

ANÉMIE CHRONICKÝCH CHOROB VE SVĚTLE NOVÝCH POZNATKŮ

doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.

Dětská klinika LF a FN Olomouc

Anémie chronických chorob (ACHN) je po anémii z nedostatku železa druhým nejčastěji se vyskytujícím typem anémie v populaci a nejčastější anémií u hospitalizovaných pacientů s chronickým onemocněním. Doprovází čtyři skupiny onemocnění: akutní a chronické infekce, chronická zánětlivá onemocnění neinfekčního původu, systémová onemocnění pojiva, maligní onemocnění. Může výrazně ovlivnit kvalitu života nemocných dětí.

Při vzniku ACHN se uplatňují současně čtyři etiopatogenetické mechanismy, které jsou důsledkem aktivace makrofágů a působení cytokinů (IL-1, IL-6, INF- α , β , γ , TNF- α): porucha homeostázy Fe, zkrácené přežívání erytrocytů, porucha proliferace erytroidních buněk se snížením obratu erytropoézy a neadekvátní produkce erytropoetinu. Tyto faktory se mohou kombinovat s dalšími vlivy specifickými pro jednotlivé typy vyvolávajícího onemocnění (krvácení z gastrointestinálního traktu u NSZ, vliv imunosupresiv u onemocnění pojiva, závažný defekt produkce EPO u selhání ledvin, hemolytická anémie v důsledku vzniku antierytrocytárních protilátek aj.). Nejvýznamnějším etiopatogenetickým faktorem vzniku ACHN jsou změny metabolismu Fe vyvolané zánětem. Zvýšená produkce cytokinů vede ke změnám exprese a funkce řady nově definovaných proteinů (ferroportin, DMT1 protein, hepcidin), jejichž výsledkem je abnormální distribuce železa: jeho nahromadění v enterocytech a makrofázích, které je v kontrastu s nízkou hladinou v séru. Diagnostika je často komplikovaná, je potřeba využít více hematologických a biochemických ukazatelů. Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit především sideropenickou anémii a talasémii. Zásadní podmínkou úspěšné léčby je cílená léčba základního onemocnění. Při těžké anémii je indikováno podání transfuze. Je možno podávat erytropoetin a v případech kombinace ACHN se skutečným deficitem železa se u některých skupin onemocnění používají preparáty železa určené pro intravenózní aplikaci. Diagnostika i léčba této skupiny onemocnění vyžaduje interdisciplinární přístup.

Klíčová slova: anémie, metabolismus železa, makrofágy, ferroportin, hepcidin, DMT1, deficit železa, erytropoetin.

ANAEMIA OF CHRONIC DISEASES IN THE LIGHT OF NEW FINDINGS

Anaemia of chronic diseases (ACD) is the second most common type of anaemia in the population and the most common type of anaemia in hospitalized patients with chronic diseases. It accompanies four groups of diseases: acute and chronic infections, inflammatory non-infectious diseases, autoimmune diseases and malignancies. It can substantially influence the quality of life of ill children.

In the disease pathogenesis, four etiopathogenetic mechanisms play a role: changes in iron homeostasis, decreased proliferation of erythroid progenitor cells, decreased erythropoietin production and shortened erythrocyte life span. All of these are caused by increased cytokine production (IL-1, IL-6, INF- α , β , γ , TNF- α) and by the activation of the cells of the reticuloendothelial system. Additional complicating factors specific for underlying diseases can influence the character of anaemia (chronic bleeding in inflammatory bowel diseases, immunosuppressive drugs effects in collagen vascular diseases, severely decreased EPO production in renal failure, haemolysis due to autoantibodies production etc.). A hallmark of ACD are changes in iron homeostasis caused by inflammation. Increased cytokine production induces changes in the expression of genes that code proteins essential for iron balance: ferroportin, DMT1 protein, hepcidin. This leads to abnormal iron distribution with a decrease of serum iron and the accumulation of iron in macrophages and enterocytes. Diagnosis of ACD is complicated and requires several haematological and biochemical laboratory test. In differential diagnosis, it is very important to exclude iron deficiency anaemia and thalassaemia. The basic condition of the successful treatment of ACD is the targeted therapy of the underlying disease. In severe anaemia, transfusion is usually indicated. Other treatment possibilities include erythropoietin and intravenous iron in cases of ACD with absolute iron deficiency. Diagnosis and treatment of this condition in children requires an interdisciplinary approach.

Key words: anaemia, iron metabolism, cytokines, macrophages, ferroportin, hepcidin, DMT1 protein, iron deficiency, erythropoietin.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 8(5): 276–280

Úvod

Anémie chronických chorob je po anémii z nedostatku železa druhým nejčastěji se vyskytujícím typem anémie v populaci a nejčastější anémií u hospitalizovaných pacientů s chronickým onemocněním. U dětí je vzácnější než u dospělých (26).

Doprovází především čtyři skupiny onemocnění:

- akutní a chronické infekce
- chronická zánětlivá onemocnění neinfekčního původu
- systémová onemocnění pojiva
- maligní onemocnění.

