

Μακροκυτταρικές αναιμίες

Μενέλαος Παπουτσέλης, Ευδοξία Δούβαλη, Ιωάννης Κοτσιανίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η μακροκυττάρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελεί συχνά απαντώμενο εύρημα, που μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από αναιμία. Η επίπτωση της μακροκυττάρωσης στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 1.7 – 3.6% ενώ είναι σημαντικά μεγαλύτερη στα ηλικιωμένα άτομα. Οι μακροκυτταρικές αναιμίες διαχωρίζονται αδρά σε δύο κύριες ομάδες, αυτές που δημιουργούνται από διαταραχές της σύνθεσης του DNA των ερυθροκυτταρικών προβαθμίδων του μυελού (μεγαλοβλαστικές αναιμίες) και σε αυτές που δεν συνοδεύονται από μεγαλοβλαστοειδείς αλλοιώσεις (μη μεγαλοβλαστικές), οι οποίες έχουν ετερογενή αίτια και οφείλονται κυρίως σε κατάχρηση αλκοόλ, ηπατική νόσο, υποθυρεοειδισμό και διάφορες σπανιότερες καταστάσεις. Η διερεύνηση της μακροκυτταρικής αναιμίας απαιτεί συστηματική προσέγγιση του ασθενούς, η οποία απαραίτητα περιλαμβάνει λεπτομερές ιστορικό, φυσική εξέταση, εργαστηριακό έλεγχο (γενική εξέταση αίματος, βιοχημικές παράμετροι, αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων) και εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις αναγκαία είναι η διενέργεια μυελογράμματος ή άλλων εξειδικευμένων αιματολογικών εξετάσεων. Οι μεγαλοβλαστικές αναιμίες εμφανίζουν χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλοιώσεις κατά την εξέταση του μυελού των οστών αλλά και του περιφερικού αίματος, όπως μεγαλοβλαστοειδής ωρίμανση, γιγάντια μεταμυελοκύτταρα, υπερκατάτμηση του πυρήνα των ουδετεροφίλων. Κυριότερες αιτίες αποτελούν η έλλειψη ή η διαταραχή του μεταβολισμού της βιταμίνης B₁₂, η έλλειψη ή διαταραχή του μεταβολισμού του φυλλικού οξέος, τα Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων. Οι κλινικές εκδηλώσεις της μεγαλοβλαστικής αναιμίας που οφείλεται σε έλλειψη αιματινικών παραγόντων περιλαμβάνουν, εκτός από τα γενικά συμπτώματα της αναιμίας, ικτερική χροιά δέρματος και επιπεφυκότων, γλωσσίτιδα, γωνιακή χειλίτιδα και, σπανιότερα, νευροψυχιατρικές βλάβες όπως απώλεια της εν τω βάθει αισθητικότητας, σπαστικότητα ή άνοια. Τυπικά εργαστηριακά ευρήματα είναι οι ποικίλου βαθμού κυτταροπενίες, η υπερχολερυθριναιμία και η εκσεσημασμένη αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης. Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος και, εφόσον είναι εφικτό, στην αντιμετώπιση του αιτίου δυσσαπορρόφησης, ενώ όσον αφορά στα υπόλοιπα αίτια μεγαλοβλαστικής αναιμίας, η θεραπεία είναι αιτιολογική. Οι μη μεγαλοβλαστικές μακροκυτταρικές αναιμίες μπορεί να συνοδεύονται από αυξημένο αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων, όπως π.χ. σε αιμόλυση ή σε ελαττωμένο ή φυσιολογικό αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων, όπως σε κατάχρηση αλκοόλ, ηπατική νόσο, υποθυρεοειδισμό, απλαστική αναιμία, κύηση κτλ. Το συχνότερο αίτιο μη μεγαλοβλαστικής μακροκυτταρικής αναιμίας στο δυτικό κόσμο αποτελεί ο αλκοολισμός, που αφενός μεν προκαλεί μακροκυττάρωση των ερυθροκυττάρων εξαιτίας διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων που συγκροτούν μαζί με τις πρωτεΐνες την ερυθροκυτταρική μεμβράνη, αφετέρου δε συνοδεύεται συχνά από ταυτόχρονη έλλειψη φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B₁₂.

Haema 2013; 4(1): 13-22 Copyright EAE

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μακροκυττάρωση, δηλαδή ερυθρά αιμοσφαίρια με μεγαλύτερο από τον φυσιολογικό όγκο, προσδιορίζεται με βάση το μέσο όγκο ερυθροκυττάρων (Mean corpuscular volume ή MCV), του οποίου τα φυσιολογικά όρια κυ-

μαίνονται μεταξύ 80 και 100 femtolitres (fl).^{1,2} Ο MCV υπολογίζεται με την παρακάτω σχέση: $MCV (fl) = [Αιματοκρίτης (\%) \times 10] / [ερυθροκύτταρα (10^6/\mu L)]$

Η μακροκυττάρωση αποτελεί εύρημα τόσο της γενικής αίματος σε αυτόματο αναλυτή όσο και της εξέτασης του περιφερικού επίχρισματος. Το περιφερικό επίχρισμα έχει μεγαλύτερη ευαισθησία έναντι του αναλυτή στην εύρεση μακροκυτταρικών αλλοιώσεων διότι ο MCV αποτελεί το μέσο όρο της καμπύλης κατανομής του μεγέθους των ερυθροκυττάρων και δεν αποτυπώνει την ύπαρξη μικρού αριθμού μακροκυττάρων.³

Αν και ο προσδιορισμός του MCV από τους αυτόματους αναλυτές σπανίως είναι λανθασμένος, υπάρχουν καταστάσεις όπως η υπεργλυκαιμία, η εκσεσημασμένη λευκοκυττάρωση και η ύπαρξη ψυχροσυγκολλητινών οι οποίες συχνά προκαλούν ψευδώς αυξημένο MCV.^{4,5} Επίσης, δείγματα που παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για πολλές ώρες ενδέχεται να εμφανίσουν ψευδώς υψηλό MCV.

