (0.4; 95% CI: 0.2, 0.9).

Conclusion— In seniors with low vitamin B-12 status, high serum folate was associated with anemia and cognitive impairment. When vitamin B-12 status was normal, however, high serum folate was associated with protection against cognitive impairment.

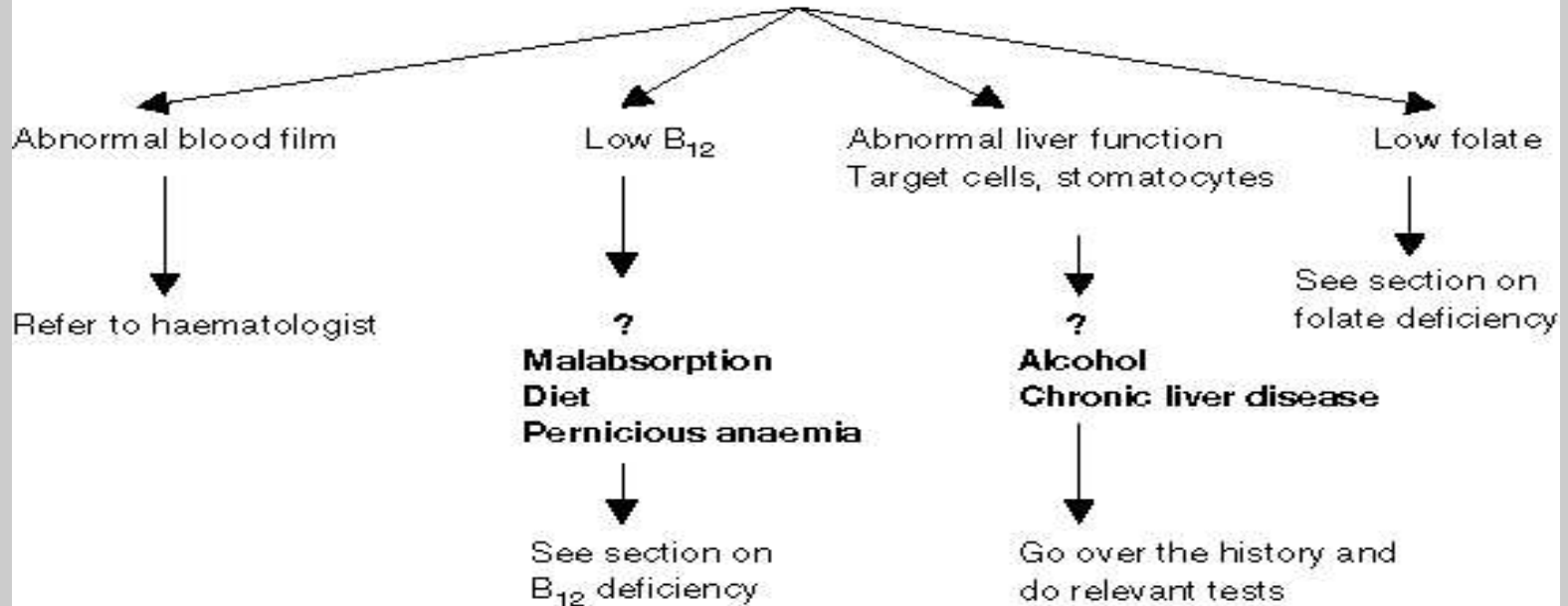
INVESTIGATING MACROCYTIC ANAEMIA

?

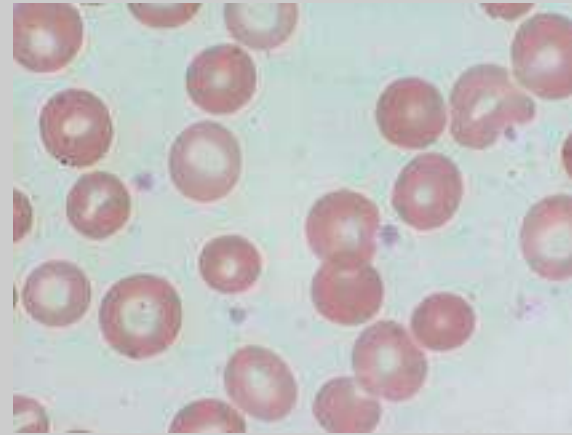
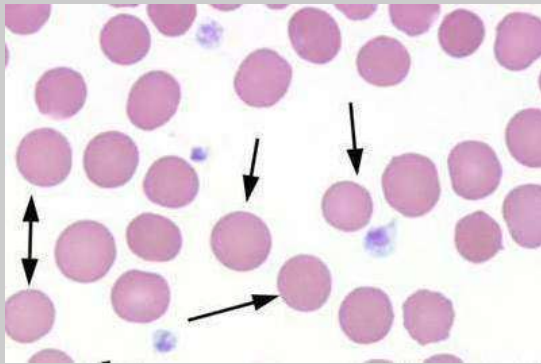
Diet, alcohol, liver disease, drugs,
hypothyroid, family history of pernicious anaemia,
previous abdominal surgery



Blood film
Serum vitamin B₁₂, folate,
Liver and thyroid function



NORMOKYTTAPIKIH ANAIMIA



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΜΙΑΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ : (βλέπε σχετικό κεφάλαιο)

ΑΝΑΙΜΙΑ ΟΡΘΟΧΡΟΜΗ/ΟΡΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ή ΟΡΘΟΧΡΟΜΗ/ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΚ



Αν τα ΔΕΚ είναι κάτω από 100.000/μl
(μη αναγεννητική αναιμία) =
Αναιμία "**ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ**" αιτιολογίας :
(αποκλεισμός αρχικά των αιτίων που δεν
απαγούν μυελόγραμμα).

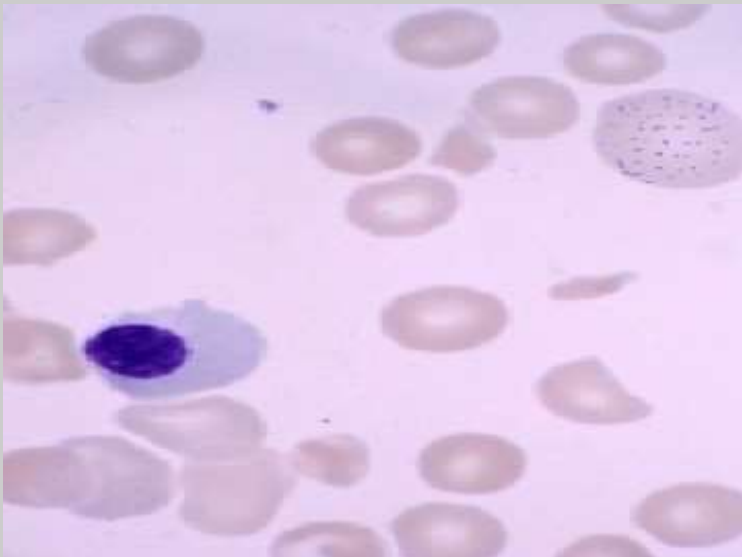
Αν τα ΔΕΚ είναι πάνω από 100.000/μl
(αναγεννητική αναιμία) =
Αναιμία "**ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ**" αιτιολογίας :

- Αυξημένη αιμόλυση
- Μεγάλη αιμορραγία
- "Κεντρική" αναιμία σε φάση αποκατάστασης



ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΔΕΚ

- ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ
(ΔΕΚ% * Hb)/Hb αναμενόμενη
- ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΩΡΗ ΕΞΟΔΟ
Hb 10-11 g/dl 1,5



INVESTIGATING NORMOCYTIC ANAEMIA

?

Anaemia of chronic disease
Haemolytic anaemia
Bone marrow disease (leukaemia, metastases)

Blood film

Normal

Spherocytes

Abnormal
red or white cells or
platelet shapes

? **Anaemia of chronic disease**

? **Haemolysis**

? **Neoplastic**
*? Needs bone marrow
examination*

Erythrocyte sedimentation rate

Reticulocyte count
Bilirubin, urinary urobilinogen,
Haptoglobin, G6PD,
Direct antiglobulin test

Raised

?

Investigate for anaemia of
chronic disease

Refer to haematologist

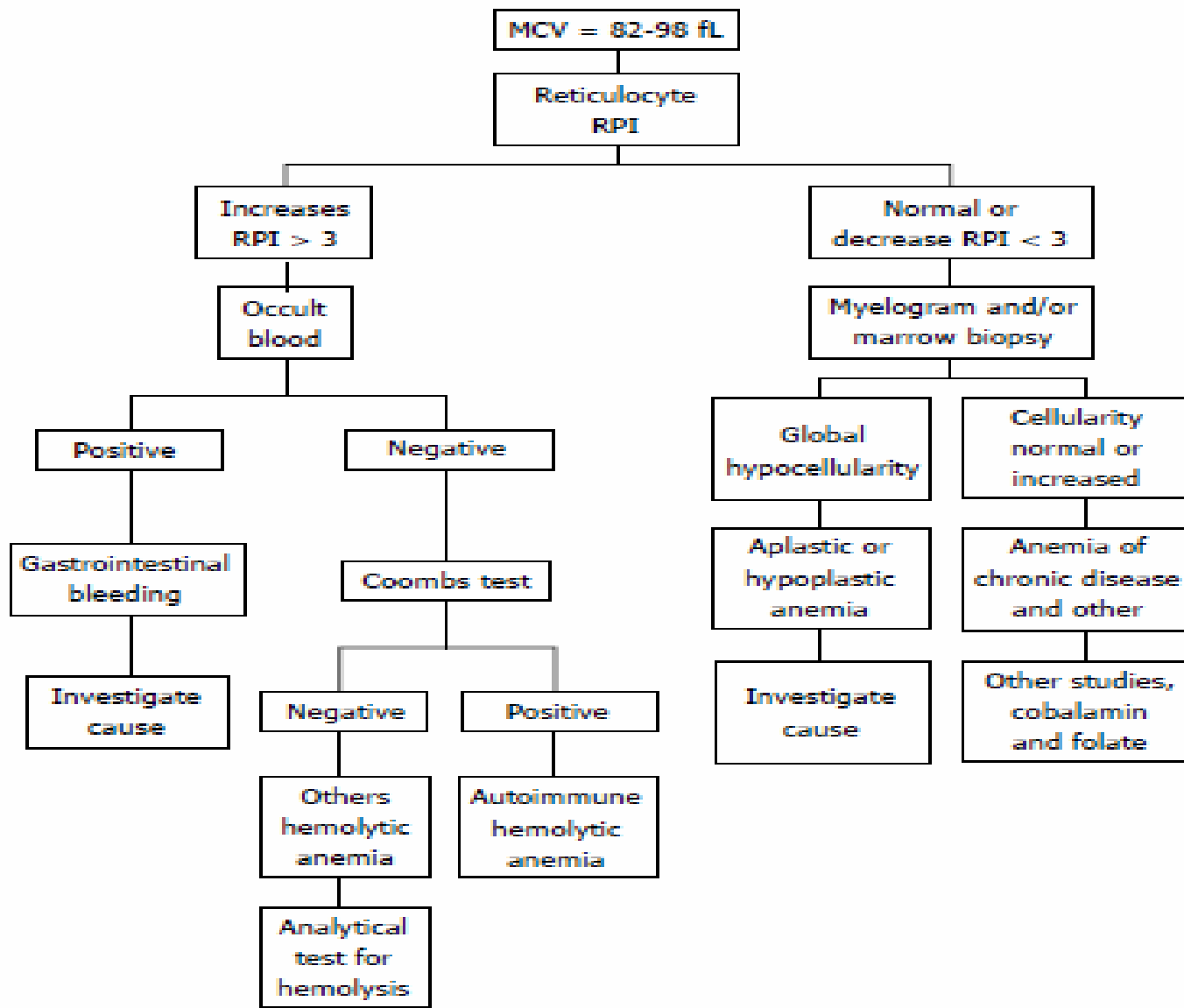


Figure 2 Evaluation of normocytic anemia. RPI: Reticulocytes production index.

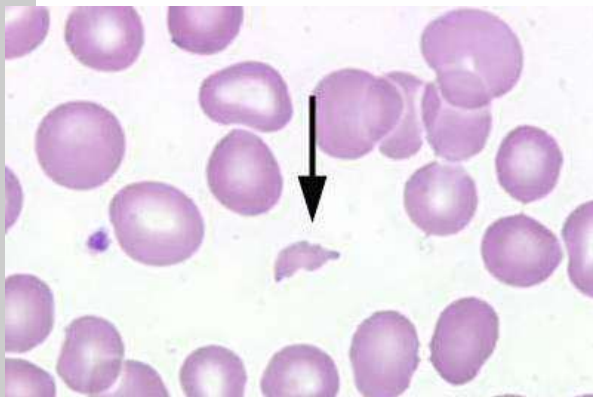
ΑΙΜΟΛΥΣΗ???

- ΔΕΚ↑
- LDH↑
- ΑΠΤΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ↓ (πρωτεΐνη οξείας φάσης)
- αιμοσιδηρίνη στα ούρα
- ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ

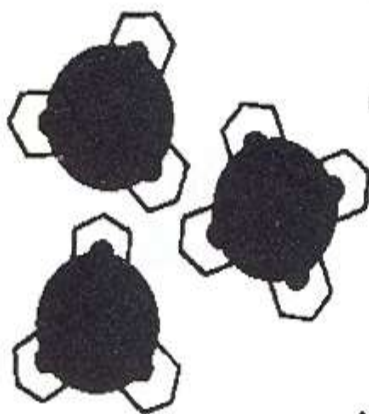
ΑΙΜΟΛΥΣΗ

Table 2. Differentiating Intravascular From Extravascular Hemolysis

Test	Hemolytic anemias		
	All types	Intravascular	Extravascular
Reticulocyte count	Increased	Increased	Increased
Lactate dehydrogenase	Increased	Increased	Increased
Indirect bilirubin	Increased or normal	Increased	Increased or normal
Haptoglobin	Decreased	Decreased	Decreased
Urinary hemosiderin	Present or absent	Present	Absent

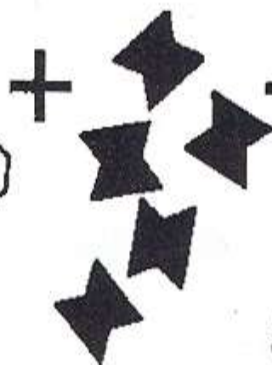


ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΜΕΝΑ
ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

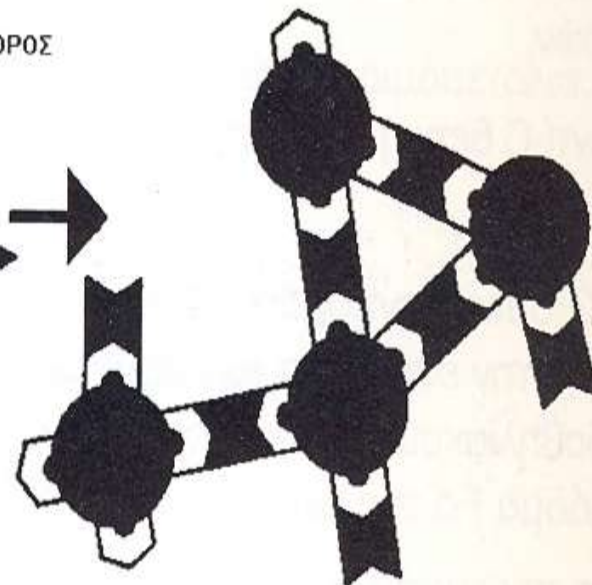


ΑΤΕΛΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ
ΑΝΤΙΣΦΑΙΡΙΝΙΚΟΣ ΟΡΟΣ
(ορός Coombs)



ΑΝΤΙΣΦΑΙΡΙΝΙΚΑ
ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ



ΘΕΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΥΓΚΟΛΗΣΗΣ

Σχηματική παράσταση
της άμεσης
δοκιμασίας Coombs

Πίνακας 3. Νοσήματα που συνδέονται με AAA.

I. Κολλαγονώσεις	IV. Άλλα νοσήματα
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Μυελοσκλήρυνση με μυελοειδή μεταπλασία
Σκληρόδερμα	Ελκώδης κολίτιδα
Οζώδης πολυαρτηρίτιδα	Μεγαλοβλαστική αναιμία
Σύνδρομο Sjögren's	Νοσήματα θυροειδούς
II. Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα	Κύστεις των ωοθηκών
Μακροσφαιριναιμία	Νόσος Kawasaki
Νόσος του Hodgkin	Σύνδρομο Evan's
Πολλαπλούν μυέλωμα	AIDS
Σπογγώδης μυκητίαση	Σύνδρομο Guillain Barr
III. Άλλες κακοήθειες	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
Οξεία λευχαιμία	
Θύμωμα	
Καρκίνος: Νεφρών, Εντέρου, Πνεύμονας, Ωοθηκών	

Πίνακας 1. Αίτια των κληρονομικών ΑΑ.

