

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ*****Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου και Αναιμία*****Χ. Τζάθας, Χ. Ζεγλίνας**

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο

**(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(2):66-70)****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η αναιμία αποτελεί μία από τις συχνότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Τα σημαντικότερα αίτια της αναιμίας στα πλαίσια των ΙΦΝΕ είναι κατά σειρά συχνότητας: η Σιδηροπενική αναιμία κυρίως λόγω χρόνιας απώλειας αίματος, η Αναιμία Χρονίας Νόσου και η Μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης Β12.

Αν και η αιτιολογία της αναιμίας στα ΙΦΝΕ είναι πολυπαραγοντική, το συχνότερο αίτιο είναι η σιδηροπενική αναιμία. Στα φλεγμονώδη νοσήματα, όπως είναι τα ΙΦΝΕ, η φερριτίνη αποτελεί αναξιόπιστο δείκτη των επιπέδων του σιδήρου στον οργανισμό. Ωστόσο, με τη χρήση νέων δεικτών όπως είναι ο λόγος φερριτίνης / κορεσμός τρανσφερρίνης, το ποσοστό των υπόχρωμων ερυθροκυττάρων, η μέτρηση των διαλυτών υποδοχέων της τρανσφερρίνης (sTfR), η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης των δικτυοερυθροκυττάρων και το εύρος κατανομής των δικτυοερυθροκυττάρων, επιδιώκεται ο προσδιορισμός των επιπέδων του σιδήρου στον οργανισμό.

Η αναιμία χρόνιας νόσου (ΑΧΝ), συχνά συνυπάρχει της σιδηροπενικής αναιμίας και συμβάλλει στη πτώση του αιματοκρίτη. Η ΑΧΝ είναι απόρροια μεταβολών στην ομοιόσταση του σιδήρου που επάγονται από τις εκλυόμενες κυτοκίνες. Η εψιδίνη (hepcidin) είναι η βασική ορμόνη που ρυθμίζει τον μεταβολισμό του σιδήρου ελέγχοντας τον ρυθμό απορρόφησής του από το δωδεκαδακτυλικό επιθήλιο και κινητοποίησή του από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Η εψιδίνη συνδεόμενη με την φερροπορτίνη (ferroportin) τον μοναδικό διαμεμβρανικό φορέα – εξαγωγέα του σιδήρου, πυροδοτεί την ενδοκύτωση του όλου συμπλέγματος και την αποδόμηση της τελευταίας με αποτέλεσμα την μειωμένη απόδοση του σιδήρου στην αιματική κυκλοφορία από το δωδεκαδακτυλικό επιθήλιο και τα μακροφάγα. Τα επίπεδα της εψιδίνης αυξάνονται σημαντικά σε καταστάσεις φλεγμονής με τελικό αποτέλεσμα την μείωση του διαθέσιμου προς αιμοποίηση σιδήρου και την αναιμία.

Η αναιμία που οφείλεται σε ανεπάρκεια της βιταμίνης Β12 (κοβαλαμίνη) παρατηρείται κυρίως σε νόσο του Crohn με εντόπιση στον τελικό ειλεό.

Η αναιμία επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα της ζωής των ασθενών και γ'αυτό το λόγο συστήνεται άμεση θεραπευτική παρέμβαση και αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων της αιμοσφαιρίνης. Στη σιδηροπενική αναιμία αν και η χορήγηση σιδήρου αποτελεί κοινή θεραπευτική πρακτική, ωστόσο υπάρχει διάσταση απόψεων όσον αφορά στην οδό χορήγησης. Η παρεντερική (ΙV) χορήγηση σιδήρου προς αποκατάσταση των επιπέδων σιδήρου στον οργανισμό, συνεχώς κερδίζει έδαφος.

**Λέξεις Ευρητηρίου:** Νόσος Crohn, Ελκώδης Κολίτιδα, Αναιμία, σιδηροπενία, Αναιμία Χρονίας Νόσου, Hcpidin, Φερριτίνη, Κορεσμός τρανσφερρίνης.

