

# Ασθενής με εκτεταμένη δερματική Μελάγχρωση και Αναιμία



Λυδία Κυριαζοπούλου  
Αιματολόγος, Επιμελήτρια Α  
Αιματολογική Κλινική  
Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων

## Περιγραφή περίπτωσης

---

- Ασθενής 26 ετών, υπέρβαρος, με ελεύθερο ατομικό ιστορικό επισκέφτηκε δερματολόγο
- Λόγος προσέλευσης:
  - Δερματικές βλάβες στον τράχηλο, στις μασχαλιαίες χώρες, στα άκρα, στην κοιλιακή χώρα και στις μηροβουβωνικές πτυχές
  - Συνοδά συμπτώματα αδυναμία και δύσπνοια κυρίως στην προσπάθεια

## Γενική αίματος

- WBC: 1600 / $\mu$ l
  - Neut : 900/ $\mu$ l
  - Lymph: 600/ $\mu$ l
  - Mono: 100/ $\mu$ l
- Ht: 15.2%
- Hb: 4.9gr/dl
  - MCV: 92.2 fl
- ΔΕΚ: 0.6%
- PLTs: 116.000/ $\mu$ l

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΡΕΒΕΖΑΣ  
ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ-ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: [REDACTED] ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΣ  
ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ: [REDACTED]  
ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ: [REDACTED]

ΗΜΕΡ. ΕΞΕΤΑΣΗΣ 11/11/2014 15:34  
ORDERID 008531514  
ΑΡΙΘΜ. ΜΗΤΡΩΟΥ  
ΗΛΙΚΙΑ

### ΓΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Ασκά Αιμοσφαίρια και Τύπος

Ασκά Αιμοσφαίρια και Τύπος	Αποτέλεσμα	Όριο	Μονάδα
Λευκά αιμοσφαίρια WBC	1.6		
Ουδετερόφιλα NEU%	54.1	4 - 11	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Λεμφοκύτταρα LYM%	36.9	40 - 80	%
Μονοκύτταρα MONO%	3.7	20 - 40	%
Βασεόφιλα BASO%	1.4	2 - 10	%
Ηιστινόφιλα EOS%	4	< 1	%
NEU#	0.9	1 - 6	%
LYM#	0.6	2 - 7	%
MONO#	0.1	1.5 - 4	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
BASO#	0.0	0.02 - 1	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
EOS#	0.1	0.02 - 0.1	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Ερυθρά και ερυθροκυτταρική σειρά	0.1	0.02 - 0.5	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC)	1.7		
Αιμοσφαιρίνη (HGB)	4.9	4.5 - 5.5	$\times 10^6 / \mu\text{L}$
Αιματοκρίτης (HCT)	15.2	13 - 18	g/dL
MCV	92.2	42 - 54	%
MCH	29.4	80 - 96	fL
MCHC	31.9	27 - 33	pg/cell
RDW-CV	22.5	30 - 33	g/dL
Αιμοπετόλια		11.6 - 14	%
Αιμοπετόλια (PLT)	116		
PDW	21.6	150 - 400	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
MPV	7.5	9 - 17	fL
PCT	0.1	6 - 11	fL
		0.15 - 0.35	%

Παρατηρήσεις:

## Μέχρι στιγμής δεδομένα

---

Δερματικές βλάβες

Πανκυτταροπενία με εκσεσημασμένη αναιμία





## Φυσιολογική μελάγχρωση δέρματος

---

- Εξαρτάται:
  - Από την εντόπιση και το ποσό της μελανίνης
  - Από την αγγειοβρίθεια των ιστών
  - Από την ύπαρξη καροτενοειδών ή και λυκοπενίων
  - Από το πάχος της κεράτινης στοιβάδας
  - Από το κολλαγόνο του δέρματος

Η υπερμελάγχρωση είναι μια κατάσταση όπου το χρώμα του δέρματος σκουραίνει και οφείλεται στην εναπόθεση, κυρίως μελανίνης στην επιδερμίδα η και στο δέρμα. Μπορεί να οφείλεται στην εναπόθεση και άλλων εξωγενών και ενδογενών ουσιών όπως αιμοσιδηρίνης, σιδήρου και βαρέων μετάλλων.

## Μελανίνη- Epidermal melanin unit

- Παράγεται από τα μελανοκύτταρα τα οποία βρίσκονται στην βασική στοιβάδα της επιδερμίδας
- Η βιοσύνθεση της μελανίνης λαμβάνει χώρα σε ειδικά οργανήλια τα μελανοσώματα
- Τα μελανοσώματα μεταφέρονται στην περιφέρεια του κυττάρου σε μία ομάδα κερατινοκυττάρων
- Η σύνθεσή της ενεργοποιείται από την υδροξυλίωση της L-φαιτυλαλανίνης σε L-τυροσίνη ή απευθείας από L- τυροσίνη. Τυροσινάση υδροξυλιώνει την L -τυροσίνη σε 3,4 -L- διυδροξυφαιτυλαλανίνη (L -DOPA ) , το οποίο υποβάλλεται σε περαιτέρω οξείδωση σε ντοπακινόνη
- Οι παραλλαγές στο χρώμα του δέρματος σχετίζονται με τον αριθμό των μελανοσωμάτων αλλά και την κατανομή των συγκεκριμένων μονάδων στην επιδερμίδα