- A. Διαταραχές της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων
 - α. Οικογενής σφαιροκυττάρωση
 - β. Κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση
 - γ. Κληρονομική πυροποικιλοκυττάρωση
 - δ. Κληρονομική αιμολυτική ωοκυττάρωση
 - ε. Ακανθοκυττάρωση
 - στ. Κληρονομική στοματοκυττάρωση

- B. Ενζυμοπάθειες (αιμολυτικές αναιμίες λόγω βλάβης του μεταβολισμού)
 - α. Ανεπάρκεια G-6PD
 - β. Ανεπάρκεια πυροσταφυλικής κινάσης (PK)
 - γ. Ανεπάρκεια πυριμιδίνο-5-νουκλεοτιδάσης
 - δ. Ανεπάρκεια άλλων ενζύμων

- Γ. Αιμοσφαιρινοπάθειες
 - α. Μεσογειακή αναιμία
 - β. Δρεπανοκυτταρική αναιμία
 - γ. Άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες

Πίνακας 2. Επίκτητες ΑΑ.

- A. Αυτοάνοσες Αιμολυτικές Αναιμίες (ανοσολογικές διαταραχές)
 - α. Αυτοάνοση ΑΑ θερμού τύπου
 - α1. Ιδιοπαθής
 - α2. Δευτεροπαθής
 - Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (NHL-ΧΛΛ)
 - Νοσήματα του συνδετικού ιστού
 - Φάρμακα
 - Άλλες καταστάσεις
 - β. Αυτοάνοση ΑΑ ψυχρού τύπου
 - β1. Ιδιοπαθής
 - β2. Δευτεροπαθής
 - Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
 - Λοιμώξεις
 - Άλλες καταστάσεις
 - β3. Παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (ψυχρού τύπου)
 - γ. Διαταραχές μεμβράνης (ανωμαλία των αρχέγονων κυττάρων)
Νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία
 - δ. Μικροαγγειοπαθητικές Αιμολυτικές Αναιμίες (μηχανικές διαταραχές)
 - δ1. Κακοήθεις όγκοι
 - δ2. Κακοήθης υπέρταση
 - δ3. Στένωση αορτής
 - δ4. Προσθετικές βαλβίδες
 - δ5. Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
 - δ6. Ιδιοπαθής θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
 - δ7. Αιμοσφαιρινουρία μετά από πορεία
 - ε. Λοιμώξεις
 - ε1. Ενδοτοξίνες των βακτηριδιακών λοιμώξεων
 - ε2. Παρασιτικές λοιμώξεις
 - Bartonella bacilliformis*
 - Plasmodium* (Malaria)

Πίνακας 4. Φάρμακα που προκαλούν αιμολυτική αναιμία.

I. Τύπου Απτίνης

Πενικιλίνη

Κεφαλοθίνη

Κεφαλοριδίνη

Αμπικιλίνη

Μεθυκιλλίνη

Καρμπενικιλίνη

II. Τύπου αυτοαντισωμάτων

Μεφαιναμικό οξύ

L-Ντόπα

Προκαΐναμίδη

Ιβουπροφαίνη

Διπλοφενάκη

Θειοριδοζίνη

III. Τύπου ανοσοσυμπλεγμάτων

Στιμποφαίνη

Κινίνη

Φαινακετίνη

Υδροχλωροθειαζίδη

Ριφαμπικίνη

ρ-αμινο-σαλικυλικό οξύ

Χλωροπρομαζίνη

Πυραμιδόνη

Διπυρόνη

Μελφαλάνη

Ινσουλίνη

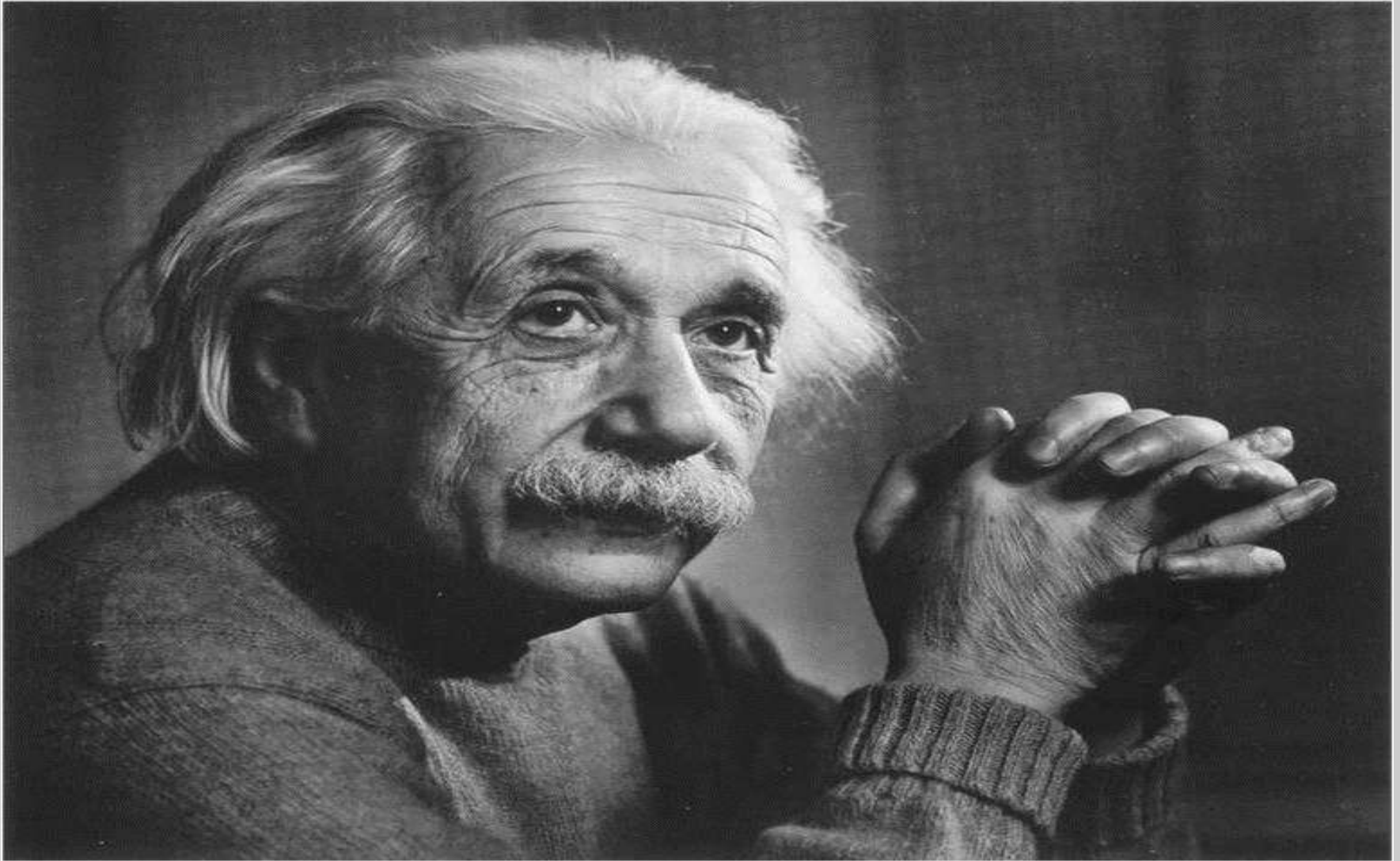
Τετρακυκλίνη

Ακεταμινοφαίνη

Προβενεσίδη

Σουλφονουλουρία

Κεφαλοσπορίνη

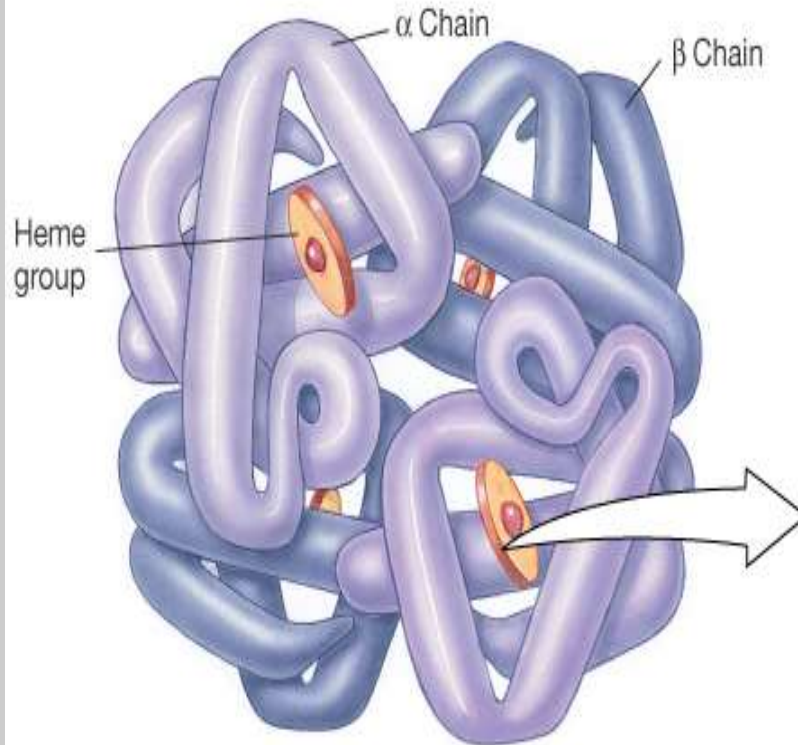


"Everything should be made as simple as possible, but not simpler."

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

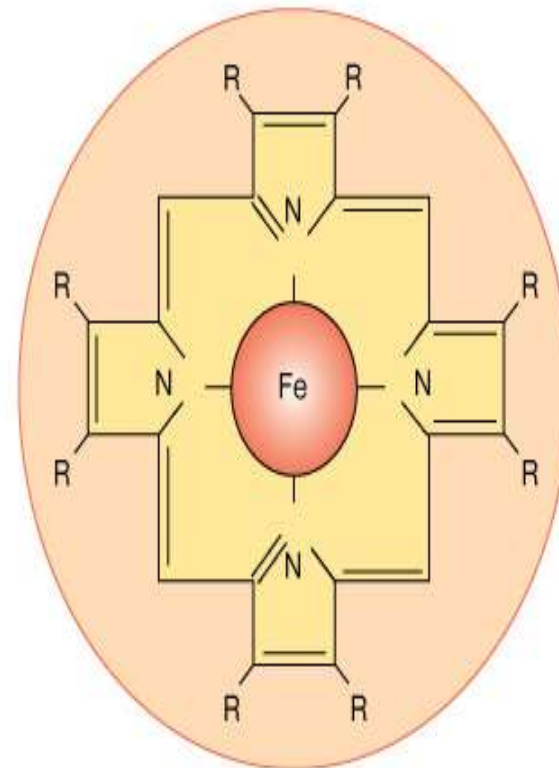
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

(a) A hemoglobin molecule is composed of four protein globin chains, each centered around a heme group.



In most adult hemoglobin, there are two alpha chains and two beta chains as shown.

(b) Each heme group consists of a porphyrin ring with an iron atom in the center.



R = additional C, H, O groups

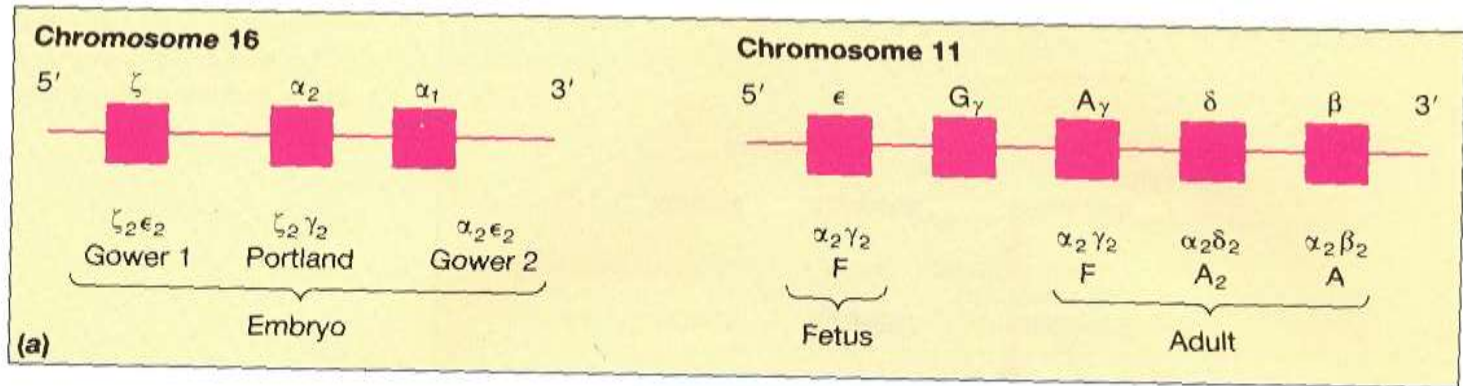
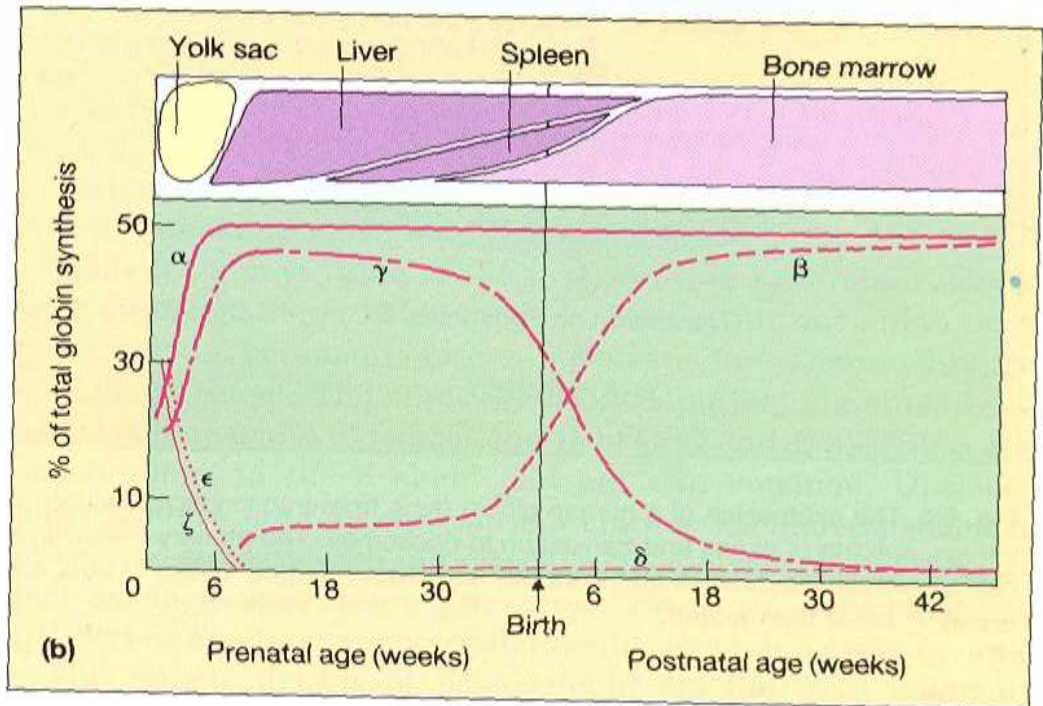


Fig. 6.1 (a) The globin gene clusters on chromosomes 16 and 11. In embryonic, foetal and adult life different genes are activated or suppressed. The different globin chains are synthesized independently and then combine with each other to produce the different haemoglobins. The γ gene may have two sequences, differing by whether there is a glutamic acid or alanine residue at position 136 (G_γ or A_γ , respectively). (b) Synthesis of individual globin chains in prenatal and postnatal life.

