

# Το αλφαβητάρι της σιδηροπενικής αναιμίας

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΝΟΔΑΡΟΥ

Ειδ. Παθολόγος, Ν.Ν.Θ.Α «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

## Εισαγωγή

Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για το σχηματισμό της αίμης και άλλων ενζυμικών συστημάτων. Η συνολική ποσότητά του στον οργανισμό κυμαίνεται μεταξύ 2 και 4gr, ενώ η αναλογία του ως προς το σωματικό βάρος υπολογίζεται σε 50mg/kg για τους άνδρες και 35mg/kg για τις γυναίκες. Η μεγαλύτερη ποσότητα του σιδήρου βρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων (70-95%), ενώ μικρότερη ποσότητα βρίσκεται στη μυοσφαιρίνη και άλλα ένζυμα. Εκτός κυκλοφορίας, ο σίδηρος αποθηκεύεται στον οργανισμό με την μορφή της φερριτίνης ή της αιμοσιδηρίνης, καθώς επίσης και στα μακροφάγα κύτταρα.

## Κλινική εικόνα

Τα κλινικά ευρήματα της σιδηροπενικής αναιμίας είναι αυτά που παρουσιάζονται σε κάθε αναιμία, δηλαδή ωχρότητα, εύκολη κόπωση, αίσθημα παλημών, ζάλη, δύσπνοια, κεφαλαλγία.

Σε περιπτώσεις σοβαρής έλλειψης σιδήρου μπορούν να προκληθούν βλάβες του δέρματος και των βλεννογόνων. Η γλώσσα καθίσταται ξηρή και ατροφική, ο οισοφάγος δυσλειτουργεί με συνέπεια τη δυσφαγία, τα νύχια εμφανίζονται λεπτά και

*Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, περίπου το 15% του πληθυσμού παγκόσμια πάσχει από σιδηροπενική αναιμία. Η αναιμία αυτή οφείλεται στη μειωμένη σύνθεση αιμοσφαιρίνης, συνήθως λόγω έλλειψης σιδήρου. Η επίπτωσή της είναι μεγαλύτερη στα παιδιά προσχολικής ηλικίας, στους εφήβους και στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.*

εύθρυπα (κοιλωνυχία, εικόνα 2), τα χείλη παρουσιάζουν γωνιακή χειλίτιδα. Στις περιπτώσεις που η δυσφαγία συνδυάζεται με προσβολή της γλώσσας και γωνιακή χειλίτιδα η κατάσταση ονομάζεται σύνδρομο Plummer-Vinson. Πολλοί ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία αναπτύσσουν μια ιδιότυπη επιθυμία για βρώση υλικών όπως χώμα, ασβέστης (rica) κ.ά. Η επιθυμία αυτή παραμένει ενίοτε και μετά τη διόρθωση της σιδηροπενίας.

## Εργαστηριακά ευρήματα

Η ένδεια του σιδήρου εξελίσσεται κατά στάδια. Αρχικά εξαντλούνται τα αποθέματα του οργανισμού. Σε αυτή τη φάση υπάρχει λανθάνουσα σιδηροπενία χωρίς μεταβο-

λή του μεγέθους των ερυθρών. Αργότερα η αναιμία γίνεται υπόχρωμη, μικροκυτταρική και συνοδεύεται από πτώση της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη και των τιμών MCV, MCH και MCHC (πίνακας 2). Στο πλάκακι του περιφερικού αίματος μπορεί να συνυπάρχει ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και σε μερικές περιπτώσεις μικρός αριθμός εμπύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συνήθως ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι αυξημένος.