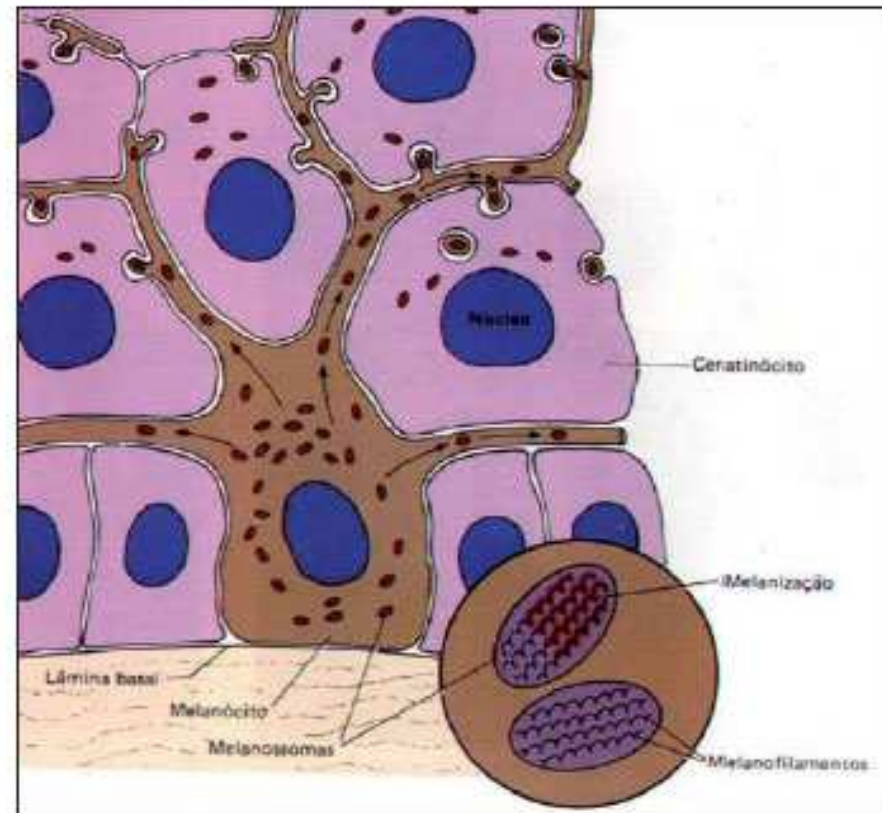


Figure 3: Melanin production and distribution pathway on the epidermis, through melanosomes

