

# Αιμοποιητικό σύστημα

Αλέξανδρος Μάκης

## Εισαγωγή

Η πρώιμη έναρξη της αιμοποίησης αποτελεί βασική προϋπόθεση για την πρόοδο της ανάπτυξης του ανθρώπινου εμβρύου. Η εμβρυογένεση αποτελεί μία εξαιρετικά γρήγορη και δυναμική διαδικασία που απαιτεί τη συνεχή μεταφορά και απόδοση οξυγόνου στα πολλαπλασιαζόμενα και διαιρούμενα κύτταρα, ενώ χρειάζεται η παρουσία αγγειακών και αιμοποιητικών κυττάρων. Για τον λόγο αυτό η ανάπτυξη του αγγειακού και αιμοποιητικού συστήματος αρχίζει νωρίς στην εμβρυϊκή ζωή και εξελίσσεται παράλληλα. Η αιμοποίηση πραγματοποιείται σε τρεις διαδοχικές και αλληλοεπικαλυπτόμενες φάσεις:

- α. Την πρώιμη φάση που γίνεται εξωεμβρυϊκά στο λεκιθικό ασκό (yolk sac) για την παραγωγή κυρίως αρχέγονων (primitive) ερυθροκυττάρων,
- β. Τη δεύτερη φάση που συνεχίζεται στον λεκιθικό ασκό από πιο εξειδικευμένα προγονικά κύτταρα της ερυθράς-μυελικής σειράς και οδηγεί στην παραγωγή εξειδικευμένων, οριστικών (definitive) ερυθροκυττάρων, μεγακαρυοκυττάρων και μυελοκυττάρων και ίσως και λεμφοκυττάρων και
- γ. Την τρίτη φάση που αποτελεί την οριστική, τελική (definitive) φάση παραγωγής όλων των αιμοποιητικών κυττάρων.

Αιμοποιητικά αρχέγονα πολυδύναμα κύτταρα (Hematopoietic stem cells, HSCs) παράγονται σε πολλές εστίες μέσα στο έμβryo, όπως στην αορτική-σπλαγχνοπλευρική περιοχή (P-Sp), στην περιοχή αορτής-γονάδας-μεσόνεφρου (aortogonad-mesonephros, AGM) και σε άλλες μεγάλες αρτηρίες (π.χ. ομφαλική), στον πλακούντα αλλά και στην καρδιά. Τα HSCs του δεύτερου και τρίτου κύματος της αιμοποίησης μεταναστεύουν και εγκαθίστανται αρχικά στο ήπαρ (ηπατική φάση)

λιγότερο στον σπλήνα και αργότερα στον μυελό των οστών (μυελική φάση) για την οριστική φάση της αιμοποίησης. Οι φάσεις της αιμοποίησης στο έμβρυο φαίνεται στην **Εικόνα 18.1**.

Μετά τη γέννηση η αιμοποίηση προσαρμόζεται στις δραματικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη μετάβαση από την εμβρυϊκή στη νεογνική ζωή. Οι αλλαγές συμβαίνουν σε όλες τις αιμοποιητικές σειρές, κυρίως όμως αφορούν την ερυθρά σειρά και τη σταδιακή αντικατάσταση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF) από την αιμοσφαιρίνη A (**Εικόνα 18.2**).