Η παρουσία μεγάλου μεγέθους ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία δεν υποκρύπτει πάντοτε παθολογική κατάσταση. Για παράδειγμα, στα νεογνά και τα βρέφη παρατηρείται φυσιολογικά μακροκυττάρωση⁶ (MCV: ≈ 108 fl) ενώ και στην εγκυμοσύνη μπορεί να παρατηρηθεί μακροκυττάρωση χωρίς εμφανή αιτία⁷. Σε κάποιες περιπτώσεις ανευρίσκεται υψηλό MCV επανειλημμένως σε άτομα του ίδιου συγγενικού περιβάλλοντος χωρίς να συνοδεύεται από κάποια άλλη διαταραχή, γεγονός που υποδηλώνει γενετική προδιάθεση. Η κατάσταση αυ-

τή δεν απαιτεί διερεύνηση ή θεραπευτική παρέμβαση.^{8,9}

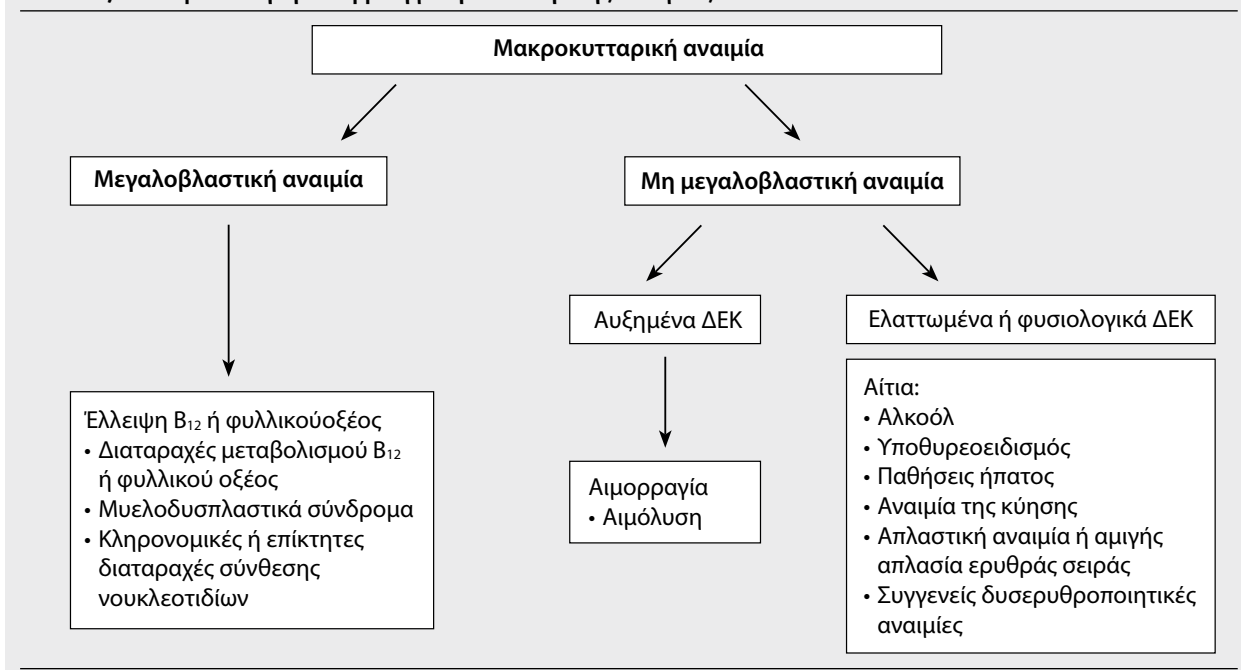
Αντίθετα με τα παραπάνω, η μακροκυτταρική αναιμία οφείλεται σε μια ποικιλία ασθενειών και χρήζει περαιτέρω κλινικής και εργαστηριακής διερεύνησης. Η μακροκυτταρική αναιμία χωρίζεται σε δύο κύριες κατηγορίες, τη μεγαλοβλαστική και τη μη μεγαλοβλαστική αναιμία¹⁰ και βασικά στοιχεία στη διερεύνησή της αποτελούν η εξέταση του μυελού των οστών, η προσεκτική εξέταση της μορφολογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων καθώς και των άλλων κυτταρικών στοιχείων του αίματος στο επίχρισμα αίματος και ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ).

Στον πίνακα 1 δίνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος της μακροκυτταρικής αναιμίας και παρουσιάζονται τα κυριότερα αίτια.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Η διερεύνηση της μακροκυτταρικής αναιμίας απαιτεί συστηματική προσέγγιση του ασθενούς, η οποία απαραίτητα περιλαμβάνει λεπτομερές ιστορικό, φυσική εξέταση, εργαστηριακό έλεγχο και εξέταση επίχρισματος αίματος¹¹, ενώ σε επιλεγμένες περιπτώσεις αναγκαία είναι η διενέργεια μυελογράμματος. Η αιτιολογική διερεύνηση της μακροκυττάρωσης μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη όταν συνυπάρχει ετερόζυγος β θαλασσαιμία ή σίδηροπενία με έλλειψη βιταμίνης Β₁₂ ή φυλλικού οξέος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η εξέταση του επίχρισματος αίματος αποκα-

Πίνακας 1. Διαγνωστική προσέγγιση μακροκυτταρικής αναιμίας



λύπτει μικτό πληθυσμό ερυθροκυττάρων αποτελούμενο από μικροκύτταρα και μακροκύτταρα και αυξημένο εύρος κατανομής ερυθρών (RDW).

Ιστορικό και φυσική εξέταση

Το λεπτομερές ιστορικό και η φυσική εξέταση πρέπει να έχουν ως σκοπό την ανάδειξη σημείων και συμπτωμάτων μιας υποκείμενης, οξείας ή χρόνιας, πάθησης. Φάρμακα όπως αντιμικροβιακά, χημειοθεραπευτικά ή αντιεπιληπτικά ευθύνονται για πολλές περιπτώσεις μακροκυττάρωσης και επομένως είναι σημαντική η γνώση της φαρμακευτικής αγωγής των εξεταζόμενων. Επιπλέον, η μακροκυττάρωση μπορεί να αποτελεί έναν έμμεσο τρόπο που να υποδεικνύει τη συμμόρφωση του ασθενούς στη φαρμακευτική του αγωγή^{12,13}. Απαραίτητο επίσης είναι να γνωρίζουμε τις διατροφικές συνήθειες του ασθενούς καθώς και τη λήψη ή όχι αλκοόλ.

Επίχρισμα αίματος

Το επίχρισμα αίματος αποτελεί την πλέον σημαντική εξέταση στον προσδιορισμό της αιτίας της μακροκυττάρωσης¹⁴⁻¹⁵. Η παρουσία μακροκυττάρων και οβαλοκυττάρων με MCV>115fl, ανισοκυττάρωσης, ποικιλοκυττάρωσης και υπερκατάτμητων ουδετερόφιλων υποδεικνύει μια μεγαλοβλαστική διαταραχή οφειλόμενη σε έλλειψη αιματινικού παράγοντα (φυλλικό οξύ ή βιταμίνη B₁₂). Σφαιροειδή μακροκύτταρα απαντώνται σε πολλές χρόνιες συστηματικές παθήσεις ενώ στοχοκύτταρα είναι χαρακτηριστικά ηπατικής νόσου όπως ηπατίτιδας, αποφρακτικού ίκτερου ή χρόνιου αλκοολισμού¹⁶. Όσον αφορά σε ασθενείς που εμφανίζουν διαταραχή της ωρίμανσης, υποκατάτμητα και υποκοκκιώδη ουδετερόφιλα και κυτταροπενίες, η εξέταση του μυελού των οστών είναι απαραίτητη για να αποκλείσει ή να επιβεβαιώσει μια πρωτοπαθή διαταραχή όπως π.χ. το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

Αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων

Όταν υπάρχει υπόνοια αιμόλυσης στο επίχρισμα π.χ. αυξημένη πολυχρωμασία, εμπύρνηνα ερυθρά, σφαιροκύτταρα ή σχιστοκύτταρα, είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός του αριθμού των ΔΕΚ. Σε περίπτωση που τα ΔΕΚ είναι αυξημένα, η πιθανότητα αιμόλυσης ή οξείας αιμορραγίας είναι μεγάλη. Επιπρόσθετα, ο δείκτης ωρίμανσης των δικτυοερυθροκυττάρων μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση των μεγαλοβλαστικών από τα μη μεγαλοβλαστικά αίτια μακροκυττάρωσης. Αυξημένος δείκτης ανωριμότητας των ΔΕΚ συνιστά πιθανότερη την ύπαρξη μεγαλοβλαστικής μακροκυτταρικής αναιμίας ή μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου¹⁷.