Anémie chronických onemocnění (ACHN) je častým důsledkem chronických infekcí včetně tuber-

kulózy, bakteriální endokarditidy, osteomyelitidy, HIV infekce. Může se rozvinout v průběhu těžkých septických stavů. Doprovází neinfekční generalizovaná zánětlivá onemocnění, jako jsou onemocnění pojiva, nespecifické střevní záněty (NSZ), chronické záněty ledvin. Často se vyskytuje u maligních onemocnění (34). Vedle klinických projevů základního vyvolávajícího onemocnění se u ACHN objevují navíc příznaky anemického syndromu a anémie může významně přispět ke snížení kvality života postižených dětí.

Některé aspekty molekulárních mechanismů vzniku ACHN nebyly donedávna detailně známy. K jejich pochopení, a tím k objasnění patofyziologie ACHN významně přispělo po roce 2000 odhalení

struktury a funkce některých proteinů, které hrají zásadní roli v metabolismu železa při zánětu (6, 9, 27).

Etiologie a patogeneze

Anémie chronických chorob je imunologicky podmíněná a její etiologie je multifaktoriální. Při jejím vzniku hrají nejvýznamnější roli aktivace sítě imunkompetentních buněk, monocyto-makrofágového systému a cytokiny produkované při zánětu, především interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor-nekrotizující faktor (TNF- α) a interferon (IFN- α , β , γ).

Při vzniku ACHN se uplatňují současně čtyři etiopatogenetické mechanismy, které jsou důsledkem aktivace makrofágů a působení cytokinů: **porucha**

homeostázy železa (Fe), zkrácené přežívání erytrocytů, porucha proliferace erytroidních buněk se snížením obrátu erytropoézy a neadekvátní produkce erythropoetinu (schéma 1). Tyto faktory se mohou kombinovat s dalšími vlivy specifickými pro jednotlivé typy vyvolávajícího onemocnění, jako je krvácení z gastrointestinálního traktu u NSZ, vliv imunosupresiv u onemocnění pojiva, závažný defekt produkce erythropoetinu (EPO) u selhání ledvin, hemolytická anémie v důsledku vzniku antierytrocytárních protilátek nebo útlum erytropoézy při virových infekcích. Tyto přídatné vlivy mohou měnit charakter anémie a komplikovat diagnostiku (28).

Porucha homeostázy Fe

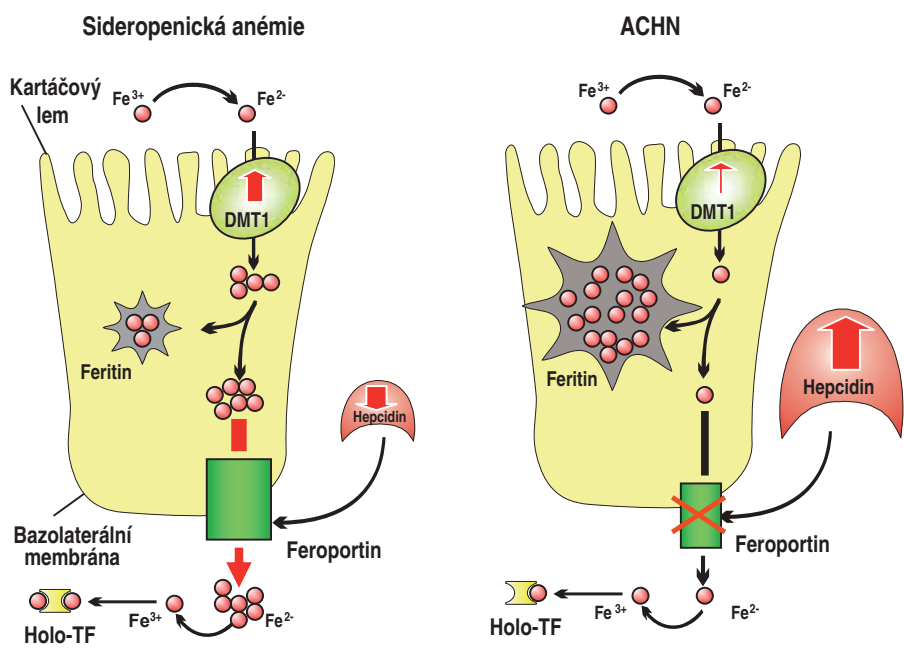
Nejvýznamnějším etiopatogenetickým faktorem vzniku ACHN jsou změny metabolismu Fe vyvolané zánětem. Zvýšená produkce cytokinů (IL-1, IL-6, INF- α , β , γ , TNF- α) vede ke změnám exprese a funkce řady proteinů, jejichž výsledkem je **abnormální distribuce železa v jednotlivých buňkách a tkáních**.