### Εμβρυϊκή αιμοποίηση

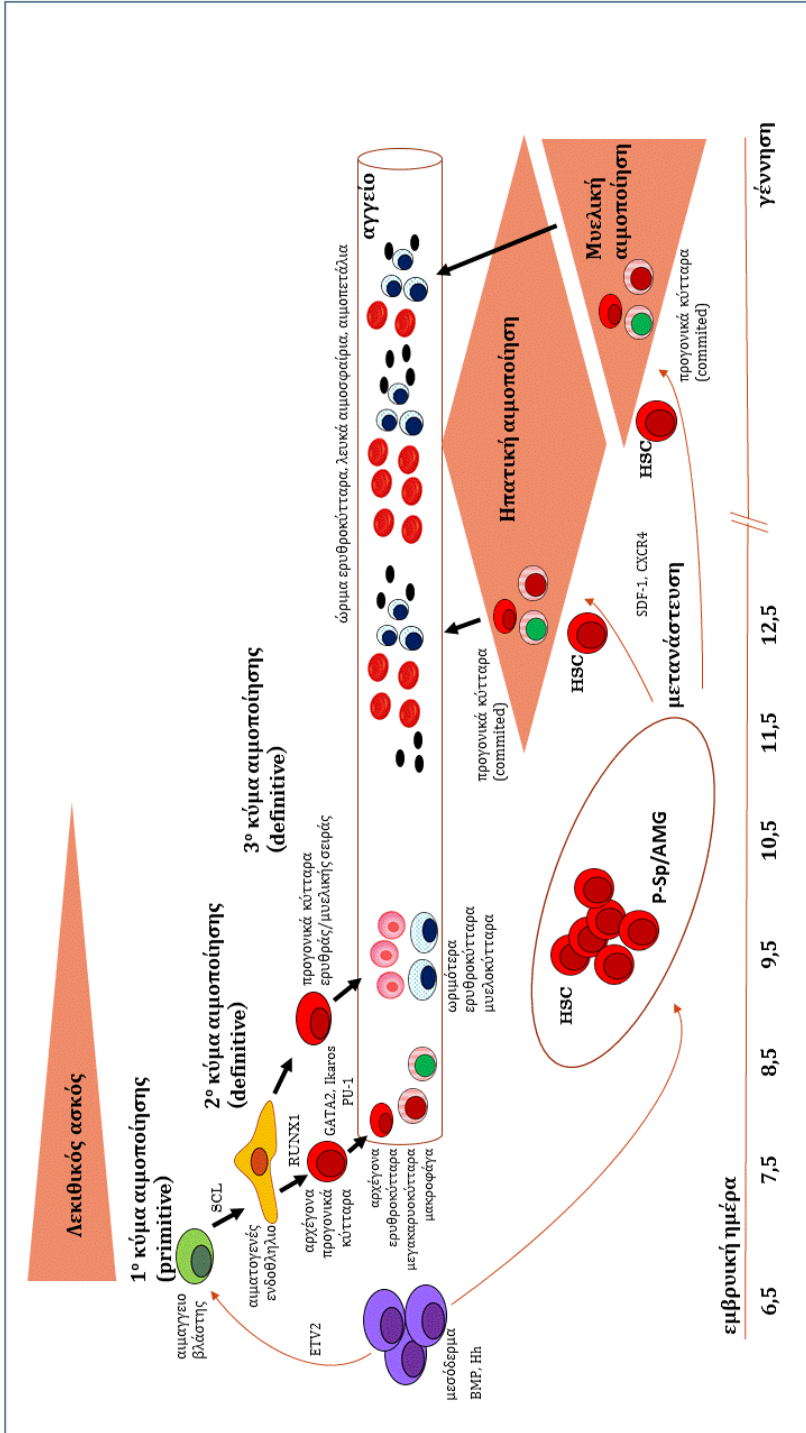
Η οντογένεση της αιμοποίησης κατά την πρώιμη φάση της εμβρυϊκής ζωής έχει μελετηθεί αναλυτικά σε μοντέλα ποντικών, ψαριών (zebrafish, *Danio rerio*) αλλά και βατράχων (*Xenopus laevis*). Στο ανθρώπινο έμβρυο, ηθικοί λόγοι δεν επιτρέπουν τη μελέτη της αρχικής φάσης της εμβρυογένεσης. Πειραματικές, όμως, αναλύσεις σε σειρές ανθρώπινων εμβρυονικών κυττάρων έχουν δείξει ότι η πρώιμη φάση της αιμοποίησης έχει ομοιότητες με του εμβρύου ποντικίου .

Αρχικά δημιουργούνται συσσωρεύσεις κυττάρων του μεσοδέρματος με τη δράση των πρωτεϊνών BMP (bone morphogenic proteins) και Hh (hedgehog). Τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν στον λεκιθικό ασκό (θηλαστικά), στην ουρά (zebrafish) και κοντά στο ήπαρ (*Xenopus*), όπου αρχίζει το πρώτο κύμα της αιμοποίησης, που ονομάζεται πρώιμη, αρχέγονη (primitive) αιμοποίηση.

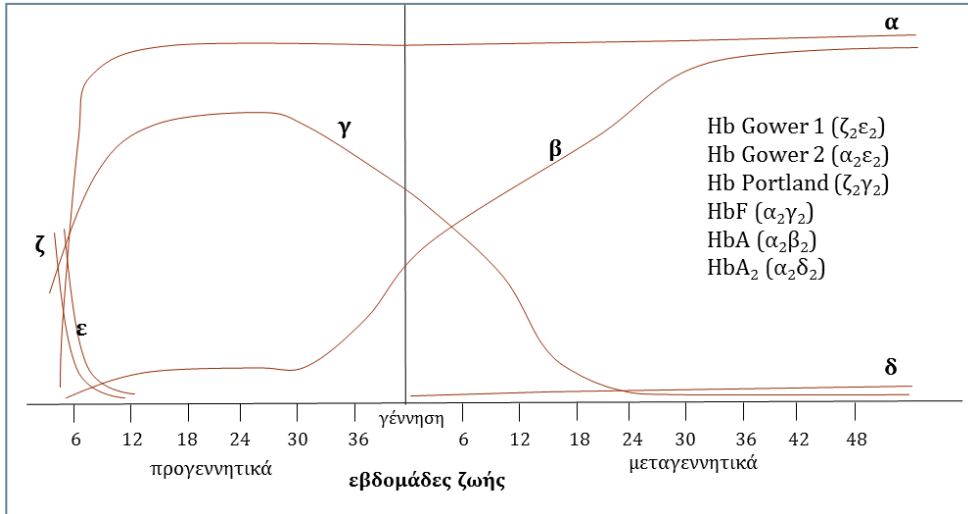
Παρακάτω αναλύονται οι τρεις φάσεις της αιμοποίησης, όπως φαίνονται στην **Εικόνα 18.1**.