Εξέταση μυελού των οστών

Η συνύπαρξη μακροκυττάρωσης και μεγαλοβλαστικών αλλοιώσεων στο μυελό των οστών συνοδεύει συνήθως αναιμία εξαιτίας μη αποδοτικής ερυθροποίησης. Η κυτταροβρίθεια είναι αυξημένη με διαταραχές πολλαπλασιασμού και ωρίμανσης όλων των κυτταρικών σειρών του μυελού. Η ερυθρά σειρά χαρακτηρίζεται από ερυθροβλάστες μεγάλου μεγέθους με μεγαλοβλαστοειδή ωρίμανση, η κοκκιώδης σειρά εμφανίζει γιγάντια μεταμυελοκύτταρα ενώ η μη αποδοτική ερυθροποίηση οδηγεί σε ενδομυελική αιμόλυση με αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης και της έμμεσης χολερυθρίνης. Επιπλέον, ο αριθμός των ΔΕΚ είναι ελαττωμένος και αντανάκλα την ανεπαρκή ερυθροποίηση. Σοβαρότερου βαθμού διαταραχές ωρίμανσης και πολλαπλασιασμού των προγονικών προβαθμίδων του αίματος παρατηρούνται στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και στις οξείες μυελογενείς λευχαιμίες. Τέλος, σημειώνεται πως οι ασθενείς που εμφανίζουν μακροκυττάρωση χωρίς όμως αναιμία ή άλλες αλλοιώσεις στο επίχρισμα δε χρήζουν εξέτασης μυελού των οστών¹⁸.

ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Οι μεγαλοβλαστικές αναιμίες αποτελούν μια ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από την παρουσία μεγάλων ερυθροβλαστών καθώς και άλλων διακριτών μορφολογικών γνωρισμάτων στα αναπτυσσόμενα ερυθροκύτταρα του μυελού των οστών¹⁹. Η συνήθης αιτία είναι η έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος, ωστόσο η μεγαλοβλαστική αναιμία μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές του μεταβολισμού των παραπάνω στοιχείων ή ακόμα και σε διαταραχές στη σύνθεση DNA ανεξάρτητα από την ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ ή του φυλλικού οξέος²⁰. Η επίπτωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας στο γενικό πληθυσμό παραμένει υψηλή και ίσως αγγίζει το 12% των υπερηλικών στις αναπτυσσόμενες χώρες²¹.

Παθοφυσιολογία

Το βασικό χαρακτηριστικό των μεγαλοβλαστικών αναιμιών είναι η ελαττωματική σύνθεση DNA η οποία επηρεάζει τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα στο μυελό των οστών και σε άλλους ιστούς. Συγκεκριμένα, διαταράσσεται ο ρυθμός σύνθεσης και πολυμερισμού των βασικών υπομονάδων του DNA, των τριφωσφορικών νουκλεοτιδίων μέσω της αναστολής της μετατροπής της μονοφωσφορικής δεοξουριδίνης (dUMP) σε μονοφωσφορική δεοξυθυμιδίνη (dTMP). Απαραίτητο συνένζυμο της αντίδρασης αυτής είναι το 5,10 μεθυλενο-τετραϋδροφυλλικό πολυγλουταμίδιο. Σε περίπτωση έλλειψης βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος περιορίζεται η διαθεσιμότητα

του ενζύμου αυτού. Η μειωμένη παραγωγή τριφωσφορικής δεοξυθυμιδίνης (dTTP) στη μεγαλοβλαστική αναιμία επιβραδύνει τη σύνθεση και επιμήκυνση νέων μορίων DNA τα οποία συσσωρεύονται στο κύτταρο υπό τη μορφή μονοκλωνικών αλύσεων. Αυτά αποτελούν σημεία επιρρεπή σε μηχανική ή ενζυμική λύση, γεγονός που εμποδίζει την ομαλή συσπείρωση και συμπύκνωση της χρωματίνης με αποτέλεσμα η αντιγραφή του γενετικού υλικού να καθυστερεί και να παρατηρείται ασύγχρονη ωρίμανση πυρήνα και κυτταροπλάσματος. Αρκετά από τα κύτταρα οδηγούνται σε κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης ενώ αυτά που επιβιώνουν φέρουν τις χαρακτηριστικές μορφολογικές ανωμαλίες της μεγαλοβλαστοειδούς ωρίμανσης²². Ένας εναλλακτικός μηχανισμός που προτείνεται είναι ο εξής: η αναστολή μετατροπής της μονοφωσφορικής δεοξουριδίνης (dUMP) σε μονοφωσφορική δεοξυθυμιδίνη (dTMP) οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα τριφωσφορικής δεοξουριδίνης (dUTP) στο πυρήνα του κυττάρου και σε παθολογική ενσωμάτωση αυτής στο νεοσυντιθέμενο DNA. Το κύτταρο διαθέτει μηχανισμούς επιδιόρθωσης αλλά ελλείψει dTTP ενδέχεται να είναι αναποτελεσματικοί. Επαναλαμβανόμενοι κύκλοι μη αποδοτικής επιδιόρθωσης διαταράσσουν τη διαδικασία σύνθεσης DNA και προκαλούν απόπτωση του κυττάρου. Ωστόσο, η μεγαλοβλαστική αναιμία η οποία προκαλείται από χρήση φαρμάκων όπως π.χ. η υδροξυουρία οφείλεται σε άλλους μηχανισμούς οι οποίοι θα παρουσιαστούν παρακάτω.

Ο ρόλος της βιταμίνης B₁₂ και του φυλλικού οξέος στον οργανισμό

Η μεθυλκοβαλαμίνη και η αδενουλοκοβαλαμίνη αποτελούν τις δύο ενεργές μορφές της βιταμίνης B₁₂ (κοβαλαμίνης)²³. Η αδενουλοκοβαλαμίνη είναι απαραίτητη κατά τη μετατροπή του μεθυλ-μαλονικού συνένζυμου Α (CoA) σε σουκίνυλοCoA στο μιτοχόνδριο. Η μεθυλκοβαλαμίνη είναι αναγκαίος συμπράγοντας στη μετατροπή της μεθειονίνης σε ομοκυστεΐνη από το ένζυμο συνθετάση της μεθειονίνης, αντίδραση πρωταρχικής σημασίας κατά την οποία το μεθυλτετραϋδροφυλλικό οξύ (μεθυλ-THF) μετατρέπεται σε τετραϋδροφυλλικό οξύ (THF).