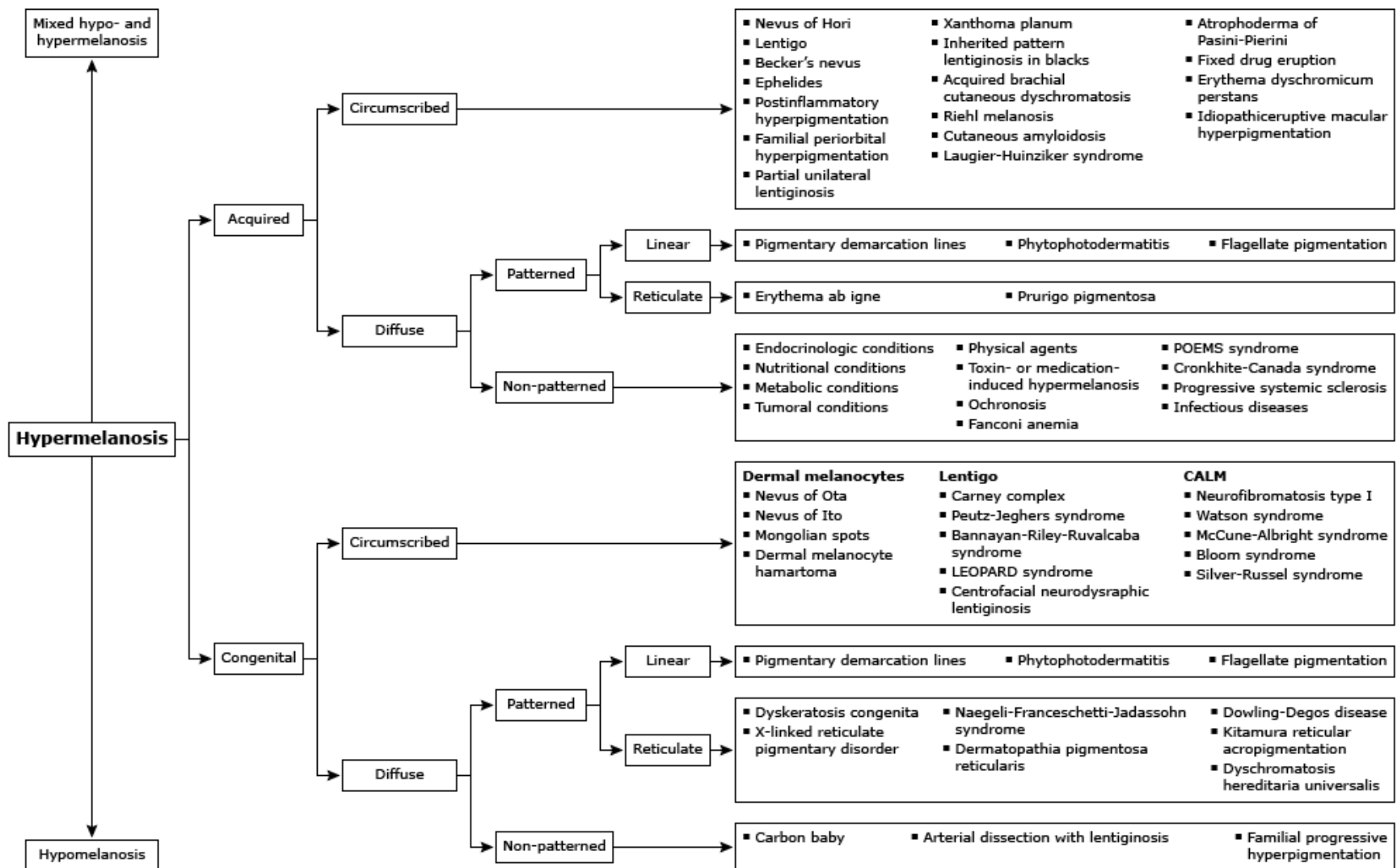


## Αίτια υπερμελάγχρωση δέρματος

---

- Επίκτητα
  - Διάχυτη υπερμελάγχρωση
    - Ενδοκρινολογικά νοσήματα
    - Μεταβολικές παθήσεις
    - Φάρμακα
  - Εντοπισμένη υπερμελάγχρωση
- Συγγενή και κληρονομικά νοσήματα

## Algorithm for the diagnosis of hyperpigmentation disorders



Reproduced with permission from: Lapeere H, Boone B, Schepper SD, et al. Hypomelanosis and hypermelanoses. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, et al (Eds), McGraw-Hill, New York 2012. Copyright © 2012 McGraw-Hill Education.

---

Επανερχόμαστε στον ασθενή

## Προσέγγιση ασθενή

---

- Ιστορικό
  - Ελεύθερο
  - Καμία λήψης φαρμακευτικής αγωγής
  - Διατροφή βασισμένη κυρίως σε κρέας
  - Επιδεινούμενη **αδυναμία** τους τελευταίους 6 μήνες
- Κλινική εξέταση
  - **Υπερμελάγχρωση** δέρματος
- Εργαστηριακός έλεγχος
  - Γενική αίματος - **πανκυτταροπενία/αναιμία ΔΕΚ** ↓↓
  - Πρώτος βιοχημικός έλεγχος - **LDH: 3374IU/L (φτ 120-248),**  
χολερυθρίνη: 1.21mg/dl (φτ 0.3-1.2)

## Προσέγγιση ασθενή

---

Πανκυτταροπενία με χαμηλά ΔΕΚ?



Ανεπάρκεια μυελού των οστών



Διαφορική διάγνωση

## Αίτια επίκτητης πανκυτταροπενίας- ΔΔ

### Με υποπλαστικό μυελό

- Απλαστική αναιμία
- Παροξυσμική Νυκτερινή Αιμοσφαιρινουρία
- Υποπλαστικό Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
- Μυελοίνωση
- Αλευχαιμική Λευχαιμία (ΟΛΛ σε παιδιά)
- Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Ιογενείς λοιμώξεις (HIV, Parvo-B19)
- Δηλητηρίαση με μέταλλα

### Με νορμοκυτταρικό/αυξημένης κυτταροβρίθειας μυελό

- Διήθηση μυελού από καρκινικά κύτταρα
- Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο μετά από λοίμωξη
- Αλκοόλ
- Σαρκοείδωση Φυματίωση  
Λεισμανίαση
- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
- Οξεία Λευχαιμία
- NHL, ΧΛΛ
- Έλλειψη B12, φυλλικού οξέος

## Προσέγγιση ασθενή

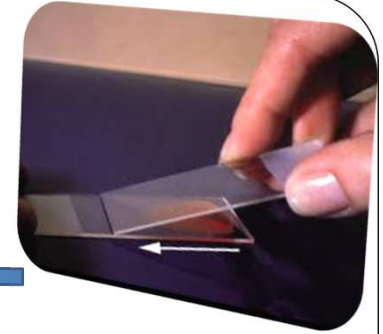
---



Πλήρης βιοχημικός  
Δείκτες λοίμωξης, ιοί, δείκτες αιμόλυσης, ανοσολογικό  
προφίλ, τροφικοί παράγοντες

ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

# Επίχρισμα αίματος



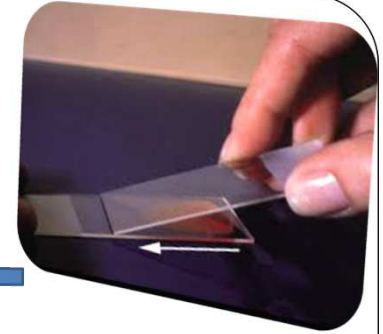
Τί είδαμε στον ασθενή?

