

Σιδηροπενική αναιμία

Μαρία Παπαϊωάννου¹, Ελένη Γατσά²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί μέχρι σήμερα ένα σοβαρό ζήτημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμια κλίμακα. Ακόμη και σε φυσιολογικές καταστάσεις, οι αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο (κατά την περίοδο της εφηβείας και κατά την κύηση) ή η αυξημένη απώλεια σιδήρου (στους εθελοντές αιμοδότες και σε αθλητές υψηλών επιδόσεων) μπορεί να οδηγήσουν σε σιδηροπενία. Οι ενήλικες άνδρες ή οι γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση θα πρέπει να διερευνούνται για αιμορραγία πεπτικού ή για σύνδρομα δυσαπορρόφησης με γαστροσκόπηση και κολονοσκόπηση. Η διάγνωση της σιδηροπενίας βασίζεται στην εκτίμηση των παραμέτρων που καθορίζουν την έλλειψη σιδήρου στον οργανισμό, όπως: ελαττωμένη φερριτίνη, αυξημένη σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού, χαμηλός κορεσμός τρανσφερρίνης. Η θεραπεία της σιδηροπενίας περιλαμβάνει τη διερεύνηση και αντιμετώπιση του αιτίου της και την αποκατάσταση του ελλείμματος του σιδήρου. Η χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου από το στόμα είναι η προτιμότερη επιλογή, εκτός εάν υπάρχει πρόβλημα σοβαρής δυσανεξίας ή δυσαπορρόφησης. Οι νεότερες μορφές σιδήρου για ενδοφλέβια χορήγηση είναι αποτελεσματικές, ασφαλείς και επιτρέπουν ταχεία χορήγηση μεγάλων δόσεων σιδήρου.

Haema 2013; 4(1): 1-12 Copyright EAE

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Οι πρώτες περιγραφές της σιδηροπενικής αναιμίας αναφέρονται από το 1500 π.Χ. και αφορούσαν ασθενείς που εμφάνιζαν ωχρότητα, οίδημα και δύσπνοια¹. Κατά τον 16^ο και 17^ο αιώνα χρησιμοποιήθηκε ο όρος «χλώρωση»², ελληνικής προέλευσης, για να περιγράψει μια διαταραχή συχνή στις νεαρές εφήβους, που δεν προσλάμβαναν επαρκή σίδηρο με την τροφή ενώ παράλληλα είχαν υψηλές ανάγκες σε σίδηρο, λόγω απώλειας αίματος με την έμμηνο ρύση. Η τυπική περιγραφή των γυναικών αυτών περιλαμβάνει συμπτώματα και σημεία όπως: «πρασινίζουσα» ωχρότητα, αίσθημα παλμών, δύσπνοια, ήπιο οίδημα σφυρών και προδιάθεση σε θρομβώσεις³. Ο William Shakespeare ανέφερε συχνά τον όρο «χλώρωση» στα έργα του, ενώ στο έργο «Ρωμαίος και Ιουλιέτα» περιγράφει την ωχρότητα της Ιουλιέτας σαν «green-sickness»⁴. Πολλά χρόνια αργότερα, γύρω στα 1800 μ.Χ., διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με «χλώρωση» εμφανίζουν αναιμία και ελαττωμένο σίδηρο στο αίμα⁵. Την ίδια εποχή ο Bland⁶ και άλλοι περιέγραψαν βελτίωση της «χλώρωσης» με τη

χρήση δισκίων ανθρακικού καλίου και θειικού σιδήρου. Από το 1920 και μετά χρησιμοποιήθηκε ο όρος «υπόχρωμη αναιμία» για να περιγράψει μια μορφή αναιμίας που εμφάνιζαν οι γυναίκες πέραν του 40ου έτους της ηλικίας, με πτωχή διατροφή, πολλαπλές κυήσεις και διαταραχές στην έμμηνο ρύση⁷. Η διάκριση της «υπόχρωμης αναιμίας» από τη «χλώρωση» βασίζονταν στη μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης και κλινικές εκδηλώσεις που αφορούσαν επιθηλιακές βλάβες όπως στα νύχια και στη γλώσσα. Το 1932 οι Heath, Strauss, and Castle⁸ επιβεβαίωσαν τη σιδηροπενία ως την κυριότερη αιτία υπόχρωμης αναιμίας.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

Ο σίδηρος αποτελεί βασικό συστατικό όλων των έμβιων οργανισμών. Η ιδιότητά του να εναλλάσσεται, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, μεταξύ δύο θερμοδυναμικά σταθερών οξειδωτικών καταστάσεων, της τρισθενούς (Fe³⁺) και της δισθενούς (Fe²⁺) μορφής, τον καθιστά ιδανικό καταλύτη βιοχημικών αντιδράσεων⁹. Η ίδια ιδιότητα τον καθιστά παράλληλα και καταλύτη αντιδράσεων που οδηγούν στην παραγωγή ελεύθερων τοξικών ριζών, ιδιαίτερα όταν ο σίδηρος ανευρίσκεται σε αφθονία⁹. Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει «ευφρείς» μηχανισμούς για να διαχειρίζεται τη «διπρόσωπη» ιδιότητα

¹ Αιματολογικό τμήμα, Α΄ Παθολογική Κλινική, Α.Π.Θ.

² Αιματολογικό Ιατρείο, Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Τρικάλων
Διεύθυνση αλληλογραφίας: Μαρία Παπαϊωάννου, Ευαγόρα 22, ΤΚ 54453,
Θεσσαλονίκη, e-mail: marygpap@gmail.com

του σιδήρου. Ο σίδηρος είναι ενσωματωμένος σε πλειάδα κυτταρικών πρωτεϊνών που διακρίνονται σε τρεις ομάδες⁹: **α) πρωτεΐνες με δακτύλιο αίμης (αιμοπρωτεΐνες)**, όπως η αιμοσφαιρίνη και η μυοσφαιρίνη που έχουν τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε σίδηρο στον οργανισμό και μεταφέρουν το οξυγόνο που απαιτείται για την κυτταρική αναπνοή, **β) πρωτεΐνες με το σύμπλεγμα σιδήρου-θείου** που παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταφορά ηλεκτρονίων όπως τα μιτοχονδριακά σύμπλοκα I-III, η φερροχλητάση, και η ζανθινοξειδάση, **γ) όλες οι υπόλοιπες, που συμμετέχουν σε αντιδράσεις κυτταρικού μεταβολισμού**, όπως: κυτόχρωμα a, κυτόχρωμα b, κυτόχρωμα c, κυτόχρωμα P450, καταλάσες αλλά και οι πρωτεΐνες μεταφοράς (τρανσφερρίνη) και αποθήκευσης του σιδήρου (φερριτίνη).

ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Απορρόφηση του σιδήρου

Ο σίδηρος των τροφών απορροφάται στο δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήστιδα με τη μορφή του δισθενούς σιδήρου (Fe^{2+}). Στις τροφές, ο σίδηρος απαντά κυρίως ως τρισθενής (Fe^{3+}) και λιγότερο (10-15%) ως δισθενής σίδηρος αίμης (Fe^{2+}). Τροφή πλούσια σε κρέας (σίδηρος αίμης) και όξινο pH ευνοούν την απορρόφηση του σιδήρου. Αντίθετα το αλκαλικό pH εμποδίζει την απορρόφηση. Μόνο 10% του σιδήρου των τροφών απορροφάται καθημερινά και αντιστοιχεί σε 1mg σιδήρου. Αρχικά, ο Fe^{3+} ανάγεται σε Fe^{2+} , μέσω του κυτοχρώματος b (αναγωγάσης του δωδεκαδακτύλου), και μεταφέρεται στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου με τον μεταφορέα δισθενών μετάλλων (DMT1 ή DCT1). Στη συνέχεια, ο Fe^{2+} εξέρχεται στο πλάσμα ή αποθηκεύεται στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου με τη μορφή της φερριτίνης. Ο σίδηρος που αποθηκεύεται αποβάλλεται με την απόπτωση των κυττάρων του επιθηλίου. Πριν από την έξοδό του στο πλάσμα, ο σίδηρος οξειδώνεται σε Fe^{3+} με τη δράση μιας ενδοοξειδάσης (σερουλοπλασμίνη στα μακροφάγα και εφαστίνη στα εντερικά κύτταρα) και εξέρχεται από τη μοναδική οδό εξόδου σιδήρου που διαθέτουν τα κύτταρα, την φερροπορτίνη (υποδοχέα της εψιδίνης). Στο πλάσμα, ο Fe^{3+} συνδέεται με την τρανσφερρίνη και μεταφέρεται στα κύτταρα που τον χρειάζονται. Παράγοντες που ρυθμίζουν την απορρόφηση του σιδήρου από τα κύτταρα του εντέρου και την απελευθέρωσή του στο πλάσμα είναι: η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το γονίδιο *HFE* και η εψιδίνη. Η *HFE* μειώνει τη συγγένεια της τρανσφερρίνης με τον υποδοχέα της ενώ η εψιδίνη όταν είναι αυξημένη παρεμποδίζει την έξοδο του σιδήρου από τα κύτταρα. Σε καταστάσεις σιδηροπενίας η έκφραση της *HFE* μειώνεται και τα επίπεδα της εψιδίνης ελαττώνονται¹⁰.