Ο βασικός ρόλος του φυλλικού οξέος είναι η μεταφορά ανθρακικών ομάδων σε διάφορα οργανικά υποστρώματα. Η κύρια μορφή είναι το τετραϋδροφυλλικό οξύ (THF) το οποίο μέσω του μεταβολίτη 5,10 μεθυλενο-THF αφενός προάγει τη μετατροπή της dUMP σε dTMP από τη θυμιδική συνθετάση και αφετέρου συμμετέχει στις αντιδράσεις σύνθεσης των πουρινών αποτελώντας έτσι ένα αναντικατάστατο μεταβολίτη στη σύνθεση του DNA. Σε έλλειψη βιταμίνης B₁₂, το μεθυλ-THF δεν μετατρέπεται σε THF και το κύτταρο αδυνατεί να συνθέσει τους δομικούς λίθους του DNA²⁴.

Ομοίωση της βιταμίνης B₁₂ και του φυλλικού οξέος

Η βιταμίνη B₁₂ προσλαμβάνεται με την τροφή και δεν μπορεί να παραχθεί από τον ανθρώπινο οργανισμό. Οι κυριότερες πηγές της είναι το κρέας και τα ζωικά προϊόντα. Μετά τη λήψη της τροφής, η βιταμίνη B₁₂ συνδέεται με τον παράγοντα R, μια γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στο γαστρικό και σε άλλα υγρά του σώματος. Μόλις το σύμπλεγμα αυτό βρεθεί στο δωδεκαδάκτυλο με τη συμμετοχή παγκρεατικών ενζύμων και του αλκαλικού περιβάλλοντος, η κοβαλαμίνη απελευθερώνεται και συνδέεται με τον ενδογενή παράγοντα (IF). Ο IF είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία εκκρίνεται από τα τοιχωματικά κύτταρα του σώματος και του άντρου του στομάχου. Στη συνέχεια, το σύμπλεγμα ενδογενούς παράγοντα – κοβαλαμίνης μεταφέρεται στον τελικό ειλεό όπου ο IF ενώνεται με την κουμπουλίνη, έναν υποδοχέα στη μεμβράνη των εντεροκυττάρων, και την αμνιονλεσίνη (amniionless), μια πρωτεΐνη που σταθεροποιεί τη παραπάνω σύνδεση και προάγει την ενδοκύτωση της κοβαλαμίνης^{25,26}. Περίπου 6 ώρες αργότερα, η βιταμίνη B₁₂ εμφανίζεται στην πυλαία κυκλοφορία συνδεδεμένη με την τρανσκοβαλαμίνη II. Τα κύτταρα του οργανισμού λαμβάνουν την βιταμίνη B₁₂ μέσω υποδοχέων της τρανσκοβαλαμίνης II²⁷.

Το φυλλικό οξύ περιέχεται κυρίως στα πράσινα λαχανικά, στα φασόλια και στους ξηρούς καρπούς, στα γαλακτοκομικά και το κρέας. Η απορρόφηση του είναι αποτελεσματικότερη εάν μετατραπεί από πολυγλουταμικό φυλλικό οξύ, που είναι το κύριο φυλλικό οξύ των τροφών, σε μονογλουταμικό, αντίδραση που καταλύεται από ειδικά ένζυμα στο εντερικό επιθήλιο της νήστιδας. Εκεί μετατρέπεται σε μεθυλ-THF προκειμένου να μεταφερθεί στην κυκλοφορία όπου και εμφανίζεται 15-20 λεπτά μετά την απορρόφηση του²⁸⁻²⁹. Η έλλειψη της βιταμίνης B₁₂ οφείλεται συνήθως σε δυσαπορρόφηση και σπανιότερα σε μειωμένη πρόσληψη με τη διατροφή και σε διαταραχές στη μεταφορά και τη χρησιμοποίησή της από τους ιστούς. Τα κυριότερα αίτια ανεπάρκειας B₁₂ παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Οι αιτίες ανεπάρκειας φυλλικού οξέος περιλαμβάνουν τη μειωμένη πρόσληψη με τη διατροφή, τη μειωμένη απορρόφηση του, τη χρήση ουσιών που παραβιάζουν το μεταβολισμό και τη χρησιμοποίησή του, τις αυξημένες απώλειες και ορισμένα συγγενή νοσήματα διαταραχής του μεταβολισμού του (Πίνακας 3)³⁰.

Άλλα αίτια μεγαλοβλαστικής αναιμίας

Ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως η υδροξυουρία, η 6-μερκαπτοπουρίνη και η αρασυτίνη παρεμποδίζουν την αντιγραφή του DNA είτε λόγω μειωμένης παραγωγής νουκλεοτιδικών προβαθμίδων είτε λόγω αναστολής της δράσης της DNA πολυμεράσης και προκαλούν

μεγαλοβλαστικές αλλοιώσεις με φυσιολογικά επίπεδα B₁₂ και φυλλικού οξέος³¹. Επίσης, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη HIV λοίμωξη (αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης) εμπλέκονται στη σύνθεση του DNA και οδηγούν σε μακροκυττάρωση με μεγαλοβλαστικές αλλοιώσεις, συνήθως χωρίς αναιμία³². Μεγαλοβλαστική αναιμία παρατηρείται και στην οροτική οξυουρία όπου η διαταραχή οφείλεται σε ελαττωματική λειτουργία των ενζύμων της οδού βιοσύνθεσης των πουρινών³³. Συνοδεύεται από ανοσολογική ανεπάρκεια και αντιμετωπίζεται με χορήγηση ουριδίνης^{34,35}. Μια ακόμη περίπτωση μεγα-

λοβλαστικής αναιμίας που δεν οφείλεται σε ανεπάρκεια B₁₂ ή φυλλικού και απαντά στη θειαμίνη είναι το σπάνιο οικογενές σύνδρομο που οφείλεται σε γενετική ανωμαλία του μεταφορέα της θειαμίνης³⁶ και συνδυάζεται με σακχαρώδη διαβήτη, κώφωση και παρουσία δακτυλοειδών σιδηροβλαστών στο μυελό. Μεγαλοβλαστική αναιμία είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) χωρίς ωστόσο ακόμη να έχει αποσαφηνιστεί η παθοφυσιολογία αυτής της διαταραχής. Οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών περιλαμβάνουν μεγαλοβλαστικές μεταβολές, ανωμαλίες του πυρήνα, κατάτμηση του πυρήνα, πολυπύρηνους ερυθροβλάστες, πυρηνικές γέφυρες, κενोटόπια και ενίοτε δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες. Στο επίχρισμα αίματος ανευρίσκονται ποικίλες μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων όπως μακροκύτταρα, οβαλοκύτταρα, μικροκύτταρα, σχιστοκύτταρα, βασιφιλή στίξη, σωματίδια Howell – Jolly και εμπύρηνια ερυθρά. Στην περίπτωση των ΜΔΣ η αναιμία συνοδεύεται από υποκατάτμητα ουδετερόφιλα και όχι υπερκατάτμητα όπως συμβαίνει σε έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος³⁷.