- Μακροκυττάρωση
  - Κυκλοφορία μεγάλων ερυθρών
- Ποικιλοκυττάρωση
  - Κυκλοφορία ερυθρών με διάφορα παθολογικά σχήματα
- Υπερκατάτμητα ουδετερόφιλα
  - Πολυμορφοπύρηννα >5% με 5 λοβούς ή >1% με 6 λοβούς

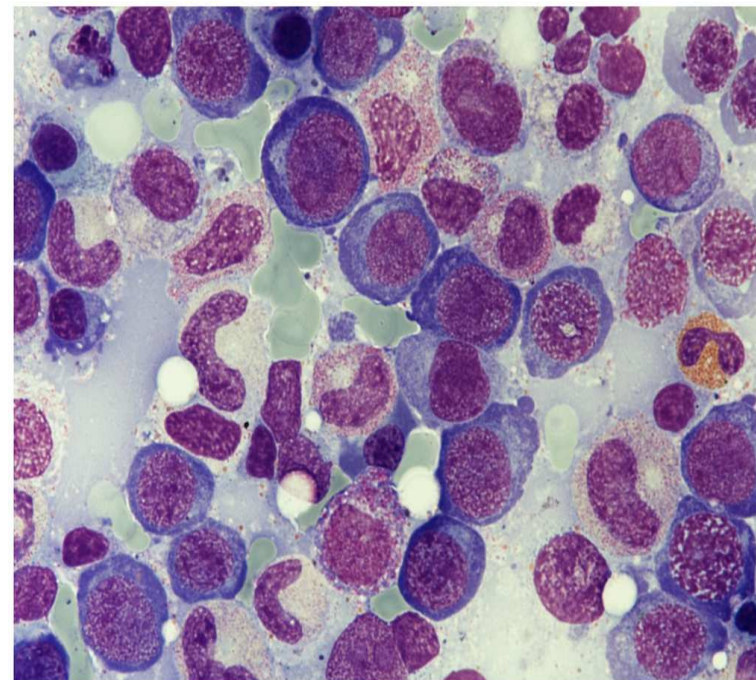




# Μυελόγραμμα



- Αυξημένη κυτταροβρίθεια
- Υπερπλασία της ερυθράς σειράς  
Μ:Ε 1:1.5
- Μεγαλοβλαστοειδείς αλλοιώσεις  
με άφθονο πρωτόπλασμα και  
ανώριμο πυρήνα
- Γιγαντιαία ραβδοπύρηνα
- Απουσία βλαστικών κυττάρων



## Εργαστηριακός έλεγχος

---

- B12: 52 pg/ml (φτ 145-914)
- Φυλλικό οξύ: 1,5 ng/ml (φτ 3.1-19.9)
- Φερριτίνη: 525 ng/ml (23.9- 336)

