

ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

ΜΑΡΙΑ ΖΕΡΒΑ
ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΟΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
Γ.Ν.Α. ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ

Ορισμός-Κατάταξη

MCV>100 fl

- ▶ **Μακροκυτταρικές μεγαλοβλαστικές**
μακροκυττάρωση και μεγαλοβλαστικός
μυελός
- ▶ **Μακροκυτταρικές μη μεγαλοβλαστικές**
μακροκυττάρωση χωρίς μεγαλοβλαστικό
μυελό

Μεγαλοβλαστικές αναιμίες

Κύριο χαρακτηριστικό :**Διαταραχή σύνθεσης DNA**
κυττάρων

Διαταραχή σύνθεσης βάσεων πουρίνης,
πυριμιδίνης ή αναστολή πολυμερισμού DNA

Αίτια

- ▶ Ανεπάρκεια βιταμίνης B12
- ▶ Ανεπάρκεια φολικού οξέος
- ▶ Συνδυασμός ανεπάρκειας B12 και φολικού οξέος
- ▶ Φάρμακα που διαταράσσουν τη σύνθεση του DNA
- ▶ Συγγενείς διαταραχές σύνθεσης DNA

Διαταραχή σύνθεσης DNA → αργός ρυθμός μιτώσεων

Μυελός

- μεγάλα κύτταρα όλων των σειρών
- ασυγχρονία ωρίμανσης πυρήνα-πρωτοπλάσματος (φυσιολογική σύνθεση RNA)
- έντονη αλλά αναποτελεσματική ερυθροποίηση
- ενδομυελική αιμόλυση

Περιφερικό αίμα

- ↓ RBC, μακροκύτταρα
- ↓ ουδετερόφιλα με πολύτμητο πυρήνα
- ↓ PLT

Βιταμίνη B12

1948 E.L.Rickes και συν.ΗΠΑ

Lester Smith και συν.Αγγλία

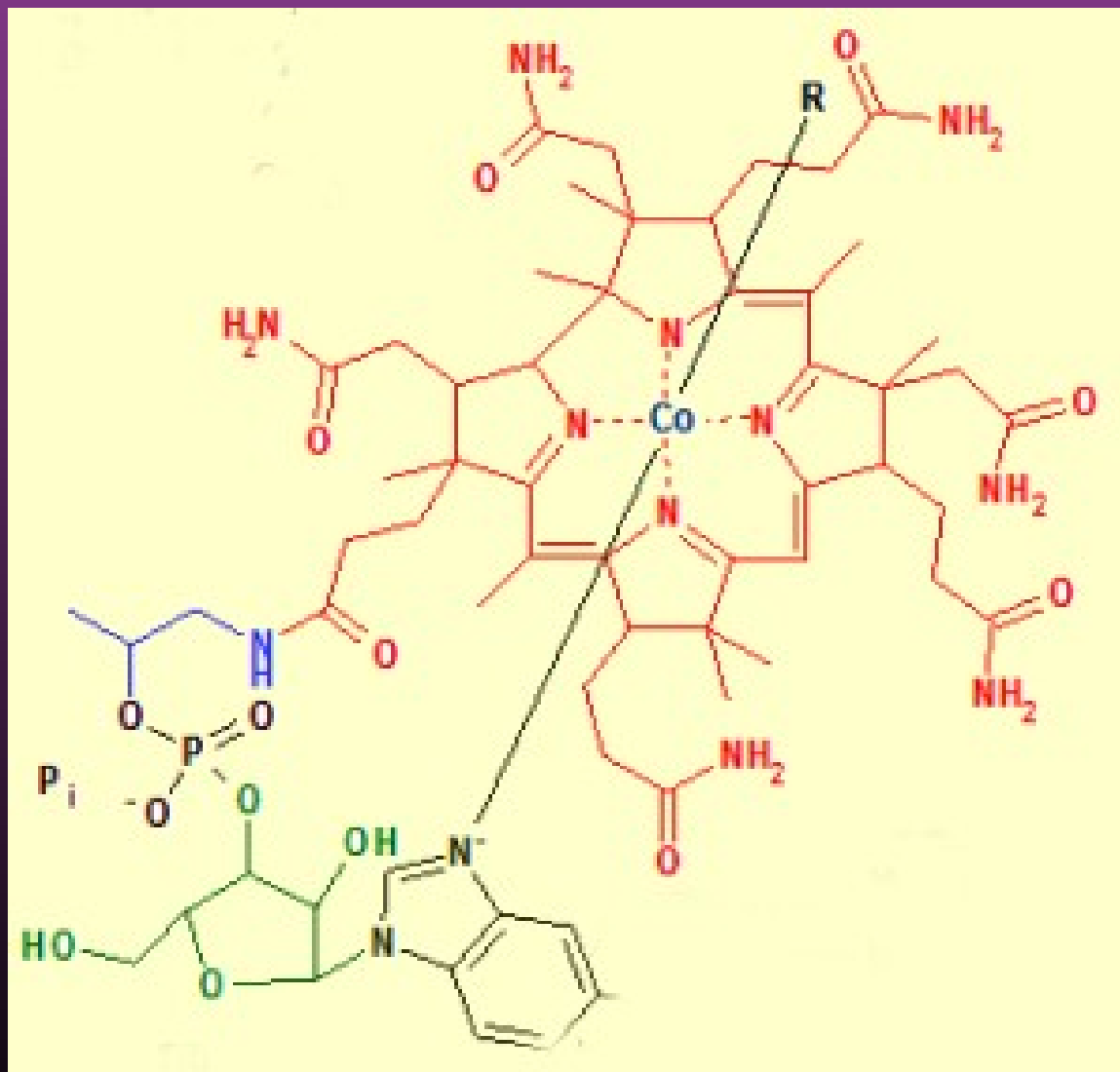
▶ Απαραίτητη για φυσιολογική ερυθροποιΐα και λειτουργία ΚΝΣ

▶ **Κοβαλαμίνη**

Το μόριό της αποτελείται από δακτύλιο κορρίνης (corrin ring, core)

Στο κέντρο έχει ένα άτομο **κοβαλτίου (Co)** το οποίο συνδέεται με 4 πυρρολικούς δακτύλιους

(μοιάζει με δακτύλιο πορφυρίνης της αίμης που έχει στο κέντρο ένα άτομο σιδήρου)



▶ **Κυανοκοβαλαμίνη, υδροξυκοβαλαμίνη**

συνθετικές μορφές βιταμίνης B12

Δεν είναι βιολογικά δραστικές

Μετατρέπονται ενζυμικά στον οργανισμό

στα δύο βιολογικώς **δραστικά ένζυμα**

▶ **Μεθυλκοβαλαμίνη** (πλάσμα) και

▶ **5-δεοξυαδενοσυλ-κοβαλαμίνη**

(ήπαρ και άλλοι ιστοί)

Vitamin B₁₂

Food sources of
vitamin B₁₂:

Eggs, meat, poultry,
shellfish, milk and
milk products



© ADAM, Inc.

▶ **Ζωϊκές τροφές**

κρέας, γαλακτοκομικά προϊόντα

▶ Ημερήσιες ανάγκες ενηλίκων 3-5 μg

Απορροφάται το 70% της B12 των τροφών

Απαραίτητα στη δίαιτα 5-7 μg/μέρα

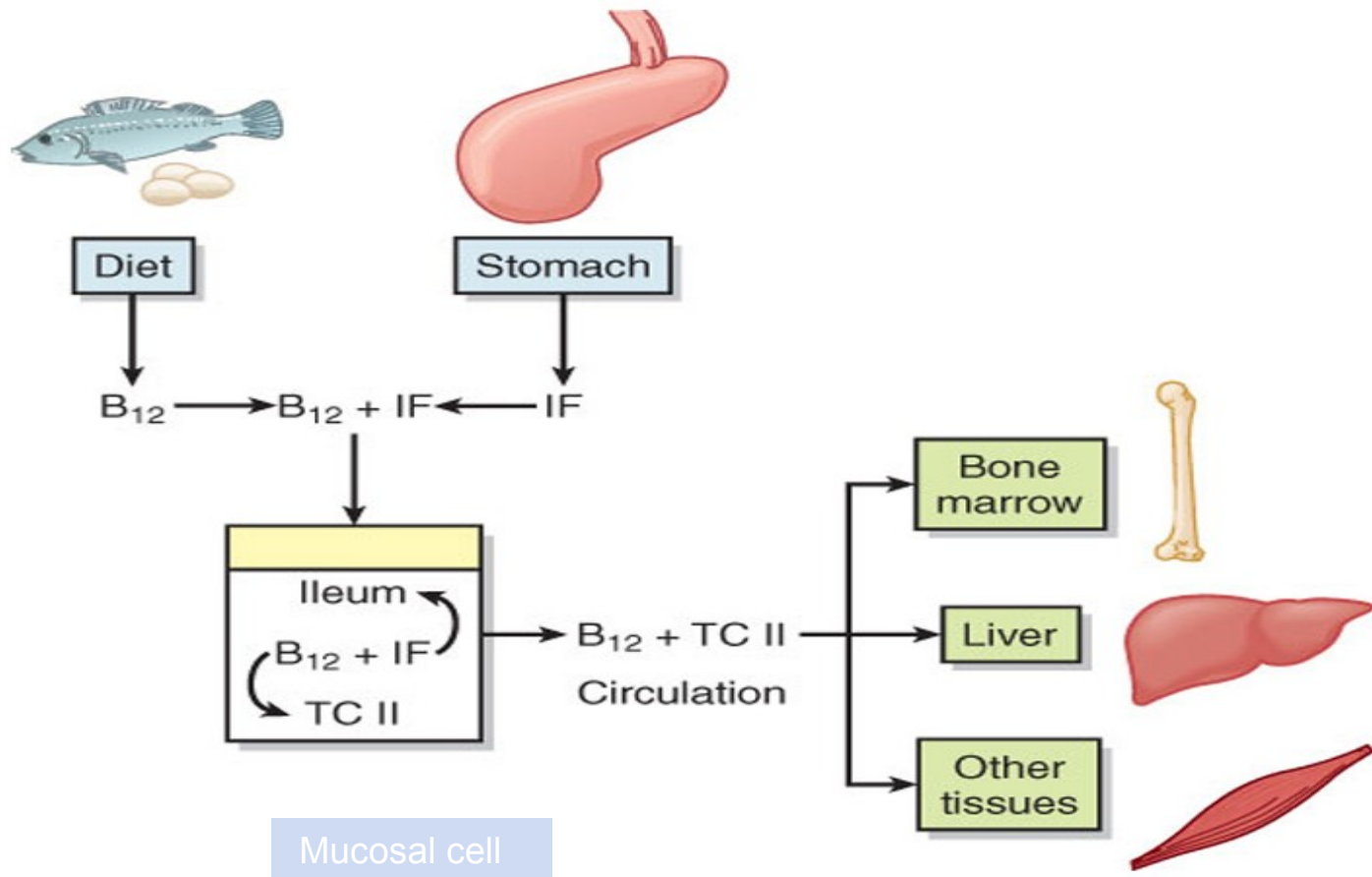
Συνήθους «δυτική» δίαιτα 5-30 μg

▶ Ανθρώπινο σώμα συνολικά 2-5 mg βιταμίνης B12

Το 1 mg στο ήπαρ

- ▶ Σύνδεση βιταμίνης B12 τροφών με πρωτεΐνη R σιέλου (τρανσκοβαλαμίνη I ή απτοκορρίνη)
- ▶ Στο στομάχι σύνδεση με **ενδογενή παράγοντα Castle** (Intrinsic Factor,IF)
Απαραίτητο φυσιολογικό γαστρικό υγρό στομάχου (HCL και IF)
- ▶ **Απορρόφηση : τελικό τμήμα ειλεού**
(ειδικοί υποδοχείς απορρόφησης)
- ▶ Επιθηλιακά κύτταρα εντέρου: σύνδεση με **τρανσκοβαλαμίνη II** (πρωτεΐνη μεταφοράς στους ιστούς)