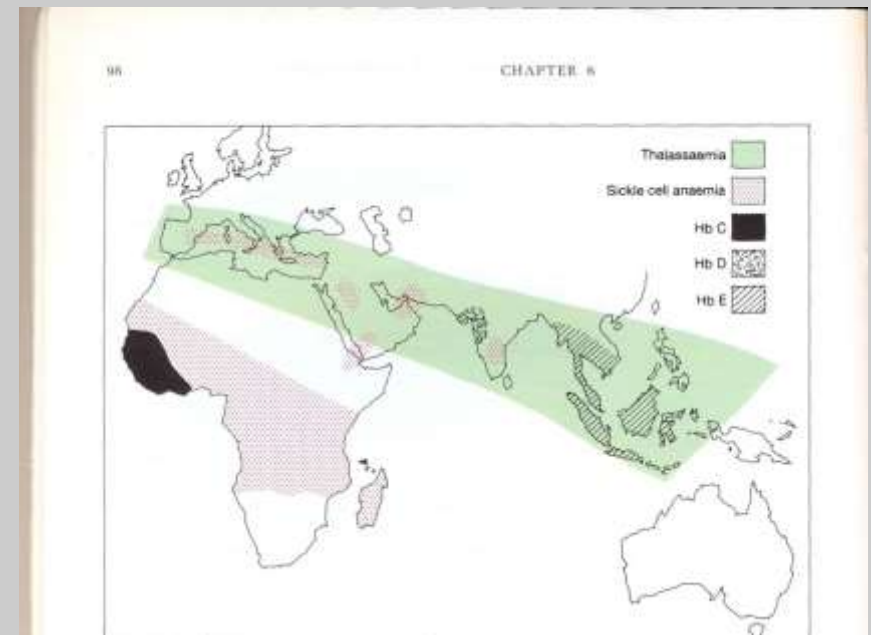
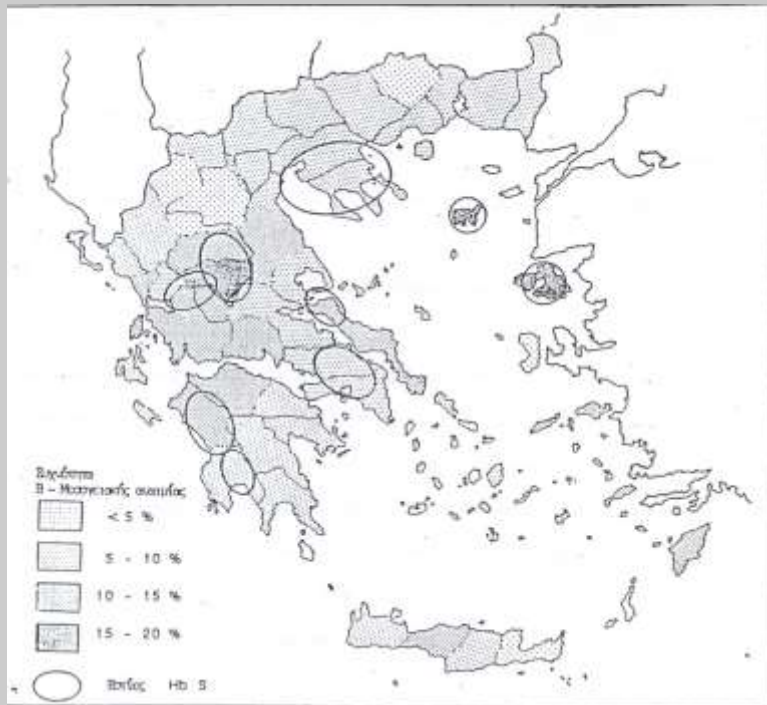


Hemoglobin type	Designation	Amount %	
		Birth	> 1 year
Fetal	Hgb F (alpha2 gamma2)	60-85	0-2
Adult (major)	Hgb A (alpha2 beta2)	15-40	96-98
Adult (minor)	Hgb A2 (alpha2 delta2)	1	1-3

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

- Απώλεια γονιδίων
- Σύντηξη γονιδίων
- Απώλεια μερικών μόνων νουκλεοτιδίων
- Απώλεια ενός νουκλεοτιδίου
- Προσθήκη νουκλεοτιδίων
- Μεταλλάξεις

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ



διαταραχές αλυσίδων α-σφαιρίνης

α-θαλασσαιμίες

Νόσος HbH

Έμβρυικός ύδρωπας α-θαλασσαιμίας
(= εμβρυικός ύδρωπας HB Bart)

διαταραχές αλυσίδων β-σφαιρίνης

δρεπανοκυτταρικές διαταραχές

δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbSS)

HbS/β-θαλασσαιμία

Νόσος HbSC

Νόσος HbSD

άλλες σπάνιες δρεπανώσεις

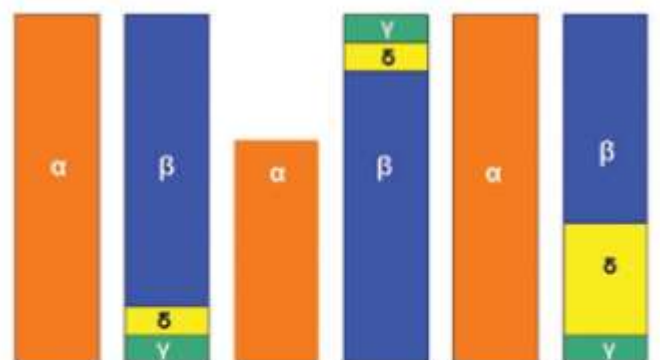
β-θαλασσαιμίες

μείζονα β-θαλασσαιμία

ενδιάμεση β-θαλασσαιμία

HbE/β-θαλασσαιμία

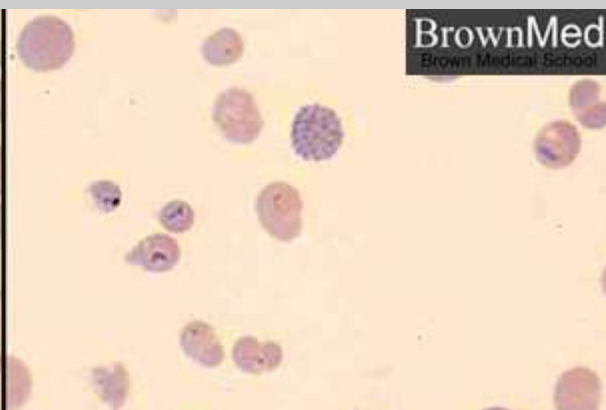
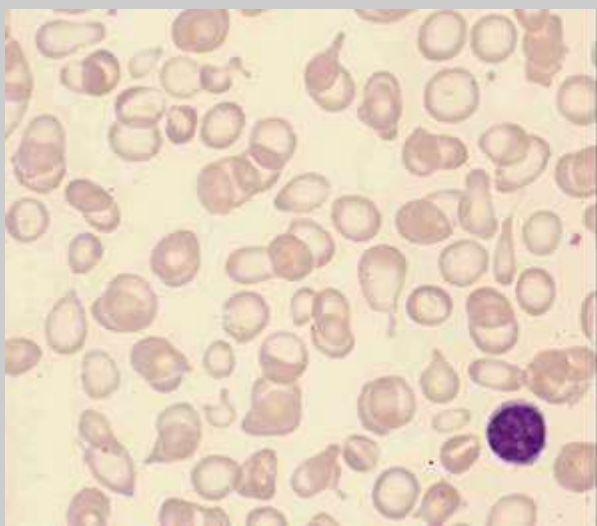
άλλες σπάνιες θαλασσαιμίες

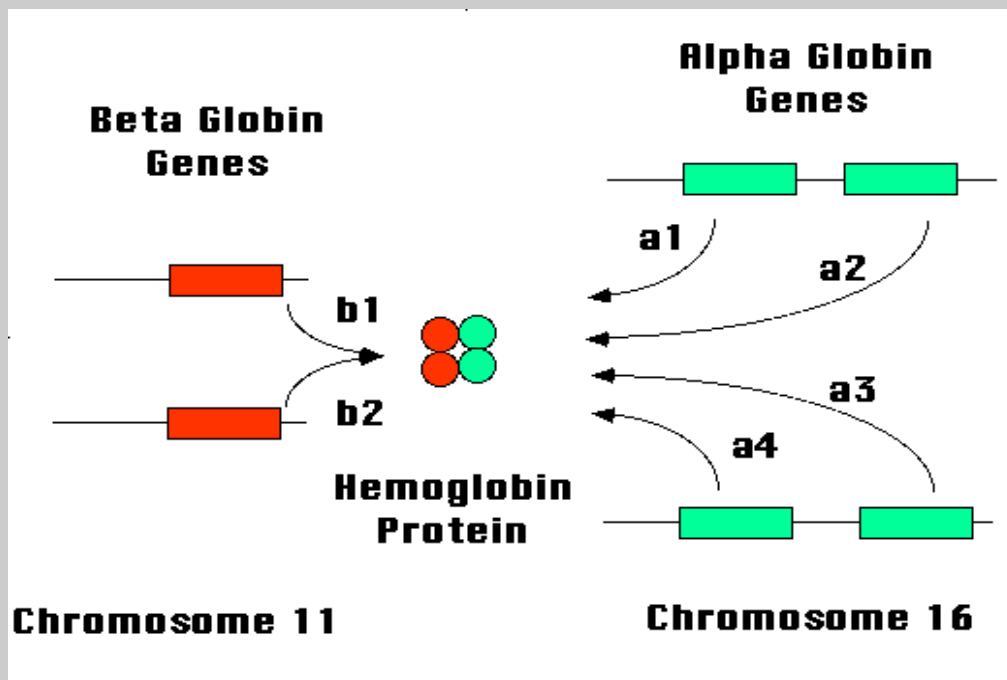


NORMAL-ADULT
HbA = $\alpha_2\beta_2$ (97%)
HbA₂ = $\alpha_2\beta_2$ (2.5%)
HbF = $\alpha_2\gamma_2$ (0.5%)
The α -globin chains
in balance with
non- α -globin chains

α-Thalassaemia:
Reduced α -globin
chains

β-Thalassaemia:
Reduced β -globin and
increased HbA₂
(3.5-6%)





- Υπολογίζεται ότι 7% του παγκοσμίου πληθυσμού είναι φορείς ενός παθολογικού γονιδίου αιμοσφαιρίνης
- Μεταξύ 300.000-500.000 είναι τα παιδιά που γεννιούνται ετησίως με μια σοβαρή αιμοσφαιρινοπάθεια
- Περίπου 80% των προσβεβλημένων παιδιών γεννιούνται σε χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος
- Περίπου 70% γεννιούνται με δρεπανοκυτταρική νόσο και τα υπόλοιπα με θαλασσαιμία

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Table 6.2 Classification of thalassaemia.

(a) Clinical.

Hydrops foetalis

Four gene deletion α -thalassaemia

Thalassaemia major

Transfusion dependent, homozygous

β^0 -thalassaemia or other combinations of β -thalassaemia trait

Thalassaemia intermedia

See Table 6.6

Thalassaemia minor

β^0 -thalassaemia trait

β^+ -thalassaemia trait

Hereditary persistence of foetal haemoglobin

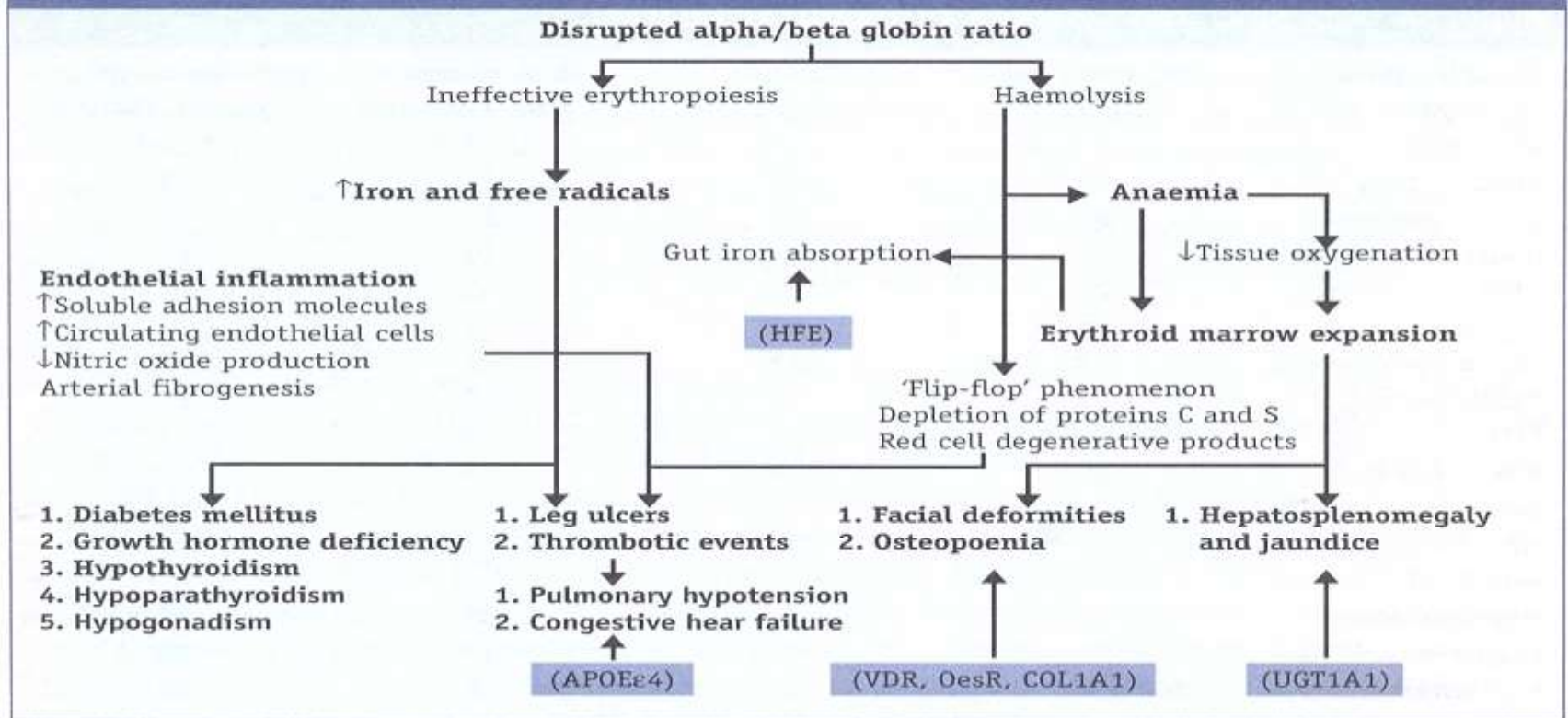
$\delta\beta$ -thalassaemia trait

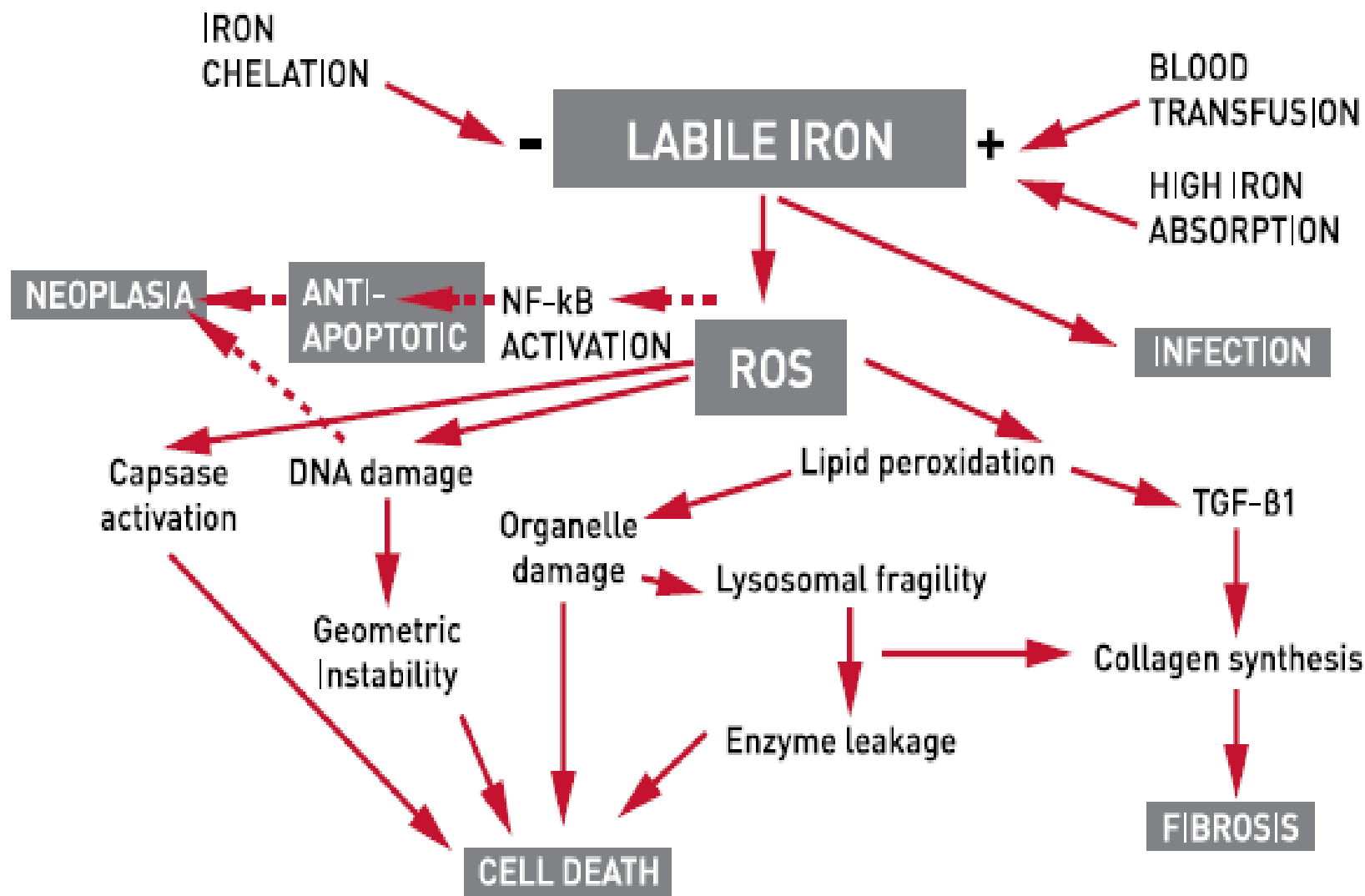
α^0 -thalassaemia trait

α^+ -thalassaemia trait

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Figure 2: Pathophysiological sequelae of untreated thalassaemia and corresponding clinical manifestations