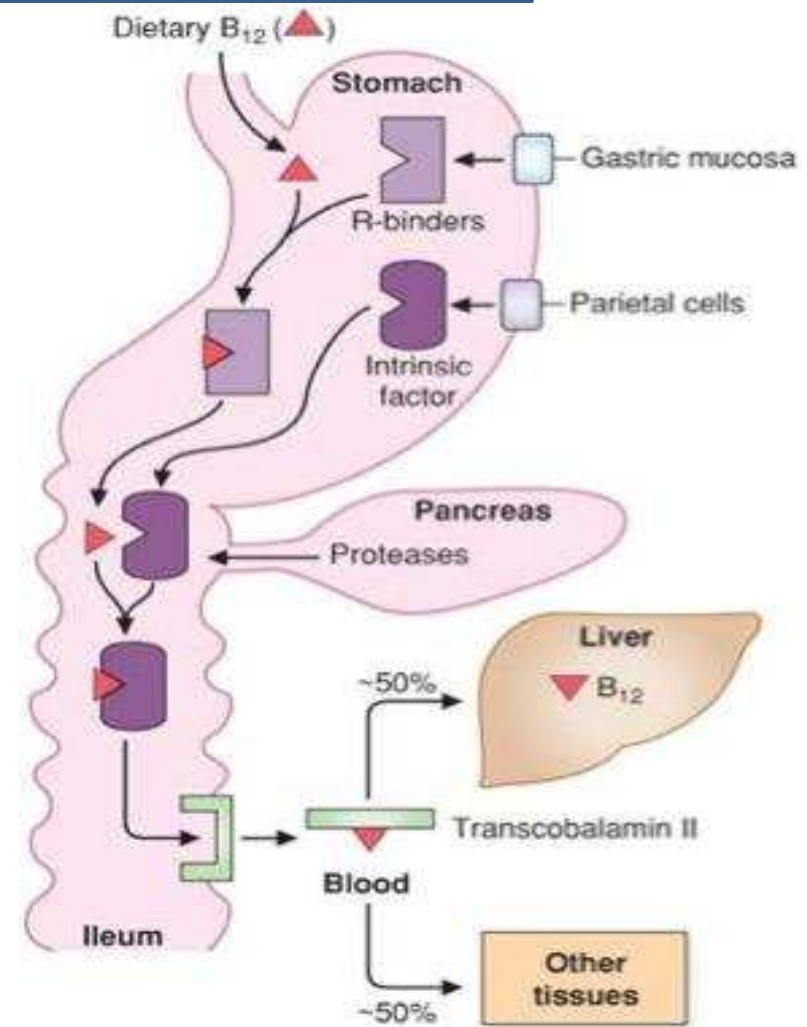
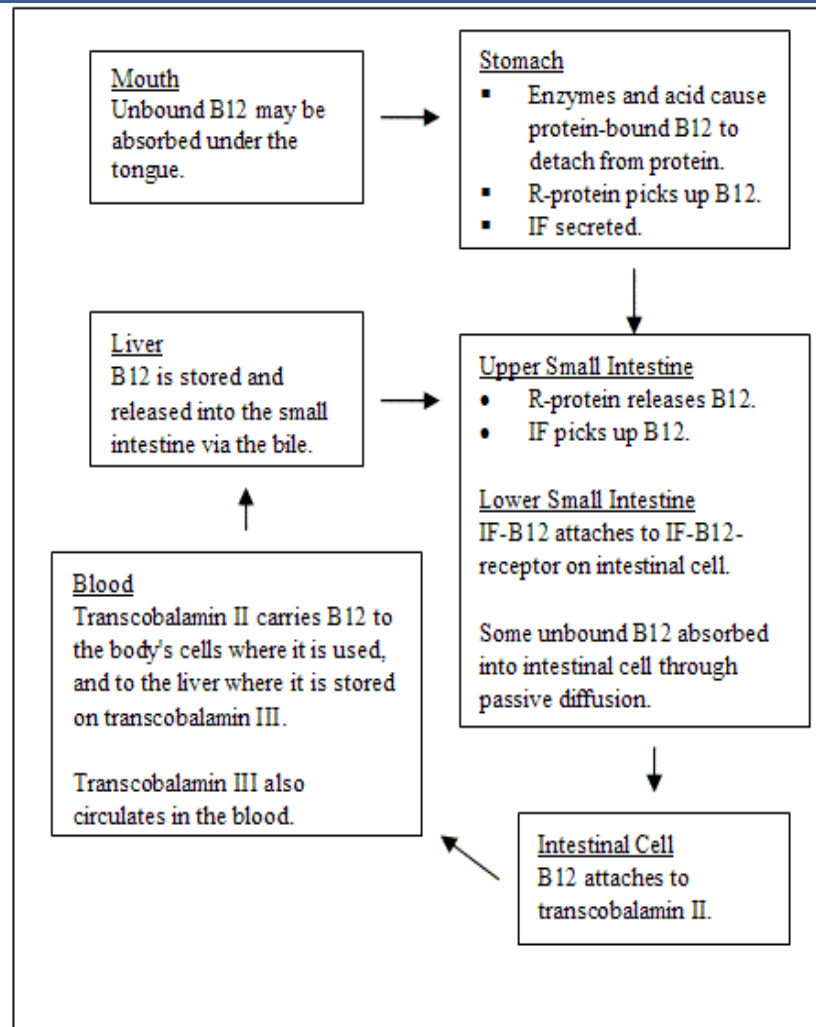
Ο συνδυασμός της πανκυτταροπενίας, με το χαρακτηριστικό επίχρισμα αίματος και τα χαμηλά επίπεδα στον ορό B12/φυλλικού

