

ANÉMIE CHRONICKÝCH NEMOCÍ V DĚTSKÉM VĚKU

MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.

Dětská klinika FN Olomouc

Anémie chronických nemocí (ACHN) je nejčastějším typem anémie u hospitalizovaných pacientů a druhým nejčastějším typem anémie po anémii z nedostatku železa. Vyskytuje se u systémových onemocnění zánětlivého, metabolického nebo neoplastického původu, je mezioborovým problémem. Může být prvním příznakem závažného systémového onemocnění a její nálezy je často důvodem k pátrání po závažném primárním onemocnění.

Správná diagnóza je velmi důležitá, protože v klinické praxi je ACHN často nesprávně zařazena a nesprávně léčena. Racionálně vedený diagnostický a léčebný postup vyžaduje úzkou spolupráci obvodního pediatra, dětského hematologa a specialisty příslušného oboru.

Klíčová slova: anémie, systémová onemocnění, monocyto-makrofágový systém, cytokiny, porucha syntézy hemu, erythropoetin, transferinový receptor.

ANAEMIA OF CHRONIC DISEASE IN CHILDHOOD

Anaemia of chronic disease (ACD) is the most common type of anaemias in hospitalized patients and, after iron deficiency anaemia, the second most common type of anaemia. It occurs in systemic diseases of inflammatory, metabolic or neoplastic origin, it is an interdisciplinary problem. It can occur as an initial sign of severe systemic disease and its occurrence is often a cause of search for a severe primary illness.

It is very important to establish a correct diagnosis, because ACD is often misdiagnosed and inappropriately treated. Well-managed diagnostic approach and appropriate treatment requires a close cooperation of paediatrician, paediatric haematologist and specialist in various fields of paediatrics.

Key words: anaemia, systemic disease, monocyte-macrophage system, cytokine, impaired heme synthesis, erythropoietin, transferin receptor.

Úvod

Rovnováha hematopoetického systému je výsledkem balancovaného dynamického procesu produkce krevních elementů v kostní dřeni a odstraňování stárnoucích elementů buňkami monocyto-makrofágového (Mo-Ma) systému. U zdravého jedince je tato rovnováha precizně řízena složitým systémem zpětných vazeb a hematologické hodnoty jsou udržovány v úzkém konstantním rozmezí. Hematopoetický systém je citlivým barometrem systémové homeostázy, jeho rovnováha může být výrazně narušena akutním nebo chronickým systémovým inzultem.

Kvalitativní a kvantitativní změny krevních elementů pravidelně provázejí systémová onemocnění, ať jsou zánětlivého, metabolického nebo neoplastického původu. Závažnost těchto hematologických změn všeobecně odpovídá průběhu a stadiu vyvolávajícího onemocnění.

Definice

Anémie je častým doprovodným projevem chronických systémových onemocnění.

Anémie chronických nemocí (ACHN) je termín, kterým označujeme specifickou skupinu získaných anémií vyskytujících se u řady chronických onemocnění. Do této skupiny jsou řazeny mírné nebo středně těžké anémie doprovázející chronické infekce, systémové nemoci pojiva, chronická neinfekční zánětlivá onemocnění a maligní onemocnění.

Výskyt

Anémie chronických nemocí je nejčastějším typem anémie u hospitalizovaných pacientů a druhým nejčastějším typem anémie po anémii z nedostatku železa. Vyskytuje se u široké škály onemocnění a je mezioborovým pro-

blémem. Přehled onemocnění s výskytem ACHN je uveden v tabulce 1.

V dětském věku se nejčastěji setkáváme s ACHN u chronických infekcí, které jsou při trvání déle než jeden měsíc většinou provázeny mírnou anémií s hladinou Hb kolem 90–110 g/l. Tyto sekundární anémie obvykle nejsou natolik závažné, aby způsobily výraznější klinické příznaky. Jsou však často zaměňovány se sideropenickou anémií a špatně léčeny.

