

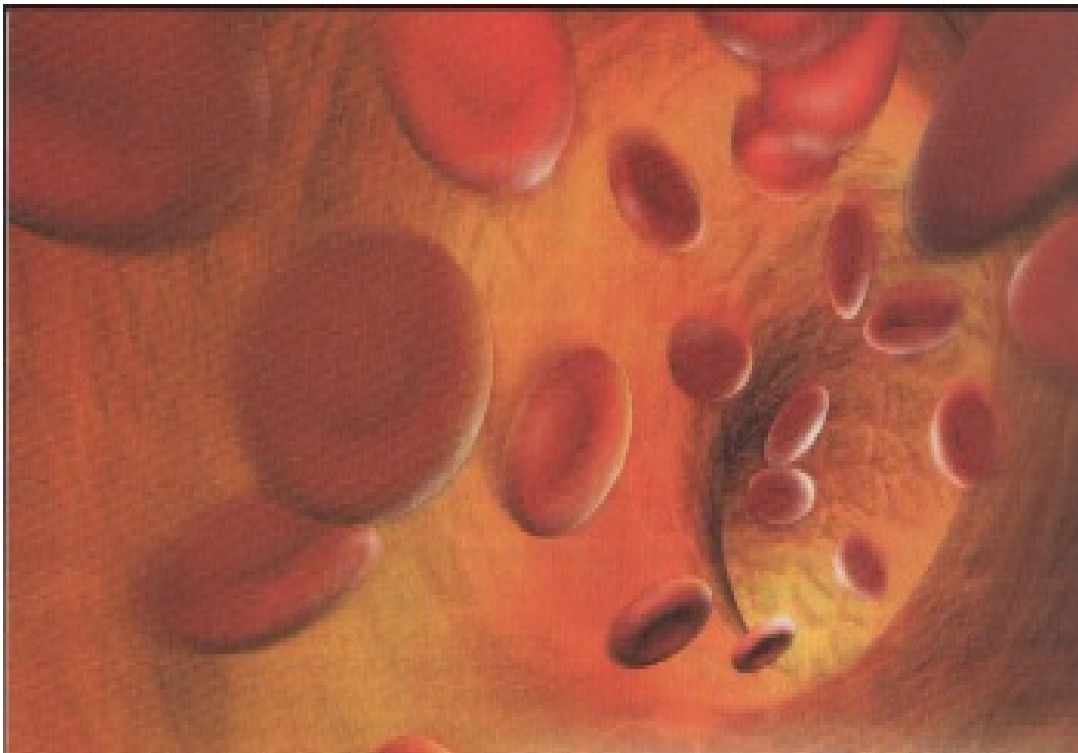
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ (Τ.Ε.Ι.) ΑΘΗΝΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ
ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ»**



Κοκοράκης Κωνσταντίνος (07/102)

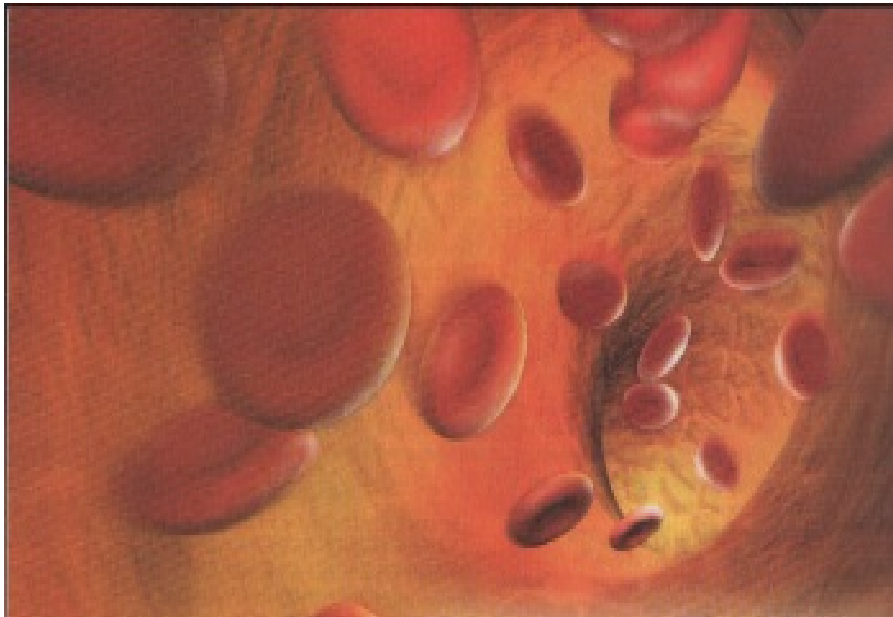
Επιβλέπων: Δρ Κριεμπάρδης Αναστάσιος Καθηγητής Εφαρμογών Αιματολογίας-Αιμοδοσίας

ΑΘΗΝΑ, Οκτώβριος 2011

TECHNOLOGICAL EDUCATION INSTITUTE OF ATHENS
SCHOOL OF THEALTH AND CARING PROFESSIONS
DEPARTMENT OF MEDICAL LABORATORIES

THESIS

**«ARITHMETICAL AND MORPHOLOGICAL DISORDERS OF
ERYTHROCYTES»**



STUDENT: Kokorakis Konstantinos

SUPERVISOR: Dr. Kriebardis Anastasios Lecture of Haematology and Transfusion
Medicine

ATHENS, October 2011

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αίμα αποτελείται από το πλάσμα και τα έμμορφα συστατικά, τα ερυθρά και τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν ως κύριο ρόλο την μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς, κάτι που επιτυγχάνουν χάρη στο μοναδικό σχήμα τους. Προκειμένου όμως να επιτελέσουν επιτυχώς την λειτουργία τους, τα ερυθρά αιμοσφαίρια πρέπει να είναι αριθμητικώς και μορφολογικώς φυσιολογικά. Στην παρούσα ανασκοπική εργασία μας μελετάμε τις παθολογικές μεταβολές των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τόσο από αριθμητικής άποψης (αναιμίες), όσο και από μορφολογικής άποψης. Η εργασία μας χωρίζεται σε τέσσερα κύρια μέρη. Στο πρώτο μέρος αναφερόμαστε γενικά στο αίμα και στα διάφορα συστατικά του, δηλαδή στο πλάσμα και στα έμμορφα συστατικά, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στα ερυθρά αιμοσφαίρια και συγκεκριμένα στην διαδικασία της αιμοποίησης με τα διάφορα στάδια που διέρχεται το αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο ωσότου παραχθεί το απύρηνο ερυθρό αιμοσφαίριο, καθώς και η λεπτομερής δομή και λειτουργία των ερυθροκυττάρων και της αιμοσφαιρίνης. Επίσης, στο μέρος αυτό αναλύουμε και τις βασικές αιματολογικές παραμέτρους μιας «γενικής εξέτασης του αίματος». Η αναφορά μας στα λευκά αιμοσφαίρια και στα αιμοπετάλια είναι επιγραμματική και κλείνει το πρώτο μέρος της εργασίας. Το δεύτερο και τρίτο μέρος της εργασίας αναλύει τις αριθμητικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων (αναιμίες). Αρχικά υπάρχει μια γενική αναφορά στις αναιμίες, με τα συμπτώματα και τον τρόπο διάγνωσής τους και στη συνέχεια γίνεται λεπτομερής ανάλυση των διάφορων τύπων αναιμίας (κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες, αιμοσφαιρινοπάθειες, ανεπάρκειες ενζύμων, απλαστική αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, σιδηροπενική αναιμία και σιδηροβλαστική αναιμία. Στο τελευταίο (τέταρτο) μέρος της εργασίας, αναφέρονται οι μορφολογικές διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ακανθοκυττάρωση, δακρυοκύτταρα, στοματοκυττάρωση, στοχοκύτταρα, σχιστοκύτταρα, ερυθροκύτταρα με διάφορα έγκλειστα, ερυθροκύτταρα με σημεία βασηοφιλίας, σιδηροκύτταρα, σιδηροβλάστες, μεταβολές του μεγέθους και του σχήματος). Η εργασία μας αποσκοπεί στο να συμβάλλει στην υπενθύμιση των κυριότερων παθολογικών καταστάσεων των ερυθρών αιμοσφαιρίων και επικεντρώνεται στον εργαστηριακό τρόπο διάγνωσης των καταστάσεων αυτών.

ABSTRACT

Blood consists of plasma and cellular components, red and white blood cells and platelets. The main role of red blood cells is to transport oxygen to tissues, which is achieved thanks to their unique shape. But in order to successfully perform their function, red blood cells should be numerically and morphologically normal. In our retrospective study, we mention the pathological changes of red blood cells, both in numerical terms (anemia), and also from a morphological point of view. Our work is divided into four main parts. The first part refers generally to blood and its various components, namely plasma and cellular components, with emphasis on red blood cells and specifically in the process of hematopoiesis, specifically the various stages of passing the stem cell produced until the red cells (which lacks nucleus), and the detailed structure and function of erythrocytes and hemoglobin. Also in this section we analyze the basic hematological parameters of CBC (Complete Blood Count). Our reference to white blood cells and platelets are succinct and closes the first part of our study. The second and third part of the work analyzes the numerical disorders (anemia). Initially there is a general reference to anemia, the symptoms and the methods of diagnosing anemia and then a detailed analysis of various types of anemia (hereditary hemolytic anemia's, hemoglobinopathies, enzyme deficiencies, aplastic anemia, megaloblastic anemia, iron deficiency anemia and sideroblastic anemia). At the last (fourth) part of our study, we examine the morphological abnormalities of red blood cells. Our work aims to remind the main pathologies of red blood cells and focuses on how the laboratory contributes in diagnosing of these conditions.

Αφιερωμένο στην οικογένεια μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το αίμα αποτελείται από το πλάσμα και τα έμμορφα συστατικά. Μεταξύ των έμμορφων συστατικών του αίματος σπουδαία θέση κατέχουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία καλούνται να διαδραματίσουν έναν πολύ σπουδαίο ρόλο, τη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια διαφέρουν από την πλειοψηφία των υπολοίπων κυττάρων του οργανισμού, μιας και είναι (τα ώριμα ερυθροκύτταρα) τα μοναδικά απύρηνα κύτταρα του οργανισμού και γιατί ταξιδεύουν συνεχώς μέσα στο περίπλοκο σύστημα των αιμοφόρων αγγείων του οργανισμού. Κάτι που επίσης διαφοροποιεί τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι το μοναδικό αμφίκυκλο σχήμα τους, που τους επιτρέπει να κινούνται με ευχέρεια μέσα και στα μικρά τριχοειδή του οργανισμού χωρίς να τραυματίζονται και να μεταβάλλεται η λειτουργία τους.

Υπάρχουν όμως αρκετές καταστάσεις στις οποίες το δέον που περιγράφηκε παραπάνω απέχει αρκετά, με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται άλλοτε άλλου βαθμού προβλήματα στη λειτουργία των ερυθρών αιμοσφαιρίων ως μεταφορέων οξυγόνου. Οι καταστάσεις αυτές είναι πολλές, αλλά ευτυχώς οι περισσότερες σπάνιες και, για εκπαιδευτικούς και μόνο λόγους, διακρίνονται στις αριθμητικές και μορφολογικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων. Στις πρώτες ανήκουν οι διάφορες αναιμίες, δηλαδή οι καταστάσεις εκείνες στις οποίες η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης που περιέχεται μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια, δεν είναι επαρκής, με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται διάφορα συμπτώματα (εύκολη κόπωση, δύσπνοια, ατονία, αίσθημα παλμών, ίλιγγος, ζάλη, κεφαλαλγία, αϋπνία, στηθάγχη, ωχρότητα). Οι αναιμίες διακρίνονται σε τρία κύρια αίτια: την απώλεια αίματος, την ελαττωμένη παραγωγή και την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενδαγγειακά ή εξωαγγειακά (αιμόλυση). Από τις γνωστότερες αναιμίες αναφέρουμε την σιδηροπενική αναιμία, που οφείλεται σε ελαττωμένη ερυθροποίηση λόγω έλλειψης σιδήρου, τις αιμοσφαινοπάθειες (μεσογειακή αναιμία και δρεπανοκυτταρική αναιμία), ενώ στα αντίστοιχα κεφάλαια θα αναφερθούμε εκτενώς σε όλες εκείνες τις καταστάσεις που οδηγούν σε αναιμία.

Εκτός όμως από τις αριθμητικές διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων, σημαντικές- ίσως όμως όχι τόσο γνωστές- είναι και οι λειτουργικές διαταραχές τους. Οι λειτουργικές διαταραχές δύσκολα μπορούν να γίνουν αντιληπτές από τους αυτόματους αναλυτές που χρησιμοποιούνται σήμερα, εύκολα όμως ανιχνεύονται με την παρατήρηση, μετά από κατάλληλη χρώση, του επιχρίσματος του περιφερικού αίματος στο κοινό μικροσκόπιο. Η σημασία τους είναι ιδιαίτερα σημαντική, γιατί μπορεί να οδηγήσουν στη διάγνωση πολλών και σοβαρών νοσημάτων, μάλιστα, όχι μόνο αιματολογικών. Γι' αυτό και έχει ιδιαίτερη σημασία η ταυτόχρονη μελέτη, σε κάθε περίπτωση αν είναι δυνατόν, όχι μόνο των διαφόρων αιματολογικών παραμέτρων (αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη,

MCV, MCH, MCHC, κ.α.), αλλά και η παρατήρηση του επιχρίσματος στο μικροσκόπιο. Η έγκαιρη διάγνωση ή και απλά η υψηλή κλινική υποψία πολλών νοσημάτων μπορεί να γίνει από μία απλή γενική αίματος, σε συνδυασμό με τα ευρήματα από το μικροσκόπιο.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
ABSTRACT.....	4
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	6
Α΄ ΜΕΡΟΣ: ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΙΜΑ	12
Α.1 ΑΙΜΑ	13
Α.2 ΠΛΑΣΜΑ.....	14
Α.2.1 Λειτουργικά συστατικά του πλάσματος.....	14
Α.2.2 Ινωδογόνο.....	14
Α.2.3 Σφαιρίνες.....	14
Α.2.4 Ανόργανα συστατικά του πλάσματος.....	15
Α.2.5 Μεταφερόμενα συστατικά του πλάσματος.....	15
Α.3 ΑΙΜΟΠΟΗΣΗ.....	16
Α.3.1 Προερυθροβλάστη.....	16
Α.3.2 Βασεόφιλη ή άωρη ερυθροβλάστη.....	17
Α.3.3 Πολυχρωματόφιλη ή ενδιάμεση ερυθροβλάστη.....	17
Α.3.4 Ωριμη ή οξεόφιλη ερυθροβλάστη.....	17
Α.3.5 Δικτυοερυθροκύτταρο	18
Α.4 ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ.....	18
Α.4.1 Ορισμός.....	18
Α.4.2 Σχήμα και χρώμα ερυθροκυττάρων.....	18
Α.4.3 Ερυθροκυτταρική μεμβράνη	19
Α.4.3.1 Διάκριση των πρωτεϊνών της μεμβράνης.....	20
Α.4.3.1 Διάκριση των πρωτεϊνών της μεμβράνης.....	20
Α.5 ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ (Ht) ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ	21
Α.5.1 Αιματοκρίτης (Ht)	21
Α.5.2 Μέσος όγκος ερυθροκυττάρων.....	21

A 5.3 Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο	22
A 5.4 Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης	22
A.6 ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ.....	23
A.6.1 Λευκοκυτταρικός τύπος	24
A.6.1.1 Διάφορες καταστάσεις των λευκοκυττάρων	24
A.6.2 Ρόλος των λευκών αιμοσφαιρίων	25
A.7 ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ.....	25
A.7.1 Λειτουργία αιμοπεταλίων.....	26
A.8 ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ.....	26
A.8.1 Γενικά	26
A.8.3 Δομή αιμοσφαιρίνης.....	26
A.8.3.1 Αίμη.....	27
A.8.3.2 Κύρια αποστολή αιμοσφαιρίνης.....	27
A.8.3.3 2,3-διφωσφογλυκερινικό οξύ	27
A.8.4 Σύνθεση αιμοσφαιρίνης.....	28
A.8.5 Λειτουργία αιμοσφαιρίνης.....	29
Β΄ ΜΕΡΟΣ: ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ	31
B.1 ΑΝΑΙΜΙΕΣ.....	32
B.1.1 Ορισμός	32
B.1.2 Αίτια.....	32
B.1.3 Συμπτώματα αναιμίας.....	32
B.1.4 Διάγνωση αναιμίας	33
B 2. ΑΙΜΟΛΥΣΗ.....	33
B.2.1 Κληρονομικές μορφές αιμολυτικής αναιμίας	34
B.2.2 Τύποι της κληρονομικής αναιμίας.....	34
B.2.2.1 Δρεπανοκυτταρική αναιμία	35
B.2.2.2 Μεσογειακή αναιμία (θαλασσαιμία).....	36

B2.2.3 Κληρονομική Σφαιροκυττάρωση	41
B2.2.4 Κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση	42
B2.2.5 Ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της Γλυκόζο-6-φωσφορικής δεϋδρογονάσης (G-6PD).....	43
B3. Επίκτητη αιμολυτική αναιμία	44
B3.1.1 Αιμολυτική αναιμία του ανοσοποιητικού.....	44
B3.1.2 Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.	44
B3.1.3 Αιμολυτική αναιμία λόγω ασύμβατης μετάγγισης	45
B3.1.4 Αιμολυτική αναιμία λόγω μηχανικών αιτίων	47
B3.1.5 Αιμολυτική αναιμία οφειλόμενη σε φάρμακα	47
B3.1.6 Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία	47
B.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ B.4.1 Αριθμός ΔΕΚ	48
B4.2 Γενική εξέταση αίματος.....	49
Γ.1 ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	51
Γ.2 ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	54
Γ.3 ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	56
Γ.4 ΣΙΔΗΡΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	58
Δ.1 ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ	59
Δ.2 ΔΑΚΡΥΟΚΥΤΤΑΡΑ	60
Δ.3 ΣΤΟΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ	61
Δ.4 ΣΤΟΧΟΚΥΤΤΑΡΑ	62
Δ.5 ΣΧΙΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ.....	63
Δ.6 ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΕΓΚΛΕΙΣΤΑ.....	63
Δ. 6.1 Σωματία Heinz.....	63
Δ.6.2 Σωματία Howell-Jolly.....	64
Δ.6.3 Δακτύλιοι Cabot.....	64
Δ.7 ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΣΗΜΕΙΑ ΒΑΣΕΟΦΙΛΙΑΣ	65
Δ.8 ΣΙΔΗΡΟΚΥΤΤΑΡΑ Ή ΣΩΜΑΤΙΑ PAPPENHEIMER.....	65

Δ.9 ΣΙΔΗΡΟΒΛΑΣΤΕΣ	66
Δ.10 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ	66
Δ.10.1 Μικροκύτταρα	66
Δ.10.2 Μακροκύτταρα	67
Δ.10.3 Ανισοκυττάρωση	67
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	68
ΕΛΛΗΝΙΚΗ.....	69
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ	70
ΔΙΑΔΥΚΤΙΟ.....	73

Α΄ ΜΕΡΟΣ: ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΙΜΑ

A.1 ΑΙΜΑ

Το αίμα είναι υγρός ιστός ο οποίος κυκλοφορεί εντός των κοιλοτήτων της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων και δεν εξέρχεται εξ' αυτών παρά μόνο σε παθολογικές συνθήκες.

Οι λειτουργίες του αίματος συνοψίζονται ως εξής:

- 1) Μεταφέρει το οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς. Το οξυγόνο είναι απαραίτητο στοιχείο για την καύση των διαφόρων θρεπτικών ουσιών για παραγωγή ενέργειας.
- 2) Μεταφέρει από τους ιστούς το διοξείδιο του άνθρακα που παράγεται από τις καύσεις στους πνεύμονες απ' όπου αποβάλλεται.
- 3) Προσλαμβάνει από το έντερο διάφορα χρήσιμα συστατικά που περιέχονται στις τροφές (π.χ. σάκχαρο) και τα μοιράζει στα κύτταρα από τα οποία θα χρησιμοποιηθούν.
- 4) Απομακρύνει από τους ιστούς διάφορα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού και τα μεταφέρει στα σημεία από όπου θα αποβληθούν.
- 5) Συμβάλλει στη διατήρηση σταθερού pH στον οργανισμό (οξεοβασική ισορροπία).
- 6) Συμβάλλει στη διατήρηση σταθερής της θερμοκρασίας του σώματος. Έτσι, όταν υπάρχει πολύ ζέστη γίνεται διαστολή των αγγείων κάτω από το δέρμα ώστε με την εξάτμιση του ιδρώτα γίνεται απώλεια θερμοκρασίας και με αποτέλεσμα να διατηρείται σταθερή η θερμοκρασία του σώματος. Αντίθετα, όταν υπάρχει κρύο, γίνεται συστολή των αγγείων κάτω από το δέρμα έτσι ώστε να κυκλοφορεί λίγο αίμα και φυσικά η απώλεια θερμοκρασίας να είναι μικρή.
- 7) Χρησιμεύει ως μέσο μεταφοράς διαφόρων ουσιών από το σημείο που παράγονται στο σημείο που θα χρησιμοποιηθούν ή από το σημείο που παράγονται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού.
- 8) Συμμετέχει στην άμυνα του οργανισμού με τη μεταφορά των κυττάρων του αίματος και των αντισωμάτων.

Όλες οι λειτουργίες που επιτελεί το αίμα είναι πάρα πολύ βασικές και αναντικατάστατες γι' αυτό και απώλεια του αίματος σημαίνει θάνατο (Στοφορόπουλος, 2005).

A.1.1 Συστατικά του αίματος

Το αίμα αποτελείται από το υγρό στοιχείο και τα κύτταρα του αίματος. Το υγρό στοιχείο είναι το πλάσμα και τα κύτταρα του αίματος είναι:

1. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια ή ερυθροκύτταρα.
2. Τα λευκά αιμοσφαίρια ή λευκοκύτταρα.
3. Τα αιμοπετάλια.

A.2 ΠΛΑΣΜΑ

Το πλάσμα είναι το υγρό μέρος του αίματος. Πρόκειται για υδατικό διάλυμα με χρώμα ωχροκίτρινο, που περιέχει ανόργανα άλατα, πρωτεΐνες, λιποειδή, υδατάνθρακες, χρωστικές, διάφορες μικρομοριακές οργανικές ενώσεις, βιταμίνες, ένζυμα, ορμόνες και αέρια σε διάλυση (O₂, CO₂, N₂). Το συνολικό ποσό του πλάσματος ενός φυσιολογικού ατόμου αντιστοιχεί στο 5% του βάρους του σώματός του δηλαδή, ένα άτομο βάρους 70 κιλών έχει περίπου 3,5 κιλά πλάσματος. Τα συστατικά του πλάσματος χωρίζονται σε λειτουργικά και μεταφερόμενα. Τα λειτουργικά είναι στοιχεία απαραίτητα για να επιτελέσει το πλάσμα τη λειτουργία του στην σωματική κυκλοφορία. Τα μεταφερόμενα αποτελούν συστατικά τα οποία χρησιμοποιούν το πλάσμα σαν "όχημα" για τη μεταφορά τους από ένα σημείο του οργανισμού σε άλλο (Στοφορόπουλος, 2005).

A.2.1 Λειτουργικά συστατικά του πλάσματος

α) Νερό: Αποτελεί το κυριότερο κατά βάρος συστατικό του πλάσματος (92%). Επειδή η κυκλοφορία του αίματος είναι το κύριο μέσο ανακατανομής και εξισορροπήσεως του νερού εντός του οργανισμού, είναι σαφές ότι το νερό μπορεί να χαρακτηριστεί όχι μόνο ως λειτουργικό αλλά και ως μεταφερόμενο συστατικό του πλάσματος (Στοφορόπουλος, 2005).

β) Λευκώματα: Τα λευκώματα του πλάσματος αποτελούνται από λευκωματίνη, ινωδογόνο και σφαιρίνες. Το συνολικό ποσό των λευκωμάτων του αίματος κυμαίνεται μεταξύ 6-8 gr/dL. Από αυτά, η λευκωματίνη αποτελεί τα 3,5-5,2 gr/dL, οι σφαιρίνες το 1,5-3,4 gr/dL και το ινωδογόνο το 0,2-0,35 gr/dL. Η σχέση λευκωματίνης σφαιρίνης κυμαίνεται σε φυσιολογικά άτομα σε 1.5-2.5:1 (Στοφορόπουλος, 2005).

A.2.2 Ινωδογόνο

Ινωδογόνο: Η κυριότερη βιολογική αποστολή του είναι η συμμετοχή του στο μηχανισμό της πήξης του αίματος. Αύξηση του ινωδογόνου παρατηρείται στις εξής παθήσεις:

1. Λοιμώξεις, όπως, ελαφρά ηπατίτιδα, σηψαιμία, πνευμονία, πνευμονική φυματίωση.
2. Άσηπτες φλεγμονές: τοξική ηπατίτιδα από δηλητηριάσεις ή φάρμακα, κακοήθεις όγκοι, εμφράγματα κ.α.
3. Χορήγηση αντιμικροβιακών ορών, εμβόλια.

Ελάττωση του ινωδογόνου παρατηρείται σε νοσήματα ήπατος, βαριά καχεξία, τυφοειδής πυρετός, παλίνδρομη κύηση (Στοφορόπουλος, 2005).

A.2.3 Σφαιρίνες

Σφαιρίνες: Διακρίνονται σε α1, α2, β1, β2 και γ. Η α1, α2 σφαιρίνη συνδέεται με λιποειδή και υδατάνθρακες, χρησιμεύει στη μεταφορά ορμονών λιποδιαλυτών βιταμινών,

λιπαρών οξέων και χαλκού. Η β1, β2 σφαιρίνη εκτελεί τις ίδιες λειτουργίες με την α1 και α2 σφαιρίνη χρησιμεύοντας επιπλέον και ως μεταφορέας του σιδήρου. Η γ-σφαιρίνη είναι φορέας αντισωμάτων (Στοφορόπουλος, 2005).

A.2.4 Ανόργανα συστατικά του πλάσματος

Είναι τα ιόντα Na^+ και Cl^- . Εκτός από αυτά ανευρίσκονται σε σημαντικές ποσότητες τα ιόντα K^+ (καλίου), Ca^{++} (ασβεστίου), Mg^{++} (μαγνησίου), όπως και φωσφορικές, θεικές και διτανθρακικές ρίζες. Γενικά για την εξασφάλιση της ομαλής λειτουργίας του οργανισμού, είναι αναγκαία η διατήρηση σε σταθερή αναλογία των ανόργανων αυτών συστατικών τόσο εντός του πλάσματος όσο και εντός του εξωκυττάριου υγρού. Επίσης τα ιόντα του πλάσματος μαζί με άλλες διαλυμένες σ' αυτό ουσίες, είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της οσμωτικής πίεσης του πλάσματος απαραίτητη προϋπόθεση για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού (Στοφορόπουλος, 2005).