*(Υποβολή: 17/1/12, Αποδοχή: 17/3/12)***ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η αναιμία αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Ωστόσο, ο χαρακτηρισμός της αναιμίας ως «εξωεντερική εκδήλωση» δεν αποδίδει την αμεσότητα της σχέσης αίτιου-αιτιατού που υφίσταται μεταξύ εντερικής φλεγμονής και αναιμίας. Πράγματι, η αναιμία που είναι άμεση απόρροια της

εντερικής φλεγμονής συνιστά ένα εκ των συχνότερων ευρημάτων στα πλαίσια των ΙΦΝΕ. Ο υψηλός επιπολασμός και η επίπτωση της αναιμίας περιγράφεται σε πληθώρα κλινικών μελετών [1-6]. Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη [7], ο επιπολασμός της αναιμίας στα ΙΦΝΕ κυμαίνεται μεταξύ 6% - 71%.

**ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

Τα αίτια της αναιμίας [8] ως συνέπεια των ΙΦΝΕ αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Τα αίτια που συχνότερα [8, 9] απαντώνται στην κλινική πράξη και των οποίων είναι σκόπιμο να προσεγγιστεί η παθοφυσιολογία, η διάγνωση και η θεραπεία είναι: (α) Η μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης Β12 (β) Η σιδηροπενική αναιμία λόγω χρόνιας απώλειας αίματος (γ) Η αναιμία χρόνιας νόσου

<b>Πίνακας 1.</b> Αίτια αναιμίας στα πλαίσια των ΙΦΝΕ	
<b>Συχνά</b>	<b>1) Σιδηροπενική Αναιμία</b> (α) Ανεπαρκής πρόσληψη σιδήρου (β) Χρόνια απώλεια αίματος <b>2) Αναιμία Χρόνιας Νόσου</b>
<b>Λιγότερο Συχνά</b>	<b>1) Ανεπάρκεια βιταμίνης Β12</b> <b>2) Ανεπάρκεια Φυλλικού Οξέος</b> <b>3) Φαρμακευτικής αιτιολογίας</b> (5-ASA/ Αζαθειοπρίνη)
<b>Σπάνια</b>	<b>1) Αιμόλυση</b> <b>2) Απλασία (συνήθως επαγόμενη από φάρμακα π.χ. Αζαθειοπρίνη)</b> <b>3) Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα</b>

### I. Μεγαλοβλαστική αναιμία

Η βιταμίνη Β12 (ή κοβαλαμίνη) απορροφάται εκλεκτικά στον τελικό ειλεό. Κατά συνέπεια, εκτεταμένη βλάβη του απορροφητικού επιθηλίου του τελικού ειλεού μακροπρόθεσμα δύναται να οδηγήσει σε έλλειψη βιταμίνης Β12 και σε μεγαλοβλαστική αναιμία.

Εκ των ΙΦΝΕ μεγαλοβλαστική αναιμία απαντάται κυρίως στη Νόσο Crohn είτε λόγω ειλεΐτιδας και συνεπώς λειτουργικής ανεπάρκειας του ειλεού, είτε λόγω εκτομής του τελικού ειλεού. Επίσης, στη συριγγοποιό νόσο του Crohn και στα πλαίσια του συνδρόμου υπερανάπτυξης μικροβίων, η Β12 καταναλώνεται από τα αναερόβια μικρόβια και ανεπαρκεί εν τέλει για τον ξενιστή.

Σπάνια, ανεπάρκεια Β12 δύναται να παρατηρηθεί σε ειλεΐτιδα εκ παλινδρόμησης (Backwash ileitis) σε έδαφος ελκώδους πανκολίτιδας. Επίσης, δεδομένης της ανοσολογικής αρχής των ΙΦΝΕ θα πρέπει να ερευνάται η περίπτωση συνύπαρξης κακοήθους αναιμίας Biermer (που οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενδογενή παράγοντα λόγω υποκείμενης χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας) ως αίτιο της μεγαλοβλαστικής αναιμίας.