Summary of what eventually happens in untreated thalassaemia major

Organs eventually affected by insufficient transfusion

■ **Facial deformity***
(hypertrophy of upper maxillary bones)

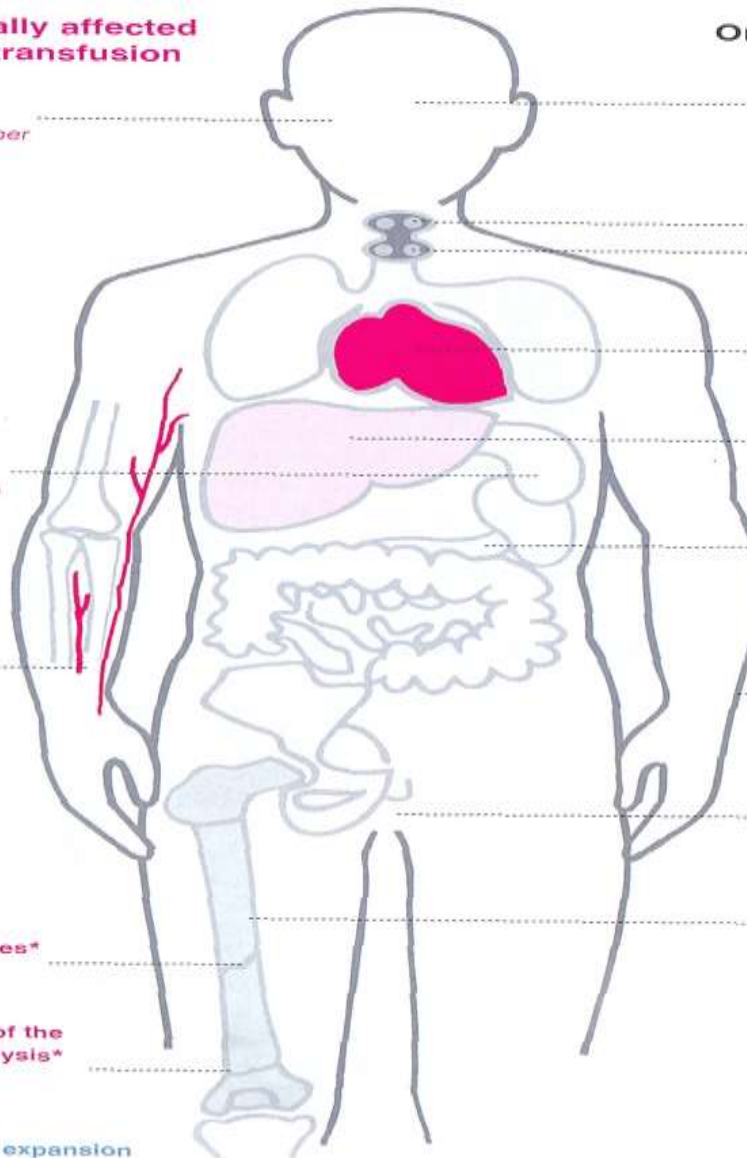
■ **Hypersplenism**
(thrombocytopenia etc.)

■ **Blood** (anaemia)

■ **Pathological fractures***

■ **Premature closure of the lower femoral epiphysis***

* Due to bone marrow expansion



Organs eventually affected by insufficient chelation

■ **Pituitary gland**
(affects growth, sex organs, adrenal glands, thyroid)

■ **Thyroid gland** (rare)

■ **Parathyroid glands**
(hypoparathyroidism leading to hypocalcaemia)

■ **Heart**
(cardiac failure; most important organ affected)

■ **Liver** (hepatomegaly)

■ **Pancreas** (diabetes; rare)

■ **Skin pigmentation**
(slate-grey discoloration of the nail-beds, elbow, knee and ankle joints)

■ **Genitals**
(difficulty in development or function)

■ **Bone and joint pain, osteoporosis**
(related hypoparathyroidism)

(From poster by Ciba-Geigy)

Η ΚΑΡΔΙΑ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι η πρώτη αιτία θανάτου στη Μ.Α

(ΑΝΑΙΜΙΑ-ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ)

Συχνά στην πρώτη κλινική εμφάνιση
διαφεύγει της προσοχής των μη ειδικών.

Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and Disease Complications in Thalassemia Major. Ann N Y Acad Sci 1998; 850:227-231

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

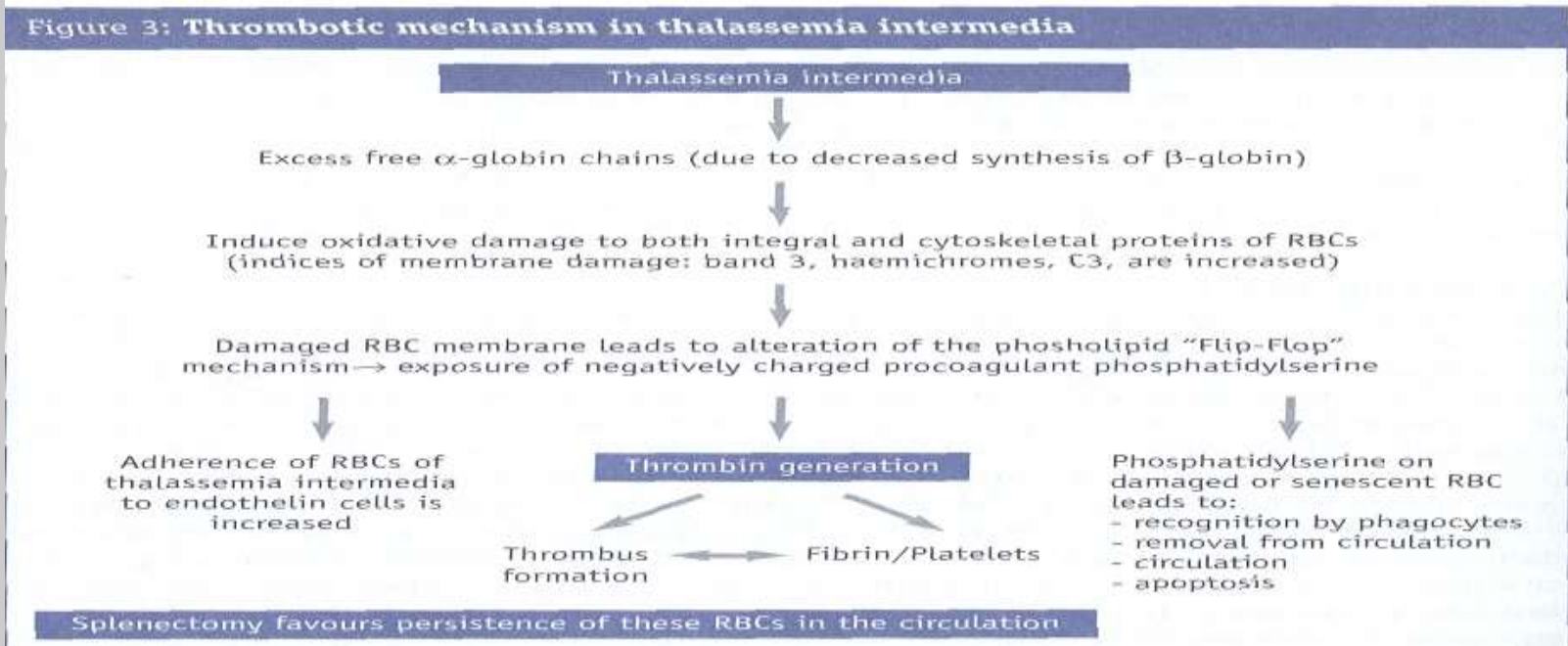
- Οι ασθενείς με β Μ.Α. βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων λόγω
- Αναιμίας
- Σπληνεκτομής
- Υπερφόρτισης σιδήρου
- Μεταγγίσεων
- Χρήσης δεσφεροξαμίνης και δεφεριπρόνης

Table 2. Pathogens isolated from infections in thalassaemia patients:

Pathogen	Number of cases (%)
Staphylococcus aureus	9 (15%)
Staphylococcus pneumonia	8 (13%)
Escherichia coli	7 (11%)
Klebsiella pneumonia	6 (10%)
Salmonella sp.	4 (7%)
Pseudomonas aeruginosa	3 (5%)
Brucella sp.	3 (5%)
Giardia lamblia	3 (5%)
Haemophilus influenzae	3 (5%)
Group A Streptococcus	3 (5%)
Campylobacter jejuni	2 (3%)
Gram negative bacteria	8 (13%)
Others	2 (3%)

From: Rahav G et al. Br J Haematol. 2006; 133(6)

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ



- Διαταραχή επιπέδων πρωτεϊνών S ,C, αντιθρομβίνης III
- Υψηλότερη επίπτωση στην ενδιάμεση Μεσογειακή: Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή, αρτηριακή απόφραξη (30%)

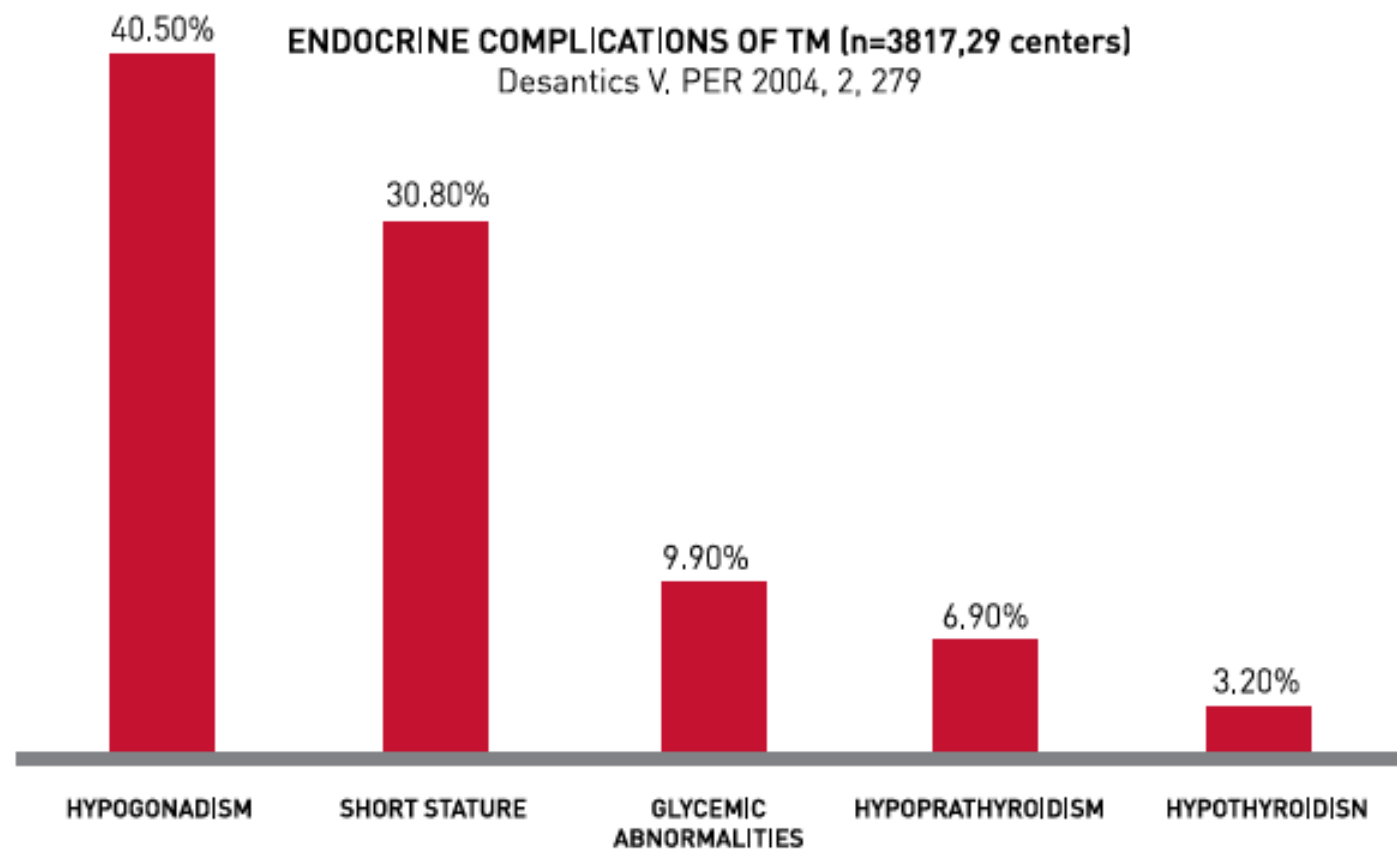


Figure 1. Growth and endocrine complications in thalassemia. Reproduced from Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia (De Sanctis 2004).

ΕΞΩΜΥΕΛΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

- ΣΥΜΠΙΕΣΗ Ν.Μ., ΠΑΡΑΠΛΗΓΙΑ, ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ
- ΑΙΜΟΘΩΡΑΚΑΣ, ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

Lukens JN. The thalassemias and related disorders. In: Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore. Williams and Wilkins. 10th Edition 1999: 1405-48

Aessopos, S. Tasiopoulos, D.Farmakis, I. Moyssakis, M.Kati, K. Polonifi, M. Tsironi. Extramedullary hematopoiesis-related pleural effusion: the case of beta-thalassemia. Ann Thorac Surg. 2006 Jun;81(6):2037-43.



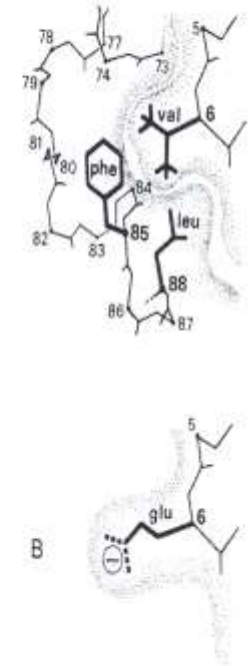
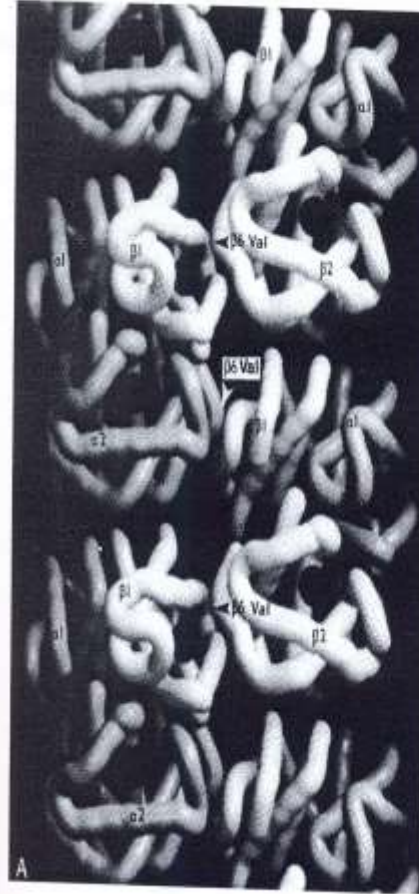
ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΤΗ Β Μ.Α.

