

26. Anémie při chronickém onemocnění

Jaroslav Čermák

26.1. Úvod

Anémie při chronickém onemocnění je definována jako anémie asociovaná s infekcí, zánětlivém či nádorovém onemocnění. V současnosti se ukazuje, že anémie může doprovázet i řadu dalších stavů spojených s akutní či chronickou aktivací imunitního systému (diabetes mellitus, obezita, srdeční selhávání, rozsáhlé trauma).

V patogenezi anémie při chronickém onemocnění se uplatňují zejména 2 mechanismy. Nejdůležitějším momentem je snížená dostupnost Fe pro organismus včetně erythropoézy vyplývající z evoluční strategie organismu limitovat dostupnost Fe pro invadující mikroby či nádorové buňky /1/. Zvýšená tvorba a sekrece hepcidinu (zejména játry), jež je indukována cytokiny (IL-1, IL-6, IL-22), je hlavním mechanismem uplatňujícím se v retenci Fe v monocyto – marofágovém systému a v poklesu vstřebávání Fe a jeho výdeje z enterocytů do cirkulace /2/. Cytokiny (IL-1, IFN-gamma a TNF-alpha) se uplatňují v útlumu tvorby erythropoetinu (EPO) a jeho snížené biologické využitelnosti pro erytroidní progenitory /3/. Krom toho mohou cytokiny zkracovat dobu přežití erytrocytů a indukovat erytrofagocytózu /4/.

V tabulce 26.1. jsou shrnuty nejčastější skupiny chorob, u nichž se projevuje anémie při chronickém onemocnění.

Systémová zánětlivá onemocnění	Revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, autoimunní vaskulitida, chronické střevní zánětlivá onemocnění
Infekce	Chronické plicní záněty (včetně mykóz), subakutní bakteriální endokarditis, chronické záněty ledvin a močových cest
Nádory	Karcinomy, leukémie, lymfomy, myelom
Chronická onemocnění	Chronické srdeční selhání, chronická obstrukční plicní nemoc, chronické onemocnění ledvin

Tabulka 26.1. Nejčastější choroby spojené s anemií při chronickém onemocnění.

26.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice ACD jsou odlišení distribuční poruchy při ACD od pravé sideropenie a odlišení od stavů, kdy hypochromie a mikrocytóza nejsou projevem sideropenie (talasémie, sideroblastická anémie). Krom toho je třeba se snažit vždy určit příčinu anémie.

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (snížen).
 - (u 4/5 nemocných Hb mezi 80-110 g/l s normálním MCV a MCH, u 1/5 nemocných – těžší a déle trvající stavy Hb <80 g/l, ↓ MCV, ↓ MCH /5/. Počty leukocytů a trombocytů mohou být modifikovány základním onemocněním (systémový LE, hematologické malignity)
- Parametry zásob Fe /4/
 - hladina Fe v séru: snížena
 - feritin v séru: není snížen (v normě či zvýšen)
 - saturace transferinu: není snížena
 - cirkulující transferinový receptor (cTFR) není zvýšen
 - hepcidin v séru: výrazně zvýšen u ACD /6/

Obtíže může činit současná přítomnost sideropenie u některých chronických onemocnění (např. ulcerosní kolitis s příznaky krvácení do GIT). Nejspolehlivější z výše uvedených metod je sledování hladiny cTFR, vzestup hladiny nad 5mg/l svědčí o převaze sideropenické složky v etiologii anémie, přesnější může být stanovení indexu cTFR/feritin, kdy vstup hodnoty nad 2 je známkou sideropenie /7/. Také snížená hladina hepcidinu je průkazná pro sideropenii, pokles hodnoty feritinu v séru pod 40µg/l u nemocných s chronickým onemocněním se rovněž udává jako známka možné současné sideropenie /8/.