Μεταφορά του σιδήρου στην κυκλοφορία

Ο σίδηρος μεταφέρεται στο πλάσμα με την τρισθενή του μορφή συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη (Tf). Το σύμπλεγμα Fe^{3+} /τρανσφερρίνης συνδέεται με τους υποδοχείς τρανσφερρίνης (TfR) στην επιφάνεια των κυττάρων που διαθέτουν αυτούς τους υποδοχείς και χρειάζονται σίδηρο. Η Tf αποτελεί την πιο σημαντική και ειδική πρωτεΐνη μεταφοράς του σιδήρου στην κυκλοφορία. Συντίθεται στο ήπαρ και έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο αίμα 8-12 ημέρες. Κάθε μόριο Tf μπορεί να μεταφέρει μέχρι δύο ιόντα Fe^{3+} . Μετά τη σύνδεση της Tf με τους υποδοχείς της ακολουθεί ενδοκυττάρωση του συμπλέγματος Fe^{3+} Tf/TfR. Μέσα στο κύτταρο ο σίδηρος απελευθερώνεται ανάγεται σε δισθενή και χρησιμοποιείται ή αποθηκεύεται με τη μορφή της φερριτίνης, ενώ το σύμπλεγμα Tf/TfR επανέρχεται στην επιφάνεια του κυττάρου για να επαναχρησιμοποιηθεί¹⁰.

Αποθήκευση του σιδήρου

Ο σίδηρος αποθηκεύεται στο ήπαρ, στον σπλήνα και στον μυελό των οστών, με τη μορφή της φερριτίνης ή της αιμοσιδηρίνης (ημικρυσταλλική συμπυκνωμένη μορφή της φερριτίνης). Θεωρητικά, κάθε κύτταρο έχει την ικανότητα να αποθηκεύει τον πλεονάζοντα σίδηρο μέσω της σύνθεσης φερριτίνης. Η φερριτίνη αποτελείται από ένα πρωτεϊνικό κέλυφος (αποφερριτίνη) 24 υποομάδων δύο τύπων, βαριών (H-Heavy) και ελαφρών (L-Light) και ένα πυρήνα που περιέχει κατά μέσο όρο 2.500 άτομα Fe^{3+} . Η φερριτίνη δημιουργεί σταθερά ολιγομερή μέσα στα κύτταρα και όταν αυξηθεί σημαντικά τείνει να συμπυκνώνεται και να σχηματίζει, στα λυσοσώματα, την άμορφη αιμοσιδηρίνη. Ο σίδηρος προάγει άμεσα τη σύνθεση της αποφερριτίνης στα ριβοσώματα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ένα αντιπροσωπευτικό κλάσμα της φερριτίνης που συντίθεται στα κύτταρα, απελευθερώνεται στο πλάσμα και αντανάκλα την ποσότητα του αποθηκευμένου σιδήρου. Η συσχέτιση των αποθηκών σιδήρου με τα επίπεδα φερριτίνης του ορού είναι αξιόπιστη σε όλα τα στάδια της σιδηροπενίας, σε φυσιολογικές καταστάσεις και σε όλες σχεδόν τις μορφές υπερφόρτωσης με σίδηρο. Έτσι: $1ng/mL$ ($\mu g/L$) φερριτίνης του ορού αντιστοιχεί σε $10mg$ αποθηκευμένου σιδήρου¹⁰.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

Η συνολική ποσότητα του σιδήρου στον οργανισμό και η κατανομή του διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του ατόμου. Στους υγιείς ενήλικες άνδρες, η συνολική ποσότητα σιδήρου είναι 3-4gr, ενώ στις ενήλικες γυναίκες, πριν την εμμηνόπαυση, είναι 2-3gr. Ο σίδηρος

αυτός κατανέμεται ως: **1) Σίδηρος της αιμοσφαιρίνης.** Περίπου 65-70% του συνολικού σιδήρου, που αντιστοιχεί σε 2,5g περίπου, αποτελεί συστατικό της αιμοσφαιρίνης στα κυκλοφορούντα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ένα κυβικό εκατοστό συμπυκνωμένων ερυθρών περιέχει 1mg σιδήρου. **2) Αποθηκευμένος σίδηρος με τη μορφή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης.** Περίπου 13% του σιδήρου είναι αποθηκευμένος με τη μορφή της φερριτίνης και 12% με τη μορφή της αιμοσιδηρίνης, στον μυελό των οστών, στο ήπαρ και στον σπλήνα, και αντιστοιχεί σε 800-1200mg σιδήρου. **3) Σίδηρος της μυοσφαιρίνης,** που αποτελεί περίπου 6% του συνολικού σιδήρου και ανευρίσκεται στο μυϊκό σύστημα. **4) Σίδηρος μεταφερόμενος με τρανσφερίνη στο πλάσμα,** που αποτελεί το 0,1% του συνολικού σιδήρου και αντιστοιχεί σε 4mg περίπου. **5) Σίδηρος συνδεδεμένος σε άλλες αιμοπρωτεΐνες και φλαβοπρωτεΐνες.** Ο σίδηρος συνιστά συστατικό ποικίλων ενζύμων που συμμετέχουν σε καταλυτικές αντιδράσεις όπως: καταλάσες, μιτοχονδριακά κυτοχρώματα, συνθετάση οξειδίου του αζώτου, γουανυλική κυκλάση και άλλες¹⁰.

ΟΙ ΑΝΑΓΚΕΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΣΕ ΣΙΔΗΡΟ

Η εσωτερική ανακύκλωση του σιδήρου των γηρασμένων ερυθρών, που απομακρύνονται από την κυκλοφορία, εξασφαλίζει 20-25mg σιδήρου την ημέρα, ο οποίος διατίθεται για τη σύνθεση της αίμης/αιμοσφαιρίνης των νέων ερυθρών. Οι επιπλέον ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο εξαρτώνται από: *την ηλικία του ατόμου, το φύλο και την φυσιολογία της εκάστοτε κατάστασης του ατόμου*¹⁰. Υγιείς ενήλικες άνδρες και γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση αποβάλλουν καθημερινά περίπου 1mg σιδήρου, με τη φυσιολογική απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων της επιδερμίδας, του βλεννογόνου της γαστρεντερικής και της ουροποιητικής οδού. Επιπλέον, μικρός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων χάνονται με τα ούρα και τα κόπρανα. Οι γυναίκες με έμμηνο ρύση αποβάλλουν 30-60ml αίματος κάθε μήνα που αντιστοιχεί σε 15-30mg σιδήρου, οπότε οι ημερήσιες ανάγκες σε σίδηρο αυξάνονται σε 2mg. Στους εφήβους, τις γυναίκες με έμμηνο ρύση, τους αιμοδότες ακόμα και τους αθλητές υψηλών επιδόσεων οι ανάγκες σε σίδηρο μπορεί να αυξηθούν σε 5mg την ημέρα. Κατά την κύηση οι ανάγκες σε σίδηρο αυξάνονται μέχρι 7mg την ημέρα. Η συνήθης δυτικού τύπου διατροφή περιέχει 10-20mg σιδήρου την ημέρα, είτε με τη μορφή της αίμης (κόκκινο κρέας) ή μη αίμης (λευκό κρέας, λαχανικά και δημητριακά). Οι υγιείς ενήλικες απορροφούν περίπου 10-15% του σιδήρου της τροφής που αντιστοιχεί σε 1mg περίπου σιδήρου την ημέρα, ποσότητα επαρκής για να καλύψει μόνο τις φυσιολογικές καθημερινές απώλειες σιδήρου¹⁰.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η εκτίμηση της επάρκειας του σιδήρου στον οργανισμό στηρίζεται στη μελέτη των παρακάτω παραμέτρων, οι οποίοι αναλύονται με τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς τους. *(1) Τα επίπεδα του σιδήρου στον ορό,* ιστορικά, έχουν χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης επάρκειας σιδήρου στον οργανισμό¹¹. Αν και είναι χαμηλά σε καταστάσεις ένδειας σιδήρου, παρουσιάζουν ημερήσιες διακυμάνσεις¹² και επηρεάζονται από πολλές καταστάσεις όπως λοιμώξεις, φλεγμονές, κακοήθειες, αιμορραγία, χημειοθεραπεία, έμφραγμα μυοκαρδίου κ.ά. Τα επίπεδα σιδήρου στον ορό θα πρέπει να μετρώνται σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους για την εκτίμηση της επάρκειας σιδήρου. *(2) Η σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού (TIBC)* υπολογίζεται από τα επίπεδα του σιδήρου στον ορό και την μη κορεσμένη τρανσφερίνη στο αίμα^{12,13}. Κορεσμός τρανσφερίνης είναι ο λόγος σιδήρου του ορού προς TIBC. Στη σιδηροπενική αναιμία η TIBC είναι υψηλή και ο κορεσμός τρανσφερίνης είναι συνήθως χαμηλότερος του 10%¹⁴. Κορεσμός <16% θεωρείται ανεπαρκής για ερυθροποίηση. *(3) Τα επίπεδα φερριτίνης του ορού* αντανακλούν τις αποθήκες σιδήρου στον οργανισμό στην πλειονότητα των περιπτώσεων¹⁴. Ελαττωμένα επίπεδα φερριτίνης ορού αντανακλούν σχεδόν πάντα ελαττωμένο αποθηκευμένο σίδηρο, εκτός από τις περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού και της έλλειψης βιταμίνης C που μπορεί να οδηγήσουν σε ελαττωμένη σύνθεση φερριτίνης⁴⁸. Αύξηση των επιπέδων φερριτίνης μπορεί να παρατηρηθούν σε καταστάσεις όπως: η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η χρόνια νεφρική νόσος, οι κακοήθειες, η νόσος του Gaucher, η ηπατίτιδα, το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο και η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου. Στις περιπτώσεις αυτές τα επίπεδα της φερριτίνης δεν αποτελούν αξιόπιστο δείκτη επάρκειας σιδήρου. *(4) Οι υποδοχείς τρανσφερίνης του ορού (TfR)* μπορεί να μετρηθούν και διαπιστώνονται αυξημένοι στη σιδηροπενία αλλά όχι στην αναιμία χρόνιας νοσου. Αντανακλούν συνολικά το επίπεδο ερυθροποίησης. Η εργαστηριακή μέθοδος μέτρησης των TfR έχει περιορισμούς^{15,16} και δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής. Ωστόσο, προτείνεται ο λόγος των υποδοχέων τρανσφερίνης του ορού προς τον λογάριθμο των επιπέδων φερριτίνης του ορού (*sTfR/ferritin index*) ως πλέον αξιόπιστος. Ο δείκτης αυτός αυξάνεται στη σιδηροπενία¹¹. *(5) Οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες* που αποκαλύπτονται με τους αυτόματους αναλυτές αίματος μπορεί να κατευθύνουν τη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας. Το εύρος κατανομής ερυθρών (RDW) είναι αυξημένο όταν ο βαθμός σιδηροπενίας είναι μέτριος προς σοβαρό και έχει εκδηλωθεί αναιμία¹⁷. Στις περιπτώσεις αυτές, τόσο ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) όσο και η μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCH) είναι ελαττωμένα και αντανακλούν την υπόχρωμη και μικροκυτταρική ερυθροποίηση στο πε-

ριφερικό αίμα¹³. (6) Νεότεροι δείκτες έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη για την εκτίμηση της σιδηροπενίας. Μεταξύ αυτών η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης των δικτυοερυθροκυττάρων (CHr)¹⁸. Επιτρέπει την εκτίμηση σε πραγματικό χρόνο της ερυθροποίησης στον μυελό. Επίσης τα επίπεδα της εψιδίνης του ορού είναι ελαττωμένα στη σιδηροπενική αναιμία¹⁹. (7) Ψευδαργυρούχος πρωτοπορφυρίνη (ZPP) ερυθρών. Στη σιδηροπενία, ο ψευδάργυρος ενσωματώνεται στο δακτύλιο πρωτοπορφυρίνης αντί για σίδηρο και σχηματίζει την ZPP. Η μέτρησή της, γνωστή σαν ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη ερυθρών, απαιτεί μια σταγόνα αίματος και αυξάνεται στη σιδηροπενία, στην υπερχοληρυθριναιμία και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς²⁰. (8) Χρώση για σίδηρο σε επίχρισμα μυελού. Με τη χρωστική Prussian blue ανιχνεύεται η παρουσία σιδήρου στα μακροφάγα και στους ερυθροβλάστες του μυελού. Αν και αποτελεί την εξέταση επιλογής για την τεκμηρίωση της σιδηροπενίας, εφαρμόζεται μόνον όταν η διάγνωση της σιδηροπενίας δεν μπορεί να στηριχθεί σε άλλες μη επεμβατικές εξετάσεις²⁰.

ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Ορισμός

Ο όρος **Σιδηροπενική Αναιμία (ΣΑ)** αναφέρεται στην ερυθροποίηση υπό συνθήκες απόλυτης έλλειψης σιδήρου, που προϋποθέτει την εξάντληση των αποθηκών του σιδήρου στον οργανισμό. Η ΣΑ αποτελεί τη συχνότερη μορφή αναιμίας σε παγκόσμια κλίμακα.

Επιδημιολογία

Η σιδηροπενία με ή χωρίς αναιμία, αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας που αφορά τον πληνήτη. Σύμφωνα με δεδομένα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, η σιδηροπενία συνιστά τη συχνότερη εκδήλωση κακής θρέψης στον κόσμο και αφορά 2 δισεκατομμύρια άτομα παγκοσμίως, που αντιστοιχούν σε 25% του συνολικού πληθυσμού²¹. Επιπλέον, η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί τη συχνότερη μορφή αναιμίας στον κόσμο και αφορά το 50% όλων των περιπτώσεων αναιμίας²². Σύμφωνα με δεδομένα του προγράμματος NHANES (1999–2000)²³ και του κέντρου ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων (CDC) των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, η επίπτωση της σιδηροπενίας με ή χωρίς αναιμία αντιστοιχεί σε: 7% μεταξύ νηπίων 1-2 ετών, 9-16% μεταξύ εφήβων και ενηλίκων γυναικών 12-49 ετών και 3% μεταξύ ενηλίκων ανδρών 70 ετών και άνω.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Σιδηροπενία με ή χωρίς αναιμία μπορεί να προκύψει:

(1) σε φυσιολογικές καταστάσεις με αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο και (2) σε παθολογικές καταστάσεις είτε λόγω περιορισμένης πρόσληψης ή απορρόφησης του σιδήρου είτε λόγω αυξημένων αναγκών σαν αποτέλεσμα απώλειας αίματος²⁴.

(1) Αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο υπό φυσιολογικές συνθήκες. Αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο παρατηρούνται: α) κατά την περίοδο της ανάπτυξης, β) μετά την έναρξη της εμμηνου ρύσεως στις γυναίκες, γ) κατά την κύηση και δ) κατά την περίοδο του θηλασμού. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ποσότητα του σιδήρου που λαμβάνεται με την τροφή, είναι συνήθως ανεπαρκής για να καλύψει τις ανάγκες σε σίδηρο στις παραπάνω καταστάσεις. Ο οργανισμός εξαντλεί τον αποθηκευμένο σίδηρο και οδηγείται σε σιδηροπενική ερυθροποίηση.

(2) Περιορισμένη πρόσληψη ή απορρόφηση σιδήρου. Η κακή θρέψη και ο υποσιτισμός, ιδιαίτερα σε παιδιά, οδηγούν σε σιδηροπενία. Η μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου μπορεί να οφείλεται σε αχλωρυδρία από φάρμακα ή ατροφική γαστρίτιδα, σε γαστρεκτομή ή χειρουργική παράκαμψη δωδεκαδακτύλου, σε νηστιδεκτομή και σε δυσαπορρόφηση λόγω κοιλιοκάκης ή νόσου του Crohn. Αναφέρεται ότι η κοιλιοκάκη απαντά σε 5-6% των ασθενών με σιδηροπενική αναιμία^{25,26}. Είναι γνωστή, επίσης, η συσχέτιση της λοίμωξης από *H. pylori* και της ελαττωμένης απορρόφησης του σιδήρου²⁷⁻²⁹. Η μετα-ανάλυση επτά επιδημιολογικών μελετών παρατήρησης κατέδειξε, τουλάχιστον, διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης σιδηροπενικής αναιμίας σε άτομα με λοίμωξη *H. pylori* σε σχέση με άτομα χωρίς λοίμωξη²⁹. Ωστόσο, οι Bini και συν³⁰ εκφράζουν επιφυλάξεις για την αιτιολογική αυτή συσχέτιση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η σιδηροπενική αναιμία μπορεί να αποτελεί τη μοναδική κλινική εκδήλωση εντεροπάθειας από γλουτένη (Πίνακας 1).

Ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με σκευάσματα σιδήρου από το στόμα και δεν διαπιστώνεται αιτία αιμορραγίας από το πεπτικό,

Πίνακας 1. Αίτια περιορισμένης πρόσληψης ή απορρόφησης σιδήρου

1. Κακή θρέψη στα παιδιά
2. Δυσαπορρόφηση
 - Κοιλιοκάκη
 - Νόσος του Crohn
 - Ολική γαστρεκτομή
 - Χειρουργική παράκαμψη στομάχου
3. Παθολογική λειτουργία τρανσφερρίνης
 - Συγγενής ατρανσφερριναίμια
 - Αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της τρανσφερρίνης
 - Πολυμορφισμοί τρανσφερρίνης

θα πρέπει να διερευνηθούν για κοιλιοκάκη, λοίμωξη με *H.pylori* και ατροφική γαστρίτιδα με βιοψίες στομάχου και δωδεκαδακτύλου.

(3) Αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο λόγω απώλειας αίματος. Η απώλεια αίματος αποτελεί μια από τις πιο συχνές και σοβαρές αιτίες σιδηροπενικής αναιμίας. Απώλεια αίματος μεγαλύτερη από 5-10ml την ημέρα δεν μπορεί να καλυφθεί με την ημερήσια ποσότητα σιδήρου που απορροφάται με την τροφή. Ασθενείς με απώλεια αίματος από το ανώτερο πεπτικό, μέχρι 100ml την ημέρα μπορεί να εμφανίζουν φυσιολογική χροιά κοπράνων. Η αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα αποτελεί τη συχνότερη αιτία σιδηροπενίας στους ενήλικες άνδρες και στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Η συχνότητα ανεύρεσης παθολογικού αιτίου αιμορραγίας από το πεπτικό σύστημα σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία ποικίλει, από 43-86%³¹⁻³⁷. Πιο συχνά ανευρίσκονται καλοήθεις διαβρωτικές βλάβες στο ανώτερο πεπτικό που αντιστοιχούν σε 39-57% όλων των παθολογικών καταστάσεων που διαπιστώνονται³¹⁻³³. Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την χρήση της ασπιρίνης ή των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και τη συσχέτισή τους με εμφάνιση διαβρωτικών βλαβών στο ανώτερο πεπτικό^{31,33-35,37}. Η πιο συχνή αιτία αιμορραγίας από το κατώτερο πεπτικό είναι το καρκίνωμα του παχέος εντέρου που αντιστοιχεί σε 42-69% των βλαβών που έχουν διαπιστωθεί με την κολonosκόπηση^{31,33,34}. Η συχνότητα κακοήθειας πεπτικού σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία αναφέρεται σε 6-13%^{31,32,35-37}, αν και κάποιες μελέτες αναφέρουν υψηλότερη συχνότητα 29-51%³⁵. Συγκριτικά, κακοήθεις πεπτικού ανευρίσκονται μόνο σε 0.2% των ασθενών με φυσιολογική αιμοσφαιρίνη και επάρκεια σιδήρου³⁶ (Πίνακας 2).

Σπάνιες αιτίες σιδηροπενικής αναιμίας

Μη αντιληπτή απώλεια αίματος μπορεί να οφείλεται και σε παθολογικές καταστάσεις του ουροποιητικού ή του αναπνευστικού συστήματος. Σπανιότερα, χρόνια ενδαγγειακή αιμόλυση ή θεραπεία με ερυθροποιητίνη σε χρόνια νεφρική νόσο μπορεί να οδηγήσουν σε σιδηροπενική αναιμία. Η συχνή αιμοδοσία (>4 φορές ανά έτος) μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενία όπως και οι συχνές αιμοληψίες σε ενδοноσοκομειακούς ασθενείς. Η κληρονομική αιμορραγική τελαγγειεκτασία αποτελεί σπάνια αιτία σιδηροπενίας. Συγγενείς αιτίες σιδηροπενίας που μπορεί να οφείλονται σε ατρανσφερριναίμια ή γενετική έλλειψη του μεταφορέα DMT1 είναι εξαιρετικά σπάνιες²⁰ (Πίνακας 1). Η σιδηροπενική αναιμία η ανθεκτική στη θεραπεία με σίδηρο (Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia- IRIDA) διαπιστώθηκε πρόσφατα ότι έχει γενετική βάση και χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα φερριτίνης, μικροκυτταρική αναιμία ανθεκτική στη θεραπεία με σίδηρο και παράδοξα υψηλά επίπεδα εμίδινης. Είναι

Πίνακας 2. Παθολογικά αίτια αυξημένων αναγκών σε σίδηρο

2.1 Απώλεια αίματος

Αιμορραγία από τον γαστρεντερικό σωλήνα

Κακοήθη νεοπλάσματα	Αμοιβάδωση
Ασκαρίδες	Δολιχόκολο
Πεπτικό έλκος	Πολύποδες
Κιρσοί οισοφάγου	Λειομύωμα
Διαφραγματοκήλη	Υπεργαστριναιμία
Ελκώδης κολίτιδα	Αλλεργία στο γάλα
Αιμορροΐδες	Σχιστοσωμίαση
Αγγειοδυσπλασίες	Τριχίνωση
Λοίμωξη από <i>H. pylori</i>	Αιμαγγείωμα

Απώλεια αίματος από το γεννητικό σύστημα στις γυναίκες

Πολυμηνόρροια, Ινομυώματα, Κακοήθη νεοπλάσματα

Αιμορραγία από το αναπνευστικό

Κακοήθη νεοπλάσματα, Τηλαγγειεκτασίες, Επίσταξη, Σύνδρομο Goodpasture
Ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδήρωση, Λοιμώξεις

Αιμορραγία από τα χοληφόρα

Κακοήθη νεοπλάσματα, Χολολιθίαση, Ενδοηπατική αιμορραγία, Τραύμα

Αιμορραγία από το ουροποιητικό σύστημα

Κακοήθη νεοπλάσματα, Τραύμα, Ουρολιθίαση
Φλεγμονώδη νοσήματα, Σπειραματονεφρίτιδα

Εθελοντική Αιμοδοσία

Προκλητή αιμορραγία(ψυχογενή αίτια)

Ενδαγγειακή αιμόλυση

Παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαινουρία
Μηχανική λύση ερυθρών (όπως σε μηχανική καρδιακή βαλβίδα)
Αθλητές υψηλών επιδόσεων
Άλλες αιμολυτικές διαταραχές

2.2. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση

2.3. Διαταραχές αιμόστασης

αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο της ματριπτάσης -2 (TMPRSS6), μιας πρωτεΐσης σερίνης που ρυθμίζει αρνητικά την έκφραση του γονιδίου της εμίδινης³⁸.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα συμπτώματα της σιδηροπενικής αναιμίας περιλαμβάνουν: **(i)** συμπτώματα *αναιμίας* και **(ii)** συμπτώματα από τη *σιδηροπενία των ιστών*.

(i) Οι ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί (διαπίστωση αναιμίας σε έλεγχο

ρουτίνας) ή να εκδηλώνουν ποικίλου βαθμού συμπτώματα όπως: αδυναμία, καταβολή δυνάμεων, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, μειωμένη αντοχή στην άσκηση, μειωμένη πνευματική απόδοση. Η κλινική εξέταση των βλεννογόνων, των επιπεφυκότων, της κοίτης των ονύχων και των παλαμών μπορεί να αποκαλύψει ωχρότητα. Η αυξημένη καρδιακή παροχή μπορεί να αποτελεί έναν επιπλέον αντισταθμιστικό μηχανισμό, αλλά εκδηλώνεται όταν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης μειωθούν κάτω των 7g/dl³⁹. Τα κλινικά σημεία αυτής της αντιρρόπησης είναι ταχυκαρδία και φυσήματα ροής.

(ii) Κλινικές εκδηλώσεις από τη σιδηροπενία των ιστών. Πολλαπλές αλλοιώσεις σε επιθηλιακούς ιστούς μπορεί να εκδηλωθούν στα πλαίσια σιδηροπενίας. Ο ακριβής μηχανισμός αυτών των αλλοιώσεων δεν είναι γνωστός. Οι ιστοί που μπορεί να προσβληθούν είναι η γλώσσα, η στοματική κοιλότητα, ο υποφάρυγγας, ο οισοφάγος, ο στόμαχος, τα νύχια και το τριχωτό της κεφαλής¹³.

Γλώσσα και στοματική κοιλότητα. Ατροφία των θηλών της γλώσσας έχει περιγραφεί ότι παρατηρείται σε περισσότερους από 5-10% ασθενείς. Στη γλωσσίτιδα της σιδηροπενίας η ατροφία αρχίζει από το πρόσθιο τριτημόριο της γλώσσας και ακολουθούν οι αλλαγές στην υπόλοιπη επιφάνεια¹³. Οι ασθενείς μπορεί να παραπονούνται για καύσος στη γλώσσα. Η γλωσσίτιδα υποστρέφεται με επαρκή λήψη σιδήρου¹¹ και οι θηλές επανεμφανίζονται μέσα σε λίγες εβδομάδες¹³. Γωνιακή χειλίτιδα έλκη και ραγάδες στόματος αποτελούν χαρακτηριστικές εκδηλώσεις.