A.2.5 Μεταφερόμενα συστατικά του πλάσματος

Τα κυριότερα από τα μεταφερόμενα συστατικά του πλάσματος είναι:

A) Λίπη και λιποειδή: Η σύστασή τους εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τη διατροφή, όπως επίσης και από ορισμένους μεταβολικούς παράγοντες.

B) Ουσίες του υπολειπόμενου αζώτου: Σ' αυτές περιλαμβάνονται όλες οι αζωτούχες ουσίες του πλάσματος εκτός από τις πρωτεΐνες. Οι κυριότερες από αυτές είναι τα αμινοξέα, η ουρία, το ουρικό οξύ, η αμμωνία και η κρεατινίνη. Επειδή οι ουσίες αυτές απεκκρίνονται από τον οργανισμό, κυρίως από τους νεφρούς, αύξηση της στάθμης τους στο αίμα υποδηλώνει τις περισσότερες φορές διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Γ) Γλυκόζη: Αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας των κυττάρων του οργανισμού. Σε διαταραχή ή διακοπή της συνεχούς αντικατάστασης της καταναλισκόμενης γλυκόζης δημιουργείται υπογλυκαιμία.

Ο ρυθμιστικός μηχανισμός της γλυκόζης είναι πολύπλοκος και συμμετέχουν σ' αυτόν, άμεσα ή έμμεσα, ορμόνες του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης, το πάγκρεας, τα επινεφρίδια, ο θυρεοειδής αδένας κ.α.

Δ) Διάμεσα προϊόντα του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπών: Τα κυριότερα από αυτά είναι το γαλακτικό οξύ, το πυροσταφυλικό οξύ, το β-υδροξυβουτυρικό οξύ και το ακετοξικό οξύ. Αύξησή τους παρουσιάζεται σε μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από αυξημένες καύσεις λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με ελαττωμένη καύση γλυκόζης όπως σε σακχαρώδη διαβήτη, σε ασιτία, σε γλυκογονίαση.

Ε) Ορμόνες: Οι ουσίες αυτές μεταφέρονται με το αίμα από τη θέση παραγωγής στο όργανο ή τη θέση που θα δράσουν (Στοφορόπουλος, 2005).

A.3 ΑΙΜΟΠΟΗΣΗ

Τα ώριμα κύτταρα του περιφερικού αίματος προέρχονται από τα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών. Το αρχικό αιμοποιητικό κύτταρο είναι κοινό για όλες τις κυτταρικές σειρές και ονομάζεται πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο (pluripotent stem cell). Δεν αναγνωρίζεται μορφολογικά, αλλά είναι δυνατή η ανοσολογική του ταυτοποίηση. Από το κύτταρο αυτό προέρχεται το λεμφοειδές αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο, δηλαδή το πρόδρομο κύτταρο της λεμφοκυτταρικής σειράς και το μυελοειδές αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο που αυτοανανεώνεται ή διαφοροποιείται σε πρόδρομα κύτταρα της κοκκιάδους, της μονοκυτταρικής, της μεγακαρυοκυτταρικής και της ερυθροκυτταρικής σειράς (Γεωργούλης, 2010). Κατά τη διαδικασία ωρίμασης των κυττάρων της ερυθροκυτταρικής σειράς στο μυελό των οστών, το κύτταρο γίνεται συνήθως μικρότερο, ο πυρήνας μικραίνει, γίνεται πυκνοχρωματικός, ενώ το πρωτόπλασμα αυξάνει σε σχέση με τον πυρήνα του κυττάρου και καθίσταται από βασεόφιλο, οξεόφιλο (εικ.1,2) (Γεωργούλης, 2010).



Εικόνα 1. Ωρίμανση των κυττάρων της ερυθρής σειράς (α=προερυθροβλάστη β=βασεόφιλη ή αώρη ερυθροβλάστη γ=πολυχρωματόφιλη ή ενδιάμεση ερυθροβλάστη, δ=οξύφιλη ή ώριμη ερυθροβλάστη ε=δικτυοερυθροκύτταρο ζ=ερυθροκύτταρο) (Ανατύπωση http://www.ioannisgeorgoulis.gr/Articles/4/kef_5geo.pdf).

A.3.1 Προερυθροβλάστη

Αποτελεί το αναγνωρίσιμο πρόδρομο κύτταρο του ερυθροκυττάρου. Είναι σχετικά μεγάλο κύτταρο (20-25 μm). Ο πυρήνας είναι στρογγυλός και μεγάλος σε σχέση με το πρωτόπλασμα, έχει λεπτή κατανομή χρωματίνης με κατά τόπους λίγα κομβία χρωματίνης και 1-2 πυρήνα, όχι πάντα ευδιάκριτα. Το πρωτόπλασμα είναι έντονα βασεόφιλο με κατά τόπους προεκβολές και λευκή ή υποκύανοι περιπυρηνική άλω. Δεν παρατηρούνται κοκκία. Σχέση πυρήνα πρωτοπλάσματος 3:1. Σε σύγκριση με τη μυελοβλάστη, η προερυθροβλάστη συνήθως είναι μεγαλύτερη, το πρωτόπλασμα είναι εντονότερα μπλε, χωρίς κοκκία και με μικρές προεκβολές, εμφανίζει περιπυρηνική άλω και ο πυρήνας συνήθως είναι έκκεντρος με κομβία χρωματίνης, χωρίς ευδιάκριτα πυρήνα (Γεωργούλης, 2010).

A.3.2 Βασεόφιλη ή άωρη ερυθροβλάστη

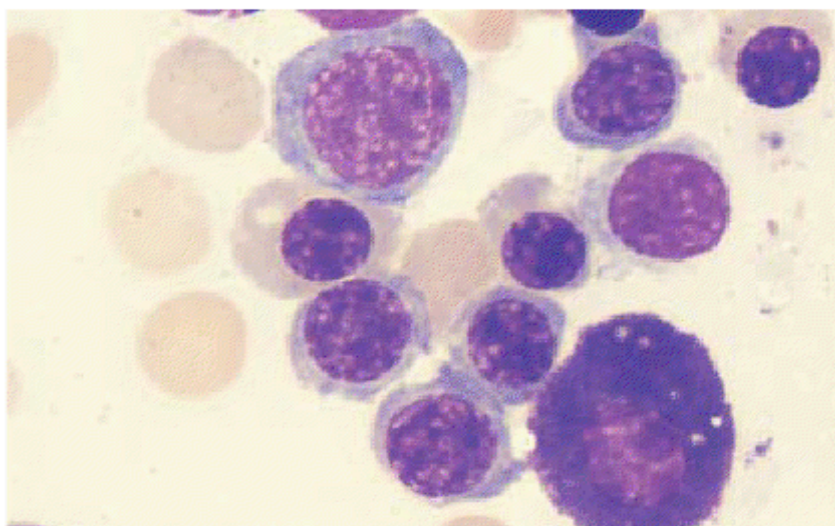
Αποτελεί τον άμεσο απόγονο της προερυθροβλάστης. Είναι κύτταρο μικρότερο της προερυθροβλάστης, με πυρήνα στρογγυλό, αραιοχρωματικό και κατά τόπους πυκνοχρωματικό με αρκετά κομβία χρωματίνης και μη εμφανή πυρήνα. Το πρωτόπλασμα είναι άφθονο και βασεόφιλο (Γεωργουλής, 2010).

A.3.3 Πολυχρωματόφιλη ή ενδιάμεση ερυθροβλάστη

Κύτταρο μικρότερο της άωρης ερυθροβλάστης. Ο πυρήνας είναι στρογγυλός, συχνά έκκεντρος, πυκνοχρωματικός, χωρίς πυρήνα. Το πρωτόπλασμα είναι άφθονο και πολυχρωματόφιλο (μωβ) (Γεωργούλης, 2010).

A.3.4 Ώριμη ή οξεόφιλη ερυθροβλάστη

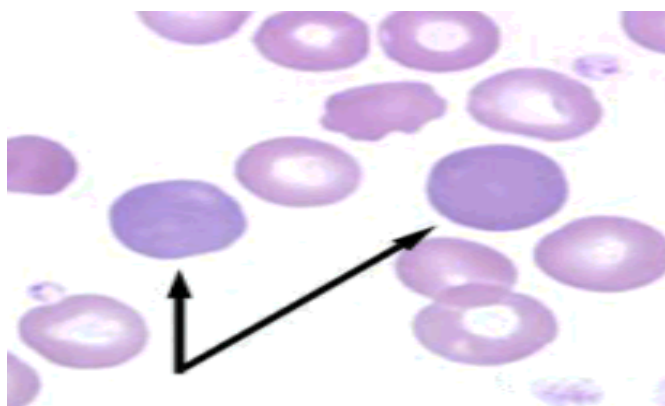
Κύτταρο λίγο μικρότερο της ενδιάμεσης ερυθροβλάστης. Ο πυρήνας είναι στρογγυλός, έκκεντρος, έντονα πυκνοχρωματικός, ομοιογενώς βαμμένος. Το πρωτόπλασμα είναι άφθονο και το χρώμα του αρχίζει να μοιάζει με αυτό των ώριμων ερυθροκυττάρων (οξύφυλλο/ροδέρυθρο). Ώριμες ερυθροβλάστες δεν παρατηρούνται σε φυσιολογικά άτομα, εκτός από τη νεογνική περίοδο. Οι ώριμες ερυθροβλάστες μοιάζουν με μικρά λεμφοκύτταρα, ιδιαίτερα στα μάτια ενός άπειρου ιατρού. Διακρίνονται από τα λεμφοκύτταρα από το πλούσιο πρωτόπλασμα, το οξύφυλλο χρώμα τους και τον πυκνοχρωματικό ομοιογενώς βαμμένο πυρήνα (Γεωργούλης, 2010).



Εικόνα 2. Κύτταρα της ερυθροκυτταρικής σειράς βαμμένα με χρώση κατά Wright Κάτω δεξιά παρατηρείται ένα μαστοκύτταρο (μυελός των οστών) (Ανατύπωση http://www.ioannisgeorgoulis.gr/Articles/4/kef_5geo.pdf).

A.3.5 Δικτυοερυθροκύτταρο

Αποτελεί την ώριμη ερυθροβλάστη που έχει χάσει τον πυρήνα της. Επομένως είναι απύρνηνο κύτταρο στο μέγεθος περίπου της ώριμης ερυθροβλάστης, δηλαδή μεγαλύτερο από το ώριμο ερυθροκύτταρο. Το πρωτόπλασμα είναι οξεόφιλο, με διάχυτη ήπια βασεοφιλία και μικρότερη περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη (η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης συνεχίζεται) (εικ.3). Με έμβιες χρώσεις όπως είναι το μπλε του κρεζυλίου (brilliant cresyl blue) χρωματίζεται το περιεχόμενο ριβοσωματικό RNA υπό μορφή βασεόφιλης στίξης ή ινιδίων. Μερικές φορές εμφανίζεται με τη μορφή πολυχρωματόφιλου ερυθροκυττάρου, δηλαδή νεαρού, σχετικά μεγάλου ερυθροκυττάρου με μωβ πρωτόπλασμα (Γεωργούλης, 2010)



Εικόνα 3. Δικτυοερυθροκύτταρο (βελάκια) όπως φαίνονται από φωτονικό μικροσκόπιο. Παρασκεύασμα βαμμένο με τη χρώση κατά Wright (Ανατύπωση <http://www.marvistavet.com/html/imha.html>).

A.4 ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ

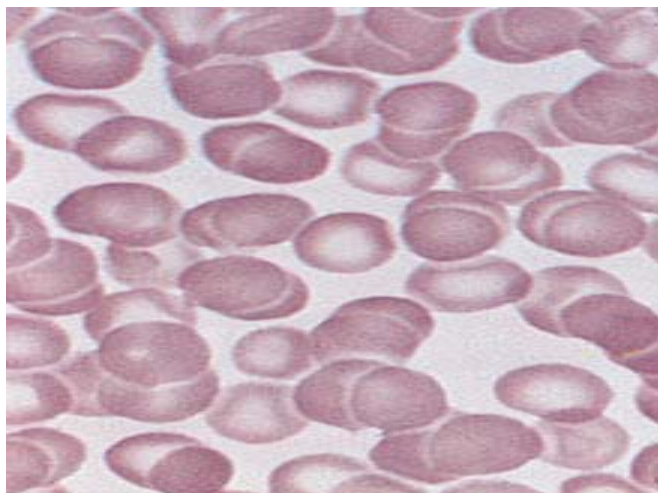
A.4.1 Ορισμός

Τα ερυθροκύτταρα αποτελούν τα πολυτιμότερα κύτταρα του περιφερικού αίματος φυσιολογικός τους αριθμός είναι περίπου ($4.5-6 \times 10^6/\mu\text{l}$). Η ονομασία τους οφείλεται στο ροδέρυθρο χρώμα της χρωστικής της αιμοσφαιρίνης την οποία εμπεριέχουν σε μεγάλη ποσότητα. Μορφολογικά, όπως και τα αιμοπετάλια, διαφέρουν από όλα τα άλλα κύτταρα του σώματος διότι δεν έχουν πυρήνα. Παράγονται στο μυελό των οστών και προέρχονται άμεσα από την ώριμη ερυθροβλάστη, η οποία χάνει τον πυρήνα της λίγο πριν εισέλθει στο περιφερικό αίμα (Γεωργούλης, 2010).

A.4.2 Σχήμα και χρώμα ερυθροκυττάρων

Τα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα έχουν δισκοειδές σχήμα, αλλά είναι λεπτότερα στο κέντρο, δηλαδή έχουν σχήμα αμφίκυκλο. Ως αποτέλεσμα, στο βαμμένο επίχρισμα εμφανίζεται μία κεντρική λιγότερο βαμμένη περιοχή, η οποία αποτελεί περίπου το 1/3 της

διαμέτρου του φυσιολογικού ερυθροκυττάρου. Το χρώμα τους στα βαμμένα επιχρίσματα το οφείλουν στην πρόσληψη της χρωστικής ηωσίνης που εμπεριέχεται σε μεγαλύτερη ποσότητα στη χρώση May-Grünwald και σε μικρότερη στη χρώση Giemsa (εικ.3). Το αμφίκυκλο σχήμα, μαζί με την ελαστικότητα που τους προσδίδει η μεμβράνη, δίνει στα ερυθροκύτταρα τη δυνατότητα να διέρχονται μέσα από τα τριχοειδή ή τις σχισμές των αγγείων του σπλήνα. Τα ερυθροκύτταρα, μέσω της αιμοσφαιρίνης που περιέχουν, μεταφέρουν το οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς όπου είναι απαραίτητο για την απόδοση ενέργειας (Γεωργούλης, 2010).



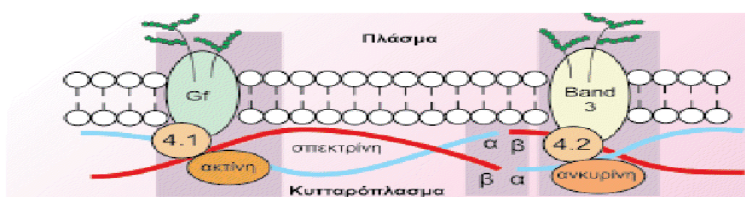
Εικόνα 3. Περιφεριακό αίμα βαμμένο με May-Grünwald-Giemsa στη εικόνα φαίνονται τα ερυθροκύτταρα (Ανατύπωση από <http://www.britannica.com/EBchecked/media/5395/5/Human-red-blood-cells>).

A.4.3 Ερυθροκυτταρική μεμβράνη

Η αποκάλυψη της σύστασης και της δομής της μεμβράνης του ερυθροκυττάρου βοήθησε σημαντικά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας πολλών κληρονομικών αιμολυτικών αναιμιών που σχετίζονται ιδίως με το σχήμα του ερυθροκυττάρου, όπως είναι η κληρονομική σφαιροκυττάρωση. Η ερυθροκυτταρική μεμβράνη αποτελείται αδρά από (α) διπλή λιπιδική στιβάδα, η οποία εξωτερικά περιβάλλεται από (β) υδατάνθρακες και εσωτερικά επενδύεται από (γ) πρωτεΐνες (σχ.1). Η λιπιδική στιβάδα αποτελείται από φωσφολιποειδή, χοληστερόλη και γλυκοσφιγγολιποειδή. Τα υδρόφοβα τμήματα των μορίων διατάσσονται προς την εσωτερική και τα υδρόφιλα προς την εξωτερική επιφάνεια. Οι υδατάνθρακες της μεμβράνης (γλυκοκάλυκας) αποτελούνται από ουδέτερα σάκχαρα (D-γλυκόζη, D-γαλακτόζη, D-μαννόζη και D-φρουκτόζη), εξοζαμίνη (N-ακετυλ-D-γλυκοζαμίνη και N-ακετυλ-D-γαλακτοζαμίνη) και N-ακετυλ-D-νευραμινικόζυ. Αποτελούν μέρος των γλυκοπρωτεϊνών και γλυκοσφιγγολιποειδών της μεμβράνης που περιέχουν τα αντιγόνα των ομάδων αίματος ABO, P και I (Γεωργούλης, 2010).

A.4.3.1 Διάκριση των πρωτεϊνών της μεμβράνης

Οι πρωτεΐνες της μεμβράνης διακρίνονται σε αυτές που διαπερνούν τη διπλοστιβάδα των φωσfolιπιδίων (διαμεμβρανικές ή ενδογενείς) και σε αυτές που δεν εισχωρούν στη λιπιδική στιβάδα (περιφερειακές ή δομικές πρωτεΐνες). Στις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες περιλαμβάνονται κυρίως οι γλυκοφορίνες A, B, C,D,E και η πρωτεΐνη 3, ενώ στις περιφερειακές κυρίως η σπεκτρίνη, η αγκυρίνη, η ακτίνη και οι πρωτεΐνες 4.1 και 4.2. Οι γλυκοφορίνες (Gf) είναι γλυκοπρωτεΐνες πλούσιες σε σιαλικό οξύ, υπεύθυνες για το 80% του αρνητικού φορτίου της μεμβράνης. Η γλυκοφορίνη A αποτελεί τον κύριο υποδοχέα του *Plasmodium falciparum*. Η σπεκτρίνη είναι το κύριο συστατικό της σκελετικής μάζας (55-70%) και η λειτουργία της συνίσταται στη διατήρηση του σχήματος του κυττάρου και την παροχή δομικής υποστήριξης στη λιπιδική διπλοστιβάδα. Η πρωτεΐνη 3 (band 3) αποτελεί περίπου το 25% των πρωτεϊνών της μεμβράνης, ενώ η ακτίνη, η πρωτεΐνη 4.1, η πρωτεΐνη 4.2 (παλλιδίνη) και η αγκυρίνη αποτελούν το 5% των πρωτεϊνών της μεμβράνης. Μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις παραπάνω πρωτεΐνες, είναι υπεύθυνες για πολλές κληρονομικές διαταραχές της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης (Γεωργούλης, 2010)



Σχήμα 1. Δομή και σύσταση της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης Gf=γλυκοφορίνη, band 3=πρωτεΐνη 3 (Ανατύπωση http://www.ioannisgeorgoulis.gr/Articles/4/kef_5geo.pdf).

A.4.3.1 Διάκριση των πρωτεϊνών της μεμβράνης

Οι πρωτεΐνες της μεμβράνης διακρίνονται σε αυτές που διαπερνούν τη διπλοστιβάδα των φωσfolιπιδίων (διαμεμβρανικές ή ενδογενείς) και σε αυτές που δεν εισχωρούν στη λιπιδική στιβάδα (περιφερειακές ή δομικές πρωτεΐνες). Στις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες περιλαμβάνονται κυρίως οι γλυκοφορίνες A, B, C,D,E και η πρωτεΐνη 3, ενώ στις περιφερειακές κυρίως η σπεκτρίνη, η αγκυρίνη, η ακτίνη και οι πρωτεΐνες 4.1 και 4.2. Οι γλυκοφορίνες (Gf) είναι γλυκοπρωτεΐνες πλούσιες σε σιαλικό οξύ, υπεύθυνες για το 80% του αρνητικού φορτίου της μεμβράνης. Η γλυκοφορίνη A αποτελεί τον κύριο υποδοχέα του *Plasmodium falciparum*. Η σπεκτρίνη είναι το κύριο συστατικό της σκελετικής μάζας (55-70%) και η λειτουργία της συνίσταται στη διατήρηση του σχήματος του κυττάρου και την παροχή δομικής υποστήριξης στη λιπιδική διπλοστιβάδα. Η πρωτεΐνη 3 (band 3) αποτελεί περίπου το 25% των πρωτεϊνών της μεμβράνης, ενώ η ακτίνη, η πρωτεΐνη 4.1, η πρωτεΐνη 4.2 (παλλιδίνη) και η αγκυρίνη αποτελούν το 5% των πρωτεϊνών της μεμβράνης. Μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις παραπάνω πρωτεΐνες, είναι υπεύθυνες για πολλές κληρονομικές διαταραχές της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης (Γεωργούλης, 2010).

A.5 ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ (Ht) ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

A.5.1 Αιματοκρίτης (Ht)

Είναι η εκατοστιαία αναλογία των κυττάρων του αίματος προς τον συνολικό όγκο του αίματος. Επειδή όμως ο όγκος των κυττάρων του αίματος σε ποσοστό 99% και ίσως και περισσότερο αντιπροσωπεύεται από τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ως αιματοκρίτης ο όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων προς το συνολικό όγκο του αίματος. Η φυσιολογική τιμή του αιματοκρίτη στους άνδρες είναι μεταξύ 40-50% ενώ στις γυναίκες μεταξύ 37-47% του όγκου αίματος. Η μέτρηση του αιματοκρίτη είναι πολύ συχνή και πολύ σπουδαία εξέταση. Χαμηλό αιματοκρίτη έχουμε σε όλες τις αναιμίες από τις πιο απλές όπως σιδηροπενική, μέχρι και τις πιο βαρείες κληρονομικές αναιμίες όπως μεσογειακή. Επίσης χαμηλός αιματοκρίτης ανευρίσκεται σε άτομα που έχουν χάσει αίμα από (τραυματισμό, εγχείρηση, γαστρορραγία). Αυξημένος αιματοκρίτης ανευρίσκεται όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι περισσότερα από τα φυσιολογικά λόγω αυξημένης παραγωγής (πολυκυτταραιμία) ή σε μεγάλη απώλεια υγρών (έμετοι, διάρροια) όπου γίνεται αιμοπύκνωση (Μπουραντάς, 2000).

A 5.2 Μέσος όγκος ερυθροκυττάρων

Ο μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (MCV) υπολογίζεται από τον έξης τύπο:

$$MCV = Hct(\%) / RBC(10^6/\mu l) \times 10$$

Εκφράζεται σε femtoliter fl.

Ο MCV έχει φυσιολογικές τιμές από 80-96fl.

Διάκριση αναιμιών βάση του μέσου όγκου ερυθροκυττάρων

Οι αναιμίες βάση του μέσου όγκου ερυθροκυττάρων διακρίνονται:

1. Σε νορκοκυτταρικές ή ορθοκυτταρικές. Στις οποίες τα ερυθροκύτταρα δεν έχουν μεταβληθεί ως προς το μέγεθος και επομένως ο MCV κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Παρατηρείται κυρίως σε ξαφνική απώλεια αίματος και σε απλαστικές αναιμίες.
2. Σε μακροκυτταρικές. Όπου υπάρχει μεγάλη ελάττωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων από την αντίστοιχη της αιμοσφαιρίνης και του συμπαγούς όγκου των ερυθρών. Με αποτέλεσμα τα παραγόμενα ερυθρά αιμοσφαίρια να είναι μεγαλύτερα από ότι τα φυσιολογικά και ο MCV > 96fl. Μακροκυτταρική αναιμία

παρατηρείται σε έλλειψη φυλικού οξέος και βιταμίνης B12 και σε άτομα που κάνουν χημειοθεραπείες.

3. Σε μικροκυτταρικές. Όπου υπάρχει μεγαλύτερη ελάττωση της αιμοσφαιρίνης και του συμπαγούς όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων από εκείνη του αριθμού των ερυθροκυττάρων. Με αποτέλεσμα τα παραγόμενα ερυθροκύτταρα να είναι μικρότερου μεγέθους από τα φυσιολογικά και ο $MCV < 80 \text{ fl}$. Μικροκυτταρική αναιμία παρατηρείται σε ανεπάρκεια σιδήρου, σε μεσογειακή αναιμία και σε δηλητηρίαση από μόλυβδο (Zuckerman, 2007).

A 5.3 Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο

Η μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο (MCH) υπολογίζεται από των εξής τύπο:

$$MCH = \text{Hb}(\text{g/dl}) / \text{RBC}(10^6/\mu\text{l}) \times 10$$

Εκφράζεται σε picograms pg.

Φυσιολογικές τιμές 27-32pg.

Διάκριση αναιμιών βάση της μέσης περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο

Οι αναιμίες βάση της μέσης περιεκτικότητας αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο διακρίνονται:

1. Σε ορθόχρωμες ή νορμόχρωμες.
2. Σε υπέρχρωμες όπου υπάρχει μεγάλη αύξηση της αιμοσφαιρίνης με αποτέλεσμα τα ερυθροκύτταρα να φαίνονται υπέρχρωμα στο μικροσκόπιο. Η υπερχωμία εμφανίζεται σε αναιμίες που οφείλονται σε έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλικού οξέος.
3. Σε υπόχρωμες όπου υπάρχει πολύ λίγη αιμοσφαιρίνη που οφείλεται στην ανεπάρκεια παραγωγής αιμοσφαιρίνης με αποτέλεσμα τα ερυθροκύτταρα να εμφανίζονται υπόχρωμα στο μικροσκόπιο. Η υποχρωμία εμφανίζεται σε αναιμίες που οφείλονται σε έλλειψη σιδήρου (Zuckerman, 2007).