V éře před objevením antibiotik činily tyto anémie přibližně jednu polovinu z anémií v běžné pediatrické praxi. V dnešní době se incidence chronických infekcí a tím i doprovázející anémie podstatně snížila, nicméně anémie

Tabulka 1. Příčiny anémie chronických onemocnění

Chronické infekce plicní (pneumonie, abscesy, pleuritidy, tuberkulóza) záněty ledvin a močových cest osteomyelitidy, artritidy systémové mykózy meningitidy AIDS infekční endokarditida
Chronické neinfekční zánětlivé stavy nespecifické střevní záněty tromboflebitidy
Autoimunní choroby juvenilní idiopatická artritida revmatická horečka systémová onemocnění pojiva (lupus erytematoses, polyarthritis nodosa)
Maligní onemocnění lymfomy solidní tumory

chronických chorob zůstává stále diagnostickým problémem. Ostatní typy ACHN se v pediatrické praxi vyskytují méně často než u dospělých, jejich incidence stoupá s věkem.

ACHN v užším slova smyslu nezahrnuje anémie z krevních ztrát, z hemolýzy, z infiltrace kostní dřeně nebo z hypersplenizmu. Do této skupiny nejsou obvykle řazeny ani anémie provázející chronická jaterní, ledvinová nebo endokrinní onemocnění. Anémie u těchto chorob mají totiž složitou multifaktoriální etiologii a ACHN zde představuje pouze jednu z mnoha kauzálních příčin.

Charakteristika

Přes velký počet možných vyvolávajících příčin má anémie provázející chronická onemocnění některé typické základní rysy, které poskytují částečně i klíč k její patogenezi.

Anémie je obvykle *mírná*, v 70 % je charakterizována jako *normochromní normocytární*, méně často *hypochromní normocytární*, výjimečně mikrocytární. Hypochromie většinou předchází mikrocytózou na rozdíl od sideropenické anémie, kde dominuje zpočátku mikrocytóza. ACHN je provázena *sníženou hladinou Fe*, která je v kontrastu se *zvýšeným obsahem Fe v buňkách Mo-Ma systému*. Dalším typickým rysem je *relativní neodpovídavost kostní dřeně na anémii*. Erytropoeza je sice urychlena, stupeň akcelerace však neodpovídá stupni anémie.

Nízká hladina sérového železa v protikladu ke zvýšeným zásobám železa je nejtypičtější rysem ACHN. Saturace transferinu je obvykle normální nebo snížená, hladina feritinu lehce nebo středně zvýšená. U většiny pacientů je i *snížená absorpce železa ve střevě*.

Etiologie a patogeneze

Příčiny vzniku anémie chronických chorob jsou různé, etiologie jejího vzniku do jisté míry závisí na povaze a rozsahu vyvolávajícího procesu.

Na jejím vzniku se podílí hlavně aktivace monocyto-makrofágového systému a lymfocytů s nadprodukcí cytokinů. Je možno prokázat především zvýšení hladin interleukinu (IL) -1,-6, tumor-nekrotizujícího faktoru (TNF) α , interferonu (INF) γ .

Důsledkem působení těchto faktorů je:

1. *zkrácené přežívání erytrocytů*, na kterém se podílí erytrofagocytóza v buňkách Mo-Ma systému, narušení membrány erytrocytů bakteriálními nebo nádorovými hemolyzinami, teplota, případně fragmentace erytrocytů v přítomnosti vaskulopatie
2. *snížení syntézy endogenního erythropoetinu* v důsledku působení IL-1, TNF- α a IL-6, která je navíc doprovázena relativní rezistencí prekurzorových buněk na erythropoetin (EPO)
3. *alterace erytropoezy* v důsledku kompetice IL-1 a INF- γ s EPO o společný receptor na erytroidních prekurzorech s následným snížením citlivosti buněk kostní dřeně na EPO, obrat erytropoezy je urychlený pouze 1-2 ×