Υποφάρυγγας και οισοφάγος. Το 1919, οι Paterson και Kelly περιέγραψαν τη συσχέτιση σιδηροπενίας με δυσφαγία, γωνιακή χειλίτιδα και βλάβες στη γλώσσα¹³. Το 1922, ο Vinson ανακοίνωσε παρόμοιες περιπτώσεις και αναφέρθηκε σε προηγούμενες παρατηρήσεις που έγιναν από τον Plummer το 1912. Το σύνδρομο αποκαλείται Paterson-Kelly, Plummer-Vinson¹³ ή σιδηροπενική δυσφαγία¹³. Το σύνδρομο εξακολουθεί να περιγράφεται στην ιατρική βιβλιογραφία⁴⁰ αλλά πιο σπάνια. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι Καυκάσιοι στην 4^η με 6^η δεκαετία της ζωής τους⁴⁰. Η δυσφαγία είναι προοδευτική και περιορίζεται στις στερεές τροφές⁴⁰. Το χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι δυσφαγία πίσω από τον κρικοειδή χόνδρο και η πιο συχνή ανατομική βλάβη στους ασθενείς αυτούς είναι η εμφάνιση δακτυλίου, από βλεννογόνο φυσιολογικής εμφάνισης, στην μετάπτωση του υποφάρυγγα στον οισοφάγο⁴¹. Ο μηχανισμός ανάπτυξης του δακτυλίου παραμένει άγνωστος. Σε ανέκδοτες περιγραφές αναφέρεται βελτίωση της δυσφαγίας μετά τη θεραπεία με σίδηρο⁴¹. Ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς η θεραπεία της δυσφαγίας απαιτεί μηχανική διαστολή^{40,41}.

Στόμαχος. Ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία μπορεί να εμφανίζουν γαστρίτιδα, η οποία στη δεκαετία του '50 θεωρούνταν ότι αποτελεί κοινό εύρημα ή επιπλοκή της σιδηροπενίας¹³. Ενώ έχει αναφερθεί ατροφική γαστρίτιδα σχετιζόμενη με σιδηροπενία, ο τύπος της γαστρίτιδας

δεν είναι ειδικός και μπορεί να μιμηθεί αλλοιώσεις που παρατηρούνται σε άλλες τροφικές ελλείψεις και τη φυσιολογική γήρανση⁴². Η γαστρική ατροφία σαν αιτία σιδηροπενικής αναιμίας αποτελούσε αμφισβητήσιμη οντότητα στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, σε περισσότερες από ένα τέταρτο των περιπτώσεων της ανθεκτικής στη θεραπεία σιδηροπενίας, χωρίς συμπτώματα από το γαστρεντερικό, διαπιστώθηκε ατροφική γαστρίτιδα²⁵. Η συσχέτιση σιδηροπενικής και κακοήθους αναιμίας υπογραμμίζεται με βάση την παρατήρηση ότι ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία, χωρίς αιμορραγικές βλάβες πεπτικού, μπορεί να έχουν χρόνια λοίμωξη από *H. pylori*, σαν υποκείμενο μηχανισμό, που συνδέει τη σιδηροπενία με αυτοάνοση γαστρίτιδα^{42,43}. Έχει αναφερθεί, ότι θεραπεία του *H. pylori* με αντιβιοτικά μπορεί να βελτιώσει την αναιμία και τις παραμέτρους του σιδήρου, σε ασθενείς με σιδηροπενία και συνυπάρχουσα λοίμωξη με *H. pylori*⁴⁴.

Νύχια. Τα νύχια αποτελούν έναν ακόμα επιθηλιακό ιστό με ταχεία ανάπτυξη που μπορεί να επηρεαστεί από τη σιδηροπενία⁴⁵. Χαρακτηριστική βλάβη είναι η κοιλονυχία. Λέπτυνση και επιπέδωση του νυχιού, ευθραυστότητα των νυχιών μπορεί να προϋπάρξουν της κοιλονυχίας⁴⁵. Αναφέρεται ότι κοιλονυχία εμφανίζαν 20% των ασθενών με σιδηροπενία στην εικοσαετία 1940-1960 ωστόσο φαίνεται ότι σήμερα είναι σπάνιο σημείο¹¹ πιθανόν λόγω προωιότερης διάγνωσης. Η κοιλονυχία δεν είναι ειδική της σιδηροπενίας και μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια πολλών άλλων συστηματικών ή γενετικών νοσημάτων¹³.

Τριχωτό κεφαλής. Η σιδηροπενία μπορεί να σχετίζεται με απώλεια τριχών στις γυναίκες, αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα⁹.

Άλλες εκδηλώσεις. Αλλοτριοφαγία (Pica): ορίζεται σαν τροφική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από έντονη επιθυμία για φαγητό μη βρώσιμων υλικών όπως: πάγου, σκόνης, ασβέστου, χώματος και άλλων^{11,13}. Είναι ενδιαφέρον ότι αναφορές για pica υπάρχουν και στα κείμενα του Ιπποκράτη¹³.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η προωιότερη διαταραχή των ερυθρών, που αναπτύσσεται στη σιδηροπενία, είναι η ανισοκυττάρωση. Η διαφορά στο μέγεθος μεταξύ των ερυθρών, που μετράται με τον δείκτη κατανομής ερυθρών (RDW-Red Distribution Width) και είναι αυξημένος στη σιδηροπενική αναιμία, μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση από την ελάσσονα θαλασσαιμία στην οποία είναι φυσιολογικός⁴⁶.

Όταν η σιδηροπενία είναι απόλυτη τα ερυθροκύτταρα αποκτούν την υπόχρωμη μικροκυτταρική μορφολογία¹¹. Η ελαττωμένη ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό δημιουργεί την εικόνα της κεντρικής ωχρότητας στα ερυθρά που χαρακτηρίζεται ως υποχρωμία. Σε βαριές περιπτώ-

σεις μπορεί να παρατηρηθούν ποικιλοκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση και στοχοκυττάρωση. Χαρακτηριστική είναι η ανεύρεση ερυθροκυττάρων δίκην γραφίδος (pencil cells)¹³. Οι μορφολογικές αλλοιώσεις στον μυελό ποικίλουν στη σιδηροπενική αναιμία και δεν σχετίζονται με τον βαθμό της αναιμίας^{11,13}.

Ελαττωμένη ή παντελώς απύουσα αιμοσιδηρίνη στο μυελό είναι χαρακτηριστική στη σιδηροπενία, όπως εκτιμάται με τη χρώση Prussian Blue στα μακροφάγα του μυελού⁴⁷. Τα αιμοπετάλια είναι συνήθως αυξημένα στη σιδηροπενική αναιμία¹³ και μπορεί η αύξησή τους να αντανακλά ενεργό αιμορραγία¹¹. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί και θρομβοπενία¹³. Ο αριθμός των λευκών συνήθως παραμένει αμετάβλητος¹³ αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ουδετεροπενίας¹³. Σε περιπτώσεις σιδηροπενίας λόγω ασκαρίδων είναι συνήθης η ηωσινοφιλία.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας στηρίζεται στη λήψη του ιστορικού, στην κλινική εξέταση και στην εργαστηριακή διερεύνηση.