A 5.4 Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης

Η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC) υπολογίζεται από τον εξής τύπο:

$$MCHC = \text{Hb}(\text{g/dl}) / \text{Hct}(\%) \times 100$$

Εκφράζεται σε g/dl

Φυσιολογικές τιμές 32-36% g/dl

Διάκριση των αναιμιών βάση της μέσης περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο σε συνάρτηση με τη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης

Οι αναιμίες βάση της μέσης περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο σε συνάρτηση με τη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης διακρίνονται:

1. Σε ορθοκυτταρικές ορθόχρωμες ή νορμοκυτταρικές νορμόχρωμες. Στις οποίες το μέγεθος των κυττάρων και η περιεχόμενη αιμοσφαιρίνη ελαττώνονται αντίστοιχα. Επομένως ο MCV και ο MCHC κυμαίνονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Παρατηρείται κυρίως σε απλαστική αναιμία και σε ξαφνική απώλεια αίματος.
2. Σε μικροκυτταρικές υπόχρωμες. Στις οποίες η ελάττωση της αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερη της ελάττωσης του αριθμού των ερυθροκυττάρων. Επομένως ο MCH και η MCHC είναι ελαττωμένα. Παρατηρείται σε αναιμίες που οφείλονται σε έλλειψη σιδήρου, μεσογειακή αναιμία και σε δηλητηρίαση από μόλυβδο.
3. Σε μακροκυτταρικές υπέρχρωμες. Στις οποίες η ελάττωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων υπερτερεί της ελάττωσης της αιμοσφαιρίνης. Επομένως ο MCV είναι αυξημένος και η MCHC κινείται σε φυσιολογικά επίπεδα. Παρατηρείται σε κληρονομική σφαιροκυττάρωση και δρεπανοκυτταρική αναιμία (Zuckerman, 2007).

A.6 ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Τα λευκά αιμοσφαίρια ή λευκοκύτταρα είναι κύτταρα εμπύρηννα, βρίσκονται εντός του αίματος και της λέμφου καθώς επίσης και εντός των ιστών και μαζί με τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια αποτελούν τα κύτταρα του αίματος. Ο αριθμός τους στο περιφερικό αίμα είναι φυσιολογικά, από 5000-9000/μl και διακρίνονται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με το αν έχουν ή όχι κοκκία στο κυτταρόπλασμά τους.

Έτσι στο περιφερικό αίμα τα λευκά αιμοσφαίρια διακρίνονται σε κοκκώδη ή κοκκιοκύτταρα (ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα) και σε άκκοκα στα οποία κατατάσσονται τα λεμφοκύτταρα και τα μεγάλα μονοπύρηννα ή μονοκύτταρα. Τα κοκκιοκύτταρα λόγω του σχήματος του πυρήνα τους (πολύλοβος) λέγονται και πολυμορφοπύρηννα (Μπουραντάς, 2000). Κινητική της λευκής σειράς. Η παραγωγή και ωρίμανση των λευκών Ιαιμοσφαιρίων γίνεται στο μυελό των οστών. Διαφέρει ανάλογα με το είδος του κυττάρου και έτσι διακρίνετε:

α) Στην κινητική των πολυμορφοπύρηννων. Τα κοκκιώδη λευκά αιμοσφαίρια παράγονται στο μυελό των οστών από το αρχέγονο δικτυωτό κύτταρο που διαφοροποιείται σε μυελοβλάστη

και ωριμάζει προς την τελική παραγωγή σε ουδετερόφιλο ή ηωσινόφιλο ή βασεόφιλο πολυμορφοπύρηνο ανάλογα με το αρχικό ερέθισμα. Τα αρχέγονα δικτυωτά κύτταρα¹ ονομάζονται βλάστες και ανάλογα με την κατεύθυνση που θα ακολουθήσουν στην πορεία της ωρίμανσης τους ονομάζονται μυελοβλάστες.

β) Κινητική των μονοκυττάρων. Τα μονοκύτταρα προέρχονται από το αρχέγονο δικτυωτό κύτταρο του μυελού των οστών όπως και τα υπόλοιπα κύτταρα του αίματος. Με διαφοροποίηση προκύπτει η μονοβλάστη απ' όπου σχηματίζεται το προμονοκύτταρο που τελικά μεταπίπτει σε μονοκύτταρο. Το μονοκύτταρο έχει μέγεθος 12-20 μm, με πυρήνα κεντρικό με νεφροειδές σχήμα χωρίς πυρήνια και με λεπτό δίκτυο χρωματίνης. Το πρωτόπλασμα είναι άφθονο με μικρά πολυάριθμα κοκκία.

γ) Κινητική των λεμφοκυττάρων (Λεμφική σειρά). Τα λεμφοκύτταρα χωρίζονται ανάλογα με το μέγεθός τους, σε δύο κατηγορίες, στα μεγάλα και στα μικρά λεμφοκύτταρα. Παράγονται στους λεμφαδένες, στο μυελό των οστών και στο σπλήνα από ένα αρχικό κύτταρο που λέγεται λεμφοβλάστη από την οποία με ωρίμανση σχηματίζεται το προλεμφοκύτταρο. Από αυτό με ωρίμανση έχουμε το μεγάλο λεμφοκύτταρο και το μικρό λεμφοκύτταρο που έχουν πυρήνα στρογγυλό, σκοτεινό με πολύ πυκνό δίκτυο χρωματίνης και μικρή ποσότητα πρωτοπλάσματος χωρίς κοκκία (Μπουραντάς, 2000).

A.6.1 Λευκοκυτταρικός τύπος

Η εκατοστιαία αναλογία των διαφόρων μορφών των λευκών αιμοσφαιρίων ονομάζεται λευκοκυτταρικός τύπος, ο οποίος βοηθά πολύ στη διάγνωση μιας πάθησης ή στην παρακολούθηση της πορείας της και για ένα φυσιολογικό άτομο είναι ο εξής (πίνακας.1) (Μπουραντάς, 2000).

Πίνακας. 1. Είδη λεμφοκυττάρων και αναλογία (Ανατύπωση Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Ουδετερόφιλα	50-70%
Ηωσινόφιλα	1-4%
Βασεόφιλα	0,5-1%
Λεμφοκύτταρα	20-40%
Μεγ. Μονοπύρηνια	2-8%

A.6.1.1 Διάφορες καταστάσεις των λευκοκυττάρων

- Λευκοκυττάρωση ονομάζεται η κατάσταση εκείνη που ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων αυξάνεται πάνω από 10.000 μl ενώ λευκοπενία όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι κάτω από 5.000 μl.

- Ουδετεροφιλία είναι η αύξηση των ουδετερόφιλων πάνω από >6500 μl ενώ ουδετεροπενία είναι η ελάττωσή τους κάτω από 2000 μl .
- Λεμφοκυττάρωση και λεμφοπενία είναι αντίστοιχα η αύξηση >4000 μl και η ελάττωση <1000 μl των λεμφοκυττάρων όπως επίσης και ηωσινοφιλία και ηωσινοπενία είναι αντίστοιχα η αύξηση >500 μl και η ελάττωση των ηωσινόφιλων 40 μl .
- Μονοκυττάρωση είναι η αύξηση των μονοκυττάρων από 800 μl .
- Ακοκκιοκυτταραιμία έχουμε όταν στο περιφερικό αίμα κυκλοφορούν μόνο λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα και όχι πολυμορφοπύρρηνα. Απόκλιση προς τα αριστερά είναι η εμφάνιση στο περιφερικό αίμα μεταμυελοκυττάρων και ραβδοπύρηνων. Εμφανίζεται σε περιπτώσεις μεγάλης ουδετεροφιλίας, δηλαδή μεγάλη παραγωγή ουδετερόφιλων και απελευθέρωση από το μυελό των οστών προς το περιφερικό αίμα άωρων μορφών ουδετερόφιλων.

Απόκλιση προς τα δεξιά, αποτελεί τα φαινόμενο της εμφάνισης στο περιφερικό αίμα υπερώριμων ουδετερόφιλων, δηλαδή πολυμορφοπύρηνων με αυξημένο αριθμό λοβών του πυρήνα (Μπουραντάς, 2000).

A.6.2 Ρόλος των λευκών αιμοσφαιρίων

Η κυριότερη αποστολή των λευκών αιμοσφαιρίων είναι η άμυνα του οργανισμού. Έχουν σχεδόν αποκλειστική συμμετοχή στην καταστροφή των μικροβίων που μπαίνουν μέσα στον οργανισμό και μεγάλη συμμετοχή στην παραγωγή, στη μεταφορά και την διανομή των αντισωμάτων. Η εξασφάλιση της κυτταρικής άμυνας γίνεται από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα και από τα μονοπύρρηνα με φαγοκυττάρωση και θανάτωση του μικροοργανισμού. Τα κύτταρα που έχουν φαγοκυτταρική ιδιότητα καλούνται φαγοκύτταρα και έχουν μεγάλη σημασία για το μηχανισμό άμυνας του οργανισμού μας (Μπουραντάς, 2000).

Η φαγοκυττάρωση επιτελείται σε διάφορα στάδια:

1. Επαφή μεταξύ του σωματιδίου και του φαγοκυττάρου.
2. Ενσωμάτωση του τεμαχίου.
3. Πέψη.

A.7 ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Τα αιμοπετάλια ή θρομβοκύτταρα αποτελούν την τρίτη κατηγορία των έμορφων συστατικών του αίματος και εμφανίζονται ως μικρά, σφαιρικά, ωοειδή ή επιμήκη σώματα (2-4 μm) χωρίς πυρηνική ουσία. Βρίσκονται στο σπλήνα, ο αριθμός τους ανέρχεται σε 200.000-

400.000μL και η διάρκεια ζωής τους είναι 8-14 ημέρες. Τα αιμοπετάλια έχουν ως μητρικό κύτταρο το μεγακαριοκύτταρο το οποίο βρίσκεται στο μυελό των οστών. Τα μεγακαριοκύτταρα προβάλλουν πολλά ψευδοπόδια τα οποία κατά κάποιο τρόπο εισέρχονται μέσα στα τριχοειδή του μυελού των οστών, κόβονται και αποτελούν τα αιμοπετάλια. Κάθε μεγακαριοκύτταρο δίνει 3.000–4.000 αιμοπετάλια (Στοφορόπουλος 2007).

A.7.1 Λειτουργία αιμοπεταλίων

Η κύρια λειτουργία τους είναι η αναγκαία και πρωταρχική συμμετοχή τους στο μηχανισμό της αιμόστασης, όπου τα αιμοπετάλια είναι αναντικατάστατα και παίζουν ρόλο τόσο λειτουργικό όσο και βιοχημικό. Αυτή η συμμετοχή εκδηλώνεται με τρεις κύριες ιδιότητες των αιμοπεταλίων:

- την προσκόλληση στα χείλη του ρήγματος του αγγείου με την βοήθεια των ινών του κολλαγόνου του τοιχώματος.
- την συγκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους, που οφείλεται στη δράση του ADP (διφωσφορική αδενοσίνη).
- την αντίδραση απελευθέρωσης ουσιών που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος.

Η καταστροφή των αιμοπεταλίων, υπό φυσιολογικές συνθήκες, επιτελείται κυρίως στο σπλήνα και λιγότερο στο ήπαρ από τα κύτταρα του ΔΕΣ (δικτυοενδοθηλιακό σύστημα). Τέλος η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα λέγεται θρομβοκυττάρωση ενώ η ελάττωση θρομβοπενία (Στοφορόπουλος, 2007).

A.8 ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

A.8.1 Γενικά

Αιμοσφαιρίνη είναι το μόριο της πρωτεΐνης που δεσμεύει οξυγόνο από τους πνεύμονες προς τους ιστούς του σώματος του και επιστρέφει το διοξείδιο του άνθρακα από τους ιστούς στους πνεύμονες. Η Αιμοσφαιρίνη αποτελείται από τέσσερα μόρια πρωτεϊνών) που είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους. Η κανονική αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων περιέχει 2 αλυσίδες άλφα σφαιρίνης και 2 αλυσίδες β-σφαιρίνη (Thompson, 2001).

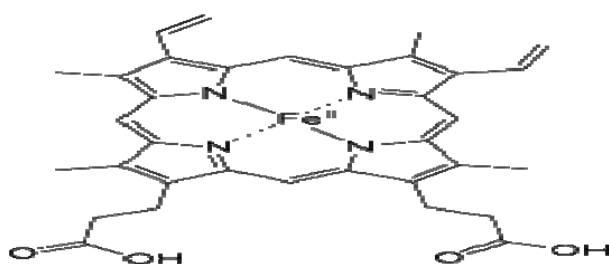
A8.3 Δομή αιμοσφαιρίνης

Κατά την ωρίμανση σχηματίζεται η αιμοσφαιρίνη (Hb) είναι ένα σφαιροειδές μόριο που αποτελείται από δυο ζεύγη πεπτιδικών αλυσίδων (που φυσιολογικά είναι τεσσάρων τύπων α,β,γ,δ), και κάθε μια από τις οποίες συνδέεται ομοιοπολικά με ένα μόριο αίμης. Ανάλογα με το είδος των πεπτιδικών ζευγών έχουμε τα εξής είδη αιμοσφαιρινών: στο φυσιολογικό ενήλικα υπάρχει η HbA που αποτελείται από δύο α και δύο β αλυσίδες και αποτελεί το 97%

της συνολικής αιμοσφαιρίνης του ερυθρού αιμοσφαιρίου. Η HbA₂ (2α και 2δ αλυσίδες) είναι δευτερεύον συστατικό της αιμοσφαιρίνης του ενήλικου, στον οποίο αντιπροσωπεύει ποσοστό μεταξύ 2,5 και 4 % της συνολικής. Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη, HbF (2α και 2γ αλυσίδες) είναι η κυριότερη αιμοσφαιρίνη του εμβρύου, ενώ στον ενήλικα εξακολουθεί να παράγεται σε ένα όμως ποσοστό μικρότερο του 1%. Η «στροφή» της παραγωγής της αιμοσφαιρίνης από την F στην A γίνεται τους τελευταίους μήνες της κύησης, οπότε την παραγωγή των αλυσίδων γ της HbF διαδέχεται η παραγωγή των β αλυσίδων της HbA. Συγκεκριμένα, 6 μήνες μετά την γέννηση του ανθρώπου γίνεται η αντικατάσταση της HbF από την HbA (Thompson, 2001).

A.8.3.1 Αίμη

Η αίμη είναι ένας δακτύλιος πρωτοπορφύνης αποτελούμενος από τέσσερις δακτυλίους πυρόλης, στο κέντρο των οποίων ενσωματώνεται σίδηρος. Τέσσερα μόρια αίμης ενωμένα με την σφαιρίνη σχηματίζουν στην αιμοσφαιρίνη (εικ.4) (Thompson, 2001).



Εικόνα 4. Συντακτικός τύπος αίμης δείχνει τον εσωτερικό δακτύλιο της αίμης και τη δομή ενός μορίου της (Ανατύπωση <http://www.territorioscuola.com/>).

A.8.3.2 Κύρια αποστολή αιμοσφαιρίνης

Η κυριότερη αποστολή της αιμοσφαιρίνης και επομένως των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η μεταφορά του οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς και του CO₂ από τους ιστούς προς στους πνεύμονες. Έτσι, όταν η πίεση του οξυγόνου του περιβάλλοντος της αιμοσφαιρίνης είναι υψηλή, τότε η αιμοσφαιρίνη έχει κορεστεί σχεδόν τελείως με οξυγόνο και γίνεται οξυαιμοσφαιρίνη (HbO₂), όπως λόγω χάρη συμβαίνει στους πνεύμονες. Αντίθετα όταν η πίεση του οξυγόνου είναι χαμηλή το ποσό της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης ελαττώνεται και αυξάνεται το ποσοστό της αναχθείσας (Thompson, 2001).

A.8.3.3 2,3-διφωσφογλυκερινικό οξύ

Το 2,3-διφωσφογλυκερινικό οξύ (2,3-DPG) είναι ένα φυσιολογικά προϊόν της γλυκόλυσης, συνδέεται με τη β αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης την οποία βοηθά να διατηρείται σε αναχθείσα μορφή. Η ουσία αυτή αυξάνεται σε περιπτώσεις υποξίας και αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα της αιμοσφαιρίνης. Οι διάφορες αιμοσφαιρίνες δεν έχουν την ίδια τάση δέσμευσης με το DPG. Έτσι, η HbF (α₂γ₂ δεσμεύει το 2,3-DPG λιγότερο συχνά από την

HbA ($\alpha_2\beta_2$). Κατά συνέπεια η HbF δεσμεύει πιο ισχυρά το οξυγόνο από την HbA. Για το λόγω αυτό, το οξυγόνο περνάει από την αιμοσφαιρίνη της μητέρας στην αιμοσφαιρίνη του εμβρύου (Thompson, 2001).

A.8.4 Σύνθεση αιμοσφαιρίνης

Η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης αρχίζει στους ερυθροβλάστες και συνεχίζεται σε όλα τα στάδια μέχρι και του δικτυοερυθροκυττάρου. Η αίμη σχηματίζεται κυρίως από οξικό οξύ και γλυκίνη στα μιτοχόνδρια. Το οξικό οξύ και η γλυκίνη σχηματίζουν ένα πυρολικό δακτύλιο. Τέσσερις πυρολικές ενώσεις ενώνονται μεταξύ τους με δεσμούς άνθρακα και δίνουν γένεση στο δακτύλιο της πρωτοπορφυρίνης. Αυτός στη συνέχεια ενώνεται με ένα σίδηρο και έτσι σχηματίζεται η αίμη. Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες της αίμης ταξινομούνται σε δύο ομάδες. Η α -ομάδα περιλαμβάνει της σφαιρίνες α , θ και ζ ενώ η η α -ομάδα περιλαμβάνει τις σφαιρίνες β , γ , δ , ϵ . Η αιμοσφαιρίνη περιλαμβάνει δυο όμοιες πολυπεπτιδικές αλυσίδες που ανήκουν στην α -ομάδα και δυο όμοιες από τη η α -ομάδα. Κάθε μια από αυτές είναι ενωμένες με ένα όριο αίμης.

Η αιμοσφαιρίνη A αποτελεί το 97% της αιμοσφαιρίνης στους ενήλικες και περιέχει 2 α και 2 β πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Φυσιολογικά υπάρχουν ίσα ποσά α και β αλυσίδων. Κάθε α -αλυσίδα ενώνεται με μια β και σχηματίζουν ένα διμερές. Δυο τέτοια διμερή ενώνονται μεταξύ τους με δεσμό ασθενέστερο από του διμερούς και σχηματίζεται η αιμοσφαιρίνη. Το υπόλοιπο 3% της αιμοσφαιρίνης του ενήλικα αποτελείται κατά κύριο λόγο από αιμοσφαιρίνη A₂ που σχηματίζεται από 2 α και 2 δ αλυσίδες και αιμοσφαιρίνη F που σχηματίζεται από 2 α και 2 γ αλυσίδες. Η αιμοσφαιρίνη F ή εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη, είναι η κυριότερη αιμοσφαιρίνη της εμβρυϊκής ζωής αφού στο έμβρυο δεν υπάρχει αιμοσφαιρίνη A. Κατά τους τελευταίους τρεις μήνες ελαττώνεται η σύνθεση των γ -αλυσίδων και αυξάνεται η σύνθεση των β οπότε ελαττώνεται η αιμοσφαιρίνη F και αυξάνεται η αιμοσφαιρίνη A (Μπουραντάς, 2000).

Η σύνθεση των α αλυσίδων ελέγχεται από τέσσερα γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 16 ενώ η σύνθεση των β αλυσίδων ελέγχεται από δυο γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 11. Ο κύριος ρόλος των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της αιμοσφαιρίνης είναι η μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες προς τους ιστούς και η μεταφορά του διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς προς τους πνεύμονες, όπου και αποβάλλεται. Το 97% περίπου του οξυγόνου μεταφέρεται προς τους ιστούς συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη ενώ το υπόλοιπο 3% μεταφέρεται διαλυμένο στο υγρό του πλάσματος και των κυττάρων. Το οξυγόνο συνδέεται χαλαρά και αμφίδρομα με το σίδηρο της αιμοσφαιρίνης. Στα πνευμονικά τριχοειδή όπου η πίεση του οξυγόνου (PO_2) είναι αυξημένη, το οξυγόνο συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη ενώ στα τριχοειδή των ιστών όπου η πίεση του οξυγόνου (PO_2) είναι χαμηλή,

το οξυγόνο αποδίδεται στους ιστούς. Η καμπύλη του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο έχει σχήμα S. Ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο πλησιάζει το 100% στους πνεύμονες, όπου η PO₂ στο αρτηριακό αίμα φτάνει τα 100 mg Hg, ενώ στο φλεβικό αίμα, όπου η PO₂ είναι περίπου 40 mgHg, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης είναι περίπου 70%. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες κάθε 100 ml αίματος μεταφέρουν 5 ml οξυγόνου σε κάθε κύκλο τους στους ιστούς. Η συνδεδεμένη με οξυγόνο αιμοσφαιρίνη καλείται οξυαιμοσφαιρίνη ενώ η συνδεδεμένη με οξυγόνο λέγεται δεοξυαιμοσφαιρίνη. Ένα όριο αιμοσφαιρίνης που είναι μερικώς κορεσμένο με οξυγόνο έχει μεγαλύτερη συγγένεια για το οξυγόνο σε σχέση με μόριο αιμοσφαιρίνης που είναι λιγότερο κορεσμένο.

Η συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες οι οποίοι μετακινούν την καμπύλη κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο προς τα αριστερά (αυξημένη συγγένεια) ή προς τα δεξιά (ελαττωμένη συγγένεια). Αυτές οι αλλαγές εμφανίζονται λόγω αλλαγών στη δόση της αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη βρίσκεται σε δυο μορφές οι οποίες μπορεί να μεταπέσουν η μία στην άλλη. Οι μορφές αυτές είναι η δεοξυαιμοσφαιρίνη και η R-οξυαιμοσφαιρίνη που διαφέρουν μεταξύ τους στη συγγένεια για το οξυγόνο που εμφανίζει η κάθε μια. Η μορφή T έχει χαμηλή συγγένεια ενώ η μορφή R υψηλή. Παράγοντες που αυξάνουν τη συγγένεια αιμοσφαιρίνης – οξυγόνου είναι η αύξηση του pH, η ελάττωση της θερμοκρασίας και η ελάττωση του 2,3-DPG (διφωσφογλυκερικό οξύ). Αντίθετα, η ελάττωση του pH και η αύξηση της θερμοκρασίας ή της συγκέντρωσης του 2,3-DPG οδηγούν σε ελάττωση της συγγένειας αιμοσφαιρίνης – οξυγόνου (Μπουραντάς, 2000).

A8.5 Λειτουργία αιμοσφαιρίνης

Η αιμοσφαιρίνη ως πρωτεΐνη έχει τριπλό ρόλο: Είναι υπεύθυνη για την δέσμευση και μεταφορά του οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς, επιτελεί μεταφορά CO₂ με την αντίθετη φορά και συμμετέχει στη ρύθμιση του pH του αίματος. Για τις λειτουργίες αυτές είναι αναγκαίο η αιμοσφαιρίνη να διατηρεί μία συγκεκριμένη στερεοδιάταξη. Η στερεοδιάταξη αυτή διατηρείται λόγω της ύπαρξης συγκεκριμένων αμινοξικών καταλοίπων σε συγκεκριμένες θέσεις. Είναι σήμερα γνωστή η αμινοξική αλληλουχία της αιμοσφαιρίνης για περισσότερα από 60 είδη. Συγκριτική ανάλυση των αλληλουχιών αυτών έδειξε σημαντική ποικιλότητα στις περισσότερες θέσεις. Εννέα, όμως, κατάλοιπα εμφανίζονται να έχουν συντηρηθεί σε συγκεκριμένες θέσεις κατά την εξέλιξη, όντας κοινά σχεδόν σε όλα τα είδη που έχουν μελετηθεί. Τα κατάλοιπα αυτά είναι φανερό πως είναι αναγκαία για τη λειτουργία του μορίου. Αυτά είναι:

- Κατάλοιπο Ιστιδίνης στη θέση F8, το οποίο συνδέεται με την αίμη.

- Κατάλοιπο Ιστιδίνης στη θέση E7, το οποίο βρίσκεται κοντά στην αίμη, σε μεγαλύτερη απόσταση, όμως, σε σχέση με το κατάλοιπο F8.
- Κατάλοιπο Φαινυλαλανίνης στη θέση CD₁, το οποίο βρίσκεται σε επαφή με την αίμη.
- Κατάλοιπο Λευκίνης στη θέση F₄, το οποίο βρίσκεται σε επαφή με την αίμη
- Κατάλοιπο Προλίνης στη θέση C₂, το οποίο λόγω της δομής του διακόπτει δομές έλικας.
- Κατάλοιπο Γλυκίνης στη θέση B₆, το οποίο επιτρέπει, λόγω του μικρού του όγκου, την προσέγγιση των ελίκων B και E.
- Κατάλοιπο Τυροσίνης στη θέση HC₂, το οποίο συνδέει τις έλικες H και F.
- Κατάλοιπο Θρεονίνης στη θέση C₄, με άγνωστη λειτουργία.
- Κατάλοιπο Λυσίνης στη θέση H₁₀, με άγνωστη λειτουργία (Thompson, 2001).

Ένα ακόμη χαρακτηριστικό που διατηρήθηκε στην αιμοσφαιρίνη κατά την εξέλιξη, είναι ο υδρόφοβος χαρακτήρας του εσωτερικού του μορίου. Παρά το γεγονός ότι υπάρχει ποικιλότητα στα κατάλοιπα που το σχηματίζουν, έχουν όλα υδρόφοβο χαρακτήρα. Το χαρακτηριστικό αυτό είναι απαραίτητο για τη διαμόρφωση της τριτοταγούς δομής της σφαιρινικής αλυσίδας.

Η δέσμευση – αποδέσμευση του O₂ στον πορφυρικό δακτύλιο δημιουργεί ενδομοριακές κινήσεις που οδηγούν στην σταθεροποίηση της μίας και της άλλης διαμόρφωσης. Είναι χαρακτηριστικό πως το τέταρτο συνδεδεμένο μόριο O₂ συνδέεται περίπου 300 φορές ισχυρότερα από το πρώτο στην αιμοσφαιρίνη. Αυτό συμβαίνει γιατί προκειμένου να πραγματοποιηθεί η σύνδεση ενός μορίου O₂ είναι αναγκαίο να σπάσουν κάποιοι δεσμοί άλατος, ώστε να πραγματοποιηθούν οι στερεοδιατακτικές αλλαγές. Ο αριθμός των δεσμών που πρέπει να σπάσουν για να γίνει η σύνδεση μειώνεται πηγαίνοντας από το πρώτο στο τέταρτο μόριο O₂ και ανάλογα μειώνεται η απαιτούμενη ενέργεια για τη δέσμευση του δεύτερου, τρίτου και τέταρτου μορίου O₂.

