

Anémie chronických chorob

L. Raida

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN, Olomouc, přednosta prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

Souhrn: Anémii chronických chorob lze definovat jako hypoproliferativní typ anémie způsobený zvýšenou produkcí cytokinů při jiném, většinou zánětlivém či nádorovém onemocnění. Některé cytokiny produkované ve zvýšené míře právě u těchto onemocnění mohou negativně ovlivnit proliferaci a maturaci erytroidních progenitorů snížením produkce erythropoetinu a mobilizace železa z buněk retikuloendotelového systému a jeho následné inkorporace do erytroblastů. Zkráceno je i přežívání červených krvinek, nedostatečně kompenzováno hypoproliferativní erythropoezou. V klinické praxi je anémie chronických chorob často zaměňována se sideropenickou anémií nebo jiným, primárně hematologickým onemocněním, např. myelodysplastickým syndromem typu refrakterní anémie nebo refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty. Kauzální léčbou tohoto typu chudokrevnosti je zvládnutí základního onemocnění a eliminace dalších faktorů, které se mohou na anémii podílet. Přínosem může být aplikace rekombinantního erythropoetinu, jež se stal součástí komplexní podpůrné léčby zejména u nemocných, u nichž je anémie chronických chorob způsobena aktivním nádorovým onemocněním.

Klíčová slova: anémie chronických chorob – cytokiny – železo – feritin – transferin – solubilní transferinový receptor – erythropoetin

Anemia of chronic disease

Summary: Anemia of chronic disease may be defined as a hypoproliferative one mediated by the increase of cytokines production because of underlying, usually inflammatory or malignant, disorder. The high levels of some cytokines are particularly produced in such diseases and can negatively influence the proliferation and maturation of erythroid progenitors by the decrease of erythropoietin production, iron mobilisation from the cells of reticuloendothelial system and its final incorporation into the erythroblasts. Red cells surviving is shortened and insufficiently compensated by the hypoproliferative erythropoiesis, as well. In clinical practice, anemia of chronic disease is usually confused with sideropenic one or another, primarily hematological, disease as myelodysplastic syndrome, the type of refractory anemia or refractory anemia with ring sideroblasts. A causal treatment of this anemia is the successful therapy of primary disorder and the elimination of another factors possibly participating on the anemia. The administration of recombinant erythropoietin can be effective and it has become a part of comprehensive supportive care particularly in the patients developed the anemia of chronic disease because of active malignancy.

Key words: anemia of chronic disease – cytokines – iron – ferritin – transferrin – soluble transferrin receptor – erythropoietin

Úvod

Problematika anémie chronických chorob (anemia of chronic disease – ACD), ať již diagnostická, nebo léčebná, se objevuje v klinické praxi poměrně často. Nezřídka je tento typ chudokrevnosti prvním příznakem jiného závažného onemocnění, které je třeba co nejdříve diagnostikovat. V praxi je v případech, v nichž se primární onemocnění nemanifestuje jinými zřetelnými symptomy, často mylně stanovena diagnóza sideropenické anémie (řada nemocných má sníženou hladinu sérového železa, střední objem červených krvinek a jejich obsah hemoglobinu) nebo je chudokrevnost považována za primárně hematologickou záležitost.

U některých pacientů se ACD skutečně může kombinovat s pravou sideropenií způsobenou chronickými krevními ztrátami a endoskopická vyšetření gastrointestinálního traktu (GIT), která jsou většinou u těchto nemocných indikována v diagnostickém postupu mezi prvními, mohou odhalit zatím asymptomatický nádor. Horší alternativou, se kterou se lze setkat, je zahájení léčby preparáty železa na základě jeho snížené sérové hladiny (aniž by však současně byla známa hladina transferinu nebo feritinu) bez dalšího bližšího vyšetření pacienta. Až po několika týdnech (měsících) bez tendence ke zlepšení hodnot hemoglobinu jsou nemocní odesíláni do hematologických ambulancí. U malé

části z nich se skutečně potvrdí primárně hematologické nebo takové onemocnění, jehož léčba spadá plně do kompetence hematologa.