Πίνακας 2. Αίτια ανεπάρκειας Βιταμίνης Β12

- Ελαττωμένη πρόσληψη
Πτωχή διαίτα, Έλλειψη ζωικών προϊόντων
Αυστηρή χορτοφαγία
- Δυσασπορρόφηση
Έλλειψη ενδογενούς παράγοντα (κακοήθης αναιμία, ολική γαστρεκτομή, ατροφική γαστρίτιδα)
Υπερανάπτυξη βακτηριδίων
Σύνδρομο τυφλής έλικας
Λοίμωξη με *Diphyllobothrium latum*
Εντερική νόσος (εκτομή ειλεού, νόσος Crohn, κοιλιοκάκη)
Συγγενής εκλεκτική δυσασπορρόφηση (σύνδρομο Imerslund-Grasbeck)
- Διαταραχή στη χρήση
Συγγενείς ελλείψεις ενζύμων
Έλλειψη τρανσκοβαλαμίνης II

Πίνακας 3. Αίτια ανεπάρκειας φυλλικού οξέος

- Ελαττωμένη πρόσληψη
Κακή διατροφή
- Δυσασπορρόφηση
Τροπικό sprue
Εντερική νόσος (νόσος Crohn, κοιλιοκάκη)
- Αυξημένες ανάγκες
Κύηση, Γαλουχία, Βρεφική ηλικία
Υπερθυρεοειδισμός
Αιμολυτική αναιμία
Αποφολιδωτική δερματίτιδα
- Φάρμακα
Αντιεπιληπτικά, Σουλφασαλαζίνη
Ανταγωνιστές φυλλικού οξέος
- Διάφορα
Ηπατική νόσος, Αλκοολισμός

Κλινικά ευρήματα μεγαλοβλαστικής αναιμίας

Κόπωση και κακουχία είναι τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά στις πιο σοβαρές περιπτώσεις αναιμίας, ενώ επίσης παρατηρείται ανορεξία, απώλεια βάρους, διαρροϊκές κενώσεις ή δυσκοιλιότητα. Οι ασθενείς εμφανίζουν συχνά γλωσσίτιδα, γωνιακή χειλίτιδα, ίκτερο, βλάβες στο επιθήλιο του αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος³⁸. Αιμορραγική διάθεση μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα θρομβοπενίας και ευπάθεια στις λοιμώξεις λόγω διαταραχής της κοκκιδώδους σειράς. Σοβαρή επιπλοκή της έλλειψης βιταμίνης B₁₂ και σπανίως του φυλλικού οξέος αποτελεί η βλάβη του νευρικού συστήματος. Πρόκειται για συμμετρική αισθητική κυρίως βλάβη, συνοδεύεται από απώλεια της παλαισθησίας και παραισθησίες στα κάτω άκρα και τα δάκτυλα των χεριών ενώ μπορεί να υπάρχει μυϊκή αδυναμία και σπαστικότητα³⁹. Ο ασθενής μπορεί επίσης να παρουσιάζει νευροψυχιατρικές διαταραχές («μεγαλοβλαστική παραφροσύνη»), άνοια και διαταραχές της όρασης. Στα βρέφη, η έλλειψη B₁₂ μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της διανοητικής ανάπτυξης⁴⁰. Επιπλέον, η υπερομοκυστεϊναιμία η οποία προκύπτει εξαιτίας έλλειψης B₁₂ και φυλλικού οξέος είναι υπεύθυνη για μια σειρά σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων. Έτσι, η ένδεια φυλλικού οξέος κατά την κύηση μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές ανάπτυξης του νωτιαίου σωλήνα και του εγκεφάλου, όπως εγκεφαλοκήλη, δισχιδή ράχη, χειλεοσχιστία και υπερωιοσχιστία. Η χορήγηση B₁₂ και φυλλικού σε μερικές από τις καταστάσεις αυτές δρα προφυλακτικά.

Εργαστηριακά ευρήματα

Ο μέσος όγκος ερυθρών είναι συνήθως πάνω από 110fL εκτός εάν συνυπάρχει σιδηροπενία ή ετερόζυγη μεσογειακή αναιμία οπότε είναι χαμηλότερος ή ακόμη και εντός των φυσιολογικών ορίων. Στις περιπτώσεις αυτές όμως το εύρος κατανομής των ερυθρών (RDW) είναι αυξημένο. Τα δικτυοερυθροκύτταρα είναι ελαττωμένα, σημαντικό στοιχείο στη διαφορική διάγνωση μεταξύ μεγαλοβλαστικής αναιμίας και αιμολυτικής αναιμίας με μακροκυττάρωση. Μπορεί να υπάρχει λευκοπενία και μέτρια θρομβοπενία με τον αριθμό των αιμοπεταλίων να υπερβαίνει συνήθως τα $40 \times 10^9/L$. Ο θάνατος των κυττάρων εντός του μυελού λόγω της μη αποδοτικής ερυθροποίησης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) του ορού η οποία μπορεί να ανέλθει σε επίπεδα μέχρι και 10.000IU/L. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί έμμεση υπερχολερυθριναιμία, ουροχολινογόνο στα ούρα, ελάττωση της απτοσφαιρίνης,

Επίχρισμα αίματος

Στο περιφερικό επίχρισμα χαρακτηριστικό εύρημα αποτελούν τα ωοειδή μακροκύτταρα που κάνουν την εμφάνισή τους πολύ πριν την εκδήλωση της αναιμίας ενώ αργότερα εμφανίζεται ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, εμπύρνα ερυθρά, σωματία Howell-Jolly και δακτύλιοι Cabot. Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα εμφανίζονται υπερκατάμτητα με περισσότερους από πέντε λοβούς.

Μυελός των οστών

Στο μυελό των οστών ασθενών με σοβαρού βαθμού αναιμία παρατηρείται συνήθως αύξηση της κυτταροβρίθειας με υπεροχή των άωρων μορφών αφού οι ωριμότερες μορφές αποπίπτουν. Το πιο χαρακτηριστικό εύρημα είναι η καθυστέρηση της ωρίμανσης του πυρήνα των ερυθροβλαστών σε σχέση με το κυτταρόπλασμα (ασύγχρονη ωρίμανση). Συγκεκριμένα, παρατηρούνται ερυθροβλάστες μεγαλύτεροι του φυσιολογικού, με άωρο πυρήνα και ανώμαλη κατανομή χρωματίνης. Χαρακτηριστικά ευρήματα αποτελούν επίσης τα γιγαντιαία μεταμυελοκύτταρα και τα μεγαλύτερα του φυσιολογικού πολυπλοειδικά μεγακαρυοκύτταρα.

Διάγνωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας λόγω έλλειψης βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος

Η διάγνωση της έλλειψης B₁₂ βασίζεται στα χαρακτηριστικά ευρήματα του περιφερικού επιχρίσματος και του μυελού των οστών και στο προσδιορισμό της βιταμίνης στο αίμα. Τα επίπεδα της βιταμίνης B₁₂ προσδιορίζονται με ανοσοενζυμικές μεθόδους (ELISA). Οι φυσιολογικές

τιμές κυμαίνονται μεταξύ 160-200ng/l μέχρι 1000ng/l. Στους ασθενείς με μεγαλοβλαστική αναιμία εξαιτίας έλλειψης B₁₂ τα επίπεδα αυτής είναι συνήθως κάτω των 100ng/l. Η μέτρηση των επιπέδων του μεθυλμαλονικού οξέος και της ομοκυστεΐνης ορού αποτελούν ευαίσθητες μεθόδους διάγνωσης της ανεπάρκειας B₁₂ και φυλλικού, ωστόσο η αύξηση αυτών και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις (νεφρική ανεπάρκεια, αλκοολισμός) περιορίζουν τη χρησιμότητά τους⁴². Ο προσδιορισμός του φυλλικού οξέος πραγματοποιείται επίσης με ανοσοενζυμικές μεθόδους (ELISA) και τα φυσιολογικά επίπεδα είναι μεταξύ 2 και 15μg/l. Το φυλλικό οξύ του ορού αυξάνεται στις περιπτώσεις βαριάς έλλειψης βιταμίνης B₁₂ λόγω της αδυναμίας μετατροπής του μεθυλΤΗF σε ΤΗF. Αυξημένα επίπεδα φυλλικού οξέος έχουν παρατηρηθεί σε σύνδρομο τυφλής έλικας, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ενεργό ηπατική νόσο ή και σε αιμολυμένο δείγμα ορού. Αντίθετα, η μέτρηση του φυλλικού οξέος των ερυθρών αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο δείκτη των αποθηκών φυλλικού οξέος του οργανισμού.

Θεραπεία

Θεραπεία πρέπει να χορηγηθεί στους ασθενείς που εμφανίζουν τις χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλοιώσεις της μεγαλοβλαστικής αναιμίας από έλλειψη B₁₂ ακόμη και επί απουσίας αναιμίας. Χρησιμοποιείται το σκεύασμα υδροξυκοβαλαμίνης 1000μg ημερησίως ενδομυϊκώς για τις πρώτες 7 μέρες, ακολούθως εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες και έπειτα μηνιαίως εφ'όρου ζωής εφόσον η δυσασπορρόφηση δεν οφείλεται σε αναστρέψιμο αίτιο. Στις πρώτες 6-8 ημέρες αναμένεται αύξηση του αριθμού των ΔΕΚ, μείωση της τιμής της γαλακτικής αφυδρογονάσης και της χολερυθρίνης ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Η τιμή της αιμοσφαιρίνης φθάνει τα φυσιολογικά επίπεδα εντός δύο μηνών από την έναρξη της θεραπείας⁴³.

Η έλλειψη του φυλλικού οξέος αντιμετωπίζεται με per os χορήγησή του σε δόσεις 5-15mg/ημέρα. Πριν την έναρξη θεραπείας υποκαταστάσεως φυλλικού οξέος, οφείλουμε να αποκλείσουμε τη συνύπαρξη έλλειψης βιταμίνης B₁₂ διότι σε αυτήν την περίπτωση υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ή επιδείνωσης νευρολογικών διαταραχών από την έλλειψη της B₁₂. Θεραπεία διάρκειας 4 μηνών είναι συνήθως αρκετή για την πλήρωση των αποθηκών του οργανισμού.

ΜΗ ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Περιλαμβάνει αίτια μακροκυτταρικής αναιμίας που δεν παρουσιάζουν τις χαρακτηριστικές μεγαλοβλαστοειδείς αλλοιώσεις στο μυελό των οστών αλλά ούτε τα ωοειδή μακροκύτταρα στο περιφερικό επίχρισμα. Δια-

κρίνονται σε δύο ομάδες ανάλογα με τον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων (Πίνακας 1).

ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΜΕ ΧΑΜΗΛΑ Ή ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΚ

Ηπατική νόσος/αλκοολισμός

Οι πιο συχνές αιτίες μη μεγαλοβλαστικής μακροκυτταρικής αναιμίας είναι η ηπατική νόσος και η κατάχρηση αλκοόλ. Οι διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων που συνοδεύουν την ηπατική νόσο έχουν ως αποτέλεσμα μεταβολές στο μέγεθος και το σχήμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μακροκυττάρωση μπορεί να αποτελεί το αρχικό εύρημα στις περιπτώσεις αυτές και να ακολουθεί η ανάπτυξη στοχοκυττάρων και ακανθοκυττάρων. Στην περίπτωση αυτή το πρόβλημα εντοπίζεται στον παθολογικό εμπλουτισμό της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης με μόρια χοληστερόλης που υπό φυσιολογικές συνθήκες έχουν ως κύριο ρόλο τον περιορισμό των κινήσεων των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών. Η αυξημένη εναπόθεση μορίων χοληστερόλης καθιστά τα μόρια δύσκαμπτα στο πέρασμά τους από τη μικροκυκλοφορία του σπληνός με συνέπεια την παραμόρφωσή τους σε ακανθοκύτταρα⁴⁴.

Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί συχνά σε μακροκυττάρωση με MCV που κυμαίνεται μεταξύ 100 – 110fl. Στην παθογένεση της αναιμίας εμπλέκεται η απευθείας τοξική δράση του αλκοόλ στο μυελό των οστών⁴⁵, η ανταγωνιστική δράση της αιθανόλης έναντι του φυλλικού οξέος και η χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος με την τροφή που παρατηρείται στον αλκοολισμό⁴⁶. Η αποχή από το αλκοόλ διορθώνει ταχέως το μέσο όγκο ερυθρών σε χρονικό διάστημα περίπου μιας εβδομάδας.

Υποθυρεοειδισμός

Περίπου 20 – 60% των ατόμων με υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν αναιμία η οποία μπορεί να είναι μικροκυτταρική, νορμοκυτταρική ή μακροκυτταρική. Η μακροκυτταρική αναιμία οφείλεται συνήθως σε δυσαπορρόφηση βιταμίνης B₁₂ ή/και φυλλικού οξέος ή κακή διατροφή. Έχει παρατηρηθεί ότι η επίπτωση της αναιμίας από έλλειψη B₁₂ στον υποθυρεοειδισμό είναι 20 φορές μεγαλύτερη από το γενικό πληθυσμό⁴⁷. Στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς μπορεί να υπάρχει μακροκυττάρωση χωρίς απαραίτητα να συνοδεύεται με αναιμία σε ποσοστό έως 55% γεγονός που οφείλεται ενδεχομένως στην ανεπάρκεια των θυρεοειδικών ορμονών καθυστερώντας χωρίς έλλειψη αιματινικών παραγόντων⁴⁸.