#### Πρώτο κύμα της εμβρυϊκής αιμοποίησης (primitive)

Η αρχέγονη αιμοποίηση στον εξωεμβρυϊκό λεκιθικό ασκό του ποντικού αρχίζει την εμβρυϊκή ημέρα (E) E7,5, είναι παροδική και απόλυτα απαραίτητη για τη συντήρηση και επαγωγή της εμβρυογένεσης διότι εξασφαλίζεται η παροχή οξυγόνου, απομακρύνονται βλαβερές ρίζες οξυγόνου και υποβοηθείται η διαμόρφωση του αγγειακού δικτύου. Από κύτταρα του μεσοδέρματος αρχικά αναδύονται αιμαγιοβλάστες, με τη δράση του μεταγραφικού παράγοντα ETV2, που διαφοροποιούνται στο αιματογενές ενδοθήλιο με τη ρυθμιστική επίδραση των SCL, GATA2 και FLI1. Δημιουργούνται αιμοποιητικές νησίδες δίπλα σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και αποτελούν την κοινή προέλευση του αιμοποιητικού και αγγειακού ιστού. Στη συνέχεια, η δράση του μεταγραφικού παράγοντα RUNX1 στο αιματογενές ενδοθήλιο οδηγεί στην εμφάνιση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που διαφοροποιούνται με τη βοήθεια των παραγόντων GATA2, Ikaros και PU-1 σε μεγάλα εμπύρνηνα ερυθροκύτταρα που περιέχουν εμβρυονική αιμοσφαιρίνη ( $\alpha_2\epsilon_2$ ). Παράλληλα με τα ερυθροκύτταρα αναπτύσσονται μεγακαρυοκύτταρα και μακροφάγα. Τα μακροφάγα του λεκιθικού ασκού μεταναστεύουν με το αρχικό



Εικόνα 18.1. Οι φάσεις της εμβρυικής αιμοποίησης.



**Εικόνα 18.2.** Οι μεταβολές των αλυσίδων των αιμοσφαιρινών κατά την εμβρυϊκή και βρεφική ζωή.

αγγειακό δίκτυο, σε περιοχές όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου δημιουργούν τη μικρογλοία, ενώ συμμετέχουν και στη δημιουργία της επιδερμικής και ηπατικής δεξαμενής μακροφάγων (κύτταρα Langerhans και Kupffer αντίστοιχα). Τα μακροφάγα αυτά έχουν διακριτή διαδικασία ωρίμανσης από αυτά που προέρχονται από τα HSCs της οριστικής φάσης της αιμοποίησης. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του λεκιθικού ασκού δεν μπορούν να δημιουργήσουν και να διατηρήσουν ώριμο αιμοποιητικό ιστό.

### Δεύτερο κύμα της εμβρυϊκής αιμοποίησης (definitive)

Σε σύντομο χρονικό διάστημα (E8 - E8,5) αρχίζει το δεύτερο κύμα της αιμοποίησης που είναι επίσης παροδικό και σύντομο. Αφορά, όμως, στην παραγωγή πιο εξειδικευμένων και οριστικών (definitive) ερυθροκυττάρων, μεγακαρουκυττάρων και μυελοκυττάρων και ίσως και λεμφοκυττάρων από αρχέγονα αιμοποιητικά πολυδύναμα κύτταρα (HSCs) που ονομάζονται προγονικά κύτταρα της ερυθράς-μυελικής σειράς (EMP, erythroid-myeloid progenitors). Τα κύτταρα αυτά εμφανίζονται στον λεκιθικό ασκό αλλά και ίσως σε ενδοεμβρυϊκές εστίες (P-Sp/AMG, ομφαλική αρτηρία, πλακούντας, καρδιά) και διαφοροποιούνται στα πρώτα ερυθροκύτταρα και μυελοκύτταρα που κυκλοφορούν στο αγγειακό δίκτυο του εμβρύου και εξασφαλίζουν την επιβίωσή του κατά τη μετάβαση από την αρχέγονη στην οριστική φάση της αιμοποίησης.

### Τρίτο κύμα της εμβρυϊκής αιμοποίησης (definitive)

Τελικά, την εμβρυϊκή ημέρα 10,5 αρχίζει το τρίτο κύμα της εμβρυϊκής αιμοποίησης που αφορά στην εγκαθίδρυση του οριστικού αιμοποιητικού συστήματος που είναι υπεύθυνο για τη δια βίου παραγωγή όλων των αιμοποιητικών κυττάρων. Ονομάζεται οριστική (definitive) αιμοποίηση και εξορμάται από αυτοδύναμα HSCs που βρίσκονται σε διάσπαρτες εστίες μέσα στο έμβρυο, όπως P-Sp/AMG, ομφαλική αρτηρία, πλακούντας και καρδιά. Η προέλευση των HSCs πιθανολογείται ότι είναι οι αιμαγγειοβλάστες. Τα εξειδικευμένα αυτά HSCs δεν διαφοροποιούνται σε αυτές τις εστίες αλλά μεταναστεύουν και αποικίζουν αρχικά το ήπαρ (ηπατική αιμοποίηση, E14,5) -λιγότερο το σπλήνα- και αργότερα (E18,5) τον μυελό των οστών (μυελική αιμοποίηση). Στη διαδικασία αυτή βασικό ρόλο έχει η αλληλεπίδραση μεταξύ παραγόντων όπως ο SDF-1 (stromal derived factor-1), CXCR4 (chemokine receptor 4) και των  $\beta_1$ -ιντεγκρινών. Το ήπαρ και ο μυελός των οστών παρέχουν το ιδανικό μικροπεριβάλλον για την επέκταση και διαφοροποίηση των αιμοποιητικών κυττάρων. Λίγο πριν τη γέννηση αναλαμβάνει αιμοποιητικό ρόλο αποκλειστικά ο μυελός των οστών. Τα ερυθροκύτταρα περιέχουν πλέον εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (HbF,  $\alpha_2\gamma_2$ ) και σταδιακά αιμοσφαιρίνη A ( $\alpha_2\beta_2$ ). Μετά τη γέννηση και κατά τους πρώτους 6-9 μήνες της βρεφικής ζωής ολοκληρώνεται η αντικατάσταση της HbF από την HbA (**Εικόνα 18.2**).