Απορρόφηση βιταμίνης B12



Ενδογενής παράγων Castle

IF-Intrinsic Factor

Castle 1929

- Γλυκοπρωτεΐνη
- Εκκρίνεται από τοιχωματικά κύτταρα του θόλου του στομάχου
- **Προστατεύει τη βιταμίνη B12 από ενζυματική διάσπαση**
- Σε έλλειψη IF μόνο 1% B12 απορροφάται

Τρανσκοβαλαμίνες

R πρωτεΐνες (rapid, ταχεία κινητικότητα κατά την ηλεκτροφόρηση)

Πρωτεΐνες μεταφοράς βιταμίνης B12

Τρανσκοβαλαμίνη II

μεταφορά B12 στους ιστούς

B12 75% ελεύθερη

25% συνδεδεμένη με τρανσκοβαλαμίνη II

Τρανσκοβαλαμίνη I

μεταφορά B12 για αποθήκευση στο ήπαρ

Τρανσκοβαλαμίνη III

απομάκρυνση μη φυσιολογικών κοβαλαμινών προς το ήπαρ

Φολικό οξύ (folic acid)

Πτεροϋλογλουταμινικό οξύ,PGA

1945 Angier και συν.

Ανήκει στην οικογένεια βιταμινών **B9**

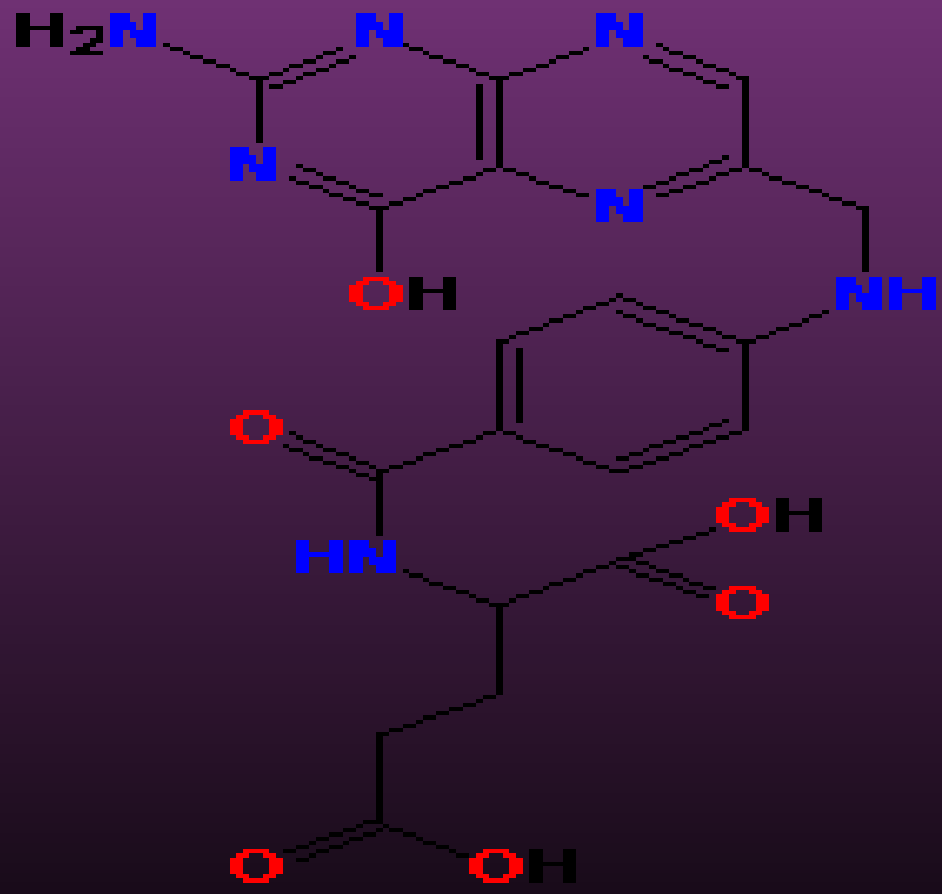
Φολικό οξύ τροφών : πολυγλουταμινικό,folate

Έντερο : μετατροπή σε μονογλουταμινικό

Ήπαρ,πλάσμα : μετατροπή σε **THF (τετραϋδροφολικό)**
(σε όλους τους ιστούς)

► **Απαραίτητο στη σύνθεση του DNA** και στο μεταβολισμό πρωτεϊνών

Στη **σύνθεση** της μονοφωσφορικής δεοξυθυμιδίνης (dTMP) του **DNA** δρα το **5,10 μεθυλενοTHF**



Vitamin B9 Folate

Food sources of folate include beans and legumes, citrus fruits and juices, whole grains, dark green leafy vegetables, poultry, pork, shellfish and liver



ADAM.

- ▶ Φρούτα, πράσινα λαχανικά, χόρτα, δημητριακά, όσπρια, γαλακτοκομικά, ήπαρ, κρέας πουλερικών, χοιρινό, θαλασσινά
Εμπλουτισμός δημητριακών με φολικό οξύ
- ▶ Θερμοευαίσθητο
Απαραίτητη η λήψη 400 μg ημερησίως
- ▶ Απορρόφηση: **αρχικό τμήμα νήστιδας**

Αποθέματα B12 μεγάλα (2-5 mg)

→εκδήλωση ανεπάρκειας μετά τρία χρόνια

Αποθέματα φολικού οξέος μικρά (12-28mg)

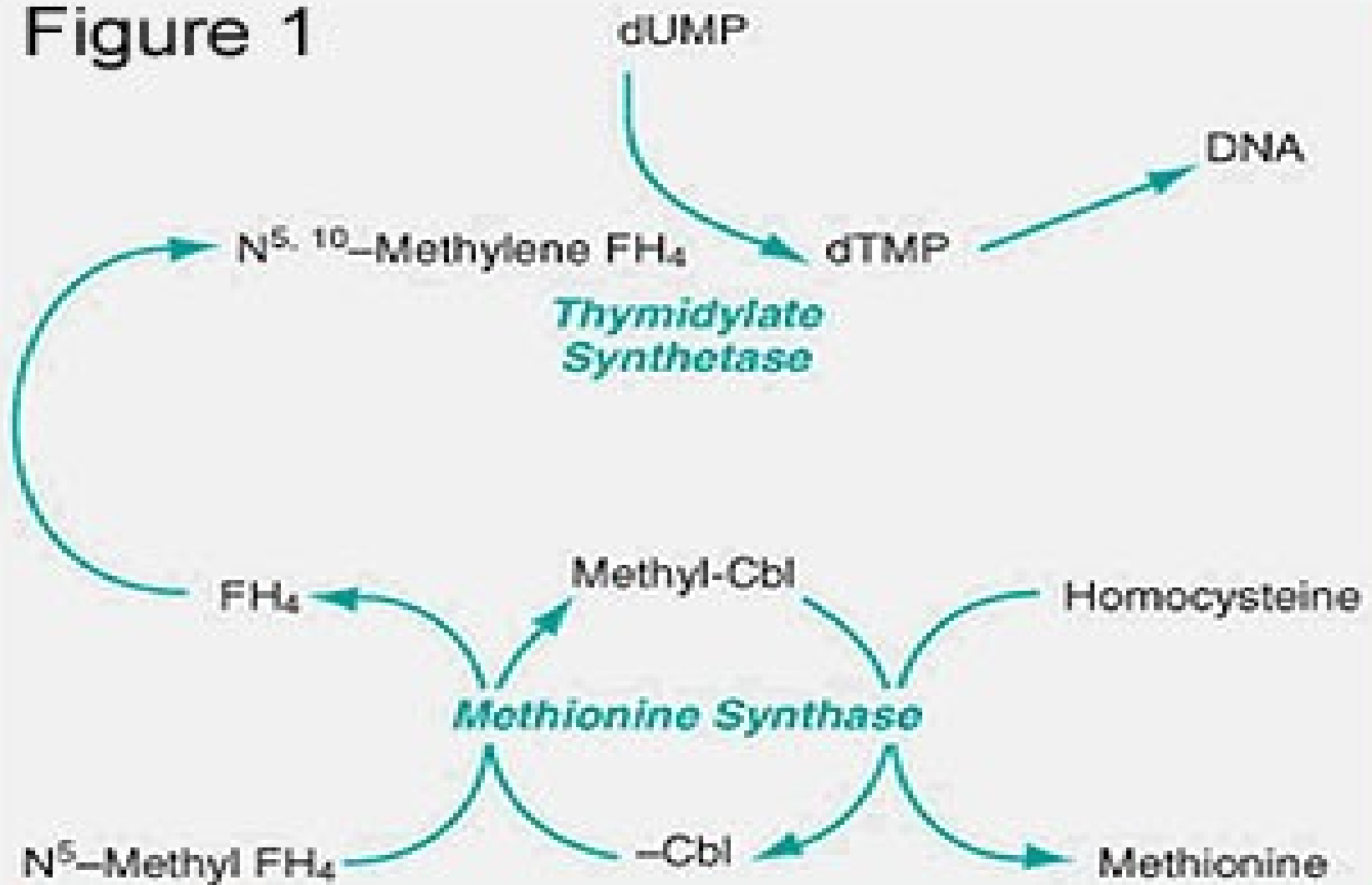
→εκδήλωση ανεπάρκειας σε 2-4 μήνες

Παθοφυσιολογία μεγαλοβλαστικής αναιμίας

Η Β12 είναι απαραίτητη στον οξειδοαναγωγικό κύκλο του φολικού οξέος

- Η μεθυλκοβαλαμίνη είναι απαραίτητη για μετατροπή του μεθυλο THF σε THF
- Το THF μετατρέπεται σε 5,10 μεθυλενο THF
- Το 5,10 μεθυλενο THF μετατρέπει τη μονοφωσφορική δεοξουριδίνη (dUMP) σε **μονοφωσφορική δεοξυθυμιδίνη** (dTMP) → dTTP → DNA

