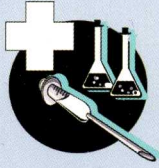


Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ



αξιολόγηση

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

αφιέρωμα στον Καθηγητή Φαίδωνα Φέσσα



ΑΙΜΑ

α. Τα ερυθροκύτταρα

Γ. Μελέτης,
Ε. Βαριάμη

Ερυθροποίηση

Ερυθρό αιμοσφαίριο
Αιμοσφαιρίνη
Ερυθροποιητίνη

Γενική εξέταση αίματος

Αριθμός ερυθρών
Αιματοκρίτης
Αιμοσφαιρίνη

Ερυθροκυτταρικοί δείκτες

Μέσος όγκος ερυθρών
Μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης
Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό

Μορφολογία ερυθρών

Διακύμανση στο σχήμα-περιεκτικότητα σε
αιμοσφαιρίνη
Διακύμανση στο μέγεθος
Διαταραχές ποιότητας χρώσης
Ερυθροκυτταρικά έγκλειστα

Αναμιές

Μηχανισμοί, αιτιολογική ταξινόμηση
Εκτίμηση της παραγωγής
Ανεπάρκεια παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων
και αιμοσφαιρίνης
Ανεπάρκεια σύνθεσης αιμοσφαιρίνης
Μικτή ανεπάρκεια των φλεγμονωδών
συνδρόμων
Αιμορραγίες
Αιμόλυση
Ταξινόμηση και κλινική σημασία
Ανεπάρκεια ερυθροποίησης
Ανεπάρκεια αιμοσφαιρινοποίησης
Αναμία από μεγάλη αιμορραγία
Αιμολυτικές αναμιές
Μορφολογική ταξινόμηση

Στάδια διερεύνησης
Βιβλιογραφία

ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση της αιμοποίησης με τη χρήση των καλλιιεργειών αιμοποιητικών κυττάρων *in vitro*, των αυξητικών παραγόντων και την κλινική εφαρμογή των μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών. Στον μυελό των οστών υπάρχουν τα αρχέγονα αι-

μοποιητικά κύτταρα (stem cells) που έχουν την ικανότητα της αυτοανέωσης, του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης και που τελικά, μέσω πολλών σταδίων, καταλήγουν στην παραγωγή των ώριμων κυττάρων του αίματος. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια παράγονται στον μυελό των οστών ως τελικό στάδιο του πολλαπλασιασμού και της ωρί-

μανσης των δεσμευμένων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (colony forming units, granulocytic-erythroid-monocytic-megakaryocytic, CFU-GEMM). Το πρωιμότερο προγονικό κύτταρο της ερυθράς σειράς είναι το BFU-E (burst forming unit-erythroid) που σχηματίζει αποικίες δίκην "έκρηξης" σε καλλιέργειες *in vitro*. Μετά διέγερση με αυξητικούς παράγοντες (IL-3, GM-CSF και ερυθροποιητίνη) το κύτταρο αυτό πολλαπλασιάζεται και ωριμάζει, ενώ συγχρόνως αυξάνονται στην επιφάνειά του οι υποδοχείς ερυθροποιητίνης. Στο στάδιο αυτό ονομάζεται CFU-E (colony forming unit-erythroid), σχηματίζει μόνο μικρές και πυκνές αποικίες *in vitro*, και ο πολλαπλασιασμός του εξαρτάται σχεδόν αποκλειστικά από την ερυθροποιητίνη. Τελικά, το CFU-E ωριμάζει προς προερυθροβλάστες και ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια. Το πρώτο αναγνωρίσιμο κύτταρο της ερυθράς σειράς στον μυελό είναι ο προερυθροβλάστης, ένα μεγάλο κύτταρο με έντονα βασεόφιλο πρωτόπλασμα και πυρήνα που περιέχει πυρήνια. Οι προερυθροβλάστες με δύο διαιρέσεις σχηματίζουν τους βασεόφιλους ερυθροβλάστες, και έπειτα αυτοί ωριμάζουν σε πολυχρωματόφιλους και ώριμους (οξύφιλους) ερυθροβλάστες, των οποίων ο πυρήνας γίνεται πυκνωτικός και αποβάλλεται αποδίδοντας τα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ). Τα τελευταία αναδεικνύονται με έμβια χρώση με new methylene blue και σε λίγες ημέρες γίνονται ώριμα ερυθρά. Η έναρξη της σύνθεσης αιμοσφαιρίνης αρχίζει στο στάδιο του βασεόφилου ερυθροβλάστη, του οποίου το γαλάζιο χρώμα του πρωτοπλάσματος οφείλεται στην παρουσία άφθονου RNA. Καθώς το κύτταρο ωριμάζει το ποσόν του RNA ελαττώνεται και το χρώμα του γίνεται ερυθροϊώδες (πολυχρωματόφιλος ερυθροβλάστης) επειδή στο βασεόφιλο RNA προστίθεται και η οξύφιλη αιμοσφαιρίνη. Όσο ο ερυθροβλάστης ωριμάζει τόσο η πυκνότητα της αιμοσφαιρίνης του αυξάνει και το πρωτόπλασμα γίνεται οξύφιλο, όμοιο με εκείνο του ώριμου ερυθρού (οξύφιλος ή ώριμος ερυθροβλάστης). Η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης συνεχίζεται σε βραδύτερο ρυθμό και στο στάδιο του δικτυοερυθροκυττάρου.

Σε καταστάσεις stress, τα ΔΕΚ που φυσιολογικά παραμένουν περίπου 2 μέρες στις αποθήκες του μυελού, απελευθερώνονται ταχύτερα στην κυκλοφορία, αυξάνοντας έτσι τον αριθμό τους, που με τις έμβιες χρώσεις φαίνονται να περιέχουν πυκνότερο δίκτυο, χωρίς τούτο να υποδηλώνει πάντα αύξηση της ερυθροποίησης.

Φυσιολογικά, εκτός από τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση, δεν κυκλοφορούν ερυθροβλάστες στο περιφερικό αίμα. Η παρουσία τους στο αίμα των ενηλίκων δείχνει αυξημένη ή παθολογική αιμοποίηση ή κατάληψη του μυελού από ξένα κύτταρα (μεταστάσεις).

Ερυθρό αιμοσφαίριο

Το ώριμο ερυθρό αιμοσφαίριο είναι ένας αμφίκυκλος δίσκος με μέση διάμετρο 7.2 μμ. Το σχήμα αυτό οφείλεται εν μέρει στην ύπαρξη περίσσειας μεμβράνης που δίνει στο ερυθρό αιμοσφαίριο αρκετή πλαστικότητα και το κάνει ικανό να περνά μέσω των τριχοειδών ή άλλων σχηματισμών με μικρή διάμετρο. Σε πολλές παθολογικές καταστάσεις τα ερυθρά μπορεί να χάσουν μεμβράνη, με αποτέλεσμα να γίνονται όλο και πιο σφαιρικά, και έτσι πιο εύθραυστα, και τελικά κατακρατούνται και καταστρέφονται, ιδιαίτερα στον σπλήνα. Στον σπλήνα κατακρατούνται επίσης και διάφορα έγκλειστα των ερυθρών, όπως τα σωματίδια Howell-Jolly ή τα σωματίδια Pappenheim, χωρίς να καταστραφούν τα κύτταρα. Η μεμβράνη του ερυθρού αποτελείται από μια διπλή στιβάδα λιποειδών μέσα στην οποία διαπλέκονται οι διάφορες πρωτεΐνες της μεμβράνης. Πρόκειται για μια πολύπλοκη δυναμική κατασκευή, μια λειτουργία της οποίας είναι η διατήρηση στο εσωτερικό του κυττάρου υψηλών επιπέδων καλίου και χαμηλών επιπέδων νατρίου μέσω αντλίας ιόντων. Στην επιφάνεια της μεμβράνης υπάρχουν επίσης οι αντιγονικές ομάδες των ομάδων αίματος.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια αποτελούν την μεγαλύτερη ομάδα εμμόρφων στοιχείων του αίματος και ο αριθμός τους διατηρείται σταθερός, αφού η καθημερινή καταστροφή τους αναπληρώνεται από τα παραγόμενα

νέα ερυθρά. Ο αριθμός των ερυθροκυττάρων ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Μεταβολές του σταθερού αριθμού των ερυθρών μπορούν να επέλθουν λόγω ανάπτυξης παθολογικών καταστάσεων που επηρεάζουν τον ρυθμό παραγωγής και ωρίμανσης των κυττάρων της ερυθράς σειράς ή αυξάνουν την καταστροφή τους.

Αιμοσφαιρίνη

Η αιμοσφαιρίνη παρέχει στο ερυθρό τον μηχανισμό μεταφοράς του οξυγόνου στους ιστούς και την απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα από τους πνεύμονες. Πρόκειται για ένα πολύπλοκο σφαιρικό μόριο που σχηματίζεται από τη σύνδεση μιας ερυθράς χρωστικής (αίμη) με την πρωτεΐνη (σφαιρίνη). Η αίμη σχηματίζεται με μια σειρά βημάτων σύνθεσης που δημιουργούν, με τη μεσολάβηση πολλών ενζύμων, τον πορφυρινικό δακτύλιο, και συμπληρώνεται με την είσοδο του σιδήρου στο κέντρο του.

Το σφαιρινικό κλάσμα της αιμοσφαιρίνης αποτελείται από τέσσερις πεπτιδικές αλυσίδες, δύο α αλυσίδες που αποτελούνται από 141 αμινοξέα και διάφορες άλλες αλυσίδες (β, γ και δ) που αποτελούνται από 146 αμινοξέα η καθεμία. Οι αλυσίδες αυτές είναι το προϊόν των αντίστοιχων δομικών γονιδίων που βρίσκονται στα αυτοσωματικά χρωμοσώματα 16 (α γονίδια) και 11 (β, γ και δ γονίδια). Η διαπλοκή των παραπάνω αλυσίδων ανά ζεύγη αποδίδει τις τρεις κύριες αιμοσφαιρίνες του ενήλικα (αιμοσφαιρίνες A: $\alpha_2\beta_2$, F: $\alpha_2\gamma_2$ και A2: $\alpha_2\delta_2$).

Στο μόριο της αιμοσφαιρίνης, καθένα από τα τέσσερα μόρια αίμης μεταφέρει ένα μόριο οξυγόνου. Οι β, γ και δ αλυσίδες δεν μπορούν να συνδέσουν το οξυγόνο πριν αυτό δεσμευτεί από τις α-αλυσίδες. Με την δέσμευση αυτή η διαμόρφωση του μορίου της αιμοσφαιρίνης αλλάζει, "ανοίγοντας" τους θυλάκους της αίμης των άλλων αλυσίδων και επιτρέποντας την αθρόα είσοδο του οξυγόνου. Έτσι, όσο περισσότερο οξυγόνο έχει το μόριο της αιμοσφαιρίνης, τόσο πιο εύκολα δεσμεύεται και επιπλέον οξυγόνο, μέχρις ότου συμπληρωθούν και οι 4 αίμες. Στους ιστούς συμβαίνει το αντίθετο και η αποδέ-

σμευση του οξυγόνου είναι δυσκολότερη, όταν η αιμοσφαιρίνη είναι ακόρεστη. Η λειτουργία αυτή ενισχύεται και από ένα προϊόν του μεταβολισμού της γλυκόζης, το 2,3 διφωσφορο-γλυκερινικό οξύ (2,3-DPG), αυξημένα επίπεδα του οποίου μειώνουν την συγγένεια της αιμοσφαιρίνης προς το οξυγόνο και βελτιώνουν την απελευθέρωση του στους ιστούς. Σε συνθήκες υποξίας, τα επίπεδα του 2,3-DPG στα ερυθρά αυξάνουν αντισταθμιστικά πολύ πιο πριν από τη διεγερση της ερυθροποίησης από την ερυθροποιητίνη.

Ερυθροποιητίνη

Ο έλεγχος της ερυθροποίησης γίνεται με την ερυθροποιητίνη, μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται κυρίως στα νεφρικά σωληνάρια από κύτταρα τα οποία ελέγχουν την οξυγόνωση των ιστών μέσω ενός αισθητήρα οξυγόνου, που πιθανότατα είναι μια πρωτεΐνη με προσθετική ομάδα όμοια με την αίμη. Η ερυθροποιητίνη δρα στα αρχέγονα κύτταρα της ερυθράς σειράς διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίησή τους και μειώνοντας συχνά τη μη αποδοτική ερυθροποίηση. Έτσι ο ρυθμός της ερυθροποίησης εξαρτάται από τον αριθμό των ερυθροβλαστικών κλώνων που σχηματίζονται από τα CFU-E με τη δράση της ερυθροποιητίνης. Φυσιολογικά 10-20 mU/kg ερυθροποιητίνης προκαλούν την παραγωγή 0.25 ml ερυθρών/kg την ημέρα, ποσότητα ικανή για την αντικατάσταση των καθημερινών απωλειών ερυθρών και την διατήρηση σταθερής της φυσιολογικής συνολικής μάζας ερυθρών (περίπου 30 ml/kg).

Η ερυθροποιητίνη συνδέεται με έναν υποδοχέα της μεμβράνης των αρχέγονων κυττάρων-στόχων (περισσότερο στα CFU-E και λιγότερο στα BFU-E) και των προερυθροβλαστών με αποτέλεσμα αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης και προαγωγή του πολλαπλασιασμού τους. Ακόμη, με τη δράση της ερυθροποιητίνης μειώνονται οι αποθήκες των δικτυοερυθροκυττάρων του μυελού, τα οποία εξέρχονται στο περιφερικό αίμα, μειώνεται ο χρόνος διαίρεσης των ερυθροβλαστών και αυξάνει η σύνθεση αιμο-

σφαιρίνης ιδιαίτερα στους ωριμότερους ερυθροβλάστες.

ΓΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η γενική εξέταση αίματος αποτελεί την πιο συχνή παρακλινική εξέταση και οι παράμετροί της είναι ουσιαστικές για τη διαπίστωση, εκτίμηση και αδρή προσέγγιση του τύπου της αναιμίας. Το κεφάλαιο αυτό αναφέρεται μόνο στις παραμέτρους του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των ερυθρών. Τα στοιχεία που αφορούν τα λευκά και τον λευκοκυτταρικό τύπο θα περιγραφούν στα αντίστοιχα κεφάλαια.

Αριθμός ερυθρών

(RBC, red blood cell count) (Πίνακας 1)

Η μέτρηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο παρελθόν γινόταν με την πλάκα μέτρησης ερυθρών στο κοινό μικροσκόπιο, μετά τοποθέτηση μιας σταθερής αραιώσης αίματος στον ογκομετρημένο θάλαμο της πλάκας. Η μέθοδος αυτή είχε μεγάλο σφάλμα (περίπου $\pm 10-20\%$) λόγω λαθών στην αραιώση και διαφορετικής κατα-

νομής των ερυθρών στον θάλαμο μέτρησης. Η χρήση των ηλεκτρονικών απαριθμητών σωματιδίων διευκόλυνε σημαντικά την μέτρηση των ερυθρών και αύξησε την ακρίβεια των μετρήσεων.

Η μέτρηση των ερυθρών με τους ηλεκτρονικούς αναλυτές βασίζεται στις αρχές της ηλεκτρικής αντίστασης και της σκέδασης του φωτός από πηγή ακτίνων laser. Η ανάλυση περιλαμβάνει την αρίθμηση των ερυθρών, τη μέτρηση του όγκου των (MCV) και τη μέτρηση της αιμοσφαιρίνης (Hb). Η αρίθμηση με βάση την ηλεκτρική αντίσταση (Coulter) γίνεται σε συγκεκριμένο όγκο εναιωρήματος ερυθρών, που αραιώνονται με ισότονο διάλυμα ηλεκτρολυτών, και δίοδο μέσω μικροσκοπικής οπής, με σταθερή διαφορά δυναμικού μεταξύ έξω και του έσω διαμερίσματος. Από την αξιολόγηση των παραγόμενων παλμών αποδίδεται ιστόγραμμα κατανομής του όγκου των ερυθρών και υπολογίζεται τόσο ο αιματοκρίτης, όσο και ο όγκος και η κατανομή του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW).

Οι ηλεκτρονικές μέθοδοι έχουν το προσόν ότι μετρούν πολλά κύτταρα. Προβλήματα μπορεί να εμφανισθούν όταν υπάρχει

Πίνακας 1 Μέθοδοι εκτίμησης αναιμίας.

Παράμετρος	Εκφραση τιμών	Σφάλμα	Προσόντα	Μειονεκτήματα
1. Αιματοκρίτης (όγκος φυγοκεντρηθέντων)	Επί τοις % ή κλάσμα μονάδας ερυθροκυττάρων)	$\pm 10\%$	Απλή και ταχεία	-
α) μικρο- β) μακρο	" "	" "	Ταχύτατη εκτίμηση στήλης λευκών και αιμοπεταλίων, χρώματος πλάσματος	-
2. Αιμοσφαιρίνη (φασματοφωτομετρική ως κυανιομεθαιμοσφαιρίνη)	g/dl ή g/100 ml	$\pm 2-3\%$	Απλή και ταχεία	-
3. Ερυθροκύτταρα με ηλεκτρονικό απαριθμητή σωματιδίων	$\times 10^{12}/L$ ή $\times 10^8/\mu l$	$\pm 2-3\%$	Ταχεία	Δαπανηρή, συμφέρει για μεγάλο αριθμό δειγμάτων
4. Ερυθροκύτταρα με μικροσκόπηση	$\times 10^6/\mu l$	$\pm 10-20\%$	Απλή	Κοπιώδης και υποκειμενική
5. Κλινική εκτίμηση: Χρήσιμη για έλεγχο χονδροειδών σφαλμάτων τεχνικής ή άλλων				

μεγάλη λευκοκυττάρωση ή συγκόλληση των ερυθρών, που έχουν ως αποτέλεσμα χαμηλότερες τιμές αιματοκρίτη και αριθμού ερυθρών. Είναι καλύτερο να χρησιμοποιείται φλεβικό αίμα επειδή στο αίμα από το δάκτυλο η περιεκτικότητα πλάσματος μπορεί να ποικίλει.