Η λήψη του ιστορικού πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες που να αφορούν συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα όπως: απώλεια αίματος ή κοιλιακό άλγος, αλλαγή στις κενώσεις, απώλεια βάρους ή δυσφαγία. Οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας πεπτικού ή κληρονομικής αιμορραγικής διαταραχής (π.χ. κληρονομική τελαγγειεκτασία) έχουν ιδιαίτερη σημασία. Η συχνότητα αιμοδοσίας στα πλαίσια εθελοντικής αιμοδοσίας πρέπει να καταγράφεται. Στην κλινική εξέταση μπορεί να διαπιστωθούν ωχρότητα, γωνιακή χειλίτιδα, γλωσσίτιδα και σπανιότερα δυσφαγία, κοιλωνυχία. Η γυναικολογική εξέταση και η δακτυλική εξέταση από το ορθό πρέπει να συμπεριληφθούν στην κλινική εξέταση ασθενούς με σιδηροπενία.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η σιδηροπενική αναιμία κλασικά εγκαθίσταται σε τρία διαδοχικά στάδια. **(1) Εξάντληση των αποθηκών του σιδήρου:** αποτελεί το πρωϊμότερο στάδιο και αναγνωρίζεται από τα χαμηλά επίπεδα της φερριτίνης του ορού. Επίπεδα φερριτίνης χαμηλότερα των 12μg/l θεωρούνται διαγνωστικά της εξάντλησης των αποθηκών του σιδήρου. Στο στάδιο αυτό η αιμοσφαιρίνη και οι δείκτες των ερυθρών παραμένουν φυσιολογικά. Ενδεχομένως τα χαμηλά επίπεδα επιδίνας να αποτελούν ένα σημαντικό δείκτη του πρώιμου αυτού σταδίου. **(2) Σιδηροπενία χωρίς αναιμία:** στο στάδιο αυτό η αιμοσφαιρίνη παραμένει φυσιολογική αλλά αρχίζουν να εμφανίζονται διαταραχές σε άλλες παραμέτρους όπως ελαττωμένος κορεσμός τρανσφερρίνης, αυξημένα επίπεδα υποδοχέων τρανσφερρίνης, αυξημένη ψευδαργυρούχος πρωτοπορφυρίνη ερυθρών, αυξημένα υπόχρωμα ερυθροκύτταρα και χαμηλή περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη των δικτυοερυθροκυττάρων. **(3) Σιδηροπενική αναιμία:** τα κλασικά βιοχημικά ευρήματα της σιδηροπενίας συνοδεύονται και από τις αιματολογικές διαταραχές της σιδηροπενικής ερυθροποίησης, όπως αναιμία, ελαττωμένο μέσο όγκο ερυθρών, ελαττωμένη μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό, αυξημένο δείκτη κατανομής ερυθρών.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας θα γίνει από άλλες μορφές υπόχρωμης μικροκυτταρικής αναιμίας. Αυτές περιλαμβάνουν: 1) την ετερόζυγη α- ή β-θαλασσαιμία, 2) την αναιμία χρόνιας νόσου, 3) τη σιδηροβλαστική αναιμία (Πίνακας 3).

Η μελέτη της μορφολογίας των ερυθρών και των παραμέτρων εκτίμησης της επάρκειας σιδήρου στον οργανισμό, θα θέσουν τη διάγνωση. Ωστόσο, σε μικτές

Πίνακας 3. Διαφορική διάγνωση μικροκυτταρικών αναιμιών με βάση τις παραμέτρους εκτίμησης του Fe

Νόσος	Αριθμός ερυθρών	Σίδηρος ορού	Φερριτίνη	TIBC*	Κορεσμός Tf**	Υποδοχείς Tf ορού	Σίδηρος μυελού
Σιδηροπενική αναιμία	κ.φ. ή ↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓
Ετερόζυγη β/α θαλασσαιμία	↑	κ.φ.	κ.φ.	↓	↑	κ.φ. ή ↑	κ.φ.
Σιδηροβλαστική αναιμία	κ.φ. ή ↓	κ.φ. ή ↑	κ.φ. ή ↑	κ.φ. ή ↓	κ.φ. ή ↑	κ.φ. ή ↑	κ.φ. ή ↑
Αναιμία χρόνιας νόσου	κ.φ. ή ↓	↓	↑	↓	↓	κ.φ.	↑

*TIBC: Total Iron Binding Capacity, **Tf: Transferrin

καταστάσεις μπορεί να χρειαστεί η διενέργεια μυελογράμματος για την τεκμηρίωση της σιδηροπενίας με την ειδική χρώση Prussian Blue.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας περιλαμβάνει: 1) την ταυτοποίηση και αντιμετώπιση του αιτίου της σιδηροπενίας και 2) τη χορήγηση σιδήρου για αποκατάσταση της φυσιολογικής ερυθροποίησης και των αποθηκών του σιδήρου.

1) Διερεύνηση των αιτίων της σιδηροπενίας

Η διαπίστωση σιδηροπενίας με ή χωρίς αναιμία απαιτεί την περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς για αναζήτηση των αιτίων της. Το ευρύ φάσμα των αιτίων της σιδηροπενίας υπαγορεύει τη μεθόδευση της αιτιολογικής διερεύνησης με βάση το ιστορικό, την ηλικία και το φύλο του ασθενούς.

Ετσι: ενήλικες άνδρες και γυναίκες σε εμμηνόπαυση με σιδηροπενική αναιμία υποβάλλονται σε ενδοσκοπικό έλεγχο ανώτερου και κατώτερου πεπτικού. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη σειρά ενδοσκόπησης, ούτε και δεδομένα για την αναγκαιότητα διπλής ενδοσκόπησης. Ταυτόχρονη παρουσία βλαβών στο ανώτερο και κατώτερο πεπτικό είναι ασυνήθης και αναφέρεται σε ποσοστό 1-9% των ασθενών με σιδηροπενία⁴⁸. Ο Rokey και συν.⁴⁹ καθώς και η Βρετανική Γαστρεντερολογική Εταιρία⁵⁰ δεν συνιστούν πλήρη διερεύνηση πεπτικού εάν η ενδοσκόπηση του ανώτερου ή του κατώτερου αποκάλυψει αίτιο σιδηροπενίας. Ωστόσο, ο Horper και συν.⁵¹ διαπίστωσε ότι σε 12,2% των ασθενών με κοιλιοκάκη (12 από 98) και ΣΑ, βρέθηκαν και άλλες παθολογικές βλάβες στο πεπτικό, μεταξύ αυτών τρία καρκινώματα κόλου. Συνιστούν ως εκ τούτου πλήρη ενδοσκοπικό έλεγχο σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 45 ετών με κοιλιοκάκη και σιδηροπενία.

Η σιδηροπενική αναιμία σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αποδίδεται συνήθως σε πολυμηνόρροια, απώλεια αίματος κατά τον τοκετό και αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο κατά την κύηση. Η γυναικολογική εκτίμηση μπορεί να αποκαλύψει διορθώσιμες αιτίες πολυμηνόρροιας, όπως ινομώματα. Σε 6-30% των γυναικών αυτών έχουν διαπιστωθεί και αίτια σιδηροπενίας από το πεπτικό με πιο συχνά τις διαβρωτικές βλάβες στο ανώτερο πεπτικό από H. pylori, λήψη ασπιρίνης ή αντιφλεγμονωδών φαρμάκων^{52,53}. Καρκίνος πεπτικού είναι σπάνιος (0-3%)^{52,53}. Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με συμπτώματα από το πεπτικό, θετική δοκιμασία για αιμοσφαιρίνη στα κόπρανα ή αιμοσφαιρίνη <10g/dl υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση πεπτικού. Επίσης θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο πεπτικού πρέ-

πει να λαμβάνεται υπόψη στη διερεύνηση του αιτίου⁵³. Επιπλέον, συνιστάται όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να ελέγχονται για κοιλιοκάκη, γιατί ανευρίσκεται σε 6% των γυναικών αυτών^{50,52}.

Σε 30-40% των ασθενών με σιδηροπενική αναιμία δεν ανευρίσκεται αιτία απώλειας αίματος από το ανώτερο ή κατώτερο πεπτικό. Οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε διερεύνηση λεπτού εντέρου με εντερόκλυση ή ασύρματη κάψουλα ενδοσκόπησης. Η δεύτερη επιλογή είναι προτιμότερη γιατί είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη διερεύνηση σιδηροπενικής αναιμίας μετά από αρνητικό ενδοσκοπικό έλεγχο. Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 227 μελετών⁵⁴, η διερεύνηση με κάψουλα ήταν διαγνωστική σε 60,5% των περιπτώσεων και αποκάλυψε: αγγειοδυσπλασίες σε 50% των περιπτώσεων, έλκη σε 26.8% και νεοπλασματικές βλάβες σε 8.8%.

Η δοκιμασία ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα λαμβάνεται υπόψη όταν είναι θετική αλλά δεν είναι διαγνωστική όταν είναι αρνητική²⁰.

Ο ακτινολογικός έλεγχος του πεπτικού δεν συνιστάται στη διερεύνηση αιτίων αιμορραγίας από το πεπτικό ως μη αποτελεσματικός. Το σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα ερυθρά και η αγγειογραφία αποτελούν ευαίσθητες τεχνικές στη διερεύνηση αιμορραγικών βλαβών μόνον όταν ο ρυθμός της αιμορραγίας είναι 0.1 και 0.5ml/min αντίστοιχα⁵⁵. Εάν η μελέτη του πεπτικού δεν αναδειξεί το αίτιο της σιδηροπενίας η διερεύνηση συνεχίζεται με την έρευνα και άλλων συστημάτων.

2) Θεραπεία σιδηροπενίας

Ο σίδηρος χορηγείται από το στόμα ή παρεντερικά.