Figure 1



- ▶ Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (μεθυλκοβαλαμίνη) → ανεπάρκεια 5,10 μεθυλενο THF
- ▶ Δεν παράγεται **μονοφωσφορική δεοξυθυμιδίνη**
- ▶ Διαταραχή σύνθεσης **DNA**

Η B12 δεν παρεμβαίνει άμεσα στη σύνθεση DNA αλλά έμμεσα μέσω του φολικού οξέος

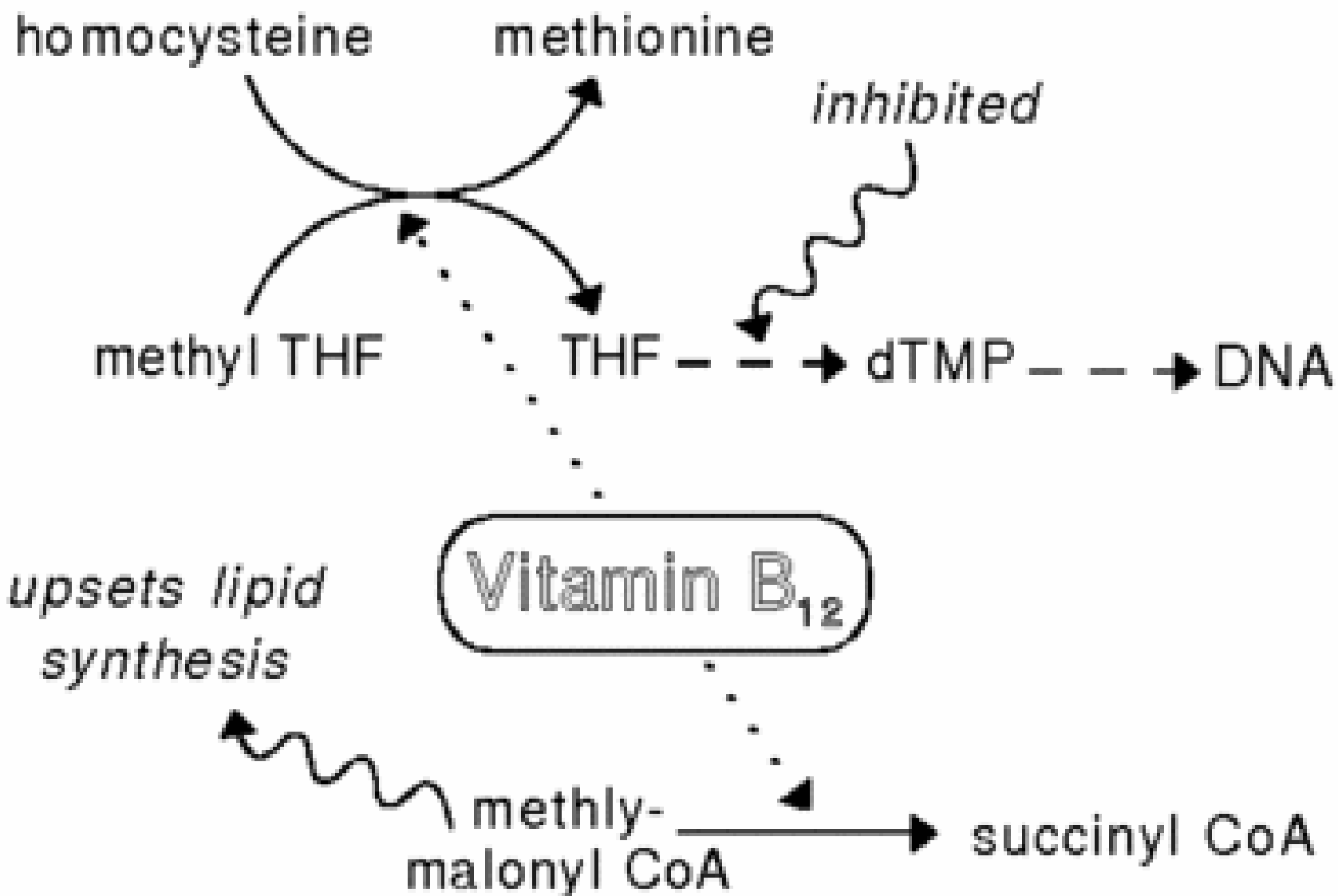
Ανεπάρκεια B12 ή φολικού οξέος →

δεν μετατρέπεται

η ομοκυστεΐνη σε μεθειονίνη →

↑ ομοκυστεΐνη

(↑κίνδυνος καρδιαγγειακών παθήσεων)



Κύκλος Krebs

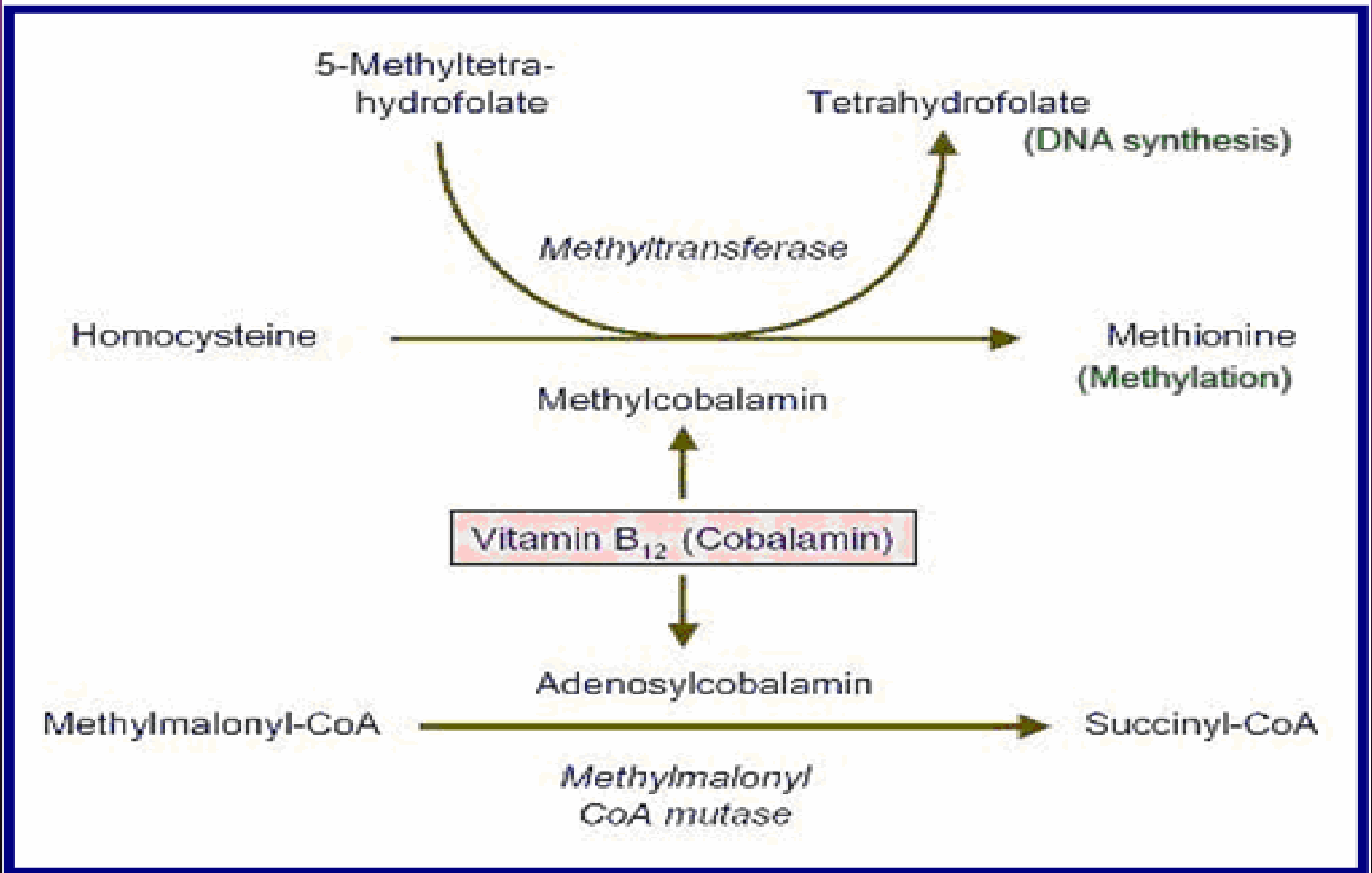
Η 5-δεοξαδενοσυλκοβαλαμίνη μετατρέπει
το μεθυλμαλονυλ-συνένζυμο Α σε σουκινυλ-
συνένζυμο Α

έλλειψη 5-δεοξαδενοσυλκοβαλαμίνης →

↑ μεθυλμαλονικό οξύ

Δείκτης ανεπάρκειας B12

Figure 1: The Biochemical Role of Cobalamin



Ανεπάρκεια βιταμίνης B12

1. Ελαττωμένη πρόσληψη

Πτωχή διαίτα, χορτοφάγοι

2. Διαταραχές απορρόφησης

- Έλλειψη ενδογενούς παράγοντα
(αναιμία Biermer, ολική γαστρεκτομή)
- Νοσήματα λεπτού εντέρου (εκτομή ειλεού, παθήσεις ειλεού-λέμφωμα, τροπικό sprue)
- Παράσιτα (διφυλλοβόθριο πλατύ, λάμβλια)
- Βακτηρίδια (σύνδρομο τυφλής έλικας, στένωση, συρίγγια)
(αυξημένη κατανάλωση B12 από μικροοργανισμούς)
- Φάρμακα (PAS, νεομυκίνη)

Ανεπάρκεια φολικού οξέος (1)

1. Ελαττωμένη πρόσληψη

Πτωχή δίαιτα (ηλικιωμένοι ,σε ιδρύματα ,αλκοολικοί)

2. Διαταραχές απορρόφησης

- Εκτομή νήστιδας
- Παθήσεις νήστιδας (λέμφωμα,νεόπλασμα)
- Αλκοόλ
- Αντιεπιληπτικά,αντισυλληπτικά
- Ιδιοπαθής στεατόρροια

Ανεπάρκεια φολικού οξέος (2)

3. Αυξημένες ανάγκες

- Κύηση, νεογνά
- Θαλασσαιμίες, δρεπανοκυτταρική αναιμία
Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (μυελοϊνωση)

4. Αυξημένες απώλειες

- Αιμοκάθαρση

Μεγαλοβλαστική αναιμία χωρίς ανεπάρκεια B12 ή φολικού οξέος

1. Φάρμακα που διαταράσσουν τη σύνθεση DNA

- Αντιμεταβολίτες-ανταγωνιστές φολικού οξέος (μεθοτρεξάτη)
- Αντιμεταβολίτες-ανταγωνιστές πουρινών (6-μερκαπτοπουρίνη, 6-θειογουανίνη)
- Αντιμεταβολίτες-ανταγωνιστές πυριμιδινών (κυτοσίνη-αραβινοσίδη, φλουνταραμπίνη)