Ένα ακόμη φαινόμενο που επιδεικνύει την άμεση σχέση μεταξύ της στερεοδιάταξης και της λειτουργίας της αιμοσφαιρίνης είναι η δέσμευση 2,3 DPG στο μόριο, η οποία επηρεάζει τη δέσμευση του O₂. Η δέσμευση, τέλος, του CO₂ στις α-αμινομάδες των σφαιρινικών αλυσίδων δημιουργεί δεσμούς άλατος που σταθεροποιούν την μορφή της αιμοσφαιρίνης. Γίνεται φανερό, επομένως, ότι συγκεκριμένα αμινοξικά κατάλοιπα της αιμοσφαιρίνης παίζουν καίριο ρόλο στην λειτουργία του μορίου και πιθανή αλλαγή τους θα είχε ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του μορίου (Thompson, 2001).

**Β΄ ΜΕΡΟΣ: ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ**

B.1 ANAIMΙΕΣ

B.1.1 Ορισμός

Η αναιμία δημιουργείται όταν ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα μειώνεται σε παθολογικά επίπεδα. Τα φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης για τη γυναίκα θεωρούνται τα 12gr/dL, ενώ για το άνδρα τα 14 gr/dL (Beers, 2006, p.1033).

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν την αιμοσφαιρίνη η οποία μεταφέρει το οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς και τα όργανα του σώματος (www.medlook.net).

B.1.2 Αίτια

Η αναιμία μπορεί να οφείλεται σε απώλεια αίματος, σε έλλειψη ενός βασικού συστατικού που συμβάλει στη σύνθεση αιμοσφαιρίνης, σε ανωμαλίες στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, σε ανωμαλίες παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων και τέλος σε ασθένειες που υπάρχει υπερβολική καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων (www.medlook.net).

B.1.3 Συμπτώματα αναιμίας

Ένα από τα κυριότερα συμπτώματα των αναιμιών είναι η εύκολη κόπωση. Τονίζεται ότι υπάρχουν και πολλές άλλες αιτίες κόπωσης εκτός από την αναιμία όπως το στρες, η κατάθλιψη, η αϋπνία, η υπερκόπωση και διαφορές ασθένειες. Η κόπωση στην αναιμία οφείλεται στο γεγονός ότι μειώνεται η μεταφορά οξυγόνου και σε άλλα ζωτικά όργανα. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αδυναμία και εξάντληση. Νιώθουν ότι δεν έχουν ενέργεια και χρειάζονται περισσότερη προσπάθεια παρά ότι συνήθως για τις δραστηριότητες τους.

Όταν η αναιμία αναπτύσσεται αργά, οργανισμός βρίσκει τρόπο προσαρμογής. Έτσι στα αρχικά στάδια οι ασθενείς στις περιπτώσεις αυτές δεν αντιλαμβάνονται ότι πάσχουν από αναιμία. Το πρόβλημα ανακαλύπτεται όταν για κάποιο λόγο γίνει ανάλυση αίματος ή όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια και η αιμοσφαιρίνη παρουσιάσουν σημαντική πτώση (στις γυναίκες <12gr/dL και στους άνδρες <14gr/dL).

Όταν η αναιμία εγκατασταθεί απότομα λόγω ξαφνικής πτώσης της αιμοσφαιρίνης, τότε τα συμπτώματα είναι άμεσα. Η σοβαρότητα τους θα εξαρτηθεί από το βαθμό και την ταχύτητα πτώσης της αιμοσφαιρίνης.

Εκτός από την αδυναμία και την κούραση, οι ασθενείς παρουσιάζουν χλομάδα, δύσπνοια, λαχάνιασμα, ταχυκαρδία, πονοκέφαλο και ζαλάδες. Στις σοβαρές περιπτώσεις αναιμίας οι ασθενείς μπορεί να έχουν σύγχυση και ληθαργία. Όταν προϋπάρχει καρδιακή ή αναπνευστική πάθηση, τότε αυξάνονται οι κίνδυνοι που απειλούν τη ζωή όπως καρδιακή ανεπάρκεια, στηθάγχη ή καρδιακή προσβολή (Κλωνιζάκης 2000 αελ.1105).

B.1.4 Διάγνωση αναιμίας

Τα σημεία και τα συμπτώματα που περιγράφουμε πιο πάνω καθώς ακόμα και το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό του ασθενή και οι η ανάλυση αίματος (αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, μέσος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων, μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης, μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό, εύρος κατανομής ερυθρών) αναλύσεις αίματος επιτρέπουν την τοποθέτηση της διάγνωσης της αναιμίας. Η αναιμία είναι μια από τις συχνότερες αιματολογικές παθήσεις. Είναι απαραίτητο, σε περίπτωση που υπάρχει υποψία ότι κάποιος πάσχει από αναιμία, να συμβουλευτεί το γιατρό άμεσα. Εάν πράγματι υπάρχει αναιμία θα πρέπει να εξακριβωθεί το είδος της, η αιτία της και να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία (www.medlook.net).

B 2. ΑΙΜΟΛΥΣΗ

Ορισμός

Αιμόλυση είναι η πρόωγη καταστροφή των ερυθροκυτταρών που οδηγεί σε αιμολυτική αναιμία. Αιμολυτική αναιμία είναι μια σπάνια μορφή αναιμίας στην οποία τα ερυθρά αιμοσφαίρια καταστρέφονται πριν, την συνήθη διάρκεια ζωής τους στην κυκλοφορία του αίματος. Φυσιολογικά τα υγιή ερυθρά αιμοσφαίρια ζουν περίπου 120 μέρες στην κυκλοφορία του αίματος πριν απομακρυνθούν. Στην αιμολυτική αναιμία όμως ο οργανισμός διασπά και απομακρύνει τα ερυθροκύτταρα γρηγορότερα από ότι μπορεί να τα αντικαταστήσει (Bridges & Pearson, 2007).

Αιτία

Η αιμολυτική αναιμία οφείλεται στην αυξημένη αιμόλυση (καταστροφή) των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ο μυελός των οστών αυξάνει την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων για την αντικατάσταση των αιμολημένων κυττάρων του αίματος, αλλά δεν μπορεί να τα παράγει αρκετά γρήγορα ώστε να καλύψει τις ανάγκες του οργανισμού (Bridges, Pearson, 2007).

Σε κάποιους τύπους αιμολυτικής αναιμίας, ο οργανισμός κάνει ανώμαλη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων που διασπώνται και αιμολύονται από μόνα τους. Σε άλλους τύπους αιμολυτικής αναιμίας, το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος μολύνεται από ορισμένα φάρμακα, ή άλλους παράγοντες που επιτίθενται στα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια, προκαλώντας τους αιμόλυση (Bridges & Pearson, 2007).

Τύποι αιμολυτικής αναιμίας

Οι δύο κύριοι τύποι της αιμολυτικής αναιμίας είναι η κληρονομική και η επίκτητη. Στην κληρονομική αιμολυτική αναιμία, η κατάσταση αυτή περνάει από τον γονέα στο παιδί. Στην επίκτητη αιμολυτική αναιμία, το άτομο αναπτύσσει αυτή την κατάσταση από κάποια άλλη αιτία. Η Αιμολυτική αναιμία μπορεί να αρχίσει σύντομα ή σταδιακά και μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική (Bridges, Pearson, 2007).

Η αιμολυτική αναιμία μπορεί να είναι σχετικά ακίνδυνη για την ζωή του ανθρώπου, σε περίπτωση ήπιας αιμόλυσης έως και απειλητική για την ζωή. Τα συμπτώματα της αναιμίας είναι κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή και ίκτερος. Έπεισες τα άτομα που πάσχουν από αιμολυτική αναιμία μπορεί να παρουσιάσουν στηθάγχη, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, χολολιθίαση και πνευμονική υπέρταση (Bridges & Pearson, 2007).

B.2.1 Κληρονομικές μορφές αιμολυτικής αναιμίας

Στην κληρονομική αιμολυτική αναιμία, ένα ή περισσότερα από τα γονίδια που ελέγχουν την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ελαττωματικά, κάνοντας το μυελό των οστών να φτιάχνει ανώμαλα κύτταρα. Η μη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων του αίματος μπορεί να συνεπάγεται βλάβη στην κυτταρική μεμβράνη (το εξωτερικό περίβλημα των κυττάρων) ή στην χημεία μέσα στο κύτταρο που οδηγεί στην ανώμαλη παραγωγή των κυττάρων. Επίσης, το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος μπορεί να αναγνωρίσει τα ερυθρά αιμοσφαίρια με ανώμαλη μορφή με ένα όργανο που ονομάζεται σπλήνας και τα αφαιρεί από την κυκλοφορία του αίματος (Bridges & Pearson, 2007).

B2.2 Τύποι της κληρονομικής αναιμίας

Αιμοσφαιρινοπάθειες

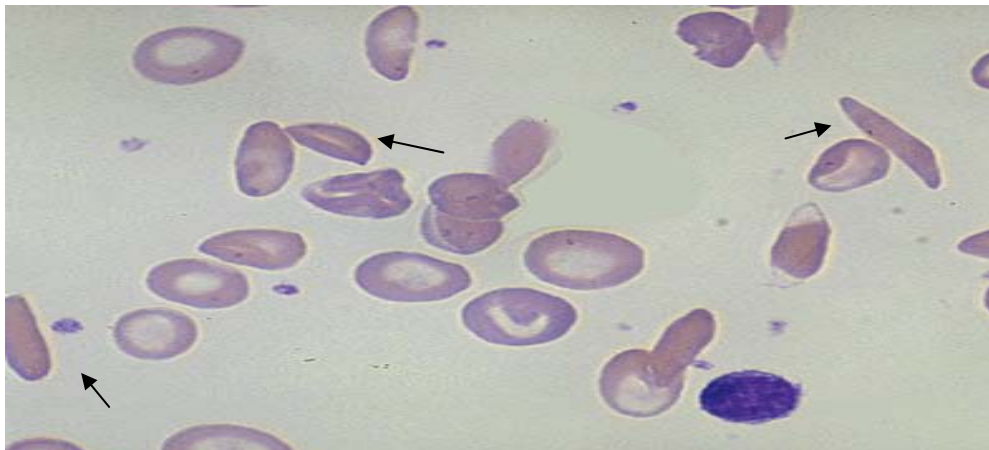
Είναι παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της σύνθεσης της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης του ενήλικα που προήλθε από γενετικά καθορισμένη ανωμαλία. Οι διαταραχές μπορεί να είναι ποιοτικές ή ποσοτικές:

1. Οι ποιοτικές αιμοσφαιρινοπάθειες χαρακτηρίζονται από αντικατάσταση της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης του ενήλικα από παθολογική αιμοσφαιρίνη, η οποία προήλθε από αντικατάσταση κάποιου αμινοξέος των αλυσίδων της από άλλο.
2. Οι ποσοτικές αιμοσφαιρινοπάθειες χαρακτηρίζονται από ανεπαρκή σύνθεση μιας από τις δυο αλυσίδες α , β . Ανάλογα με το είδος της αιμοσφαιρινοπάθειας διακρίνονται σε ήπιες και βαριές μορφές της ασθένειας, συνηθέστερες των οποίων για τον πληθυσμό μας είναι η β -Μεσογειακή Αναιμία (β -MA, ασθένεια Cooley), η Δρεπανοκυτταρική Αναιμία και η α -Μεσογειακή Αναιμία (α -MA) (Thompson, 2001).

B2.2.1 Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία αποτελεί μια κληρονομούμενη αιματολογική διαταραχή στην οποία εμφανίζεται η παθολογική αιμοσφαιρίνη S (HbS), αντί της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης A (HbA). Η αιμοσφαιρίνη S προκύπτει από την αντικατάσταση μιας βάσης στο έκτο κωδικόνιο της β- αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης. Συγκεκριμένα στο έκτο κωδικόνιο, το οποίο είναι GAG αντικαθίσταται η αδενίνη (A) από τη θυμίνη (T) και το κωδικόνιο είναι πλέον το GTG. Αυτή η σημειακή μετάλλαξη (αντικατάσταση) έχει ως αποτέλεσμα να κωδικοποιηθεί το αμινοξύ βαλίνη αντί του φυσιολογικού γλουταμινικού οξέος στη θέση του έκτου αμινοξέος της β πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Στη δρεπανοκυτταρική αναιμία και στα δύο ομόλογα χρωμοσώματα ανευρίσκονται τα παθολογικά γονίδια που κωδικοποιούν την αιμοσφαιρίνη S. Ο όρος πάντως δρεπανοκυτταρική νόσος αναφέρεται όχι μόνο στους πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία αλλά και στους ετεροζυγώτες, στους οποίους το ένα από τα δύο γονίδια που κωδικοποιεί τις β-αλυσίδες είναι παθολογικό, ενώ το άλλο περιέχει όχι το φυσιολογικό β-γονίδιο αλλά μια άλλη – πλην της μετάλλαξη που οδηγεί σε δρεπανοκυτταρική αναιμία- όπως οι μεταλλάξεις που οδηγούν στην αιμοσφαιρίνη C (εικ.5) (Pine 2009, p.1039).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας οφείλονται στο ότι στην αλλαγή της στερεοδιάταξης της αιμοσφαιρίνης, η οποία με τη σειρά της έχει ως συνέπεια την αλλαγή της μορφής των ερυθροκυττάρων, τα οποία λαμβάνουν δρεπανοειδές σχήμα σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου. Τα δρεπανοειδή ερυθρά αιμοσφαίρια δεν έχουν τη δυνατότητα να κινούνται ευχερώς εντός των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα να τα αποφράσσουν και να προκαλούν τις χαρακτηριστικές κρίσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (Pine 2009, p.1044). Το άλλο χαρακτηριστικό της νόσου εκτός των κρίσεων είναι η αναιμία, λόγω της αυξημένης καταστροφής- αιμόλυσης των παθολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων στον σπλήνα (αιμολυτική αναιμία).



Εικόνα 5. Δρεπανοκυτταρική αναιμία. Το βελάκι της εικόνας δείχνει δρεπανοκύτταρα.

(Ανατύπωση <http://medgen.genetics.utah.edu/photographs/diseases/high/heme015.jpg>).

Εργαστηριακά ευρήματα

Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης κυμαίνονται συνήθως από 5 ως 9 g/dl. Στον τύπο του περιφερικού αίματος τυπικά ανευρίσκονται *στοχοκύτταρα*, *ποικιλοκύτταρα* και *δρεπανοκύτταρα*. Τα ευρήματα αυτά από το πλακάκι του περιφερικού αίματος επιτρέπουν τον εύκολο διαχωρισμό της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας από το στίγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και από άλλες καλοηθέστερες κλινικές καταστάσεις. Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων κυμαίνεται από 5 ως 15%. Συνήθως ανευρίσκονται και εμπύρηνια ερυθρά αιμοσφαίρια. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένος και κυμαίνεται από 12000 ως 20000/mm³, με επικράτηση των ουδετερόφιλων. Τα αιμοπετάλια είναι συνήθως αυξημένα. Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι χαμηλή. Άλλα ευρήματα είναι η υποχολερυθριναιμία, η υπεργαμμασφαιριναιμία και οι παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες. Ο μυελός των οστών είναι χαρακτηριστικά υπερπλαστικός, με επικράτηση της ερυθράς σειράς (Provan 2004, p.73).

Διάγνωση

Η διάγνωση τίθεται με μελέτη της αιμοσφαιρίνης. Στην ηλεκτροφόρηση με αλκαλικό pH, η αιμοσφαιρίνη S κινείται χαρακτηριστικά μεταξύ της HbA και της HbA₂. Ο διαχωρισμός της HbS από άλλες αιμοσφαιρίνες με παρόμοια ηλεκτροφορητική κινητικότητα γίνεται με άλλες δοκιμασίες (επιβεβαιωτικές). Τέτοιες δοκιμασίες είναι η ηλεκτροφόρηση σε όξινο pH, η δοκιμασία δρεπάνωσης και η δοκιμασία διαλυτότητας της αιμοσφαιρίνης, που κυρίως χρησιμοποιείται. Κατά τη δοκιμασία διαλυτότητας προστίθεται ένα συγκεκριμένο ποσό αιμοσφαιρίνης σε συμπυκνωμένο ρυθμιστικό διάλυμα, το οποίο περιέχει έναν αναγωγικό παράγοντα. Όταν η υπάρχουσα αιμοσφαιρίνη S είναι περισσότερη από 15%, σχηματίζεται ίζημα. Μετά από τη βρεφική ηλικία, τα ερυθρά αιμοσφαίρια ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία περιέχουν HbS από 2 ως 20%, HbF και φυσιολογικές ποσότητες HbA₂. Δεν υπάρχει HbA. Η ανεύρεση HbS και στους δύο γονείς ενισχύει τη διάγνωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (Sauntharajah 2008, ch.43)

B2.2.2 Μεσογειακή αναιμία (θαλασσαιμία)

Η Μεσογειακή αναιμία (MA), είναι μια μορφή αναιμίας, που οφείλεται σε αδυναμία παραγωγής φυσιολογικών ορίων αιμοσφαιρίνης, λόγω βλάβης του γονιδίου που ελέγχει την παραγωγή της. Η Μεσογειακή αναιμία υπάγεται στις κληρονομικές νόσους γιατί, η βλάβη οφείλεται σε διαταραχή κάποιου γονιδίου, το οποίο μπορεί να μεταβιβαστεί από γενιά σε γενιά.

Ανάλογα με το ποια αλυσίδα δεν παράγεται στην κανονική της ποσότητα έχουμε και την αντίστοιχη Μεσογειακή Αναιμία. Αν η γενετική ανωμαλία αφορά την σύνθεση των β-

αλυσίδων μιλάμε για Β-Μεσογειακή αναιμία ενώ, αν αφορά τη σύνθεση των α-αλυσίδων μιλάμε για Α-Μεσογειακή αναιμία.

Η γενετική ανωμαλία μεταβιβάζεται κληρονομικά και έτσι απαντάται στην ομόζυγη και την ετερόζυγη μορφή της (Giardina & Forget, 2008).

Κληρονομικότητα

Η β-Μεσογειακή αναιμία μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα. Όταν ο ένας από τους δυο γονείς είναι φορέας της β-Μεσογειακής αναιμίας και ο άλλος είναι υγιής τότε έχουν 50% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδιά ετερόζυγα και 50% πιθανότητα να αποκτήσουν υγιή παιδιά). Ενώ όταν και οι δυο γονείς είναι ετεροζυγώτες έχουν 25% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί με β-Μεσογειακή αναιμία, 50% πιθανότητα να αποκτήσουν ετερόζυγο παιδί και 25% υγιή παιδί. Όταν ο ένας από τους δυο γονείς είναι ομοζυγώτης και ο άλλος είναι υγιής τότε όλα τα παιδιά που θα αποκτήσουν θα είναι ετεροζυγώτες. Ενώ όταν ο ένας είναι ομοζυγώτης και ο άλλος ετεροζυγώτης έχουν 50% πιθανότητα να αποκτήσουν ετερόζυγα παιδιά και 50% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδιά με Μεσογειακή αναιμία (Giardina & Forget, 2008). Αντίστοιχα με τον ίδιο τρόπο μεταβιβάζεται και η α-Μεσογειακή αναιμία.

Β-Μεσογειακή Αναιμία

Τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο, δεν μπορούν να συνθέσουν τη φυσιολογική μορφή της αιμοσφαιρίνης, που αποτελεί το κύριο συστατικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων το οποίο μεταφέρει το οξυγόνο στους ιστούς, με αποτέλεσμα να σχηματιστούν ανώμαλα ερυθροκύτταρα με μικρή διάρκεια ζωής. Η β-Μεσογειακή αναιμία χαρακτηρίζεται από ελάττωση της σύνθεσης των β-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Η σύνθεση των β-αλυσίδων ελέγχεται από δυο γονίδια τα οποία βρίσκονται στα χρωμοσώματα 11 και προέρχονται ένα από κάθε γονέα. Μετάλλαξη σε ένα από τα γονίδια οδηγεί σε αναστολή της έκφρασής του και τη δημιουργία της ετερόζυγης Μεσογειακής αναιμίας. Το ελαττωματικό γονίδιο μεταφέρεται στους απογόνους σύμφωνα με τους νόμους του Mendel. Αν κάποιος κληρονομήσει από τους γονείς του δυο ελαττωματικά γονίδια, εμφανίζει την ομόζυγο μορφή της β-Μεσογειακής αναιμίας, η κλινική εικόνα της οποίας είναι πιο βαριά. Με άλλα λόγια οι πάσχοντες από Μεσογειακή αναιμία δεν μπορούν να συνθέσουν β-αλυσίδες με αποτέλεσμα να σχηματίζονται μικρά και ευαίσθητα ερυθρά αιμοσφαίρια που αδυνατούν να μεταφέρουν επαρκώς το οξυγόνο και καταστρέφονται εύκολα. Στη σοβαρή μορφή της νόσου το 90% των ερυθροκυττάρων καταστρέφεται στο εσωτερικό του μυελού και το υπόλοιπο 10% που βγαίνει στην κυκλοφορία καταστρέφεται. Αυτό εξυπακούεται ότι για να μπορέσει ο ασθενής να επιβιώσει θα πρέπει να υποβάλλεται συχνά σε μετάγγιση αίματος. Οι διάφοροι τύποι της

β-Μεσογειακής αναιμίας διαφέρουν μεταξύ τους σημαντικά τόσο στα κλινικά όσο και στα αιματολογικά ευρήματα. Τέλος, οι ασθενείς μπορεί να είναι ετεροζυγώτες ή ομοζυγώτες (Giardina & Forget, 2008).

Ομόζυγη Β-Μεσογειακή Αναιμία

Στην ομόζυγη μορφή της β-Μεσογειακής αναιμίας παρατηρείται μεγάλη ελάττωση της παραγωγής των β-αλυσίδων και μεγάλη περίσσεια των α. Οι αλυσίδες που μένουν ελεύθερες στο εσωτερικό των ερυθροβλαστών, σχηματίζουν συσσωματώματα και καθιζάνουν. Οι καθιζήσεις αυτές επηρεάζουν τη διαβατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροβλαστών και οδηγούν σε παγίδευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων από μακροφάγα του μονοκυτταρικού φαγοκυτταρικού συστήματος και καταστροφή τους. Έτσι η ομόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία χαρακτηρίζεται από ενδομυελική κατάστροφη των ερυθροκυττάρων και μείωση της διάρκειας παραμονής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία. Ο χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων μειώνεται στις 20 ημέρες. Εμφανίζουν δηλαδή οι ασθενείς αναποτελεσματική ερυθροποίηση και περιφερική αιμόλυση. Η ελάττωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων οδηγεί σε έντονη διέγερση της ερυθροποίησης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη διερεύνηση του μυελού των οστών και την εξωμυελική αιμοποίηση στο ήπαρ και το σπλήνα (Giardina & Forget, 2008).

Κλινική εικόνα και συμπτώματα

Η κλινική έναρξη της νόσου γίνεται στην πρώτη παιδική ηλικία, συνήθως τους πρώτους 6-8 μήνες της ζωής, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχές της ανάπτυξης του σώματος, δυσλειτουργία όλων σχεδόν των οργανικών συστημάτων και εναποθέσεις σιδήρου σε διάφορα όργανα. Αναλυτικότερα:

Αναιμία που εμφανίζεται από τους πρώτους μήνες της ζωής. Οι άρρωστοι έχουν έντονη ωχρότητα με λεμονοειδή απόχρωση.

- Καθυστέρηση της ανάπτυξης του παιδιού που γίνεται αισθητή στην ηλικία των 9-10 χρόνων.
- Χολολιθίαση.
- Αύξηση του ουρικού οξέος και πιθανόν αρθρίτιδα.
- Ηπατομεγαλία.
- Αυξημένη προδιάθεση σε λοιμώξεις.
- Προοδευτική διόγκωση του σπλήνα που οδηγεί στον υπερσπληνισμό (αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία), με αποτέλεσμα επιδείνωση της αναιμίας, τάση για αιμορραγία και ευαισθησία στις λοιμώξεις.
- Απουσία ή καθυστέρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλλου (π.χ. έμμηνος ρύση).
- Σακχαρώδη διαβήτη.

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ο κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας για την δημιουργία της καρδιακής ανεπάρκειας, είναι η χρόνια αναιμία που αντιμετωπίζεται με συχνές μεταγγίσεις αίματος με αποτέλεσμα εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο.
- Τυπικό μογγολοειδές προσωπείο. Η παραμόρφωση αυτή της κεφαλής του παιδιού οφείλεται στην αύξηση του εύρους της διπλής εξαιτίας της έντονης δραστηριότητας του μυελού. Χαρακτηριστική είναι η εμφάνιση του προσώπου. Τα μήλα των παρειών προέχουν, η σχισμή των βλεφάρων είναι λοξή, υπάρχει καθίζηση της βάσης της μύτης (Giardina & Forget, 2008).