Τα ανωτέρω επιβάλλουν τον τακτικό έλεγχο των επιπέδων της βιταμίνης Β12 στους πάσχοντες από Crohn – Ειλεΐτιδα. Ο προσδιορισμός της Β12 είναι απαραίτητος ακόμα και αν ο μέσος όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV) είναι εντός των φυσιολογικών ορίων εύρημα που δύναται να οφείλεται στην συχνά συνυπάρχουσα σιδηροπενία.

Θεραπευτικά, η παρεντερική (I.M.) χορήγηση κοβαλαμίνης αμβλύνει ταχέως τα κλινικά και παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα της ανεπάρκειας Β12. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον μέχρι

αποκατάστασης της απορροφητικής λειτουργίας του τελικού ειλεού εφόσον βέβαια αυτό είναι εφικτό. II. Σιδηροπενική Αναιμία λόγω χρόνιας απώλειας αίματος

Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί τη συχνότερη [7] (36% - 76%) μορφή αναιμίας [1, 4, 6-9] στα πλαίσια των ΙΦΝΕ. Οι βλεννογονικές στην Ελκώδη Κολίτιδα και οι διατοιχωματικές στη Νόσο Crohn βλάβες του εντερικού σωλήνα αποτελούν εστία μικροσκοπικής ή μακροσκοπικής αιμορραγίας. Ειδικότερα, όσον αφορά στην Ελκώδη Κολίτιδα η απώλεια αίματος από το ορθό αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό αντικειμενικό εύρημα, ο δε αριθμός των κενώσεων με πρόσμιξη αίματος αποτελεί βασικό κριτήριο προσδιορισμού της βαρύτητας της νόσου [10]. Λιγότερο συχνό εύρημα αποτελεί η μακροσκοπική αιμορραγία στη Ν. Crohn που κατά κανόνα συνηγορεί υπέρ Crohn- Κολίτιδας.

Η μακροχρόνια απώλεια αίματος οδηγεί σταδιακά σε σιδηροπενία και τελικά σε υπόχρωμη-μικροκυτταρική αναιμία.

Η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της σιδηροπενικής αναιμίας θα περιγραφεί μαζί με αυτή της Αναιμίας Χρόνιας Νόσου λόγω της μεταξύ των παθοφυσιολογικής συνάφειας.

### III. Αναιμία Χρόνιας Νόσου

Με σημείο αναφοράς την πρωτεΐνη (επιδίνη) Hcpicidin [11], τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικά βήματα στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της Αναιμίας Χρόνιας Νόσου (AXN).

Η Hcpicidin είναι μία πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ και αρχικά είχε ταυτοποιηθεί ως αντιμικροβιακός- αντιμυκητιασικός παράγοντας, εξ ου και η ονομασία: (hep=ήπαρ, cidin=killer). Σύντομα, αναγνωρίστηκε ο βασικός ρυθμιστικός της ρόλος στην ομοίωση του σιδήρου (Fe) και μάλιστα προκειμένου να αποδοθεί η σημασία της σχέσης Hcpicidin-Fe συχνά στη βιβλιογραφία προσομοιάζεται με τη σχέση ινσουλίνης – γλυκόζης.

Η επιδίνη δρα ως αρνητικός ρυθμιστής της εντερικής απορρόφησης σιδήρου και της απελευθέρωσης σιδήρου από τα μακροφάγα. Συγκεκριμένα, τα επιθηλιακά κύτταρα του δωδεκαδακτύλου που είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση του σιδήρου και τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ) που αποθηκεύουν σημαντικές ποσότητες σιδήρου, έχουν κοινό λειτουργικό χαρακτηριστικό την εξωκυττάρωση Fe προς την αιματική κυκλοφορία αναλόγως των αναγκών του οργανισμού. Η εξωκυττάρωση του Fe προς την κυκλοφορία επιτυγχάνεται μέσω του πρωτεϊνικού διαμεμβρανικού φορέα της φερροπορτίνης (ferroportin) που αποτελεί τον μοναδικό κυτταρικό εξαγωγέα του Fe. Ο αριθμός των φορέων εξαρτάται από την Hcpicidin: Η Hcpicidin συνδεδεμένη με την ferroportin πυροδοτεί την ενδοκύτωση του όλου συμπλέγματος στο εσωτερικό του κυττάρου και αποδόμηση της τελευταίας με αποτέλεσμα τον ενδοκυττάρω

εγκλωβισμό του Fe και την μειωμένη απόδοσή του στην αιματική κυκλοφορία. Βάσει των ως άνω εύκολα επάγονται τα ακόλουθα συμπεράσματα: (α) Υψηλά επίπεδα hepcidin συσχετίζονται με μειωμένη απορρόφηση Fe εκ του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου.