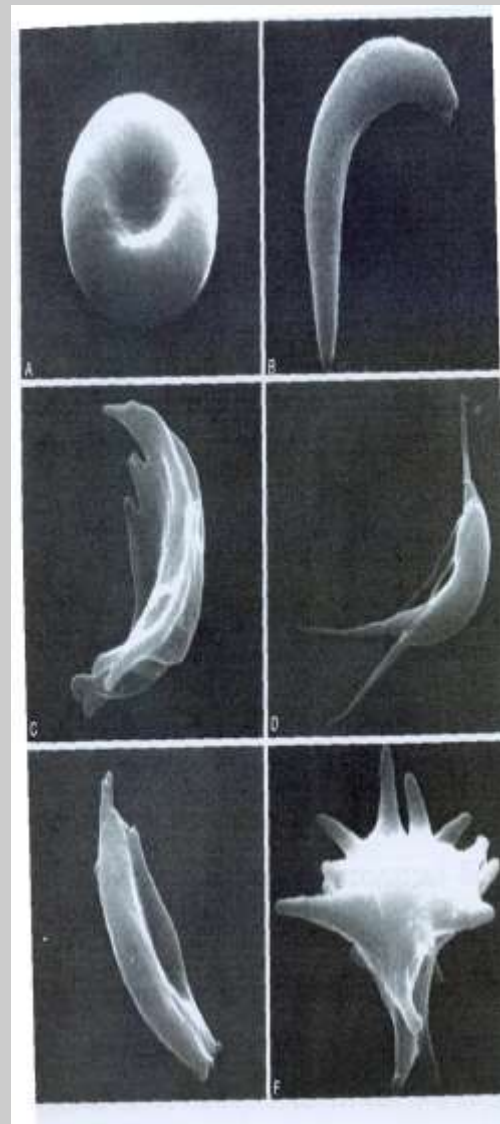
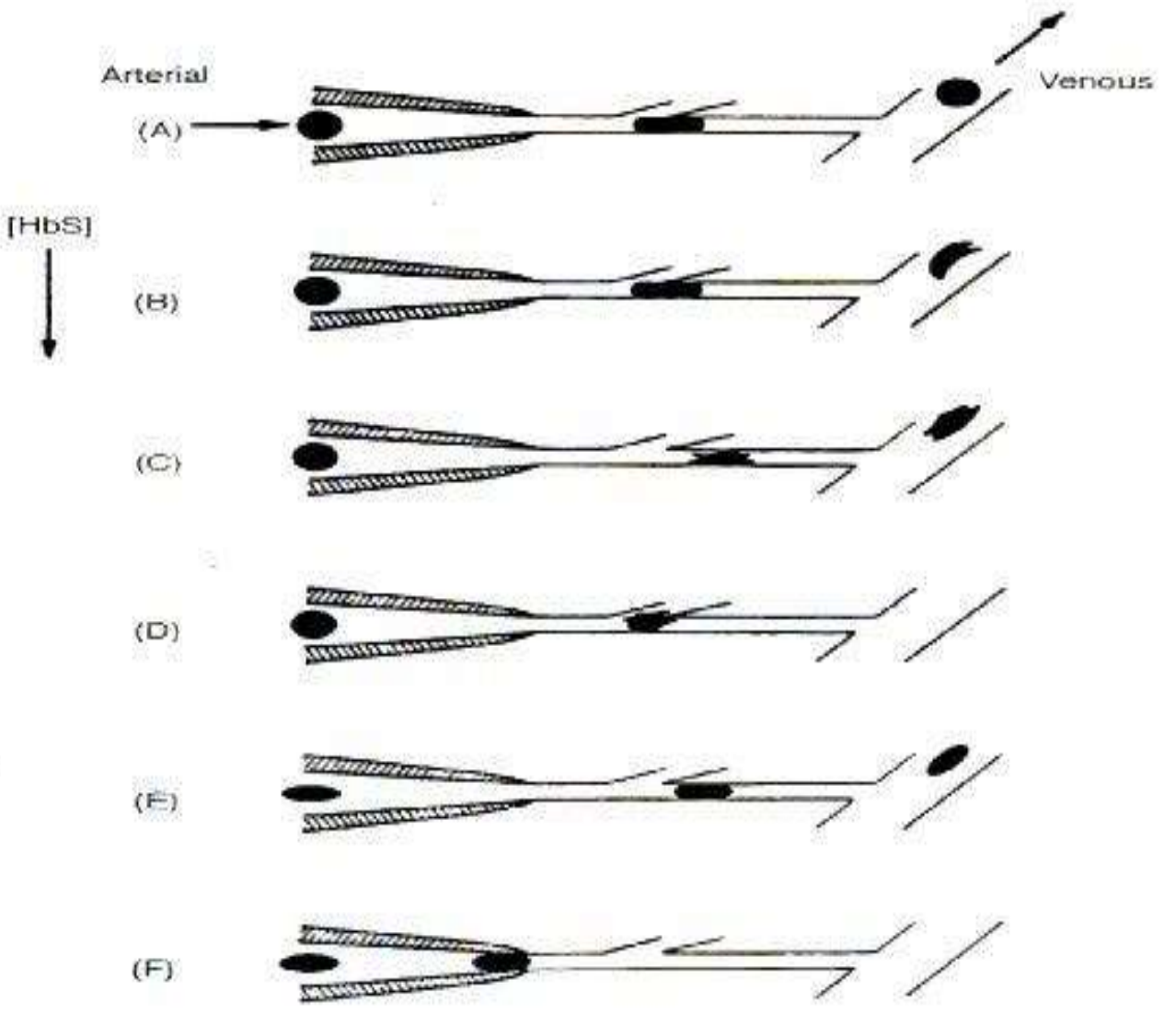
Table 1. Causes of death for the entire population of patients and for those born after 1970.

	<i>All patients (N=1073)</i>		<i>Patients born after 1970 (N=720)</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Heart Failure	133	60.2	31	50.8
Infection	15	6.8	9	14.8
Arrhythmia	15	6.8	4	6.6
Myocardial infarction	4	1.8		
Cirrhosis	9	4.1		
Thrombosis	9	4.1	2	3.3
Malignancy	8	3.6	2	3.3
Diabetes	7	3.2	2	3.3
Accident	4	1.8	1	1.6
Renal Failure	3	1.4		
HIV/AIDS	3	1.4	2	3.3
Familial autoimmune disorder	2	0.9	1	1.6
Anorexia	1	0.5	1	1.6
Hemolytic anemia	1	0.5	1	1.6
Thrombocytopenia	1	0.5		
Unknown	6	2.7	5	8.2
Total	221		61	

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Normal β -chain	Amino acid	pro	glu	glu
	Base composition	CCT	GAG	GAG
Sickle β -chain	Base composition	CCT	GUG	GAG
	Amino acid	pro	val	glu





Mozzarelli A, Hofrichter J, Eaton WA. Delay time of hemoglobin S polymerization prevents most cells from sickling in vivo. *Science*. 1987;237:500–506.

Τροποποιητικοί παράγοντες

- Γενετικοί παράγοντες (Αιμοσφαιρίνη F, α -MA, β -MA)
- ενδοκυττάρια συγκέντρωση της Hb S (MCHC)
- μεταβολές του 2,3 DPG
- pH
- αύξηση των ιόντων Ca^{++} και μεταβολές άλλων ιόντων
- τάση προσκόλλησης των δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο
- ενδοθήλιο
- λευκά αιμοσφαίρια
- αιμοπετάλια
- ενεργοποίηση των αιμοστατικών μηχανισμών
- αγγειακός τόνος

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι
«φλεγμονώδης νόσος».

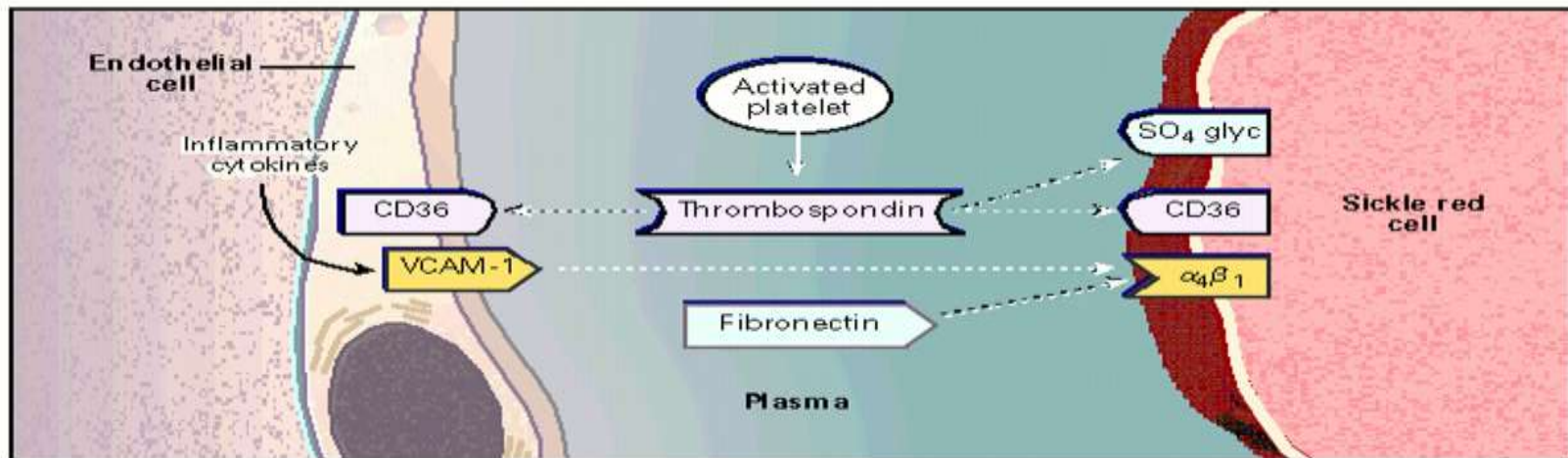
- Αν και η πρωτοπαθής βλάβη αφορά
στη δομή και σταθερότητα της αιμοσφαιρίνης ,

**οι κυκλοφορούσες κυτοκίνες
και το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο
ενεργοποιούν τον παθογενετικό μηχανισμό
δημιουργώντας
γενικευμένη αγγειοπάθεια και πολυοργανικές
βλάβες.**

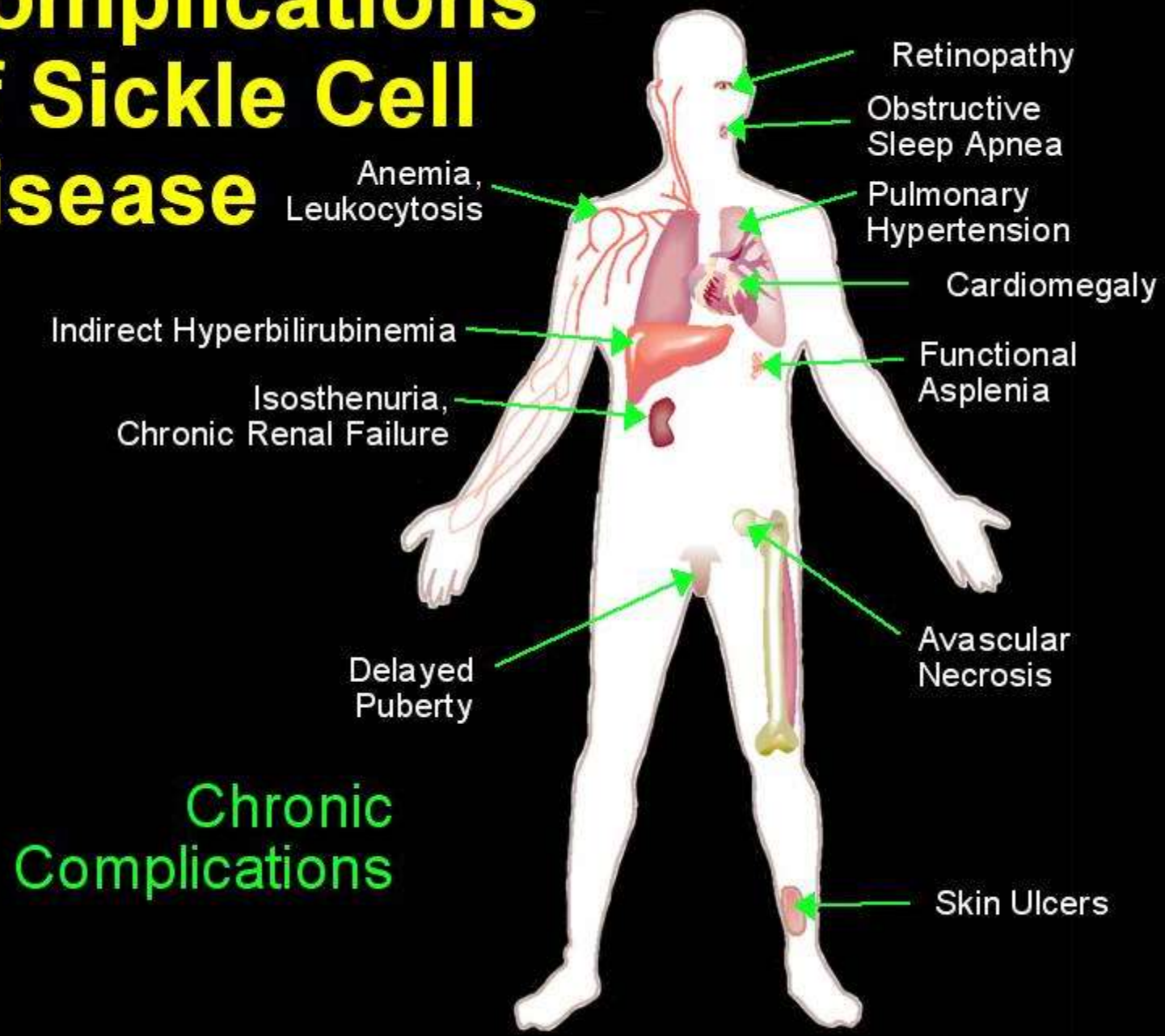
Υπό συγκεκριμένες συνθήκες ,

εκφράζονται μόρια προσκόλλησης που πυροδοτούν

- την αλληλεπίδραση ερυθροκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων και
- την ενεργοποίηση του πολυμερισμού της αιμοσφαιρίνης S και τη δρεπάνωση,
- αποφράσσοντας τελικά μικρές αρτηρίες και δημιουργώντας συνθήκες τοπικής υποξίας



Complications of Sickle Cell Disease



Chronic Complications

ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Επιδεινώνεται σε

- Απλαστικές κρίσεις

Ενοχοποιείται η λοίμωξη από Παρβοϊό
B19,σαλμονέλλα,EBV,πνευμονιόκοκκο

- Νέκρωση του μυελού των οστών
- Σπληνικό εγκλωβισμό

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΣ

Σε παιδιά θνησιμότητα 20-50% πριν την καθιέρωση της πενικιλίνης. Σηπτική αρθρίτιδα

- ΑΙΜΟΦΙΛΟΣ ΙΝΦΛΟΥΕΝΖΑ τύπου β

10-25% επεισοδίων μικροβαιμίας στα παιδιά

- Gram - :E. Coli

Αφορά ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας

- Σαλμονέλλα

Οστεομυελίτιδα

- St. aureus

- Παρβοϊός Β19

Απλαστική κρίση

ΟΞΕΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

- ΕΠΩΔΥΝΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ
- ΟΞΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
- ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ
- ΠΡΙΑΠΙΣΜΟΣ

ΕΠΩΔΥΝΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ

Το δηλητήριο της ζωής των δρεπανοκυτταρικών

- Αλγος στα άκρα, τον θώρακα τη σπονδυλική στήλη, την κοιλιά (εικόνα οξείας χειρουργικής κοιλίας).
- Προσβάλλονται κυρίως τα τμήματα των μακρών οστών που είναι κοντά στις αρθρώσεις.
- Προδιαθεσικά αίτια είναι η λοίμωξη, η αφυδάτωση, οι αλλαγές της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος (ψύξη – καύσωνας), η άσχημη ψυχολογική κατάσταση, η κόπωση, το οινόπνευμα . Σε αρκετές περιπτώσεις ο εκλυτικός παράγων είναι αδύνατο να προσδιορισθεί.
- Ο πυρετός αποδίδεται σε ιστική νέκρωση.

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- Ο πνεύμονας είναι από τα κατεξοχήν όργανα στόχους της νόσου.

Το χρόνιο τραύμα, η φλεγμονή και η υποοξυγόνωση προάγουν την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο ενεργοποιημένο πνευμονικό ενδοθήλιο, η επανοξυγόνωση εμποδίζεται και δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος φλεγμονής και εμφράκτων.