Μεταγγίσεις και υπερφόρτωση σιδήρου

Έχει αποδειχθεί πως οι συχνές ή περιοδικές μεταγγίσεις αίματος (κάθε δύο με τέσσερις εβδομάδες) βελτιώνουν την ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο επιβίωσης των ατόμων με θαλασσαιμία και είναι η συνηθέστερη θεραπεία που χορηγείται σε πάσχοντες από τη βαριά μορφή της νόσου. Οι μεταγγίσεις αίματος αυξάνουν επίσης τον αριθμό των φυσιολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων στον οργανισμό, γεγονός που αυξάνει, κατ' επέκταση, και την παροχή οξυγόνου. Παρά το ότι οι μεταγγίσεις ωφελούν τα άτομα με θαλασσαιμία, πολλοί ασθενείς αγνοούν τον κίνδυνο υπερφόρτωσης σιδήρου που σχετίζεται με τις συχνές ή περιοδικές μεταγγίσεις αίματος. Η υπερφόρτωση σιδήρου, ή αιμοσιδήρωση, είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία μπορεί να αναπτυχθεί μετά από 10 μόλις μεταγγίσεις αίματος ή 20 μονάδες αίματος. Χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση περίσσειας σιδήρου στους ιστούς και μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες στο ήπαρ, την καρδιά και στους ενδοκρινείς αδένες. Ο οργανισμός δεν διαθέτει έναν εγγενή μηχανισμό απομάκρυνσης της περίσσειας σιδήρου. Οι ασθενείς με αιμοσιδήρωση χρειάζονται θεραπεία για την απομάκρυνση του σιδήρου με χημικούς παράγοντες. Ένας από τους κινδύνους της αιμοσιδήρωσης είναι πως σπάνια προκαλεί ορατά συμπτώματα μέχρι να συμβεί κάποια σοβαρή βλάβη σε όργανο. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς που λαμβάνουν μεταγγίσεις θα πρέπει να υποβάλλονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα σε εξετάσεις (Lucarelli , Galimberti, Polchi, 1993)

Εξετάσεις και προσυμπτωματικός έλεγχος για αιμοσιδήρωση

Οι συνήθεις εξετάσεις για την αιμοσιδήρωση σε ασθενείς που κάνουν μεταγγίσεις είναι οι εξής:

- Φερριτίνη ορού.
- Συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC)

Προσυμπτωματικός έλεγχος μέσω μαγνητικής τομογραφίας (MRI) (Lucarelli , Galimberti, Polchi, 1993)

Φερριτίνη ορού

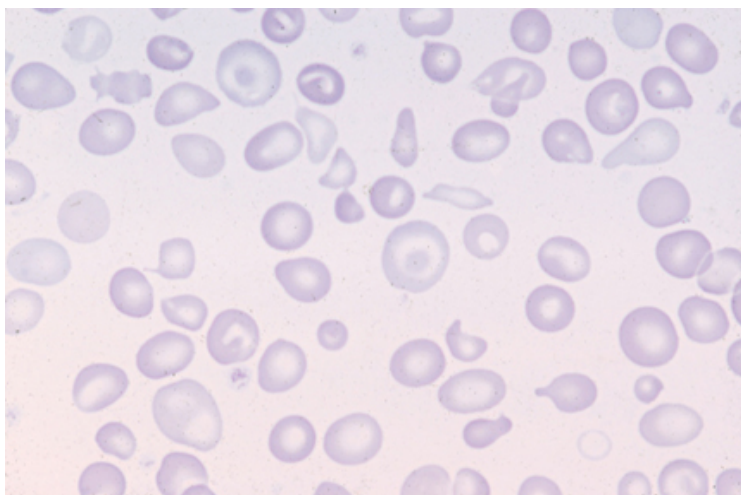
Οι ασθενείς με διάγνωση αιμοσιδήρωσης πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον ανά τρίμηνο, μέσω μέτρησης της φερριτίνης ορού, μιας καθιερωμένης εξέτασης για την αιμοσιδήρωση. Όταν τα επίπεδα φερριτίνης στον ορό φτάνουν στα 1.000 ng/ml, συνιστάται να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας.

- Επίπεδα μεγαλύτερα από 2500 ng/ml σχετίζονται με σημαντικό κίνδυνο καρδιακής νόσου και θανάτου.
- Επίπεδα ίσα ή μεγαλύτερα από 1000 ng/ml σχετίζονται ενδεχομένως με βλάβες οργάνων (Lucarelli , Galimberti, Polchi, 1993)

Εργαστηριακά ευρήματα

Γενική αίματος

Η αιμοσφαιρίνη κυμαίνεται στα 4-8 gr/dL. Η αναιμία είναι υπόχρωμη μικροκυτταρική με χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων την ανισοποικιοκυττάρωση, στοχοκυττάρωση, βασεόφιλο στίξη και εμφάνιση έγκλειστων σωματίων από την καθίζηση ελεύθερων α-αλυσίδων αιμοσφαιρίνης μέσα στο ερυθροκύτταρο. Τα δικτυοερυθροκύτταρα είναι αυξημένα και πολύ συχνά παρατηρούνται ερυθροβλάστες στο περιφερικό αίμα. Η ωσμωτική αντίσταση των ερυθρών σε υπότονα διαλύματα NaCl είναι αυξημένη. Ο αριθμός, ο τύπος των λευκών αιμοσφαιρίων και τα αιμοπετάλια κυμαίνονται μέσα σε φυσιολογικά επίπεδα (εικ.6) (Giardina & Forget, 2008).



Εικόνα 6. Μεσογειακή αναιμία εικόνα μεσογειακής αναιμίας όπου βλέπουμε μικροκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, στοχοκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη και ερυθροκυτταρικά έγκλειστα.

(Ανατύπωση

<http://emedicine.medscape.com/article/958850-workup>).

Βιοχημικές εξετάσεις

Ο σίδηρός του ορού είναι φυσιολογικός ή αυξημένος. Η φερριτίνη του ορού είναι επίσης αυξημένη και ο κορεσμός της σιδηροφιλίνης σχεδόν πλήρης. Η χολερυθρίνη βρίσκεται πάνω από τις φυσιολογικές τιμές (Giardina & Forget, 2008).

Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης ατόμου που πάσχει από μεσογειακή αναιμία γίνεται μέσω της ηλεκτροφόρησης της αιμοσφαιρίνης. Όπου υπάρχει αύξηση της αιμοσφαιρίνης HbA₂ 4-6% η οποία επιβεβαιώνει την διάγνωση. Επίσης παρατηρείται αύξηση και της HbF αλλά δεν αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό στοιχείο διότι παρατηρείται αυξημένη και σε όλες τις θαλασσαιμίες, στις οποίες δεν επηρεάζεται η παραγωγή των α και γ αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης (Giardina & Forget, 2008).

B2.2.3 Κληρονομική Σφαιροκυττάρωση

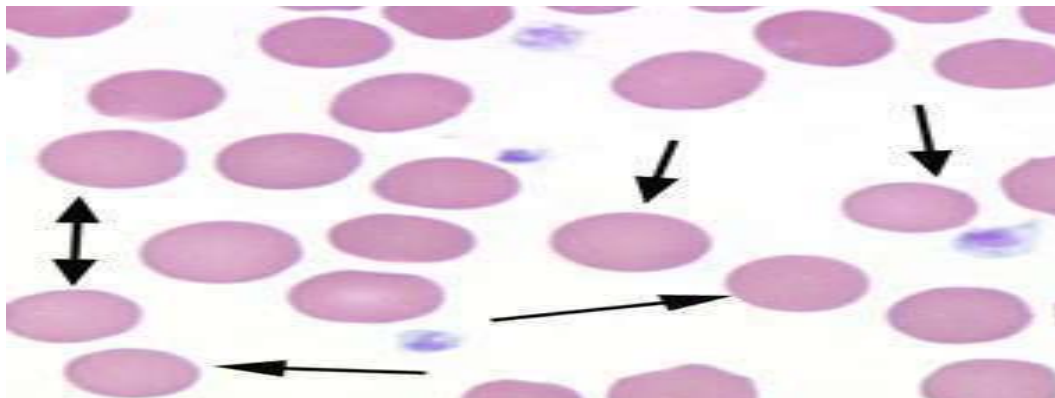
Είναι συγγενής διαταραχή ήπιας ή μέτριας βαρύτητας που χαρακτηρίζεται από σφαιροκυττάρωση στα επιχρίσματα του περιφερικού αίματος, αυξημένη ωσμωτική ευθραυστότητα και κληρονομικότητα κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Ο μηχανισμός της αιμόλυσης είναι ερυθροκυτταρικός και οφείλεται σε διαταραχή της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων, που εμφανίζει αυξημένη ευθραυστότητα και διαβατότητα, με συνέπεια αυξημένη είσοδο νατρίου και ύδατος. Αυτό έχει ως συνέπεια το σφαιρικό σχήμα των ερυθροκυττάρων (σφαιροκύτταρα), που είναι άκαμπτα και εύθραυστα και έτσι παγιδεύονται και καταστρέφονται στα τριχοειδή του σπλήνα. Το χαρακτηριστικό αιματολογικό εύρημα είναι τα σφαιροκύτταρα, τα οποία είναι μικρά στρογγυλά κύτταρα, χωρίς ωχρή περιοχή στο κέντρο, φυσιολογικού ή μικρότερου όγκου (μικροσφαιρόκυτταρα) (εικ.7).

Η διαταραχή της μεμβράνης αφορά:

1. Τον σκελετό της μεμβράνης. Οφείλεται σε μεμονωμένη μερική έλλειψη της σπεκτρίνης κυρίως ή συνδυασμένη ανεπάρκεια σπεκτρίνης και αγκυρίνης ή ανεπάρκεια της πρωτεΐνης 4.1.
2. Τις ιδιότητες της μεμβράνης (απώλεια της μεμβράνης, διαταραχή λιπιδίων, διαταραχή Ca⁺⁺).
3. Τον κυτταρικό μεταβολισμό. Παρατηρείται αύξηση της διαβατότητας του Na⁺, αυξημένη διακίνηση ATP για την διατήρηση σταθερής της αντλίας νατρίου, αυξημένη γλυκόλυση για την παραγωγή ATP με κατανάλωση της γλυκόζης (Χαραλαμπίδου- Βρανίτσα 2000, σελ. 1123).

Το κύριο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση της κληρονομικής σφαιτοκυττάρωσης είναι το ANK1. Το γονίδιο αυτό παρέχει τις οδηγίες για την παραγωγή της πρωτεΐνης ankyrin-1. Αυτή η πρωτεΐνη βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη όπου ενώνεται με τις υπόλοιπες πρωτεΐνες για την διατήρηση της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης. Έχουν αναφερθεί τουλάχιστον 55 μεταλλαγές στο γονίδιο ANK1 που προκαλούν

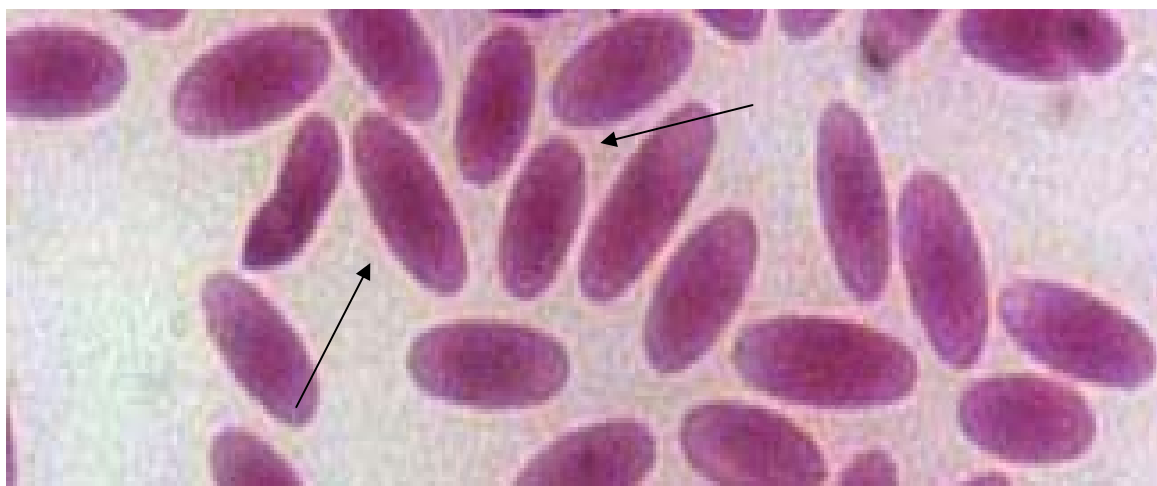
κληρονομική σφαιροκυττάρωση. Τα άτομα που πάσχουν από κληρονομική σφαιροκυττάρωση εμφανίζουν αιμολυτική αναιμία η οποία μπορεί να είναι ήπια έως αρκετά σοβαρή. Οι ασθενείς με ήπια αναιμία συνήθως δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Τα σημεία και τα συμπτώματα της μέτριας κληρονομικής σφαιροκυττάρωσης εμφανίζονται κατά την παιδική ηλικία και μπορεί να είναι ίκτερος, σπληνομεγαλία και χολιθίαση. Οι ασθενείς με σοβαρή αναιμία έχουν όλα τα συμπτώματα της μέτριας αναιμίας αλλά πρέπει να υποβάλλονται σε συχνές μετάγγισης αίματος για την ανασυγκρότηση των ερυθροκυττάρων τους (Mullier, 2010).



Εικόνα 7. Κληρονομική σφαιροκυττάρωση όπου τα βελάκια δείχνουν σφαιροκύτταρα. (Ανατύπωση από <http://www.wiwe.net/irene/lab/chemheme/heme/microscope/spherocyte.html>).

B2.2.4 Κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση

Η κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία στο αίμα μεγάλου αριθμού ελλειπτοκυττάρων (50-90%) (εικ.8). Μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και η συχνότητά της στο γενικό πληθυσμό είναι 1/25000. Είναι νόσος άγνωστης αιτιολογίας και αποδίδεται σε βλάβη στις διασυνδέσεις της σπεκτρίνης με άλλες πρωτεΐνες της μεμβράνης των ερυθρών. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι ασθενείς είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων και η νόσος ανακαλύπτεται τυχαία. Σε ένα μικρότερο ποσοστό εκδηλώνεται ως χρόνια αιμολυτική αναιμία με ίκτερο, διόγκωση του σπλήνα και οστικές αλλοιώσεις. Στο περιφερικό αίμα βρίσκονται ελλειπτοκύτταρα (40%), ποικιλοκύτταρα, μικροκύτταρα και σφαιροκύτταρα. Τα ΔΕΚ είναι αυξημένα, ο μυελός των οστών εμφανίζει υπερπλασία της ερυθράς σειράς και η ωσμωτική αντίσταση των ερυθρών είναι φυσιολογική ή αυξημένη. Ελλειπτοκύτταρα μπορεί να βρεθούν φυσιολογικά 15, ενώ στην μεγαλοβλαστική και στην υπόχρωμη αναιμία είναι <35% (Γομπάκης 2000, σελ.416). Άλλες καταστάσεις στις οποίες παρατηρούνται ελλειπτοκύτταρα είναι η σιδηροπενική αναιμία, η μεγαλοβλαστική αναιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (Μελέτης 2000, σελ.35).



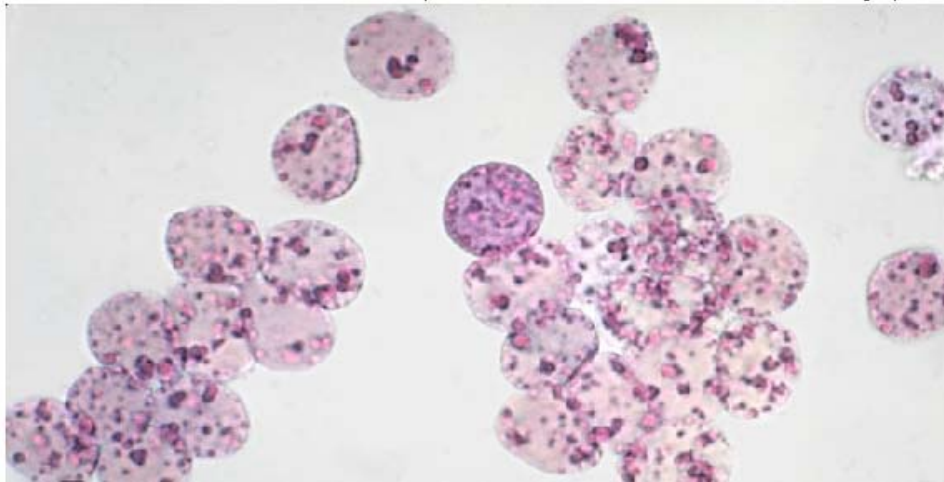
Εικόνα 8. Κληρονομική Ελλειπτοκυττάρωση όπου η εικόνα δείχνει ελλειπτοκύτταρα. (Ανατύπωση από [http://en.wikipedia.org/wiki/File: Elliptocytosis.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Elliptocytosis.jpg)).

B2.2.5 Ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της Γλύκοζο-6-φωσφορικής δεϋδρογονάσης (G-6PD)

Η ανεπάρκεια της G-6PD είναι η συχνότερη ενζυμοπάθεια αφού περίπου 3% του πληθυσμού της γης παρουσιάζει έλλειψη του ένζυμου. Συχνότερα προσβάλλονται οι μαύροι, οι λαοί γύρων από τη Μεσόγειο θάλασσα και η κίτρινη φυλή. Η μεγάλη εξάπλωση των παθολογικών γονιδίων της G-6PD σε ορισμένες περιοχές της γης οφείλεται μάλλον στην αύξηση της αντίστασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην ελονοσία που ενδημούσε σ' αυτές τις περιοχές.

Παθογένεια

Η G-6PD παίζει βασικό ρόλο στην προστασία της αιμοσφαιρίνης από την οξειδωση. Αυτό επιτυγχάνεται με αναγωγή του γλουταθείου (GSSG) από το NADPH (νικονινάμινο- αδένινο διουκλεοτίδιο) που παράγεται από το NADP με τη δράση της G-6PD πάνω στη φωσφορική 6-γλυκόζη. Το γλουταθείο προστατεύει τα ερυθροκύτταρα από την οξειδωση έτσι ώστε όταν υπάρχει ανεπάρκεια του ενζύμου ελαττώνεται το αναχθέν γλουταθείο (αντιοξειδωτικός παράγοντας) μέσα στα ερυθρά. Έτσι διάφορα φάρμακα (όπως οι σουλφαμίδες, τα νιτροφουράνια, τα ανθελονοσιακά, οι σουλφόνες, η βιταμίνη K, η χλωραμφενικόλη κ.α.), ουσίες (κουκιά) καθώς και λοιμώξεις, που έχουν οξειδωτική δράση στην αιμοσφαιρίνη και προκαλούν αιμόλυση (Γομπάκης 2000, σελ.418εξ.). Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες της οξειδωμένης αιμοσφαιρίνης (μεθαιμοσφαιρίνης) υπό τις συνθήκες αυτές μετουσιώνονται και καθιζάνουν υπό μορφή σωματιδίων Heinz (εικ.9). Τα σωματίδια Heinz προσκολλώνται στο εσωτερικό της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης που γίνεται δύσκαμπτη και εύθραστη, προκαλώντας έτσι λύση του ερυθροκυττάρου, κυρίως στον σπλήνα (Χαραλαμπίδου-Βρανίτσα 2000, σελ. 1123).



Εικόνα 9. Τα χαρακτηριστικά σωματίδια Heinz που εμφανίζονται στην ανεπάρκεια της G-6PD
(Ανατύπωση <http://www.med.unc.edu/medicine/web/Smearreview/sld024.htm>, ανάκτηση στις 5 Οκτωβρίου 2011)

B3. Επίκτητη αιμολυτική αναιμία

Οι αιμολυτικές αναιμίες, εκτός από τις κληρονομικές διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ανωμαλίες μεμβράνης, ανεπάρκεια μεταβολισμού του γλουταθείου, διαταραχές κατασκευής της σφαιρίνης της αιμοσφαιρίνης), μπορεί να οφείλονται και σε μη κληρονομικά (δηλ. επίκτητα) αίτια, που μπορεί να αφορούν είτε τα ίδια τα ερυθροκύτταρα (για παράδειγμα η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία) καθώς και εξωερυθροκυτταρικές διαταραχές (όπως η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία) (Μελέτης 2000, σελ171).

B3.1 Τύποι επίκτητης αιμολυτικής αναιμίας

B3.1.1 Αιμολυτική αναιμία του ανοσοποιητικού

Το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού καταστρέφει τα ερυθρά αιμοσφαίρια του σώματος. Υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι αιμολυτικής αναιμίας του ανοσοποιητικού: η αυτοάνοση, η αιμολυτική αναιμία λόγω ασύμβατης μετάγγισης και η φαρμακευτικής αιτιολογίας.

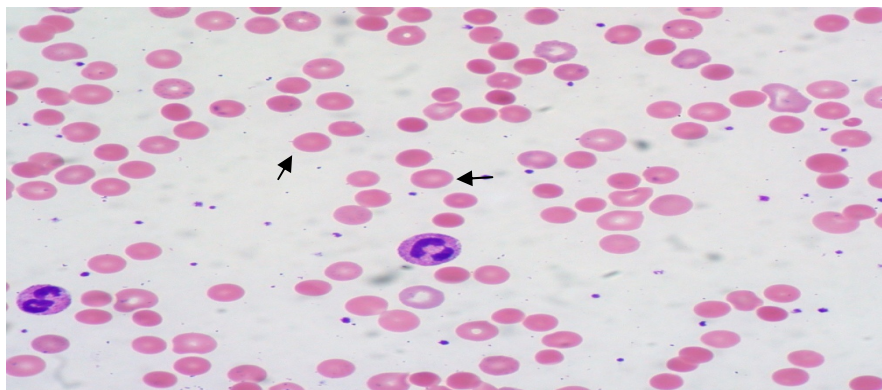
B3.1.2 Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.

Στην αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, το ανοσοποιητικό σύστημα του ατόμου παράγει λανθασμένα αντισώματα που κατευθύνονται κατά των ίδιων των ερυθρών αιμοσφαιρίων του. Το ήμισυ του συνόλου των περιπτώσεων αιμολυτικής αναιμίας είναι αυτοάνοση. Η αιτία αυτής της αναιμίας είναι άγνωστη (εικ.10).

Ορισμένες ασθένειες ή λοιμώξεις μπορεί να κάνουν πιο πιθανή την ανάπτυξη της αναιμίας. Αυτές μπορεί να είναι οι χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, το λέμφωμα μη-Hodgkin, ο Ιός Epstein-Barr (λοιμώδη μονοπυρήνωση), ο Κυτταρομεγαλοϊός (ένας ιός που

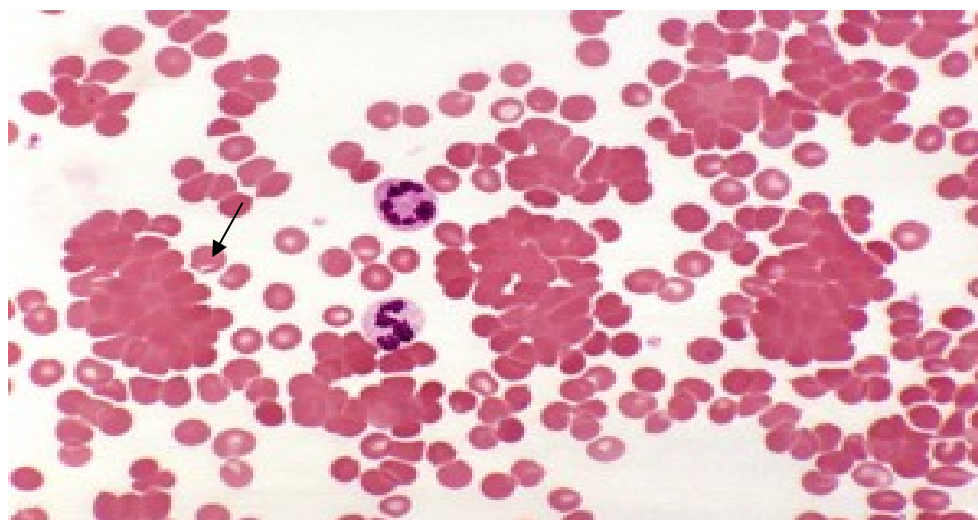
μολύνει τα κύτταρα), πνευμονία οφειλόμενη στο μυκόπλασμα (από λοίμωξη του αναπνευστικού), Ηπατίτιδα C και HIV (ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας).

Σε ορισμένους τύπους αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας τα αντισώματα που παράγονται από τον οργανισμό ονομάζονται θερμά αντισώματα. Αυτό σημαίνει ότι είναι ενεργά σε θερμοκρασίες όπως η θερμοκρασία του σώματος (Bridges & Pearson 2007).



Εικόνα 10. Θερμού τύπου αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία όπου παρατηρούνται πολλά σφαιροκύτταρα. (Ανατύπωση <http://www.flickr.com/photos/euthman/2989437967/sizes/o/in/photostream/>).

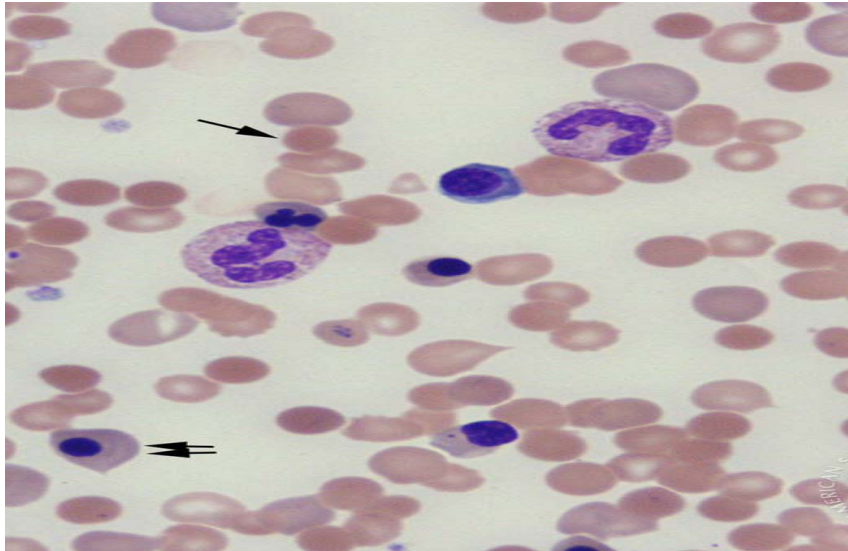
Σε άλλους τύπους της αναιμίας το σώμα παράγει ψυχρά αντισώματα, που ενεργοποιούνται όταν εκτίθενται ο οργανισμός σε ψυχρότερες θερμοκρασίες (εικ.11) (Bridges & Pearson 2007).



Εικόνα 11. Ψυχρή αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία στην εικόνα βλέπουμε συσσωματώματα ερυθροκυττάρων και σφαιροκύτταρα. (Ανατύπωση http://www.pathologystudent.com/?attachment_id=1048).

