

©Borgis

*Teresa Jackowska^{1,2}, Joanna Wójtowicz²

Niedokrwistość chorób przewlekłych**

Anemia of chronic diseases

¹Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Kierownik Kliniki: dr hab. med. Teresa Jackowska, prof. nadzw. CMKP

²Kliniczny Oddział Pediatriczny, Szpital Bielański im. ks. J. Popiełuszki, Warszawa

Ordynator Oddziału: dr hab. med. Teresa Jackowska, prof. nadzw. CMKP

Słowa kluczowe

stan zapalny, żelazo, hepcydyna

Key words

inflammation, iron, hepcidin

Adres/address:

*Teresa Jackowska

Klinika Pediatrii CMKP

ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa

tel. +48 (22) 864-11-67

tjackowska@cmkp.edu.pl

Streszczenie

Niedokrwistość chorób przewlekłych jest drugą co do częstości rozpoznawaną anemią, po niedokrwistości z niedoboru żelaza. Anemia jest częstym stanem u pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem przewlekłego zakażenia, nowotworu, choroby autoimmunologicznej czy niewydolności nerek. Prawidłowe leczenie tego typu niedokrwistości ma istotny wpływ na przeżycie i jakość życia pacjentów. Diagnoza niedokrwistości chorób przewlekłych jest trudna i opiera się na jednoczesowej analizie parametrów morfologii krwi i wskaźników biochemicznych. Nadal poszukiwane są kolejne parametry, które mogłyby ułatwić postawienie pewnej diagnozy. Powodem występowania niedokrwistości chorób przewlekłych jest stan zapalny, który wywołuje szereg efektów wpływających na zmniejszone krwiotworzenie. Dotychczas udokumentowano, że w trakcie zapalenia dochodzi do zmniejszonej dostępności żelaza do budowy hemu, osłabionej syntezy erytropoetyny, obniżonej wrażliwości prekursorów erytrocytów na erytropoetynę oraz skrócenia czasu przeżycia erytrocytów. W ostatnich latach opisano działanie hepcydyny – kluczowego białka scalającego gospodarkę żelazem, którego zwiększone stężenie w stanach zapalnych wywołuje powyższe efekty. Trwają prace eksperymentalne nad wykorzystaniem poznanych mechanizmów molekularnych w leczeniu niedokrwistości chorób przewlekłych.

Summary

Anemia of chronic disease is the second most common diagnosed anemia, just after iron deficiency anemia. Anemia of chronic diseases frequently occurs in patients with chronic inflammation, neoplasia, autoimmune diseases or renal failure. A proper diagnosis and treatment is crucial for the patients' survival and quality of life. Diagnosis is based on simultaneous analysis of several parameters of blood morphology and biochemical markers. The anemia of chronic disease is caused by inflammation, which leads to the decrease in iron stores for heme synthesis, the decrease in erythropoietin synthesis, a decrease in the erythrocyte precursor response to erythropoietin, and causes a shorter erythrocyte lifespan. It has been recently shown that hepcidin – a key protein that controls iron metabolism by inhibiting its absorption from diet and release from reticular-endothelial system, is induced in inflammation. It plays therefore a vital role in the pathogenesis of the anemia of chronic diseases. Experimental research is now aimed at employing the described molecular mechanisms in order to find a treatment for the anemia of chronic diseases.

WSTĘP

Niedokrwistość chorób przewlekłych, inaczej nazywana niedokrwistością wtórną (ang. *anemia of chronic disease* – ACD, *anaemia of inflammation*, *secondary anemia*) to drugi co do częstości rodzaj anemii rozpoznawany na świecie, po niedokrwistości z niedoboru żelaza (1). Jest to też najczęstszy

typ niedokrwistości rozpoznawany u pacjentów hospitalizowanych (2), który stanowi niezależny czynnik zachorowalności, śmiertelności i pogorszenia jakości życia pacjentów (3, 4). Występuje u osób z przewlekłymi zakażeniami, nowotworami, chorobami autoimmunologicznymi oraz przewlekłą niewydolnością nerek.

**Praca wykonana w ramach grantu CMKP 501-1-20-19-14.

Niedokrwistość chorób przewlekłych u dzieci i osób dorosłych

Niedokrwistość chorób przewlekłych może towarzyszyć różnorodnym stanom chorobowym związanym z przewlekłym zapaleniem. Opisuje się niedokrwistość towarzyszącą zakażeniom wirusowym, zwłaszcza HIV (5), bakteryjnym (m.in. gruźlicy) (6), grzybiczym i pasożytniczym (7), w których odsetek chorych z niedokrwistością może wahać się od kilku do kilkudziesięciu procent (1). U dzieci nawet ostry stan zapalny towarzyszący chorobom zakaźnym prowadzi do niedokrwistości (8). Niedokrwistość chorób przewlekłych występuje w innych przewlekłych stanach, jak nowotwory, zwłaszcza guzy lite, przerzuty (9) i nowotwory krwi (w około 77% przypadków) (1), choroby autoimmunologiczne (10), w procesie przewlekłego odrzucania narządów po przeszczepach (11) (w około 70%) (1) oraz w przewlekłej niewydolności nerek (12, 13). Stopień niedokrwistości zależy od wyjściowej przyczyny i nasila się z wiekiem chorych (2).