#### Ηπατική αιμοποίηση

Το ήπαρ αποτελεί την κύρια αιμοποιητική πηγή από την 9<sup>η</sup> μέχρι την 24<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Τα ερυθροκύτταρα που προκύπτουν είναι απύρρηνα, έχουν μικρότερο μέγεθος και περιέχουν το ένα τρίτο της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με αυτά που παράγονται στον λεκιθικό ασκό. Η ερυθροποίηση στο εμβρυϊκό ήπαρ χρειάζεται τους μεταγραφικούς παράγοντες c-myb και EKLf και ρυθμίζεται από την ερυθροποιητίνη (EPO) και το μονοπάτι JAK/SAT, σε αντίθεση με τη μυελική αιμοποίηση που χρειάζεται και την ιντερλευκίνη-3. Η παραγωγή της EPO γίνεται στο εμβρυϊκό ήπαρ σε όλη τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, ενώ από τη 17<sup>η</sup> εβδομάδα αρχίζει να παράγεται και στους νεφρούς.

Τα μεγακαρουκύτταρα εμφανίζονται στο ήπαρ την 6<sup>η</sup> εβδομάδα και τα αιμοπετάλια κυκλοφορούν στην εμβρυϊκή κυκλοφορία από την 8<sup>η</sup>-9<sup>η</sup> εβδομάδα. Προγονικές μορφές της κοκκιώδους σειράς (CFU-GEMM, CFU-GM) -με την επίδραση G-CSF, GM-CSF και κυτταροκινών- εμφανίζονται την 7<sup>η</sup> εβδομάδα, ενώ μικρός αριθμός κοκκιοκυττάρων κυκλοφορούν από την 11<sup>η</sup> εβδομάδα.

#### Μυελική αιμοποίηση

Ο μυελός των οστών γίνεται η κύρια εστία αιμοποίησης μετά την 24<sup>η</sup> εβδομάδα και αφορά όλα τα οστά. Αιμοποιητικά κύτταρα αρχίζουν να φαίνονται στον μυελό την 10<sup>η</sup>-11<sup>η</sup> εβδομάδα. Αρχικά υπάρχει παρόμοιος αριθμός κυττάρων της μυε-

λικής και ερυθράς σειράς, ενώ από την 12<sup>η</sup> εβδομάδα αρχίζει να υπερσχύει η μυελική. Την 21<sup>η</sup> εβδομάδα η αναλογία μυελικής/ερυθράς σειράς είναι 3/1. Η διαφοροποίηση και ωρίμανση των λεμφοκυττάρων αρχίζει την 9<sup>η</sup> εβδομάδα στα λεμφικά πλέγματα και στο θύμο αδέν. Β λεμφοκύτταρα με επιφανειακή IgM εμφανίζονται στο ήπαρ και κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα φαίνονται από την 9<sup>η</sup> εβδομάδα. Οι βασικοί υποπληθυσμοί λεμφοκυττάρων ανιχνεύονται στο ήπαρ από την 13<sup>η</sup> εβδομάδα, ενώ την 26<sup>η</sup> εβδομάδα ο απόλυτος αριθμός τους φτάνει στα επίπεδα του νεογνού.

### Αιματολογικοί δείκτες

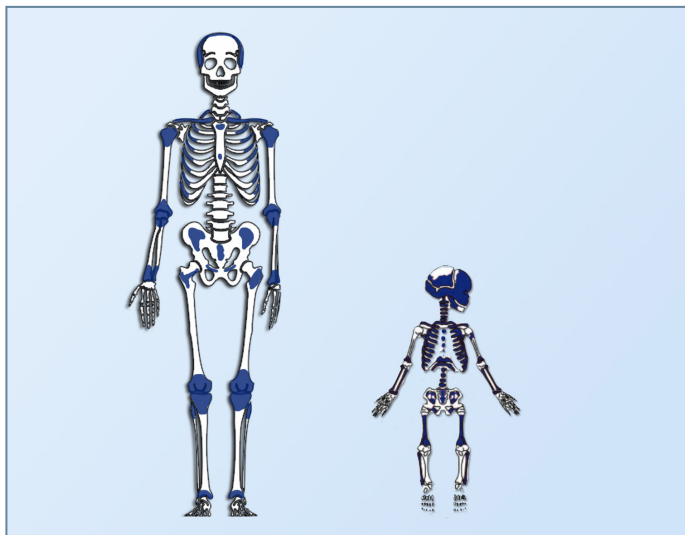
Οι αιματολογικοί δείκτες του ανθρώπινου εμβρύου αλλάζουν σημαντικά κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης αυξάνεται σταδιακά από 9 g/dl (10<sup>η</sup> εβδ.) σε 16,5 g/dl (39<sup>η</sup> εβδ.). Το μέγεθος των ερυθροκυττάρων (μέσος όγκος ερυθρών, MCV) μειώνεται από 134 fl (18<sup>η</sup> εβδ.) σε 118 fl (30<sup>η</sup> εβδ.). Τα λευκά αιμοσφαίρια κατά το μέσο της εμβρυϊκής περιόδου είναι  $4-4,5 \times 10^9/l$  (80-85% λεμφοκύτταρα, 5-10% ουδετερόφιλα). Τα αιμοπετάλια είναι περισσότερα από 150.000/mm<sup>3</sup> μετά την 15<sup>η</sup> εβδομάδα. Στην εμβρυϊκή κυκλοφορία ανιχνεύονται και προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς (BFU-E και CFU-E).