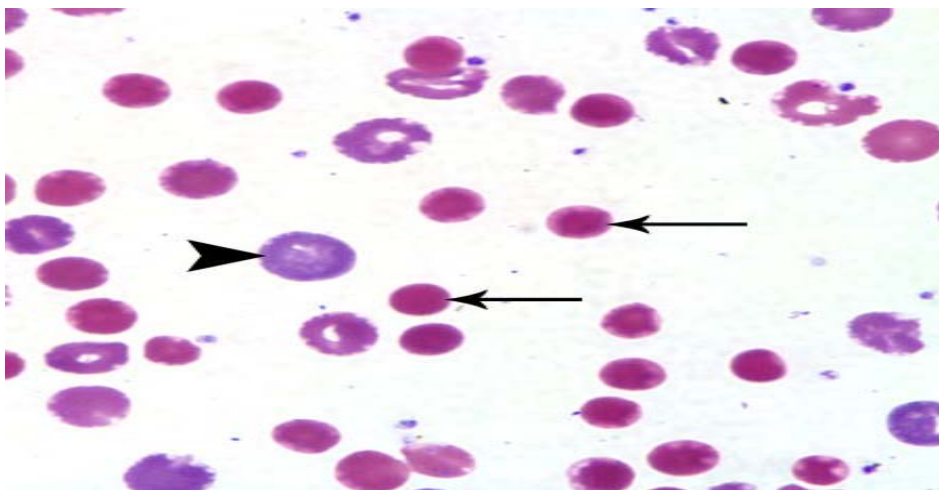
B3.1.3 Αιμολυτική αναιμία λόγω ασύμβατης μετάγγισης

Σε αυτού του τύπου την αναιμία τα αντισώματα που παράγονται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια σε περίπτωση ασύμβατης μετάγγισης είναι διαφορετικά από τα αντισώματα που έχει φυσιολογικά ο δέκτης. Το ανοσοποιητικό σύστημα του δέκτη μπορεί να αναγνωρίσει τα ξένα αντιγόνα και επιτίθεται σε αυτά (εικ.12) (Bridges & Pearson 2007).



Εικόνα 12 .Αιμόλυση λόγω ασύμβατης μετάγγισης το μονό βέλος δείχνει σφαιροκύτταρα και το διπλό εμπύρηνια ερυθροκύτταρα. (Ανατύπωση <http://imagebank.hematology.org/AssetDetail.aspx?AssetID=3951&AssetType=Asset>).

Αντισώματα μπορούν επίσης να αναπτυχθούν και κατά την διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η μητέρα είναι Rh-αρνητική και το μωρό είναι Rh-θετικό, η μητέρα μπορεί να παράγει αντισώματα ενάντια στον τύπο του αίματος του μωρού (εικ.13). Εάν μια μητέρα αναπτύσσει αντι-Rh αντισώματα αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα αντισώματα να μπορούν να διαπεράσουν τον πλακούντα κατά τη διάρκεια μιας επόμενης εγκυμοσύνης και να βλάψουν το έμβρυο. Για να αποφευχθεί αυτό, θα πρέπει να χορηγείται anti-D σφαιρίνη (άνοση σφαιρίνη αντι- Rhesus D) σε κάθε Rhesus αρνητική μητέρα που γεννά Rhesus θετικό παιδί ή μετά από κάθε περίπτωση που η γυναίκα μπορεί να ευαισθητοποιηθεί (εκτρώσεις, αποβολές, ή μετάγγιση με αίμα Rhesus θετικό (Μελέτης 2000, σελ. 232).



Εικόνα 13. Αιμολυτική αναμία λόγω ανάπτυξης αυτοαντισωμάτων το μικρό βέλος δείχνει δικτυοερερυθροκύτταρα και το μακρύ βέλος δείχνει σφαιροκύτταρα.

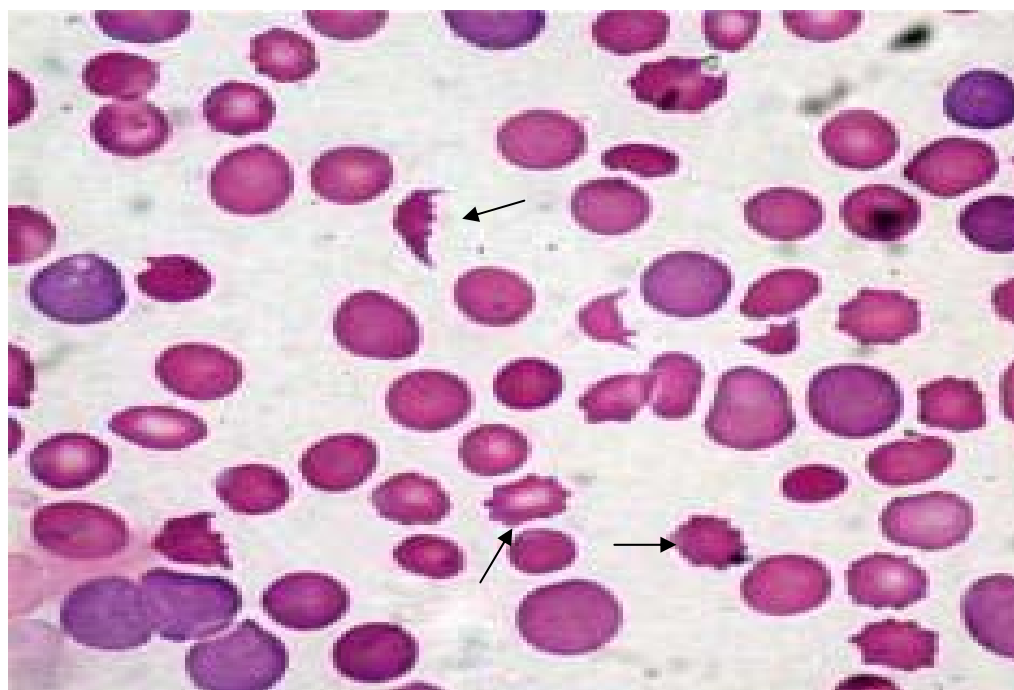
(Ανατύπωση από http://www.pathpedia.com/Education/eAtlas/Histopathology/Blood_cells/Anemia - Immune_hemolytic.aspx).

B.3.1.4 Αιμολυτική αναιμία λόγω μηχανικών αιτίων

Βλάβες στις μεμβράνες των κυττάρων του αίματος μπορεί να προκληθούν από μικροαγγειοπαθητική αλλαγή στα αιμοφόρα αγγεία. Αυτό μπορεί να συμβεί σε μια τεχνητή βαλβίδα της καρδιάς ή σε άλλη συσκευή που χρησιμοποιείται στα αιμοφόρα αγγεία και μπορεί να βλάψει την μεμβράνη των κυττάρων του αίματος. Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί σε μια μηχανή καρδιοπνευμονική παράκαμψη κατά την επέμβαση ανοικτής καρδιάς. Ακόμα μπορεί να συμβεί σε περίπτωση αυξημένης αρτηριακής πίεσης (Bridges & Pearson, 2007).

B3.1.5 Αιμολυτική αναιμία οφειλόμενη σε φάρμακα

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αιμολυτική αναιμία. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να είναι υψηλές δόσεις πενικιλίνης και συναφών ναρκωτικών, κινίνη και άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της ελονοσίας, αντιφλεγμονώδη φάρμακα, και λεβοντόπα, ένα αντιπαρκινσονικό φάρμακο (εικ.14) (Bridges & Pearson, 2007).

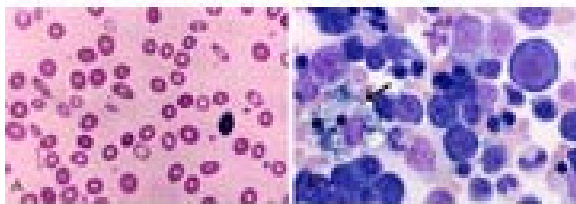


Εικόνα 14. Φαρμακευτική αιμολυτική αναιμία.

(Ανατύπωση <http://www.health-writings.com/category/0/1/664/>).

B.3.1.6 Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαινουρία

Η Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαινουρία (ΝΠΑ) αποτελεί μια σπάνια επίκτητη γενετική διαταραχή των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων κατά την οποία τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν ανώμαλη μορφή λόγω της έλλειψης ορισμένων πρωτεϊνών. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του X-φυλοσύνδετου γονιδίου PIG-a. Κλινικά χαρακτηρίζεται από φλεβικές θρομβώσεις στο ήπαρ, χρόνια αιμολυτική αναιμία με οξέα επεισόδια, νυκτερινή αιμοσφαινουρία και μυελική απλασία. (εικ.15) (Bridges & Pearson, 2007).



Εικόνα15. Στην πρώτη διαφάνεια (επίχρισμα περιφερικού αίματος), διακρίνουμε ανισοκυττάρωση, ανισοχρωμία, ποικιλοκυττάρωση καθώς και σφαιροκυττάρωση. Στην δεύτερη εικόνα (μυελός των οστών) διακρίνεται αυξημένη ερυθροποίηση (σε κάποιες περιπτώσεις ο μυελός μπορεί να είναι υποπλαστικός). (Ανατύπωση <http://accessmedicine.net/content.aspx? aID=2783831&searchStr=nocturnal%20paroxysmal%20dystonia>, ανάκτηση στις 5 Οκτωβρίου 2011).

B.4ΔΙΑΓΝΩΣΗ

B.4.1 Αριθμός ΔΕΚ

Η πλέον κατάλληλη εργαστηριακή εξέταση για τη διάγνωση μιας αιμολυτικής αναιμίας είναι ο αριθμός των ΔΕΚ, ο οποίος αντανακλά την παραγωγή νέων ερυθρών αιμοσφαιρίων από το μυελό των οστών. Η μέτρηση των ΔΕΚ εκφράζεται ως ένα ποσοστό του ολικού αριθμού των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων και ποικίλει ανάλογα με το βαθμό αναιμίας. Για μεγαλύτερη ακρίβεια θα πρέπει να εκτιμάται η διορθωμένη μέτρηση των ΔΕΚ, η οποία προκύπτει από το τύπο: αριθμός ΔΕΚ x αιμοσφαιρίνη / φυσιολογική αιμοσφαιρίνη ή με πολλαπλασιασμό των μετρημένων %ΔΕΚ επί τον απόλυτο αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι δικτυοερυθροκυττάρωση υπάρχει και στην πρόσφατη ή και συνεχιζόμενη απώλεια αίματος, η οποία συνήθως εμφανίζεται 3-7 ημέρες μετά την έναρξη της αιμορραγία και μετά από χορήγηση σιδήρου σε σιδηροπενική αναιμία ή χορήγηση B12 σε κακοήθη αναιμία .

Αντίθετα, όταν η αιμολυτική αναιμία συνυπάρχει με υποπλαστική κρίση ο αριθμός των ΔΕΚ μπορεί να είναι φυσιολογικός ή ελαττωμένος. Το συνηθέστερο αίτιο υποπλαστικών κρίσεων είναι ο ερυθροκυτταροτρόπος ιός και ο παρβοϊός B19. Ο ιός προκαλεί προσωρινή μυελική καταστολή η οποία έχει μικρή επίδραση σε άτομα με φυσιολογικό χρόνο επιβίωσης των ερυθρών ενώ η επίδρασή της είναι μεγάλη όταν ο χρόνος επιβίωσης των ερυθρών ελαττώνεται λόγω της αιμόλυσης.

Αιμολυτική αναιμία με φυσιολογικό αριθμό ΔΕΚ μπορεί επίσης να υπάρχει σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας (λόγω ελαττωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης), σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέως ή σιδηροπενία (λόγω μείωσης των παραγόντων που απαιτούνται για τη φυσιολογική ερυθροποίηση), σε καταστροφή των κυττάρων της ερυθράς σειράς στο μυελό οφειλόμενη σε ιούς ή φάρμακα (Αθανασίου-Μεταξά, Κουκουργιάννη, Γομπάκης, 2003)

B4.2 Γενική εξέταση αίματος

Η αιμολυτική αναιμία είναι μία νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική αναιμία με φυσιολογικό MCV. Η εξέταση του περιφερικού αίματος συνήθως δείχνει σφαιροκυττάρωση και σπανιότερα ποικιλοκυττάρωση, ανισοκυττάρωση και πολυχρωματοφιλία. Σχιστοκύτταρα, κρानοκύτταρα ερυθρών βρίσκονται σε ειδικές περιπτώσεις, όπως στη μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (Αθανασίου-Μεταξά, Κουκουργιάννη, Γομπάκης, 2003).

Αναλυτικότερα, η μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος μπορεί να έχει ως εξής:

- Σφαιροκυττάρωση (ερυθρά σφαιρικού σχήματος με εξαφάνιση της κεντρικής ωχρής περιοχής και συχνά μικρότερου μεγέθους από τα φυσιολογικά) παρατηρείται στην κληρονομική σφαιροκυττάρωση (ομοιόμορφος πληθυσμός), στην Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία ΑΑΑ, ενώ μικρό ποσοστό μπορεί να εμφανίζεται σε όλες τις αιμολυτικές αναιμίες καθώς και μετά από μετάγγιση συντηρημένου αίματος.
- Ελλειπτοκυττάρωση (ερυθρά ελλειπτοειδούς σχήματος) παρατηρείται στην κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση, αλλά και στη σιδηροπενική και μεγαλοβλαστική αναιμία.
- Ποικιλοκυττάρωση (παθολογική διακύμανση του σχήματος των ερυθροκυττάρων) παρατηρείται εκτός από τις αιμολυτικές αναιμίες, στη σιδηροπενική, στη μεγαλοβλαστική και σε οποιαδήποτε βαριά αναιμία.
- Στοματοκυττάρωση (σχιζοειδής κεντρική ωχρή περιοχή ερυθρών) εμφανίζεται στην κληρονομική στοματοκυττάρωση και σε άλλες κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες στη δηλητηρίαση με μόλυβδο, στα εγκαύματα, αλλά και σε κακή μονιμοποίηση του επιχρίσματος (artifact).
- Δρεπανοκυττάρωση (ερυθρά με σχήμα δρεπάνου) εμφανίζονται σε δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- Στοχοκυττάρωση (ερυθρά με πυκνή κεντρική περιοχή) παρατηρείται σε αιμοσφαιρινοπάθειες, σε ηπατική νόσο, μετά σπληνεκτομή και σε όλα τα αίτια βαριάς υποχρωμίας.
- Ακανθοκυττάρωση (ερυθρά με επιφάνεια ακανόνιστη με εσοχές και εξοχές) παρατηρείται στην κληρονομική ακανθοκυττάρωση, αλλά και σε ηπατική νόσο με αιμολυτική αναιμία και σπάνια μετά από σπληνεκτομή.
- Εμπύρηνα ερυθρά παρατηρούνται στις αιμολυτικές αναιμίες, αλλά και στις λευχαιμίες, στην εξωμυελική αιμοποίηση, μετά σπληνεκτομή, στην κατάληψη του μυελού από μεταστάσεις κ.α.
- Σωμάτια Heinz (μικρά στρογγυλά έγκλειστα των ερυθρών αιμοσφαιρίων) ανευρίσκονται σε κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες, όπως σε ανεπάρκεια G6PD,

σε δευτερογενείς αιμολυτικές αναιμίες λόγω φαρμάκων, στην αιμοσφαιρινοπάθεια ή και σε ασταθείς αιμοσφαιρίνες (Αθανασίου-Μεταξά, Κουκουργιάννη, Γομπάκης, 2003).

B.4.3 Βιοχημικές και άλλες εξέταση

Στην αιμολυτική αναιμία παρατηρείται επίσης αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης (συνήθως < 6 mg/dl) και της γαλακτικής αφυδρογονάσης των ερυθρών (LDH), ενζύμου που βρίσκεται σε μεγάλα ποσά στα ερυθρά αιμοσφαίρια και απελευθερώνεται μετά την καταστροφή τους.

Η διάγνωση της AAA επιβεβαιώνεται με τον έλεγχο της άμεσης αντίδρασης Coombs, η οποία ανιχνεύει αντισώματα στο συμπλήρωμα της μεμβράνη των ερυθροκυττάρων και είναι θετική. Η έμμεση αντίδραση Coombs, η οποία ανιχνεύει αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα στον ορό, είναι δυνατόν να είναι επίσης θετική.

Υπάρχουν δύο είδη αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων που προκαλούν την AAA, τα IgG, που είναι κυρίως (70%) και τα IgM.

Τα IgG αντισώματα είναι δραστικά στους 37° και ονομάζονται θερμού τύπου. Τα IgM αντισώματα είναι δραστικά σε θερμοκρασία 0-10° και ονομάζονται ψυχρού τύπου. Εξαιρεση αποτελεί η παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία στο ψύχος, όπου υπάρχουν αντισώματα του τύπου IgG. Περίπου 30-40% των ασθενών με AAA έχουν IgG αντισώματα (Αθανασίου-Μεταξά, Κουκουργιάννη, Γομπάκης, 2003).

Η άμεση Coombs με συμπλήρωμα σχετίζεται συνήθως με ψυχρό IgM αντίσωμα, επειδή τα IgM αντισώματα καθλώνουν ενεργά το συμπλήρωμα στα ερυθροκύτταρα

Ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις για τη διαγνωστική προσέγγιση της αιμολυτικής αναιμίας αποτελούν η αιμοσφαιρίνη ορού, η οποία βρίσκεται μειωμένη λόγω κορεσμού της με την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη εξαιτίας της αιμόλυσης. Χαμηλά επίπεδα της αιμοσφαιρίνης βρίσκονται κυρίως στην ενδαγγειακή αιμόλυση, αλλά και στην εξωαγγειακή, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι χρόνια και βαριά με διαφυγή στον ενδαγγειακό χώρο (Αθανασίου-Μεταξά, Κουκουργιάννη, Γομπάκης, 2003). Η αιμοπηξίνη, μια β-σφαιρίνη που συνδέει την αίμη, βρίσκεται συχνά μειωμένη σε ασθενείς με ενδαγγειακή αιμόλυση. Όταν η δεσμευτική ικανότητα της απτοσφαιρίνης και της αιμοπηξίνης κορεστεί, σχηματίζεται η μεθαιμοσφαιρίνη, ενώ παράλληλα η αιμοσφαιρίνη διηθείται από το νεφρικό σπείραμα και αποβάλλεται με συνέπεια την εμφάνιση αιμοσφαιρινουρίας. Η χρόνια μεθαιμοσφαιριναιμία ανιχνεύεται με τη χρώση της αιμοσιδηρίνης στο ίζημα των ούρων. Η αιμοσιδηρίνη των ούρων είναι μια ένδειξη της πρόσφατης (μέχρι 3 μήνες) ενδαγγειακής αιμόλυσης, επειδή απελευθερώνεται αργά με τη φυσιολογική αποβολή των κυττάρων των νεφρικών θηλών.

Αναλυτικότερα στην ενδαγγειακή αιμόλυση, η αναιμία μπορεί να είναι από ήπια έως σοβαρή, η απτοσφαιρίνη του ορού μειώνεται τις πρώτες 6-10 ώρες από την αιμόλυση και

διαρκεί για 2-3 ημέρες, γεγονός που την καθιστά αρκετά αξιόπιστη και ευαίσθητη μέθοδο. Η αιμοσφαιρινουρία εμφανίζεται μέσα σε 1-2 ώρες μετά από σοβαρή αιμόλυση και διαρκεί < 24 ώρες, γι' αυτό και είναι ένα μη αξιόπιστο εργαστηριακό εύρημα. Επιπλέον μπορεί να βρεθεί ψευδώς θετική λόγω μυοσφαιρινουρίας. Η χολερυθρίνη, με φυσιολογική ηπατική λειτουργία αυξάνει 1mg/dl σε 1-6 ώρες και φτάνει στο μέγιστο 3-12 ώρες μετά από αιμόλυση 100 ml αίματος (Πίνακας.2) (Αθανασίου-Μεταξά, Κουκουργιάννη, Γομπάκης, 2003).

ΠΙΝΑΚΑΣ.2. Βιοχημικές διαταραχές στην αιμολυτική αναιμία.

(Ανατύπωση <http://www.paediatrici.gr/data/issue4/athanasiou.pdf>).

	Ήπια ή μέτρια Ενδαγγειακή αιμόλυση	Βαριά Ενδαγγειακή αιμόλυση
Αιμοσφαιρίνη ούρων	(-)	↑
Απτοσφαιρίνη	↓	↓
Μεθαιμοσφαιρίνη	Κφ	↑
Χολερυθρίνη ορού	Κφ	↑
Χολερυθρίνη ούρων	Κφ	↑
Ουροχολινογόνο Κοπράνων	↓	↑
Ουροχολινογόνο ούρων	↑ ή κφ	↑
Αιμοσιδηρίνη ούρων	(-)	(+)

Τέλος η αύξηση του ουροχολινογόνου δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος δείκτης της ενδαγγειακής αιμόλυσης. Στην εξωαγγειακή αιμόλυση η άμεση Coombs είναι θετική, ενώ σε λιγότερο από 4% των περιπτώσεων είναι αρνητική. Η έμμεση Coombs είναι θετική στο 60% των περιπτώσεων και επίσης υπάρχουν τα εργαστηριακά ευρήματα της αιμόλυσης που προαναφέρθηκαν, όπως αύξηση των ΔΕΚ, της έμμεσης χολερυθρίνης και της LDH. Εμφανίζεται ουροχολινογόνο στα ούρα και στα κόπρανα και ελάττωση της απτοσφαιρίνης (Αθανασίου-Μεταξά, Κουκουργιάννη, Γομπάκης, 2003).

Γ.1 ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Ορισμός και αίτια απλαστικής αναιμίας

Η απλαστική αναιμία είναι μια σπάνια, ασθένεια στην οποία ο μυελός των οστών δεν παράγει επαρκή αριθμό αιμοσφαιρίων. Οι άνθρωποι με απλαστική αναιμία έχουν χαμηλά

επίπεδα και στους τρεις τύπους των κυττάρων του αίματος. Στα κριτήρια της σοβαρής απλαστικής αναιμίας περιλαμβάνονται: αριθμός κοκκιοκυττάρων < 500, αριθμός αιμοπεταλίων < 20000 και ΔΕΚ <1% (διορθωμένα για τον αιματοκρίτη). Επιπλέον, για την διάγνωση απαιτείται και οστεομυελική βιοψία, στην οποία πρέπει να υπάρχει ελαττωμένη κυτταροβρίθεια (<50% της φυσιολογικής κυτταροβρίθειας) (Ιωαννίδου- Παπαγιαννάκη Ε., 2000, σελ.1124).

Η απλαστική αναιμία οφείλεται σε ένα πρόβλημα στα κύτταρα του μυελού των οστών που ονομάζονται βλαστικά κύτταρα. Τα βλαστικά κύτταρα είναι τα βασικά κύτταρα από τα οποία αναπτύσσονται οι τρεις τύποι κυττάρων του αίματος. Σε απλαστική αναιμία, υπάρχει καταστροφή των βλαστικών κυττάρων ή αλλαγές στο περιβάλλον του μυελού των οστών, με αποτέλεσμα τα βλαστικά κύτταρα να μην μπορούν να αναπτυχθούν σωστά (Young, 2008).

Οι παράγοντες που προκαλούν απλαστική αναιμία είναι τα εξής:

1. Η έκθεση σε ακτινοβολία.
2. Χημειοθεραπεία.
3. Περιβαλλοντικές τοξίνες.
4. Σε ορισμένα φάρμακα.
5. Σε ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις όπως της ιογενής ηπατίτιδας, HIV και στον Epstein-Barr.
6. Σε αυτοάνοση νόσο, όπου ο οργανισμός επιτίθεται λανθασμένα στα βλαστικά κύτταρα του αίματος (Young & Maciejewski , 2008).

Συμπτώματα απλαστικής αναιμίας

Τα σημεία και τα συμπτώματα είναι τα εξής:

1. Χλωμό δέρμα.
2. Κούραση.
3. Αδυναμία.
4. Ζάλη.
5. Ταχυκαρδία.
6. Καρδιακό φύσημα.
7. Λοιμώξεις (Young&Maciejewski , 2008).

Εργαστηριακά ευρήματα απλαστικής αναιμίας

Γενική εξέταση αίματος

Στην γενική εξέταση αίματος παρατηρείται πολύ χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και κυρίως κοκκιοκυττάρων και

μονοπύρηνων, δικτυοερυθροκυττάρων και χαμηλή τιμή της αιμοσφαιρίνης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Η αναιμία βάση της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων χαρακτηρίζεται ως ορθοκυτταρική ορθρόχρωμη ή ως ήπια μακροκυτταρική. Ο βαθμός της κυτταροπενίας είναι χρήσιμος για την εκτίμηση της σοβαρότητας της απλαστικής αναιμίας (Young & Maciejewski, 2008).

Περιφερικό αίμα - δοκιμές

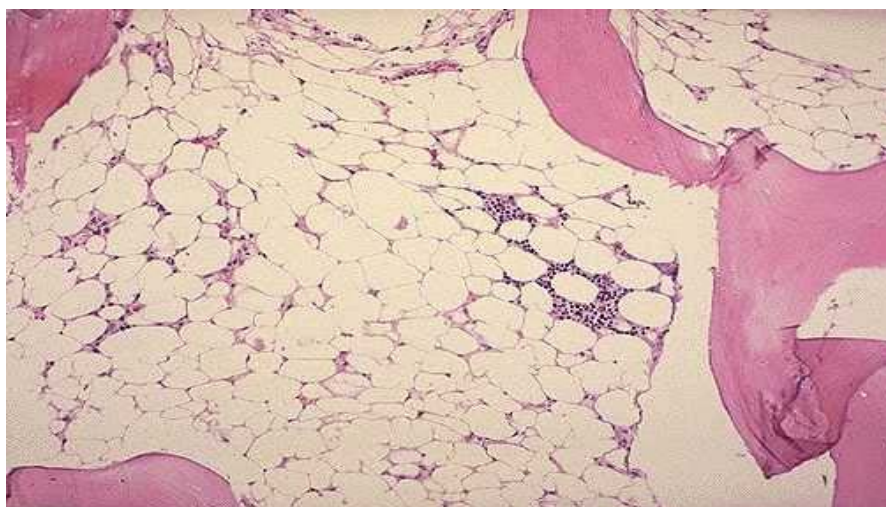
Η ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης και του αίματος μπορεί να δείξει αυξημένα επίπεδα HbF και αντιγόνα τάξης I των ερυθρών αιμοσφαιρίων γεγονός που υποδηλώνει ερυθροποίηση (Young & Maciejewski, 2008).

Βιοχημικές εξετάσεις

Οι βιοχημικές εξετάσεις είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση της αιτίας αλλά και για τη διαφορική διάγνωση. Οι εξετάσεις που γίνονται είναι η Coombs, η ανάλυση της λειτουργίας των νεφρών και η μέτρηση των επιπέδων των τρανσαμινάσεων, της χολερυθρίνης και της LDH (Young & Maciejewski, 2008).