Η μέτρηση των ερυθρών με ηλεκτρονικούς απαριθμητές είναι αξιόπιστη όταν τηρούνται όλες οι αναγκαίες και απαραίτητες συνθήκες για την καλή λειτουργία των τελευταίων (ρύθμιση και καλή συντήρηση του οργάνου, ίδιες συνθήκες μέτρησης, καλές συνθήκες εργαστηρίου, απαραίτητη εκπαίδευση, προσοχή στην εκτέλεση της μέτρησης από το προσωπικό κλπ).

Αιματοκρίτης

(PCV, packed cell volume) (Πίνακας 1)

Αιματοκρίτης είναι ο όγκος των ερυθρών μιας ορισμένης ποσότητας αίματος σε σχέση με τον συνολικό αντίστοιχο όγκο αίματος. Προσδιορίζεται με φυγοκέντρηση αίματος σε ειδικά ηπαρισμένα (μικρομέθοδος) ή μη ηπαρισμένα (μακρομέθοδος) σωληνάρια. Μετά τη φυγοκέντρηση το ολικό ύψος της στήλης του αίματος ορίζεται ως 100%, ενώ το ύψος της στήλης των ερυθρών μετρείται και υπολογίζεται ως ποσοστό του συνόλου (αν π.χ. το ολικό ύψος της στήλης του αίματος είναι 10 mm και το ύψος της στήλης των ερυθρών είναι 4 mm, ο αιματοκρίτης είναι 40%).

Πηγές λάθους είναι οι φυσιολογικές διακυμάνσεις του όγκου του πλάσματος, και η ανεπαρκής ανάμιξη και φυγοκέντρηση. Ακόμη, λάθη μπορεί να προκύψουν λόγω αύξησης του ιξώδους του πλάσματος, επί υψηλού αριθμού λευκών, επί παρουσίας ψυχροσυγκολλητινών, ως και όταν ο μέσος όγκος ερυθρών είναι σημαντικά μεγαλύτερος του φυσιολογικού. Τα παραπάνω λάθη είναι περισσότερο συχνά όταν προσδιορίζεται ο μικροαιματοκρίτης με λήψη αίματος από το δάκτυλο, που είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος, επειδή είναι εύκολη και απαιτεί ελάχιστο εξοπλισμό.

Όπως αναφέρθηκε, με τους ηλεκτρονικούς μετρητές ο αιματοκρίτης υπολογίζεται

έμμεσα με βάση τον αριθμό και τον μέσο όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συνήθως υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ του αιματοκρίτη και του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων εφ' όσον το μέγεθος των τελευταίων κυμαίνεται μέσα σε φυσιολογικά όρια. Κατά κανόνα, η αύξηση ή μείωση μιας παραμέτρου επιφέρει την αντίστοιχη αλλαγή της άλλης. Όμως η σχέση αυτή δεν ισχύει σε μερικές παθολογικές καταστάσεις. Έτσι, αν τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν μεγαλύτερο μέγεθος από το φυσιολογικό, η τιμή του αιματοκρίτη είναι υψηλότερη από εκείνη που αντιστοιχεί στο συγκεκριμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ αν τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι μικρότερα από τα φυσιολογικά, τότε η τιμή του αιματοκρίτη είναι μικρότερη από την αναμενόμενη. Η περιεκτικότητα των ερυθρών σε αιμοσφαιρίνη δεν επηρεάζει τον αιματοκρίτη ή, αν τον επηρεάζει, τότε αυτό γίνεται έμμεσα μέσω του μεγέθους των ερυθρών. Η σχέση του αιματοκρίτη με τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων αντιστοιχεί στον μέσο όγκο των ερυθρών (MCV, mean corpuscular volume).

Αιμοσφαιρίνη (Πίνακας 1)

Η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης γίνεται φωτομετρικά σε επακριβώς ογκομετρημένο αραιώμα δείγματος αίματος με βάση την απορρόφηση φωτός στα 540 nm. Προηγείται η μετατροπή της σε μεθαιμοσφαιρίνη (μετατροπή του σιδήρου της αίμης από δισθενή σε τρισθενή) και στη συνέχεια σε κυανιομεθαιμοσφαιρίνη. Τα συχνότερα προβλήματα είναι η υποεκτίμηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης λόγω ατελούς λύσης παθολογικών ερυθρών ή η παρουσία θειαιμοσφαιρίνης που δεν μετατρέπεται σε κυανιομεθαιμοσφαιρίνη. Οι φυσιολογικές τιμές αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης και αριθμού ερυθρών δίνονται στον Πίνακα 2. Η σχέση αιμοσφαιρίνης και αριθμού ερυθρών αποτελεί την μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCH, mean corpuscular hemoglobin).

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι παράμετροι αυτές έχουν πολύ μεγά-

Πίνακας 2 Ερυθροκυτταρικές παράμετροι υγιών ενηλίκων νέων Ελλήνων.*

	Άνδρες (200 άτομα)		Γυναίκες (200 άτομα)	
	m±SD	Εύρος τιμών	m±SD	Εύρος τιμών
Αιματοκρίτης,%	47.4±3.2	41.0-53.8	41.2±2.2	36.8-45.6
Αιμοσφαιρίνη, g/dl	15.4±1.0	13.4-17.4	13.3±0.7	11.9-14.7
Ερυθροκύτταρα, x10 ⁶ /μl	5.17±1.0	4.78-5.95	4.49±0.32	3.85-5.13
Μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρα, MCH, pg	29.9±2.6	24.7-35.1	29.8±1.2	27.4-32.2
Μέσος όγκος ερυθροκυττάρων, MCV, φεμτόλιτρα, fl	92.1±5.1	81.9-102.3	92.1±5.2	81.7-102.5
Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης, MCHC,%	32.4±1.26	29.9-34.9	32.3±1.26	29.7-34.7
Hb A2,%	2.49±0.39	1.9-3.1	2.49±0.30	1.9-3.1

* Δ. Καλτσόγια-Τασιπούλου, α. Αναστασάκης, Δ. Λουκόπουλος και Φ. Φέσσας: Αιματολογικές, βιοχημικές και βιοσυνθετικές παράμετροι επί ετερόζυγης β-μεσογειακής αναμίας. Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων, τόμος 11, Παράρτημα 1, σελ. 151, 1977.

λο ενδιαφέρον για την αξιολόγηση και τη διάγνωση των διαφόρων τύπων αναιμίας γιατί εμφανίζουν, σχεδόν σταθερά, διαγνωστικές μεταβολές ανάλογα με αυτούς. Για τον υπολογισμό των ερυθροκυτταρικών δεικτών λαμβάνονται υπόψη ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η τιμή της αιμοσφαιρίνης και ο αιματοκρίτης. Βέβαια κάθε δείκτης είναι η μέση τιμή του συνόλου των ερυθρών αιμοσφαιρίων και κατά συνέπεια, η ύπαρξη υποπληθυσμών με διαφορετικούς χαρακτήρες, όσον αφορά το μέγεθος των ερυθρών και την πυκνότητα ή την ποσότητα της αιμοσφαιρίνης, μπορεί να συγκαλύπτεται. Το γεγονός αυτό επιβάλλει πάντοτε την επιβεβαίωση των παραπάνω παραμέτρων με άμεση παρατήρηση των ερυθρών στο χρωματισμένο επίχρισμα. Ο υπολογισμός των ερυθροκυτταρικών δεικτών και οι αντίστοιχες φυσιολογικές τιμές φαίνονται στους Πίνακες 2 και 3.

Μέσος όγκος ερυθρών

(MCV, mean corpuscular volume)

Υπολογίζεται με την διαίρεση του αιματοκρίτη δια του αριθμού των ερυθρών. Στους αυτόματους αναλυτές υπολογίζεται έμμεσα ως ο μέσος όρος του μεγέθους των

παλμών, που δημιουργεί κάθε ερυθροκύτταρο όταν περνά μέσα από την οπή του μετρητή. Οι φυσιολογικές τιμές είναι 80-96 fl (92±5, m±SD). Ερυθρά με τιμές μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές ονομάζονται μακροκύτταρα, ενώ εκείνα με μικρότερες τιμές χαρακτηρίζονται ως μικροκύτταρα.

Όπως συμβαίνει και με τους άλλους δείκτες είναι δυνατόν ο πληθυσμός των ερυθρών να μην είναι ομοιόμορφος αλλά να είναι μικτός. Η ανισοκυττάρωση αυτή γίνεται εμφανής στην καμπύλη κατανομής μεγέθους των ερυθρών και το επίχρισμα του περιφερικού αίματος, όπου διαπιστώνονται μακροκύτταρα, μικροκύτταρα ή ερυθρά με φυσιολογικό μέγεθος (ορθοκύτταρα). MCV υψηλότερος από τον φυσιολογικό χαρακτηρίζεται ως μακροκυττάρωση, ενώ MCV μικρότερος του φυσιολογικού υποδηλώνει μικροκυττάρωση.

Μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης

(MCH, mean corpuscular hemoglobin)

Παριστά τη σχέση μεταξύ αριθμού ερυθρών και αιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρίνη/ερυθρά) και καθορίζει την ποσότητα της αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό αιμοσφαίριο. Οι φυσιολογικές τιμές είναι 30±2 pg.

Πίνακας 3 Ερυθροκυτταρικοί δείκτες.

	Υπολογισμός	Παράδειγμα	Έκφραση
Μέσος όγκος ερυθρών (mean corpuscular volume)	$\frac{\text{Τιμή αιματοκρίτη} \% \times 10}{\text{Ερυθρά} (\times 10^9/\mu\text{l})}$	$\frac{45 \times 10}{5.2}$	fl (= φεμτολίτρο) πρώην μ^3
Μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης, κατά ερυθροκύτταρα (MCH = mean corpuscular hemoglobin)	$\frac{\text{Τιμή αιμοσφ. g/dl} \times 10}{\text{Ερυθρά} (\times 10^9/\mu\text{l})}$	$\frac{15 \times 10}{5.2}$	pg (= πικογραμμάρια) πρώην γγ
Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης (MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration)	$\frac{\text{Τιμή αιμοσφ. g/dl} \times 100}{\text{Τιμή αιματοκρίτη}}$	$\frac{15 \times 100}{45}$	g/100 ml ερυθρών (βάρος/όγκος, w/v)

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης χωρίς ανάλογη αύξηση του αριθμού των ερυθρών αυξάνει την MCH, οπότε στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος εμφανίζεται μείωση της κεντρικής ωχρής περιοχής των ερυθροκυττάρων (σφαιροκύτταρο). Η αύξηση του αριθμού των ερυθρών ή η μείωση της αιμοσφαιρίνης επιφέρει μείωση της τιμής της MCH, που, στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος, φαίνεται ως αύξηση της κεντρικής ωχρής περιοχής (υποχρωμία).

Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCHC, mean corpuscular concentration)

Παριστά τη σχέση αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (αιμοσφαιρίνη/αιματοκρίτης), αντιστοιχεί στην πυκνότητα αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά και εκφράζεται ως ποσοστό (%), ή ως σχέση ποσού αιμοσφαιρίνης προς τον όγκο του ερυθρού, όπου αυτή περιέχεται (g/dl). Οι φυσιολογικές τιμές είναι 31-36% ή g/dl.

Μορφολογικά, σε αύξηση της MCHC, τα ερυθρά έχουν μικρότερη κεντρική ωχρή περιοχή με τάση να γίνουν σφαιροκύτταρα ή πυκνοκύτταρα (σχετική υπερχρωμία σε σχέση με τον όγκο των ερυθρών). Σε μείωση της MCHC, τα ερυθρά έχουν κεντρική ωχρή περιοχή μεγαλύτερη από την φυσιολογική και έχουν αποπεπλατυσμένο σχήμα, δηλαδή είναι υπόχρωμα (λεπτοκύτταρα).

Για τη σωστή αξιολόγηση των ερυθροκυτταρικών δεικτών πρέπει η μέτρηση των παραμέτρων της γενικής αίματος να γίνεται κάτω από τις καλύτερες δυνατές συνθήκες σε όργανα στα οποία έχει προηγηθεί προτύπωση. Όταν στον υπολογισμό των δεικτών μπαίνει η παράμετρος "αριθμός ερυθρών" (MCV, MCH) χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή. Αντίθετα, η MCHC έχει το μικρότερο λάθος γιατί και για τις δύο παραμέτρους, από τις οποίες υπολογίζεται (αιματοκρίτης και αιμοσφαιρίνη), υπάρχουν καλά προτυπωμένες ακριβείς μέθοδοι μέτρησης που δεν επιτρέπουν μεγάλες παρεκκλίσεις. Σήμερα όλοι οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες, αλλά και άλλες παράμετροι των μετρήσεων της γενικής αίματος, υπολογίζονται αυτόματα από τους ηλεκτρονικούς μετρητές. Όμως επειδή συχνά υπάρχουν τεχνικά προβλήματα και παγίδες, οι μετρητές αυτοί θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά με τις κλασικές τεχνικές, με βάση τις οποίες γίνεται και η αρχική τους προτύπωση.

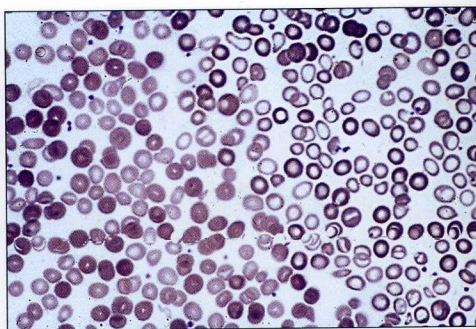
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΕΡΥΘΡΩΝ

Οι τιμές των ερυθροκυτταρικών δεικτών είναι μέσες τιμές. Κατά συνέπεια, όταν υπάρχουν διαφορετικοί πληθυσμοί ερυθρών ως προς το μέγεθος (μεγάλα και μικρά ερυθρά) ή ως προς την περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη (φυσιολογική ή μειωμένη περιεκτι-

κότητα σε αιμοσφαιρίνη), οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες δεν επαρκούν για την διάγνωση. Εξ άλλου, με τους δείκτες δεν λαμβάνονται πληροφορίες για τις διαταραχές του σχήματος και του χρώματος των ερυθρών. Αν και οι πληροφορίες αυτές μπορούν να δοθούν με τις καμπύλες κατανομής των επί μέρους παραμέτρων που αποδίδονται με τους νεώτερους ηλεκτρονικούς αναλυτές, συχνά οι σχετικές πληροφορίες που δίνονται με την παρατήρηση του επιχρίσματος είναι εξ ίσου επαρκείς. Η παρατήρηση του επιχρίσματος του περιφερικού αίματος έχει ιδιαίτερη αξία επειδή οι λαμβανόμενες πληροφορίες είναι ουσιαστικές, μοναδικές και αναντικατάστατες, έτσι ώστε ο προσεκτικός και έμπειρος παρατηρητής μπορεί, και μόνον από το επίχρισμα, να προσεγγίσει διαγνωστικά τόσο τις διάφορες αναμίες, όσο και τις πιθανές διαταραχές της ερυθροποίησης και της αιμοσφαιρινοποίησης χωρίς αναμία. Η παρατήρηση πρέπει να γίνεται σε άμεση επίστρωση αίματος (χωρίς το αίμα να υποστεί την δράση του αντιπηκτικού), κανονική ξήρανση, μονιμοποίηση, κατάλληλη χρώση (May-Grünwald-Giemsa) και επιλογή της κατάλληλης για παρατήρηση περιοχής σε μεγάλη μεγέθυνση στο κοινό μικροσκόπιο (Εικόνα 1).

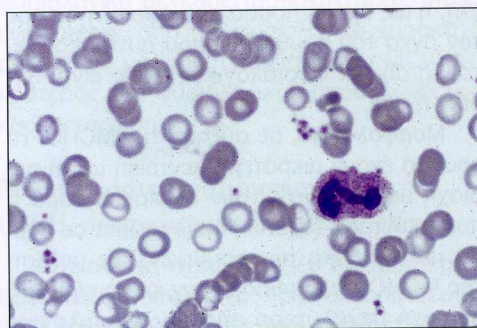
Διακύμανση στο σχήμα-περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη

Όταν τα ερυθροκύτταρα εμφανίζουν μορφολογικές διαφορές από τα φυσιολογικά είναι ανάγκη να σημειωθεί τόσο ο βαθμός όσο και ο τύπος της διαφοράς. Στο χρωματισμένο παρασκεύασμα τα ερυθρά λόγω του αμφίκιου σχήματός τους εμφανίζουν έναν περιφερικό δακτύλιο ερυθρού χρώματος και μια κεντρική ωχρή περιοχή που φυσιολογικά καλύπτει το 1/3 περίπου της διαμέτρου του ερυθρού. Οι μεταβολές στο μέγεθος της κεντρικής ωχρής περιοχής σχετίζονται με την περιεκτικότητα του ερυθρού σε αιμοσφαιρίνη. Αύξηση της διαμέτρου δείχνει ότι το ερυθρό είναι πιο λεπτό και έχει μικρότερη περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη (υπόχρωμο ερυθρό) (Εικόνα 2). Η ανεπαρκής πλήρωση του ερυθρού με αιμο-

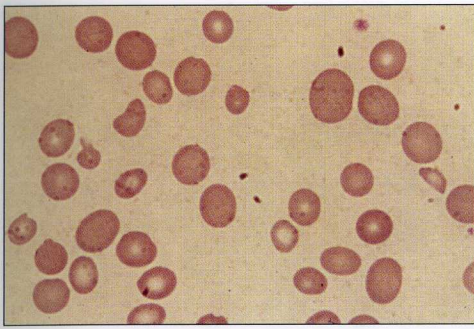


Εικόνα 1 Περιφερικό αίμα χρώση MGG. Κακή επίστρωση. Απαραίτητη η επιλογή του πεδίου για την παρατήρηση της μορφολογίας των ερυθρών, για την αποφυγή λαθών. Στην μια πλευρά η διάγνωση είναι υπόχρωμη αναμία (π.χ. σιδηροπενική), στην άλλη πλευρά υπάρχει εικόνα διπλού πληθυσμού (υπόχρωμο και ορθόχρωμο κύτταρα) (π.χ. Σιδηροβλαστική αναμία). Το επίχρισμα έχει πιαστεί με γυμνά χέρια πριν τη μονιμοποίηση.