místo 6-8 ×, roli může hrát i přímá inhibice prekurzorů TNF- α

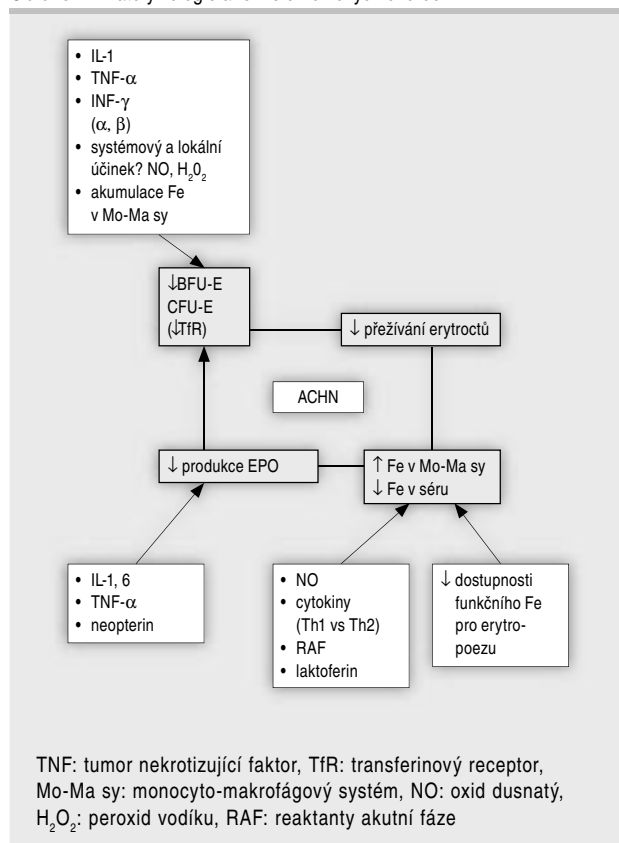
4. *porucha metabolismu železa, která má následující rysy:*

- intracelulární kumulace železa s poruchou jeho uvolňování z buněk (enterocytů, hepatocytů, makrofágů) do plazmy a kostní dřeně
- aktivace Mo-Ma systému s nadprodukcí intracelulárního apoferritinu, jejímž důsledkem je přesun železa z transferinu do buněk
- nadprodukce laktoferinu (při aktivaci makrofágů), který soutěží s transferinem o železo; laktoferin má vyšší afinitu pro železo, ale nemá receptor na erytroidních progenitorech, proto je komplex laktoferin-Fe vychytán Mo-Ma systém jater a sleziny a nikoliv v kostní dřeni
- snížení exprese receptoru pro transferin.

Patogeneze ACHN je schematicky shrnuta na obrázku 1. Výsledkem je výrazné snížení hladiny sérového železa, k němuž může dále přispívat i spotřeba Fe mikroorganismy. Důsledkem uvedených poruch je omezení dostupnosti funkčního Fe nezbytného pro erytropoezu. K útlumu syntézy hemu dále přispívá i akumulace metabolicky aktivního Fe v elementech Mo-Ma systému a působení kyslíkových radikálů.

Samotné snížení hladiny Fe v séru není při uspokojivé tkáňové saturaci škodlivé a přispívá jako fylogeneticky zakódovaná reakce k omezení růstu Fe-dependentních bakterií a proliferace nádorových buněk zásahem do jejich energetického metabolismu a syntézy DNA. Nízká saturace

Obrázek 1. Patofyziologie anémie chronických chorob



transferinu má navíc u bakteriálního zánětu bakteriostatický efekt.

Klinický obraz

Při klinickém vyšetření nenacházíme obvykle nálezy charakteristické pro anemický syndrom, většinou dominuje symptomatologie základního onemocnění. Anémie může být často náhodným nálezem při celkovém vyšetření a upozorní na přítomnost chronické nemoci. V některých případech však může být anémie klinicky závažná a výrazně komplikuje průběh základního onemocnění.