Βιοψία του μυελού των οστών

Κατά τη διάρκεια της βιοψίας του μυελού των οστών, λαμβάνεται ένα μικρό δείγμα με οσφυϊκή παρακέντηση και στην συνέχεια το δείγμα μικροσκοπείται. Στην απλαστική αναιμία υπάρχει πλήρης απουσία των αιμοποιητικών κυττάρων. Η βιοψία του μυελού των οστών βοηθάει και στο διαχωρισμό της απλαστικής αναιμίας από άλλα σύνδρομα του μυελού των οστών όπως την μυελοδυσπλαστική διαταραχή και τις λευχαιμίες (εικ.16) (Young & Maciejewski, 2008).



Εικόνα. 16 Μυελός των οστών εικόνα του μυελού των οστών σε απλαστική αναιμία. Εντός του μυελού των οστών παρατηρούνται μόνο λιποκύτταρα.

(Ανατύπωση <http://www.aamds glossary.co.uk/glossary/a> ανάκτηση στις 5 Οκτωβρίου).

Ορολογικός έλεγχος

Στον ορολογικό έλεγχο γίνεται έλεγχος για την ηπατίτιδα, για τον EBV (ιός Epstein Barr), CMV (μεγαλοκυτταροϊός) και για τον ιό HIV (ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) (Young & Maciejewski, 2008). Οι ιοί αυτοί ανήκουν στα αίτια της απλαστικής αναιμίας.

Γ.2 ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η Μεγαλοβλαστική αναιμία είναι μια διαταραχή του αίματος στην οποία υπάρχει μεγάλη αύξηση του μεγέθους των ερυθροκυττάρων που οφείλεται σε διαταραχή της βιοσύνθεσης του DNA. Η Μεγαλοβλαστική αναιμία προκαλείται συνήθως από ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B12 (Antony, 2008).

Άλλες αιτίες εμφάνισης της αναιμίας είναι :

- Η κατάχρηση οινόπνευματος.
- Ορισμένες κληρονομικές διαταραχές.
- Φάρμακα που επηρεάζουν το DNA.
- Λευχαιμία.
- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.
- Μυελοϊνωση (Antony, 2008).

Μεγαλοβλαστική αναιμία οφειλόμενη σε έλλειψη βιταμίνης B12

Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 μπορεί να προκληθεί από βλάβη του στομαχιού ή της εντερικής απορρόφησης, από ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη και σε εκ γενετής σφάλματα του μεταβολισμού (Antony, 2008). Τα άτομα με ήπια αναιμία μπορεί να μην έχουν κανένα σύμπτωμα, ή τα συμπτώματα να είναι πολύ ήπια. Τα τυπικά συμπτώματα της μεγαλοβλαστικής αναιμίας που προκαλείται από έλλειψη βιταμίνης B12 είναι :

- Διάρροια ή δυσκοιλιότητα.
- Κόπωση, έλλειψη ενέργειας ή ζάλη.
- Απώλεια όρεξης.
- Χλωμό δέρμα.
- Προβλήματα συγκέντρωσης.
- Δύσπνοια, ως επί το πλείστον κατά τη διάρκεια της άσκησης.
- Κόκκινη γλώσσα και αιμορραγία των ούλων (Antony, 2008).

Μεγαλοβλαστική αναιμία οφειλόμενη σε έλλειψη φυλλικού οξέος

Το φυλλικό οξύ είναι απαραίτητο για τον σχηματισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και για την ανάπτυξη τους. Το φυλλικό οξύ υπάρχει στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και στο

συκώτι. Επειδή όμως το φυλλικό οξύ δεν αποθηκεύεται στο σώμα σε μεγάλες ποσότητες, θα πρέπει να υπάρχει μια συνεχής παροχή της βιταμίνης μέσω της διατροφής για τη διατήρηση της σε φυσιολογικά επίπεδα.

Η έλλειψη φυλλικού οξέος μπορεί να οφείλεται σε διατροφική ανεπάρκεια, σε μη σωστή απορρόφηση ή σε αυξημένες απαιτήσεις για φυλλικό οξύ (Antony, 2008).

Αιτίες της αναιμίας που προκαλείται από έλλειψη φυλλικού οξέος είναι:

- Ορισμένα φάρμακα.
- Ο χρόνιος αλκοολισμός.
- Η νόσος του Crohn. Η νόσος του Crohn είναι μία πάθηση στην οποία το τοίχωμα ενός ή περισσότερων τμημάτων του πεπτικού συστήματος πρήζεται, ερεθίζεται και φουσκώνει. Αυτό το πρήξιμο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα και την στένωση του πεπτικού σωλήνα σε αυτό το σημείο (Antony, 2008).
- Κοιλιοκάκη. Η κοιλιοκάκη είναι η δυσανεξία (κάτι που ο οργανισμός δεν ανέχεται) στη γλουτένη, πρωτεΐνη που υπάρχει στο σιτάρι, το κριθάρι, τη βρώμη και τη σίκαλη. Η αντίδραση του οργανισμού είναι η παραγωγή αντιγλιαδινικών αντισωμάτων, κάτι που έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή του εσωτερικού τοιχώματος του λεπτού εντέρου. Πρόκειται για κληρονομική πάθηση και επειδή η βλάβη προκαλείται από το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, θεωρείται αυτοάνοσο νόσημα.
- Κακή διατροφική πρόσληψη φυλλικού οξέος (Antony, 2008).

Τα συμπτώματα της αναιμίας είναι:

- Κούραση.
- Πονοκέφαλος.
- Χλομάδα.
- Πόνος στο στόμα και τη γλώσσα (Antony, 2008).

Εργαστηριακά ευρήματα μεγαλοβλαστικής αναιμίας

Γενική εξέταση αίματος

Η μεγαλοβλαστική αναιμία χαρακτηρίζεται ως μακροκυτταρική αναιμία με μεγάλη αύξηση του MCV που κυμαίνεται από 100 έως 150fl. Ακόμα μέσω της γενικής εξέτασης αίματος βλέπουμε θρομβοπένια και μείωση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων.

Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος ανευρίσκονται μακροκυτταρικά ωοειδή ερυθροκύτταρα με πυρηνικά υπολείμματα που είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της μεγαλοβλαστικής αναιμίας (εικ.17) (Kaferie & Strzoda, 2009).

Βιοχημικές εξετάσεις

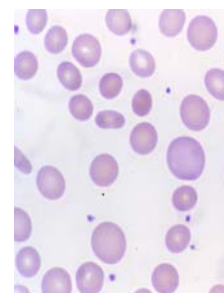
Οι βιοχημικές εξετάσεις που γίνονται ώστε να διαγνωστεί η μεγαλοβλαστική αναιμία είναι η LDH, η έμμεση χολερυθρίνη, ο σίδηρος και η φερριτίνη. Αυξημένες τιμές LDH και

έμμεσης χολερυθρίνης και σε συνδυασμό με τον μειωμένο αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων δείχνουν μη αποτελεσματική αιμοποίηση η οποία δείχνει ενδομυελική αιμόλυση (Antony, 2008). Ο θάνατος των εμπύρηνων ερυθρών (ερυθροβλαστών) στο μυελό (θάνατος εν των γεννάσθαι) συμβάλει στις αυξημένες τιμές έμμεσης χολερυθρίνης, και στην αυξημένη LDH (Κλωνιζάκης 2000β, σελ.1109)

Εξέταση επιπέδων κοβαλαμίνης (B12) και φυλλικού οξέος

Η πιο σημαντική μέθοδος για την μέτρηση της κοβαλαμίνης (η B12 ονομάζεται έτσι επειδή το κοβάλτιο αποτελεί το κεντρικό άτομο της δομής της) είναι η μέτρηση των επιπέδων της στον ορό του ασθενή. Τα επίπεδα της κοβαλαμίνης σε ασθενής με μεγαλοβλαστική αναιμία είναι πολύ χαμηλά. Άλλη μια δοκιμασία είναι η μέθοδος Schilling η οποία είναι μια ραδιομετρική δοκιμασία απορρόφησης της κοβαλαμίνης. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την μέτρηση του φυλλικού οξέος είναι η μέτρηση των επιπέδων του φυλλικού οξέος στα ερυθροκύτταρα του ορού του ασθενή. Χαμηλές τιμές φυλλικού οξέος στα ερυθροκύτταρα συνεπάγεται ανεπάρκεια φυλλικού οξέος (Antony, 2008).

Εικόνα 17. Μεγαλοβλαστική αναιμία στην εικόνα βλέπουμε μεγάλα ερυθροκύτταρα που είναι χαρακτηριστικά της μεγαλοβλαστικής αναιμίας. (Ανατύπωση από <http://www.meddean.luc.edu/lumen/meded/mech/cases/case7/macrocytic1a.jpg>)



Βιοψία του μυελού των οστών

Η βιοψία του μυελού των οστών είναι χρήσιμη για την για την επιβεβαίωση της διάγνωσης μεγαλοβλαστικής αναιμίας καθώς και για την απόκλιση μυελοδυσπλασίας, καθώς και για την εκτίμηση των αποθεμάτων σιδήρου (Antony, 2008).

Γ.3 ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Ορισμός και αίτια σιδηροπενικής αναιμίας

Ο σίδηρος αποτελεί το βασικό μέρος των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Χωρίς το σίδηρο, το αίμα δεν μπορεί να μεταφέρει το οξυγόνο αποτελεσματικά. Η έλλειψη σιδήρου ορίζεται ως η μειωμένη συνολική περιεκτικότητα του σιδήρου στο σώμα. Η σιδηροπενική αναιμία εμφανίζεται όταν η έλλειψη σιδήρου είναι αρκετά μεγάλη ώστε να καταστείλει την ερυθροποίηση με αποτέλεσμα την εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας (Brittenham, 2008).

Αιτίες της σιδηροπενικής αναιμίας είναι:

1. Απώλεια μεγάλης ποσότητας ερυθροκυττάρων και σιδήρου μεγαλύτερης της ποσότητας που μπορεί φυσιολογικά ο οργανισμός να αντικαταστήσει.

2. Δυσλειτουργία του οργανισμού στην απορρόφηση του σιδήρου.
3. Μη σωστή πρόσληψη σιδήρου από την τροφή.
4. Σε περιόδους όπου ο οργανισμός χρειάζεται μεγαλύτερες ποσότητες σιδήρου όπως στην εγκυμοσύνη και στον θηλασμό (Brittenham, 2008). Επίσης απώλεια σιδήρου μπορεί να οφείλεται και σε αιμορραγία.

Αιτίες της αιμορραγίας μπορεί να είναι:

1. Η έμμηνος ρύση.
2. Ο καρκίνος του οισοφάγου, του στομάχου και του παχέος εντέρου.
3. Πεπτικό έλκος (Brittenham, 2008).

Η δυσλειτουργία της απορρόφησης του σιδήρου από την διατροφή πιθανό να οφείλεται:

1. Σε κοιλιοκάκη.
2. Σε νόσο του Crohn.
3. Σε περίπτωση γαστρική χειρουργική επέμβασης (Brittenham, 2008).

Στα πρώτα στάδια η σιδηροπενική αναιμία αναπτύσσεται αργά και τα συμπτώματα είναι ήπια:

1. Αίσθημα αδυναμίας και κόπωσης.
2. Πονοκέφαλοι.
3. Προβλήματα συγκέντρωσης (Brittenham, 2008).

Καθώς η αναιμία εξελίσσεται τα συμπτώματα χειροτερεύουν και είναι τα ακόλουθα :

1. Εύθραυστα νύχια.
2. Ζαλάδα.
3. Χλωμό δέρμα.
4. Δύσπνοια.
5. Πόνος στη γλώσσα (Brittenham, 2008).

Τα τελικά συμπτώματα της σιδηροπενικής αναιμίας είναι:

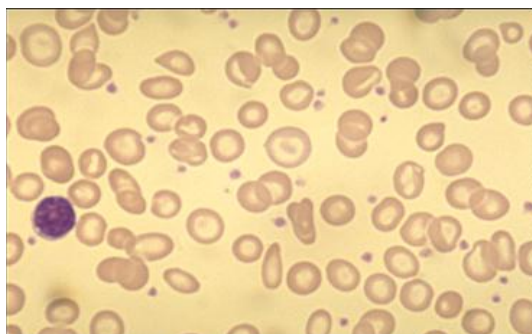
1. Μαύρο χρώμα στα κόπρανα με παρουσία αίματος.
2. Βάρια έμμηνος αιμορραγία στις γυναίκες.
3. Πόνος στην άνω κοιλία.
4. Απώλεια βάρους (Brittenham, 2008).

Εργαστηριακά ευρήματα σιδηροπενικής αναιμίας

Γενική εξέταση αίματος

Η σιδηροπενική αναιμία με βάση τους κυτταρικούς δείκτες χαρακτηρίζεται ως υπόχρωμη μακροκυτταρική με μείωση του MCV και του MCHC κάτω από τις φυσιολογικές τιμές. Επίσης υπάρχει μεγάλη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ενώ ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων.

Η μικροσκοπική εξέταση του περιφερικού αίματος είναι πολύ σημαντική για την διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας. Σε άτομα με σιδηροπενική αναιμία στο περιφερικό τους αίμα ανευρίσκονται μικροκυτταρικά υπόχρωμα ερυθροκύτταρα παρατηρείται ακόμα ανισοκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση (εικ.18) (Mabry, 2009).



Εικόνα 18. Σιδηροπενική αναιμία στην εικόνα βλέπουμε μικροκυτταρικά υπόχρωμα ερυθροκύτταρα, ανισοκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση. (Ανατύπωση <http://sickle.bwh.harvard.edu/fe-def.html>).

Βιοχημικές εξετάσεις

Στις βιοχημικές εξετάσεις μετρείται ο σίδηρος του ορού, η δεσμευτική ικανότητα του σιδήρου και η φερριτίνη. Σε άτομα με σιδηροπενική αναιμία ανευρίσκεται χαμηλά επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης και η TIBC (Total Iron Binding Capacity- ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα) είναι αυξημένη (Mabry, 2009).

Γ.4 ΣΙΔΗΡΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Ορισμός και αίτια σιδηροβλαστικής αναιμίας

Η σιδηροβλαστική αναιμία οφείλεται στον μυελό των οστών ο οποίος παράγει δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες παρά ερυθρά αιμοσφαίρια. Μπορεί να προκληθεί από μια γενετική διαταραχή ή ως μέρος ενός μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου. Η σιδηροβλαστική αναιμία μπορεί να εξελιχθεί σε αιματολογική κακοήθεια.

Στην σιδηροβλαστική αναιμία ο οργανισμός έχει διαθέσιμο σίδηρο αλλά δεν μπορεί να τα ενσωματώσει στην αιμοσφαιρίνη με αποτέλεσμα την μη μεταφορά οξυγόνου στα ερυθροκύτταρα.

Οι σιδηροβλάστες είναι άτυπες μη φυσιολογικές μορφές εμπύρηνων ερυθροβλαστών με κόκκους σιδήρου οι οποίοι συσσωρεύονται στα μιτοχόνδρια των νορμοβλαστών (Bottomley, 2007).

Συμπτώματα της σιδηροβλαστικής αναιμίας είναι :

1. Ωχρότητα του δέρματος.
2. Κόπωση.
3. Ζάλη.
4. Διεύρυνση του σπλήνα και του ήπατος.

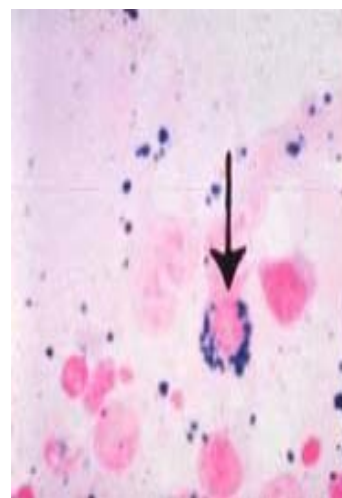
5. Καρδιακή νόσος, ηπατική βλάβη και νεφρική ανεπάρκεια συμβαίνει από την συσσώρευση σιδήρου στα όργανα αυτά (Bottomley, 2007).

Εργαστηριακά ευρήματα

Βιοψία του μυελού των οστών

Το κύριο εύρημα της βιοψίας του μυελού των οστών είναι η εύρεση δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών καθώς και αυξημένο ποσοστό σιδήρου αποθηκευμένο (εικ.19) (Bottomley, 2007).

Εικόνα 19. Σιδηροβλαστική αναιμία το βελάκι της εικόνας μας δείχνει ένα δακτυλιοειδές σιδηροβλάστη με αποθηκευμένο σίδηρο.
(Ανατύπωση <http://www.duke.edu/~ema5/Golian/Slides/5/hematology2.html>).



Γενική εξέταση αίματος

Σε ασθενείς με σιδηροβλαστική αναιμία ο αριθμός των ερυθροκυττάρων αποκαλύπτει συνήθως αναιμία. Ο μέσος όγκος των ερυθροκυττάρων κυμαίνεται σε χαμηλά επίπεδα. Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος εμφανίζονται μικροκυτταρικά υπόχρωμα ερυθροκύτταρα (Bottomley, 2007).

Βιοχημικός έλεγχος

Σε ασθενείς με σιδηροβλαστική αναιμία υπάρχει αύξηση του σιδήρου και της φερριτίνης καθώς και αυξημένος κορεσμός της τρανσφερίνης (Bottomley, 2007).

Δ.1 ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Τα ακανθοκύτταρα έχουν μέγεθος φυσιολογικού ερυθροκυττάρου αλλά εμφανίζουν προεκβολές σε σχήμα αγκαθιού (εικ.20).

Ασθένειες στις οποίες εμφανίζονται ακανθοκύτταρα

Τα ακανθοκύτταρα εμφανίζονται ως εργαστηριακό εύρημα στις ακόλουθες περιπτώσεις:

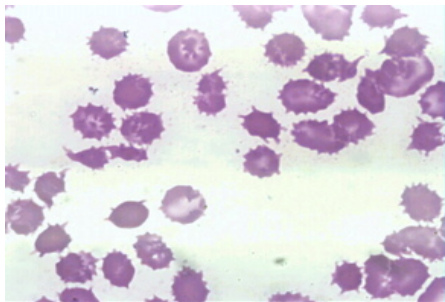
1. Αβηταλιποπρωτεϊναιμία (Σύνδρομο Bassen-Kornweig) που προκαλείται από έλλειψη της βήτα λιποπρωτεΐνης. Που οφείλεται συγκεκριμένα στην έλλειψη της βήτα λιποπρωτεΐνης-48 και της βήτα λιποπρωτεΐνης-100.
2. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία λόγω της εμφάνισης αιμολυτικής αναιμίας .
3. Νευροακανθοκύτωση που οφείλεται στο σχηματισμό ανώμαλων πρωτεϊνών
4. Το σύνδρομο McLoed παρατηρείται σε έλλειψη του αντιγόνου K_x στην μεμβράνη του αντιγόνου Kell που οδηγεί στο σχηματισμό των ακανθοκυττάρων.
5. Χορεία-ακανθοκυττάρωση (chorea-acanthocytosis) που οφείλεται στην σε μετάλλαξη του γονιδίου VPS13A που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της Πρωτεΐνης chorea (Reiss & Coppes, 2008).

Νευροακανθοκυττάρωση

Η νευροακανθοκυττάρωση είναι μια ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ακανθοκυττάρων στο περιφερικό αίμα καθώς και από την διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτές οι διαταραχές έχουν ως αποτέλεσμα της πρόκλησης διαφόρων κινητικών συμπτωμάτων και συνδέονται σε μεγάλο ποσοστό με την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών (Walterfang, 2011).

Διάγνωση ακανθοκυττάρωσης

Η διάγνωση της ακανθοκυττάρωσης γίνεται με τη λήψη περιφερειακού αίματος που στην συνέχεια μικροσκοπείται. Η μέθοδος αυτή αποτελεί μέθοδο αναφοράς των περισσότερων κλινικών νοσημάτων. Διότι άλλες τυποποιημένες εργαστηριακές δοκιμές στερούνται στοιχεία σχετικά με των φυσιολογικό αριθμό των ακανθοκυττάρων (Storch, 2005).



Εικόνα 20. Ακανθοκυττάρωση στην εικόνα παρατηρούμαι με ακανθοκύτταρα. (ανατύπωση από <http://www.mclno.org/webresources/kbase/cellatlas/Acanthocyte.html>).

Δ.2 ΔΑΚΡΥΟΚΥΤΤΑΡΑ

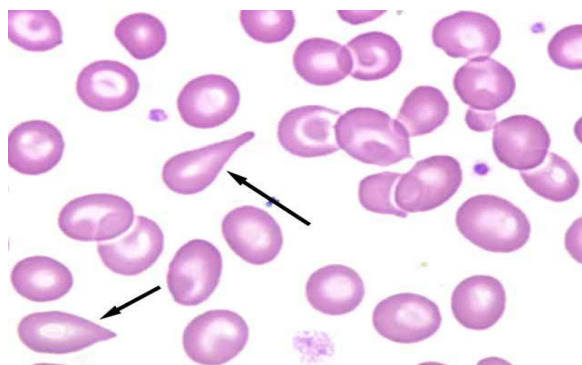
Τα δακρυοκυττάρια (ερυθρά αιμοσφαίρια με σχήμα σαν δάκρυ) αποτελούν ένα παθολογικό εργαστηριακό εύρημα και όταν ανευρεθούν, θα πρέπει να γίνεται περαιτέρω διερεύνηση της αιτίας εμφάνισής τους. (εικ.21) (Newland, 2007).

Ασθένειες που συνδέονται με τα δακρυοκύτταρα

Παρατηρούνται στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, στην μυελοφθισική αναιμία (μεταστάσεις, κοκκιωματώδεις νόσοι, ίνωση του μυελού), στις αναιμίες με ύπαρξη εξωμυελικής αιμοποίησης, στην μη αποδοτική ερυθροποίηση ή στη σπληνομεγαλία (Newland, 2007).

Ανίχνευση δακρυοκυττάρων στο αίμα

Η ανίχνευση των δακρυοκυττάρων στο αίμα γίνεται με τη μικροσκόπηση του περιφερικού αίματος (εικ.21) (Newland, 2007).



Εικόνα 21. Δακρυοκύτταρα. Στην εικόνα τα βελάκια δείχνουν τα Δακρυοκύτταρα (ανατύπωση από http://www.wadsworth.org/chemheme/heme/glass/slide_014_teardrop.htm).

Δ.3 ΣΤΟΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Τα στοματοκύτταρα είναι παθολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια που φέρουν μια σχισμή στο κέντρο του κυττάρου και το σχήμα τους μοιάζει με στόμα (εικ.22). Η στοματοκυττάρωση μπορεί να συνδέεται τόσο με επίκτητες καταστάσεις, όπως τα εγκαύματα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η μολυβδίαση, η αλκοολική κίρρωση και οι κακοήθειες, όσο και σε κληρονομικές καταστάσεις όπου μια από αυτές είναι και η κληρονομική στοματοκυττάρωση (Boguslawska et al 2010).

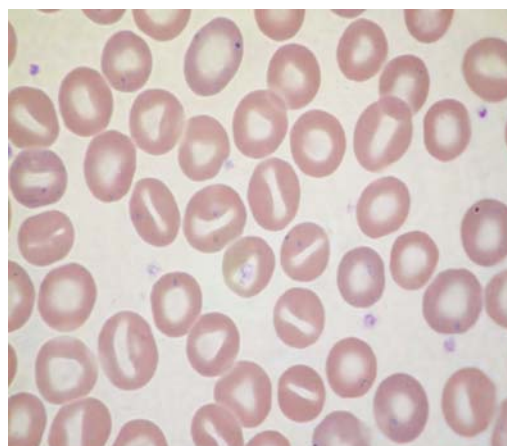
Κληρονομική στοματοκυττάρωση

Η κληρονομική στοματοκυττάρωση ανήκει σε μια ομάδα κληρονομικών αιμολυτικών αναιμιών στην οποία το κοινό σύμπτωμα είναι η αυξημένη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων από μονοσθενή κατιόντα Na (νάτριο) και K (κάλιο) με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ωσμωτική ευθραυστότητα των ερυθροκυττάρων (Boguslawska et al 2010). Κάθε χρόνο παρατηρείται αύξηση των περιπτώσεων που διαγνώστηκαν με κληρονομική στοματοκυττάρωση (Boguslawska et al 2010).

Διάγνωση στοματοκυττάρωσης

Η διάγνωση γίνεται με μικροσκοπική εξέταση του περιφερικού αίματος. Φυσιολογικά υπάρχει ένας αριθμός στοματοκυττάρων περίπου κάτω από 3% στα υγιή άτομα αλλά θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά το επίχρισμα για να γίνει σωστή διάγνωση. Υψηλότερο ποσοστό παρατηρείται σε ασθενείς που συνδέονται με τα στοματοκύτταρα για παράδειγμα σε κάποιες περιπτώσεις το ποσοστό των στοματοκυττάρων στο αίμα μπορεί να ανέρχεται από 40% μέχρι 60% και 10% στις επίκτητες καταστάσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω (Brugnara, 2011).

Εικόνα 22. Κληρονομική στοματοκυττάρωση στην εικόνα παρατηρείται μεγάλο αριθμό στοματοκυττάρων. (Ανατύπωση <http://www.fmshk.com.hk/hkabth/em/mar2001.htm>).



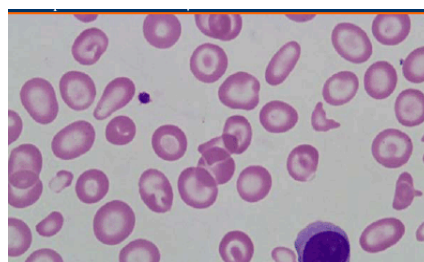
Δ.4 ΣΤΟΧΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα στοχοκύτταρα είναι παθολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια τα οποία παρουσιάζουν μια κεντρική ωχρότητα η οποία περιβάλλεται από μια πιο πυκνή περιοχή με αποτέλεσμα να τους δίνει το σχήμα στόχου (εικ.23). Η σημαντική αύξηση των στοχοκυττάρων είναι αποτέλεσμα μια μεταβολής της ισορροπίας μεταξύ των ερυθροκυττάρων και της χοληστερόλης (<http://biomedx.com>).

Ασθένειες που συνδέονται με τα στοχοκύτταρα

Τα στοχοκύτταρα εμφανίζονται κυρίως σε υπόχρωμη αναιμία, σε ηπατική νόσο και σε ορισμένες περιπτώσεις μετά από σπληνεκτομή. Τα στοχοκύτταρα είναι κύτταρα που στερούνται σιδήρου. Οποιαδήποτε νόσος οδηγεί σε ελάττωση της απορρόφησης του σιδήρου μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση στοχοκυττάρων (<http://biomedx.com>).