(β) Παρατεταμένη «hepcidin-αιμία» οδηγεί αφενός σε πενία όσον αφορά στον διαθέσιμο προς χρήση Fe για τις λειτουργικές ανάγκες του οργανισμού και αφετέρου σε εγκλωβισμό ικανής ποσότητας Fe στο δωδεκαδακτυλικό επιθήλιο και κυρίως στο ΔΕΣ όπως χαρακτηριστικά καταδεικνύεται από τα υψηλά επίπεδα φερριτίνης (κατ' εξοχήν αποθηκευτική πρωτεΐνη του Fe) στον ορό. (γ) Μακροχρόνια αυξημένη έκκριση hepcidin οδηγεί σε αναιμία που έχει κοινό παρανομαστή με την σιδηροπενική αναιμία την έλλειψη διαθέσιμου προς αιμοποίηση Fe.

Το ερώτημα που εύλογα τίθεται είναι πώς συνδέονται τα ΙΦΝΕ με την αυξημένη και παρατεταμένη παραγωγή Hcpidin. Η απάντηση βρίσκεται στις κυτοκίνες που παράγονται σε κάθε φλεγμονώδη διεργασία και πιο ειδικά φαίνεται ότι η IL-6 είναι αυτή που κυρίως διεγείρει την ηπατική σύνθεση prohepcidin δίκην πρωτεΐνης οξείας φάσης. Κατά συνέπεια, σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που επί μακρόν δεν δύναται να επιτευχθεί ύφεση της νόσου, όπως και σε κάθε άλλο χρόνιο νόσημα, οι κυτοκίνες ασκώντας τροφική δράση στην ηπατική παραγωγή hepcidin [12] συμβάλλουν στην εγκατάσταση της λεγόμενης AXN. Επίσης η IL-1, ο TNF-α και η IFN-γ, μεταβάλλουν την έκφραση των πρωτεϊνών μεταφοράς και αποθήκευσης του Fe και δρουν στο μεταβολισμό του. Η αύξηση των επιπέδων αυτών των κυτοκινών έχει ως αποτέλεσμα α) την ελάττωση του κυκλοφορούντος Fe και τη συσσώρευσή του στα μακροφάγα, β) την ανασταλτική δράση τους στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των προδρόμων κυττάρων της ερυθράς σειράς, και γ) την μείωση της παραγωγής της ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς και την ελάττωση της ανταπόκρισης των προδρόμων κυττάρων της ερυθράς σειράς στην κυκλοφορούσα ερυθροποιητίνη (μέσω ελάττωσης της έκφρασης των υποδοχέων της στα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς).

Βέβαια η αιτιολογία της AXN είναι πολυπαραγοντική, δεν εξαντλείται στα όσα αναφέρθηκαν και στο μέλλον πολλά έχουν να προστεθούν στην αιτιοπαθογένειά της.

Διαγνωστικά, η διάκριση μεταξύ σιδηροπενικής αναιμίας λόγω χρόνιας απώλειας αίματος και αναιμίας χρόνιας νόσου είναι συχνά δυσχερής. Μια σημαντική πρωτεΐνη που συμμετέχει στη διακίνηση του Fe και η μέτρησή της είναι σημαντική στη σιδηροπενική αναιμία και στην AXN είναι η τρανσφερρίνη. Η τρανσφερρίνη Tf (αποτρανσφερρίνη συνδεδεμένη με Fe: κάθε μόριο αποτρανσφερρίνης μπορεί να συνδεθεί με δύο άτομα Fe) αποτελεί τον μεταφορέα του σιδήρου στα κύτταρα των ιστών. Η συγκέντρωση της Tf στον ορό εκφράζεται ως ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (TIBC: Total Iron Binding Capacity). Ο

βαθμός κορεσμού των θέσεων πρόσδεσης του Fe μετράται με τον % κορεσμό της τρανσφερρίνης που υπολογίζεται ως το κλάσμα Fe/ TIBC.