**ΔΙΑΓΝΩΣΗ  
ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ**

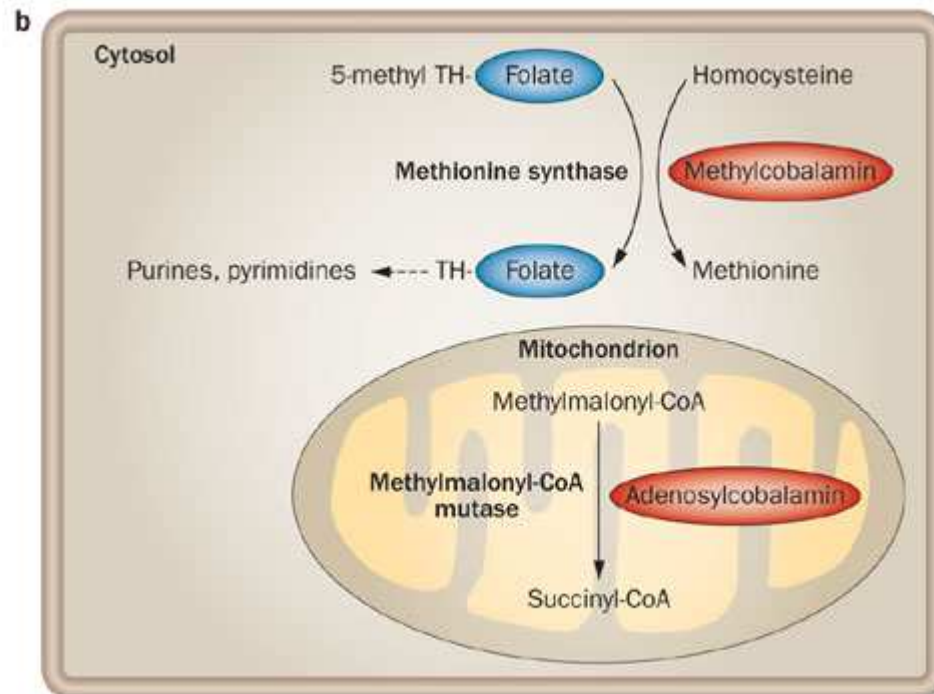
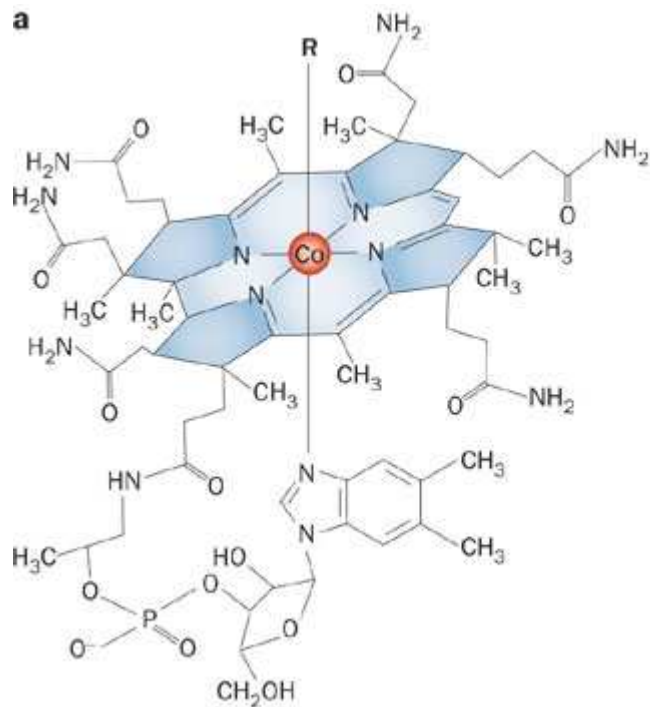
---

Υπερμελάγχρωση δέρματος και έλλειψη  
B12

# Απορρόφηση B12



# Τί κάνει η B12



# Υπερμελάγχρωση του δέρματος και έλλειψη B12

## Case Report

### A Reversible Cause of Skin Hyperpigmentation and Postural Hypotension

Rabia Cherqaoui,<sup>1</sup> Mehreen Husain,<sup>1</sup> Sujay Madduri,<sup>1</sup>  
Pamela Okolie,<sup>2</sup> Gail Nunlee-Bland,<sup>1</sup> and James Williams<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Howard University, Washington, DC 20060, USA  
<sup>2</sup> Department of Family Medicine, York Hospital, York, PA 17403, USA

Am J Clin Dermatol (2015) 16:27–33  
DOI 10.1007/s40257-014-0107-3

REVIEW ARTICLE

### A Review of Vitamin B12 in Dermatology

Jennifer Brescoll · Steven Daveluy

JUNE 29, 1963

HYPERPIGMENTATION OF SKIN

BRITISH  
MEDICAL JOURNAL 1713

### HYPERPIGMENTATION OF SKIN A SIGN OF VITAMIN-B<sub>12</sub> DEFICIENCY

BY

S. J. BAKER, M.D.  
Professor of Medicine

MERCY IGNATIUS, M.B., B.S.  
Research Assistant

SATHIABAMA JOHNSON, M.B., B.S.  
Formerly Research Assistant

S. K. VAISH, M.B., B.S., B.Sc., Ph.D., D.T.M.&H.  
M.R.C.P.Ed.  
Reader in Medicine

Wellcome Research Unit, Christian Medical College Hospital, Vellore, India

### Dermatological findings of vitamin B12 deficiency and resolving time of these symptoms

Nihat Demir<sup>1</sup>, Murat Doğan<sup>1</sup>, Ahmet Koç<sup>2</sup>, Sultan Kaba<sup>1</sup>, Keziban Bulan<sup>1</sup>, Hatice Uce Ozkol<sup>3</sup>, and Şekibe Zehra Doğan<sup>1</sup>

Clinical dermatology • Concise report

CED

Clinical and Experimental Dermatology

### Pernicious anaemia presenting as hyperpigmentation

W. Y. Tham,<sup>1</sup> C. C. Oh<sup>2</sup> and H. Y. Koh<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Dermatology, Singapore General Hospital, Singapore, Singapore

doi:10.1111/ced.12600

### Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency: A Case Report of Ongoing Cutaneous Hyperpigmentation

Cindy F. Hoffman, DO; Debbie M. Palmer, DO; Dimitria Papadopoulos, DO

## Δερματικές και άλλες εκδηλώσεις σε έλλειψη B12

---

- Μπορούν να παρατηρηθούν με ή χωρίς αναιμία ή νευρολογικές διαταραχές
- Γλωσσίτιδα 31%
- Υπερμελάγχρωση 19%
- Διαταραχές στο χρώμα των μαλλιών 9%
- Στοματίτιδα 8%
- Λεύκη 3%