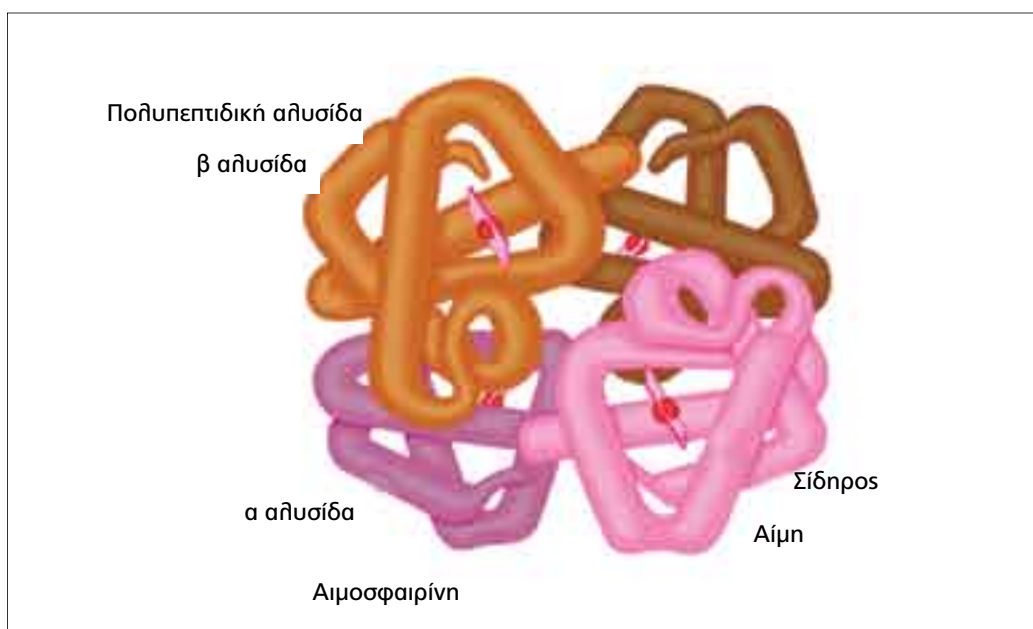
Η φερριτίνη του ορού είναι ένας αξιόπιστος δείκτης για την εκτίμηση των αποθηκών του σιδήρου στον οργανισμό. Σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία η φερριτίνη μειώνεται. Τιμή φερριτίνης μικρότερη από 10ng/ml θεωρείται διαγνωστική σιδηροπενικής αναιμίας (πίνακας 3).

Η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (Total Iron Binding Capacity T.I.B.C.) ή τρανσφερίνη είναι αντιστρόφως ανάλογη με τα αποθέματα του σιδήρου. Αυξάνεται όταν τα αποθέματα σιδήρου εξαντληθούν. Χρησιμότερος δείκτης είναι ο κορεσμός της τρανσφερίνης (το πηλίκο Fe ορού/TIBC). Κορεσμός τρανσφερίνης μικρότερος από 15% αντιστοιχεί σε τιμή σιδήρου ορού μικρότερη από 30mcg/dL.

Η βιοψία του μυελού των οστών μπορεί να συμπληρώσει τον έλεγχο της αναιμίας. Διαγνωστική θεωρείται όταν διαπιστωθεί απουσία σιδήρου μετά από χρώση με σιδηροκυανιούχο κάλιο.

## Θεραπεία

Η σιδηροπενική αναιμία σπάνια αποτελεί απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Της



Εικόνα 1. Το μόριο της αιμοσφαιρίνης.



### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΙΤΙΑ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΣΤΑΘΜΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

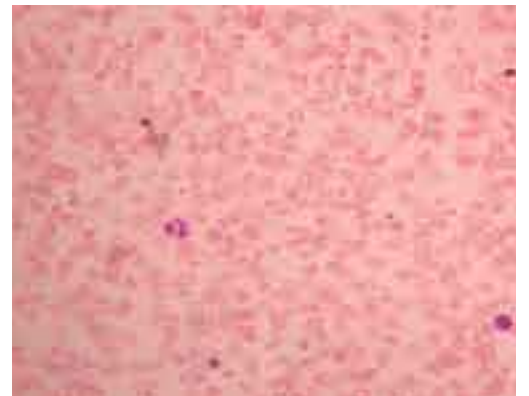
- |                       |                                       |
|-----------------------|---------------------------------------|
| 1. Ανεπαρκής πρόσληψη | 4. Αυξημένες απώλειες/απώλεια αίματος |
| 2. Δυσσπορρόφηση      | 5. Αιμοσφαινουρία                     |
| 3. Αυξημένες ανάγκες  | 6. Πνευμονική αιμοσιδήρωση            |



Εικόνα 2. Κοιλωνυχία.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2. (ΒΙΒΛ. ΑΝΑΦ. 6) ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

	Τμήμα αιμοσφαιρίνης World Health Organization	Centers for Disease Control and Prevention
Παιδιά έως 5 ετών	-	< 11 g/dL (110 g/L)
Παιδιά 5-12 ετών	-	< 11.5 g/dL (115 g/L)
Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας	< 12 g/dL (120 g/L)	-
Έγκυες πρώτου ή τρίτου τριμήνου	< 11 g/dL	< 11 g/dL
Έγκυες δευτέρου τριμήνου	< 11 g/dL	< 10.5 g/dL (105 g/L)
Άνδρες	< 13 g/dL (130 g/L)	



Εικόνα 3. Μικροσκοπική εικόνα σιδηροπενικής αναιμίας.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑΣ

Ενήλικες με αναιμία*	Ενήλικες άνω των 65 ετών			
	Εξέταση	Διαγνωστική πιθανότητα (likelihood ratio)	Εξέταση	Διαγνωστική πιθανότητα (likelihood ratio)
<b>Mean corpuscular volume (MCV)</b>				
> 70 μm <sup>3</sup>	12.5	< 75 μm <sup>3</sup>	8.82	
70 έως 74 μm <sup>3</sup>	3.3	75 έως 85 μm <sup>3</sup>	1.35	
75 έως 79 μm <sup>3</sup>	1.0	86 έως 91 μm <sup>3</sup>	0.64	
80 έως 84 μm <sup>3</sup>	0.91	92 έως 95 μm <sup>3</sup>	0.34	
85 έως 89 μm <sup>3</sup>	0.76	> 95 fL	0.11	
90 μm <sup>3</sup> (90 fL) ή μεγαλύτερο	0.29			
<b>Φερριτίνη</b>				
< 15 ng/mL	51.8	< 19 ng/mL	41.0	
15 έως 24 ng/mL	8.8	19 έως 45 ng/mL	3.1	
25 έως 34 ng/mL	2.5	46 έως 100 ng/mL	0.46	
35 έως 44 ng/mL	1.8	> 100 ng/mL	0.13	
45 έως 100 ng/mL	0.54			
>100 ng/mL	0.08			
<b>Κορεσμός τρανσφερίνης</b>				
< 5%	10.5	< 5%	16.51	
5 έως 9%	2.5	5 έως 8%	1.43	
10 έως 19%	0.81	8 έως 21%	0.57	
20 έως 29%	0.52	>21%	0.28	
30 έως 49%	0.43			
>50%	0.15			

\* Αιμοσφαιρίνη κάτω από 13 g/dL [130 g ανά L] για τους άνδρες και κάτω από 12 g/dL [120 g ανά L] για τις γυναίκες (βιβλ. αναφ. 7).

ρόφησή του. Επίσης, θα πρέπει να χορηγείται δύο ώρες πριν ή τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση αντιόξινων φαρμάκων.

Ο σίδηρος απορροφάται κυρίως με τη δισθενή του μορφή (Fe<sup>2+</sup>) και ο συνδυασμός του με ασκορβικό οξύ αυξάνει την απορρόφησή του, καθώς και το κόστος της θεραπείας. Ο θειϊκός σίδηρος είναι το σκεύασμα εκλογής για την έναρξη της θεραπείας. Κάθε δισκίο περιέχει 325mg αλάτων σιδήρου, από τα οποία τα 65mg είναι στοιχειακός σίδηρος. Η δοσολογία για τους ενήλικες είναι 150-200mg στοιχειακού σιδήρου την ημέρα, διαιρούμενη σε τρεις δόσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν στο 10-20% των ασθενών και είναι κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές (κοιλιακά άλγη, ναυτία, έμετοι, διάρροια, δυσκοιλιότητα). Σε ορισμένους ασθενείς οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την ποσότητα του στοιχειακού σιδήρου που λαμβάνουν. Μείωση της δόσης αρχικά σε ένα δισκίο την ημέρα με σταδιακή αύξηση, λήψη των δισκίων με τα γεύματα ή αλληλαγή του σκεύασματος είναι μερικά πρακτικά μέτρα που μαζί με την υπομονή του ασθενούς επαρκούν για να γίνει ανεκτή τελικά η από του στόματος θεραπεία. Η λήψη υγρών διαλυμάτων σιδήρου μπορεί να προκαλέσει

θεραπείας πρέπει να προηγείται η εξακρίβωση της αιτίας της αναιμίας, ειδικά όταν η αναιμία αποτελεί ένδειξη μιας λανθάνουσας απώλειας αίματος.

Η χορήγηση σιδήρου από το στόμα συνιστά μια εύκολη, ασφαλή και φθηνή θεραπεία που είναι αποτελεσματική στην

πλειονότητα των ασθενών. Ο σίδηρος απορροφάται από το δωδεκαδάκτυλο και τη νήσιδα, συνεπώς τα εντεροδιαλυτά σκευάσματα ή τα δισκία βραδείας αποδέσμευσης εμφανίζουν ανεπαρκή απορρόφηση. Ο σίδηρος δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή, γιατί έτσι μειώνεται η απορ-

⇒ υπέρχρωση των δοντιών. Επίσης, η λήψη σιδήρου σχετίζεται με σκούρα ή μαύρη χρώση των κοπράνων.