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΔΥΣΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Αποτελούν ομάδα κληρονομικών διαταραχών της

ερυθροποίησης. Παρουσιάζουν ποικίλη βαρύτητα και χαρακτηρίζονται από χρόνια αναιμία, μη αποδοτική ερυθροποίηση και μορφολογικά χαρακτηριστικά δυσερυθροποίησης. Αρχικά περιγράφηκαν τρεις τύποι (I-III) συγγενών δυσερυθροποιητικών αναιμιών, ωστόσο τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί τέσσερις επιπρόσθετοι τύποι (IV – VII). Η κυριότερη μορφολογική αλλοίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η μακροκυττάρωση. Τη συναντούμε στη συγγενή δυσερυθροποιητική αναιμία τύπου I και III και σε αυτές θα αναφερθούμε.

Η CDA τύπου I έχει αναφερθεί σε περισσότερους από 150 ασθενείς σε δυτική Ευρώπη και Μέση Ανατολή, κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και το υπεύθυνο γονίδιο που ταυτοποιήθηκε το 2002 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15. Κλινικά εκδηλώνεται με αναιμία, ηπατοσπληνομεγαλία, ίκτερο και χολολιθίαση ενώ μπορεί να συνυπάρχουν συγγενείς σκελετικές ανωμαλίες όπως δυσμορφίες των άκρων, του θώρακα και της σπονδυλικής στήλης. Η αιμοσφαιρίνη κυμαίνεται μεταξύ 6.5 – 11.5g/dL και ο μέσος όγκος ερυθρών από 90 έως 115fl. Στο περιφερικό επίχρισμα ανευρίσκονται ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, μακροκυττάρωση ενώ στο μυελό των οστών ανευρίσκονται χαρακτηριστικές αλλοιώσεις που οδηγούν στη διάγνωση (υπερπλασία της ερυθράς σειράς, μεγαλοβλαστοειδείς αλλοιώσεις των ερυθροβλαστών με διαπυρηνικές συνδέσεις χρωματίνης και διπύρρηνοι ερυθροβλάστες σε ποσοστό 3–7%). Ένα επιπρόσθετο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η έμμεση υπερχλωρυθριναιμία όπως επίσης και η αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης⁴⁹.

Η CDA τύπου III αποτελεί το σπανιότερο τύπο και έχει εντοπιστεί σε τρεις μεγάλες οικογένειες σουηδικής καταγωγής και σε κάποιες σποραδικές περιπτώσεις. Η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα ενώ το υπεύθυνο γονίδιο εδράζεται επίσης στο γονίδιο 15. Συνήθως η αναιμία είναι ήπια ή μέτρια. Τον τύπο αυτόν συνοδεύει αυξημένη συχνότητα λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων (πολλαπλού μυελώματος ή μονοκλωνικής γαμμαπάθειας). Στο επίχρισμα του αίματος παρατηρείται μακροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση ή βασεόφιλη στίξη ενώ στο μυελό των οστών χαρακτηριστικό εύρημα αποτελούν οι γιγάντιοι, πολυπύρρηνοι ερυθροβλάστες⁵⁰. Η αντιμετώπιση των **συγγενών δυσερυθροποιητικών αναιμιών** περιλαμβάνει μεταγγίσεις αίματος σε περιπτώσεις βαρείας αναιμίας, χορήγηση φυλλικού οξέος για αναπλήρωση των απωλειών λόγω μη αποδοτικής ερυθροποίησης και αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης. Όσον αφορά στη CDA τύπου I έχει παρατηρηθεί βελτίωση της αναιμίας και της μακροκυττάρωσης με τη χρήση ιντερφερόνης – Α.

ΛΟΙΠΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Αυτές περιλαμβάνουν την απλαστική αναιμία, την κύ-

ηση, τις αιμολυτικές αναιμίες και την αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς, το πολλαπλούν μυέλωμα, τις παραπρωτεΐναιμίες και την οξεία λευχαιμία (ερυθρολευχαιμία)^{51,52}.

ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΜΙΑ ΜΕ ΥΨΗΛΑ ΔΕΚ

Παρατηρείται σε περιπτώσεις περιφερικής καταστροφής των ερυθροκυττάρων ή οξείας αιμορραγίας⁵³. Ο προσ-

διορισμός των δικτυοερυθροκυττάρων είναι απαραίτητος όταν υπάρχει υπόνοια αιμόλυσης στο περιφερικό επίχρισμα. Η παρουσία δικτυοερυθροκυττάρων σε ποσοστό > 10% του συνολικού αριθμού των ερυθροκυττάρων υποδηλώνει αυξημένη ερυθροποίηση στο μυελό συνέπεια μεγάλης απώλειας στην περιφέρεια. Τα ΔΕΚ λόγω του αυξημένου μεγέθους τους οδηγούν σε υψηλή τιμή του MCV και χαρακτηρίζουν την αναιμία ως μακροκυτταρική.

Macrocytic anemias

by Menelaos Papoutselis, Evdokia Douvali, Ioannis Kotsianidis

Hematology Department, Democritus University of Thrace School of Medicine, Alexandroupolis, Greece

ABSTRACT: Macrocytosis of red blood cells is an often encountered laboratory finding which may be accompanied or not from anemia. The prevalence of macrocytosis in the general population ranges from 1.7% to 3.6%, whereas it is significantly higher in older patients. Macrocytic anemias are largely classified as those resulting from disorders of DNA synthesis in the bone marrow erythrocyte progenitors (megaloblastic anemias) or those that are not associated with megaloblastoid abnormalities, which have heterogeneous etiology and are caused primarily by alcoholism, liver disease and hypothyroidism (non-megaloblastic anemias). The evaluation of the patient with macrocytosis requires a systemic approach. A comprehensive history and physical examination followed by appropriate laboratory studies that include a complete blood count, a peripheral blood smear and reticulocyte count are all mandatory. In selected cases, a bone marrow examination and/or specialized hematologic work up may be necessary. Megaloblastic anemias share specific bone marrow and peripheral blood features, such as asynchronous nuclear/cytoplasmic maturation, giant metamyelocytes, hypersegmented neutrophils. The causes of megaloblastic anemia include deficiency of vitamin B₁₂ and/or folate, inherited and acquired abnormalities affecting the metabolism of these vitamins, the myelodysplastic syndromes and other defects in DNA synthesis. The clinical features of megaloblastic anemia due to vitamin B₁₂/folate deficiency apart from the general manifestations of anemia include glossitis, angular cheilitis, jaundice and neuropsychiatric disturbances. Typical hematological findings include pancytopenia, accumulation of unconjugated bilirubin in plasma and raised serum lactate dehydrogenase. Treatment is based mainly on cobalamin and folate administration, whereas in the rest cases of megaloblastic anemia the therapeutic strategy is directed towards the primary cause. Non-megaloblastic macrocytic anemias may be accompanied by increased reticulocyte counts, e.g. hemolysis, hemorrhage or by normal or decreased reticulocyte counts as occurs in alcoholism, liver disease, hypothyroidism and various bone marrow disorders). The most common form of nonmegaloblastic macrocytic anemia results from alcoholism. Alcohol interferes with lipid metabolism, causing defects in lipid synthesis and affecting the formation of the erythrocyte membrane, while deficiency of either vitamin B₁₂ or folate often coexists.