Η σημασία της πνευμονικής βλάβης προκύπτει από

- τις επιδράσεις στην οξυγόνωση του αίματος,
- την επακόλουθη καρδιακή βλάβη και
- την πρόσφατα αναγνωρισμένη επίδραση στη θνησιμότητα της νόσου.

**Στις οξείες μορφές
περιλαμβάνονται**

- το οξύ θωρακικό σύνδρομο,
 - η πνευμονία και το άσθμα ,
 - το πνευμονικό οίδημα.
-
- Συχνό εύρημα σε αξονική
τομογραφία θώρακα και
απλή ακτινογραφία είναι
η εικόνα τύπου θολής υάλου.



ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

- **ΟΞΥ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

Έτερο- ή αμφίπλευρη πυκνωτική εικόνα . Έχει μεγάλη θνητότητα.

Εκδηλώνεται με δυνατό πόνο, δύσπνοια, ταχύπνοια και βήχα.

Η αιτιολογία του οξέος θωρακικού συνδρόμου δεν είναι πάντα προφανής, ενώ συχνά είναι πολυπαραγοντική.

Ενοχοποιούνται μικροβιακές και ιογενείς λοιμώξεις, η δρεπάνωση και η επακόλουθος αγγειακή απόφραξη στο πνευμονικό δίκτυο, οστικά τεμαχίδια, η πνευμονική αλλά και η λιπώδης εμβολή.

Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξέος θωρακικού συνδρόμου προδιαθέτουν στην εγκατάσταση χρόνιας πνευμονοπάθειας, πνευμονικής υπέρτασης και πνευμονικής καρδιάς.

Yale SH, Nagib N, Guthrie T. Acute chest syndrome in sickle cell disease: crucial considerations in adolescents and adults. Postgrad Med 2000;107(1):215-22

E. Vichinsky, L. Neumayr, A. Earles, R. Williams, E. Lennette, D. Dean, B. Nickerson, E. Orringer, V. McKie, R. Bellevue, C. Daeschner, E. Mancini, M. Abboud, M. Moncino, S. Ballas, R. Ware. Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. NEJM 2000;342(25)

ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

25 % των ασθενών παιδικής ηλικίας

- ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Θανατηφόρα (15-20%), 2/3 υποτροπιάζουν

- ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Συνήθως αφορά ενήλικες.

Θνητότητα 50%-σπάνιες υποτροπές.

Η παρουσία «σχετικής αρτηριακής υπέρτασης»
συσχετίζεται θετικά με τη συχνότητα Α.Ε.Ε.

Rodgers GP, Walker EC, Podgor MJ. Is "relative" hypertension a risk factor for vaso-occlusive complications in sickle cell disease? AmJMed Sci. 1993;305(3):150-6.


ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΚΡΑΣ ΧΕΙΡΟΣ-ΠΟΔΟΣ

- Αφορά κυρίως βρέφη (6 μηνών -2 ετών)
- Περιαρθρίτιδα των μετακάρπιων, μετατάρσιων, εγγύς φαλάγγων.
- Συνυπάρχουν πυρετός και λευκοκυττάρωση
- Συμπτωματική αγωγή
- Συχνές υποτροπές

Hand Foot Syndrome - Dactylitis

Sickle dactylitis is one of the first complications in sickle cell syndromes with the highest incidence between ages six months and two years.

The sickle red cells cause painful swelling of the hands and feet. This is treated with fluids and pain medication. It usually will go away in a few days without any problems.



Navigation icons: back, forward, up, home.

ΟΣΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

- Οστικά έμφρακτα.

Εντοπίζονται κυρίως στις διαφύσεις των μακρών οστών.Επιμολύνονται

- Λοιμώδης αρθρίτις-Οστεομυελίτις

Σαλμονέλλα(50%),Χρυσίζων

σταφυλόκοκκος,Αιμόφιλος,πνευμονιόκοκκος, εντεροβακτηριακά.

Οφείλεται στη μεγάλη αιμάτωση,την παρουσία οστικών εμφράκτων, και στην ελάττωση των μακροφάγων.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ

Στα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα κατά τη διάρκεια της άσκησης μέσω πυροδότησης της θετικής ρύθμισης

- των προσκολλητικών και αιμοστατικών ιδιοτήτων
- των ενδοθηλιακών κυττάρων,
- των κυττάρων του αιμοποιητικού ιστού, ουσιών του πλάσματος,
προκαλείται τελικά
 - μια ανώμαλη αγγειοκινητική απάντηση του ενδοθηλίου
- και αλληλεπίδραση των δρεπανοκυττάρων και του ενδοθηλίου.

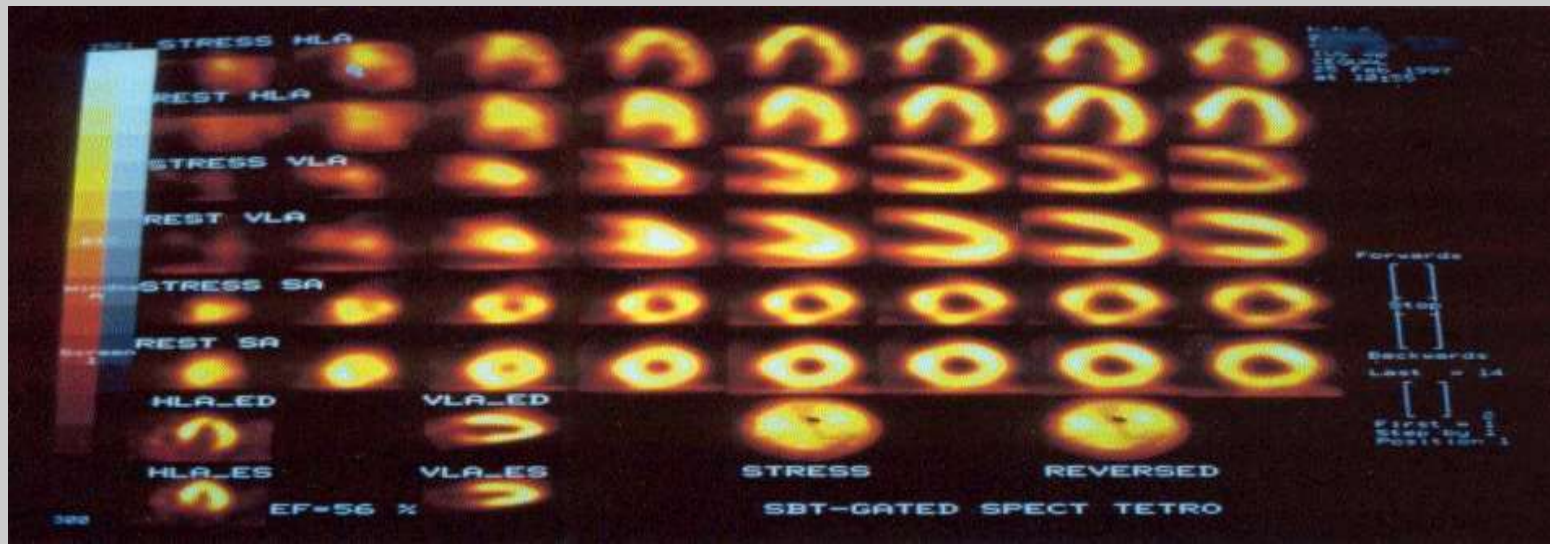
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ

- Εμφραγμα μυοκαρδίου

Norris S, Johnson C, Hayward J. Sickle cell anemia: Does myocardial ischemia occur during crisis? *J Natl Med Assoc* 1991;83:209-213.

Aessopos A., Tsironi M., Vassiliadis I., Farmakis D., Fountos A., Voskaridou E., Perakis A., Deftereos S., Loutradi A., Loukopoulos D.: Exercise-induced myocardial perfusion abnormalities in sickle b-thalassemia: Tc-99m Tetrofosmin Gated SPECT Imaging study. *AmJMed* 2001;111:355-359.

M. Tsironi, A. Aessopos. The heart in sickle cell disease. *Acta Cardiol.* 2005 Dec;60(6):589-98. Review.



ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΧΟΛΗΦΟΡΑ

ΤΟ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΗΠΑΡ

- Οξεία ηπατική κρίση

Αλγος δεξιού υποχονδρίου, ηπατομεγαλία, ίκτερος, ναυτία, χαμηλός πυρετός, τρανσαμινάσες 300 IU/L, χολερυθρίνη 15 mg/dl

- Βαρειά ενδοηπατική χολόσταση

Εκτεταμένη δρεπανώση εντός των ηπατικών κολλοειδών τριχοειδών, σοβαρή ισχαιμία του ήπατος.

Ηπατονεφρικό σύνδρομο με δυσμενή πρόγνωση

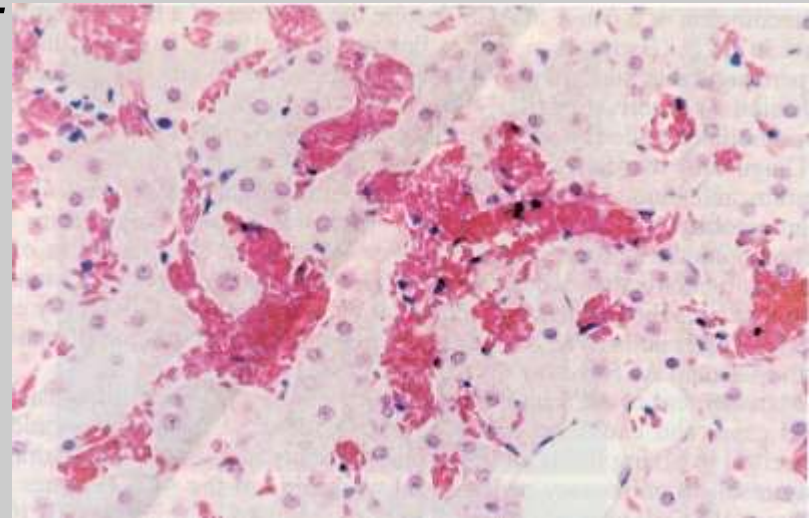
- Κρίση εγκλωβισμού/ανάστροφου εγκλωβισμού

1. *Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease .*

Lancet 2004;364 (9442)

2. *Banerjee S, Owen C, Chopra S.*

Sickle cell .Hepatology 2001;33(5)



ΟΦΘΑΛΜΟΙ

- Σύνδρομο συμπίεσης οφθαλμικού κόγχου
Αγγειακή απόφραξη του αιμοποιητικού
μυελού περικογχικά-υποπεριοστική
αιμορραγία.

Ενδέχεται να χρειαστεί
χειρουργική αποσυμπίεση
του οπτικού νεύρου.



ΘΕΡΑΠΕΙΑ

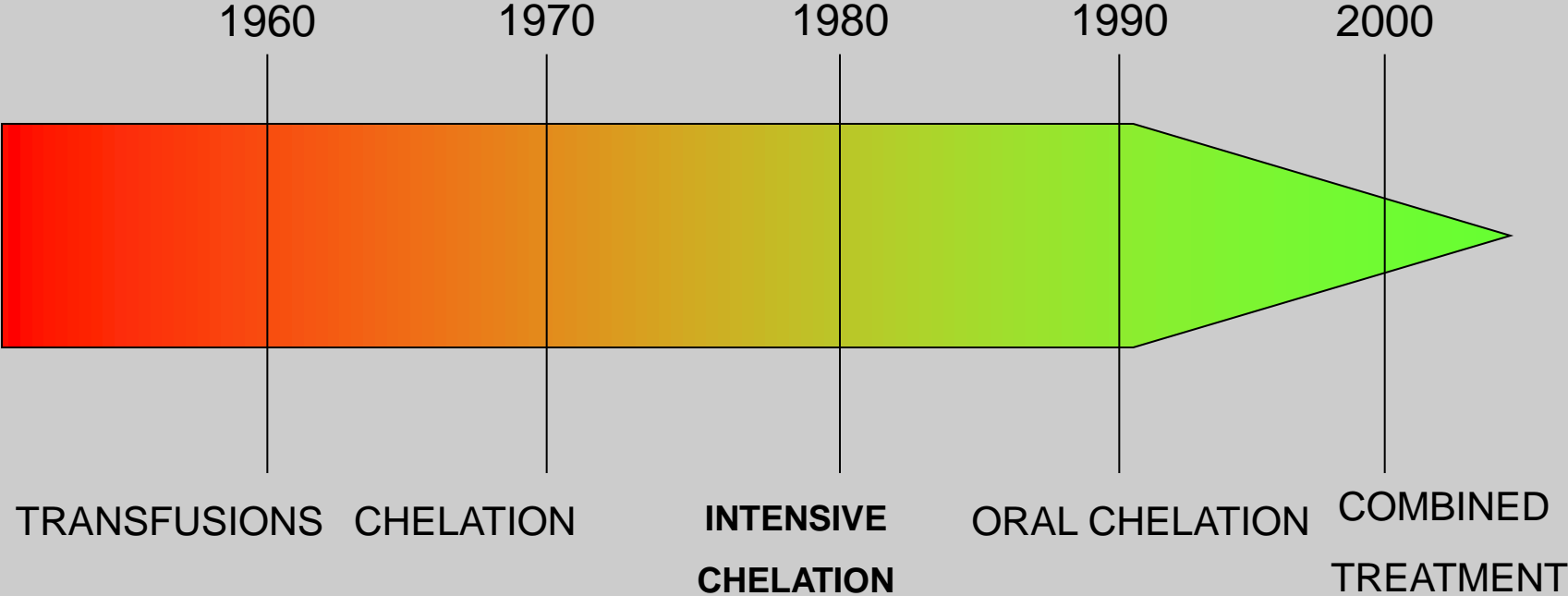
“The good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease.”

Sir William Osler (1849-1919)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

- Μεταγγίσεις
- Αποσιδήρωση
- Σπληνεκτομή
- Συστηματική παρακολούθηση
- Αντιμετώπιση επιπλοκών
- Μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Γονιδιακή θεραπεία

THERAPEUTIC INTERVENTIONS in β -THALASSEMIA



Patient weight: 40 kg

Transfusion amount and schedule: 600 ml every 4 weeks

Average haematocrit of transfused red cells: 60%

Annual blood requirement: 13 transfusions x 600 ml/40 kg = 195 ml/kg

Annual pure red cell requirement: 195 ml/kg/yr x 60% (average haematocrit) = 117 ml/kg/yr

Annual transfusional iron loading:

117 ml/kg/yr of pure red cells x 1.08 mg iron per ml pure red cells = 126 mg iron

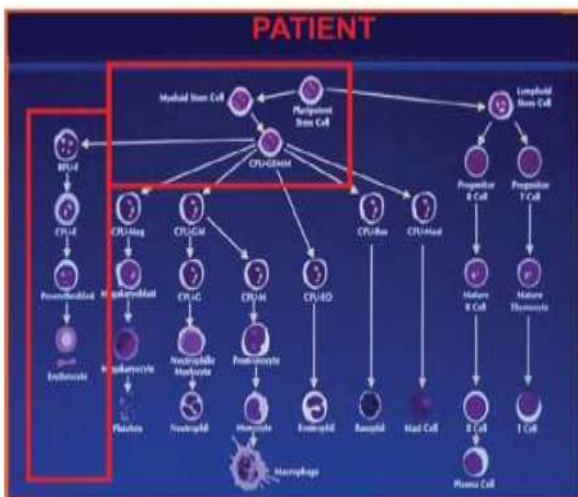
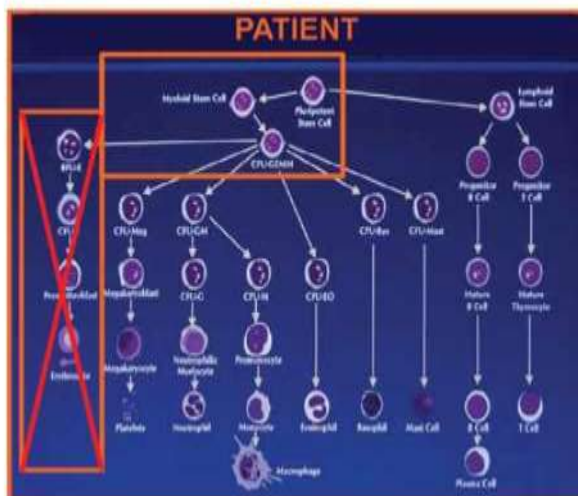
Daily transfusional iron loading: 126 mg iron/yr/365 days = 0.34 mg/kg

MMO

CLASS	OVERALL SURVIVAL	THALASSAEMIA-FREE SURVIVAL
Class 1	95%	90%
Class 2	85%	80%
Class 3	75-80%	65-70%
Adult	70-75%	75%

1. Lifetime quality of chelation received prior to transplantation (regular versus non-regular).
2. Hepatomegaly (defined as more than 2 centimeters below the costal margin).
3. Presence of liver fibrosis pre-transplant, as determined by hepatic biopsy examination.