Τα διαγνωστικά κριτήρια [9] για την έλλειψη Fe και κατ'επέκταση για την σιδηροπενική αναιμία στα πλαίσια των ΙΦΝΕ τροποποιούνται αναλόγως του βαθμού ενεργότητας της νόσου. Αυτό είναι απαραίτητο καθώς η φερριτίνη ως πρωτεΐνη οξείας φάσης δεν μπορεί να αποτελεί αντικειμενικό δείκτη της κατάστασης του Fe στον οργανισμό όταν αυτός φλεγμαίνει. Έτσι, σε ασθενείς με ήπια φλεγμονή του εντέρου όπως καταδεικνύεται από την κλινική εικόνα και τους βιοδείκτες (CRP), σιδηροπενία υφίσταται όταν: Φερριτίνη < 30μg/l ή Κορεσμός Τρανσφερρίνης < 16%.

Κατά την διάρκεια ενεργού νόσου, σιδηροπενία υφίσταται όταν: Φερριτίνη < 100μg/l ή Κορεσμός Τρανσφερρίνης < 16%. Ωστόσο, συχνά οι κατευθυντήριες αυτές οδηγίες είναι ανεπαρκείς και ανακριβείς στον προσδιορισμό των επιπέδων του Fe στον οργανισμό. Σε προσπάθεια ακριβέστερης προσέγγισης των επιπέδων του Fe έχουν προταθεί νέοι δείκτες [1] όπως: ο λόγος φερριτίνης/κορεσμός τρανσφερρίνης, το ποσοστό των υπόχρωμων ερυθροκυττάρων, η μέτρηση των διαλυτών υποδοχέων της τρανσφερρίνης (sTfR), η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης των δικτυοερυθροκυττάρων, το εύρος κατανομής των δικτυοερυθροκυττάρων.

Με βάση τα ως άνω κριτήρια και όπως ήδη έχει αναφερθεί η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί τη συχνότερη μορφή αναιμίας μεταξύ των ασθενών ΙΦΝΕ. Ωστόσο, αξίζει να τονισθεί ότι η έλλειψη Fe δεν αποκλείει την συμμετοχή της AXN στην τελική διαμόρφωση του αιματοκρίτη. Αντίθετα μάλιστα η απόδοση της αναιμίας σε ένα μόνο αίτιο αποτελεί υπεραπλούστευση και εξαίρεση στον κανόνα που θέλει την συμμετοχή περισσοτέρων του ενός παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Είναι φανερό πως για να υφίσταται αιμορραγία πεπτικού πρέπει να συνυπάρχει φλεγμονή αυτού, και αν τελικά η αναιμία αποδίδεται σε απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα σίγουρα η σύνθεση Hcpidin αμβλύνει την απορρόφηση του Fe συντηρώντας την αναιμία ή και την επιτείνει δεσμεύοντας εντός του ΔΕΣ μέρος του Fe που απέμεινε.

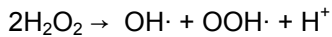
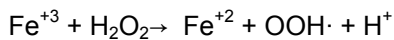
#### **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ**

Η επίτευξη ύφεσης στα ΙΦΝΕ αποτελεί πανάκεια για κάθε μορφή αναιμίας και σταδιακά οδηγεί σε αποκατάσταση του αιματοκρίτη. Ωστόσο, η αναιμία επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες πρέπει άμεσα να επιδιώκεται η επαναφορά της αιμοσφαιρίνης εντός των φυσιολογικών επιπέδων [9]. Προς αυτή τη κατεύθυνση η χορήγηση Fe αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπευτική προσπάθεια άμβλυνσης τόσο της σιδηροπενικής όσο και της αναιμίας χρόνιας νόσου.