- Άλλα φάρμακα που παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό του φολικού οξέος
(καρβαμαζεπίνη, διφαινυλυδαντοΐνη, τριμεθοπρίμη, πυριμεθαμίνη, τριαμετέρνη, αντι-HIV φάρμακα)
- Φάρμακα που παρεμβαίνουν στη σύνθεση του DNA
(υδροξουρία, αζινοθυμιδίνη)

2. Συγγενείς διαταραχές σύνθεσης DNA

- Σύνδρομο Lesch-Nyhan
(διαταραχή σύνθεσης πουρινών)
- Κληρονομική οροτική οξυουρία
(διαταραχή σύνθεσης πυριμιδινών)

3. Κληρονομική ανεπάρκεια τρανσκοβαλαμίνης II

Ιδιοπαθής κακοήθης αναιμία ή νόσος Biermer

Μία από τις μορφές μεγαλοβλαστικής αναιμίας

Αιτιολογία γνωστή→όχι ιδιοπαθής

Θεραπεία επιτυχής→όχι κακοήθης

▶ 1-2 % ενηλίκων, γυναίκες >40 ετών

Βόρεια Ευρώπη, Νέγροι Αμερικανοί

Παθογένεια

Αυτοάνοση γαστρίτιδα

→ καταστροφή τοιχωματικών κυττάρων στομάχου

→ δεν εκκρίνεται HCL και ενδογενής παράγων

Castle

→ η B12 διασπάται στο τελικό τμήμα του ειλεού
χωρίς να απορροφηθεί

Αντισώματα κατά ενδογενούς παράγοντα και κατά τοιχωματικών κυττάρων στομάχου

Αντι-IF (intrinsic factor)

Πολυκλωνικά IgG, IgA (ορό, γαστρικό υγρό)

▶ τύπου I

Αναστέλλουν τη σύνδεση της B12 με τον IF

▶ τύπου II

Αντιδρούν με τις δεσμευτικές θέσεις του IF στους υποδοχείς του ειλεού αποτρέποντας την απορρόφηση της B12

APCA-antiparietal cell antibodies ή

GPA -gastric parietal antibodies

ορό, γαστρικό υγρό

Η παρουσία αντισωμάτων συνηγορεί υπέρ

ανοσολογικής αιτιολογίας

Γενετικοί παράγοντες, HLA-A3, HLA-B7

Κλινική εικόνα

Συμπτώματα αναιμίας

εύκολη κόπωση, αδυναμία, ταχυκαρδία

αναιμία καλά ανεκτή λόγω προοδευτικής εγκατάστασης,
λεμονοειδές χρώμα (ενδομυελική αιμόλυση)

Πεπτικό

γλωσσίτιδα (40%), στοματίτιδα, διάρροια

Νευρικό

αισθητικές διαταραχές (παραισθησίες άκρων χειρών, ποδών, πόνοι), κινητικές διαταραχές (ασταθές βάδισμα)

Ψυχιατρικές διαταραχές

εξασθένηση μνήμης, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη



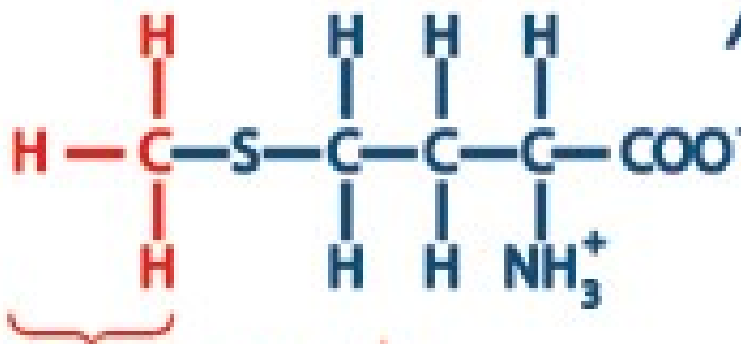
Ανεπάρκεια B12 →

Δεν μετατρέπεται η μεθειονίνη
σε *S*-αδενοσυλμεθειονίνη (SAM)

▶ **Ανεπάρκεια SAM** →

διαταραχή σύνθεσης μυελίνης ουσίας →
εκφυλιστικές αλλοιώσεις λευκής ουσίας
νωτιαίου μυελού → **νευρολογικές εκδηλώσεις**

Methionine (GOOD)



Adenosine

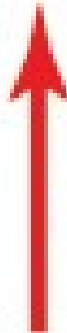


SAM

S-Adenosyl-Methionine

Methyl group (CH₃)

Folate
Vitamin B12



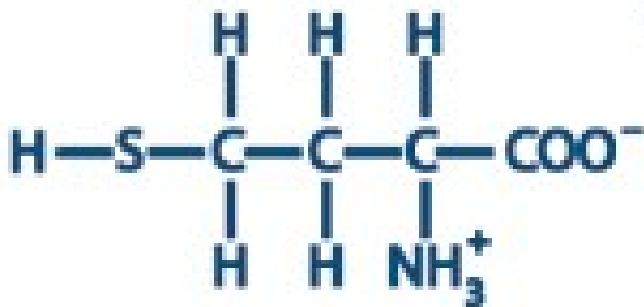
Adenosine



SAH

S-Adenosyl-Homocysteine

Homocysteine (BAD)



- ▶ 25% ασθενών με ανεπάρκεια βιταμίνης B12
νευρολογικές διαταραχές και σχεδόν
φυσιολογικά αιματολογικά ευρήματα
- ▶ Νευρολογικές εκδηλώσεις σπάνια υπάρχουν
σε ένδεια φολικού οξέος

Εργαστηριακά ευρήματα Περιφερικό αίμα (1)

Αναιμία (ορθόχρωμη μακροκυτταρική)

Λευκοπενία, θρομβοπενία

↓ Ht, Hb, RBC

↑ MCV > 100 συνήθως > 120 fl

- Συνύπαρξη σιδηροπενικής αναιμίας ή ετερόζυγης θαλασσαιμίας → ↓ MCV

MCH ↑

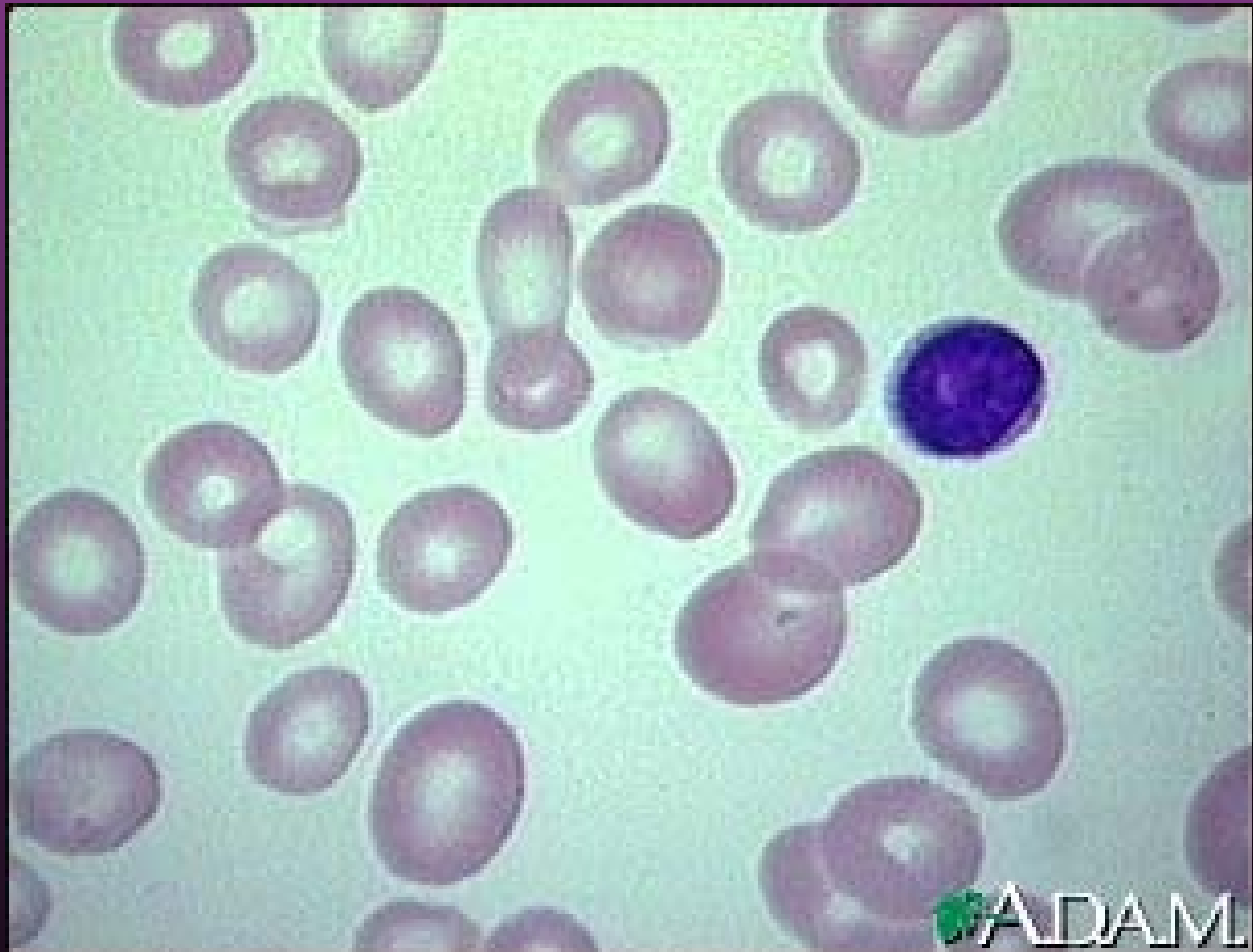
MCHC κ.φ. (η Hb στο φυσιολογικό ερυθροκύτταρο βρίσκεται σε σχεδόν κορεσμένο διάλυμα)