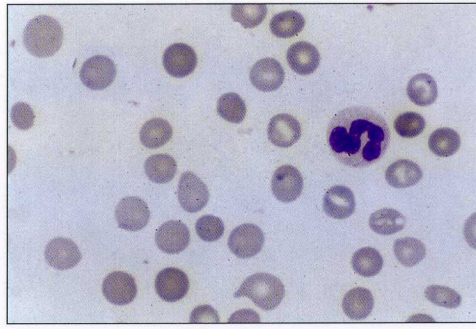
σφαιρίνη μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη σιδήρου, σε ανεπαρκή σύνθεση αλύσων αιμοσφαιρίνης ή σύνθεση παθολογικής αιμοσφαιρίνης, ή σε κακή χρησιμοποίηση του υπάρχοντος σιδήρου λόγω αναστολής διάφορων ενζυματικών μηχανισμών σύνθεσης αίμης όπως π.χ. μετά λήψη ορισμένων φαρμάκων, δηλητηρίαση με μόλυβδο ή συγγενώς. Αν η περιεκτικότητα ενός ερυθρού σε αιμοσφαιρίνη είναι φυσιολογική αλλά το ερυθρό είναι μεγαλύτερο σε μέγεθος, τότε αυτό εμφανίζεται ως υπόχρωμο λεπτοκύττα-



Εικόνα 2 Υπόχρωμία, μικροκυττάρωση. Σιδηροπενική αναμία.



Εικόνα 3 Μακροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση. Απλαστική αναιμία.



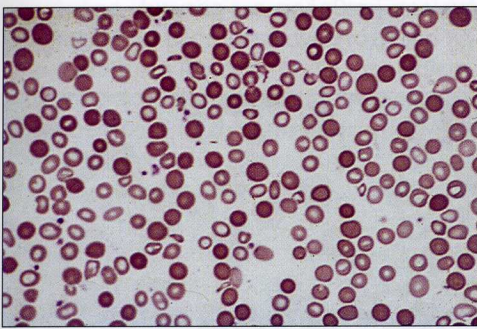
Εικόνα 5 Σφαιροκυττάρωση. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.

ρο, που μερικές φορές παίρνει τη μορφή στοχοκυττάρου. Άλλες αλλοιώσεις που δεν μπορεί να φανούν με τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες, ενώ είναι σαφείς στο επίχρισμα, είναι η ανισοκυττάρωση (έντονη ποικιλία όσον αφορά το μέγεθος των ερυθρών, RDW) (Εικόνα 3), η ανισοχρωμία (άνιση πλήρωση των ερυθρών με αιμοσφαιρίνη) (Εικόνα 4), η ποικιλοκυττάρωση (ανεύρεση ερυθρών διαφορετικής μορφολογίας) και διάφορες ανωμαλίες του σχήματος των ερυθρών όπως η σφαιροκυττάρωση (Εικόνα 5) και η ελλειπτοκυττάρωση (απώλεια του φυσιολογικού αμφίκιουλου σχήματος των ερυθρών) (Εικόνα 6), καθώς και η παρουσία διαφόρων ενδοερυθροκυτταρικών σχηματισμών όπως η βασεόφιλη στίξη, πυρηνορρη-

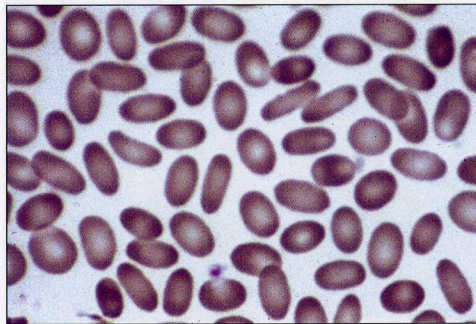
ξίες (σωμάτια Howell-Jolly), παρουσία νεαρών ερυθρών με αυξημένη περιεκτικότητα RNA (πολυχρωματοφιλία) κ.ά.

Οι μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών εκφράζονται ποσοτικά από + μέχρι + + +, ο χαρακτηρισμός όμως αυτός είναι αρκετά υποκειμενικός.

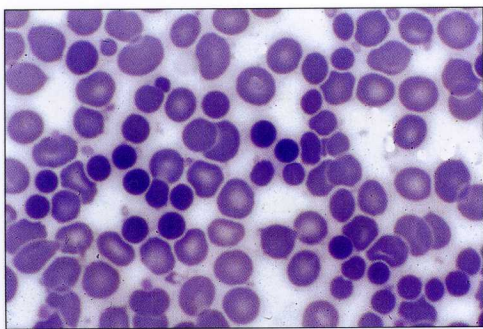
Μείωση της διαμέτρου της κεντρικής ωχρής περιοχής του ερυθρού δείχνει ότι το ερυθρό έχει αρχίσει να γίνεται πιο σφαιρικό. Όταν η κεντρική ωχρή περιοχή απουσιάζει, ενώ το κύτταρο είναι μικρότερο, τότε αυτό ονομάζεται σφαιροκύτταρο. Ο όρος αυτός έχει αντικαταστήσει τον όρο υπέρχρωμο ερυθρό (πυκνοκύτταρο, Εικόνα 7), γιατί ο όρος υπέρχρωμία φυσιολογικά δεν είναι δόκιμος αφού η αιμοσφαιρίνη στα φυσιολογικά ερυθρά βρίσκεται σε σχεδόν κεκορεσμέ-



Εικόνα 4 Υποχρωμία, μικροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, ανισοχρωμία. Εικόνα διπλού πληθυσμού. Σιδηροπενική αναιμία μετά 20 ημέρες θεραπείας με IV σίδηρο και εμφάνιση δικτυοερυθροκυττάρωσης.



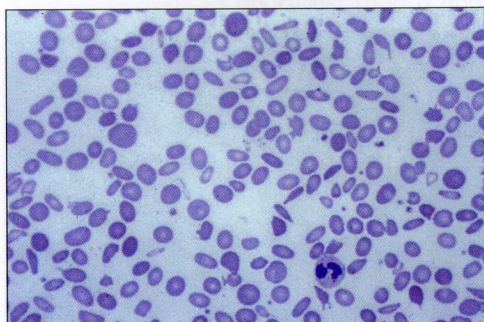
Εικόνα 6 Ελλειπτοκυττάρωση, μακροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, ωσειδή ερυθρά. Κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση.



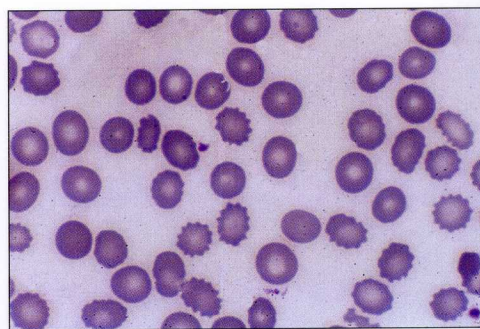
Εικόνα 7 Σφαιροκυττάρωση, πυκνοκύτταρα, υπερχρωμία. Έγκαιμα.

νο διάλυμα (36 g/dl), οπότε η περιεκτικότητά της είναι δύσκολο να αυξηθεί. Η "υπερχρωμία" που διαπιστώνεται στην σφαιροκυττάρωση είναι αποτέλεσμα μείωσης του όγκου του ερυθρού σε σχέση με την περιεχόμενη ποσότητα αιμοσφαιρίνης λόγω απώλειας μεμβράνης. Η μικρή διακύμανση ποσότητας και συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης που παρατηρείται στο φυσιολογικό επίπεδο οφείλεται στο γεγονός ότι τα γηρασμένα ερυθρά είναι μικρότερα από τα νεοεισέρχοντα ερυθρά και έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης.

Η διακύμανση στο σχήμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ποικιλοκυττάρωση) (Εικόνα 8) αντανακλά διαταραχές της ωρίμανσης της ερυθράς σειράς, όπως έντονη ερυθροποίηση, κατακερματισμός των ερυθρών αι-



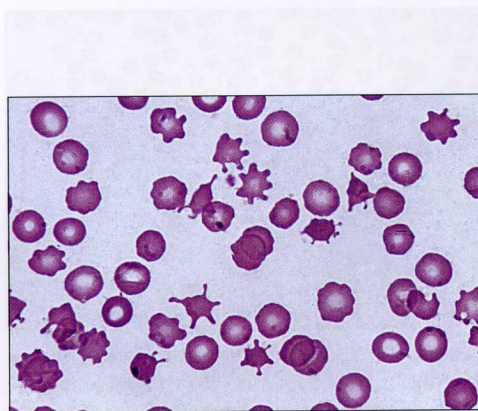
Εικόνα 8 Ελλειπτοκυττάρωση, μακροκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, σχιστοκυττάρωση, ανισοχρωμία, μικροκυττάρωση, διπλός πληθυσμός. Σιδηροβλαστική αναιμία (RARS).



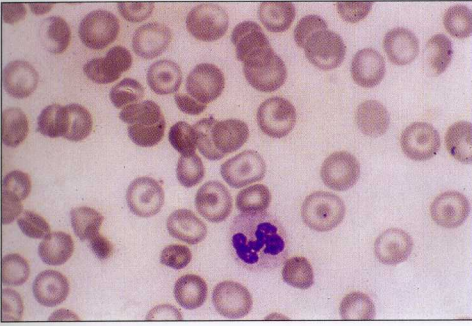
Εικόνα 9 Εχινοκυττάρωση. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Ουραιμία.

μοσφαιρίων ή συνδυασμοί των παραπάνω παραγόντων, τόσο στον μυελό όσο και στην κυκλοφορία.

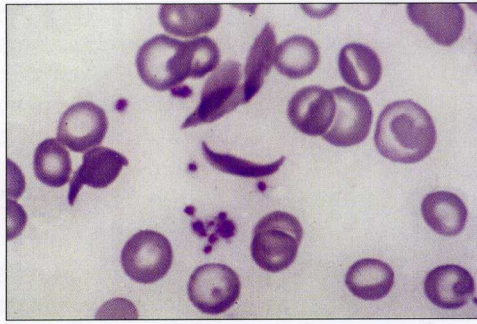
Ερυθρά με οδοντωτή παρυφή ή κύτταρα με αρκετές λεπτές σε κανονικά διαστήματα προσεκβολές της μεμβράνης (εχινοκύτταρα) (Εικόνα 9) εμφανίζονται σε διαταραχές ώσμωσης λόγω απώλειας ενδοκυττάρου ύδατος ή σε περιπτώσεις νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας. Τα κύτταρα αυτά πρέπει να διακριθούν από παθολογικά ερυθρά που εμφανίζουν παρόμοια μορφολογία, τα ακανθοκύτταρα (Εικόνα 10). Αυτά παρουσιάζουν λίγες αλλά μακρές προσεκβολές σε ακανόνιστα διαστήματα στην επιφάνειά τους και εμφανίζονται σε μεταβολικές διαταραχές όπως η μείωση μιας β-λιποπρωτεΐνης που αποτελεί σημαντικό συστατικό της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης (α-βήτα-λιποπρωτεΐναιμία).



Εικόνα 10 Ακανθοκυττάρωση. α-Βήτα λιποπρωτεΐναιμία.



Εικόνα 11 Στοχοκυττάρωση, υποχρωμία. Ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία.



Εικόνα 12 Δρεπανοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, σχιστοκυττάρωση. Ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Τα ερυθρά που παρουσιάζουν μια ή περισσότερες οξείες προσεκβολές της μεμβράνης (burr cells, κρανοκύτταρα, κερατοκύτταρα κλπ) διαφέρουν από τα εχινοκύτταρα. Οι προσεκβολές εμφανίζονται σε ένα σημείο, ενώ στα εχινοκύτταρα οι προσεκβολές είναι σε όλη την έκταση της μεμβράνης, σε κανονικά διαστήματα και μικρότερες σε μέγεθος. Ο μηχανισμός του σχηματισμού τους, π.χ. σε αρρώστους με αιμορραγία πεπτικού έλκους ή νεφρική ανεπάρκεια, δεν έχει ακόμα βρεθεί.

Πυκνοκύτταρα (Εικόνα 7) (πολύ μικρού μεγέθους ερυθρά με μεγάλη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε σχέση με το μέγεθος τους) παρατηρούνται φυσιολογικά κατά το πρώτο τρίμηνο μετά τη γέννηση.

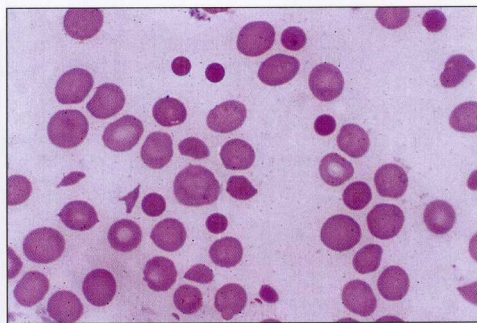
Τα στοχοκύτταρα παρουσιάζονται στο επίχρισμα ως ερυθρά με μορφή στόχου ή κονκάρδας, έχοντας μια πρόσθετη περιοχή αιμοσφαιρίνης μέσα στον ανοιχτόχρωμο κεντρικό δακτύλιο (Εικόνα 11). Τα στοχοκύτταρα έχουν λεπτότερη από την φυσιολογική μεμβράνη και μειωμένη οσμωτική ευθραυστότητα. Εμφανίζονται συχνότερα στις αιμοσφαιρινοπάθειες και στα μεσογειακά σύνδρομα, σε ηπατικά νοσήματα και μετά σπληνεκτομή. Ο σχηματισμός τους υποδηλώνει αυξημένο εμβαδόν μεμβράνης σε σχέση με το περιεχόμενο (υπόχρωμα λεπτοκύτταρα).

Δρεπανοκύτταρα ανευρίσκονται στο επίχρισμα των ατόμων με δρεπανοκυτταρική αναιμία και, ανάλογα με το βαθμό και την ένταση της παραμόρφωσης, μπορεί να διακριθούν σε αναστρέψιμα ή μη αναστρέψιμα

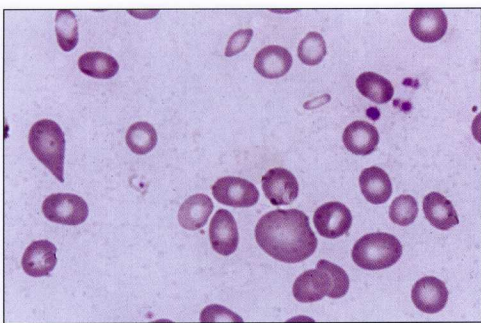
(Εικόνα 12). Τα δρεπανοκύτταρα πρέπει να διακρίνονται από μερικά ελλειπτοκύτταρα που έχουν αποστρογγυλεμένα άκρα και λιγότερο δρεπανοειδές σχήμα.

Ελλειπτοκύτταρα είναι ερυθρά με ελλειπτοειδές ή ωοειδές σχήμα (μεγαλύτερη επιμήκης διάμετρος) (Εικόνα 6) που παρατηρούνται στην κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση (πάνω από τα μισά ή και όλα τα ερυθρά εμφανίζουν αυτό το σχήμα), και, σε μικρότερο αριθμό, σε αρρώστους με διάφορα άλλα αιματολογικά νοσήματα (μεγαλοβλαστική αναιμία, σιδηροπενία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή μεσογειακή αναιμία).

Σχιστοκύτταρα (Εικόνα 13) είναι τμήματα ερυθρών ποικίλου μεγέθους και σχήματος, που παράγονται στον σπλήνα και ή από την



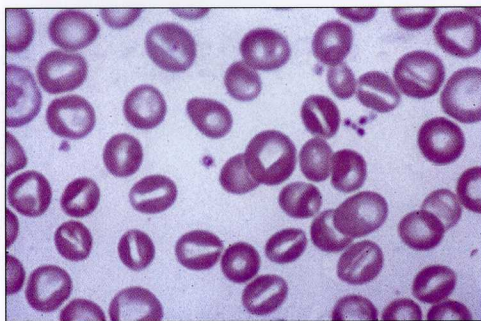
Εικόνα 13 Πυκνοκυττάρωση, σφαιροκυττάρωση, υπερχρωμία, σχιστοκυττάρωση. Ενδαγγειακή αιμόλυση. Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.



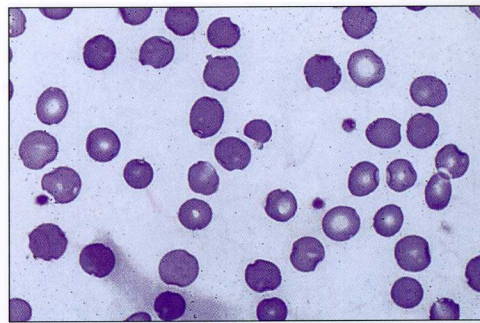
Εικόνα 14 Ανισοκυττάρωση. Δακρυοκυττάρωση. Μυελοσκληρίωση.

ύπαρξη ενδοαγγειακών εναποθέσεων θρόμβων ινώδους. Ο κατακερματισμός των ερυθρών οφείλεται σε βλάβες της μεμβράνης που επέρχονται είτε εξωγενώς (ενδαγγειακή πήξη, μικροαγγειοπάθεια, δράση τοξικών ουσιών) είτε ενδογενώς (ενδοκυττάρια κατακρήμνιση αιμοσφαιρίνης, ενζυμοπάθειες).

Δακρυοκύτταρα ή σταγονοειδή ερυθρά (Εικόνα 14) παρατηρούνται στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, στις αναιμίες με ύπαρξη εξωμυελικής αιμοποίησης, στις μυελοφθισικές αναιμίες (κατάληψη του μυελού από μεταστάσεις, κοκκιωματώδεις νόσους, ίνωση) ή στην σπληνομεγαλία. Μπορεί να εμφανίζονται αντί της στρόγγυλης, σχισμοειδή κεντρική ωχρή περιοχή (στοματοκύτταρα, Εικόνα 15) όπως σε κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες, ηπατικά νοσήματα κλπ ή να εμφανίζουν μια μικρή απόσπαση σαν



Εικόνα 15 Στοματοκυττάρωση, ερυθρά με τριγωνική κεντρική περιοχή. Κληρονομική στοματοκυττάρωση.



Εικόνα 16 Τσιμπημένα ερυθρά. Ανεπάρκεια G6PD.

από λαβίδα (τσιμπημένα ερυθρά, Εικόνα 16) όπως επί έλλειψης G6PD.