Železo jako jeden z nejdůležitějších biogenních prvků je přítomno ve všech živočišných buňkách a většina z nich, s výjimkou buněk vysoce diferencovaných, má schopnost tento prvek získávat. 60–80 % z celkového obsahu Fe v organismu je inkorporováno do molekuly hemoglobinu. Zbývající Fe je přítomno ve tkáních ve formě myoglobinu, transportního a zásobního Fe nebo jako součást řady důležitých enzymů: kataláz, peroxidáz, ribonukleotidreduktázy, NO syntetázy (23). Železo se účastní i imunitní odpovědi organismu (36). Jeho intracelulární působení je nezbytné pro baktericidní funkci makrofágů, přispívá rovněž tvorbou toxických kyslíkových radikálů (NO-oxid dusnatý, H_2O_2) k nitrobněčné destrukci fagocytovaných mikroorganismů (18). Deficit Fe negativně ovlivňuje proliferaci a diferenciaci B a Th1 lymfocytů, zatímco přetížení železem vede k dysfunkci NK buněk, snížení cytotoxicity neutrofilů a změnám poměru CD4 a CD8 lymfocytů (20).

Za normálních okolností je 80 % Fe transportováno do kostní dřeně, kde je spotřebováno pro syntézu hemoglobinu v erytroidních buňkách (15). Denně se v organismu obnovuje asi 0,8 % erytrocytární masy. Pro zajištění této potřeby probíhá recyklace železa ze stárnoucích erytrocytů, které jsou fagocytovány makrofágy monocyto-makrofágového (Ma-Mo) systému. Hem je odštěpen z molekuly hemoglobinu a enzymaticky katabolizován hemoxygenázou. Fe uvolněné ze své vazby uvnitř protoporfyrinového kruhu je navraceno zpět do cirkulace (1).

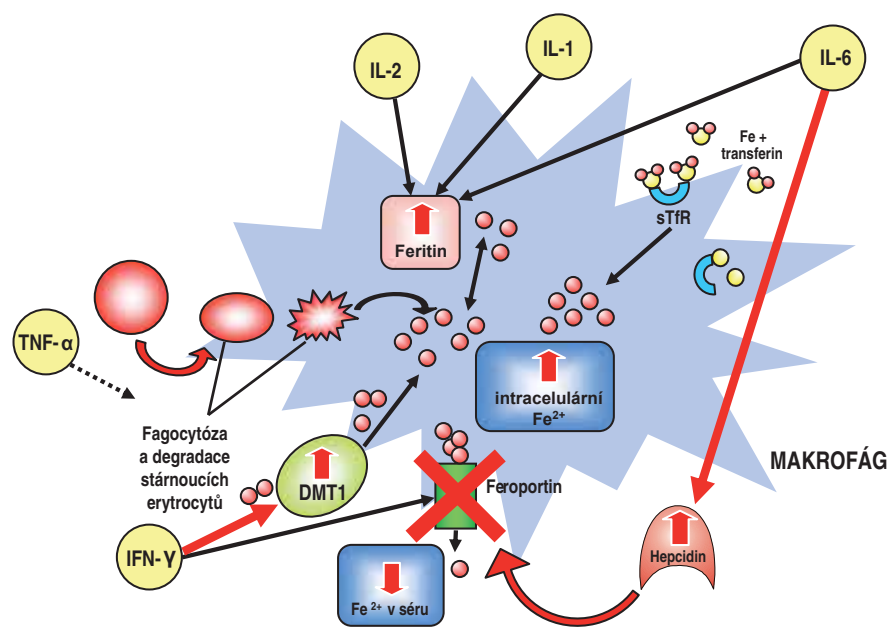
Volné Fe má výraznou redukční aktivitu. Může indukovat vznik toxických volných radikálů při tzv. **Fentonově reakci**, která je katalyzována právě železem. Vznikající hydroxylové radikály mohou být toxické pro řadu makromolekul včetně proteinů a DNA, mo-

Obrázek 1. Změny transportu železa v enterocytech u sideropenické anémie a ACHN



Hepcidin reguluje expresi ferroportinu na bazolaterální membráně enterocyty. Vlevo: u sideropenické anémie je zvýšena exprese DMT1, která vede ke zvýšenému vychytávání Fe do enterocyty. Sekrece hepcidinu je potlačena a ferroportin maximálně exprimován na bazolaterální membráně. Železo je ve zvýšené míře exportováno ferroportinem do krevního oběhu. Vpravo: U ACHN indukuje IL-6 zvýšení hladiny hepcidinu, který vede k degradaci ferroportinu na bazolaterální membráně buňky. Export železa z enterocyty je tak omezen a buňka se plní železem, které se váže na feritin. Množství železa transportovaného z enterocyty do krevního oběhu se výrazně snižuje.

Obrázek 2. Změny distribuce Fe v makrofázích při zánětu



Aktivace T-lymfocytů (CD3+) a monocytů při zánětu vede k produkci cytokinů (IL-1, IL-6, IL-10 a TNF- α z monocytů a makrofágů, INF- γ z T lymfocytů). Cytokiny zvyšují expresi hepcidinu, který blokádu ferroportinu výrazně sníží export železa z makrofágů. Zvýšení exprese DMT1 vede ke zvýšenému transportu Fe do buněk. IL-10 zvyšuje expresi TfR a tím se zvyšuje vychytávání Fe vázaného na transferin v monocytech. TNF- α indukuje poškození membrány erytrocytů a urychluje tak jejich fagocytózu a odbourávání v aktivovaných makrofázích. TNF- α a interleukiny zvyšují rovněž expresi feritinu, který váže železo Fe a umožňuje jeho skladování v buňce. Výsledkem všech těchto procesů je snížení koncentrace železa v oběhu a zvýšení jeho obsahu v makrofázích.