Χορήγηση σιδήρου από το στόμα

Συνιστά την επικρατέστερη επιλογή θεραπείας γιατί είναι εύκολη, ασφαλής, αποτελεσματική και με χαμηλό κόστος. Οι διαθέσιμες μορφές σιδήρου για χορήγηση από το στόμα διαφέρουν: στη δόση του σιδήρου, το άλας που περιέχουν, τη χημική μορφή του σιδήρου (δισθενή ή τριθενή) και τον τρόπο αποδέσμευσης του σιδήρου (ταχεία ή παρατεταμένη αποδέσμευση). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση για τη θεραπεία των ενηλίκων είναι 100-200mg στοιχειακού σιδήρου¹¹. Ο σίδηρος δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή γιατί παρεμποδίζεται η απορρόφησή του. Φάρμακα όπως αντιόξινα, H₂ αναστολείς και αναστολείς αντλίας πρωτονίων ελαττώνουν την απορρόφηση του σιδήρου και πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση. Αντίθετα, το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) προάγει την απορρόφηση του σιδήρου μέσω του όξινου περιβάλλοντος που δημιουργεί. Περίπου 10-20% των ασθενών εμφανίζουν παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα όπως, ναυτία, εμέτους, δυσφορία στο επιγάστριο, δυσκοιλιότητα ή διαρροϊκές κενώσεις. Φαίνεται ότι τα συμπτώματα αυ-

τά είναι δοσοεξαρτώμενα και μπορεί να περιοριστούν με την ελάττωση της δόσης^{56,57}. Εντεροδιαλυτά δισκία σιδήρου είναι καλύτερα ανεκτά από το πεπτικό, αλλά η αποτελεσματικότητά τους υστερεί σε σχέση με τα κλασικά δισκία σιδήρου⁵⁸. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με σίδηρο διαπιστώνεται με αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων σε 3-5 ημέρες από την έναρξη, με μέγιστη άνοδο στις 8-10 ημέρες⁵⁹. Η αιμοσφαιρίνη αρχίζει να αυξάνει μετά από μία εβδομάδα θεραπείας⁵⁹. Η θεραπεία συνεχίζεται για 3-6 μήνες μετά την αποκατάσταση της αιμοσφαιρίνης με σκοπό την αποκατάσταση και των αποθηκών του σιδήρου⁵⁰. Η συνηθέστερη αιτία αποτυχίας της θεραπείας με σίδηρο είναι η μη συμμόρφωση του ασθενούς. Ωστόσο, αν αποκλειστεί το ενδεχόμενο αυτό θα πρέπει να αναζητηθούν αίτια δυσαπορρόφησης του σιδήρου ή αίτια συνεχιζόμενης αιμορραγίας, αλλά και το ενδεχόμενο να είναι λανθασμένη η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας.

Παρεντερική χορήγηση σιδήρου

Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου αποτελεί επιλογή σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις, όπως: (1) Σε ασθενείς με σοβαρή δυσανεξία στα σκευάσματα σιδήρου από το στόμα, (2) Σε ασθενείς με επίκτητη ή κληρονομική ελάττωση της απορρόφησης του σιδήρου από το πεπτικό, (3) Σε ασθενείς με συνεχιζόμενη αιμορραγία, (4) Σε περιπτώσεις βαριάς σιδηροπενικής αναιμίας που χρήζει ταχείας αναπλήρωσης με σίδηρο, (5) Σε ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου και ιδιαίτερα όταν είναι σε αγωγή με ερθροποιητικούς παράγοντες, όπως στην αναιμία της νεφρικής ανεπάρκειας ή των νεοπλασιών⁵⁰. Η δόση του ενδοφλέβιου σιδήρου υπολογίζεται με βάση τον τύπο: $\text{Συνολικό έλλειμμα σιδήρου [mg]} = \text{βάρους σώματος [kg]} \times (\text{Hb στόχος} - \text{τρέχουσα τιμή Hb})[\text{g/l}] \times 0.24 + 500$. Ανάλογα με το σκεύασμα που χορηγείται, η συνολική δόση του σιδήρου μπορεί να διαιρεθεί και να χορηγηθεί με μεσοδιαστήματα 2-3 ημερών ή να χορηγηθεί εφάπαξ. Οι πρώτες μορφές ενδοφλέβιου σιδήρου σχετίζονταν με μη αποδεκτή τοξικότητα λόγω της απελευθέρωσης ελεύθερου τοξικού σιδήρου. Σήμερα όλες οι διαθέσιμες ενδοφλέβιες μορφές σιδήρου είναι συμπλέγματα σιδήρου-υδατανθράκων σε μορφή σφαιρικών σωματιδίων, με πυρήνα σιδήρου και περίβλημα υδατάνθρακα που επιβραδύνει την απελευθέρωση του σιδήρου. Οι μορφές ενδοφλέβιου σιδήρου φέρουν την ίδια δομή αλλά διαφέρουν στο μέγεθος του πυρήνα και στη σύσταση του περιβλήματος. Μετά τη χορήγησή τους όλες οι μορφές ακολουθούν παρόμοια μεταβολική πορεία. Τα συμπλέγματα σιδήρου-υδατάνθρακα φαγοκυτταρώνονται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα όπου το περίβλημα διασπάται και ο σίδηρος αποθηκεύεται σαν φερριτίνη ή μεταφέρεται εκτός κυττάρου μέσω της φερροπορτίνης. Ο σίδηρος που εξάγεται συνδέεται και μεταφέρεται με την τρανσφερρίνη στους ερυθροβλάστες για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης.

Οι διαθέσιμες μορφές σιδήρου για ενδοφλέβια χορήγηση είναι⁶⁰: **1) Σύμπλεγμα σιδήρου- δεξτράνης υψηλού μοριακού βάρους**, αποτέλεσε για πολλά χρόνια το σκεύασμα αναφοράς για ενδοφλέβια χορήγηση. Ωστόσο, η υψηλή αντιγονικότητα των μακρομορίων της δεξτράνης και η υψηλή συχνότητα αλλεργικών αντιδράσεων περιορίσαν σημαντικά τη χρήση του. **2) Σύμπλεγμα σιδήρου- δεξτράνης χαμηλού μοριακού βάρους [Cosmofer®]**, βελτιωμένη μορφή με αμελητέο κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του καταδείχθηκε με μελέτες σε εγκύους και νεφροπαθείς. **3) Σακχαρούχο οξύδιο του σιδήρου (Iron Sucrose) [Venofer®]**, μια από τις πιο δημοφιλείς μορφές σιδήρου για ενδοφλέβια χορήγηση που συγκεντρώνει τη μεγαλύτερη εμπειρία που δημοσιεύτηκε στη βιβλιογραφία και εμφανίζει εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων (<1 σε 100.000 εγχύσεις), **4) Νατρίουχος γλυκονικός σιδήρος (Ferric Gluconate) [Ferrlecit®]**, μελετήθηκε σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, σε ασθενείς με νεοπλασμάτα και σε ασθενείς μονάδων εντατικής θεραπείας. **5) Καρβοξυμαλτοζικός τρισθενής σίδηρος (Ferric Carboxy-maltose) [Ferinject®]**, η πιο πρόσφατη μορφή ενδοφλέβιου σιδήρου που έχει εγκριθεί στην Ευρώπη. Τα σημαντικότερα πλεονέκτημα της μορφής αυτής είναι η δυνατότητα χορήγησης 1000mg σιδήρου σε 15min χωρίς σχεδόν κανένα κίνδυνο επιπλοκών, **6) Ferumoxytol [Feraheme®]** σε μορφή νανοσωματιδίων που σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ανοσολογική ευαισθησία και να είναι δυνατή η χορήγηση μεγάλων δόσεων, **7) Iron Isomaltoside [Monofer®]**. Αποτελεί τη νεότερη από τις τρεις τελευταίες μορφές που μπορούν να χορηγηθούν ταχέως και σε μεγάλες δόσεις. Έχει εγκριθεί για χορήγηση δόσης μέχρι 20mg/kg. Η σοβαρότερη παρενέργεια του παρεντερικώς χορηγούμενου σιδήρου είναι η αναφυλακτική αντίδραση. Ο κίνδυνος έχει περιοριστεί με τα νεότερα σκευάσματα, ωστόσο θα πρέπει να ακολουθούνται πιστά οι οδηγίες χορήγησης της εκάστοτε χρησιμοποιούμενης μορφής σιδήρου και να λαμβάνονται όλα τα μέτρα για την αντιμετώπιση τυχόν αντιδράσεων. Μια μεγάλη μελέτη των παρενεργειών σε 30 εκατομμύρια δόσεις σιδήρου με ενδοφλέβια χορήγηση, έδειξε ότι απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε ποσοστά 0.6, 0.9, 3.3, 11.3 ανά εκατομμύριο για τον σουκροζικό σίδηρο, τον γλυκονικό, τον σίδηρο με δεξτράνη χαμηλού μοριακού βάρους και τον σίδηρο με δεξτράνη υψηλού μοριακού βάρους, αντίστοιχα⁵⁹.