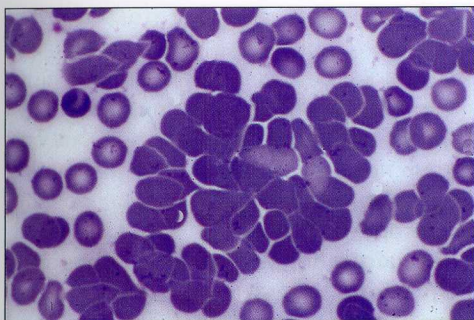
Ερυθρά μπορεί να συγκολλούνται σαν στήλη νομισμάτων (rouleaux, Εικόνα 17) επί υπεργαμμασφαιριναιμίας ή σε χαρακτηριστικές αθροίσεις όπως στη νόσο των ψυχροσυγκιλητινών (Εικόνα 18).

Διακύμανση στο μέγεθος (ανισοκυττάρωση)

Στο φυσιολογικό επίχρισμα η διακύμανση του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι πολύ μικρή. Νορμοκύτταρα (ορθοκύτταρα) είναι ερυθρά φυσιολογικού σχήματος και μεγέθους με διάμετρο περί τα 7.5 nm. Τα μικροκύτταρα είναι ώριμα ερυθρά με διάμετρο σαφώς μικρότερη από εκείνη των φυσιολογικών (<6 nm), που προέρχονται από ερυ-



Εικόνα 17 Ερυθρά σαν στήλες νομισμάτων (rouleaux). Πολλαπλούν μυέλωμα.



Εικόνα 18 Νόσος ψυχρoσυγκoλλητινών.

θροβλάστες με κακή πλήρωση με αιμοσφαιρίνη. Παρατηρούνται κυρίως στη β-μεσογειακή αναιμία, τη σιδηροπενική αναιμία, τη σιδηροβλαστική αναιμία κλπ. Σε αντίθεση με τα υπόχρωμα μικροκύτταρα, τα σφαιροκύτταρα είναι μικρά ερυθρά γεμάτα με αιμοσφαιρίνη με σύγχρονη εξαφάνιση της κεντρικής ωχρής περιοχής. Τα έντονα χρωματισμένα μικρά αυτά κύτταρα παρατηρούνται σταθερά στο επίχρισμα των αρρώστων με κληρονομική σφαιροκυττάρωση (μονότονα σφαιροκυτταρικός πληθυσμός στο επίχρισμα) και, σε ποικίλο ποσοστό στο επίχρισμα αρρώστων με αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Σφαιροκύτταρα μπορούν να παρατηρηθούν και ως αποτέλεσμα σχιστοκυττάρωσης και επανασυγκόλλησης τους (θραύση του ερυθρού σε δύο κομμάτια που συχνά παίρνουν μορφή σφαιροκυττάρου). Σφαιροκύτταρα γίνονται και τα μεταγγιζόμενα ερυθρά, ιδιαίτερα περί το τέλος της επιβίωσής τους.

Τα μακροκύτταρα (Εικόνα 19) είναι ερυθρά με μέγεθος μεγαλύτερο από τα φυσιολογικά (>9 nm) που παρατηρούνται σε περιπτώσεις ανεπάρκειας ενός ή περισσοτέρων ερυθροποιητικών παραγόντων, όπως η βιταμίνη B12 ή το φυλλικό οξύ, καθώς και σε περιπτώσεις δυσερυθροποίησης. Μακροκύτταρα είναι επίσης τα νεαρά ερυθρά (μακροκυττάρωση σε περιπτώσεις μεγάλης δικτυοερυθροκυττάρωσης). Προέρχονται από μακροκυτταρικά πρόδρομα κύτταρα λόγω διαταραχών της σύνθεσης DNA (ανεπάρκεια σύνθεσης πουρίνης και πυριμιδίνης) που επιφέρουν καθυστέρηση της ωρίμανσης και

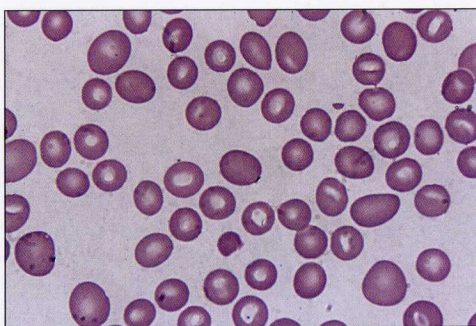
της εξαφάνισης του πυρήνα, ως και βραδύτερη αιμοσφαιρινοποίηση (τα ερυθρά αιμοσφαίρια γίνονται μεγαλύτερα και η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό αιμοσφαίριο αυξάνει).

Διαταραχές ποιότητας χρώσης

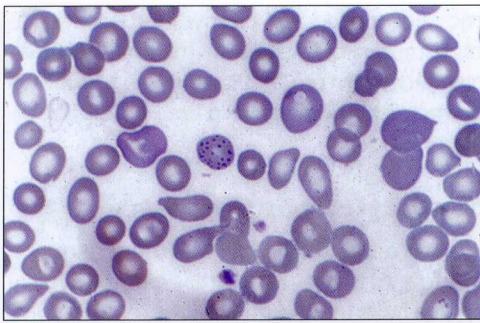
Στο σωστά χρωματισμένο επίχρισμα η ένταση του χρώματος των φυσιολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι σχεδόν ίδια. Όταν άλλα ερυθρά αιμοσφαίρια εμφανίζουν φυσιολογική και άλλα αμυδρότερη ή εντονότερη χρώση, η εικόνα χαρακτηρίζεται ως ανισοχρωμία. Η ανισοχρωμία υποδηλώνει διαφορετική περιεκτικότητα των ερυθρών σε αιμοσφαιρίνη. Πολυχρωματοφιλία παρατηρείται όταν μερικά ερυθρά εμφανίζουν διάχυτη κυανή χρώση (λόγω αυξημένης περιεκτικότητας σε RNA). Τα πολυχρωματόφιλα αυτά ερυθρά είναι συνήθως μεγαλύτερα από το φυσιολογικό (μακροκύτταρα) και αντιπροσωπεύουν δικτυοερυθροκύτταρα, θέτοντας την υποψία ταχείας παραγωγής ερυθρών ήδη στο κοινό επίχρισμα του περιφερικού αίματος.

Ερυθροκυτταρικά έγκλειστα

Βασεόφιλη στίξη (Εικόνα 20): Διακρίνονται δύο τύποι: (α) Διάχυτη λεπτή και (β) αδρή εντονότερη βασεόφιλη στίξη. Η διάχυτη λεπτή στίξη φαίνεται σαν σκόνη από λεπτά γκριζωπά κοκκία που γεμίζουν το ερυθρό. Η στίξη αυτή παρατηρείται κυρίως



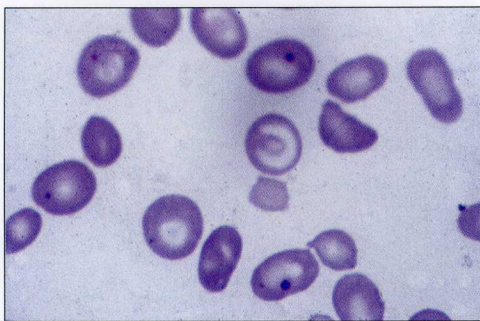
Εικόνα 19 Ανισοκυττάρωση, μακροκυττάρωση, ωσειδή ερυθρά. Μεγαλοβλαστική αναιμία.



Εικόνα 20 Μακροκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, δακρυοκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη. Μολυβδίαση.

στα πολυχρωματόφιλα ερυθρά, και η ανεύρεσή της δεν είναι πάντα εύκολη, εκτός αν την αναζητήσει κανείς με ιδιαίτερη προσοχή. Η αδρή βασεόφιλη στίξη διακρίνεται χωρίς δυσκολία, γιατί τα κοκκία είναι μεγαλύτερα και αδρά. Παρατηρείται στη μολυβδίαση και σε βαριές χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες, όπως τα μεσογειακά σύνδρομα ή η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Τα ορατά κυανωπά κοκκία είναι συνήθως σίδηρος, RNA και μιτοχόνδρια.

Σωματία Howell-Jolly (Εικόνα 21): Είναι μικρά στρόγγυλα ενδοερυθροκυτταρικά σωματία μεγέθους μικρότερου του 1 nm, που παρουσιάζουν έντονα ερυθρό χρώμα. Αποτελούν τεμάχια του πυρήνα (πυρηνορρηξίες), είναι συνήθως μονήρη και εντοπίζονται στην περιφέρεια του ερυθρού κοντά στην μεμβράνη. Σωματία H-J υπάρχουν στα φυ-



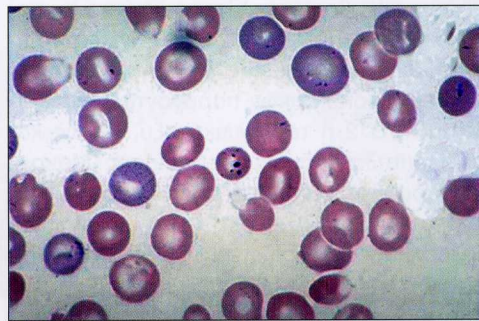
Εικόνα 21 Μακροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, στοχοκύτταρο. Σωματία Howell-Jolly. Σπληνεκτομή.

σιολογικά νεαρά ερυθρά, κατακρατούνται όμως από τα μακροφάγα στα κοιλιοειδή του σπληνός και δεν διαπιστώνονται στο αίμα, εκτός από τις περιπτώσεις σπληνεκτομής. Σωματία H-J μπορεί να παρατηρηθούν επίσης σε περιπτώσεις μεγαλοβλαστικής αναιμίας και σε καταστάσεις δυσερυθροποίησης με διαταραχές DNA.

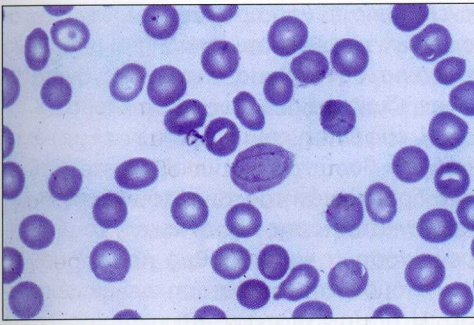
Κοκκία σιδήρου (σωμάτια Pappenheimer) (Εικόνα 22): Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος μπορεί να παρατηρηθούν ερυθρά με κοκκία σιδήρου (σιδηροκύτταρα) στην περιφέρεια, που μπορεί να συγχέονται με τα σωματία Howell-Jolly. Τα κοκκία σιδήρου είναι συνήθως μικρότερα από τα σωματία Howell-Jolly και αναγνωρίζονται μετά ειδική χρώση σιδήρου. Παρατηρούνται στις σιδηροβλαστικές αναιμίες, σε απουσία ή μείωση της λειτουργίας του σπλήνα ή στις χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες.

Σωματία Heinz: Δεν φαίνονται στις κοινές χρώσεις και η αναζήτησή τους απαιτεί έμβιο χρώση (methyl violet). Είναι μετουσιωμένη αιμοσφαιρίνη που κατακρημνίζεται ενδοκυττάρια μετά έκθεση των ερυθρών σε τοξικές ουσίες (σουλφοναμίδες, φαινυλδραζίνη, πριμακίνη κλπ) και παρατηρούνται σε κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες (ανεπάρκεια G6PD), στα μεσογειακά σύνδρομα (αιμοσφαιρινοπάθεια H), σε ασταθείς αιμοσφαιρίνες, μετά σπληνεκτομή ή στα φυσιολογικά νεογνά.

Δακτύλιοι Cabot (Εικόνα 23): Εκδοερυθροκυτταρικοί δακτυλιοειδείς σχηματισμοί,



Εικόνα 22 Σιδηροκύτταρα, σωματία Pappenheimer.



Εικόνα 23 Μακροκυττάρωση, δακτύλιος Cabot. Μεγαλοβλαστική αναιμία.

υπολείμματα της πυρηνικής ατράκτου που παρατηρούνται σε μεγαλοβλαστική αναιμία ή μολυβδίαση.

Παράσιτα: Ελονοσία, μπαμπεσίωση κ.λπ.

Δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ): Είναι νεαρά ερυθρά που φυσιολογικά κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα. Όταν η παραγωγή τους είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη δεν φαίνονται συνήθως με τις κοινές χρώσεις, ενώ όταν το ποσοστό τους αυξάνεται, το επίχρισμα δείχνει πολυχρωματοφιλία. Η αναζήτησή τους γίνεται μετά έμβιο χρώση με new methylene blue, οπότε τα δικτυοερυθροκύτταρα εμφανίζουν ερυθρά κοκκία ή δίκτυο στο πρωτόπλασμα. Οι σχηματισμοί αυτοί αποτελούν υπολείμματα του ενδοπλασματικού δικτύου, που καθιζάνουν και βάφονται με τη δράση της χρωστικής. Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων στο περιφερικό αίμα είναι σημαντικός διαγνωστικός δείκτης. Το φυσιολογικό ποσοστό είναι 1-2%, που, στον φυσιολογικό ενήλικο, αντιστοιχεί σε $25-75 \times 10^9/l$ ΔΕΚ.

ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Αναιμία είναι σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της συνολικής μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιματοκρίτης) ή της αιμοσφαιρίνης ή και των δύο (κάτω από το 10% των αντίστοιχων φυσιολογικών τιμών, ανάλογα με το φύλο και την ηλικία του ατόμου, δηλαδή <14 g/dl για τα νεογέννητα, <11 g/dl για τα βρέφη μέχρι 3 μηνών, <12

g/dl για παιδιά πέραν των 3 μηνών, <12 g/dl για γυναίκες, <13 g/dl για άνδρες και <11 g/dl για γυναίκες σε εγκυμοσύνη και ηλικιωμένα άτομα). Κύριο αποτέλεσμα της αναιμίας είναι η ελάττωση της μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς. Συχνά η μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη δεν είναι αληθινή αλλά οφείλεται σε σχετική αύξηση του όγκου του πλάσματος (φαινομενική ή σχετική αναιμία). Τέτοια αύξηση (αιμοραίωση, υδραιμία) χωρίς μεταβολή του όγκου των ερυθρών έχει ως αποτέλεσμα την ψευδή εμφάνιση αναιμίας (αναιμία της κύησης). Αντίθετα, σε περιπτώσεις που μειώνεται ο όγκος του πλάσματος με παράλληλη μείωση του όγκου των ερυθρών (ολιγαιμία) η αναιμία δεν γίνεται εμφανής (αρχικά στάδια αιμορραγίας). Εξ άλλου, στην υποτίμηση της βαρύτητας μιας αναιμίας μπορεί να συμβάλει και η απότομη απώλεια υγρών. Εκτός από τις παραπάνω καταστάσεις, όπου για την αξιολόγηση της αναιμίας είναι απαραίτητη η μέτρηση του όγκου του αίματος με ιστοπικές μεθόδους, οι συνήθεις διακυμάνσεις του όγκου του πλάσματος στις διάφορες αναιμίες είναι μικρές και οι τιμές της ποσότητας της αιμοσφαιρίνης ανά dl δίνουν πληροφορίες με ικανοποιητική ακρίβεια. Οι παραπάνω μεταβολές του όγκου του πλάσματος θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπ' όψη και συνήθως εντοπίζονται με το ιστορικό και τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης.

Η αναιμία αποτελεί πάντοτε σύνδρομο ενδεικτικό κάποιας υποκείμενης νόσου ή διαταραχής και δεν αποτελεί ποτέ μια ειδική διάγνωση. Πρώιμο εύρημα της αναιμίας είναι συνήθως η μείωση της αιμοσφαιρίνης στο περιφερικό αίμα, ενώ η μείωση του αριθμού των ερυθρών εμφανίζεται αργότερα. Σπανιότερα οι μεταβολές αιμοσφαιρίνης και αριθμού ερυθρών είναι αντίθετες ή ταυτόχρονες. Τα ευρήματα αυτά αντανakλούν το κυτταρολογικό υπόβαθρο του μυελού των οστών που μπορεί να είναι φυσιολογικός, υποπλαστικός ή υπερπλαστικός ανάλογα με την αιτιολογία, τη διάρκεια και τη βαρύτητα της αναιμίας.

Η αναιμία αποτελεί ένα συχνό εύρημα σε αρρώστους μιας παθολογικής κλινικής, όπου το 25-35% των εισαγόμενων αρρώ-

στων μπορεί να παρουσιάζει αναιμία. Συνήθως η ανεύρεση αναιμίας ενδιαφέρει όλες τις ειδικότητες της ιατρικής αφού η υπεύθυνη νόσος μπορεί να αφορά οποιοδήποτε όργανο ή σύστημα ή να αφορά μια συστηματική νόσο.

Η διαπίστωση και η διερεύνηση της αιτιολογίας μιας αναιμίας οδηγεί στη διάγνωση της βασικής νόσου και την σωστή θεραπευτική της αντιμετώπιση. Απαραίτητα, στη διαδικασία της διάγνωσης προηγούνται η λήψη πλήρους ιστορικού του αρρώστου και η λεπτομερής κλινική εξέταση, που συνήθως βοηθούν στη σωστή αιτιολογική διάγνωση της αναιμίας και κατευθύνουν την πορεία της διερεύνησης. Ο πλήρης εργαστηριακός έλεγχος είναι απαραίτητος, έστω και αν η διάγνωση είναι φανερή, τόσο για την επιβεβαίωση, όσο και για τον καθορισμό της βαρύτητας της αναιμίας και για την παρακολούθηση της πορείας της. Μερικές φορές ο βασικός στόχος της πλήρους αιτιολογικής διερεύνησης της αναιμίας δεν είναι εύκολο να επιτευχθεί, οπότε κατ' ανάγκη αρκούμεθα στη διάγνωση του μηχανισμού της (π.χ. σε μερικές περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναιμίας οφείλονται στην ιστική υποξία ή είναι δευτερογενείς λόγω των αντιροπιοτικών μηχανισμών που αναπτύσσονται για την αντιμετώπισή της και αφορούν κυρίως το κυκλοφορικό σύστημα. Η κλινική εικόνα διαφέρει ανάμεσα στην ταχέως εγκαθιστάμενη αναιμία, όπου η συμπτωματολογία οφείλεται στην υποογκαιμία, και στην χρόνια αναιμία με προοδευτική εγκατάσταση. Στην αναιμία τα κλινικά σημεία είναι αποτέλεσμα δύο αντιροπιοτικών μηχανισμών κατά της υποξίας. Η πρώτη αντίδραση είναι η μετατόπιση της καμπύλης δέσμευσης του οξυγόνου προς τα δεξιά (ελάττωση της συγγένειας της αιμοσφαιρίνης προς το οξυγόνο που επιφέρει αύξηση της απόδοσής του στους ιστούς μέσω της αυξημένης σύνθεσης 2,3-DPG) και η ανακατανομή της αιμάτωσης στα ζωτικά όργανα (καρδιά, ΚΝΣ) σε βάρος άλλων οργάνων (κυρίως δέρμα, νεφροί). Η αύξηση της απόδοσης οξυγόνου και η ταχυκαρδία είναι έντονη όταν η αιμοσφαιρίνη μειώνεται κάτω των 7 g/dl. Η αναιμία γίνεται σχετικά καλά

ανεκτή από τα νεώτερα άτομα. Όταν η αιμοσφαιρίνη μειωθεί κάτω από 5 g/dl μπορεί να εμφανιστούν σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα.