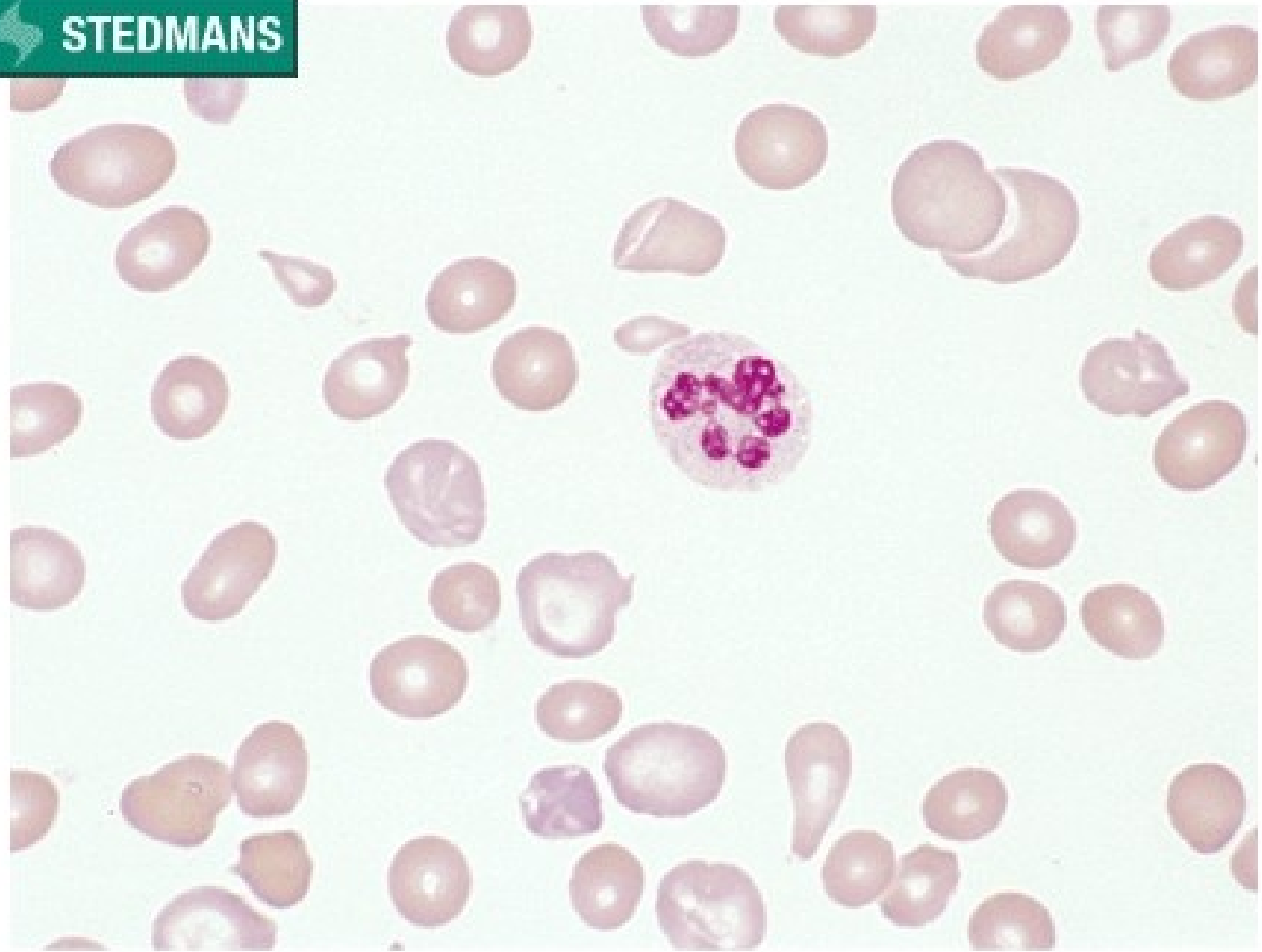
RDW ↑

ΔΕΚ ↓ ή κ.φ.

Περιφερικό αίμα (2)

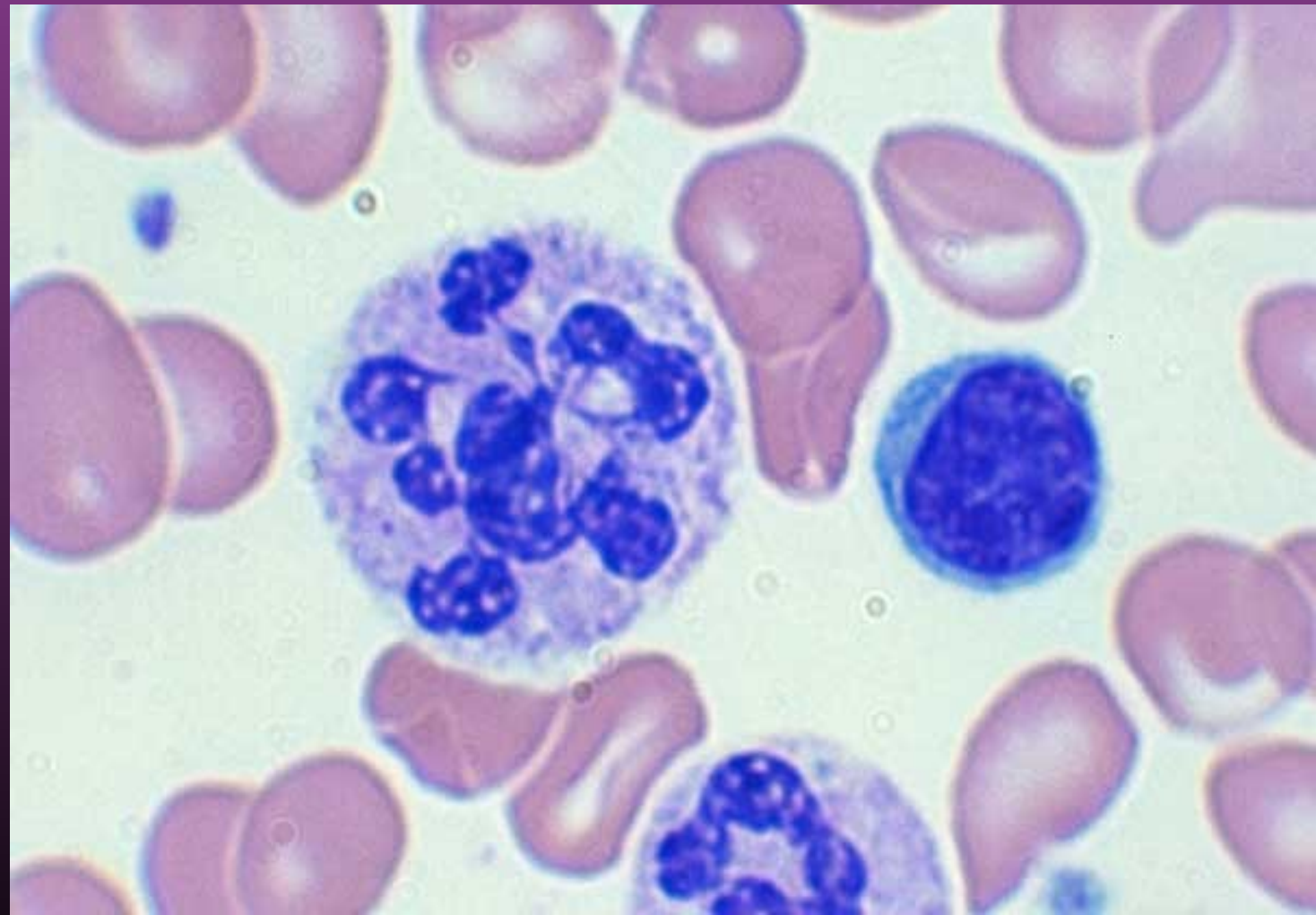
- Μακροκυττάρωση, ανισοποικιλοκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη, σωματία Howell-Jolly, δακτύλιοι Cabot
δακρυκύτταρα, σχιστοκύτταρα
ερυθροβλάστες
- Πολυκατάτμητα ουδετερόφιλα (>5 λοβοί, 98% ασθενών)
- ▶ Πολυκατάτμητα ουδετερόφιλα παρατηρούνται και σε ουραιμία, βαριές λοιμώξεις, σιδηροπενική αναιμία





pernicious anemia: peripheral blood smear showing oval macrocytes and hypersegmented neutrophil nucleus