Laboratorní nálezy

U pacientů s anémií chronických onemocnění nacházíme následující laboratorní nálezy:

- Hb nad 90 (70–110) g/l
- střední objem erytrocytu 77–82 fl
- normochromní nebo lehce hypochromní erytrocyty
- normální počet retikulocytů, ale retikulocytární index pod 2,0 ($RI = \text{počet retikulocytů v \%} \times \text{hematokrit pacienta v \%} / \text{normální hematokrit v \%}$)
- sníženou hladinu Fe v séru
- normální nebo sníženou vazebnou kapacitu Fe
- normální nebo zvýšenou hladinu feritinu v séru
- normální nebo zvýšenou šíři distribuce erytrocytů
- snížený nebo normální sérový transferinový receptor.

Saturace transferinu je obvykle normální nebo snižena, hladina feritinu lehce nebo středně zvýšená. Vzhledem k tomu, že feritin je současně reaktantem akutní fáze, je jeho využití jako markeru zásob Fe v organismu u těchto stavů problematické. Je nutno si uvědomit, že hladina feritinu může být zvýšena i u sideropenické anémie při současně probíhající akutní infekci.

Jedním z nejpřínosnějších diferenciálně-diagnostických vyšetření je stanovení sérové hladiny solubilního transferinového receptoru (S-sTfR). Jeho hladina není na rozdíl od hladiny feritinu ovlivněna přítomností zánětu a je u ACHN normální. U sideropenické anémie jsou hladiny výrazně zvýšené. Dalším pomocným diagnostickým kritériem může být i index „transferinový receptor/feritin“ (koncentrace sTfR $\times$ 100/feritin), jehož hodnota u sideropenické anémie je většinou vyšší než 8,0, u ACHN se pohybuje pod hodnotou 8,0.

U většiny pacientů je snižena i absorpce železa ve střevě. K diagnóze ACHN je možno proto použít i Crosbyho Fe-resorpční test, při kterém se hodnotí vzestup hladiny sérového Fe po podání prvkového Fe. U ACHN je vzhledem k poruše resorpce sérová hladina za tři hodiny po podání Fe nižší než 80 μ g/l.

Vzhledem k diagnostickým rozpakům je u některých pacientů nutno provést vyšetření kostní dřeně, při kterém nacházíme:

- normální cytologický nálezy nebo reaktivní změny
- zvýšení zásobního Fe (hemosiderinu) v siderofázích – průkazné barvením na železo (Perlsova reakce)
- redukci sideroblastů.

Diferenciální diagnóza

Anémii chronických onemocnění v dětském věku je potřeba odlišit od sideropenické anémie a β -talasémie, vzácně od anémie sideroblastické. Nejobtížnější je odlišení od anémie při deficitu železa.

U sideropenické anémie je shodně přítomna nízká hladina sérového Fe, je však vždy vysoká nenasyčená vazebná kapacita pro Fe a většinou nízký feritin. Je nutno zdůraznit, že izolované vyšetření hladiny sérového železa není diagnostické.

Při diferenciálně-diagnostických úvahách je přínosem vyšetření sérové hladiny solubilního transferinového receptoru a hodnota indexu transferinový receptor/feritin.

Ke stanovení správné diagnózy je dále nutné vyloučit hemolýzu, hemodiluci, krevní ztráty, vliv léků a malabsorpci Fe.

ACHN je rovněž jednou z řady etiopatogenetických příčin anémie provázejících choroby ledvin a jater.

Hlavní rozdíly mezi výše uvedenými druhy anémie jsou uvedeny v tabulce 2.

Terapie

Nezbytnou podmínkou úspěšné léčby anémie chronických chorob je odhalení a řádná léčba vyvolávající příčiny. Samotná anémie nevyžaduje obvykle specifickou léčbu, po odeznění základního onemocnění většinou spontánně odezní.