Βιβλιογραφία

1. Chanarin I, Metz J. Diagnosis of cobalamin deficiency: the old and new. *Br J Haematol.* 1997; 97:695-700.
2. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician.* 2009; 79:203-208.
3. Davidson RJ, Hamilton PJ. High mean red cell volume: its incidence and significance in routine haematology. *J Clin Pathol.* 1978; 31:493-498
4. Hattersley PG, Gerard PW, Caggiano V, Nash DR. Erroneous values on the Model S Coulter Counter due to high titer cold autoagglutinins. *Am J Clin Pathol.* 1971; 55:442-446.
5. Lindenbaum J. Status of laboratory testing in the diagnosis of megaloblastic anemia. *Blood.* 1983;61:624-627.
6. Chanarin I., Macrocytosis - how far to investigate?. *Postgraduate Medical Journal* 1987;63:765-766
7. Chanarin I, McFadyen IR, Kyle R. The physiological macrocytosis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaec.* 1977;84:504-508.

8. Sechi LA, De Carli S, Catena C, et al. Benign familial macrocytosis. *Clin Lab Haematol.* 1996;18:41-43.
9. Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ* 1997;314:430-433.
10. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis. *Clinical Medicine & Research.* 2006;4:236-241
11. Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am.* 1992;76:581-597.
12. Thomas CW Jr, Lowry PW, Franklin CL, et al. Erythrocyte mean corpuscular volume as a surrogate marker for 6-thioguanine nucleotide concentration monitoring in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:237-245.
13. Papadakis KA. Mean corpuscular volume: a simple and inexpensive way to monitor azathioprine/6-mercaptopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease? *Evidence-Based Gastroenterology.* 2004;5:22-23.
14. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med.* 2005;353:498-507.
15. Ford J. Red blood cell morphology. *Int J Lab Haematol.* 2013.
16. Ward PC. Investigation of macrocytic anemia. *Postgrad Med.* 1979;65:203-207, 209, 212-213.
17. Torres Gomez A, Casaño J, Sánchez J, et al. Utility of reticulocyte maturation parameters in the differential diagnosis of macrocytic anemias. *Clin Lab Haematol.* 2003;25:283-288
18. Breedveld FC, Bieger R, van Wermeskerken RK. The clinical significance of macrocytosis. *Acta Med Scand.* 1981;209:319-322.
19. Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Reviews.* 2006;20:299-318.
20. Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JL, Anastasi J. *Hematology: basic principles and practice.* 6th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2013.
21. André E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004;171
22. Hoffbrand V, et al. *Postgraduate Haematology* 6th edition, Wiley-Blackwell, 2011.
23. Lawrence S. Disorders of cobalamin (Vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Reviews* 2007;21:113-130.
24. Bailey LB, Gregory JF 3rd. Folate Metabolism and Requirements. *J. Nutr.* 1999;129:779-782.
25. Kozyraki R, Kristiansen M, Silahatoglu A, et al. The human intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin: molecular characterization and chromosomal mapping of the gene to 10p within the autosomal recessive megaloblastic anemia (MGA1) region. *Blood.* 1998;91:3593-3600.
26. Fyfe JC, Madsen M, Højrup P, et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood.* 2004;103:1573-1579.
27. Quadros Edward Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *British Journal of Haematology.* 2009;148:195-204.
28. Lindenbaum J, Allen RH. Clinical spectrum and diagnosis of folate deficiency. In: Bailey LB, ed. *Folate in health and disease.* New York, NY: Marcel Dekker; 1995. 43-73
29. Jaffe JP, Schilling RF. Erythrocyte folate levels: a clinical study. *Am J Hematol.* 1991;36:116-121.
30. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. eds. *Hematology: basic principles and practice.* 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2009.
31. Scott JM, Weir DG. Drug-induced megaloblastic change. *Clin Haematol.* 1980;9:587-606
32. Petersen K, Hale BR, Wallace MR. Macrocytosis after nucleoside-containing HIV treatment regimens. *Infect Dis Clin Pract.* 2005;13:65-67.
33. Nyhan WL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. *Mol Genet Metab.* 2005;86:25-33.
34. Suchi M, Mizuno H, Kawai Y, et al. Molecular cloning of the human UMP synthase gene and characterization of point mutations in two hereditary orotic aciduria families. *Am J Hum Genet.* 1997;60:525-539.
35. Simmonds HA, Webster DR, Becroft DM, Potter CF. Purine and pyrimidine metabolism in hereditary orotic aciduria: some unexpected effects of allopurinol. *Eur J Clin Invest.* 1980;10:333-339.
36. Neufeld EJ, Fleming JC, Tartaglini E, Steinkamp MP. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: a disorder of high-affinity thiamine transport. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27:135-138.
37. Nimer S. Myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2008;111:4841-4851.
38. Stabler S. Vitamin B12 Deficiency. *N Eng J Med.* 2013;368:149-160.
39. Anne-Mette Hvas. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. *An update Haematologica* 2006;91:1506-1512.
40. Antony AC. In utero physiology: Role of folic acid in nutrient delivery and fetal development. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:598.
41. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2011;83:1425-1430.
42. Oberley MJ, Yang DT. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. *Am J Hematol.* 2013. doi: 10.1002/ajh.23421.
43. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood.* 2008;112:2214-2221.
44. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4653-4658.
45. Niemelä O, Parkkila S. Alcoholic macrocytosis--is there a role for acetaldehyde and adducts? *Addict Biol.* 2004;9:3-10.
46. Koivisto H, Hietala J, Anttila P, Parkkila S, Niemela O. Long-term ethanol consumption and macrocytosis: diagnostic and pathogenic implications. *J Lab Clin Med.* 2006;147:191-196.
47. Hoffbrand V, et al. *Postgraduate Haematology* 5th edition, Blackwell Publishing, 2005.
48. Sims E. Hypothyroidism causing macrocytic anemia unresponsive to B12 and folate. *Journal of the National Medical Association.* 1983;75:429-431.

49. Goede JS, Benz R, Fehr J, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type I (CDAI): molecular genetics, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation *Blood*. 2006;107:334-340.
50. Wickramasinghe SN, Wood WG. Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. *Br J Haematol*. 2005;131:431-446.
51. Davenport J. Macrocytic anemia. *Am Fam Physician*. 1996;53:155-162.
52. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia *Blood*. 2012;120:1185-1196.
53. Horstman AL, Serck SL, Go RS. Macrocytosis associated with monoclonal gammopathy *European Journal of Haematology*. 2005;75:146-149.