B. Autologous Globin Gene Transfer



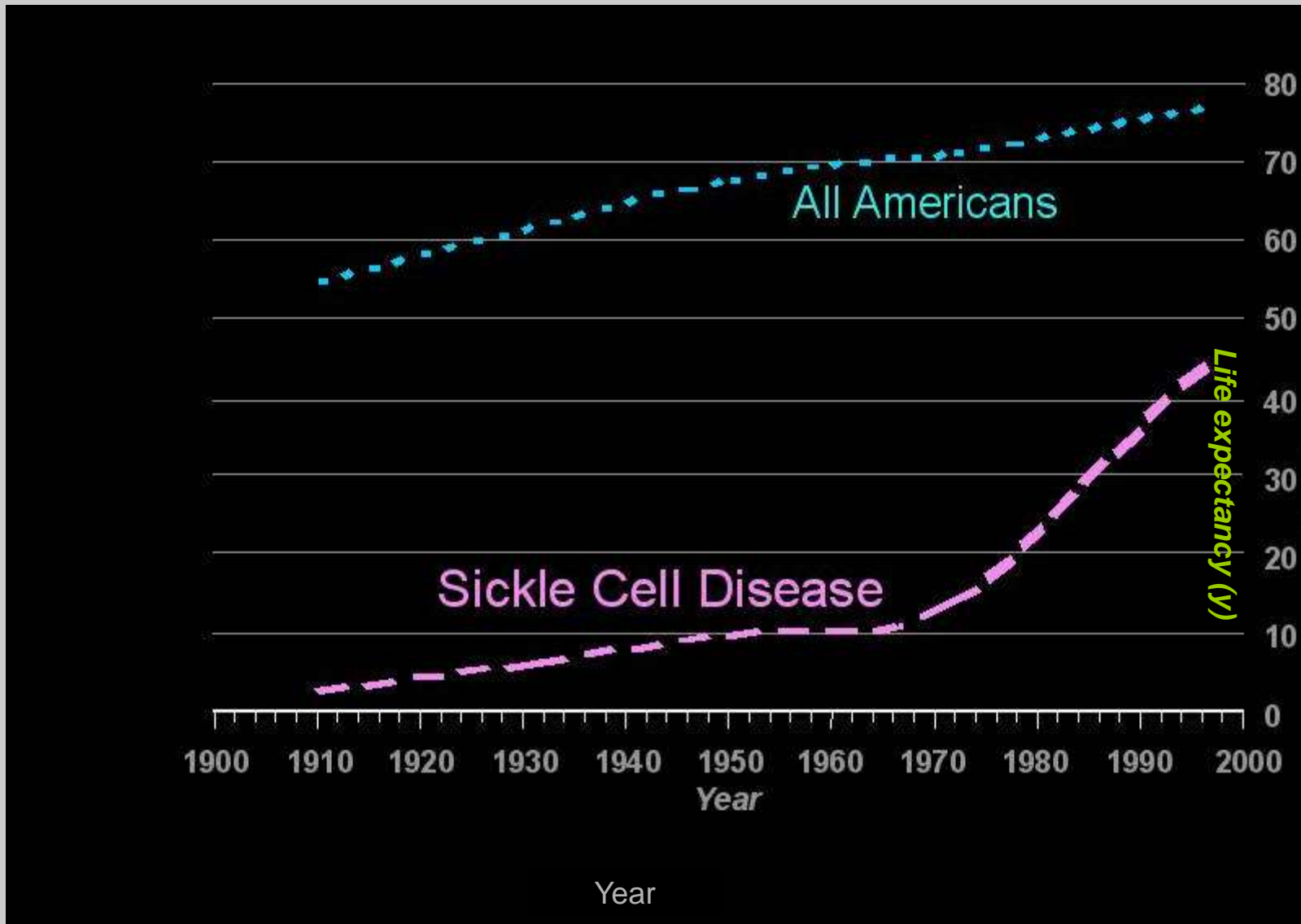
James A. Perkins 2011

- 2000: Proof of principle of curing β -thalassemia by globin gene transfer in hematopoietic stem cells in thalassemic mice (May, Nature, 2000)
- 2001: Extension to a sickle/thalassemia mouse model (Pawliuk, Science, 2001)
- 2003: Extension to a lethal β^0 -thalassemia mouse model (Rivella, Blood, 2003)
- 2007: Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) approval for New York thalassemia trial (MSKCC)
- 2007: First patient treated in Paris trial (Necker)
- 2007-2009: Improvements in vector titer and production to avoid patient-specific lot manufacturing (MSKCC)
- 2009-2011: Thalassemia patient CD34+ cell mobilization study (MSKCC, GPH)
- 2010: Transfusion-independence achieved in a HbE/Thalassemia through a combination of vector-encoded β -globin, HbF induction and non-leukemic clonal expansion in Patient 2 reported from Necker (Cavazzana-Calvo, Nature, 2010)
- 2011: MSKCC globin gene transfer trial submitted to Food and Drug Administration (FDA)
- 2012: Investigational New Drug application approved; First patient treated in the US (MSKCC)
- 2013: Six thalassemia patients treated worldwide, including 3 with HbE/thalassemia (Necker) and 3 with β -thalassemia major (MSKCC).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- χορήγηση υδροξυουρίας
- μεταγγίσεις -αφαιμαξομεταγγίσεις
- αποσιδήρωση
- Μεταμόσχευση μυελού

Increases in Life Expectancies of Patients With SCD



Source: National Heart, Lung, and Blood Institute.

Ενδείξεις μεταγγισιοθεραπείας στη δρεπανοκυτταρική νόσο

- Οξεία/περιστασιακή** • Αναμία
 - Σπληνικός εγκλωβισμός
 - Σοβαρές ή μακροχρόνιες απλαστικές κρίσεις
 - Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
 - Σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων
 - Προεγχειρητικά (σε επιλεγμένες περιπτώσεις)
 - Σοβαρή αιμολυτική αναιμία σχετιζόμενη με ελονοσία με συνοδό καρδιακή ανεπάρκεια

- Χρόνια** • Καρδιακή ανεπάρκεια
 - Προφύλαξη έναντι επαναλαμβανόμενων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων
 - Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όταν οι ταχύτητες στο διακρανιακό Doppler είναι παθολογικές
 - Χρόνια πνευμονική υπέρταση (που δεν ανταποκρίνεται σε άλλες προσεγγίσεις)
 - Ανθεκτική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
 - Σοβαρές επανειλημμένες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις
 - Προηγηθείς σπληνικός εγκλωβισμός σε παιδί ηλικίας 2-3 ετών (εν αναμονή μεταγενέστερης σπληνεκτομής)
 - Χρόνιο άλγος

ΠΛΑΝΟ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΣΕ ΕΝΑ ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΟ ΚΕΝΤΡΟ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ	ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ
Φυσική Εξέταση • Γέννηση – 6 έτη • 6-18 έτη • Άνω των 18 ετών	Κάθε 2-4 μήνες Κάθε 4-6 μήνες Κάθε 6-12 μήνες
Γενετική της οικογένειας	Κατά τη διάγνωση
Γενετική Συμβουλευτική και εκπαίδευση	Κατά τη διάγνωση και 1-2 φορές το χρόνο
Επισκέψεις Κοινωνικού Λειτουργού (σπίτι, σχολείο και χώρος εργασίας)	Κατά τη διάγνωση και μία φορά το χρόνο
Εργαστηριακές εξετάσεις: Αίμα (Γενική αίματος, νεφρικές, ηπατικές και δοκιμασίες σιδήρου) και ούρα (γενική ούρων)	Κάθε 6-12 μήνες
Άλλες ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις και ακτινογραφίες	Όποτε απαιτείται
Υπερηχογράφημα κοιλίας (προς αναζήτηση χολολίθων και μέτρηση μεγέθους σπληνός/ήπατος)	Κάθε 2 χρόνια (>6 ετών) και όποτε απαιτείται
Διακρανιακό Doppler (για τη μελέτη του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου)	Μία φορά το χρόνο >2 ετών και περισσότερο εάν υπάρχει ένδειξη
Υπερηχογράφημα καρδιάς (μελέτη καρδιακής λειτουργίας)	Μία φορά το χρόνο >10 ετών
Εκτίμηση (οφθαλμολογική, πνευμονολογική, νευρολογική)	Μία φορά το χρόνο και όποτε απαιτείται
Ψυχολογική/Οικογενειακή/Θεραπευτική Συμβουλευτική	Μία φορά το χρόνο και όποτε απαιτείται
Αξιολόγηση Φυσιοθεραπείας (για προβλήματα αρθρώσεων και μετεγχειρητικά)	Όποτε απαιτείται
Αναπτυξιακός Έλεγχος	Μία φορά το χρόνο και όποτε απαιτείται
Διαιτολόγος	Μία φορά το χρόνο και όποτε απαιτείται
Κέντρο Αξιολόγησης Ενηλίκων	Τουλάχιστον μία φορά το χρόνο και όποτε απαιτείται

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Οι νοσηλεύτριες παίζουν ζωτικό ρόλο στη διαχείριση των ασθενών με δρεπανοκυτταρική κατά την περίοδο πόνου. Συνεχής εκτίμηση και στενή παρακολούθηση είναι αναγκαίες. Ειδικά μέτρα περιλαμβάνουν:

- Στενή παρακολούθηση παρατηρήσεων, θερμοκρασίας, παλμών, αναπνοής, αρτηριακής πίεσης και κορεσμού οξυγόνου.
- Χορήγηση οξυγόνου εάν ο κορεσμός είναι κάτω από 95%.
- Καταγραφή κλίμακας άλγους, καταστολής και ναυτίας 1-2 φορές την ώρα εάν ο ασθενής είναι σε οποειδή.
- Έλεγχος για παρενέργειες φαρμάκων, όπως δυσκοιλιότητα, κνησμός, υπερδοσολογία αναλγησίας, καταστολή της αναπνοής (εάν ο ασθενής είναι σε οποειδή), ναυτία και εμετός, και διασφάλιση χορήγησης επαρκούς θεραπείας.
- Χρήση αναπνευστικής φυσιοθεραπείας σε ασθενείς άνω των 6 ετών, εάν το άλγος εντοπίζεται στο θώρακα ή την κοιλία, ή στη ράχη άνωθεν του διαφράγματος.
- Επαρκής εκπαίδευση του ασθενούς σε αντιμετώπιση στο σπίτι και μηχανισμούς αντιμετώπισης.
- Αναζήτηση διεπιστημονικής προσέγγισης για περίπλοκα περιστατικά.
- Χρήση υδροξουρίας και μεταγγίσεων αίματος όπου η ποιότητα ζωής του ασθενούς επηρεάζεται από συχνά επώδυνα επεισόδια.

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

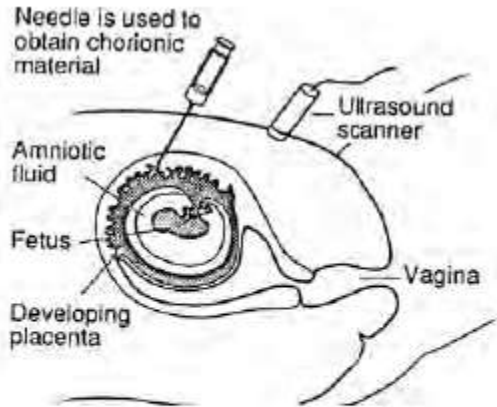


Figure 6.1: Transabdominal CVS: The needle may be inserted through the abdominal wall and into the placenta under ultrasound guidance

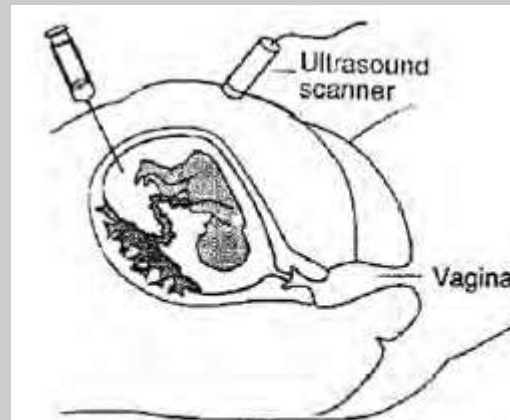


Figure 6.2: Amniotic fluid is obtained by transabdominal needling

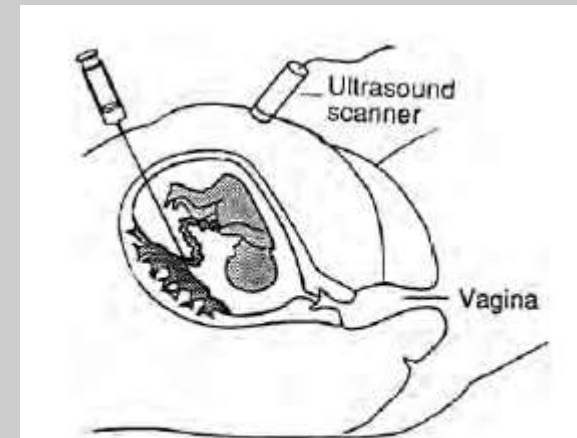


Figure 6.3: Foetal blood sampling

Table 6.1: A summary of the main advantages and disadvantages of current foetal sampling methods

Method	Success rate, %	Timing (weeks from LMP)	Time to DNA diagnosis	Foetal Loss Rate ⁽¹⁾
CVS	>99	10 onwards	48 hours	1%
Amniocentesis	>99	15 onwards	2-16 days ⁽²⁾	0,5-1%
Foetal Blood Sampling	>95	20 onwards	72 hours	2%

Note ⁽¹⁾ : At expert centre

Note ⁽²⁾ : May require cell culture

*Quality of Life of patients with haemoglobinopathies
in periods of economic austerity*

Maria Tsironi

University of Peloponnese

CONCLUSIONS (1)

THALASSEMIA STUDY

- The mean EQ VAS was 74,2(SD 16,6).
- Thalassemics presented a decrease in the scales of General Health and Vitality compared to the general population.
- Gender(**women**) was **negatively** correlated to Physical Functioning and Social Functioning
- Age(**≥ 35 years**) had a **negative** effect on Physical Health Component scales.
- **Differences in educational level** were statistically significant referring to Physical Functioning, Physical Role, Bodily Pain, Emotional Role and Mental Health
- **Subcutaneous chelation** treatment had a negative effect on General Health and Emotional Role scales
- Severe hemosiderosis and especially **heart hemosiderosis** affected negatively the General Health scale.

CONCLUSIONS (2)

SCD STUDY

- Mean EQ VAS scale was 64,33.
- Mean values of SF-36 eight dimensions were significant lower compared to these of the general population.
- Sex (**female**) was negatively associated with physical functionality only but age negatively affects most of EQ-5D and SF-36 dimension.
- **Educational level** affects only the VAS score and the physical functionality (SF-36).
- **Transfusions** are related to and influence the dimensions of mobility and stress/depression (EQ-5D), as well as the vitality subscale (SF-36).
- **Iron chelation** treatment rate was associated with the perception of pain/discomfort (EQ-5D)
- The frequency of **painful episodes** is significantly associated with and considerably affects almost all dimensions of patients physical and mental RHQL.
- **Comorbidity** is associated with the daily activities and the pain/discomfort (EQ-5D) and influences the VAS score as well as the total physical and mental scales of patients (SF-36).