## Νεογνική - Βρεφική αιμοποίηση

### Μυελική αιμοποίηση

Η παραγωγή των λευκών αιμοσφαιρίων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων γίνεται στις μυελικές κοιλότητες των σπογγωδών οστών. Λόγω των μεγάλων αναγκών για παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων στη νεογνική, βρεφική αλλά και στα μικρά παιδιά, ενεργός μυελός των οστών βρίσκεται σε όλα τα οστά. Σταδιακά, γίνεται αντικατάσταση του ενεργού μυελού (ερυθρός μυελός) από λιπώδη ιστό (ωχρός μυελός) και μετά την εφηβεία η αιμοποίηση περιορίζεται στα κεντρικά οστά (κρανίο, σπονδυλική στήλη, στέρνο, πλευρές, οστά λεκάνης) **(Εικόνα 18.3)**. Σε ορισμένες ασθένειες που σχετίζονται με χρόνια αναιμία (π.χ. θαλασσαιμία), η αιμοποίηση διεξάγεται ξανά σε όλα τα οστά, αλλά και στο ήπαρ και στον σπλήνα (εξμυελική αιμοποίηση).

Ο αιμοποιητικός ιστός είναι δυναμικός. Ημερησίως παράγονται  $10^{13}$  κύτταρα που απαιτούνται για την αντικατάσταση των κυττάρων του περιφερικού αίματος που καταστρέφονται. Στον μυελό των οστών υπάρχουν άωρα κύτταρα (HSCs), από τα οποία προέρχονται τα λευκά αιμοσφαίρια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Τα προγονικά αυτά κύτταρα αποτελούν το 0,01-0,05% των κυττάρων του μυελού. Τα HSCs έχουν την ικανότητα να αναγεννώνται και να παράγουν ίδια κύτταρα αλλά και να διαφοροποιούνται σε πολυδύναμα πρόδρομα κύτταρα (CFU's: Colony Forming Units, BFU's: Burst Forming Units). Από τα κύτταρα αυτά προέρχονται οι αιμοποιητικές σειρές των ώριμων κυττάρων. Η διαδικασία της αιμοποίησης φαίνεται στην **Εικόνα 18.4**.

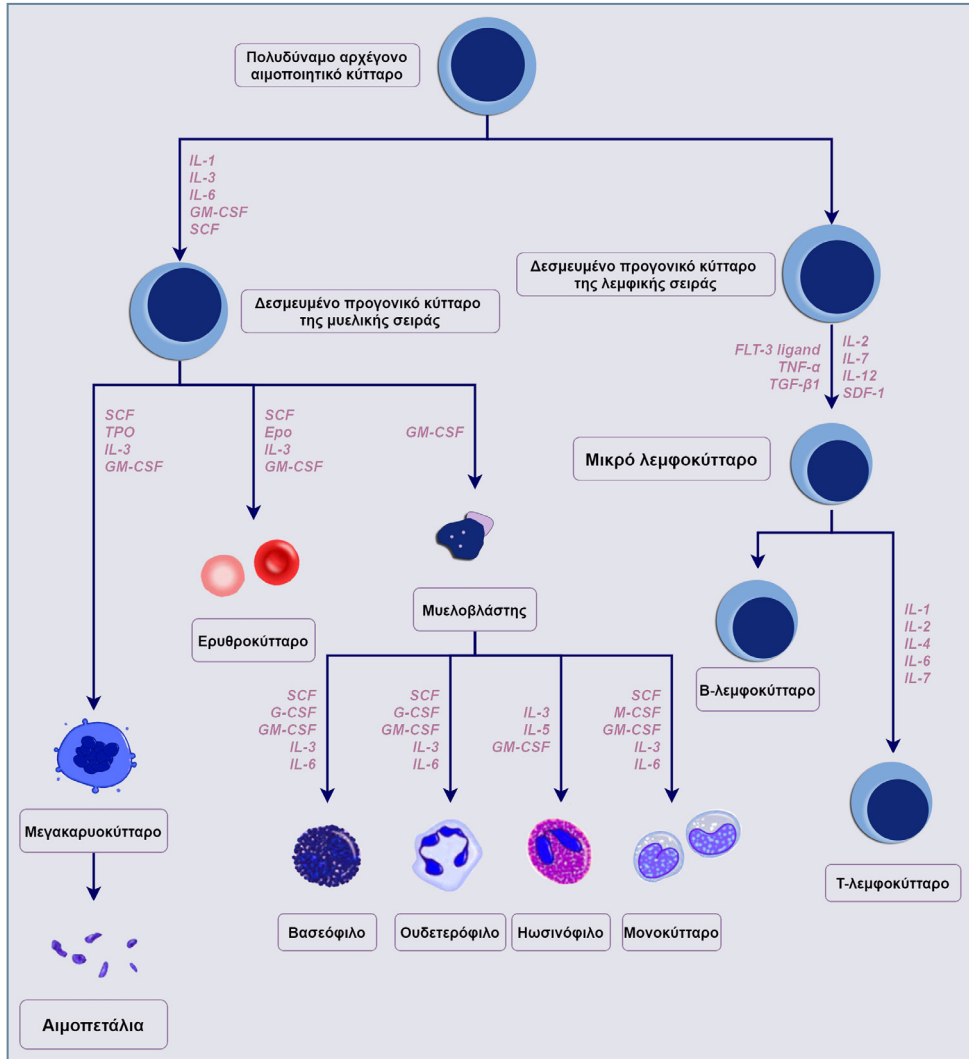
**Εικόνα 18.3.**

Οι περιοχές με ενεργό αιμοποίηση σε παιδιά και ενήλικες.

Ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η ωρίμανση των αιμοποιητικών κυτταρικών σειρών γίνεται με την υποστήριξη του μικροπεριβάλλοντος, το οποίο είναι ειδικές «φωλιές» που σχηματίζονται από τα κύτταρα του στρώματος και ένα μικροαγγειακό δίκτυο, ανάμεσα στους οστεοβλάστες και τις οστικές δοκίδες του μυελού. Τα κύτταρα του στρώματος περιλαμβάνουν ένα πλήθος λιποκυττάρων, ινοβλαστών, ενδοθηλιακών κυττάρων και μακροφάγων, τα οποία εκκρίνουν ουσίες που σχηματίζουν ένα εξωκυττάριο δίκτυο στήριξης. Επιπλέον, τα ίδια κύτταρα εκκρίνουν αυξητικούς και άλλους παράγοντες που υποστηρίζουν την επιβίωση και λειτουργία των προγονικών κυττάρων στις φωλιές. Ορισμένοι από αυτούς, όπως ο stem cell factor (SCF), η ιντερλευκίνη-3 και ο GM-CSF (Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor) δρουν στα αρχικά στάδια πολλαπλών κυτταρικών σειρών. Μερικοί άλλοι δρουν σε μεμονωμένη κυτταρική σειρά όπως η EPO στην ερυθρά σειρά, ο G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) στην κοκκιώδη σειρά, η ιντερλευκίνη-5 στη σειρά των ηωσινοφίλων, η θρομβοποιητίνη στη μεγακαρυοκυτταρική σειρά κ.ά. Οι παράγοντες αυτοί εκκρίνονται από τα κύτταρα του στρώματος με εξαίρεση την EPO, που εκκρίνεται από τα κύτταρα του νεφρού, και τη θρομβοποιητίνη, που συντίθεται κατά βάση στο ήπαρ. Διάφορα μόρια συγκόλλησης (VCAM-1, VLA-4), εξασφαλίζουν τη σύνδεση των αιμοποιητικών κυττάρων με τα κύτταρα του στρώματος. Στην τελική φάση της ωρίμανσης, επέρχεται απώλεια της σύνδεσης και απελευθέρωση των ώριμων κυττάρων, μέσω του τοιχώματος των κολποειδών, στην κυκλοφορία του αίματος.

Η τελική ωρίμανση και εξειδίκευση των λεμφοκυττάρων γίνεται σε άλλα όργανα, όπως οι λεμφαδένες, ο θύμος αδένας και ο σπλήνας.

Έχει υπολογισθεί ότι από την ώρα που το δεσμευμένο προγονικό κύτταρο γίνεται προερυθροβλάστης μέχρι τη στιγμή που το ώριμο δικτυοερυθροκύτταρο



**Εικόνα 18.4.** Διάγραμμα της αιμοποίησης.

εγκαταλείπει τον μυελό για να εισέλθει στην κυκλοφορία μεσολαβούν 4-6 ημέρες. Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων στο αίμα κυμαίνεται από 50 έως 150.000/μλ, δηλαδή 1% του συνόλου. Το ποσοστό αυτό είναι συμβατό με την επιβίωση των ερυθροκυττάρων στο αίμα, η οποία είναι περίπου 120 ημέρες, αλλά αλλάζει σημαντικά σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις (π.χ. αυξάνεται σε οξεία απώλεια αίματος ή μειώνεται σε απλασία του μυελού)

Ο χρόνος που μεσολαβεί από τη δέσμευση του προγονικού κυττάρου στον μυελό μέχρις ότου το ώριμο ουδετερόφιλο πολυμορφοπύρηνιο εξέλθει στην