hou indukovat peroxidaci lipidů buněčných membrán. případně poškození nitrobněčných struktur. Vzhledem k obrovskému biologickému významu na straně jedné a potenciální toxicitě volného železa na straně druhé musí být **přísun Fe do buněk a jeho celkový obsah v organismu precizně regulován**. Pro tyto

účely byly vyvinuty specializované bílkoviny určené pro získávání, transport nebo ukládání Fe **ve vázané netoxické formě**. K nejlépe popsáným a nejdéle známým proteinům zapojeným do metabolismu Fe patří již výše zmíněný **transferin, transferinový receptor a feritin**. Železo je v organismu transportováno mezi

místa absorpce, skladování a užití transportním glykoproteinem – **transferinem**, který váže Fe těsně, ale reverzibilně. Chelatace Fe vazbou na transferin udržuje Fe v rozpustné formě, předchází tvorbě toxických kyslíkových radikálů a umožňuje transport Fe do buněk. Při nedostatku Fe se zvyšuje exprese genu pro transferin s následným zvýšením jeho syntézy v játrech. Celkové množství plazmatického transferinu reprezentuje **celkovou vazebnou kapacitu plazmy pro Fe (CVK)**. Za fyziologických podmínek je transferin nasycen asi ze 30 % (saturace transferinu). Železo vázané na transferin je krví transportováno k povrchu buněk, kde je vázáno na **transferinový receptor**. Endocytózou je potom transportováno do buněk, kde je spotřebováno pro metabolické procesy nebo ukládáno v buňce po vazbě na další velmi důležitou bílkovinu – **ferritin**. Ten je hlavním ukazatelem zásob Fe v organismu. Je současně reaktantem akutní fáze a tato jeho funkce je nadřazena funkci ukazatele zásob Fe. Při zánětu proto může být hladina ferritinu zvýšená i přes jeho nedostatek v organismu (8).

V posledních letech byla identifikována řada dalších genů, jejichž proteinové produkty hrají důležitou roli v metabolismu Fe. Objasnění funkce těchto proteinů přineslo důležité poznatky pro pochopení patogeneze ACHN. Jde především o tři nově popsané proteiny: **feroportin**, **hepcidin** a **DMT1 protein**.

Feroportin (Fep1, IREG 1, MTP 1) je hlavní protein zajišťující export Fe z enterocytů a makrofágů do krevního oběhu (6). Blokáda jeho funkce vede k zastavení exportu železa z buněk do krevního oběhu a k jeho hromadění ve formě intracelulárního ferritinu v obou typech buněk (obrázek 1 a 2). Mutace genu pro feroportin byly prokázány v několika rodinách s autosomálně dědičnou atypickou formou hemochromatózy s akumulací železa, postižující hlavně parenchymální orgány a buňky Ma-Mo systému (32).

Hepcidin byl poprvé izolován z lidského séra a moči v roce 2001. Jde o nízkomolekulární peptid tvořený 25 aminokyselinami a syntetizovaný v játrech. Patří mezi reaktanty akutního zánětu. Je zodpovědný za regulaci homeostázy Fe v organismu. Hraje klíčovou roli v regulaci metabolismu Fe při zánětu, při kterém je jeho hladina zvýšena až 100x. Zvýšení hladiny hepcidinu při zánětu je indukováno interleukinem-6 (22). Vysoká hladina hepcidinu inhibuje export železa z buněk **blokádu funkce feroportinu** (obrázek 2). Hepcidin se váže na feroportin, který je poté internalizován a degradován, a je tak eliminována jeho funkce v membráně buňky. Výsledkem je hromadění Fe v enterocytech a makrofázích (9) a blokáda uvolňování železa ze zásob. Současná nadprodukce intracelulárního apoferritinu zajišťuje vazbu zvýšeného množství Fe v buňce. Současně dochází ke snížení hladiny plazmatického železa a snížení jeho dodávky do kostní dřeně, což vede ke vzniku anémie. Entero-

cyty s retinovaným Fe jsou během 2 dnů fyziologicky odloučeny ze sliznice do střevního lumen a takto nahromaděné Fe je vyloučeno z organismu. Vrozený deficit hepcidinu je příčinou jedné z forem hemochromatózy (9). U zvířat se zvýšenou expresí hepcidinu se vyvíjí letální sideropenická anémie.

Objev hepcidinu může mít značný klinický význam. Použití peptidu hepcidinu nebo syntetického agonisty se může uplatnit při léčbě hemochromatózy. Po objevení buněčného receptoru pro hepcidin bude možno nalézt antagonisty receptorů, které by bylo teoreticky možno využít při léčbě anémie chronických chorob.

DMT1 protein (divalent metal transporter 1).