Η εμφάνιση συμπτωμάτων εξαρτάται από την βαρύτητα της υποξίας, τον βαθμό της δραστηριότητας του ατόμου, τη διάρκεια εγκατάστασης της αναιμίας, το υποκείμενο νόσημα και το βαθμό προσαρμογής του ατόμου στην κατάσταση αναιμίας/υποξίας. Η οξεία εγκατάσταση αναιμίας λόγω απώλειας ικανής ποσότητας αίματος προκαλεί συμπτώματα σε κάθε άτομο ανεξάρτητα ηλικίας, ανάλογα με την ελάττωση του όγκου του αίματος και το βαθμό της μείωσης της τιμής της αιμοσφαιρίνης. Ένας άρρωστος σε κατάκλιση με βραδέως αναπτυσσόμενη αναιμία πρακτικά δεν εμφανίζει συμπτώματα, ενώ ένας βαρέως εργαζόμενος ασθενής θα εμφανίσει ενωρίτερα τέτοια σημεία και συμπτώματα.

Τα πιο σημαντικά συμπτώματα της αναιμίας είναι η εγκατάσταση ταχυκαρδίας, η δύσπνοια σε ηρεμία ή στη μικρή κόπωση, τα νυκτερικά μυϊκά άλγη και συσπάσεις, αίσθημα ψύχους, η διαλείπουσα χλωρότητα ή και κρίσεις στηθάγχης, που αποκαθίστανται μετά την διόρθωση της αναιμίας. Συχνά εμφανίζεται εύκολη κόπωση με μέτρια προσπάθεια, κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος, πύρετο, εμβοές των ώτων και σπανιότερα οίδημα της οπτικής θηλής στη βυθοσκόπηση, ενώ αρκετές φορές εμφανίζονται ανορεξία, διαταραχές της εμμήνου ρύσης, διαταραχές της libido, βραδυψυχισμός και δεκατική πυρετική κίνηση. Κατά την κλινική εξέταση το κύριο εύρημα είναι ωχρότητα κυρίως του δέρματος, των βλεννογόνων, της κοίτης των νυχιών και των παλαμών, συστολικά καρδιακά φυσήματα (λειτουργικά, συνοδευόμενα με ευρήματα πνευμονικής στάσης και ορθόπνοια), οιδήματα των κάτω άκρων ή καλπαστικός ρυθμός. Τελικά, αν η αναιμία είναι αρκετά βαριά, μακράς διάρκειας και χωρίς καμιά αντιμετώπιση, ο άρρωστος μπορεί να εμφανίσει σημεία καρδιακής ανεπάρκειας ή και κώμα.

Μετά τη διαπίστωση της αναιμίας, απαιτείται σωστός καθορισμός των ερυθροκυτταρικών δεικτών (MCV, MCH και MCHC),

του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων (μετά διόρθωση τους ανάλογα με το βαθμό της αναιμίας) και παρατήρηση της μορφολογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος. Η αιματολογική εξέταση συμπληρώνεται με αξιολόγηση των διαταραχών των λευκών αιμοσφαιρίων ή και των αιμοπεταλίων και, αν υπάρχουν ενδείξεις, με τη μελέτη επιχρισμάτων ή και βιοψίας του μυελού των οστών.

Μια χρήσιμη προσέγγιση για την αξιολό-

γηση ενός αρρώστου που εμφανίζει μόνο αναιμία είναι ο καθορισμός αν η αναιμία οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή ή παθολογική ωρίμανσή των ερυθρών στον μυελό ή σε αυξημένη καταστροφή ή απώλεια των ερυθρών στον μυελό ή την περιφέρεια.

Μηχανισμοί, αιτιολογική ταξινόμηση (Πίνακας 4)

Δεδομένου ότι δύο είναι τα σκέλη που

Πίνακας 4 Αιτιολογική κατάταξη των αναιμιών.

I. Αυξημένη απώλεια ή καταστροφή αιμοσφαιρίνης/ερυθρών (υπερπλαστικός μυελός)

A. Αναιμία από απώλεια αίματος

1. Οξεία

- α) Εξωτερικευόμενη: Τα δομικά στοιχεία (κυρίως Fe) δεν επαναχρησιμοποιούνται (π.χ. τραυματισμός)
- β) Εσωτερική: Τα δομικά στοιχεία (Fe) δυνατόν να επαναχρησιμοποιηθούν (οξεία αιμορραγία από πεπτικό), μεγάλα αιματώματα μαλακών μοριών.

2. Χρόνια

- α) Εξωτερικευόμενη: Τα δομικά στοιχεία (Fe) δεν επαναχρησιμοποιούνται (έμμηνος ρύση, αιμορροφιλία).
- β) Εσωτερική: Πνεύμονες (ο Fe δεν επαναχρησιμοποιείται όπως στην ιδιοπαθή πνευμονική αιμοσιδήρωση), ή σε άλλες θέσεις όπως στον γαστρεντερικό σωλήνα (ο Fe επαναχρησιμοποιείται π.χ. χρόνιο πεπτικό έλκος).

B. Αναιμία ως αποτέλεσμα αυξημένης καταστροφής ερυθρών.

1. Από ενδοερυθροκυτταρικά αίτια:

- α) Κληρονομικές διαταραχές ερυθρών (κληρονομική σφαιροκυττάρωση, μεσογειακό σύνδρομο, στοματοκυττάρωση, αιμοσφαινοπάθειες). Επίσης συνδυασμός με ανεπάρκεια G6PD, ερυθροκυτταρική πορφύρα κλπ.
- β) Επίκτητες διαταραχές ερυθρών (νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαινουρία, εγκαύματα, ανεπάρκεια βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος και Fe).

2. Από ενδοερυθροκυτταρικά και εξωερυθροκυτταρικά αίτια (αιμολυτική αναιμία από πριμακίνη, κυαμισμός, μολυβδίαση, ανεπάρκεια βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος, εγκαύματα).

3. Από εξωερυθροκυτταρικά αίτια:

- α) Ανοσολογικοί μηχανισμοί (ανεύρεση αντισωμάτων) π.χ. φυσιολογική ανοσία (αντί-A και αντί-B αντισώματα που ευθύνονται για τις περισσότερες αιμολυτικές αντιδράσεις μετάγγισης), επίκτητη ανοσία (ευαισθητοποίηση έναντι του παράγοντα Rhesus ή άλλων υποομάδων αίματος), ψυχροσυγκολλητινοαντιδράσεις (παροξυσμική αιμοσφαινουρία εκ ψύχους), αυτοανοσία (ιδιοπαθής αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, ή δευτεροπαθής αιμολυτική αναιμία με θετική αντίδραση Coombs επί λευχαιμίων, λεμφωμάτων και ΣΕΛ), αιμόλυση επί κυαμισμού, αντίδραση σε φάρμακα όπως κινίνη και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.
- β) Μη ανοσολογικοί μηχανισμοί. Λοιμώδεις παράγοντες (ελονοσία), βακτηριακές τοξίνες ή αιμολυσίνες (λοίμωξη από κλωστηρίδιο welchii, αιμολυτικό στρεπτόκοκκο, η βακτηριοειδή), τοξική δράση χημικών ουσιών (αρσενικό, μόλυβδος, ναφθαλίνη, φενυλδραζίνη, οξειδωτικά φάρμακα, φάρμακα που αλλάζουν την επιφανειακή τάση) ή χορήγηση υπότονων διαλυμάτων ενδοφλεβίως.
- γ) Άγνωστοι μηχανισμοί π.χ. σπληνομεγαλία (κίρρωση, νόσος Gaucher, θρόμβωση σπληνικής φλέβας, μυελοειδής μεταπλασία σπληνός, οξείες και χρόνιες λοιμώξεις, οξεία νεφρική ανεπάρκεια (αιμολυτικό ουραμικό σύνδρομο), χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κακοήγη νοσήματα, χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, παιδική πυκνοκυττάρωση και ακανθοκυττάρωση.

(συνεχίζεται)

Πίνακας 4 Αιτιολογική κατάταξη των αναιμιών (συνέχεια).**II. Μείωση παραγωγής αιμοσφαιρίνης/ερυθρών****A. Αναιμία ως αποτέλεσμα ειδικής ανεπάρκειας:**

1. Ανεπάρκεια βιταμίνης B12.
 - α) Ελλιπής διατροφή (σπάνια).
 - β) Ανεπάρκεια ενδογενούς παράγοντα (κακοήθης αναιμία ή ολική ή υφολική γαστρεκτομή συνοδευόμενη από δυσαπορρόφηση βιταμίνης B12).
 - γ) Κακή απορρόφηση (εντερική νόσος, sprue, τοπική εντερίτιδα, τυφλή έλικα, εντερικά συρίγγια ή παρασίτωση από διφυλλοβόθριο τον πλατύ στη Βόρεια Ευρώπη).
 - δ) Διαταραχές μεταβολισμού (αύξηση αναγκών επί θυρεοτοξίκωσης, κύησης και χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας).
2. Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος.
 - α) Ελλιπής διαίτα σε φυλλικό.
 - β) Διαταραχή απορρόφησης (sprue, στεατόρροια, εντερικά συρίγγια και βραχυκυκλώματα του πεπτικού σωλήνα).
 - γ) Ανεπαρκής χρησιμοποίηση (σκορβούτο, μεγαλοβλαστική αναιμία των παιδιών, οξύς αλκοολισμός, ηπατική νόσος, οφειλόμενη σε αντιεπιληπτικά φάρμακα ή ανταγωνιστές του φυλλικού).
 - δ) Αύξημένες απαιτήσεις (εγκυμοσύνη, αιμολυτική αναιμία, κακοήθη νεοπλάσματα).
 - ε) Άγνωστη αιτιολογία (μεγαλοβλαστική αναιμία κύησης, σύνδρομο τυφλής έλικας, χρόνιος αλκοολισμός).
3. Ανεπάρκεια σιδήρου:
 - α) Αύξημένη απώλεια Fe (απώλεια αίματος).
 - β) Αύξημένες απαιτήσεις (κύηση, έντονη σωματική ανάπτυξη).
 - γ) Μειωμένη πρόσληψη λόγω διαίτας πτωχής σε Fe ή χρόνιας δυσαπορρόφησης.
4. Ανεπάρκεια βιταμίνης C.
5. Διαταραχές πυριδοξίνης.
6. Ανεπάρκεια πρωτεΐνης (kwashiorkor, πελλάγρα).

B. Αναιμία ως αποτέλεσμα ενδοκρινικής διαταραχής. Διαταραχές θυρεοειδούς, υπόφυσης, φλοιού επινεφριδίων και διαταραχές παραγωγής ερυθροποιητίνης

Γ. Αναιμία ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς λειτουργίας του μυελού

1. Ανεπαρκής ικανότητα (νεογνά, πρόωρα).
2. Μυελόφθοση (κακοήθη νεοπλάσματα, μυελοϊνωση, οστεοπέτρωση, λιποειδώσεις ή φυματίωση).

Δ. Αναιμία ως αποτέλεσμα σχετικής μυελικής ανεπάρκειας: Λοίμωξη, νεφρική νόσος, κακοήθη νεοπλάσματα, τοξικές ουσίες, ηπατική νόσος, ρευματικός πυρετός και ρευματοειδή αρθρίτιδα, νοσήματα κολλαγόνου και ενδοκρινικές διαταραχές.

E. Αναιμία λόγω μυελικής ανεπάρκειας (απλαστικός ή υποπλαστικός μυελός): Ιδιοπαθής απλαστική αναιμία, αναιμία Fanconi, ερυθροβλαστοπενία, σιδηροαχρηστικές ή σιδηροβλαστικές αναιμίες, έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, σε τοξικά παράγωγα ή λήψη τοξικών φαρμάκων.

διατηρούν σε σταθερή ισορροπία τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και ερυθρών, δύο είναι και οι βασικοί μηχανισμοί που την διατηρούν (ανεπάρκεια παραγωγής και αύξηση της καταστροφής ή πρόωρη απώλεια ερυθρών αιμοσφαιρίων). Όμως συχνά, στην ανάπτυξη της αναιμίας συμμετέχουν και οι δύο μηχανισμοί. Έτσι, π.χ. η συνεχής απώλεια αίματος οδηγεί σε ανεπαρκή παραγωγή ερυθρών λόγω έλλειψης σιδήρου, ενώ η εμφάνιση αιμορραγιών επί μυελικής υπο-

πλασίας επιδεινώνουν την αναιμία. Επομένως σε κάθε περίπτωση αναιμίας, θα πρέπει να διευκρινιστεί ποιος μηχανισμός ευθύνεται κύρια ή δευτεροπαθώς, και σε ποιο βαθμό, για την εμφάνισή της.

Εκτίμηση της παραγωγής

Η εκτίμηση της παραγωγής ερυθρών γίνεται με την απλή αρίθμηση των δικτυοερυθροκυττάρων. Οι φυσιολογικές τιμές κυμαί-

νονται από 0.5 έως 2%. Όμως ο συνήθης αυτός τρόπος μέτρησης (εκατοστιαία αναλογία) των ΔΕΚ δεν αποδίδει σωστά τον ρυθμό παραγωγής. Το σωστό είναι να υπολογίζεται ο απόλυτος αριθμός των ΔΕΚ και αυτός να συγκρίνεται προς τις φυσιολογικές απόλυτες τιμές που κυμαίνονται από 25.000 και 75.000/μλ. Όπως είναι ευνόητο, ο αριθμός αυτός αναπληρώνει τα ερυθρά που καταστρέφονται καθημερινά. Όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός της αναιμίας (ιστική υποξία), τόσο πιο πρόωρη είναι η έξοδος των ΔΕΚ από τον μυελό και επομένως τόσο μεγαλύτερος ο αριθμός τους στο περιφερικό αίμα. Έτσι πρέπει να γίνεται διόρθωση του αριθμού των ΔΕΚ (α) ανάλογα με τον βαθμό αναιμίας και (β) ανάλογα με την πρόωρη έξοδο τους στο περιφερικό αίμα:

(α) ΔΕΚ διορθωμένα με βάση το βαθμό της αναιμίας:

$\text{ΔΕΚ\%} \times \text{αιμοσφαιρίνη του αρρώστου (g/dl)}$

Αναμενόμενη φυσιολογικά αιμοσφαιρίνη

(β) ΔΕΚ διορθωμένα με βάση την πρόωρη έξοδο: Γίνεται ανάλογα με την τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης:

10-11 g/dl: διαίρεση διά του 1.5

7-9 g/dl: διαίρεση διά του 2.0

<7 g/dl: διαίρεση διά του 2.5

Ο διορθωμένος αριθμός των ΔΕΚ βοηθά στην διαφορική διάγνωση των παραπάνω καταστάσεων [άρρωστοι με αυξημένο δείκτη δικτυοερυθροκυττάρων έχουν αυξημένη καταστροφή ερυθρών, ενώ άρρωστοι με χαμηλό δείκτη (<2-3) στις περισσότερες περιπτώσεις έχουν μειωμένη μυελική παραγωγή].

Ανεπάρκεια παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοσφαιρίνης

Η εμφάνιση αναιμίας είναι αποτέλεσμα μυελικής υποπλασίας/απλασίας ή δυσπλασίας.

Η υποπλασία/απλασία της ερυθράς σειράς μπορεί να οφείλεται σε τέσσερις κυρίως μηχανισμούς: (α) Διαταραχή των πολυδύναμων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (stem cells) ή των κυττάρων που είναι δεσμευμένα για την ερυθρά σειρά, (β) Ανεπάρκεια παραγόντων διαφοροποίησης και πολλαπλασιασμού των κυττάρων της ερυθράς σειράς (ερυθροποιητίνη, τεστοστερόνη, θυρεοειδικές ορμόνες κ.λπ.), (γ) Διαταραχή του κυτταρικού περιβάλλοντος του μυελικού στρώματος και (δ) Παρουσία ενός αναστολέα της ερυθροποίησης (ανοσολογικού, χημικού ή κυτταρικού).

Η μυελική δυσπλασία χαρακτηρίζεται από ερυθροποίηση, η οποία μπορεί να είναι φυσιολογική, μειωμένη ή και αυξημένη ποσοτικά, αλλά οπωσδήποτε παθολογική ποιοτικά, με αποτέλεσμα την πρόωρη ενδομυελική καταστροφή των εμπύρηνων κυττάρων της ερυθράς σειράς (μη αποδοτική ερυθροποίηση). Αυτό συμβαίνει σε διαταραχές σύνθεσης του DNA λόγω ανεπάρκειας αιμοποιητικών παραγόντων (B12, φυλλικό οξύ), στα μεσογειακά σύνδρομα, στις κληρονομικές δυσερυθροποιητικές αναιμίες και στις επίκτητες δυσερυθροποιήσεις που συνοδεύουν τα μυελοδυσπλαστικά ή μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα. Οι παραπάνω καταστάσεις εμφανίζουν πλήθος μορφολογικών και βιοχημικών διαταραχών στους ερυθροβλάστες και τα ερυθροκύτταρα και συνοδεύονται, εκτός από τον πρώιμο ενδομυελικό θάνατο των κυττάρων της ερυθράς σειράς, και από μείωση του χρόνου επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην περιφέρεια.