Η παρεντερική θεραπεία θα πρέπει να φυλάσσεται για σπάνιες περιπτώσεις ασθενών, οι οποίοι αδυνατούν να ανεχθούν έστω και τις μικρότερες δόσεις σιδήρου από το στόμα, ή έχουν απωλέσει την ικανότητα απορρόφησης του σιδήρου λόγω χρόνιων παθήσεων του γαστρεντερικού.

Επτά ημέρες περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας με σίδηρο, παρατηρείται αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων, ενώ αλλαγές στην αιμοσφαιρίνη αναμένονται τις επόμενες τρεις εβδομάδες. Η θεραπεία συνεχίζεται και μετά την αποκατάσταση της αιμοσφαιρίνης, μέχρι να αναπληρωθούν οι αποθήκες σιδήρου του οργανισμού. Αυτό διαπιστώνεται με τη μέτρηση των τιμών της φερριτίνης (φυσιολογικές τιμές: 40-200ng/dl).

Η αποτυχία της θεραπείας είναι πιθανό να οφείλεται σε λανθασμένη διάγνωση, στη συνύπαρξη και άλλης νόσου που επηρεάζει την απάντηση του οργανισμού στην θεραπευτική αγωγή (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια), σε δυσαπορρόφηση του σιδήρου. Σε μια μελέτη, η αντίσταση στην από του στόματος αγωγή παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έπασχαν από ατροφική γαστρίτιδα ή από λοίμωξη με *Helicobacter pylori*. Όταν δεν υπάρχουν παθολογικά αίτια η δυσαπορρόφηση του σιδήρου μπορεί να οφείλεται σε ταυτόχρονη λήψη ουσιών όπως αντιόξινα φάρμακα, αντιβιοτικά (κινολόνες, τετρακυκλίνη), καφεΐνη, γαλακτοκομικά.

### Παρεντερική σιδηροθεραπεία

Η παρεντερική χορήγηση του σιδήρου ενδείκνυται όταν υπάρχει σοβαρή δυσανεξία στην από του στόματος αγωγή ή σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Η ανταπόκριση στην παρεντερική θεραπεία είναι ελάχιστα ταχύτερη σε σύγκριση με την από του στόματος αγωγή.

Υπάρχουν σκευάσματα για ενδομυϊκή και ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου. Ο δεξτρανικός σίδηρος χρησιμοποιούνταν παλαιότερα ενδομυϊκά και ενδοφλέβια, σήμερα χρησιμοποιούνται περισσότερο ο γλυκονικός και σακχαροζικός σίδηρος που κρίνονται ασφαλέστεροι για την ενδοφλέβια χορήγηση.

Η απαιτούμενη συνολική δόση υπολογίζεται εμπειρικά σε 200mg στοιχειακού σιδήρου για κάθε gr Hb% κάτω από τη φυσιολογική τιμή και 500mg επιπλέον για την πλήρωση των αποθηκών. Η σχετική εμπειρική εξίσωση είναι:  $[2,3 \times$

$B \times (15 - Hb)] +$  περιεκτικότητα σιδηραποθηκών, όπου  $B =$  βάρος σώματος, περιεκτικότητα σιδηραποθηκών = 1.000mg για τους άνδρες, 600mg για τις γυναίκες. Η συνολική δόση είναι δυνατόν να δοθεί εφάπαξ ενδοφλεβίως ή τμηματικά σε στάγδην έγχυση κατά τη διάρκεια ολίγων ωρών. Η διάλυση του φαρμάκου γίνεται σε φυσιολογικό ορό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αναφυλακτικές αντιδράσεις, κυρίως από την ενδοφλέβια χορήγηση, που συγκριτικά αφορούν περισσότερο στη χρήση δεξτρανικού σιδήρου. Στην ενδομυϊκή χορήγηση, η απορρόφηση του σιδήρου είναι αργή και συχνά ελλιπή, ενώ δημιουργούνται τοπικά προβλήματα όπως πόνος και υπέρχρωση του δέρματος.

### Ειδικές ομάδων σιδηροπενικών ασθενών

#### Σιδηροπενία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε αρκετούς ασθενείς με χρόνια νεφropάθεια παρατηρείται έλλειψη σιδήρου, ιδιαίτερα σε όσους λαμβάνουν ερυθροποιητίνη. Ο παράγων αυτός διεγείρει το μυελό των οστών, ώστε να παράγει ερυθροκύτταρα με ρυθμό ταχύτερο του φυσιολογικού. Συνεπώς, ο φυσιολογικός ρυθμός παροχής σιδήρου στο μυελό των οστών συχνά αδυνατεί να καλύψει τις αυξημένες ανάγκες του φαρμακευτικά διεγερμένου μυελού. Η απόλυτη έλλειψη σιδήρου, η οποία ορίζεται ως κορεσμός της τρανσφερίνης < 20% ή σαν φερριτίνη ορού < 100ng/ml, συχνά παρατηρείται σε αιμοδιαλυόμενους ασθενείς, λόγω αυξημένης απώλειας αίματος στο κύκλωμα της διάλυσης, συχνών αιμοληψιών, άδηλης μικροαιμορραγίας από το γαστρεντερικό, ποληλαπλών μικροεπεμβάσεων για αποκάθιση αγγείου κ.λπ.