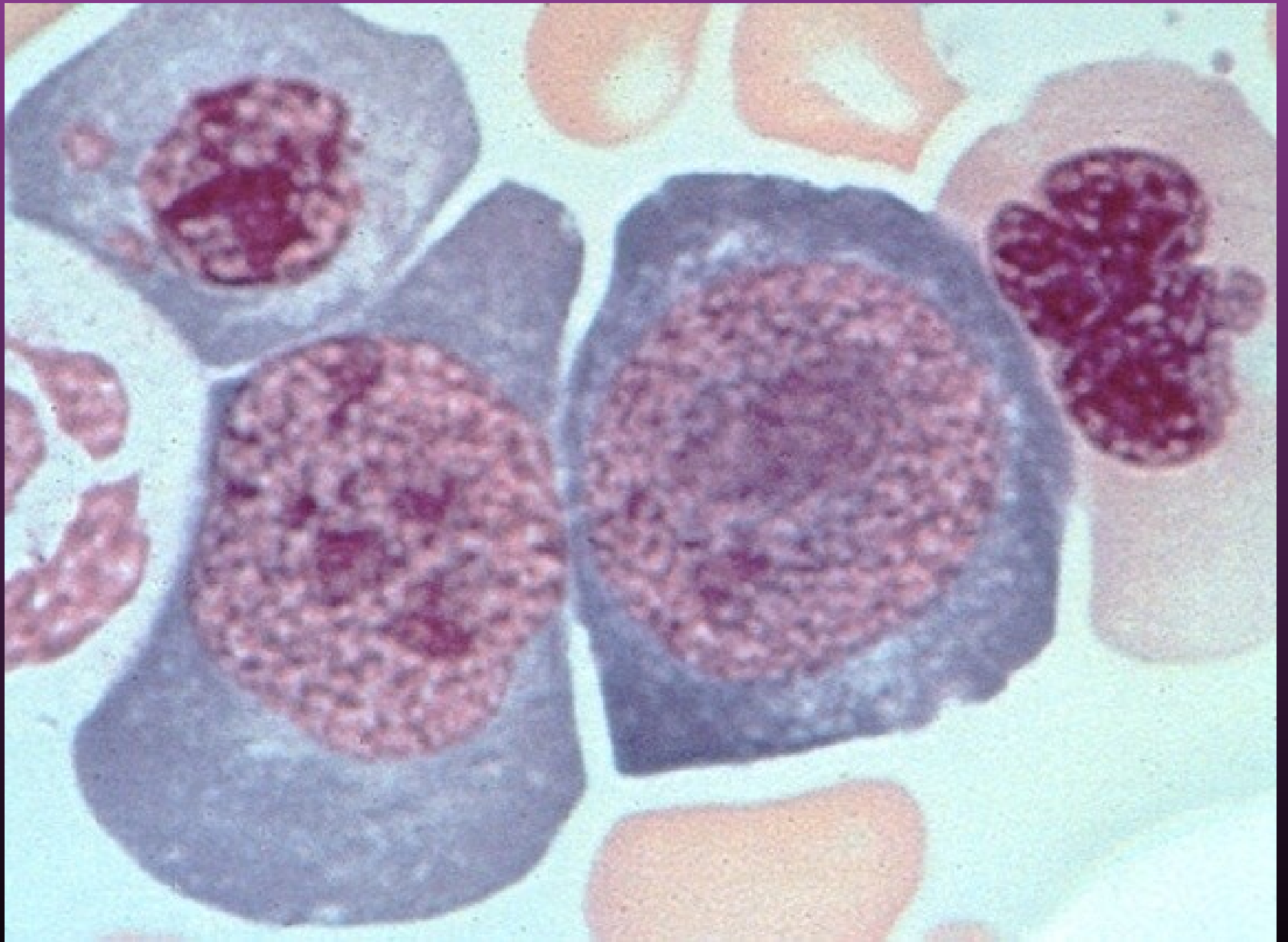
Μυελός

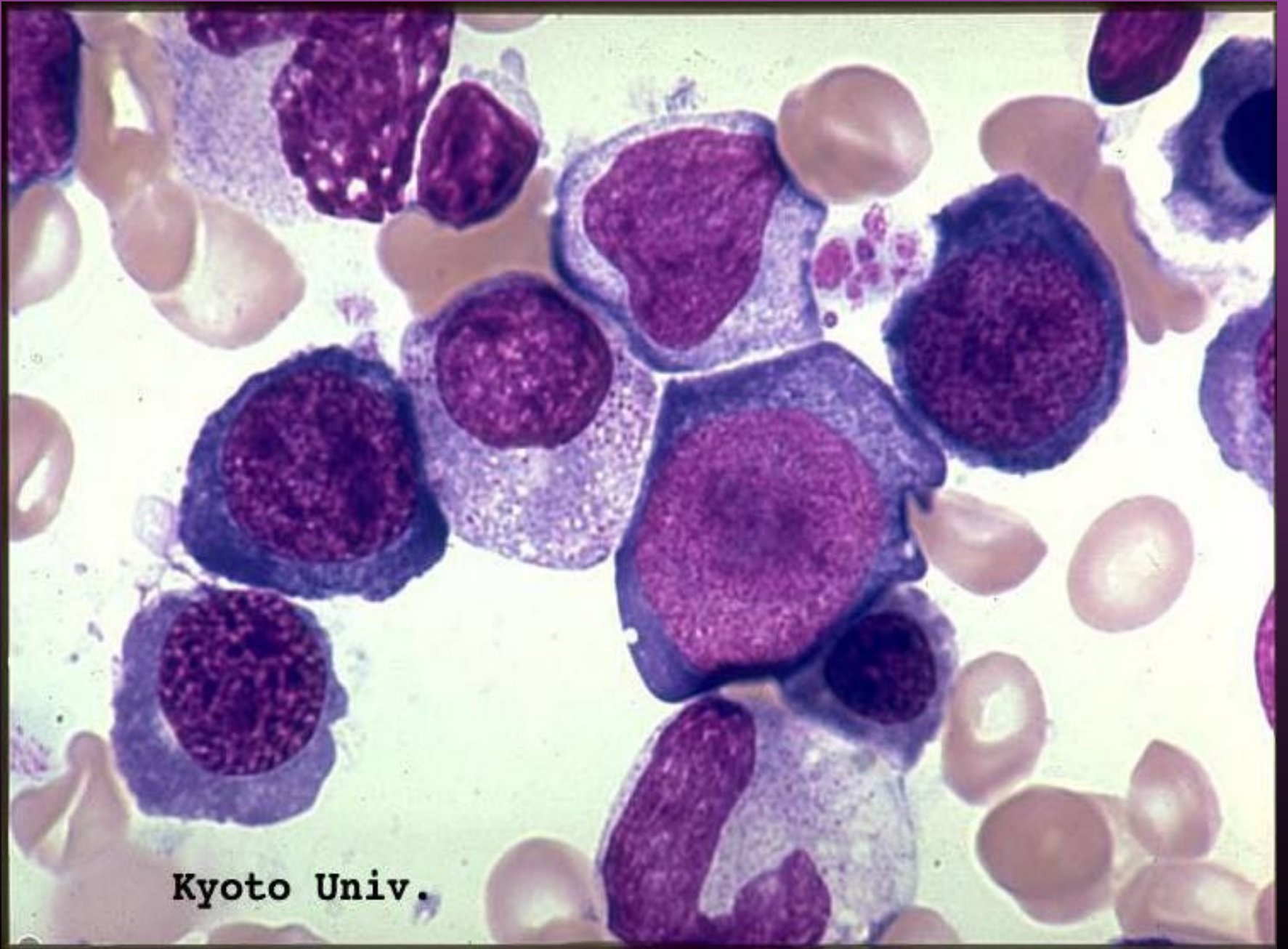
- ▶ Υπερκυτταρικός, έντονα ερυθροβλαστικός
- ▶ 50% κυττάρων μυελού : **μεγαλοβλάστες**
- ▶ Διαταραχές ωρίμανσης σε όλες τις κυτταρικές σειρές
- ▶ Μεγάλα μεταμυελοκύτταρα, ραβδοπύρηνια
- ▶ Γιγάντια μεγακαρυοκύτταρα με υπερπολύλοβο πυρήνια και διαταραχές κοκκίωσης
- **Μεγαλοβλαστοειδής μυελός**
ΜΔΣ, δυσερυθροποιητικές αναιμίες, ερυθρολευχαιμία (M6 OMA, FAB), πολλαπλούν μύελωμα

Μεγαλοβλάστη

Σύγκριση πάντα με ερυθροβλάστη αντίστοιχου σταδίου

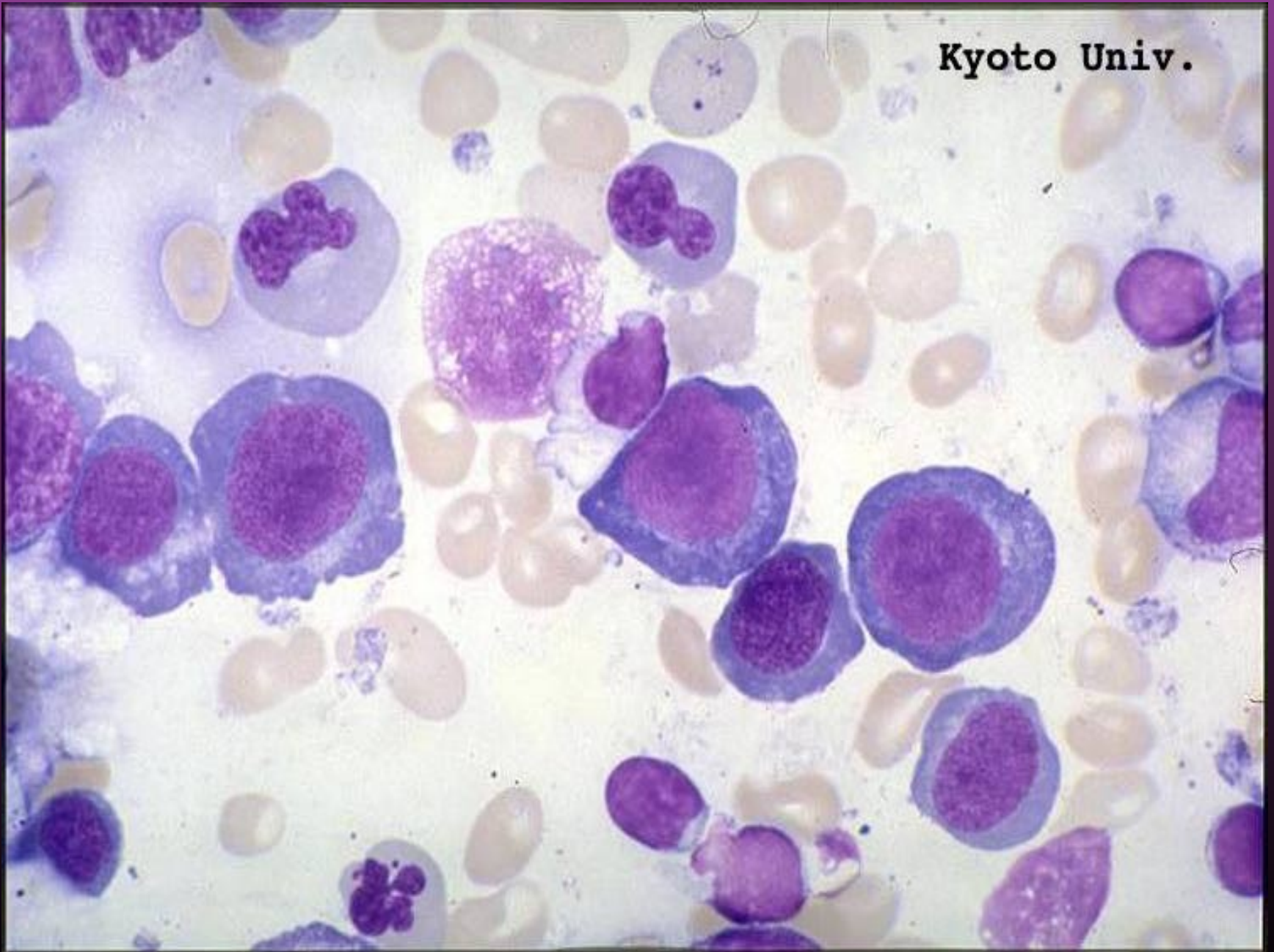
- Μεγαλύτερη από την αντίστοιχη ερυθροβλάστη, ωοειδής
- Αφθονότερο πρωτόπλασμα, έντονα βασεόφιλο (↑RNA)
- Υφή πυρήνα λεπτοκοκκιώδης (σαν κόσκινο)
- Ώριμη μεγαλοβλάστη: πυρήνας αραιοχρωματικός