Ηπιότερες αντιδράσεις που δεν απαιτούν τη διακοπή της έγχυσης είναι: ερυθρότητα προσώπου, κεφαλαλγία, κνίδωση, πυρετός, μυαλγίες και οσφυαλγία, που μπορεί να εμφανιστούν και ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Τέλος, η ενδομυϊκή χορήγηση σιδήρου δεν είναι ασφαλέστερη της ενδοφλέβιας, είναι επώδυνη, δημιουργεί μόνιμη δυσχρωμία στο δέρμα και σχετίζεται με εμφάνιση σαρκομάτων γλουτού.

Iron deficiency anemia

by Maria Papaioannou¹, Eleni Gatsa²

¹*Hematology Unit, 1st Department of Internal Medicine of Medical School, Thessaloniki, AUTH,*

²*Outpatient Haematology Clinic, General Hospital of Trikala, Greece*

ABSTRACT: Iron deficiency anemia is still an important public health issue in the developed world today. Even under physiologic conditions, an increased iron requirement and/or increased loss of iron (in puberty, in menstruating or pregnant women, in blood donors or in competitive athletes) can lead to iron deficiency. Adult men and postmenopausal women should be evaluated for GI bleeding and malabsorption with gastroscopy and colonoscopy. All forms of iron deficiency can be identified by the following pattern of laboratory findings: reduced ferritin concentration with a compensating increase in the transferrin concentration and low transferrin saturation. Treatment consists of both correcting the underlying cause and prompt iron replacement therapy. Oral iron therapy is preferred unless there are intolerance or absorption issues. Newer intravenous iron formulations are efficacious, safe, and permit rapid administration of large doses of iron replacement.

Βιβλιογραφία

1. Beutler E. History of iron in medicine. *Blood Cells, Molecules & Diseases*. 2002; 29:297–308.
2. Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In G.R. Lee, J. Foerster, J. Lukens, F. Paraskevas, J.P. Greer, & G.M. Rodgers (Eds.), *Wintrobe's clinical hematology*, 1999, (10th ed., pp. 979–1010). Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins.
3. Fowler WM. Chlorosis – An obituary. *Annals of Medical History*. 1936; 8:168.
4. Mercer CG, Wangenstein SD. “Consumption, heart-disease, or whatever”: Chlorosis, a heroine's illness in the wings of the dove. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*. 1985; 40:259–285.
5. Ashwell S. Observations on chlorosis and its complications. *Guy's Hospital Reports*. 1836; 1:529.
6. Haden RL. Historical aspects of iron therapy in anemia. *Journal of the American Medical Association*. 1938; 111:1059.
7. Wintrobe MM. Idiopathic hypochromic anemia. *Medicine*. 1933; 12:187.
8. Heath CW, Strauss MB, Castle WB. Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia: (The parenteral administration of iron). *The Journal of Clinical Investigation*. 1932; 11:1293–1312.
9. Yehuda S, Mostofsky DI. *Nutrition and Health: Iron Deficiency and Overload*. Edited by: Humana Press, a part of Springer Science. 2010; pp 3-9.
10. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. *Clinical Aspects and Laboratory –Iron Metabolism, Anemias*. 2001; (6th revised edition, pp 3-17) Wien, Austria: Springer-Verlag.
11. Beutler E. Disorders of iron metabolism. In M.A. Lichtman, T.J. Kipps, K. Kaushansky, E. Beutler, U. Seligsohn, & J. T. Prchal (Eds.), *Williams hematology*. 2006; (7th ed., pp. 511–553). New York: McGraw-Hill.
12. Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002; 117:802–808.
13. Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In G.R. Lee, J. Foerster, J. Lukens, F. Paraskevas, J.P. Greer, & G.M. Rodgers (Eds.), *Wintrobe's clinical hematology*. 1998; (10th ed., pp. 979–1010). Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins.
14. Beutler E, Felitti V, Ho NJ, Gelbart T. Relationship of body iron stores to levels of serum ferritin, serum iron, unsaturated iron binding capacity and transferrin saturation in patients with iron storage disease. *Acta Haematologica*. 2002;107: 145–149.
15. North M, Dallalio G, Donath AS, Melink R, Means RT, Jr. Serum transferrin receptor levels in patients undergoing evaluation of iron stores: Correlation with other parameters and observed versus predicted results. *Clinical and Laboratory Haematology*. 1997; 19:93–97.
16. Pettersson T, Kivivuori SM, Siimes MA. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron-deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *British Journal of Rheumatology*. 1994; 33:740–744.
17. Beutler E. The red cell indices in the diagnosis of iron-deficiency anemia. *Annals of Internal Medicine*. 1959; 50: 313–322.
18. Ganz T. Heparin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology/The Education Program of the American Society of Hematology*. 2006; 507:29–35.
19. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 2002; 99:1489–1491.
20. Πάγκαλης Γ. Αιματολογία στην κλινική πράξη. Εκδόσεις Πασχάλιδης, Αθήνα. 2008; 238-252.
21. WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization. 2008.

22. WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control A guide for programme managers. Geneva: World Health Organisation. 2001.
23. Looker AC, Cogswell ME, Gunter EW. Iron deficiency – United States, 1999–2000. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002; 51:897–899.
24. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remancha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 2011; 64:287–296.
25. Annibale B, Capruso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med*. 2001;111:439–445.
26. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron deficiency anaemia. *Scan J Gastroenterol*. 1995; 30:153–156.
27. Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis*. 2004; 36:455–460.
28. Nahon S, Lahmek P, Massard J, et al. *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? *Helicobacter*. 2003; 8:573–577.
29. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2008; 13:323–340.
30. Bini EJ. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anemia: guilty as charged? *Am J Med*. 2001; 111:495–497.
31. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia. *N Engl J Med*. 1993; 329:1691–1695.
32. Kępczyk T, Kadakia SC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 1995; 40:1283–1289.
33. Cook JJ, Pavli P, Riley JW, Goulston KJ, Dent OF. Gastrointestinal investigation of iron deficiency anaemia. *BMJ*. 1986; 292:1380–1382
34. Niv E, Elis A, Zissin R, Naftali T, Novis B, Lishner M. Iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms: a prospective study. *Family Practice*. 2005; 22:58–61.
35. James MW, Chen C, Goddard WP, Scott BB, Goddard AF. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17:1197–1203.
36. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med*. 2002; 113:276–280.
37. Majid S, Salih M, Wasaya R, Jafri W. Predictors of gastrointestinal lesions on endoscopy in iron deficiency anemia without gastrointestinal symptoms. *BMC Gastroenterol*. 2008; 8:52.
38. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008; 40:569–571.
39. Prchal JT. Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders. In M.A. Lichtman (Ed.), *Williams hematology*. In M. A. Lichtman, T. J. Kipps, K. Kaushansky, E. Beutler, U. Seligsohn, & J. T. Prchal, (Eds.), *Williams hematology* 2006; 7(1):411–418. New York: McGraw-Hill.
40. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006; 1:36.
41. Hoffman RM, Jaffe PE. Plummer-Vinson syndrome. A case report and literature review. *Archives of Internal Medicine*. 1995; 155:2008–2011.
42. Hershko C, Patz J, Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. *Blood Cells, Molecules & Diseases*. 2007; 39:178–183.
43. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005; 90:585–595.
44. Chen LH, Luo HS. Effects of *H pylori* therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with *H pylori*-positive chronic gastritis. *World Journal of Gastroenterology*. 2007; 13:5380–5383.
45. Marks J, Shuster S. Anaemia and skin disease. *Postgraduate Medical Journal*. 1970; 46:659.
46. Bessman JD, Feinstein DI. Quantitative anisocytosis as a discriminant between iron deficiency and thalassemia minor. *Blood*. 1979; 53:288–293.
47. Cavill IA. Iron status indicators: Hello new, goodbye old? *Blood*. 2003; 101:372–373.
48. Liua K, Kaffes A. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012; 24:109–116.
49. Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 1999; 341:38–46.
50. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut*. 2000; 46(Suppl 3–4):IV1–IV5.
51. Hopper AD, Leeds JS, Hurlstone DP, Hadjivassiliou M, Drew K, Sanders DS. Are lower gastrointestinal investigations necessary in patients with coeliac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:617–621.
52. Carter D, Maor Y, Bar-Meir S, Avidan B. Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 2008; 53:3138–3144.
53. Park DI, Ryu SH, Oh SJ, et al. Significance of endoscopy in asymptomatic premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 2006; 51:2372–2376.
54. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71:280–286.
55. American Gastroenterological Association. AGA medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2000; 118:197–200.
56. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005; 118:1142–1147.

57. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, Makrides M. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63:183–190.
58. Walker SE, Paton TW, Cowan DH, Manuel MA, Dranitsaris G. Bioavailability of iron in oral ferrous sulfate preparations in healthy volunteers. *Can Med Assoc J.* 1989; 141:543–547.
59. Brittenham GM. Chapter 36 – Disorders of iron metabolism: iron deficiency and iron overload. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Silberstein L, McGlave P, editors. *Hematology: Basic principles and practice.* 5th ed. Philadelphia PA: Elsevier; p. 459.
60. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010:338–347.