Εικόνα 23. Επίχρισμα περιφερικού αίματος στο οποίο διακρίνονται πολυάριθμα υπόχρωμα κύτταρα, στοχοκύτταρα, ποικιλοκυττάρωση και ανισοκυττάρωση (Ανατύπωση <http://www.medscape.com/viewarticle/556721> ανάκτηση στις 7 Οκτωβρίου 2011)



Διάγνωση στοχοκυττάρωσης

Η διάγνωση μπορεί να γίνει με μικροσκοπική εξέταση του περιφερικού αίματος για την παρατήρηση των στοχοκυττάρων. Με εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες είναι ο σίδηρος, η φερριτίνη ,καθώς και τα ηπατικά ενζυμα SGPT (τρανσαμινάση της αλανίνης) , γ -Gt (Γ-Γλουταμύλ - Τρανσπεπτιδάση), SGOT (ασπαρτική τρανσαμινάση) και LDH (<http://biomedx.com>).

Δ.5 ΣΧΙΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ

Το σχιστοκύτταρο είναι μικρότερο από το φυσιολογικό ερυθροκύτταρο και αποτελεί τμήμα του. Προέρχεται από το ερυθροκύτταρο που σχίζεται στην κυριολεξία, στην προσπάθειά του να περάσει διαμέσου μικροσκοπικών συμφύσεων ινικής. Το νέο σχήμα που εμφανίζει είναι τριγωνικό ή σαν περικεφαλαία. Παρατηρείται στην μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, στην θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, στα σοβαρά εγκαύματα, στις προσθετικές ή επασβεστωμένες καρδιακές βαλβίδες. Σχιστοκύτταρα επίσης παρατηρούνται σε αναιμίες στις οποίες τα ερυθροκύτταρα εμφανίζουν αυξημένη μηχανική ευθραστότητα (μεσογειακή αναιμία, κακοήθης αναιμία του Biermer). Διάγνωση τίθεται με την παρατήρηση των σχιστοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Εκτός από τα σχιστοκύτταρα στο περιφερικό αίμα μπορεί να παρατηρηθούν και δικτυοερυθροκύτταρα και εμπύρνα ερυθρά αιμοσφαίρια (εικ.24) (Telebi, 2010).



Εικόνα 24. Σχιστοκύτταρα το βελάκι δείχνει τη μορφή που έχουν τα σχιστοκύτταρα.

(Ανατύπωση από <http://quizlet.com/5420639/pathological-rbc-forms-flash-cards/>).

Δ.6 ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΕΓΚΛΕΙΣΤΑ

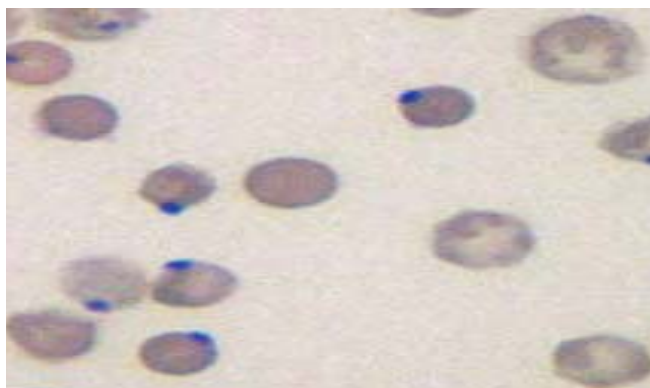
Δ. 6.1 Σωμάτια Heinz

Τα σωμάτια Heinz είναι τα τελικά προϊόντα της αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης. Πρόκειται για σφαιρικά σωμάτια μεγέθους 1-3 μ m. Ανευρίσκονται 3-5 σωμάτια Heinz σε κάθε ερυθροκύτταρο συνηθέστερα κοντά στην μεμβράνη του κυττάρου (εικ.25) (Παπαδάκης, 2011).

Ανίχνευση σωμάτων Heinz

Τα σωμάτια Heinz είναι μικρά στρογγυλά έγκλειστα που φαίνονται στο μικροσκόπιο αντίθεσης φάσεων ή μετά από έμβια χρώση στο κοινό μικροσκόπιο (χρώση με methyl violet

ή new methylen blue. Παρατηρούνται σε κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες (για παράδειγμα την ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD κατά το οξειδωτικό stress από φάρμακα, όπως η δαψώνη, η φαινακετίνη, κ.α. ή τοξικές ουσίες και μετά από σπληνεκτομή. Επίσης ανιχνεύονται στις δευτερογενείς αιμολυτικές αναιμίες, στα μεσογειακά σύνδρομα (αιμοσφαιρινοπάθεια H, η οποία είναι πολύ βαριά μορφή α θαλασσαιμίας, στην οποία λείπουν 3 από τα 4 γονίδια των α αλυσίδων), σε μερικές αιμοσφαιρινοπάθειες (αιμοσφαιρίνη Zurich, Koln, Ube κτλ), ή σε ασταθείς αιμοσφαιρίνες (Μελέτης 2000, σελ.36)



Εικόνα 25. Σωματία Heinz τα βελάκια μας δείχνουν σωματία Heinz. (Ανατύπωση από <http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/tarigo/index.php>).

Δ.6.2 Σωματία Howell-Jolly

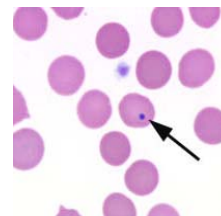
Τα σωματία Howell-Jolly είναι κυκλικά σωματία (συνήθως έκκεντρα) μέσου μεγέθους μέσα στο κυτταρόπλασμα (διάμετρος περίπου 0,5μm). Συνήθως είναι 1-3 σε κάθε ερυθροκύτταρο. Αποτελούν υπολείμματα ή θραύσματα πυρήνα οφειλόμενα σε πυρηνορρηξία, ανεπαρκή αποβολή του πυρήνα των ορθοχρωματικών ερυθροβλαστών στο μυελό των οστών και υπολείμματα πυρηνικής χρωματίνης (εικ.26) (Παπαδάκης, 2011).

Ανίχνευση σωματίων Howell-Jolly

Η παρουσία σωματίων Howell-Jolly στο περιφερικό αίμα παρατηρείται μετά από σπληνεκτομή, φυσιολογικά στα νεογνά λόγω αωρότητας του σπλήνα, στη μεγαλοβλαστική αναιμία, στις θαλασσαιμίες, τις χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες ,στη δυσερυθροποίηση και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (Μελέτης 2000, σελ.37)

Εικόνα 26. Σωματία Holly-Jolly το βελάκι δείχνει ένα σωματίο Holly-Jolly.

(Ανατύπωση από http://www.wadsworth.org/chemheme/heme/glass/slide_005_howell-jolly_bod.htm).



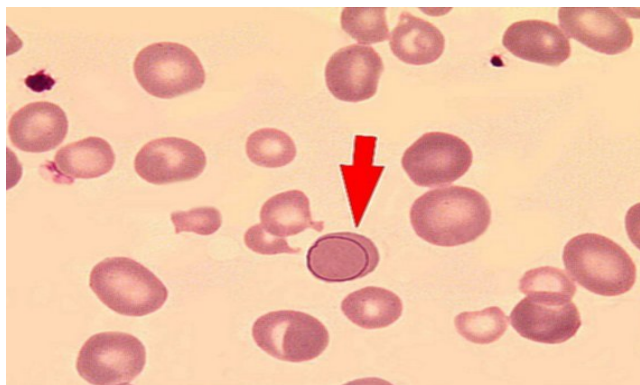
Δ.6.3 Δακτύλιοι Cabot

Οι δακτύλιοι Cabot είναι πορφυροί δακτύλιοι στην περιφέρεια του ερυθροκυττάρου. Πρόκειται για υπολείμματα πυρήνα (υπολείμματα μικροσωληνίσκων από τη μιτωτική άτρακτο της πυρηνικής μεμβράνης) (εικ.27) (Μελέτης 2000, σελ. 38).

Ανίχνευση δακτυλίων Cabot

Οι δακτύλιοι Cabot παρατηρούνται σε περιπτώσεις δυσερυθροποίησης. Ακόμα παρατηρούνται σε βαριά αναιμία, δηλητηρίαση από μόλυβδο, σε έλλειψη B12, φυλικού, οξέος, σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και σε μεσογειακά σύνδρομα (Παπαδάκης, 2011).

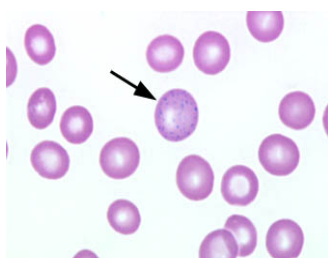
Εικόνα 27. Δακτύλιοι Cabot (κόκκινο βέλος)
(Ανατύπωση
<http://www.phasco.ir/SlideShow.aspx?img=33557> ανάκτηση στις 7 Οκτωβρίου 2011).



Δ.7 ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΣΗΜΕΙΑ ΒΑΣΕΟΦΙΛΙΑΣ

Βασεόφιλη στίξη

Η βασεόφιλη στίξη σχετίζεται με την ανεύρεση αρκετών μικρών διάσπαρτων βασεόφιλων εγκλείστων στα ερυθροκύτταρα. Τα εγκλείστα αποτελούνται από RNA. Σχηματίζονται από ιζήματα ριβοσωματίων από μετουσιωμένα μιτοχόνδρια ή μπορεί να περιλαμβάνουν και συσσωματώματα μορίων φερριτίνης (εικ.28). Παρατηρούνται σε δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα (μόλυβδος, αρσενικό, βισμούθιο, ψευδάργυρος, άργυρος, χαλκός), σε μυελοίνωση, σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, σε συγγενείς αιμολυτικές αναιμίες και ιδιαίτερα στη μεσογειακή αναιμία. Επίσης παρατηρούνται σε περιπτώσεις χρόνιου αλκοολισμού και σε ηπατικά νοσήματα. Αποτελούν κύριο εύρημα στην κληρονομική ανεπάρκεια της πυριδινο-5-νουκλεοτιδάσης (ένζυμο για την αποδόμηση του RNA) (Κλωνιζάκης 2000, σελ. 1104) (Παπαδάκης, 2011).

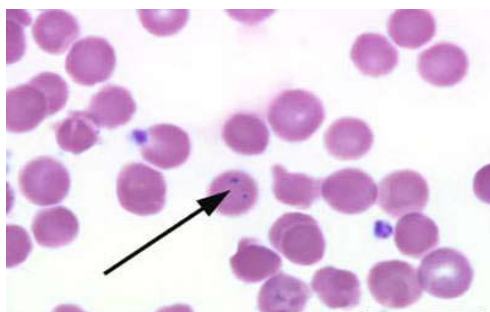


Εικόνα 28. Βασεόφιλη στίξη το βελάκι της εικόνας δείχνει ένα ερυθροκύτταρο με βασεόφιλη στίξη.

(Ανατύπωση από http://www.wadsworth.org/chemheme/heme/glass/slide_003_basophilic_stipp.html).

Δ.8 ΣΙΔΗΡΟΚΥΤΤΑΡΑ Ή ΣΩΜΑΤΙΑ PAPPENHEIMER

Τα σωματίδια Pappenheimer είναι βασεόφιλα εγκλείστα με συσσωματώματα φερριτίνης υπό μορφή αιμοσιδηρίνης σε ερυθρά περιφερικού αίματος που καλούνται σιδηροκύτταρα (εικ.29) (Sears &Udden, 2004).



Εικόνα 29. Σωματία Pappenheimer το βελάκι στην εικόνα μας δείχνει Σωματία Pappenheimer.

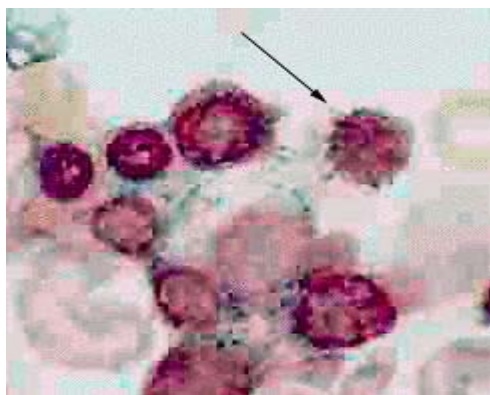
(Ανατύπωση από <http://www.wiwe.net/irene/lab/chemheme/heme/microscope/pappenheimer.html>).

Ανίχνευση σωματίων Pappenheimer

Εντοπίζονται στην περιφέρεια του ερυθροκυττάρου και είναι συχνά σε αώρα ΔΕΚ. Οι χρώσεις που χρησιμοποιούνται για την διερεύνηση των, ριβοσωμάτων και της φερριτίνης, είναι οι πανοπτικές χρώσεις και το κυανούν της Πρωσίας (δοκιμασία Perl's). Τα σωματία Pappenheimer εμφανίζονται μετά από σπληνεκτομή, στις σιδηροβλαστικές αναιμίες, στις αιμολυτικές αναιμίες, στη δρεπανοκυτταρική αναιμία και στη δηλητηρίαση από μόλυβδο (Sears & Udden, 2004).

Δ.9 ΣΙΔΗΡΟΒΛΑΣΤΕΣ

Οι Σιδηροβλάστες είναι άτυπες, ασυνήθιστες μορφές εμπύρηνων ερυθροβλαστών στους οποίους περιέχονται κόκκοι σιδήρου τα οποία αποτελούν συσσωρεύσεις φερριτίνης. Ανευρίσκονται κυρίως σε μεγαλοβλαστικές αναιμίες (εικ.30) (Cuneo & Castoldi, 2003).

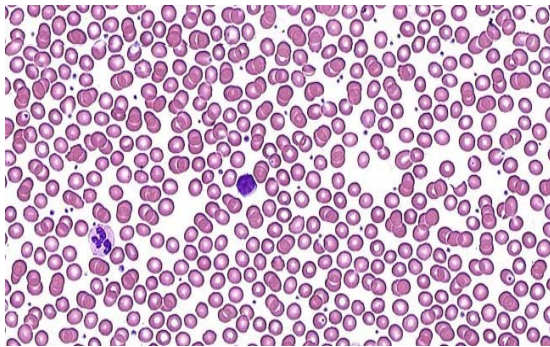


Εικόνα 30 . Ο μυελός των οστών σε έναν ασθενή με σιδηροβλαστική αναιμία (χρώση Perl's Prussian blue). (η εικόνα έχει ληφθεί από την ιστοσελίδα <http://sickle.bwh.harvard.edu/sideroblastic.html> ανάκτηση στις 7 Οκτωβρίου 2011).

Δ.10 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ

Δ.10.1 Μικροκύτταρα

Τα μικροκύτταρα είναι ερυθρά αιμοσφαίρια που έχουν διάμετρο μικρότερη των 6-7 μm, δηλαδή MCV μικρότερο από 80fl. Εμφανίζονται σε σιδηροπενική αναιμία, σε σιδηροβλαστική αναιμία, σε ομόζυγη και ετερόζυγη μεσογειακή αναιμία, σε μολυβδίαση, σε αναιμία χρονίων νοσημάτων, στον υπερθυρεοειδισμό και φυσιολογικά στα μικρά παιδιά (εικ.31) (Newland, 2007).

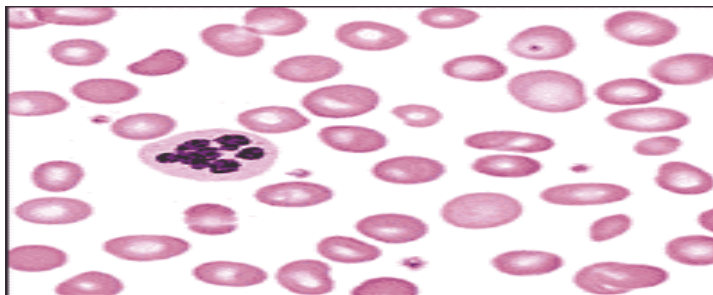


Εικόνα 31. Μικροκυτταρική αναιμία. Στην εικόνα φαίνονται τα μικροκυτταρικά ερυθρά αιμοσφαίρια. (Ανατύπωση από <http://medicine.creighton.edu/mmsa/Pages/hematology.htm>).

Δ.10.2 Μακροκύτταρα

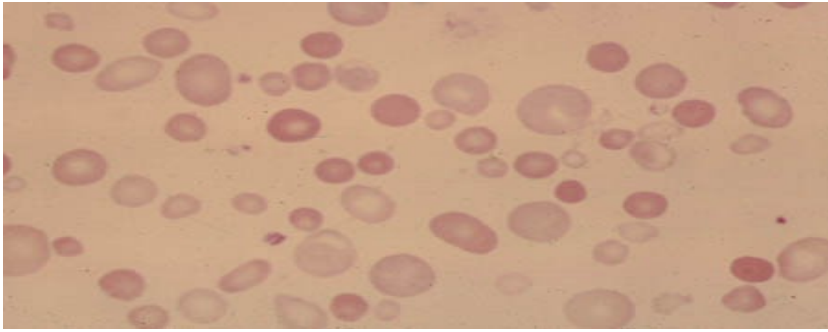
Τα μακροκύτταρα είναι ερυθρά αιμοσφαίρια που έχουν διάμετρο μεγαλύτερη από 8-8,5 μm, δηλαδή MCV μεγαλύτερο από 96 fL και χαρακτηρίζονται από καλή πλήρωση με αιμοσφαιρίνη (νεαρά ερυθρά, πρώιμη απώλεια του πυρήνα, διαταραχή στη σύνθεση του DNA με μεγαλοβλαστική ωρίμανση). Παρατηρούνται σε μεγαλοβλαστική αναιμία, σε αιμολυτικές αναιμίες (δικτυοερυθροκυττάρωση), σε αλκοολισμό, στο μυέλωμα, στην τριχωτή λευχαιμία, μυελόφθιση σε σπληνεκτομή και φυσιολογικά σε νεογνά (εικ.32) (Newland, 2007). Μακροκυττάρωση και λεπτοκυττάρωση (αυξημένη διάμετρος αλλά φυσιολογικός MCV) με συνοδό υποχρωμία (στοχοκυττάρωση) παρατηρείται σε ηπατικά νοσήματα και μετά από σπληνεκτομή (Μελέτης, 2000).

Εικόνα 32. Μακροκυτταρική αναιμία. Στην εικόνα φαίνονται μακροκύτταρα. (Ανατύπωση από http://www.bpac.org.nz/resources/campaign/cbc/cbc_bt.asp).



Δ.10.3 Ανισοκυττάρωση

Στην ανισοκυττάρωση ανευρίσκονται ερυθρά αιμοσφαίρια διαφορετικού μεγέθους. Ανισοκυττάρωση παρατηρείται σε σιδηροπενική αναιμία, μεσογειακή αναιμία και σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (εικ.33). Διαφορετική της ανισοκυττάρωσης είναι η ποικιλοκυττάρωση, η οποία υποδηλώνει ότι το σχήμα των ερυθροκυττάρων που παρατηρούνται στο επίχρισμα είναι ποικίλο και συνήθως η κατάσταση αυτή συνυπάρχει με ανισοκυττάρωση. Μεγάλου βαθμού ποικιλοανισοκυττάρωση παρατηρείται σε καταστάσεις δυσερυθροποίησης (δηλαδή παραγωγής ελαττωματικών ερυθροκυττάρων) (Newland, 2007). Από την περιγραφή που προηγήθηκε, διαπιστώνεται πόσο μεγάλη σημασία έχει η παρατήρηση του επίχρισματος στο κοινό μικροσκόπιο και, κυρίως, ότι η απλή αυτή εξέταση αίματος δεν πρέπει να αντικαθίσταται από την προηγμένη τεχνολογία των αυτόματων αναλυτών (Newland, 2007).



Εικόνα 33. Ανισοκυττάρωση στην εικόνα φαίνονται ερυθρά αιμοσφαίρια διαφορετικού μεγέθους.
(Ανατύπωση από http://colleges.weber.edu/chp/cls/CLS_On_Campus/cls1123/rbc/images/anisocytosis1.jpg).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Αθανασίου-Μεταξά Μ., Κουκουργιάννη Φ., Γομπάκης Ν.. «Αιμολυτικές αναιμίες». *Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος* 15:361-367,2003

Γεωργούλης Ιω., *Αιματολογία*, εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2010,

Γομπάκης Ν., Κληρονομικές διαταραχές της δομής της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, στο Κατριού Δ κ.α. *Παιδιατρική*, Εκδόσεις Γιαχούδη- Γιαπούλη, Θεσσαλονίκη 2000, σσ.415-420

Ιωαννίδου- Παπαγιαννάκη Ε., «Ποσοτικές διαταραχές της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνη-θαλασσαιμικά σύνδρομα ή μεσογειακή αναιμία», στο Μ. Παπαδημητρίου και συν. *Εσωτερική Παθολογία*, Θεσσαλονίκη ²2000

Ιωαννίδου- Παπαγιαννάκη Ε., «Απλαστική αναιμία», στο Μ. Παπαδημητρίου και συν. *Εσωτερική Παθολογία*, Θεσσαλονίκη ²2000, σσ.1124-1126

Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου Α., *Αιματολογία Ι*, ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 2003

Κλωνιζάκης Ι., «Αξιολόγηση αιματολογικών παραμέτρων» στο Μ. Παπαδημητρίου και συν. *Εσωτερική Παθολογία*, Θεσσαλονίκη ²2000β

Κλωνιζάκης Ι., «Μεγαλοβλαστικές αναιμίες» στο Μ. Παπαδημητρίου και συν. *Εσωτερική Παθολογία*, Θεσσαλονίκη ²2000β

Μπουραντάς Ι. *Μαθήματα Αιματολογίας*, πανεπιστημιακές παραδόσεις, Ιωάννινα 2000

Παπαδάκης Ιω. *Σημειώσεις Βιοπαθολογίας* Ερυθροκυτταρικά έγκλειστα κεφάλαιο 3

Στοφορόπουλος Η. *Αιματολογία – Αιμοδοσία*, εκδ. γραφικές τέχνες, Θεσσαλονίκη 2005

Thompson & Thompson. *Ιατρική Γενετική*, πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2001

Χαραλαμπίδου- Βρανίτσα Σ., «Κληρονομική σφαιροκυττάρωση», στο Γ. Ζιάκας κ.α., *Εσωτερική Παθολογία, τόμος 2*, Θεσσαλονίκη 2004

Χαραλαμπίδου- Βρανίτσα Σ., «Ανεπάρκεια της γλυκοζο- 6- φωσφορικής αφυδρογονάσης», στο Γ. Ζιάκας κ.α., *Εσωτερική Παθολογία, τόμος 2*, Θεσσαλονίκη 2004

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

Antony AC. Megoblastic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SS, et al., eds. *Hematology: Basic Principles and Practice* . 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008: 39.

Beers M. et al, *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, Merck Research Laboratories 2006

Bessman D. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Boston: Butterworths; 1990.

Bogusławska DM, Machnicka B, Sikorski AF. Hereditary stomatocytoses--diagnostic problems and their molecular basis]. *Pol Merkur Lekarski*. 2010 Aug;29(170):119-24

Bottomley SS. Congenital sideroblastic anemias. *Curr Hematol Rep*. 2006 Mar;5(1):41-9

Bridges K., Pearson K. Anemias and Other Red Cell Disorders McGraw-Hill Professional;, 2007

Brittenham G. Disorders of Iron Metabolism: Iron Deficiency and Iron Overload. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SS, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008: 36.

Cuneo A, Castoldi GL . Refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* November 2003.

Debaugnies F, Cotton F, Boutique C, Gulbis B. Erythrocyte membrane protein analysis by sodium dodecyl sulphate-capillary gel electrophoresis in the diagnosis of hereditary spherocytosis. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Mar;49(3):485-92

Doherty G. *Current Diagnosis & Treatment - Surgery* (13th ed.). McGraw Hill Professional, 2010. pp. 204–5.

Gallagher PG. Hereditary elliptocytosis: spectrin and protein 4.1R. *Semin Hematol*. 2004 Apr;41(2):142-64.

Giardina PJ, Forget BG. Thalassemia syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SS, et al., eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008: 41.

Kaferie J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician*. 2009;79:203-208

Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P. Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med*. Sep 16 1993;329(12):840-4.

Mabry-Hernandez IR. Screening for iron deficiency anemia--including iron supplementation for children and pregnant women. *Am Fam Physician*. 2009 May 15;79(10):897-8.

Mullier F, Lainey E, Fenneteau O, Da Costa L, Schillinger F, Bailly N, Cornet Y, Chatelain C, Dogne JM, Chatelain B. Additional erythrocytic and reticulocytic parameters helpful for diagnosis of hereditary spherocytosis: results of a multicentre study. *Ann Hematol*. 2010 Dec 22]

Newland JR. The peripheral blood smear. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2007:161.

Oztürkmen S, Paç A, Senayl A, Polat TB, Cetin II, Bçakç Z, Akyay A, Olcay L. Schistocytic. Hemolytic anemia owing to central venous catheter in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Aug;32(6):e233-5.

Pine J., *Wintrobe's Clinical Hematology*, Philadelphia 12th 2009

Provan D., *Oxford Handbook of Clinical Haematology*, Oxford University Press, 2004

Salomao M, Chen K, Villalobos J, Mohandas N, An X, Chasis JA. Hereditary spherocytosis and hereditary elliptocytosis: aberrant protein sorting during erythroblast enucleation. *Blood*. 2010 Jul 15;116(2):267-9.

Sauntharajah Y., Vichinsky E., “Chapter 43- Sickle Cell Disease- Clinical Features and Management” in *Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice*, Churchill Livingstone ⁵2008

Sauntharajah Y, Vichinsky EP, Embury SH. Sickle cell disease. Clinical features and management. In: Hoffman R, Benz Jr. EJ, Shattil SS, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2008: 43.

Sears DA, Udden MM. Pappenheimer bodies: a brief historical review. *Am J Hematol*. 2004 Apr;75(4):249-50.

Stedman's Medical Dictionary, 27th edn. Philadelphia, etc.: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Storch A, Kornhass M, Schwarz J. Testing for acanthocytosis A prospective reader-blinded study in movement disorder patients. *J Neurol*. 2005 Jan;252(1):84-90.

Talebi T, Fernandez-Castro G, Montero AJ, Stefanovic A, Lian E. A Case of Severe Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Concomitant Legionella Pneumonia: Review of Pathogenesis and Treatment. *Am J Ther*. 2010 Mar 8.

Young NS. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;72-7.

Young NS, Maciejewski JP. Aplastic anemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SS, et al., eds. *Hematology: Basic Principles and Practice* . 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008: 29.

Zuckerman K. Approach to the anemias. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: 162.

ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

www.medlook.net

www.pummed.com

www.biomedx.com