Avšak po oddělení této relativně malé skupiny pacientů zbývá nezanedbatelné množství těch, kteří trpí ACD, ale diagnóza tohoto typu chudokrevnosti není dlouho stanovena a potažmo ani diagnóza základního onemocnění, kterým je vyvolána. Proto je hlavním cílem tohoto příspěvku velmi stručně připomenout hlavní patogenetické mechanismy, laboratorní nálezy, diferenciální diagnostiku a léčbu ACD.

Patogeneza

Typickou ACD lze definovat jako hypoproliferativní typ anémie způsobený

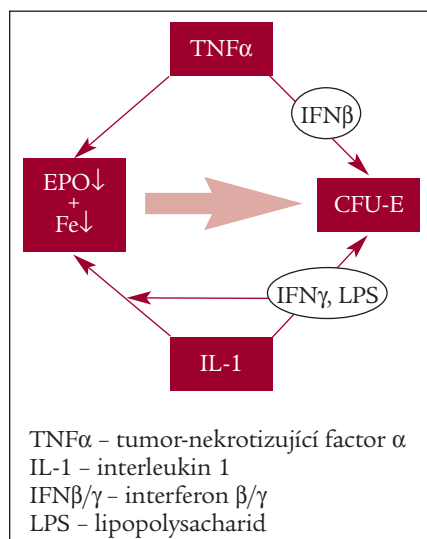


Schéma. Základní patogenetický mechanismus ACD.

bený zvýšenou produkcí cytokinů (TNF α , IL 1, IFN β , IFN γ , LPS aj) při jiném patologickém procesu [1,2,3, 4,5]. Primárně se jedná především o chronická zánětlivá nebo nádorová onemocnění. Cytokiny negativně ovlivňují proliferaci a maturaci erytroidních progenitorů (CFU-E), ať již přímo, nebo nepřímo snížením produkce erytropoetinu (EPO) [6,7,8], mobilizace železa z buněk retikuloendotelového systému (RES) a zhoršením jeho inkorporace do erytroblastů (schéma) [9,10,11]. Organizmus netrpí skutečnou sideropenií, obrát železa v plazmě je zvýšen a jeho tkáňové zásoby jsou ve většině případů dostatečné, samotná erytropoeza je však nedostatečně saturována. U nemocných s ACD bylo potvrzeno i zkrácené přežívání erytrocytů. Hladina IL 1 korelovala se zkráceným přežíváním červených krvinek u pacientů s revmatoidní artritidou a aplikace TNF α v experimentu na zvířatech rovněž vedla ke kratšímu přežití erytrocytů [12,13]. K periferní konzumaci starších erytrocytů při zánětlivé aktivaci RES, zejména ve slezině, dochází i díky přirozeně zvýšené fragilitě jejich stěny. V klinické praxi k této situaci dochází např. u silných akutních zánětů (sepsy), při nichž dochází k významnému poklesu hod-

Tab. Nález v rámci možné diferenciální diagnostiky ACD.

diagnóza	Fe	CVK	ferritin	MCV	Rt
sideropenie	↓↓/↓↓↓	↑/↑↑	↓↓/↓↓↓	↓↓/↓↓↓	↓/N
KL/B ₁₂ (-)	N/↑	N	N/↑	↑↑↑	↓
hemolýza	↑	↓/N	N/↑/↑↑	N/↑	↑↑/↑↑↑
aplasie	N	N	N	N	↓↓/↓↓↓
HB-patie	N/↑	↓/N	N/↑	↓/↓↓	↑↑
MDS-RA	N/↑	N	N/↑	N/↑	N
ACD	↓/↓↓	↓/N	N/↑/↑↑	↓/N	N

KL – kyselina listová, Fe – plazmatická hladina železa, CVK – celková vazebná kapacita pro železo, Rt – retikulocyty, N – normální hodnoty, ↑ – zvýšené hodnoty, ↓ – snížené hodnoty, (-) – deficit, MCV – střední objem erytrocytů

not hemoglobinu i během několika hodin.

K ACD bývají někdy nesprávně řazeny anémie provázející ledvinnou nedostatečnost, jaterní choroby, endokrinopatie, metabolické poruchy aj, i když se na jejich etiologii podílí řada dalších faktorů a cytokiny nemusí být dominující příčinou.