Tento protein je exprimován na povrchu všech buněk, jeho hladiny prudce vzrůstají při nedostatku Fe v organismu. Zajišťuje transport Fe^{2+} přes apikální membránu enterocytů a transport Fe z transferinu do nitra makrofágů (8). U ACHN dochází působením $IFN-\gamma$ a $TNF-\beta$ ke zvýšení exprese DMT1 v membráně makrofágů a tím ke stimulaci transportu železa do aktivovaných makrofágů (obrázek 2). Mutace genu pro DMT1 protein byla poprvé popsána u české pacientky s vrozenou mikrocytární anémií a přetížením železem (21).

Důsledkem všech výše uvedených změn je snížení hladiny Fe v séru a snížení saturace transferinu. Nevzniká však skutečný deficit železa, nízká hladina Fe v séru je v protikladu k jeho vysokému obsahu v buňkách Ma-mo systému a enterocytech (obrázek 1 a obrázek 2).

Tyto změny, které obecně vznikají při každé aktivaci buněk monocyto-makrofágového systému, mají bakteriostatický efekt a jsou fylogeneticky zakotvenou reakcí organismu na zánět. Železo je totiž nezbytné pro růst mikroorganismů a nádorových buněk a jeho sekvence v makrofázích vede ke snížení jeho dostupnosti pro invadující bakterie nebo maligní buňky.

Porucha proliferace erytroidních buněk se snížením obratu erytropoézy

Cytokiny ($IL-1$, $TNF-\alpha$, $IFN-\alpha$, β a χ) mají inhibiční efekt na proliferaci a diferenciaci erytroidních progenitorových buněk, na kterém se uplatňuje hlavně indukce apoptózy a snížení exprese receptoru pro erythropoetin (EPOR) a některých dalších hematopoetických faktorů (stem cell faktor aj.). Cytokiny a volné kyslíkové radikály (NO – oxid dusnatý, H_2O_2) vznikající při zánětu mají současně přímý toxický vliv na tvorbu kolonií progenitorových buněk. Výsledkem je snížení produkce erytrocytů.

Neadekvátní produkce erythropoetinu

Erythropoetin je hlavním růstovým faktorem stimujícím produkci erytrocytů. Jeho produkce stoupá při snížené oxygenaci tkání a poklesu hladiny

hemoglobinu. Hladina EPO je u ACHN sice zvýšená, toto zvýšení však není adekvátní tíži anémie. $IL-2$ a $TNF-\alpha$ přímo inhibují expresi genu pro EPO *in vitro*. Blokuji rovněž aktivaci EPOR a brzdí přenos signálu do buňky indukci negativní zpětné vazby.

Volné kyslíkové radikály vznikající při zánětu mohou negativně ovlivňovat transkripční faktory signální dráhy aktivované EPO a přímo poškozovat buňky produkující EPO. Odpovídavost progenitorových buněk na stimulaci EPO se zhoršuje se závažností vyvolávajícího onemocnění a množstvím cirkulujících cytokinů.

Zkrácené přežívání erytrocytů

Snížení poločasu přežívání erytrocytů je způsobeno zvýšenou fagocytózou erytrocytů při zánětu a současně zvýšeným rozpadem erytrocytů indukovaným cytokiny a volnými kyslíkovými radikály.

Charakteristika anémie

ACHN je většinou středně těžká, asi v 70 % případů normochromní normocytární, ve 30 % hypochromní, vzácně mikrocytární. U některých chronických onemocnění může být anémie závažná a vést k nutnosti aplikace transfuze. Kombinace s jiným typem anémie (krevní ztráty u NSZ, výrazně snížená produkce erythropoetinu při postižení ledvin aj.) může charakteristiku anémie změnit podle vyvolávajícího faktoru. Pro ACHN je charakteristická nízká hladina sérového železa, ale na rozdíl od sideropenické anémie je snížená vazebná kapacita pro železo a je normální nebo zvýšená hladina ferritinu.

Klinické příznaky

V klinickém obrazu vždy dominují příznaky vyvolávajícího onemocnění, které jsou doprovázeny příznaky anemického syndromu odpovídajícími tíži anémie (únavnost, spavost, závratě, tachykardie, intolerance zátěže, ponáhlová dušnost). Je nutno mít na paměti, že anémie může v některých případech být prvním příznakem chronického onemocnění.

Diagnostika

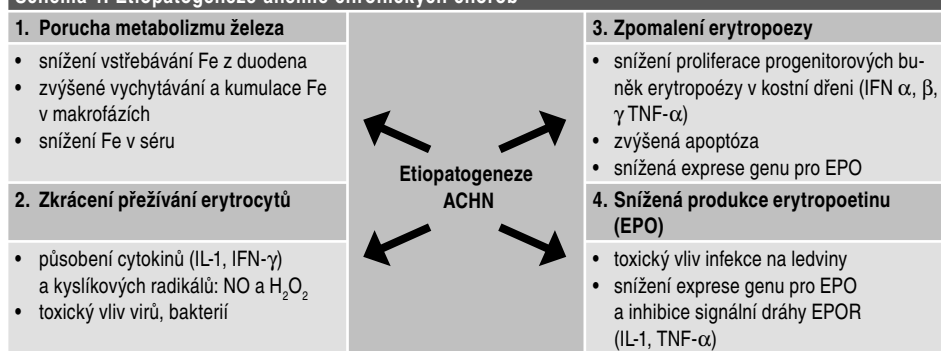
Diagnostika ACHN je složitá a vyžaduje interdisciplinární přístup. Ke správné volbě léčebného přístupu je především nezbytné co nejpřesnější zhodnocení stupně anémie, stanovení skutečného stavu zásob železa v organismu (odlišení relativního a absolutního deficitu Fe) a odhalení současné kombinace ACHN a anémie z jiných příčin.