*Aaron S, Kumar S, Vijayan J, et al. Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. Neurol India 2005;53:55–58.*

## Υπερμελάγχρωση του δέρματος και έλλειψη B12

---

- Εντόπιση:
  - Στις παλάμες
  - Στην ραχιαία επιφάνεια των άκρων
  - Στις περιοχές όπου ασκείται πίεση (αρθρώσεις)
  - Στο στοματικό βλεννογόνο
  - Σε περιοχές με πρόσφατες εκδορές
  - Στις μασχαλιαίες χώρες
  - Στις μηροβουβωνικές πτυχές
- Σπάνια είναι εκτεταμένη



## Υπερμελάγχρωση του δέρματος και έλλειψη B12

- Ποιός ο μηχανισμός;
- Αυξημένα επίπεδα τυροσινάσης
  - Μείωση των επιπέδων της γλουταθειόνης η οποία είναι αναστολέας τυροσινάσης
  - Αύξηση του ενζύμου και ενεργοποίηση παραγωγής μελανίνης
- Αδυναμία εισόδου της μελανίνης στα μεγαλοβλαστικά κερατινοκύτταρα και παραμονή στη βασική στοιβάδα
- Αυξημένα επίπεδα βιοπτερίνης λόγω έλλειψης φυλλικού
  - Η βιοπτερίνη είναι απαραίτητη για την υδροξυλίωση της φαινυλαλανίνης

Dermatological findings of vitamin B12 deficiency and resolving time of these symptoms

Nihat Demir<sup>1</sup>, Murat Doğan<sup>1</sup>, Ahmet Koç<sup>2</sup>, Sultan Kaba<sup>1</sup>, Keziban Bulan<sup>1</sup>, Hatice Uce Ozkol<sup>3</sup>, and Şekibe Zehra Doğan<sup>1</sup>

---

Επανερχόμαστε στον ασθενή

## Αναζήτηση αιτίας έλλειψης B12 και φυλλικού

Απαραίτητο να αναζητηθεί η αιτία ώστε να θεραπευθεί υποκείμενη νόσος αν βρεθεί

### Έλλειψη B12

- Σε όλες τις ηλικίες
  - Λοιμώξεις- H.Pylori, λαμβλίαση
  - Δυσαπορρόφηση-κακοήθης αναιμία
  - Δυσαπορρόφηση – επεμβάσεις, γαστρεκτομή
  - Ανεπαρκής πρόσληψη
- Σε μεγαλύτερους
  - Δυσαπορρόφηση- αχλωρυδρία από ατροφική γαστρίτιδα και χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων

### Έλλειψη φυλλικού

- Ανεπαρκής πρόσληψη
  - Κακή διατροφή, αλκοολισμός
- Αυξημένες ανάγκες
  - Χρόνια αιμόλυση, κύηση, γαλουχία
- Δυσαπορρόφηση
  - Κοιλιοκάκη, φλεγμονώδης νόσος εντέρου, φάρμακα

## Έλεγχος για ανεύρεση αιτίας έλλειψης B12/φυλλικού

---

- Αντισώματα έναντι
  - Ενδογενούς παράγοντα, υψηλή ειδικότητα (95-100%), αλλά χαμηλή ευαισθησία. 50% των ασθενών θετικοί
  - Τοιχωματικών κυττάρων στομάχου, χαμηλή ειδικότητα, υψηλή ευαισθησία
  - Θυρεοειδούς
- Ανοσολογικός έλεγχος
- Αποκλεισμός κοιλιοκάκης/ νοσημάτων εντέρου

# Ενδοσκόπηση

---

- Γαστροσκόπηση:
  - Εικόνα δωδεκαδακτυλίτιδας
- Βιοψίες στομάχου και δωδεκαδακτύλου:
  - Χρόνια γαστρίτιδα και H.Pylori
  - Χρόνια δωδεκαδακτυλίτιδα

# H.Pylori και έλλειψη B12

RED CELLS \_\_\_\_\_

## Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion

Chaim Hershko, Aaron Ronson, Moshe Souroujon, Itzhak Maschler, Judith Heyd, and Julian Patz

### *Original Article*

## ***Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B<sub>12</sub> deficiency**

Abdel Salam Sarari<sup>1</sup>, Mohammad A. Farraj<sup>1</sup>, Wael Hamoudi<sup>1,2</sup>, Tamer A. Essawi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Master Program in Clinical Laboratory Science (MCLS), Birzeit University, Birzeit, Palestine

<sup>2</sup>Arabcare Medical services, hospital and outpatient clinics, Ramallah, Palestine

[Helicobacter](#). 2012 Feb;17(1):1-15. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00892.x.  
**Micronutrients (Other than iron) and Helicobacter pylori infection: a systematic review.**

---

Θεραπεία

## Θεραπεία

---

- Σκοπός είναι η εξάλειψη των κλινικών εκδηλώσεων ή και πρόληψη αυτών
- Αντιμετώπιση υποκείμενης αιτίας, αν βρεθεί
- Παρακολούθηση του ασθενή- εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος
- Θεραπεία υποκατάστασης με χορήγηση B12/φυλλικού