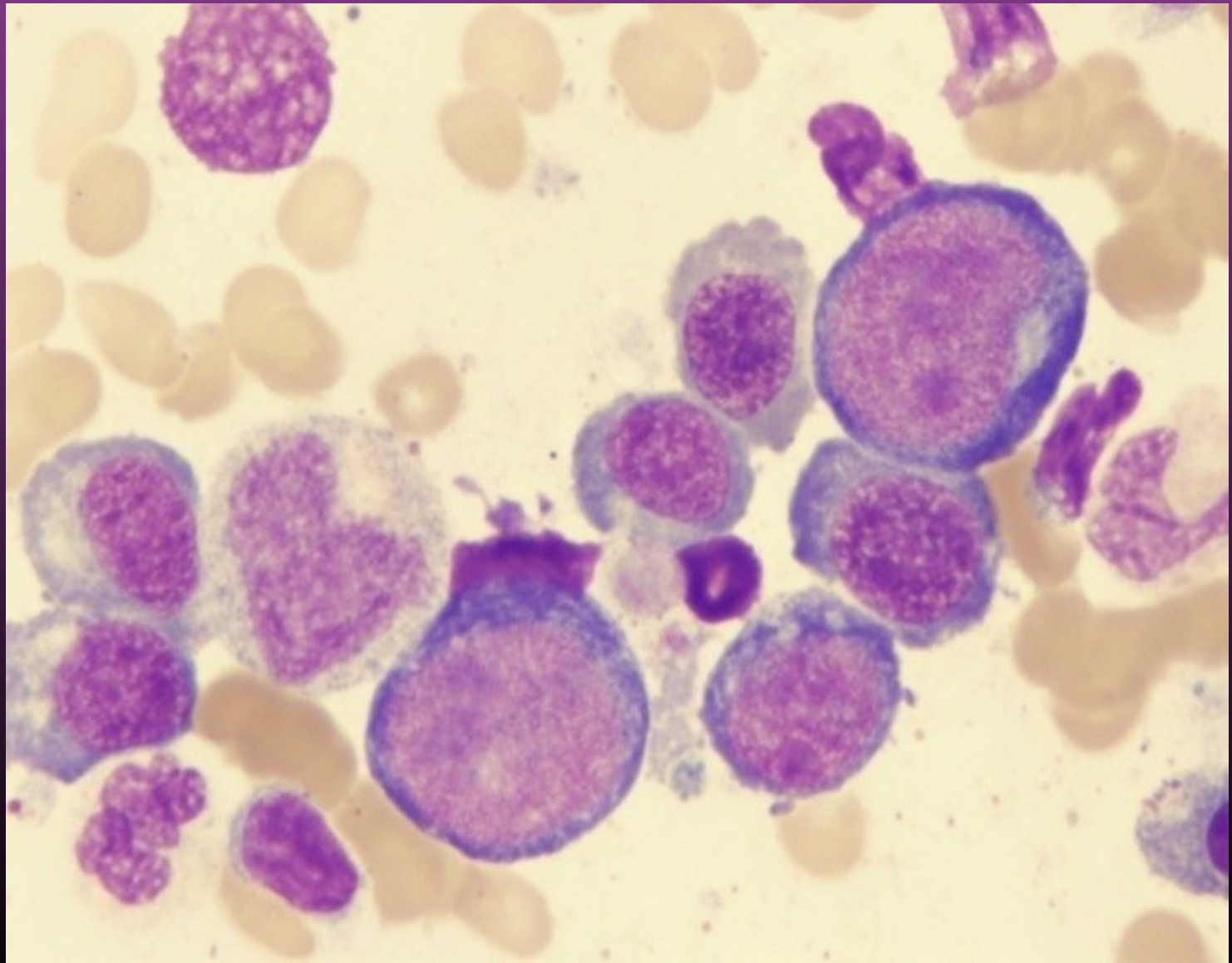


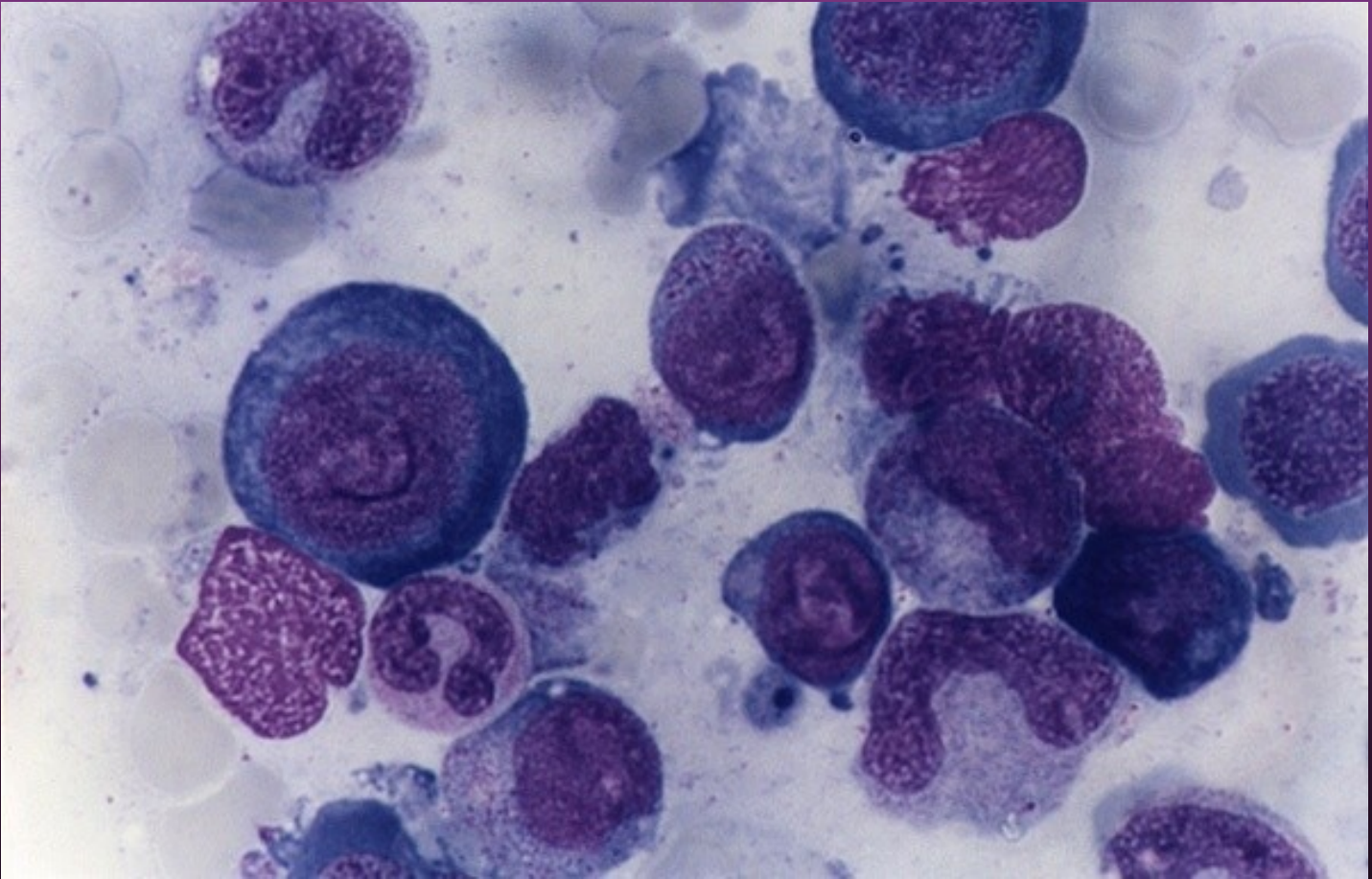


Kyoto Univ.

Kyoto Univ.







Βιοχημικά ευρήματα

Καταστροφή ερυθροβλαστών στο μυελό→
ευρήματα αιμολυτικής αναιμίας



έμμεση χολερυθρίνη
σίδηρος

LDH (90%ασθενών)

κάλιο ορού

ουρικό οξύ

▼ **απτοσφαιρίνες**

Παρατηρείται και καταστροφή μακροκυττάρων λόγω μειωμένης παραμορφωσιμότητας

Επιβοηθητικές εξετάσεις

- ▶ **Γαστροσκόπηση**: ατροφική γαστρίτιδα
- ▶ **Άμεση Coombs** θετική 15-20%
(ανοσολογική αιτιολογία)
- ▶ **Ειδικά αυτοαντισώματα**
αντι-IF
Ορό και γαστρικό υγρό (**Elisa**)
Θετικά σε 50% ασθενών
Υψηλή ειδικότητα
 - Ανευρίσκονται επίσης σε σακχαρώδη διαβήτη, θυρεοτοξίκωση

APCA

σε ορό και γαστρικό υγρό (έμμεσος ανοσοφθορισμός, Elisa)

Θετικά σε 90% ασθενών

Χαμηλή ειδικότητα

- Ανευρίσκονται επίσης σε
 - ▶ Χρόνια ατροφική γαστρίτιδα χωρίς αναιμία Biermer
 - ▶ Σιδηροπενική αναιμία και γαστρίτιδα (30%)
 - ▶ Σακχαρώδη διαβήτη, νόσο Addison, θυρεοειδίτιδα Hashimoto
 - ▶ Υπερήλικες (10-15%)

Μέτρηση βιταμίνης B12

Φ.Τ. 189-889 pg/ml

Μέτρηση στον **ορό**, δεν επηρεάζεται από δίαιτα

Μέθοδοι μέτρησης

- ELISA, ανοσοφθορισμός, μικροσωματιδιακή ανοσοενζυμική μέθοδος, χημειοφωταύγεια, ιοντική δέσμευση

Με τις ανωτέρω μεθόδους **μέτρηση ολικής B12**, ελεύθερης και δεσμευμένης

Καλή συμφωνία αποτελεσμάτων μεταξύ μεθόδων και εταιριών

- Ραδιοανοσομετρικές μέθοδοι (RIA ή IRMA)
ευαίσθητες για μέτρηση μικρών ποσοτήτων B12

- Δοκιμασία απορρόφησης B12(**Shilling test**)δεν χρησιμοποιείται
(κίνδυνος έκθεσης σε ραδιενέργεια)
- **Μεθυλμαλονικό οξύ και ομοκυστεΐνη** πλάσματος ↑
σπάνια ζητούνται
- Μέτρηση **ολοτρανσκοβαλαμίνης** πλάσματος
Holo-TC II, σύμπλεγμα B12-TC II
Μέτρηση B12 που μεταφέρεται στους ιστούς (25% ολικής)
↓ **Holo-TC II πρώϊμος δείκτης ανεπάρκειας B12**

▼ B12 όχι ειδική ανεπάρκειας B12

- Κύηση
- Φυσιολογικά άτομα
(B12 στα κατώτερα φυσιολογικά όρια)
- Σε ανεπάρκεια φολικού οξέος (>30% ασθενών)
- Χωρίς σαφή αιτία

▲ B12

- Οξείες ηπατοπάθειες
- Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα
(↑τρανσκοβαλαμίνες από λευκοκύτταρα)

Μέτρηση φολικού οξέος

Φ.Τ. 4,5-20 ng/ml

Μέτρηση στα **ερυθροκύτταρα**-όχι στον ορό

Η μέτρηση στον ορό επηρεάζεται από δίαιτα

- Αλκοόλ → ↓ φολικού οξέος ορού
- Γεύμα πλούσιο σε σαλάτες ή χόρτα
→ φολικό οξύ ορού κ.φ.