**Πίνακας 18.1. Φυσιολογικές τιμές αιματολογικών παραμέτρων στα παιδιά**

Ηλικία	Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	Αιματοκρίτης (%)	MCV (fl)	WBC ( $\times 10^9/l$ )	Ουδετερόφιλα ( $\times 10^9/l$ )	Ουδετερόφιλα (% μέσος όρος)	Λεμφοκύτταρα ( $\times 10^9/l$ )	Ηωσινόφιλα ( $\times 10^9/l$ )	Μονοκύτταρα ( $\times 10^9/l$ )
Γέννηση	14,9 - 23,7	47 - 75	100 - 125	10 - 26	2,7 - 14,4	61	2,0 - 7,3	0,00 - 0,85	0,00 - 1,9
12 ώρες					6 - 28	68			
2 εβδομάδες	13,4 - 19,8	41 - 65	88 - 110	6 - 21	1,5 - 5,4	40	2,8 - 9,1	0,00 - 0,85	0,10 - 1,7
2 μήνες	9,4 - 13	28 - 42	84 - 98	5 - 15	0,7 - 6	35	3,3 - 10,3	0,05 - 0,90	0,40 - 1,2
6 μήνες	10 - 13	30 - 38	73 - 84	6 - 17	1 - 8	35	3,3 - 11,5	0,10 - 1,10	0,20 - 1,3
1 έτος	10,1 - 13	30 - 38	70 - 82	6 - 16	1 - 8	31	3,4 - 10,5	0,05 - 0,90	0,20 - 0,9
2 - 6 έτη	11 - 13,8	32 - 40	72 - 87	6 - 17	1,5 - 8,5	31	1,8 - 8,4	0,05 - 1,10	0,15 - 1,3
6 - 12 έτη	11,1 - 14,7	32 - 43	76 - 90	4,5 - 14,5	1,5 - 8,5	51	1,5 - 5,0	0,05 - 1,00	0,15 - 1,3
12 - 18 έτη									
Κορίτσια	12,1 - 15,1	35 - 44	77 - 94	4,5 - 13	1,5 - 6	59	1,5 - 4,5	0,05 - 0,80	0,15 - 1,3
Αγόρια	12,1 - 16,6	35 - 49	77 - 92	4,5 - 13	1,5 - 6	59	1,5 - 4,5	0,05 - 0,80	0,15 - 1,3

Από Practical Algorithms in Pediatric Hematology and Oncology, Hochberg Z, editor: KARGER; 2003

κυκλοφορία υπολογίζεται σε 8-10 ημέρες. Η ημιπερίοδος ζωής ενός κοκκιοκυττάρου είναι 4-10 ώρες. Τα ώριμα κοκκιοκύτταρα που εξέρχονται στην κυκλοφορία κατανέμονται σε δύο ομάδες (δεξαμενές). Η πρώτη αντιστοιχεί στα κύτταρα του περιφερικού αίματος και είναι αυτά που μπορούμε να μετρήσουμε. Η δεύτερη αφορά στα κύτταρα, τα οποία προσκολλώνται στο τοίχωμα των αγγείων (κυρίως του πνεύμονα) ή παραμένουν στα κολποειδή του μυελού και του σπληνός και είναι έτοιμα να κινητοποιηθούν σε κάθε ζήτηση, όπως βακτηριακή λοίμωξη ή stress.

### Αιμοσφαιρίνη

Οι μεταβολές των τύπων της αιμοσφαιρίνης κατά την εμβρυϊκή και τη βρεφική ζωή φαίνονται στην **Εικόνα 18.2**. Μέχρι την 5<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα η βασική αιμοσφαιρίνη είναι η Hb Gower 1 ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ) και μέχρι τη 13<sup>η</sup> εβδομάδα η Hb Gower 2 ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ). Η Hb Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ) βρίσκεται επίσης στο διάστημα αυτό και παραμένει σε έμβρυα με ομόζυγη α-θαλασσαιμία. Η σύνθεση ζ και ε αλυσίδων μειώνεται καθώς αυξάνονται οι α και γ αλυσίδες. Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (HbF,  $\alpha_2\gamma_2$ ) είναι η βασική αιμοσφαιρίνη στη μετέπειτα εμβρυϊκή ζωή. Η σύνθεση β αλυσίδων και αιμοσφαιρίνης HbA αρχίζει την 9<sup>η</sup> εβδομάδα και αυξάνεται σταδιακά. Μετά την 34<sup>η</sup>-36<sup>η</sup> εβδομάδα η σύνθεση γ αλυσίδων και HbF μειώνεται. Στα τελειόμηνα νεογέννητα η μέση τιμή της HbF είναι 59% (53%-95%) και στη συνέχεια μειώνεται σταδιακά με ρυθμό 3% κάθε εβδομάδα. Τον 6<sup>ο</sup> μήνα φτάνει στο 2-3% της συνολικής αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) δεν ανιχνεύεται στα έμβρυα. Η σύνθεση της δ αλυσίδας αρχίζει στη γέννηση και τον 4<sup>ο</sup> μήνα φτάνει τα επίπεδα του ενήλικα (2-4%).

### Αιματολογικοί δείκτες στην παιδική ηλικία

Οι φυσιολογικοί αιματολογικοί δείκτες μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της ζωής ενός παιδιού. Στον **Πίνακα 18.1** φαίνονται οι μεταβολές σε βασικές αιματολογικές παραμέτρους.

Η αιμοσφαιρίνη στη γέννηση στα τελειόμηνα νεογνά είναι 14,9-23,7 g/dl. Φυσιολογικά αυξάνεται τις πρώτες ώρες μετά τη γέννηση λόγω της μετακίνησης πλάσματος από τον ενδοαγγειακό προς τον εξωαγγειακό χώρο. Τιμές λιγότερο από 14 g/dl την πρώτη ημέρα της ζωής είναι παθολογικές. Ο δείκτης MCV είναι 100-125 fl και μειώνεται σταδιακά μέχρι την 9<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής. Φυσιολογικά, στη μικροσκόπηση του περιφερικού αίματος σε τελειόμηνο νεογνό θα φανεί ήπια ανισοκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση και τα ερυθρά αιμοσφαίρια θα είναι μακροκυτταρικά και ορθόχρωμα ερυθρά αιμοσφαίρια με λίγα εμπύρηντα τα οποία εξαφανίζονται την 3<sup>η</sup>-5<sup>η</sup> ημέρα. Στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα υπάρχει και σημαντικός αριθμός αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων. Τα πρόωρα νεογνά έχουν στη γέννηση χαμηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης, υψηλότερο αριθμό

δικτυοερυθροκυττάρων και εμπύρηνων ερυθροκυττάρων. Τα νεογνά με χαμηλό βάρος για την ηλικία γέννησης έχουν πιο υψηλές τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη σε σχέση με αυτά που έχουν φυσιολογικό βάρος.