Etiopatogenetické faktory uplatňující se při vzniku ACHN se mohou kombinovat s dalšími vlivy specifickými pro jednotlivé typy vyvolávajícího onemocnění. U každé skupiny chorob doprovázených rozvojem ACHN se proto může diagnostický přístup v některých ohledech lišit. Zatím neexistuje jednoduchý diagnos-

Tabulka 1. Rozlišení ACHN, SA a kombinace ACHN s absolutním deficitem železa (ID)

Vyšetřovaný parametr	ACHN	SA	Kombinace ACHN a ID
MCV	normální nebo snížený	snížený	snížený
RDW	normální	zvýšená	zvýšená
HYPO%	normální nebo snížený	výrazně snížený	snížený
Hb v retikulocytech	normální nebo snížený	výrazně snížený	snížený
Fe v séru	snížené	snížené	snížené
transferin	snížený nebo normální	zvýšený	snížený
saturace transferinu	snížená nebo normální	snížená	snížená
ferritin	normální nebo zvýšený	snížený	snížený nebo normální
sTfR	normální nebo snížený	zvýšený	normální nebo zvýšený
poměr sTfR/log ferritinu	nizký	vysoký	vysoký
hladiny cytokinů	zvýšené	normální	zvýšené

Schéma 1. Etiopatogeneze anémie chronických chorob



tický test, pomocí kterého by bylo možno jednoznačně stanovit diagnózu ACHN. Je potřeba kombinovat hematologické a biochemické ukazatele.

Základní informaci o tíži a typu anémie poskytuje je podrobné zhodnocení krevního obrazu. Je vhodné zhodnotit následující parametry:

- hladinu hemoglobinu (Hb)
- střední objem erytrocytu (MCV) a koncentraci Hb v erytrocytu (MCH)
- šíři distribuce erytrocytů (RDW)
- procento hypochromních erytrocytů (HYPO%)
- počet retikulocytů, retikulocytární index (RI)
- obsah hemoglobinu v retikulocytech (CHR)

Všechny uvedené hodnoty je možno získat při vyšetření krevního obrazu v moderních automatických analyzátoch. Hladina Hb odráží tíži anémie, MCV potom charakterizuje anémii jako normocytární či mikrocytární. Ukazatelem snížené hemoglobinizace erytrocytů, a tím skutečného snížení dostupnosti Fe pro erytropoezu je zvýšené procento hypochromních erytrocytů. Jejich hodnota poskytuje informaci o nedostatku Fe pro erytropoezu v horizontu několika měsíců, neboť erytrocyty přežívají v oběhu 120 dní (31). Snížení obsahu hemoglobinu v retikulocytech je časným indikátorem deficitu Fe pro erytropoezu, odráží aktivitu kostní dřene a dostupnost Fe pro erytropoezu v horizontu několika dní, protože retikulocyty kolují v oběhu 1–2 dny (31). Je používán například k monitorování efektu léčby Fe s EPO u dialyzovaných pacientů

(31). Důležitým a časným ukazatelem skutečného nedostatku železa pro erytropoezu je rovněž patologicky zvýšená šíře distribuce erytrocytů. Počet retikulocytů u ACHN je obvykle normální nebo snížený.

Vyšetření **biochemizmu železa** je nutno provést komplexně, hodnocení jednotlivých parametrů, jako je například izolované hodnocení hladiny sérového železa, je chybné a zavádějící. Pro ACHN jsou typické následující nálezy:

- snížená hladina železa v séru
- normální nebo snížená saturace transferinu
- normální nebo snížená celková vazebná kapacita pro železo
- normální nebo zvýšená hladina ferritinu v séru
- normální hodnota solubilního transferinového receptoru (sTfR).

Podobně jako u sideropenické anémie (SA) nacházíme u ACHN nízkou hladinu sérového železa, na rozdíl od SA je však normální nebo snížený transferin a normální nebo zvýšená hladina ferritinu (tabulka 1). Při podezření na koincidenci absolutního deficitu Fe a ACHN je velmi vhodné použít tzv. sTfR-ferritinový index: sTfR : log ferritin ($\mu\text{g/ml} : \mu\text{l}$) (5, 19). Jde o cenný ukazatel, jehož použití v diagnostice podává informaci o stupni deficitu železa v organizmu. Vysoká hodnota indexu svědčí pro výrazný deficit Fe v organizmu a může vypovídat o současném absolutním deficitu Fe u ACHN (tabulka 1). Je nutno zdůraznit, že hodnota tzv. cut-off – rozlišovací hranice mezi nízkou a vyso-

kou hodnotou – může být pro různé laboratoře odlišná v závislosti na použitých metodikách vyšetření.