Ανεπάρκεια σύνθεσης αιμοσφαιρίνης

Η ανεπάρκεια σύνθεσης αιμοσφαιρίνης και η ανεπαρκής πλήρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με αιμοσφαιρίνη συνοδεύει πολλές διαταραχές της ερυθροποίησης. Όμως, σε πολλές περιπτώσεις αναιμιών, η ανεπάρκεια σύνθεσης αιμοσφαιρίνης είναι η βασική αιτία της ανεπαρκούς ερυθροποίησης. Η αδυναμία σύνθεσης επαρκούς ποσότητας αιμοσφαιρίνης μπορεί να οφείλεται (α) σε ανεπάρκεια σιδήρου, (β) σε διαταραχές σύνθεσης της αίμης, (γ) σε ποιοτικές διαταραχές της συντιθέμενης αιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρινοπάθειες) και (δ) σε ποσοτική μείωση της σύνθεσης α ή β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης (μεσογειακά σύνδρομα). Οι

παραπάνω διαταραχές της ερυθροποίησης ποικίλλουν σε βαρύτητα και μπορούν να είναι μόνιμες ή αναστρέψιμες (διόρθωση της αναιμίας μετά τη χορήγηση του ελλείποντος αιμοποιητικού παράγοντα).

Μικτή ανεπάρκεια των φλεγμονωδών συνδρόμων

Στην πορεία χρόνιων νοσημάτων (λοιμώξεις ή νεοπλασίες) μπορεί να εμφανισθεί αναιμία λόγω υποπλασίας της ερυθράς σειράς και ανεπαρκούς σύνθεσης αιμοσφαιρίνης. Η αναιμία αυτή αποδίδεται σε διαταραχή του μεταβολισμού και της διακίνησης του σιδήρου, ο οποίος φαγοκυτταρώνεται από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ) και δεν αποδίδεται στα κύτταρα της ερυθροβλαστικής νησίδας για να ενσωματωθεί στην συντιθέμενη αιμοσφαιρίνη (αναιμία χρόνιας νόσου με δυσχρηστία σιδήρου).

Αιμορραγίες

Η εμφάνιση μεγάλης αιμορραγίας έχει ως αποτέλεσμα την εγκατάσταση οξείας αναιμίας η οποία επί υγιούς μυελού αποκαθίσταται εύκολα μέσα σε μερικές ημέρες ή βδομάδες. Η εμφάνιση μικρών και επαναλαμβανόμενων αιμορραγιών έχει ως αρχικό αποτέλεσμα την υπερπλασία της ερυθράς σειράς με την οποία αντισταθμίζονται οι απώλειες για αρκετό χρονικό διάστημα. Αργότερα και όταν εξαντληθούν οι αποθήκες σιδήρου, η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης υπολείπεται και οδηγεί, σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, στην εμφάνιση υπόχρωμης αναιμίας (ερυθροβλαστική υπερπλασία, υποχρωμία, μικροκυττάρωση, αναιμία).

Συνήθως, για την αιτιολόγηση της αναιμίας λόγω χρόνιας απώλειας αίματος υπάρχουν άμεσες αποδείξεις από τα στοιχεία του ιστορικού και την κλινική εξέταση του αρρώστου. Όμως σε πολλές άλλες περιπτώσεις, η αποκάλυψη της απώλειας αίματος είναι δύσκολη, όπως π.χ. μικρή αλλά μακροχρόνια απώλεια αίματος από το πεπτικό, αιμορραγία σε κοιλότητες, αιματώματα κλπ. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται λεπτομερής αναζήτηση της εστίας απώλειας αίματος.

Αιμόλυση

Αρκετές αναιμίες οφείλονται σε μείωση της επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η ακριβής διάγνωση γίνεται με μέτρηση της επιβίωσης ερυθρών αιμοσφαιρίων σεσημασμένων με ραδιενεργό χρώμιο ή τεχνητίο.

Όπως η αιμορραγία έτσι και η αιμόλυση προκαλεί διέγερση της παραγωγής ερυθροποιητίνης που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ερυθροποιητικής δραστηριότητας του μυελού των οστών. Αν η επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν μειώνεται σημαντικά και η παραγωγή ερυθρών αναπληρώνει τις απώλειες, τότε δεν εμφανίζεται αναιμία ή είναι ήπια (αντισταθμιζόμενη αιμόλυση). Τα αίτια που προκαλούν αιμόλυση μπορεί να είναι ερυθροκυτταρικά, εξωερυθροκυτταρικά ή μικτά. Στις αιμόλυσεις από ερυθροκυτταρικά αίτια η επιβίωση των ραδιοσημασμένων ερυθρών του αρρώστου είναι μειωμένη, ενώ η επιβίωση συμβατών σημασμένων ερυθρών από φυσιολογικό δότη είναι κανονική. Στις αιμόλυσεις από εξωερυθροκυτταρικά αίτια η επιβίωση των σεσημασμένων ερυθρών τόσο του ασθενούς, όσο και του φυσιολογικού ατόμου, στην κυκλοφορία του πρώτου βραχύνεται σημαντικά. Οι επίκτητες αιμόλυσεις μπορεί να είναι ανοσολογικής αρχής ή οφείλονται σε μηχανικά αίτια, υπερσπληνισμό, λοιμογόνους παράγοντες, επίδραση τοξικών ουσιών, μεταβολικές διαταραχές, εγκαύματα, δηλητηριάσεις ή ενδοφλέβια χορήγηση υπότονων διαλυμάτων.

Σε μερικές περιπτώσεις η αιμόλυση από ερυθροκυτταρικά αίτια εκλύεται ή επιβαρύνεται από διάφορους εξωερυθροκυτταρικούς παράγοντες, όπως π.χ. η αιμόλυση από χορήγηση ενός οξειδωτικού φαρμάκου σε άτομα με κληρονομική ανεπάρκεια G6PD.

Η αιμόλυση από ερυθροκυτταρικά και εξωερυθροκυτταρικά αίτια μπορεί να οφείλεται σε υπερσπληνισμό από επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις λόγω αύξησης του συστήματος των μακροφάγων του ή είναι αποτέλεσμα τοξικών επιδράσεων με συνυπόδη ερυθροποιητική βλάβη λόγω δυσερυθροποίησης.

Η διάγνωση της αιμολυτικής αναιμίας βασίζεται σε άμεσες και έμμεσες ενδείξεις. Άμεση ένδειξη είναι ο προσδιορισμός του χρόνου επιβίωσης των ερυθρών. Όμως η μέθοδος αυτή δεν είναι μέθοδος καθημερινής πράξης και σπάνια είναι απαραίτητη για τη διάγνωση. Οι έμμεσες ενδείξεις αιμόλυσης που παρατίθενται στην συνέχεια έχουν αρκετές αδύνατες πλευρές, είναι όμως απλές και διαγνωστικές, έστω και αν δεν αποκαλύπτουν πάντοτε την αιτιολογία της αιμόλυσης.

(α) Αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης όταν η καταστροφή των ερυθρών είναι μεγάλη. Η τιμή της εξαρτάται και από την λειτουργία του ήπατος και έτσι η εκτίμηση του βαθμού της αιμόλυσης από τα επίπεδα της χολερυθρίνης δεν είναι ασφαλής. Αύξηση της μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης μπορεί να εμφανιστεί επίσης σε μεγάλα αιματώματα, αιμορραγίες σε κλειστές κοιλότητες καθώς και σε μη αποδοτική ερυθροποίηση. Τέλος, αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης χωρίς αύξηση της καταστροφής των ερυθρών παρατηρείται σε διαταραχές της λειτουργίας του ηπατικού κυττάρου.

(β) Απουσία ή μεγάλη μείωση των απτοσφαιρινών. Είναι ευαίσθητος δείκτης αιμόλυσης, πρέπει όμως να αξιολογείται λαμβάνοντας υπόψη ότι οι απτοσφαιρίνες υπόκεινται και σε ανεξάρτητες μεταβολές παραγωγής σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, ή μπορεί να λείπουν συγγενώς.

(γ) Αύξηση της LDH επί περιφερικής αλλά και ενδομυελικής καταστροφής ερυθρών ή προβαθμίδων τους (θα πρέπει να αποκλεισθούν άλλα αίτια αύξησης).

δ) Αύξηση του ουροχολινογόνου των κοπράνων (ποσοτικός προσδιορισμός). Δύσκολη και δύσχρηστη μέθοδος.

(ε) Αιμοσφαιρίνη στα ούρα. Χαρακτηρίζει την ενδαγγειακή αιμόλυση. Σε μερικές οξείες αιμολυτικές αναιμίες η διαπίστωση αιμοσφαιρινουρίας δεν είναι πάντοτε εμφανής και τις περισσότερες φορές η διάγνωση βασίζεται σε έμμεσες ενδείξεις.

(στ) Αιμοσιδηρίνη στα ούρα. Παρατηρείται σε χρόνιες ενδαγγειακές αιμόλυσεις (νυχτερινή παροξυστική αιμοσφαιρινουρία, χρόνια αιμόλυση επί τεχνητών βαλβίδων ή προθέσεων κ.λπ.). Η παρουσία της μπορεί να

επιβεβαιώσει την ύπαρξη αιμοσφαιρινουρίας στο πρόσφατο παρελθόν (μη συνεχιζόμενη), μπορεί όμως να παρατηρηθεί και μετά παρεντερική χορήγηση σιδήρου.

Περισσότερο ειδικές και ουσιαστικά παθολογικές για τη διαπίστωση της αιμόλυσης και της αιτιολογίας της πληροφορίες δίνουν οι παρακάτω εξετάσεις:

(α) Η άμεση αντίδραση Coombs (αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία).

(β) Αναζήτηση σωματίων Heinz. Τεχνική χρήσιμη ιδιαίτερα για την διάγνωση της οξείας αιμόλυσης από έλλειψη G6PD, ή τοξικά αίτια και για την διάγνωση των ασταθών αιμοσφαιρινών.

(γ) Ποιοτικός έλεγχος αιμοσφαιρίνης (κυρίως ηλεκτροφόρηση), έλεγχος για ειδικές ανωμαλίες (δοκιμασία δρεπάνωσης) και αναζήτηση εγκλείστων από περίσσεια α ή β αλυσίδων αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

(δ) Μορφολογία ερυθρών, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για νοσήματα με μείωση της επιβίωσης των ερυθρών (έντονη σφαιροκυττάρωση, αυτόματη δρεπάνωση, έντονος κατακερματισμός των ερυθρών κ.λπ.), αν και οι διαταραχές της μορφολογίας των ερυθρών δεν σημαίνουν πάντοτε και βράχυνση της επιβίωσης τους.

(ε) Δικτυοερυθροκυττάρωση (έντονη, επιμένουσα και σε σταθερά επίπεδα αιμοσφαιρίνης).

(στ) Διαταραχές του συστήματος πήξης-ινωδύλωσης στα αιμολυτικά σύνδρομα που συνοδεύουν την ενδαγγειακή πήξη.

(ζ) Οστικές αλλοιώσεις (οστεοπόρωση, πάχυνση της διπλής κ.λπ.), που δείχνουν υπερπλασία του μυελού ήδη από τα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης (κληρονομικές αναιμίες) λόγω έντονης μη αποδοτικής ερυθροποίησης.

Ταξινόμηση και κλινική σημασία

Σκοπός των διαφόρων ταξινομήσεων είναι να διευκολύνουν την αναζήτηση του μηχανισμού και της αιτιολογίας της αναιμίας. Με βάση τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες οι αναιμίες διακρίνονται σε ορθόχρωμες ορθοκυτταρικές, ορθόχρωμες μακροκυτταρι-

κές και υπόχρωμες μικροκυτταρικές. Οι αιμολυτικές αναιμίες μπορεί να ανήκουν και στις τρεις παραπάνω κατηγορίες, αλλά συνήθως ταξινομούνται σε μια μόνο ομάδα, με βάση τα κύρια εργαστηριακά τους ευρήματα (Πίνακας 4).

Ανεπάρκεια ερυθροποίησης

Στις περιπτώσεις με υποπλασία ή απλασία της ερυθράς σειράς η αναιμία είναι ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική ή ελαφρά μακροκυτταρική, με μείωση των ΔΕΚ, απουσία ή ελάττωση της ερυθράς σειράς στον μυελό των οστών, αυξημένο σίδηρο ορού και χαμηλή τρανσφερίνη αίματος. Αν πριν από την εγκατάσταση της υποπλασίας ή απλασίας της ερυθράς σειράς, ο άρρωστος είχε λόγους να εμφανίζει υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία ή μακροκυτταρική αναιμία, το περιφερικό αίμα θα συνεχίσει να παρουσιάζει τους παραπάνω χαρακτήρες (δηλαδή η απλαστική αναιμία δεν είναι πάντα όπως αναγράφεται ορθόχρωμη ορθοκυτταρική). Η κινητική με ^{59}Fe δείχνει παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής σιδήρου στο πλάσμα, χαμηλή ενσωμάτωσή του στα ερυθρά, μειωμένη καθήλωση στον μυελό και αυξημένη εναπόθεση στο ήπαρ.

Στις περιπτώσεις δυσερυθροποίησης η αναιμία είναι ορθόχρωμη ορθοκυτταρική ή ελαφρά μακροκυτταρική, με μη διαγνωστικές μεταβολές των ΔΕΚ, ερυθροβλαστική υπερπλασία στον μυελό, φυσιολογικό ή αυξημένο σίδηρο αίματος και μυελού και φυσιολογική ή μειωμένη τρανσφερίνη αίματος. Η κινητική του ^{59}Fe δείχνει φυσιολογικό ή βραχύτερο του φυσιολογικού χρόνο κάθαρσης του σιδήρου από το πλάσμα, χαμηλή και βραδεία ενσωμάτωσή του στα ερυθρά και καθήλωση κατά βάση στον μυελό των οστών. Οι ερυθροβλάστες εμφανίζουν μορφολογικές διαταραχές με συχνή εμφάνιση μεγαλοβλαστικών αλλοιώσεων, υπερκατάτμηση των πυρήνων, ενδοκυτταροπλασματικές ή ενδοπυρηνικές γέφυρες, πυρηνορρηξίες (σωμάτια Howell-Jolly) και βασεόφιλη στίξη. Από τον λοιπό εργαστηριακό έλεγχο συχνά εμφανίζεται έμμεση υπερχοληρυθριναιμία και αύξηση της LDH.

Ανεπάρκεια αιμοσφαιρινοποίησης

Η ανεπάρκεια σύνθεσης αιμοσφαιρίνης συνήθως έχει σαν αποτέλεσμα υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία. Οι αναιμίες που συνοδεύουν τις χρόνιες φλεγμονές είναι ορθόχρωμες μικροκυτταρικές ή ορθόχρωμες ορθοκυτταρικές. Στις περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας και αναιμίας χρόνιας νόσου ο σίδηρος του ορού είναι χαμηλός, ενώ η τρανσφερίνη είναι αυξημένη στην πρώτη περίπτωση και χαμηλή στην περίπτωση χρόνιας φλεγμονής. Αντίθετα, η φερριτίνη είναι χαμηλή στην σιδηροπενική αναιμία και αυξημένη στην περίπτωση χρόνιας φλεγμονής. Στις περιπτώσεις μεσογειακών συνδρόμων και αιμοσφαιρινοπαθειών, ο σίδηρος του ορού είναι φυσιολογικός ή αυξημένος, η τρανσφερίνη φυσιολογική ή ελαττωμένη και η φερριτίνη αυξημένη. Στις περιπτώσεις ανεπάρκειας σύνθεσης αίμης ή πρωτοπορφυρίνης η αναιμία είναι υπόχρωμη μικροκυτταρική στις κληρονομικές μορφές και ορθόχρωμη ορθοκυτταρική ή μακροκυτταρική στις επίκτητες μορφές. Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος μπορεί να παρατηρηθεί εικόνα διπλού πληθυσμού με ανεύρεση υπόχρωμων και ορθόχρωμων ερυθρών (διπλός πληθυσμός). Οι μεταβολές σιδήρου και φερριτίνης είναι όπως στα μεσογειακά σύνδρομα.

Αναιμία από μεγάλη αιμορραγία

Η αναιμία είναι ορθόχρωμη ορθοκυτταρική ή ελαφρά μακροκυτταρική, ο σίδηρος του ορού φυσιολογικός ή ελαττωμένος και τα ΔΕΚ αυξημένα (μετά την 3η μέρα). Η έμμεση χολερυθρίνη κατά κανόνα είναι φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη όταν η αιμορραγία γίνεται μέσα σε ορογόνους κοιλότητες ή άλλους ιστούς, ενώ οι απτοσφαιρίνες είναι φυσιολογικές ή αυξημένες. Η LDH είναι φυσιολογική.

Αιμολυτικές αναιμίες

Η αιμόλυση είναι "εξωαγγειακή" όταν τα ερυθρά φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα του ΔΕΣ και η αιμοσφαιρίνη καταβολίζεται μέσα σε αυτά, και "ενδοαγγειακή",

όταν τα ερυθρά καταστρέφονται μέσα στην κυκλοφορία. Η βαριά εξωαγγειακή αιμόλυση συχνά συνοδεύεται και από ενδοαγγειακή αιμόλυση. Μερικές μορφές ενδοαγγειακής αιμόλυσης είναι οξείες. Η αναιμία είναι βαριά και μπορεί να εγκατασταθεί μέσα σε μερικές ώρες. Τα εργαστηριακά ευρήματα αντανακλούν την απελευθέρωση της αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα και την αποδόμησή της στο ΔΕΣ. Σύνηθες εύρημα της εξωαγγειακής αιμόλυσης είναι η αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης σε επίπεδα που εξαρτώνται τόσο από την βαρύτητα της αιμόλυσης όσο και από την ικανότητα του ήπατος για σύνδεση και απέκκριση της. Η αύξηση αυτή σπάνια ξεπερνά τα 50 mg/l (στα νεογνά μπορεί να ξεπεράσει και τα 100 mg/l). Στα ούρα η χολερυθρίνη απουσιάζει ενώ τα επίπεδα ουροχολινογόνου και ουροχολίνης αυξάνουν. Στις περισσότερες εξωαγγειακές αιμόλυσεις εμφανίζεται μέτρια αύξηση της αιμοσφαιρίνης του πλάσματος, ενώ στην ενδοαγγειακή αιμόλυση, αυτή συχνά ξεπερνά τα 100 mg/l. Ένα από τα καλύτερα σημεία ενδοαγγειακής αιμόλυσης είναι η μείωση ή και εξαφάνιση των αιμοσφαιρινών του πλάσματος που αντανακλά την απελευθέρωση της αιμοσφαιρίνης στην κυκλοφορία. Η αιμοσφαιρίνη που συνδέεται με τις αιμοσφαιρίνες καθαίρεται ταχύτατα από τα ηπατικά κύτταρα. Η διάρκεια ζωής των αιμοσφαιρινών, που φυσιολογικά είναι 5 μέρες, μειώνεται μετά τη σύνδεσή της με την αιμοσφαιρίνη στα 30 λεπτά. Η σύνθεση των αιμοσφαιρινών από το ήπαρ είναι βραδεία. Όταν οι αιμοσφαιρίνες του πλάσματος κορεσθούν εμφανίζεται αιμοσφαιρινουρία. Μέρος της αιμοσφαιρίνης αυτής επαναρροφάται από τα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, όπου αποδομείται. Ο απελευθερούμενος σίδηρος αποθηκεύεται μέσα στα επιθήλια των ουροφόρων σωληναρίων υπό μορφή φερριτίνης ή αιμοσιδηρίνης και αποβάλλεται με την απόπτωση τους στα ούρα. Η αιμοσιδηρινουρία είναι χαρακτηριστικό εύρημα χρόνιας ενδοαγγειακής αιμόλυσης.