**Φυσιολογική βρεφική αναιμία.** Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 18.1**, μέχρι την ηλικία των 2 μηνών η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης μειώνονται σταδιακά και προκύπτει στην ηλικία αυτή η φυσιολογική βρεφική αναιμία. Οι λόγοι είναι:

- α. Η διακοπή παραγωγής EPO μετά τη γέννηση λόγω της αύξησης οξυγόνωσης του αίματος (όταν μειωθεί η αιμοσφαιρίνη κάτω από 11 g/dl αρχίζει πάλι η σύνθεση EPO).
- β. Ο μικρός χρόνος ζωής των νεογνικών ερυθροκυττάρων (60 ημέρες σε σχέση με τις 120 των ερυθρών των ενηλίκων).
- γ. Ο ταχύς ρυθμός αύξησης του σωματικού βάρους. Στα πρόωρα νεογνά η φυσιολογική βρεφική αναιμία αναμένεται να είναι πιο σοβαρή.

Οι τιμές και ο τύπος των λευκών αιμοσφαιρίων αλλάζουν κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 18.1**. Ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων αυξάνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου λόγω του stress του τοκετού και της κινητοποίησης της περιθωριακής δεξαμενής των ουδετεροφίλων. Παράλληλα, μπορεί να εμφανιστούν ανώριμες μορφές λευκοκυττάρων τις πρώτες ημέρες της ζωής, ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά. Μετά την πρώτη εβδομάδα ο αριθμός των ουδετεροφίλων σταδιακά μειώνεται και ο τύπος των λευκών αιμοσφαιρίων γίνεται λεμφοκυτταρικός μέχρι την ηλικία των 6 ετών, όταν σταδιακά ξαναγίνεται ουδετεροφιλικός.

Ο φυσιολογικός αριθμός των αιμοπεταλίων στα πρόωρα αλλά και τελειόμηνα νεογνά είναι όπως και των ενηλίκων 150.000-450.000/mm<sup>3</sup>. Η θρομβοπενία είναι συχνό εύρημα σε πάσχοντα νεογνά λόγω της ελαττωμένης ικανότητας για αντιρροπιστική επαγωγή της θρομβοποίησης.

### Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

1. Αποθετήριο «Κάλλιπος», ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Τα Κύτταρα του αίματος. Αιμοποίηση, Δ. Λουκόπουλος, 2015.
2. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 8th Edition, 2015. Anatomy and physiology of hematopoiesis, Sieff C, Daley G, Zon L.
3. Golub R, Cumano A. Embryonic hematopoiesis. Blood cells, molecules & diseases. 2013;51(4):226-31.
4. Diaz-Miron J, Miller J, Vogel AM. Neonatal hematology. Seminars in pediatric surgery. 2013;22(4):199-204.
5. Del Vecchio A, Christensen RD. Seminars in neonatal hematology. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2012;25(Suppl 5):76.

## Ερωτήσεις Αυτοαξιολόγησης

1. Ποιο από τα παρακάτω αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων είναι ΕΚΤΟΣ του αναμενόμενου φυσιολογικού εύρους για τις αναφερόμενες ηλικίες;
  - α. Αιμοσφαιρίνη 9,5 g/dl σε βρέφος ηλικίας 2 μηνών
  - β. 18.000 λευκά/mm<sup>3</sup> σε βρέφος ηλικίας κάτω των 2 εβδομάδων
  - γ. MCV ερυθρών 70 fl κατά τις πρώτες μέρες της ζωής του βρέφους
  - δ. Αιματοκρίτης 50% κατά τις πρώτες μέρες της ζωής
  - ε. Αιμοσφαιρίνη 12 g/dl σε παιδί 4 ετών
2. Τι ισχύει για τη φυσιολογική βρεφική αναιμία;
  - α. Είναι αιμολυτικού τύπου
  - β. Εμφανίζεται αμέσως μετά τη γέννηση
  - γ. Εμφανίζεται τον 2<sup>ο</sup> μήνα της ζωής
  - δ. Συμβαίνει λόγω φυσιολογικής παραμονής της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης
  - ε. Παρουσιάζεται μόνο στα πρόωρα βρέφη
3. Σε ένα υγιές παιδί 3 ετών η αιμοποίηση γίνεται:
  - α. Στο ήπαρ
  - β. Στον σπλήνα
  - γ. Στους νεφρούς
  - δ. Στον μυελό των πλατιών οστών
  - ε. Στον μυελό σχεδόν όλων των οστών
4. Αιμοσφαιρίνη 11 g/dl είναι επικίνδυνα χαμηλή:
  - α. Σε βρέφος 3 μηνών
  - β. Σε παιδί 5 ετών
  - γ. Στον ομφάλιο λώρο νεογέννητου
  - δ. Σε παιδί 10 ετών
  - ε. Σε παιδί με β-μεσογειακή αναιμία
5. Ο χρόνος ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο τελειόμηνο νεογνό είναι:
  - α. 10 ώρες
  - β. 20 ώρες
  - γ. 10 ημέρες
  - δ. 60 ημέρες
  - ε. 120 ημέρες