Jiné diagnostické možnosti

Poměrně spolehlivým ukazatelem zásob železa v organizmu je vyšetření kostní dřene: Pearlova reakce ke stanovení barvitelného Fe, počet sideroblastů a siderofágů. U dětí indikujeme toto vyšetření pouze výjimečně při diagnostických nejasnostech.

Absorpční test se železem dle Crosbyho (29) slouží k odlišení ACHN a SA, je založený na zhodnocení vzestupu hladiny Fe v séru ve tříhodinovém odstupu po perorálním podání 20 mg prvkového železa. Pokud je hladina Fe v séru nižší než 80 $\mu\text{g/dl}$, je pravděpodobnější diagnóza ACHN.

Diferenciální diagnóza

Je mnohdy složitá. Je potřeba odlišit anémii z nedostatku železa, hemoglobinopatie a sideroblastickou anémii. Je rovněž nutné odlišit klasickou ACHN a ACHN s absolutním deficitem Fe v organizmu (například u NSZ). Nálezy typické pro jednotlivé druhy anémií jsou uvedeny v tabulce 2.

Léčba

Prvním důležitým krokem je snaha o stabilizaci základního onemocnění. Cílená léčba základního onemocnění může sama o sobě vést k částečné nebo plné úpravě anémie. Zvýšení hladiny hemoglobinu bylo popsáno například u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni protilátkami proti TNF. Pokud není úspěšná nebo možná léčba základního onemocnění, je možno použít některý z následujících léčebných postupů:

1. aplikace transfuze
2. podávání preparátů Fe
3. podávání erytropoetinu a proteinů stimulujících erytropoezu.

Při léčbě anémie chronických chorob se velmi diskutuje o tom, jaké hladiny Hb a htk má být dosaženo. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin bylo prokázáno, že zvýšení hladiny Hb na zcela normální hodnoty vedlo ke zvýšení aktivity zánětlivého procesu. Většina autorů se v dnešní době shoduje v názoru, že není nutná plná normalizace parametrů krevního obrazu, ale úprava anémie s cílem zvýšení Hb na hodnoty kolem 130 g/l a htk 0,30–0,34 (12, 17). Při podávání erytropoetinu u pacientů s nádorovým onemocněním se doporučuje udržování hladiny Hb v rozmezí 110–120 g/l.

Transfuze

Transfuze je indikována v případech těžké a klinicky závažné anémie jako rychlá a účinná terapeutická intervence, a to hlavně v případech, kdy je základní

Tabulka 2. Diferenciální diagnóza ACHN

Vyšetřovaný parametr	ACHN	IDA	Sideroblastická anémie	Talasemie
MCV	normální nebo snížený	snížený	normální nebo snížený	snížený
Hb v retikulocytech	normální nebo snížený	snížený	normální	normální nebo snížený
Fe v séru	snížené	snížené	zvýšené	normální nebo zvýšené
CVK	snížená nebo normální	zvýšená	normální nebo snížená	normální nebo snížená
Saturace transferinu	snížená nebo normální	výrazně snížená	zvýšená	normální nebo zvýšená
ferritin	normální nebo zvýšený	snížený	zvýšený	zvýšený
sTfR	normální nebo snížený	zvýšený	normální nebo snížený	zvýšený
hladiny cytokinů	zvýšené	normální	normální	normální
siderofágy v kostní dřeni	normální nebo zvýšené	výrazně snížené	zvýšené	normální nebo zvýšené

onemocnění doprovázeno krevními ztrátami (ulcerózní kolitida aj.). Opakované transfuze mohou však znamenat riziko přetížení železem nebo senzibilizaci v HLA systému, což může být nežádoucí u plánované transplantace. Dlouhodobé podávání transfuzí jako řešení chronické anémie proto není doporučováno.

Podávání železa

Podávání Fe u ACHN je široce diskutovanou a kontroverzní otázkou. Fe podávané perorálně je při zánětu omezeně vstřebáváno (obrázek 1 a 2), a od perorálního podávání preparátů Fe tedy nelze očekávat podstatnou úpravu anémie. Navíc jsou perorální preparáty Fe obvykle u řady pacientů s chronickým onemocněním špatně snášeny a jsou možné lékové interakce.

V poslední době je proto doporučováno podávání Fe intravenózní cestou. Intravenózní aplikace Fe u pacientů s ACHN nemá však tak zřetelný a jasný efekt jako u pacientů se sideropenickou anémií.