Η χορήγηση του Fe δύναται να γίνει per os ή

παρεντερικώς [9, 13-15].

Η από του στόματος χορήγηση Fe έχει ως μοναδικό πλεονέκτημα την ευχερή για τον ασθενή οδό λήψης. Αντίθετα, τα μειονεκτήματα της per os λήψης Fe είναι πολλαπλά και σημαντικά: (i) Δυσασπορόφηση του Fe στο δωδεκαδακτυλικό επιθήλιο επί μη ύφεσης της νόσου. Για τον αυτό λόγο η per os λήψη Fe δεν έχει θέση στη θεραπεία της αναιμίας χρόνιας νόσου. (ii) Συχνά αναφέρεται δυσανεξία στην per os λήψη Fe και κυρίως εκδηλώνεται ως κοιλιακό άλγος, ναυτία – έμετοι ή ως οξύ διαρροϊκό σύνδρομο. (iii) Η per os χορήγηση Fe έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση βλαβών στο επιθήλιο του εντέρου [16]. Για την ερμηνεία αυτής της τοξικής δράσης του Fe έχουν διατυπωθεί πολλές θεωρίες που περιστρέφονται κυρίως γύρω από δύο κοινούς άξονες. Πρώτον, ότι η per os λήψη Fe οδηγεί σε μεταβολές της εντερικής χλωρίδας όπως αφενός αύξηση του αριθμού των Bacteroids και Desulfonibrio που παράγουν τοξικές θειικές ενώσεις και αφετέρου συρρίκνωση του πληθυσμού του Bifidobacterium που συχνά χρησιμοποιείται στα προβιοτικά. Δεύτερον, ότι ο Fe δρα τοξικά στο εντερικό επιθήλιο λόγω του οξειδωτικού stress που επάγει. Όντως, σε κυτταρικό περιβάλλον ο στοιχειακός σίδηρος, όπως περιγράφεται στην αντίδραση Fenton:



καταλύει την παραγωγή ελευθέρων ριζών. Ιδιαίτερα, οι ρίζες του  $\text{OH}\cdot$  είναι άκρως αντιδραστικές με όλα σχεδόν τα κυτταρικά στοιχεία και κατά συνέπεια κυτταροτοξικές.

Σήμερα, η ενδοφλέβια χορήγηση Fe κερδίζει συνεχώς έδαφος ως θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας [17,18] και αποτελεί θεραπευτικό μονόδρομο στην αναιμία χρόνιας νόσου. Νέα σκευάσματα [19,20] ενδοφλέβιας χορήγησης Fe με μειωμένη αντιγονικότητα, δυνατότητα ταχείας έγχυσης (15 min.) ή ακόμα και δυνατότητα ταυτόχρονης χορήγησης κατά την διάρκεια της έγχυσης Anti-TNF παράγοντα [21] καθιστούν την παρεντερική χορήγηση Fe ακόμα πιο προσιτή στους ασθενείς ΙΦΝΕ.

Επιπλέον, η I.V. χορήγηση Fe φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερη της per os όχι μόνο στην επαναφορά της αιμοσφαιρίνης εντός των φυσιολογικών τιμών αλλά και στην αποκατάσταση των αποθηκών Fe κάτι που αποτελεί όλο και συχνότερα θεραπευτικό στόχο πολλών κλινικών μελετών [9, 20].