Laboratorní nálezy

K rozvoji mírné nebo středně těžké anémie, u které hematokrit obvykle neklesá pod 0,25, dochází většinou v průběhu prvních 2 měsíců trvání onemocnění, ale tento vývoj může být významně ovlivněn aktivitou primárního patologického procesu. Anémie je v řadě případů normocytární a normochromní, až při delším trvání onemocnění se objevuje mikrocytóza a hypochromie erytrocytů, avšak střední objem erytrocytů (MCV) klesá výrazněji pod 80 fl u relativně malého počtu nemocných. Hodnoty retikulocytů jsou normální nebo mírně nižší. Ostatní parametry krevního obrazu mohou odrážet aktivitu základního onemocnění, ať už se jedná o změny počtu bílých krvinek, jejich subpopulací nebo počtu trombocytů. Barvení aspirátu kostní dřeně na železo prokazuje snížený počet sideroblastů a zvýšený obsah hemosiderinu v makrofázích [14].

Plazmatická hladina železa je snižena, snížen bývá rovněž i transferin, resp. vazebná kapacita železa, hodnoty ferritinu mohou být normální nebo

zvýšené, zejména u vysoce aktivních procesů. Hodnoty solubilního transferinového receptoru (sTfR) a indexu sTfR/ferritin jsou nižší u ACD ve srovnání se sideropenickou anémií [15].

Výsledky dalších vyšetření, ať už sedimentace erytrocytů (SE), C-reaktivního proteinu (CRP), elektroforézy sérových bílkovin (ELFO), nebo dalších biochemických zánětlivých parametrů mohou upozornit na zatím nediagnostikovaný patologický proces nebo jeho zvýšenou aktivitu.

Diferenciální diagnostika

Již podle anamnézy a fyzikálního vyšetření pacienta lze v řadě případů pomýšlet na diagnózu ACD při jiném základním nehematologickém onemocnění. Nejprve mírná normocytární a normochromní anémie se při děletrvajícím aktivním onemocnění (zánetu, nádoru atd) dále prohlubuje, včetně rozvoje mikrocytózy. Právě mikrocytární a hypochromní anémie a zjištěná nižší hladina sérového železa mohou vést k mylné diagnóze sideropenie jako hlavní příčiny chudokrevnosti. Diagnóza sideropenické anémie by však měla být podpořena i nálezem vyššího transferinu (celkové vazebné kapacity železa) a sníženého ferritinu [16]. Pokud však sideropenický pacient trpí např. chronickým zánětlivým onemocněním, může tento patologický proces ovlivnit hladinu ferritinu, proteinu, jehož nárůst běžně provází zánětlivé

procesy [17]. Nemusí tak dojít k jeho poklesu pod dolní hranici normy. V takových případech je vždy nutno zvážit aktivitu primárního patologického procesu ve vztahu k hladině feritinu. U nemocných s chronickým onemocněním a feritinem pod 30 µg/l je diagnóza sideropenie jistá, při hladině nad 200 µg/l prakticky vyloučena [18]. Jiné hypoproliferativní deficitní anémie, např. z nedostatku kyseliny listové nebo vitamínu B₁₂, bývají, na rozdíl od ACD, většinou spojeny s makrocytózou erytrocytů (tab).

Hemolytické anémie (s mikrocytózou, normocytózou, ale i relativní makrocytózou) doprovází obecně především vyšší hodnoty retikulocytů, hladina nekonjugovaného bilirubinu, laktátdehydrogenázy (LDH), volného plazmatického hemoglobinu, snížené hladiny haptoglobinu, detekce urobilinogenu nebo hemosiderinu v moči. Hemoglobinopatie (např. talasemie) bývají provázeny retikulocytózou a výraznější mikrocytózou, a to i u heterozygotů s plně kompenzovanou periferní konzumpcí erytrocytů (tab).