Μέθοδοι μέτρησης φολικού οξέος

- ELISA
- Χημειοφωταύγεια
- Ανοσοφθορισμός
- Μικροσωματιδιακή ανοσοενζυμική μέθοδος
- Ραδιοανοσομετρικές μέθοδοι

Οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης και **η συμφωνία των αποτελεσμάτων μεταξύ μεθόδων και εταιριών δεν είναι ικανοποιητική**

▲ Φολικό οξύ

ΔΕΚ ↑

ΔΕΚ μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε φολικό οξύ σε σχέση με τα ώριμα ερυθροκύτταρα

▼ Φολικό οξύ

- Φυσιολογικά άτομα
(φολικό οξύ στα κατώτερα φυσιολογικά όρια)
- Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (60% ασθενών)
(↓ αποθήκευση φολικού οξέος στα ερυθροκύτταρα)

- Οι τιμές βιταμίνης B12 και φολικού οξέος ποικίλουν ανάλογα με τη μέθοδο προσδιορισμού
- Κάθε εργαστήριο πρέπει να καθορίσει τις δικές του φυσιολογικές τιμές

Συνιστάται επανάληψη μέτρησης επιπέδων βιταμίνης B12 και φολικού οξέος

Θεραπεία αναιμίας Biermer

▶ 1000 μg (1 mg) υδροξυκοβαλαμίνης **i.m.** καθημερινά επί 10 μέρες

(ή 1 mg την εβδομάδα για 5 εβδομάδες)

Στη συνέχεια μία ένεση **i.m.** των 1000 μg ανά 1-2 μήνες δια βίου

Κίνδυνος υποτροπής σε διακοπή της θεραπείας

Αντένδειξη η σύγχρονη χορήγηση φολικού οξέος

(η B12 απαραίτητη στο μεταβολισμό του)

▶ **Γαστροσκόπηση/ έτος**

κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασματος στομάχου (6-8%)

▶ Προσοχή την 1^η και 2^η μέρα θεραπείας
αντιμετώπιση ↓Καλίου
(↑ανάγκες ερυθροκυττάρων)

▶ Σε θεραπεία ανεπάρκειας B12 λόγω ανεπαρκούς
πρόσληψης με τροφή, **προσοχή για συνύπαρξη με
σιδηροπενική αναιμία** φαινόμενο όχι σπάνιο σε
αυστηρά φυτοφάγους

Δείκτες αποτελεσματικής θεραπείας

Εντυπωσιακή και άμεση ανταπόκριση στη θεραπεία
Βελτίωση συμπτωμάτων και διαταραχών από τους
βλεννογόνους σε 48 ώρες

Μυελός

- Σε 1-2 μέρες φυσιολογική μορφολογία ερυθράς σειράς
Μία ένεση B12 αρκεί για να μεταβάλει το μυελό από
μεγαλοβλαστικό σε ορθοβλαστικό
 - Τα μεγάλα μεταμυελοκύτταρα παραμένουν έως
12 μέρες
- Πλήρης ύφεση νευρολογικών συμπτωμάτων σε 6-12 μήνες

Περιφερικό αίμα

- \uparrow ΔΕΚ από τη 3^ημέρα-μέγιστη \uparrow 6^η-8^ημέρα
- Ουδετεροπενία ,θρομβοπενία διόρθωση σε μία εβδομάδα
- Υπερκατάτμητα ουδετερόφιλα εξαφάνιση σε 2 εβδομάδες
- Hb αποκατάσταση σε 2 μήνες
- MCV αποκατάσταση σε 3-4 μήνες
Τις πρώτες μέρες \uparrow MCV λόγω \uparrow ΔΕΚ

Θεραπεία άλλων μεγαλοβλαστικών αναιμιών

Αιτιολογική και φαρμακευτική

► Έλλειψη φολικού οξέος

1 mg φολικού οξέος per os τη μέρα για 3-4 μήνες

Διόρθωση αναιμίας μετά 1-2 μήνες

Πριν χορηγηθεί φολικό οξύ πρέπει να αποκλεισθεί η ύπαρξη ανεπάρκειας βιταμίνης B12

Σε ανεπάρκεια βιταμίνης B12 που θεραπεύεται ως ανεπάρκεια φολικού οξέος→

βελτίωση κλινικοεργαστηριακής εικόνας αλλά

παραμονή ή και έξαρση νευρολογικών διαταραχών

▶ Ολική γαστρεκτομή,ειλεοεκτομή,παθήσεις ειλεού
προληπτική χορήγηση

1000 μg βιταμίνης B12 ανά μήνα

▶ Μυελοϊνώση,θαλασσαιμίες

1 mg φολικού οξέος per os δια βίου

▶ Κύηση

0,4 mg φολικού οξέος τη μέρα τους 3 πρώτους
μήνες-πρόληψη ανωμαλιών ΚΝΣ (δισχιδής ράχη)

▶ Χημειοθεραπεία με ανταγωνιστές φολικού οξέος
(μεθοτρεξάτη)→ **φολινικό οξύ**

(λευκοβορίνη,αναχθείσα μορφή φολικού)

Συμπεράσματα για μεγαλοβλαστικές αναιμίες

- ▶ Έλλειψη B12 ή φολικού οξέος
- ▶ Μακροκυττάρωση και κυττοπενίες
- ▶ Αργά αναπτυσσόμενη αναιμία
- ▶ Θεραπεία απαραίτητη για αποφυγή
επιπλοκών
- ▶ Γρήγορη απάντηση στη θεραπεία

Μακροκυτταρικές μη μεγαλοβλαστικές αναιμίες

- Δεν χαρακτηρίζονται από διαταραχή σύνθεσης DNA
- $MCV < 115$ fl
- Δεν παρατηρούνται πολυκατάτμητα πολυμορφοπύρρηνα, σωματία Howell-Jolly

Μακροκυτταρικές μη μεγαλοβλαστικές αναιμίες (1)

1. ΔΕΚ ▼ ή κ.φ.

- ▶ **Ηπατοπάθειες**-αλκοολική κίρρωση, ηπατίτιδα
Τοξική δράση αλκοόλ στο μυελό, πτωχή δίαιτα,
δυσασπορρόφηση φολικού οξέος και B12,
εναπόθεση λιπιδίων στην ερυθροκυτταρική
μεμβράνη
- ▶ **Υποθυρεοειδισμός**, θυρεοειδίτις Hashimoto
(θυροξίνη, αυτοάνοσος μηχανισμός)

Μακροκυτταρικές μη μεγαλοβλαστικές αναιμίες (2)

- ▶ ΜΔΣ-σύνδρομο 5q-(παθολογική αιμοποίηση)
- ▶ Απλαστική αναιμία (αργός ρυθμός μιτώσεων)
- ▶ Σπληνεκτομή (ο σπλήνας έχει την ικανότητα να αφαιρεί περίσσεια λιπιδίων μεμβράνης)

2. ΔΕΚ ▲

- ▶ Αιμολυτική αναιμία
- ▶ Οξεία αιμορραγία

Comparison of Common Laboratory Values in Megaloblastic and Nonmegaloblastic Macrocytosis

Laboratory Value	Megaloblastic Macrocytosis	Nonmegaloblastic Macrocytosis
WBC count	Decreased	Normal
Platelet count	Decreased	Normal
RBC count	Decreased	Decreased
Hemoglobin	Decreased	Decreased
Hematocrit	Decreased	Decreased
MCV	Usually >110 fL	>100 fL
RBC morphology	Ovalocytes, Howell-Jolly bodies	Polychromasia, target cells and stomatocytes (liver disease), schistocytes (hemolytic anemias)
Hypersegmentation of neutrophils	Present	Absent
Reticulocyte count	Normal to decreased	Normal, decreased, or increased
Serum B ₁₂	Decreased in B ₁₂ deficiency	Usually normal
Serum folate	Decreased in folate deficiency	Normal (except in alcoholism where it may be decreased)
FIGLU	Increased in folate deficiency	Normal
MMA	Increased in B ₁₂ deficiency	Normal
Homocysteine	Increased	Normal
Serum bilirubin	Increased	Normal to increased
LD	Increased	Normal to increased

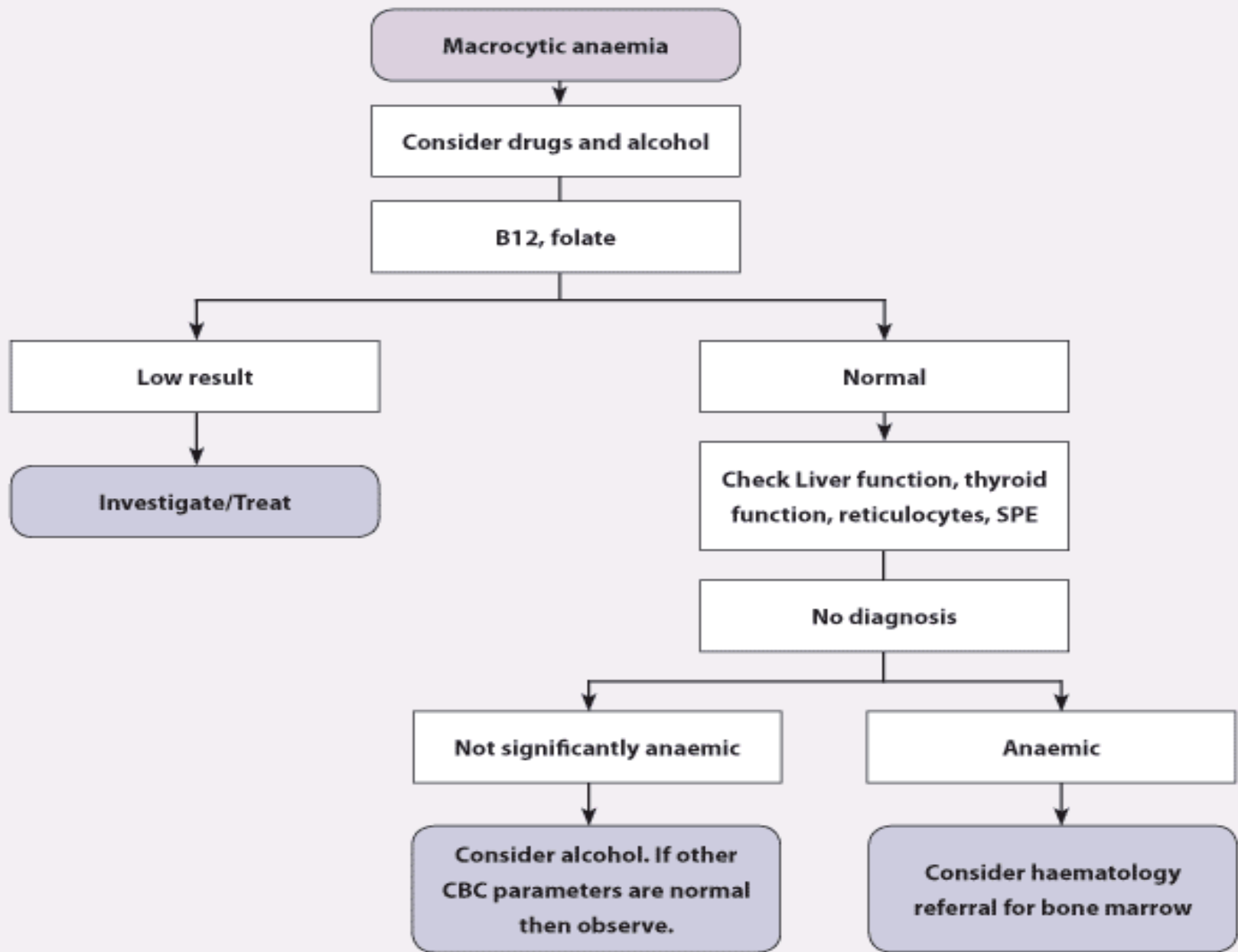
MCV = mean corpuscular volume; FIGLU = formiminoglutamic acid; MMA = methylmalonic acid; LD = lactic dehydrogenase

Διερεύνηση μακροκυτταρικής αναιμίας

- Ιστορικό
- Κλινική εξέταση
- Εργαστηριακή διερεύνηση
- Διάγνωση-θεραπεία

Εργαστηριακή διερεύνηση μακροκυτταρικής αναιμίας

- Γενική αίματος
- Επίχρισμα αίματος
- ΔΕΚ
- Β12, φολικό οξύ
- LDH
- Έλεγχος λειτουργίας ήπατος, θυρεοειδούς
- Μυελόγραμμα



ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!