Συνοψίζοντας, η αναιμία αποτελεί συχνή εκδήλωση στα πλαίσια των ΙΦΝΕ που επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και απαιτεί άμεση αποκατάσταση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης με παρεντερική κατά προτίμηση χορήγηση σιδήρου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(11):599-610.
- Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of IBD: epidemiology, diagnosis and management. *Ann Med.* 2010;42(2):97-114.
- Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and IBD. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4659-4665.
- Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assesment of patients with Inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(4):311-319.
- Vijverman A, Piron P, Belaiche J, Louis E. Evolution of the prevalence and characteristics of anaemia in IBD between 1993 and 2003. *Acta Gastroenterol Belg.* 2006;69(1):1-4.
- Bager P, Befrits R, Wikman O, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(3):304-309.
- Gisbert JP et. al. Prevalence of anemia in IBD *Am Gastrenterol* 2008;103:1299-1307
- Giannini S, Martes C. Anemia in IBD. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006;52(3):275-291.
- Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(12):1545-1553.
- Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes, et al. For the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn and Colitis* 2010;4(1):7-27
- Singh B, Arora S, Agrawal P, Gupta SK. Hepcidin: a novel peptide hormone in regulating iron metabolism *Clin Chim Acta.* 2011;412(11-12):823-830
- Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Malliaraki N, Sfiridaki A, Kouroumalis EA. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in IBD. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(3):262-268.
- Bayraktar UD, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol.* 2010;16(22):2720-2725.
- Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, et al. Oral and intravenous iron treatment in IBD: Hematological response and quality of life improvement *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(10):1485-1491.
- Muñoz M, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA. Intravenous iron in IBD. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4666-4674.
- Werner T, Wagner SJ, Martínez I, et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents

- Crohn`s like ileitis. Gut. 2011;60(3):325-333
17. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulfate for correcting anemia and restoring iron stores in IBD patients. Scand J Gastroenterol. 2009;44(7):838-845.
  18. Stein JM, Hartmann F, Cordes HJ, Dignass AU. Pathophysiological based diagnosis and treatment of iron deficient anaemia in IBD. Gastroenterol. 2009;47(2):228-236.
  19. Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA. Safety and efficacy of total dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with IBD Dig Dis Sci. 2010;55(8):2327-2331.
  20. Estaviev R, Marteau P, Iqbal T, et al. Efficacy and safety of standardised ferric carboxymaltose doses vs individually calculated iron sucrose doses for IBD associated iron deficiency anemia. Gastroenterology. 2011 Sep;141(3):846-853
  21. Katsanos K et al. Intravenous iron therapy restores functional iron deficiency induced by infliximab. J. Crohn`s – Colitis 2007;1:97 -105.

**Review****Inflammatory Bowel Disease and Anemia****C. Tzathas, C, Zeglinas**

Department of Gastroenterology, "Tzaneio" General Hospital of Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2012;17(2):66-70)

**ABSTRACT**

Anemia is a frequent extraintestinal manifestation in Inflammatory Bowel Disease (IBD). IBD`s related anaemia commonest aetiological factors are: Iron deficiency anaemia due to chronic blood loss, anaemia of chronic disease and anaemia due to vitamin B12 insufficiency.

Although the causes of anemia in IBD are multifactorial, iron deficiency anemia is the most common. Assessment of the iron status in inflammatory diseases by using common biochemical values, such as ferritin levels, is insufficient. However, measurement of ferritin : transferrin receptor ratio, percentage of hypochromic red blood cells and reticulocyte hemoglobin content may help to improve the assessment of iron status in patients with IBD.

Anemia of chronic disease often occurs concomitantly, due to cytokine-mediated impaired erythropoiesis and dysregulated iron metabolism. Hepcidin is the main homeostatic regulator of intestinal iron absorption, iron recycling by macrophages and iron mobilization from hepatic iron stores. Hepcidin, affects cellular iron homeostasis after binding to the only iron export protein (ferroportin) resulting in its degradation and blockage of iron transfer from monocytes and intestinal epithelial cells to the circulation. Hepcidin is markedly induced during inflammation. The resulting decrease in plasma iron levels eventually contributes to the anemia associated to chronic inflammation.

Vitamin B12 (cobalamin) deficiency mainly occurs in Crohn`s Disease Ileitis.

Quality of life is substantially impaired in patients with anaemia and correction of hemoglobin status should be considered. In iron deficiency anemia, although iron supplementation is commonly prescribed the optimal method of supplementation is under debate. Use of intravenous (IV) iron replacement is increasingly been advocated.

**Keywords:** Crohn`s Disease, Ulcerative Colitis, anaemia, anaemia of chronic disease, iron deficiency, ferritin, transferrin saturation, hepcidin.

(Submitted: 17/1/12, Accepted: 17/3/12)