## Θεραπεία σε έλλειψη B12

---

- Άμεση έναρξη B12 όταν υπάρχουν συμπτώματα από το νευρικό σύστημα ή το αίμα. Χορήγηση ενδομυϊκά
- Σπάνια χρειάζεται χορήγηση αίματος
- Πρόβλημα όταν είναι οριακή η τιμή της B12: 150-200 pg/ml
  - Επανάληψη σε 1-2 μήνες
  - Αν παραμένει στα ίδια επίπεδα, έλεγχος, χορήγηση 50-100μg PO και επανάληψη σε 1-2 μήνες
- Η θεραπεία εφ' όρου ζωής εκτός και αν έχει βρεθεί και εξαλειφθεί η αιτία (δίαιτα- φάρμακα)

## Θεραπεία

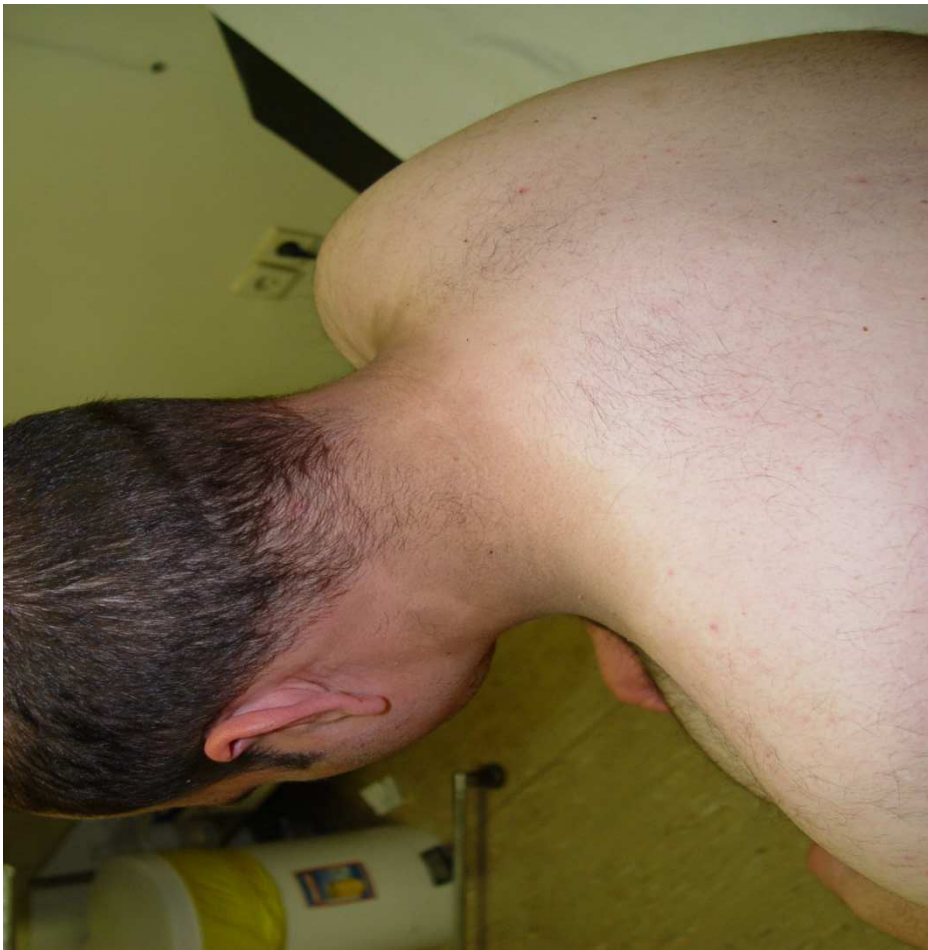
---

- Χορήγηση 1000 $\mu$ g υδροξυκοβαλαμίνης την ημέρα για 7 ημέρες, 1000 $\mu$ g/εβδομάδα για 4 εβδομάδες και 1000mcg/μήνα εφ'όρου ζωής
- Από του στόματος χορήγηση 1-2mg/ημέρα
- Φυλλικό οξύ 5mg/ημέρα μέχρι αιματολογικής ανάκαμψης (1-4 μήνες), όταν οφείλεται σε διαίτα ή φάρμακα
- Μικρότερη δόση 0.2mg σε ηλικιωμένους ή αλκοολικούς είναι αρκετή

## Μετά την έναρξη της θεραπείας υποκατάστασης

---

- Ταχύτατη υποχώρηση συμπτωμάτων
  - Βελτίωση αιματολογικής εικόνας σε 4- 10 ημέρες
  - Ανάκαμψη της αναιμίας σε 2 μήνες περίπου
  - Βελτίωση νευρολογικής εικόνας σε 3 μήνες
  - Άμεση μεταβολή της μεγαλοβλαστικής εικόνας του μυελού
  - Παραμονή των πολυκατάτμητων για 10 -14 ημέρες
- Στον ασθενή μας
- Σε 5 ημέρες αύξηση των ΔΕΚ
  - Σε 10 ημέρες σχεδόν φυσιολογική γ. αίματος
  - Σε 4 μήνες σχεδόν εξαφάνιση της υπερμελάγχρωσης



Thank You