- Další serologická vyšetření
 - kompletní biochemie včetně CRP, hladiny B12 a folátů
 - clearance kreatininu
 - vyloučení hemolytické složky (Coombsův test, haptoglobin)
 - koagulační vyšetření (cirkulující antikoagulans, vyloučení HUS)
 - revmatoidní faktor (Latex), proti nukleárnímu faktoru (ANF) a DNA (anti dsDNA)
 - vyšetření hladiny EPO v séru
 - vyšetření hormonů (TSH, kortizol)
 - speciální vyšetření pro dg. ACD (kalprotektin v plasmě či ve stolici,

protilátky proti chromatinu neutrofilů (pANCA), protilátky proti *Sacharomyces cerevisiae*, protilátky proti pohárkovým buňkám)

Další vyšetření:

- sternální punkce: fakultativní vyšetření – deficit funkčního Fe v sideroblastech a zvýšený obsah zásobního Fe v siderofázích, vyloučení MDS, sideroplastické anémie a hematologických nádorů
- stolice na okultní krvácení
- moč a sediment

Celkové vyšetření:

Ke zjištění základního onemocnění:

- gastroenterologie (gastroskopie, rektoskopie, pasáž střevní, irigografie)
- nefrologie
- gynekologie
- pneumologie
- revmatologie
- endokrinologie
- kardiologie (včetně echokardiografie)

Zobrazovací metody (USG, CT, NMR).

Diferenciální diagnostika:

- Anémie z nedostatku Fe - ↓ Fe, ↑ TIBC (vazebná kapacita transferinu (TRF) pro Fe, ↓ saturace transferinu, ↓ feritin v séru.

Dg. přítomnosti sideropenie u ACD je uvedena výše v části vyšetření parametrů zásob Fe.

- Talasémie – normální či zvýšená hladina Fe, feritinu, saturace transferinu a cirkulujících TRF receptorů, snížená hladina hepcidinu, morfologie krvinek (terčovité erytrocyty, leptocyty)

26.3.Léčba

Základem léčby ACD je diagnostika a léčba základního onemocnění. Cílem léčby anémie je u chronických onemocnění odstranění příznaků anémie a zlepšení klinického stavu /9/, u většiny nemocných je anémie lehčího stupně.

- ESA /erytropoézu stimulující agens/

ESA jsou indikovány tam, kde je přítomen jejich absolutní či relativní deficit (měřeno hladinou EPO v séru). Základní indikací je podávání nemocným s anémií při chronické renální insuficienci (ať již dialyzovaných či nedialyzovaných) /10/. Další indikací je léčba chemo/radioterapií skupiny nemocných se solidními nádory /11/ a časná stádia MDS s přítomností absolutního či relativního deficitu EPO (viz doporučení pro léčbu MDS). Současné podávání přípravků Fe může potencovat efekt ESA na erytropoézu /12/. ESA mohou zmírnit anémii i u nemocných s chronickými záněty střev, kteří nereagují dobře na podávání Fe /13/.

- Přípravky železa

Podávání přípravků Fe je indikováno jen při jeho prokázaném současném deficitu, nejlepší efekt byl dosažen u nemocných s mírným stupněm anémie a nízkou aktivitou základního onemocnění /14/. Není dosud jednoznačně prokázána oprávněnost indikace přípravků Fe u nemocných s ACD bez známek deficitu železa.

- Transfuze erytrocytů

Podávání transfuzí erytrocytů je u ACD výjimečné, většinou se jedná o akutní stavy při současném krvácení (např. z GIT), kde hrozí oběhové selhání.

Podávání látek tlumících aktivitu hepcidinu (antagonisté hepcidinu) /15/ či stimulujících aktivitu ferroportinu je stále ve fázi klinického zkoušení stejně tak jako podávání inhibitorů

prolyl hydroxylázy, jež vede ke stabilizaci HIF (hypoxia inducible factor) a tím ke stimulaci tvorby EPO.

26.4. Literatura

- 1) Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133:40-50.
- 2) Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101:2461-2463.
- 3) Theurl I, Mattle V, Seifert M, et al. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood* 2006; 107:4142-4148.
- 4) Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-1023.
- 5) Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2015; 15:500-510.
- 6) Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011; 117:4425-4433.
- 7) Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89:1052-1057.
- 8) Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 2013; 50:232-238.
- 9) Lind M, Vernon C, Cruickshank D, et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *Br J Cancer* 2002; 86:1243-1249.
- 10) Bennett CL, Spiegel DM, Macdougall IC, et al. A review of safety, efficacy, and utilization of erythropoietin, darbepoetin, and peginesatide for patients with cancer or chronic kidney disease: a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:783-796.
- 11) Spivak JL. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 1994; 84:997-1004.
- 12) Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2019; 380:447-458.
- 13) Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334:619-623.
- 14) Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:2075-2083.
- 15) van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, et al. Effect of the antihepcidin Spiegelmer lexaptetid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood* 2014; 124:2643-2646.