Στη σιδηροπενία αυτή μπορεί να συνεισφέρει και η μειωμένη απορρόφηση σιδήρου, λόγω διαιτητικών περιορισμών και απώλειας όρεξης. Αυτή η κατάσταση που είναι γνωστή σαν λειτουργική ή σχετική έλλειψη σιδήρου αφορά αποκλειστικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ερυθροποιητίνη, επειδή ο υπερβολικός ρυθμός παραγωγής ερυθροκυττάρων υπερβαίνει τη δεσμευτική δυνατότητα της κυκλοφορούσας τρανσφερίνης, ώστε να υπάρχει επαρκές υπόστρωμα για τη δημιουργία αιμοσφαιρίνης. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο κορεσμός της τρανσφερίνης μπορεί να είναι κατώτερος του 20%, καθώς ο πεινασμένος μυελός των οστών απογυμνώνει την κυκλοφορούσα τρανσφερίνη ταχύτερα από το ρυθμό εμπλουτισμού της

με σίδηρο από τις υπάρχουσες πηγές. Η φερριτίνη του ορού, η οποία αντανakλά τις αποθήκες σιδήρου, μπορεί να είναι φυσιολογική ή αυξημένη. Αυτό είναι αποτέλεσμα της σχέσης προσφοράς και ζήτησης σιδήρου, όχι της ολικής έλλειψης σιδήρου από τον οργανισμό. Ο ασθενής μπορεί να διαθέτει σίδηρο φυσιολογικό για ένα άτομο μη αναιμικό που δεν λαμβάνει ερυθροποιητίνη, αλλά σε συνθήκες διέγερσης του μυελού από ερυθροποιητίνη, ο ρυθμός απελευθέρωσης του σιδήρου από τις αποθήκες και ο ρυθμός παροχής σιδήρου από την τρανσφερίνη στο μυελό δεν επαρκούν να συντηρήσουν την παραγωγή των ερυθρών. Αυτό μπορεί να συμβαίνει ακόμη και όταν οι αποθήκες σιδήρου φαίνονται γεμάτες. Έτσι αναφέρεται ένα κλινικό δίλημμα: έχει ο ασθενής σιδηροπενία ή όχι; Μια ακραία περίπτωση λειτουργικής σιδηροπενίας είναι γνωστή με την ονομασία δικτυοενδοθηλιακή αναστολή και εμφανίζεται συνήθως σε περιπτώσεις με χρόνια φλεγμονή ή λοίμωξη. Η κατάσταση αυτή συσχετίζεται με υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και υψηλή ταχύτητα καθίζησης. Λόγω της χρόνιας φλεγμονής, ο σίδηρος που βρίσκεται αποθηκευμένος στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα «κλειδώνεται» εκεί και δεν προσφέρεται για μεταφορά. Συνεπώς, ο συνδεδεμένος με την τρανσφερίνη σίδηρος, που εκφράζεται από τον κορεσμό της τρανσφερίνης, είναι κατώτερος του φυσιολογικού, παρά μια φυσιολογική στάθμη φερριτίνης. Αυτή η κατάσταση περιπλέκεται από το γεγονός ότι και η φερριτίνη είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η οποία αυξάνεται σε περιπτώσεις φλεγμονής. Κατ' αυτό τον τρόπο, προκύπτει το δίλημμα: η αυξημένη φερριτίνη οφείλεται σε υψηλά επίπεδα σιδήρου ή στην φλεγμονή και άρα δεν αποτελεί μέτρο των αποθηκών σιδήρου;

### Βιβλιογραφία

1. Cook JD, et al. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101:3359.
2. Yates JM, et al. Iron deficiency anemia in general practice: clinical outcomes over three years and factors influencing diagnostic investigations. *Postgrad Med J* 2004; 80:405.
3. Rimon E, Kagansy M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005; 118:1142.
4. Umbreit J. Iron deficiency: a concise review. *Am J Hematol* 2005; 78:225.
5. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1 Suppl 1:S4-8.
6. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for iron deficiency anemia - including iron prophylaxis. In: *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed. Baltimore, Md.: Williams & Wilkins, 1996; p. 231-46.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7:145-53.