CONCLUSIONS (3)

- Both the duration and the quality of life of patients with hemoglobinopathies have improved in industrialized countries, while remaining problematic in developing countries where thalassemia and other hemoglobinopathies are highly prevalent.
- Migratory fluxes of people bring new challenges both in developing strategies for prevention and in coping with the increasing costs of treatment.
- Social and economic challenges are present, as well as several barriers to accessing quality healthcare
- Patients' concerns about their HRQoL and their treatments appear to be critical in understanding patient adherence practices.
- There is a need for skilled patient-oriented health care providers and a corresponding need to improve understanding of the long-term needs of adults with haemoglobinopathies

ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

- ΕΝΟΧΗ ΓΟΝΕΩΝ

Επικοινωνία επαγγελματιών υγείας-ασθενών

Θα πρέπει να διεξάγεται όσο είναι δυνατό:

- Ακούοντας. Να υπάρχει ενδιαφέρον για το συναίσθημα των ασθενών και τις πραγματικές εμπειρίες τους
- Αποδεχόμενοι και σεβόμενοι την άποψη του ασθενούς και να είναι ευαίσθητοι κατά την διάρκεια της προσωπικής επικοινωνίας
- Συμμεριζόμενοι-με συνέπεια να είναι κοντά στα θετικά και
- Κατανοώντας – όχι μόνο σε διανοητικό αλλά και συναισθηματικό επίπεδο
- Διατηρώντας τα όρια – δίνοντας βοήθεια και ανακούφιση, αλλά κρατώντας στο μυαλό του/της το ρόλο του γιατρού

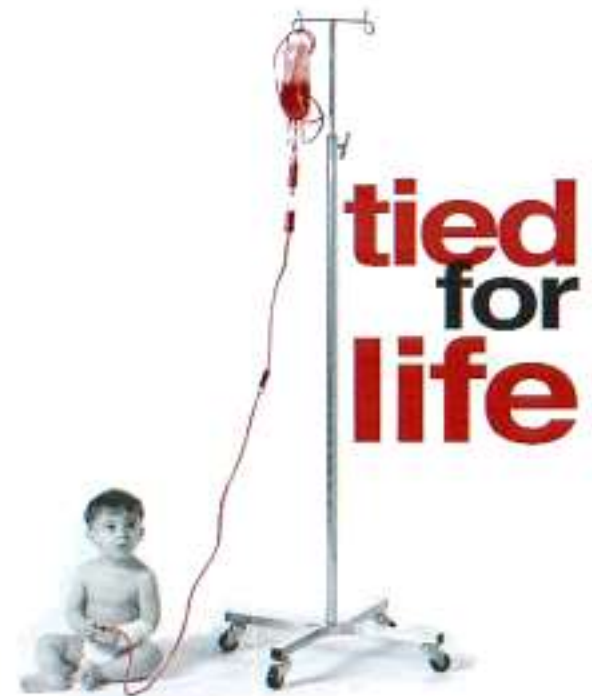
Ο ΛΕΙΤΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ

- να εξασφαλίζει την εχεμύθεια της ταυτότητας και των δεδομένων του ασθενούς σε όλες τις περιπτώσεις
- να βοηθάει τους γονείς έγκαιρα στην ενημέρωση θεμάτων σχετικά με το νόσημα (π.χ. να διδάσκει τους γονείς πως να αποφασίζουν μαζί με το παιδί, μετά την ηλικία των 6 ετών, εάν και πως θα ανακοινώσουν τα περί θαλασσαιμίας στο σχολείο)
- να βοηθήσει τον ασθενή να δημιουργήσει μία ρεαλιστική και ισορροπημένη θέση μεταξύ εξωστρέφειας και εσωστρέφειας για τη νόσο.

Ο ΛΕΙΤΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΕΙ ΤΟΝ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΟ

- Με ευρύτητα πνεύματος στις ψυχολογικές αντιδράσεις των ασθενών γνωρίζοντας τρόπους αντιμετώπισης των κληρονομικών παθήσεων
- Εκπαιδευμένος στην φυσιολογική και ψυχολογική ανάπτυξη της παιδικής προς την ενήλικη ζωή
- Ευαισθητοποιημένος στα ειδικά θέματα των χρόνιων κληρονομικών παθήσεων
- Διαθέσιμος να συνοδεύει και να υποστηρίζει τον ασθενή στο μονοπάτι της ζωής

ΚΡΙΣΙΜΕΣ ΦΑΣΕΙΣ



- Διάγνωση
- Πρώτη μετάγγιση
- Έναρξη αποσιδήρωσης
- Εφηβεία
- Σοβαρές επιπλοκές

ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

- Εξασφάλιση πληροφοριών δια των οποίων θα κατανοήσουν την πάθηση
- Να παρέχουν βοήθεια σε ασθενείς και γονείς ώστε να μπορούν να μιλούν και να εκφράζουν τα συναισθήματά τους για την πάθηση
- Να βοηθήσουν τον ασθενή να αποδεχτεί την πάθηση και να φροντίζει τον εαυτό του
- Να διατηρήσουν πραγματικές ελπίδες
- Να διευκολύνουν ένα «φυσιολογικό» τρόπο ζωής και να ενθαρρύνουν την αυτοεκτίμηση

A national registry of haemoglobinopathies in Greece: Deducted demographics, trends in mortality and affected births

Ersi Voskaridou · Vasilis Ladis · Antonis Kattamis · Eleni Hassapopoulou · Marina Economou · Alexandra Kourakli · Konstantinos Maragkos · Kalliopi Kontogianni · Stilianos Lafioniatis · Eleni Vrettou · Freideriki Koutsouka · Alexandros Papadakis · Andreas Mihos · Efthios Efthiadis · Kallistheni Farmaki · Ourania Papageorgiou · Georgia Tapaki · Polixeni Maili · Maria Theohari · Marouso Drosou · Zafeiris Kartsis · Maria Aggelaki · Artemis Basileiadi · Ioannis Adamopoulos · Ioannis Lafatis · Athanasios Galanopoulos · Georgios Nanthopoulos · Efthimia Dimitriadi · Agapi Mprimi · Maria Stamatopoulou · Elanso Damba Haile · Maria Tsironi · Athanasios Anastasiadis · Maria Kalmanti · Margarita Papadopoulou · Evaggelia Panori · Peristera Dimoxenou · Antigoni Tsirka · Dimitrios Georgakopoulos · Pantelis Drandrakis · Dionisia Dionisopoulou · Androniki Ntalamaga · Ioannis Davros · Markisia Karagiorga · on behalf of the Greek Haemoglobinopathies Study Group

Received: 15 October 2011 / Accepted: 20 March 2012 / Published online: 20 April 2012

Table 1 The number of recorded patients with haemoglobinopathies

Total number of patients and patients' sex			4,506 Patients		
Haemoglobinopathy type			M 2,053	F 2,439	Sex unspecified 14
Thalassaemia Major	TM	2,485	1,179	1,301	5
Thalassaemia Intermedia	TI	756	326	427	3
Haemoglobinopathy H	HH	178	87	91	—
Hb S/Hb S	S/S	205	76	129	0
Hb S/ β -thalassaemia	S/ β	875	381	490	4
Not Specified	NS	7	4	1	2
Total		4,506			

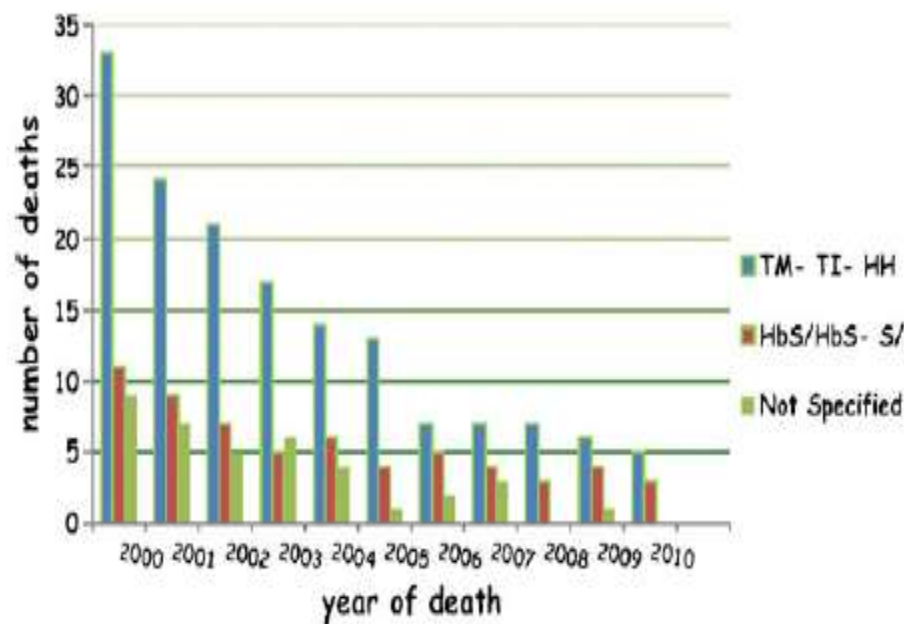


Table 3 Causes of deaths from thalassaemia and sickle cell disease patients between 2000 and 2010

	Thalassaemia (%)	Sickle cell disease (%)
Heart disease	52.30	5.80
Liver carcinoma	13.80	1.60
Microbial infections — septicaemia ^a	8.00	7.80
Malignancy	6.30	3.10
Stroke	5.20	17.20
Liver failure — cirrhosis	4.60	18.80
Other causes	4.00	7.80
Unknown causes	3.40	4.70
Pulmonary disease	1.20	18.80
Renal failure	1.20	3.10
Sickle cell crises	0	5.70
Multiorgan failure	0	4.10
HIV+	0	1.50

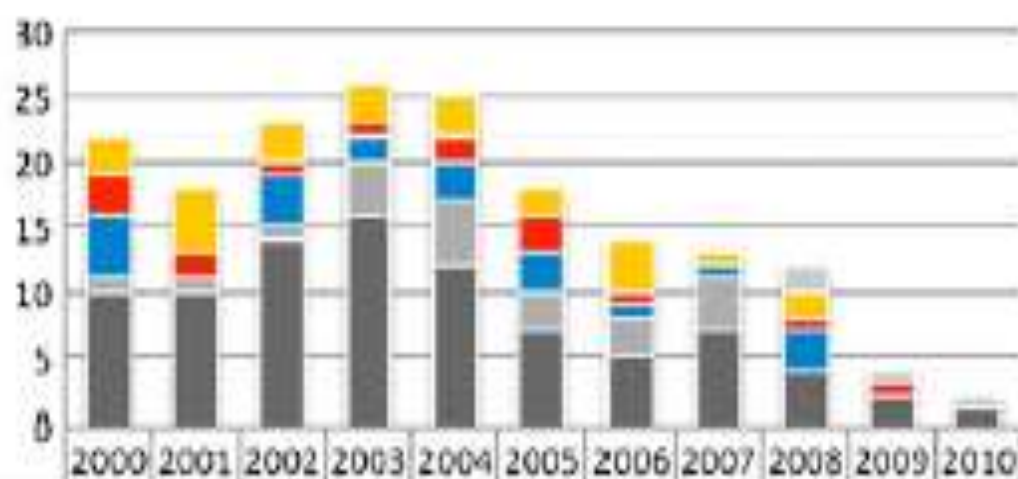
^a Ten out of 14 patients (79.4 %) with thalassaemia and three out of five patients (60 %) with SCD who died due to infections were splenectomized

Annexe Table 1.3 Europe

Country	Population millions	Immigrants (%) from at risk populations	% B-thal. Carriers immigrants + indig	% HbS carriers immigrants + indig	Expected B-thal Births/year if no prevention	Known B-thal. homozygotes	Known SCD patients	Known B-thal patients
Albania	3,2		5	1,4	18	12	530	500
Armenia	2,97		2	0	4	0	0	199
Austria	8,2	4,70%	0,24	0,06	<1	<1	na	na
Azerbaijan	9,5		8	0	263	0	0	642-2000
Belgium	10,4	3,80%	0,28	0,42	<1	1	358	62
Bosnia	4,61		1,2	0	1-2	0	0	na
Bulgaria	7,36	0,40%	2,5	0	11	0	0	270
Croatia	4,5		0,8	0	1	0	0	na
Cyprus	0,84	9,60%	14,4	0,27	52	2	40	681
Czech Rep	10,3	0,8	0,12	0,002	<1	0	0	na
Denmark	5,5	4,70%	0,26	0,11	<1	<1	na	26
France	64,05	4,80%	0,7	0,62	12	26	10000	378
Georgia	4,61		3	0	11	0	na	na
Germany	82,3	5,50%	0,28	0,06	1	1	1500	1600
Greece	10,7	5,80%	8,1	0,6	167	26	1080	3241
Ireland	4,2	1,30%	0,13	na	<1	<1	na	na
Israel	7,59		0,5	1	1	7	70	373
Italy	58,1	4,30%	4,3	2,1	220	267	829	6000
Kazakhstan	15,5		1	0	6	0	0	na
Kyrgyzstan	5,6		1,5	0	7	0	0	na
Luxenburg	0,49	22,80%	0,5		<1	<1	na	na
Malta	0,4		3		1			21
Netherlands	16,7	7,30%	0,4	0,18	1	1	616	140
Norway	4,66	4,80%	0,3		<1	<1	na	48
Portugal	10,7	3,44%	1,44	1,13	6	12	500	40
Romania	21,9	0,30%	1	0,002	5	0	0	200-300
Russian Fed.	147,2	2,30%	0,18		1	<1	na	na
Serbia	7,38		1,2		2	<1	na	na
Slovenia	20,5	5,90%	0,18		<1	<1	na	na
Spain	40,5	5,40%	1,64	0,3	27	11	350	27
Sweden	9,05	5,40%	0,32	0,09	<1	<1	100	50
Switzerland	7,6	13,80%	0,4		<1	<1	na	na
FYR Macedonia	2,06		2,6	0	4	<1	na	na
Turkey	79,7		2,2	0,44	173	76	1050	3264
Turkmenistan	5,05		1,2	0	4	0	na	na
United Kingdom	62,6	8%	0,44	2,5	4	142	12000	900
Uzbekistan	28,6		3	0	112	0	na	188

Abbreviations: SCD, sickle cell disease; thal, Thalassaemia; homoz, homozygote/s; indig. indigenous

Births of last decade per year/disease



	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Not specified	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1
Hb S/β-thalassaemia	3	5	3	3	3	2	4	1	2	0	0
Sickle cell anaemia	3	2	1	1	2	3	1	0	1	1	0
Haemoglobinopathy H	5	0	4	2	3	3	1	1	3	0	0
Thalassaemia Intermediate	1	1	1	4	5	3	3	4	0	0	0
Thalassaemia Major	10	10	14	16	12	7	5	7	4	2	1

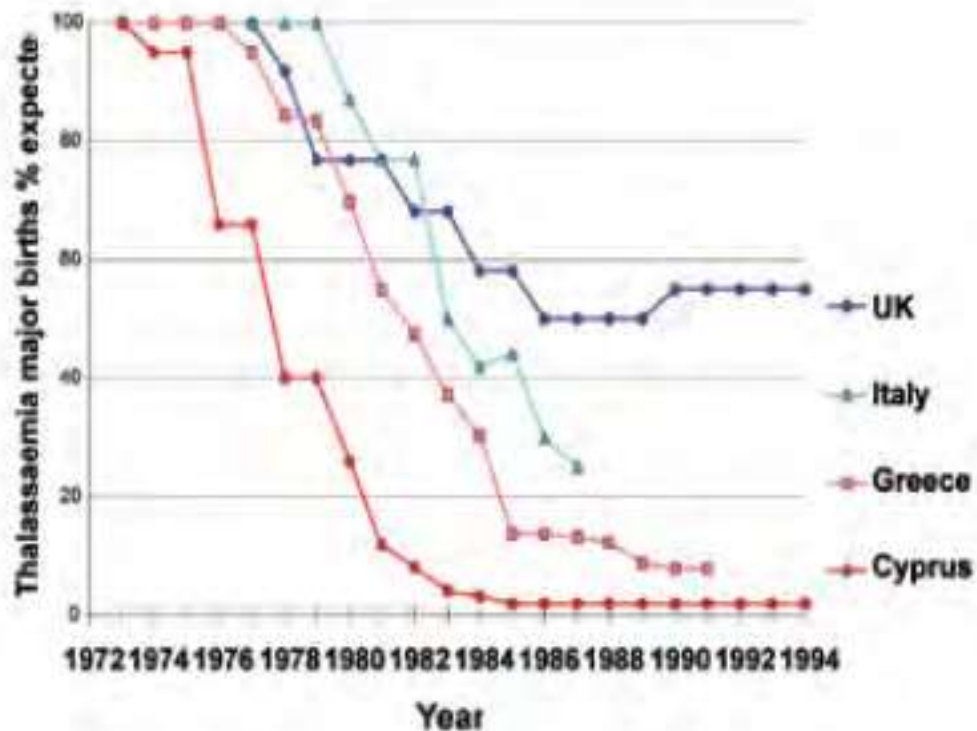


Figure 9.1: The fall in thalassaemia major birth rate in several national thalassaemia prevention programmes (12, 13, 19 and Angastiniotis M. personal communication).

Table 9.2 Causes of service failure.

Cause of failure	Number	%
Woman not screened	35	27,8
Partner not tested	29	23,0
Laboratory error	15	11,9
Undue delay	13	10,3
Unavoidable	10	7,9
Known risk "lost"	9	7,1
Unknown	6	4,8
Failed communication	5	4,0
Not counselled	4	3,2
Total	126	100





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