Ve „fázi“ normocytární anémie je často diferenciativně diagnosticky zvažována možnost myelodysplastického syndromu (MDS) subtypu refrakterní anémie (MDS-RA), nebo refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (MDS-RARS). MDS může být provázen abnormitami i v jiných krevních řadách (leukopenie, trombopenie) a někdy mírně zvýšenými retikulocyty. Objem erytrocytů je normální nebo vyšší (tab). Mikrocytóza a hypochromie je u MDS přítomna pouze v ojedinělých případech. Prostá cytologie či histologie kostní dřeně nemusí být přínosná (nespecifické dysplastické změny provázejí i chronická onemocnění) a je nutno doplnit speciální vyšetření, např. barvení dřeně na železo, jež může odhalit prstenčité sideroblasty u MDS-RARS, cytogenetické a molekulárně biologické metody, tkáňové kultury aj, které mohou potvrdit klonální charakter onemocnění.

Léčba

U většiny pacientů s chronickým onemocněním není anémie dominantním klinickým problémem a pouze u méně než třetiny z nich dosáhne chudokrevnost takového stupně, že si vyžádá transfuzi erymasy. Kauzálním léčebným přístupem je samozřejmě řešení základního onemocnění, ev. eliminace dalších faktorů podílejících se na anémii. Aplikace rekombinantního EPO bývá účinná, nicméně i vzhledem k ekonomické náročnosti této léčby je vyhrazena pro léčbu symptomatických nemocných [19]. EPO má stále dominantní postavení v léčbě anémie spojené s chronickými chorobami ledvin a jejich nedostatečností. Aplikace EPO u paraneoplastických anémií je však typičtějším příkladem využití tohoto růstového faktoru právě v terapii ACD. Standardní dávkování se u většiny nemocných pohybuje v rozmezí od 50 do 150 j/kg hmotnosti pacienta 3krát týdně [20].

Literatura

1. Brenner MK. Annotation: tumor necrosis factor. *Br J Haematol* 1988; 69: 149–152.
2. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet* 1988; 1: 1122–1125.
3. Durum SK, Schmidt JA, Oppenheim JJ. Interleukin 1: an immunological perspective. *Ann Rev Immunol* 1985; 3: 263–287.
4. Dinarello CA. Interleukin 1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol* 1989; 44: 153.
5. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA et al. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 1979; 301: 5–8.
6. Baer AN, Dessypris EN, Goldwasser E et al. Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *Br J Haematol* 1987; 66: 559–564.
7. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1689–1692.
8. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992; 79: 1987.
9. Konijn AM, Hershko C. Ferritin synthesis in inflammation. I. Pathogenesis

of impaired iron release. *Br J Haematol* 1977; 37: 7.

10. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I et al. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood* 2003; 101: 4148–4154.

11. Douglas SW, Adamson JW. The anemia of chronic disorders: Studies of marrow regulation and iron metabolism. *Blood* 1975; 45: 55.

12. Rogers J, Durmowicz G, Kasschau K et al. A motif within the 5' non-coding regions of acute phase mRNA mediates control of ferritin translation by IL-1β and may contribute to the anemia of chronic disease (abstract). *Blood* 1991; 78(Suppl 1): 361a.

13. Moldawer LL, Marano MA, Wei H et al. Cachectin/tumor necrosis factor alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989; 3: 1637–1643.

14. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966; 3: 351.

15. Genc S, Erten N, Karan MA et al. Soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor-ferritin index for evaluation of the iron status in elderly patients. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2004; 202: 135–142.

16. Massey AC. Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Med Clin North Am* 1992; 76: 549.

17. Konijn AM, Carmel N, Levy R et al. Ferritin synthesis in inflammation. II. Mechanism of increased ferritin synthesis. *Br J Haematol* 1981; 49: 361.

18. Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis. A clinical and laboratory analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 14: 209–223.

19. Pincus T, Olsen NJ, Russell IJ et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1990; 89: 161–168.

20. Nissenson AR et al. Recombinant human erythropoietin and renal anemia: Molecular biology, clinical efficacy, and nervous system effects. *Ann Intern Med* 1991; 114: 402.

MUDr. Luděk Raida, Ph.D.

www.fnol.cz

e-mail: raida@fnol.cz

Doručeno do redakce: 11. 3. 2005

Přijato k otištění: 11. 3. 2005