Vzácně je anémie natolik závažná, že je nutno podat transfuzi erytrocytární masy. Její indikace se řídí kromě hodnot červeného krevního obrazu věkem pacienta a jeho základním onemocněním. Je nutno mít vždy na paměti možná obecná rizika aplikace krevních derivátů.

Při výskytu závažnější chronické anémie s klinickými projevy je možné podávat rekombinantní lidský erythropoetin. Je nezbytné podávat vysoké „farmakologické“ dávky k překonání snížené citlivosti buněk kostní dřeně na EPO. Erythropoetin je obvykle podáván v dávce 150 m.j./kg subkutánně 3 $\times$ týdně. Při delším podávání s dobrým efektem je nutno léčbu doplnit preparáty Fe.

Tabulka 2. Diferenciální diagnóza anémií z poruchy syntézy hemu

Ukazatel	Sideropenická anémie	Talasémie	Anémie chronických chorob
MCV	↓	↓	norm.
MCH	↓	↓	↓
RDW	↑	norm.	norm.
Fe v séru	↓	norm.	↓
CVK	↑	norm.	↓ nebo norm.
% sat. transferinu	↓	norm. nebo ↑	norm.
Feritin	↓	norm. nebo ↑	norm. nebo ↑
FEP	↑	norm.	↑
TfR	↑	↑	norm.
Jiné	potvrzení odpovědi na léčbu Fe	potvrzení ELFO Hb	↑ FW, CRP

MCV: střední objem erytrocytu, MCH: střední koncentrace Hb, RDW: šíře distribuce erytrocytů, CVK: celková vazebná kapacita pro železo, FEP: volný erytrocytární protoporfyrin

Podání EPO je plně indikováno u chronické renální insuficience. Příznivý efekt EPO byl ověřen rovněž u juvenilní idiopatické artritidy a u některých onkologických onemocnění, u kterých může významně zlepšit kvalitu života pacientů. Terapie erythropoetinem je účinná, bezpečná a má minimum nežádoucích účinků (riziko hypertenze a trombotických komplikací). Je však značně ekonomicky náročná.

Závěr

Anémie může být iniciálním příznakem závažného systémového onemocnění a její odhalení může být prvním a jediným důvodem k pátrání po vážném systémovém onemocnění, které může být dosud klinicky němé.

Literatura

1. Čermák J, Brabec V. Klinický význam vyšetření hladiny cirkulujících transferinových receptorů v séru. Vnitř. Lék., 1999; 45: 468–472.
2. Ščudla V. Anémie chronických nemocí – standard diagnostiky a terapie. Vnitř. Lék., 2002; 48: 422–426.
3. Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. Haematologica, 1997; 82: 375–381.

Správná diagnóza je velmi důležitá, protože v klinické praxi je ACHN často nesprávně zařazena a nesprávně léčena. Podávání preparátů železa u izolované ACHN bez průkazu současného deficitu Fe je naprosto nevhodné, neboť nevede ke zlepšení anémie a může dokonce vystavit nemocného nebezpečí přetížení organismu depotně uloženým železem. Neúčelnost léčby preparáty Fe je dána snížením zastoupení TfR na povrchu erytroidních progenitorových buněk a funkční nedostupností Fe jeho akumulací v Mo-Ma systému.

Přesná specifikace anémie u dětí při diagnostických pochybnostech patří do rukou dětského hematologa, který může ve spolupráci s odborníky ostatních specializací a obvodním pediatrem racionálně vést diagnostické postupy a léčbu.

4. Means RT. Pathogenesis of anemia of chronic disease: A cytokine – mediated anemia. Stem Cells, 1995; 13, 1: 32–37.
5. Hematologic manifestations of systemic illness. In: Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 3rd edition, Academic press, 2000.