Στη διάγνωση βοηθούν και τα σημεία διέγερσης της ερυθροποίησης που όμως δεν είναι σταθερό εύρημα. Η δικτυοερυθροκυττάρωση είναι κατά κανόνα ανάλογη με την βα-

ρύτητα της αιμόλυσης, μπορεί όμως να απουσιάζει, υποδηλώνοντας μια ανεπάρκεια ερυθροποίησης που συνδέεται είτε με την υποκείμενη νόσο, είτε με ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, είτε με αναστολή της ερυθροποίησης λόγω λοίμωξης. Συχνά, ως ενδείξεις έντονης ερυθροποίησης και δικτυοερυθροκυττάρωσης, παρατηρούνται μέτρια μακροκυττάρωση, πολυχρωματοφιλία και βασεόφιλη στίξη.

Επί μεγάλης και παρατεταμένης αιμόλυσης στο περιφερικό αίμα μπορεί να παρατηρηθούν ώριμοι ερυθροβλάστες, ενώ συχνά παρατηρείται λευκοκυττάρωση, πολυμορφοπυρήνωση με στροφή προς τα αριστερά ή και θρομβοκυττάρωση (ιδιαίτερα στις περιπτώσεις οξείας ενδοαγγειακής αιμόλυσης).

Στις συνήθεις περιπτώσεις το μυελόγραμμα δείχνει ερυθροβλαστική υπερπλασία με σχέση μυελικής προς ερυθρά σειρά (M/E) ίση ή μικρότερη του 1. Άλλα ευρήματα που βοηθούν στη διερεύνηση του μηχανισμού και της αιτιολογίας της αιμόλυσης είναι η παθολογική μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η μελέτη της οσμωτικής ευθραυστότητας σε υπότονα διαλύματα που διακρίνει τα ερυθρά αιμοσφαίρια με ελαττωμένη (σφαιροκυττάρωση) ή αυξημένη (λεπτοκυττάρωση) ευαισθησία. Τέλος, σημαντικές πληροφορίες για την ύπαρξη ορισμένων κληρονομικών αιτίων αιμόλυσης μπορεί να δώσει η αύξηση της αυτόματης αιμόλυσης των ερυθρών μετά επώασή τους στους 37°C και η δυνατότητα διόρθωσής της με προσθήκη γλυκόζης ή ATP.

Άλλες σημαντικές εξετάσεις είναι η δοκιμασία Coombs, η αναζήτηση σωματίων Heinz, η μέτρηση διαφόρων ερυθροκυτταρικών ενζύμων, η δοκιμασία αιμόλυσης με οξυνοσθέντα ορό και η δοκιμασία σουκρόζης, η αναζήτηση ανωμαλιών της αιμοσφαιρίνης, η αναζήτηση λοιμώξεων, δηλητηριάσεων ή και εργαστηριακών ευρημάτων ελονοσίας κ.λπ. Τέλος σε αρκετές περιπτώσεις κλειδιά για την ακριβή διάγνωση μιας αιμολυτικής αναιμίας αποτελούν οι πληροφορίες από το οικογενειακό ιστορικό, η καταγωγή του ατόμου, η πρόσφατη διαμονή του, το επάγγελμά του ή η λήψη φαρμάκων.

Μορφολογική ταξινόμηση

(Πίνακες 5, 6 και 7)

ΣΤΑΔΙΑ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ

Αν και, όπως αναφέρθηκε, η κατάταξη μιας αναιμίας μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους, στη διαδικασία της διάγνωσης, μετά τη λήψη του ιστορικού και την αντικειμενική εξέταση, η μορφολογική κατάταξη αποδεικνύεται ως η περισσότερο χρήσιμη, επειδή οι περισσότεροι αιτιολογικοί παράγοντες και μηχανισμοί οδηγούν σε καθορισμένου τύπου μεταβολές των ερυθροκυτταρικών παραμέτρων που είναι επαρκώς διαγνωστικές. Συγχρόνως πρέπει να διευκρινισθεί αν ο υποκείμενος μηχανισμός αφορά την παραγωγή ή την καταστροφή και απώλεια των ερυθρών. Η σταδιακή αναζήτηση γενικών και ειδικών αιτιών και μηχανισμών ακολουθεί. Εδώ δίνονται μερικά απλά παραδείγματα κατατάξεων, ξεκινώντας σταδιακά από τη μορφολογία. Το πρώτο βήμα διερεύνησης αξιοποιεί τις παραμέτρους του Πίνακα 1, για την επιλογή των οποίων έχει σημασία η ακρίβεια, η ταχύτητα εκτέλεσης και το κόστος κάθε μιας από αυτές.

Πίνακας 5 Κατάταξη αναιμιών με βάση τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες. Αναμίες ορθόχρωμες ορθοκυτταρικές (MCH >27 pg, MCHC >31 g/dl, MCV = 80-95 fl).

I. Πρόσφατη οξεία απώλεια αίματος

Αιμόλυση
Αρχόμενη σιδηροπενική αναιμία
Φλεγμονώδη σύνδρομα
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Ηπατίτιδες και κίρρωση ήπατος
Ενδοκρινικές ανεπάρκειες

II. (Διάγνωση με μυελόγραμμα ή/και βιοψία μυελού)

Απλαστική ή υποπλαστική αναιμία
Ερυθροβλαστοπενίες
Επίκτητες ή κληρονομικές δυσπλασίες της ερυθράς σειράς
Διήθηση του μυελού από νεοπλασματικά κύτταρα, μυελοίνωση, κοκκιωμάτωση

III. (Αιμοαραίωση)

Κύηση
Υπερπληγισμός
Υπερδαύωση με παρεντερική χορήγηση υγρών
Καρδιακή ανεπάρκεια
Νεφρική ανεπάρκεια
Κίρρωση ήπατος
Αύξηση των γ-σφαιρινών (πολλαπλούν μύελωμα, μακροσφαιριναιμία)

Αν θέλουμε να μάθουμε απλά αν το άτομο έχει ή δεν έχει αναιμία, οι παράμετροι 1 και 2 αρκούν. Οι παράμετροι 1 ή/και 2 αρ-

Πίνακας 6 Κατάταξη αναιμιών με βάση τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες. Αναμίες υπόχρωμες μικροκυτταρικές** (MCH <27 pg, MCHC <31 g/dl, MCV <80 fl).

Σιδηροπενική αναιμία

(Σίδηρος και φερριτίνη ορού ελαττωμένα, τρανσφερρίνη αυξημένη)

Αναιμία χρόνιων λοιμώξεων

(Σίδηρος ορού και τρανσφερρίνη ελαττωμένα, φερριτίνη αυξημένη)

Διαταραχές στη σύνθεση των α ή β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης*:

Θαλασσαιμίες:

Ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία (βαριά ή ενδιάμεση) και μερικές ετερόζυγες α-μεσογειακή αναιμία (constant-spring, α-1-μεσογειακή αναιμία, αιμοσφαιρινοπάθεια H)

Θαλασσαιμίες/Αιμοσφαιρινοπάθειες (μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία)

Επίκτητα σύνδρομα τύπου θαλασσαιμίας (προλευχαιμίες, θρομβοκυτταραιμία, μυελοίνωση)

Αιμοσφαιρινοπάθειες (E, C)

Ανεπάρκεια σύνθεσης πρωτοπορφυρίνης ή αίμας*

(Μερικές φορές η αναιμία είναι μόνο υπόχρωμη, κατα κανόνα ορθοκυτταρική, μερικές φορές μακροκυτταρική με ύπαρξη διπλού πληθυσμού, έναν υπόχρωμο μικροκυτταρικό και έναν άλλο ορθόχρωμο, ορθοκυτταρικό ή μακροκυτταρικό πληθυσμό ερυθρών)

Κληρονομικές ή επίκτητες σιδηροβλαστικές αναιμίες*

(Ίδιοι με τους παραπάνω πληθυσμούς)

Διαταραχή (κληρονομική ή επίκτητη) στην είσοδο σιδήρου στα κύτταρα*

Ατρανσφερριναίμια (κληρονομικές ή επίκτητες αναιμίες) (σίδηρος ορού και τρανσφερρίνη πολύ ελαττωμένα, φερριτίνη αυξημένη)

* Σίδηρος ορού φυσιολογικός ή αυξημένος, τρανσφερρίνη φυσιολογική ή ελαττωμένη, φερριτίνη αυξημένη.

** Η αναιμία μπορεί ακόμα να διαιρεθεί ανάλογα με το RDW (ποσοτική μέτρηση της ανισοκυττάρωσης): Υψηλό RDW (σιδηροπενική αναιμία, ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία, σιδηροβλαστική αναιμία), φυσιολογική RDW (αναιμία χρόνιας νόσου, ετερόζυγη α ή β-μεσογειακή αναιμία εκτός αν η αναιμία είναι βαριά). Φυσιολογικές τιμές: 11.5-14.5.

Πίνακας 7 Κατάταξη αναιμιών με βάση τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες. Αναιμίες ορθόχρωμες μακροκυτταρικές (MCH >27 pg, MCHC >31 g/dl, MCV > 100 fl).

Με μεγαλοβλάστωση στο μυελό

- Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή φυλλικού
- Κληρονομικές διαταραχές της σύνθεσης του DNA (διούρηση ορωτικού οξέος, σύνδρομο Lesch-Nyhan)
- Παροδικές ανεπάρκειες σύνθεσης DNA λόγω λήψης φαρμάκων (μεθοτρεξάτη, τριαμετερένη, τριμεθοπρίμη, 6-μερκαπτοπουρίνη, 6-θειογουανίνη, αζαθειοπρίνη, 5-φθοριουρακίλη, αρασυστίνη)
- Ερυθρολευχαιμία
- Ανθεκτικές αναιμίες

- Ανεπάρκεια B12 ή φυλλικού κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- Αιμολυτικές αναιμίες
- Οξεία μεθαιμορραγική αναιμία
- β. Με φυσιολογικό ή μειωμένο αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων
- Υποπλαστική ή απλαστική αναιμία
- Ανθεκτικές αναιμίες
- Διήθηση του μυελού από κακοήγη κύτταρα, μυελοϊνίωση ή φυματίωση
- Υποθυρεοειδισμός
- Ηπατοπάθειες
- Μερικοί αποφρακτικοί ίκτεροι
- Μετά σπληνεκτομή

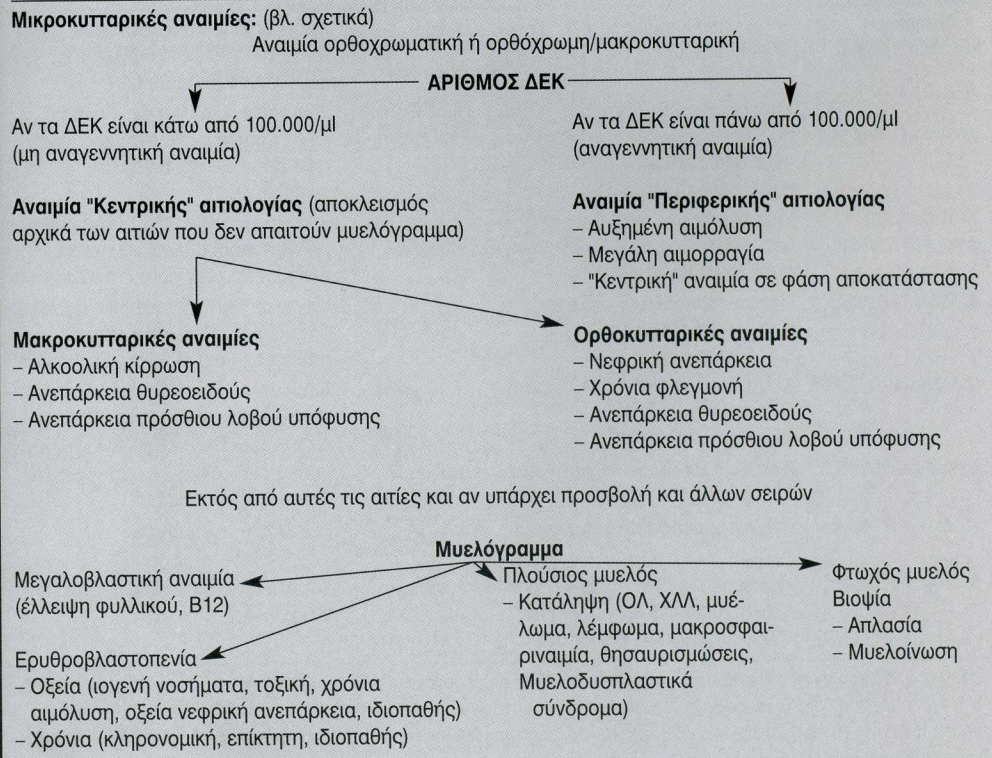
Χωρίς μεγαλοβλάστωση στον μυελό

- α. Με αυξημένα δικτυοερυθροκύτταρα

κούν επίσης για την παρακολούθηση της πορείας μιας ήδη διαγνωσμένης αναιμίας. Για την αρχική μορφολογική κατάταξη απαι-

τούνται οι μέθοδοι 1, 2 και 3, καθώς και η εξέταση της μορφολογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο επίχρισμα του περιφερικού

Πίνακας 8 Διαγνωστική προσέλαση μίας αναιμίας.



αίματος. Αυτό ισχύει π.χ. για τη διάγνωση ετεροζύγων μορφών μεσογειακής αναιμίας που μπορεί να μην παρουσιάζουν καμία ανωμαλία με τις παραμέτρους 1 και 2. Στον Πίνακα 1 δίνονται οι φυσιολογικές τιμές για υγιείς Έλληνες ενήλικες που δεν διαφέρουν σχεδόν καθόλου από τις διεθνώς παραδεκτές. Πρέπει να τονισθεί ότι η περιοχή των φυσιολογικών τιμών για την ερυθρά σειρά είναι σχετικά στενή και ουσιαστικά δεν υπερβαίνει το $\pm 10\%$ της μέσης τιμής. Πρέπει ακόμη να τονιστεί, ότι ο προσδιορισμός μιας μόνο παραμέτρου και ο "υπολογισμός" των άλλων με βάση τη σταθερή σχετικά σχέση μεταξύ αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης και ερυθρών, αποτελεί μεγάλο ιατρικό λάθος, αφού η σχέση αυτή είναι σταθερή μόνο κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Η εργαστηριακή προσέγγιση ενός

αρρώστου με αναιμία οποιουδήποτε τύπου δίδεται στους Πίνακες 8-19. Συνήθως ακολουθούνται τρία βήματα: Αρχικά, με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, οι πληροφορίες ή τα συμπτώματα μπορεί να οδηγήσουν στην αιτία της αναιμίας (π.χ. απώλεια αίματος, λήψη φαρμάκων, κληρονομικά νοσήματα). Στη συνέχεια, με την κλινική εξέταση διερευνώνται οι επιπτώσεις της αναιμίας στις ζωτικές λειτουργίες του πάσχοντος, και, ανάλογα με τα ευρήματα, γίνονται σκέψεις για την αιτιολογία της αναιμίας (π.χ. σπληνομεγαλία, κακοήθεις όγκοι, αιμορραγική διάθεση). Τελικά, με τις εργαστηριακές εξετάσεις, επιβεβαιώνεται ο βαθμός και ο χαρακτήρας της αναιμίας και ο επηρεασμός των άλλων παραμέτρων της γενικής αίματος (λευκά αιμοσφαίρια, λευκοκυτταρικός τύπος και αιμοπετάλια).

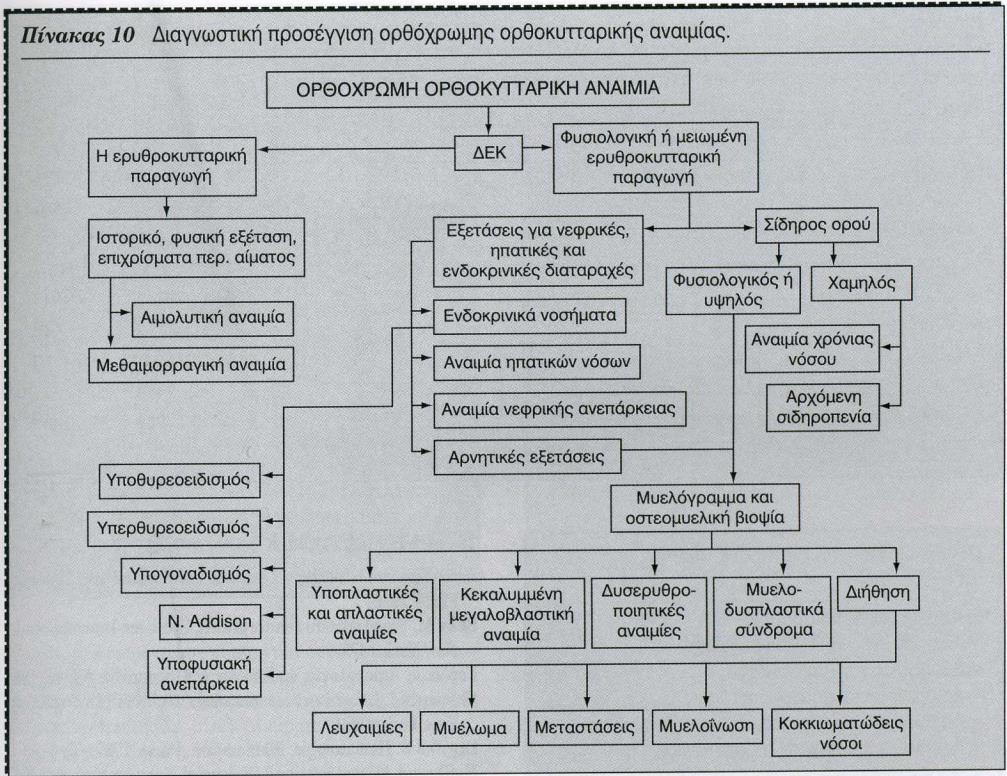
Πίνακας 9 Σχήμα διερεύνησης αναιμίας.