Intravenózní aplikaci Fe je nutno indikovat velmi uvážlivě. Může být provázena závažnou alergickou reakcí (3). Při chronické aktivaci imunitního systému může intravenózní aplikace železa vést ke zvýšení aktivity zánětlivého procesu, zvýšení oxidativního stresu s tvorbou volných kyslíkových radikálů a poškození tkáně (4, 7, 14). Indikace intravenózní aplikace Fe proto musí být řádně zdůvodněna, vymezena určitými laboratorními ukazateli a pečlivě monitorována. U onemocnění ledvin, kde je intravenózní aplikace Fe doporučena jako součást základního léčebného postupu při podávání erythropoetinu, se například nedoporučuje podávat Fe při hladině ferritinu vyšší než 100 ng/l a saturaci transferinu nad 20%. Ve studii zkoumající predikci rizika bakterémie u pacientů na hemodialýze, kterým bylo podáváno parenterální železo, bylo u pacientů se saturací transferinu nad 20% a hladinou ferritinu nad 100 ng/l zjištěno signifikantně

vyšší riziko rozvoje bakterémie (30). Vysvětlením dle autorů práce může být fakt, že železo může mít inhibiční efekt na funkci buněčné imunity s poruchou efektorové cesty indukované IFN- γ (24). U pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) bylo popsáno po podání železa akutní vzplanutí artritidy.

I přes uvedená rizika prokazují studie u dospělých pacientů z posledních let, že při správně zvoleném dávkování je podávání parenterálního Fe přínosné a zlepšuje anémii. Podávané železo může inhibovat TNF- α a může mít i příznivý efekt na aktivitu onemocnění u JIA a chorob ledvin. Intravenózní podávání Fe je některými autory doporučováno při podávání erythropoetinu, kdy současná aplikace může urychlit odpověď na léčbu. Intravenózní aplikace železa má dále opodstatnění u pacientů s ACHN, u kterých v důsledku dlouhodobých krevních ztrát z gastrointestinálního traktu (11, 16) dochází k rozvoji absolutního deficitu Fe. Jeho úprava může vést ke zlepšení anémie.

Přístup k intravenóznímu podávání Fe u dětí s ACHN zatím není jednotný. S výjimkou chronického selhání ledvin není dosud u ostatních skupin onemocnění jasně stanovena dávka, typ použitého preparátu a schéma monitorování léčby. Intravenózní podávání železa v případě anémie u onkologicky nemocných dětí zatím není běžně doporučováno.

Podávání erythropoetinu a proteinů stimulujících erytropoézu

V posledních dvou letech se objevují na trhu vedle klasického erythropoetinu proteiny stimulující erytropoézu (darbepoetin alfa, rekombinantní lidský erythropoetin aj.). Liší se afinitou k EPOR a poločasem rozpadu v séru, dovolují proto alternativní dávkování a různá dávkovací schémata (2, 10). Tyto preparáty se dnes běžně užívají při léčbě ACHN u dialyzovaných pacientů včetně dětí (17), jejich použití se však rozšiřuje i na jiné skupiny chronických onemocnění

doprovázených anémií, jako např. JIA (25), NSZ (11) a maligní onemocnění. Erythropoetin snižuje hladinu některých cytokinů (TNF- α), čímž působí protizánětlivě, a může tak mít příznivý vliv na aktivitu onemocnění (13, 35). Stimuluje vychytávání železa a biosyntézu hemu v erytroidních buňkách. Podání erythropoetinu může mít i nežádoucí účinky: tvorbu protilátek proti erythropoetinu, indukci neovaskularizace v důsledku mobilizace endoteliálních progenitorových buněk a stimulaci proliferace některých typů nádorových buněk exprimujících EPOR (37). Rozhodnutí o podání závisí na typu a stadiu vyvolávající choroby a na hladině endogenního erythropoetinu. Při podávání těchto proteinů je doporučeno zvážit současnou intravenózní podávání Fe, které může akcelarovat nebo zvýšit odpověď na EPO. Pro jednoznačnou indikaci podání EPO u dětí však, s výjimkou selhání ledvin, zatím není dostatek kontrolovaných klinických studií.

Podávání dalších přípravků, jako je vitamin C, vitamin E, androgeny, karnitin, pentoxyphylin a statiny, není u ACHN indikováno pro nepřijatelné riziko vedlejších účinků.

Závěr

Anémie chronických chorob je onemocnění se složitou multifaktoriální etiologií. Nové poznatky o příčinách redistribuce Fe v organismu, poruše proliferace erytroidních buněk a sníženého efektu erythropoetinu vedly k vývoji nových terapeutických přístupů, jako je intravenózní aplikace železa a podávání EPO a příbuzných proteinů. K definitivnímu zhodnocení efektu podávání EPO a intravenózní aplikace železa u dětí jsou však nezbytné další prospektivní randomizované studie.

Zkoumají se účinky chelátorů železa, které mohou stimulovat produkci endogenního erythropoetinu, antagonistů hepcidinu, které mohou ovlivnit retenci Fe v makrofázích, a hormonů a některých cytokinů, které mohou efektivně stimulovat erytropoézu při zánětu.

Správná léčba ACHN může vést k výraznému zlepšení kvality života chronicky nemocných dětí. I přes nové důležité poznatky v této oblasti však dosud zůstává v otázce diagnostiky a léčby otevřená celá řada otázek. Primární diagnostika ACHN je částečně v rukou praktického lékaře, který může jejím odhazením upozornit i na skryté chronické onemocnění. Správné zařazení anémie a racionální léčba však vyžaduje spoluúčast dětských hematologů ve spolupráci se specialisty příslušných odborností.

doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.
Dětská klinika LF a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: dagmar.pospisilova@fnol.cz