Τύπος αναιμίας	Μορφολογία	ΔΕΚ	Χολερυθρίνη	Παρατηρήσεις
1. Υπόχρωμη μικροκυτταρική	Υπόχρωμία κυρίως μικροκυττάρωση	κ.φ. ή λίγο μειωμένη	κ.φ.	Χρόνια σιδηροπενική αναιμία. Σίδηρος κάτω του φυσιολογικού. Αν όχι, ελέγξατε περίπτωση 2
2. Υπόχρωμη μικροκυτταρική	Υπόχρωμία και ποικιλοκυττάρωση σχιστοκυττάρωση βασεόφιλη στίξη	κ.φ. ή λίγο αυξημένα	κ.φ. ή λίγο αυξημένη	Σίδηρος κ.φ. ή υψηλός. Γόνος ή γόνιοι μεσογειακής αναιμίας, αιμοσφαιρινοπάθειες. Ελέγξατε κατάλληλα*
3. Υπόχρωμη μικροκυτταρική	Υπόχρωμία και ποικιλοκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη	κ.φ. ή λίγο αυξημένα	κ.φ. ή λίγο αυξημένη	Ανωμαλία συνθέσεως αίμης (μολυβδίαση, σιδηροβλαστικές αναιμίες). Ελέγξατε μυελό για σιδηροβλάστες
4. Μακροκυτταρική	Μακρο- ή μεγαλοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση	Ελαττωμένα	κ.φ. ή αυξημένη	Μεγαλοβλαστικές αναιμίες πάσης αιτιολογίας. Μερικές ηπατικές παθήσεις. Επιβεβαιώστε με μυελό
5. Μακροκυτταρική	Ανισοκυττάρωση, έντονη πολυχρωματοφιλία	Αυξημένα	Αυξημένη	Αιμολυτικές αναιμίες. Ελέγξατε μηχανισμό και ειδικές μορφολογικές αλλοιώσεις
6. Ορθοκυτταρική	Πολυχρωματοφιλία	Αυξημένα	Αυξημένη ενίοτε κ.φ.	Αιμολυτικές αναιμίες. Αιμορραγίες στους ιστούς
7. Ορθοκυτταρική	Πολυχρωματοφιλία	Αυξημένα ή κ.φ.	κ.φ.	Εξωτερική αιμορραγία
8. Ορθοκυτταρική	Ενδεχομένως ποικιλοκυττάρωση και μακροκυττάρωση	Ελαττωμένα συνήθως έντονα	κ.φ. ή μειωμένη	Υποπλαστικές αναιμίες πάσης αιτιολογίας**

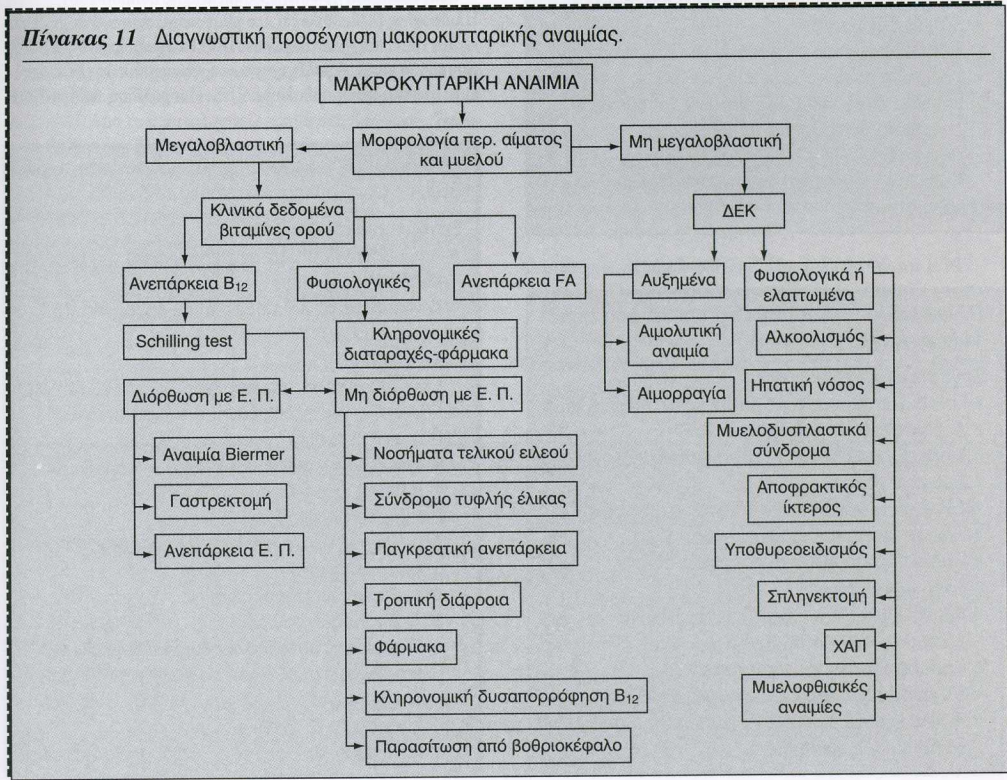
* Στην περίπτωση 2, εάν ο έλεγχος για αιμοσφαιρινοπάθεια και μεσογειακή αναιμία είναι αρνητικός ελέγξατε περίπτωση 3.

** Στην περίπτωση 8: α) Σε συνύπαρξη αλλοιώσεων λευκοκυτταρικού τύπου ή και αιμοπεταλίων, ελέγξατε μυελό για πρωτοπαθείς παθήσεις (λευχαιμία, απλασίες και υποπλασίες, μυέλωμα, μυελοφθισικές καταστάσεις). β) Εάν δεν υπάρχουν ουσιαστικές αλλοιώσεις λευκοκυτταρικού τύπου ή αιμοπεταλίων, ελέγξατε για νεφρική νόσο, νεοπλασία ή χρόνια λοιμώδη ή μη λοιμώδη νοσήματα. Στις κατηγορίες αυτές νοσημάτων η αναιμία δυνατόν να είναι ελαφρά μικροκυτταρική ή/και ελαφρά υπόχρωμη.

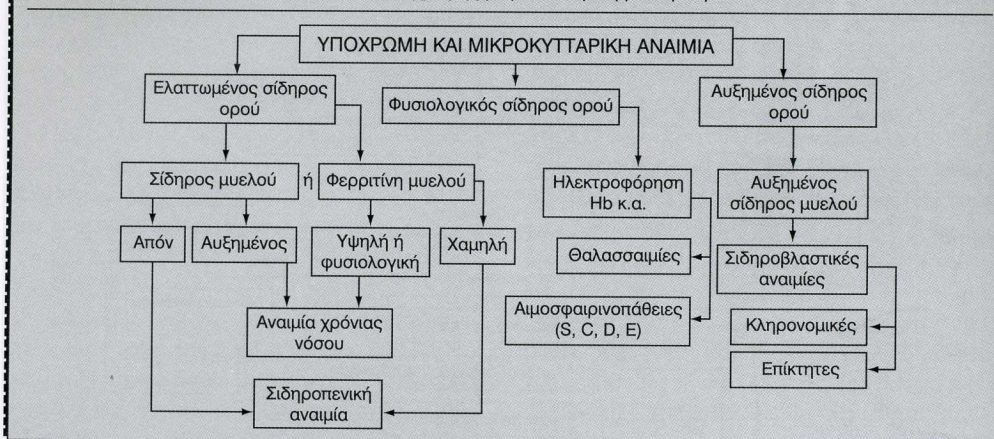
Πίνακας 10 Διαγνωστική προσέγγιση ορθόχρωμης ορθοκυτταρικής αναιμίας.



Πίνακας 11 Διαγνωστική προσέγγιση μακροκυτταρικής αναιμίας.



Πίνακας 12 Διαγνωστική προσέγγιση υπόχρωμης μικροκυτταρικής αναιμίας.



Πίνακας 13 Εργαστηριακή προσέγγιση αρρώστου με αναιμία.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

- Αιματοκρίτης και αιμοσφαιρίνη
- Ερυθροκυτταρικοί δείκτες
- Αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων
- Αριθμός λευκών και λευκοκυτταρικός τύπος
- Αριθμός και ποιότητα αιμοπεταλίων
- Μορφολογία ερυθρών στο επίχρισμα του αίματος
- Εικόνα μυελού των οστών (επίχρισμα, βιοψία)
- Ειδικές δοκιμασίες
 - Σίδηρος ορού και σιδηροδεσμευτική ικανότητα Φερριτίνη ορού
 - Επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος
 - Δοκιμασία Schilling για την απορρόφηση της βιταμίνης B12
 - Άλλες εξετάσεις ανάλογα με το πρόβλημα του αρρώστου

Πίνακας 14 Εργαστηριακή προσέγγιση αρρώστου με υπόχρωμη αναιμία.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

- Γενική αίματος, μορφολογία ερυθρών στο επίχρισμα
- Αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων
- Σίδηρος ορού και σιδηροδεσμευτική ικανότητα
- Φερριτίνη ορού
- Εξέταση των αποθηκών σιδήρου στον μυελό
- Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
- Εξέταση κοπράνων για παρουσία αίματος
- Ειδικές δοκιμασίες**
 - Ακτινολογικός και ενδοσκοπικός έλεγχος γαστρεντερικού συστήματος
 - Παρασιτολογική εξέταση κοπράνων
 - Εξέταση ούρων και πτυέλων για ύπαρξη αιμοσιδηρίνης
 - Βιοψία λεπτού εντέρου, δοκιμασίες για τον έλεγχο δυσαπορρόφησης

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Actualites Hematologiques, serie 20, M. Boiron (ed), Masson, Paris, 1986
 Besis M. Blood smears reinterpreted, Springer-International, New York 1977
 Γαργάκος, Αιματολογία, 4η Έκδοση, Γ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1981
 Chamarin I. Laboratory Haematology, Churchill Livingstone, New York, 1989
 Dreyfus B. Hematologie, Flammarion, Paris, 1987
 Hoffbrand AV and Pettit JE. Essential Haematology, 4th Edition, Blackwell Scientific Publications, London 2001
 Ηλιόπουλος Γ. Φυσιολογία και φυσιολογία του αίματος και των αιμοποιητικών οργάνων. Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1989
 Λουκόπουλος Δ. Αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων στην εσωτερική παθολογία. Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1994

Πίνακας 15 Εργαστηριακή προσέγγιση αρρώστου με μεγαλοβλαστική αναιμία.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

- Δοκιμασίες που βάζουν τη διάγνωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας
 - Γενική αίματος και μορφολογία ερυθρών στο επίχρισμα
 - Μέτρηση LDH
 - Εξέταση μυελού των οστών
- Εξετάσεις για τη διερεύνηση της αιτιολογίας
 - Βιταμίνη B12 ορού
 - Φυλλικό οξύ ορού
 - Φυλλικά ερυθρών
 - Δοκιμασία Schilling
 - Ανάλυση της γαστρικής οξύτητας-γαστροσκόπηση-βιοψία βλενωγόνου
 - Δοκιμασίες δυσαπορρόφησης
 - Μεθυλμαλονικό οξύ ούρων
 - Δοκιμασία καταστολής δεοξουριδίνης
- Εξετάσεις για αναζήτηση παρενεργειών ή για πρόληψή τους
 - Κάλιο ορού
 - Ουρικό οξύ

Πίνακας 16 Εργαστηριακή προσέγγιση αρρώστου με αιμολυτική αναμία με θετική αντίδραση Coombs.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

- Γενική αίματος, μορφολογία ερυθρών, λευκοκυτταρικός τύπος
- Δικτυοερυθροκύτταρα
- Άμεση αντίδραση Coombs
- Αντιπηρηνικά αντισώματα και άλλες δοκιμασίες για τη διάγνωση συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου
- Τίτλος ψυχοσυγκολλητινών
- Ομάδα αίματος/Rhesus και έμμεση αντίδραση Coombs
- Εξετάσεις που επιβεβαιώνουν την αιμόλυση
- Άλλες εξετάσεις (όταν υπάρχει ένδειξη)
 - Μυελόγραμμα
 - Αντίδραση Coombs σε χαμηλή θερμοκρασία
 - Αναζήτηση αντισωμάτων Donath-Landsteiner
 - Βιοψία λεμφαδεύων
 - Ευαίσθητες δοκιμασίες για την αναζήτηση συμπληρώματος και γ-σφαιρίνης στη μεμβράνη των ερυθρών
 - Αναζήτηση ειδικών αντισωμάτων κατά αντιγόνων των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Πίνακας 17 Εργαστηριακή προσέγγιση αρρώστου με Coombs αρνητική αιμολυτική αναμία.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

- Γενική αίματος, μορφολογία ερυθρών
 - Αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων
 - Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης σε κυτταρίνη και άγαρ
 - Δοκιμασία δρεπάνωσης
 - Δοκιμασίες για την αποκάλυψη αιμολυτικής αναμίας
- Εξετάσεις μετά την αρχική αξιολόγηση**
- Αναζήτηση σωματινών Heinz
 - Δοκιμασίες Ham και sucrose
 - Αναζήτηση ασταθούς αιμοσφαιρίνης
 - Κυτταρική κατανομή αιμοσφαιρίνης F
 - Ωσμωτική αντίσταση και αυτοαιμόλυση
 - Μέτρηση των ενδοκυττάρων ενζύμων (όχι σε φάση αιμόλυσης)
 - Μέτρηση P50 της αιμοσφαιρίνης, 2,3-DPG
 - Ακτινογραφίες κρανίου, μακρών οστών, σπονδύλων, άκρων χειρών
 - Μελέτη της οικογένειας

Μελέτης Ι. Μεταμόσχευση μυελού των οστών στην απλαστική αναμία, Νηρέας, Αθήνα, 1989

Μελέτης Ι. CD-ROM Άτλας Αιματολογίας, Νηρέας, Αθήνα 1996

Μελέτης Ι, Μελέτης Χρ. CD-ROM Αιματολογία-Διαγνωστική Προσέγγιση, Νηρέας, Αθήνα 1997

Μελέτης Ι. Απλαστική Αναμία, Ζήτα, Αθήνα 1998

Μελέτης Ι. Βασικά στοιχεία που αφορούν την αιμοποίηση.

Κλινικά Φροντιστήρια, ΙΕΑ, σελ. 124-156, Αθήνα 1998

Μελέτης Ι. Προσέγγιση στη Διάγνωση από το Επίχρισμα του Περιφερικού Αίματος, Κλινικά Φροντιστήρια, ΙΕΑ, σελ.13-43, Αθήνα 1998

Μελέτης Ι. Άτλας Αιματολογίας, Νηρέας, 2η έκδοση, Αθήνα, 2009

Μελέτης Ι. Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση, 7η έκδοση, Νηρέας, Αθήνα 2009

Meletis J. Atlas of Hematology, Nireaw Publ.Ltd, 3rd Ed. Athens, 2009

Παπανικολάου Γ, Μελέτης Ι. Σιδηρός και Ερυθροποίηση. Σύμπλοια ΙΕΑ. Ερυθροποιητικοί Παράγοντες, Κλινικές Εφαρμογές, σελ.41-70, Αθήνα 2004

Σταυρίδης Ι. Βασική και διαγνωστική αιματολογία. Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1993

Τέρπος Ε. Προσέγγιση στη διάγνωση των αναμιγρών ανάλογα με τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες. Κλινικά Φροντιστήρια, ΙΕΑ, σελ. 67-86, Αθήνα 1998

Πίνακας 18 Εργαστηριακή προσέγγιση αρρώστου με απλαστική αναμία.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

- Γενική αίματος και μορφολογία ερυθρών
- Δικτυοερυθροκύτταρα
- Λευκά, λευκοκυτταρικός τύπος, αιμοπετάλια
- Μυελόγραμμα και βιοψία μυελού
- Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης (αύξηση αιμοσφαιρίνης F)
- Δοκιμασία Ham και sucrose
- Πληθυσμοί λεμφοκυττάρων αίματος
- Ακτινογραφία θώρακος (θύμωμα)
- Τυποποίηση στο σύστημα HLA του αρρώστου και των αδελφών του (σκοπός η μεταμόσχευση μυελού)

Φερτάκης Α. Αιματολογία, Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1992

Φέσσας Φ. Αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων στην εσωτερική παθολογία. Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1984

Williams MJ. Hematology, 9th Edition. McGraw-Hill, New York 2001

Wintrobe MM. Clinical Hematology, 9th Edition, Lea and Febiger, 1993

Πίνακας 19 Βιοχημικές διαταραχές που συνοδεύουν την αιμόλυση.

Δοκιμασία	Ήπια-μέτρια εξωαγγειακή αιμόλυση	Βαριά ενδοαγγειακή αιμόλυση
Αιμοσφαιρίνη πλάσματος	Φυσιολογική	Αυξημένη
Αιμοσφαιρίνη ούρων	Φυσιολογική	Αυξημένη
Απτοσφαιρίνες	Ελαττωμένες	Ελαττωμένες
Μεθααιμοσφαιρίνη	Φυσιολογική	Αυξημένη
Χολερυθρίνη ορού	Φυσιολογική	Αυξημένη
Χολερυθρίνη ούρων	Φυσιολογική	Αυξημένη
Ουροχολινογόνο κοπράνων	Αυξημένο	Αυξημένο
Ουροχολινογόνο ούρων	Αυξημένο (φυσιολογικό)	Αυξημένο
Αιμοσιδηρίνη ούρων	Απουσιάζει	Παρούσα