Etiopatogeneza

Znane są cztery podstawowe mechanizmy, które skutkują klinicznym występowaniem niedokrwistości chorób przewlekłych (1). Są to:

- 1) zmniejszenie dostępności żelaza do budowy hemu,
- 2) osłabiona synteza erytropoetyny,
- 3) obniżona wrażliwość prekursorów erytrocytów na erytropoetynę,
- 4) skrócony czas przeżycia erytrocytów.

Wszystkie z nich wywołane są stanem zapalnym oraz zaburzeniem gospodarki żelazem spowodowanym zapaleniem.

Negatywny efekt, jaki wywołuje stan zapalny na pulę żelaza dostępnego dla krwiotworzenia, był znany klinicznie. W ostatnich 10 latach, kiedy zaawansowano badania podstawowe dotyczące hepcydyny, możliwe było wyjaśnienie patofizjologiczne tego zjawiska.

Hepcydyna – białko produkowane przez hepatocyty – jest głównym regulatorem stężenia żelaza (14). Hepcydyna łącząc się z ferroportyną (transporterem żelaza z wnętrza komórek) i doprowadzając ją do degradacji, hamuje wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego oraz komórek układu siateczkowo-nabłonkowego (15).

W stanach zapalnych stężenie hepcydyny jest zwiększone (16-18). Stymulacja ekspresji genu dla hepcydyny jest wywoływana przez cytokiny prozapalne, głównie interleukinę 6 (IL-6) (19). Wynikiem takiego działania stanu zapalnego jest zmniejszenie dostępności żelaza do budowy hemu poprzez zahamowanie wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego oraz zahamowanie uwalniania jego zapasów.

Negatywny wpływ stanu zapalnego na stężenie erytropoetyny także jest już udokumentowany wynikami badań podstawowych. Cytokiny prozapalne, takie jak interferon gamma ($IFN\gamma$), interleukiny 1, 6, 10 (IL-1, IL-6, IL-10) oraz czynnik nekrozy nowotworów α (TNF α) produkowane w nadmiernych ilościach wpływają ne-

gatywnie na ekspresję erytropoetyny (20, 21), co doprowadza do braku reakcji krwiotworzenia w szpiku na niedotlenienie. Ponadto krążące cytokiny uniewrażliwiają receptory obecne na progenitorach erytrocytów na erytropoetynę oraz wywołują u nich apoptozę (1). Wszystkie opisane mechanizmy molekularne, występując jednocześnie, potęgują niedokrwistość obserwowaną w przebiegu przewlekłych zapaleń.

Diagnostyka

Rozpoznanie niedokrwistości chorób przewlekłych wymaga wykluczenia innych przyczyn niedokrwistości u danego pacjenta, tj. niedokrwistości z niedoboru żelaza, makrocytarnej, hemolitycznej. Należy jednak pamiętać, że różne przyczyny niedokrwistości mogą ze sobą współistnieć.

W typowym przypadku niedokrwistość chorób przewlekłych objawia się łagodnym lub średnio ciężkim obniżeniem stężenia hemoglobiny, z niskim odsetkiem retikulocytów. Najczęściej stwierdza się niedokrwistość normocytarną i normochromiczną, chociaż przy dłuższym procesie chorobowym wartości średniej objętości krwinki czerwonej (MCV) i średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH) mogą się obniżyć.

Do rozpoznania i właściwego leczenia niedokrwistości chorób przewlekłych niezbędna jest ocena gospodarki żelazem. Prawidłowa jednoczasowa analiza parametrów, takich jak stężenie żelaza, saturacja transferyny i stężenie ferrytyny nie pozwalają na pewne różnicowanie niedokrwistości z niedoboru żelaza od tej przebiegającej w wyniku chorób przewlekłych (tab. 1). W obu przypadkach stężenie żelaza w surowicy oraz saturacja transferyny są niskie. Niskie stężenie ferrytyny mogłoby pozwolić jednoznacznie zdiagnozować niedobór żelaza, ale należy pamiętać, że jest to białko ostrej fazy i w niedokrwistościach towarzyszących stanowi zapalnemu będzie wzrastało (22).

Tabela 1. Porównanie parametrów morfologii krwi i wskaźników gospodarki żelazem w niedokrwistości chorób przewlekłych oraz niedokrwistości z niedoboru żelaza (1, 2).

Oceniane parametry	Niedokrwistość chorób przewlekłych	Niedokrwistość z niedoboru żelaza
Stężenie hemoglobiny	najczęściej > 8 g/dl	może być < 8 g/dl
MCV/MCH	w normie lub nieco obniżony	obniżony
Stężenie żelaza	obniżone	obniżone
Saturacja transferyny	obniżona	obniżona
Stężenie ferrytyny	w normie lub podwyższone	obniżone
Stężenie rozpuszczalnego receptora dla transferyny (sTfR)	w normie	podwyższone
Stężenie hepcydyny	podwyższone	obniżone
Zawartość hemoglobiny w retikulocytach (CHr)	w normie lub obniżone	obniżone

MCV – średnia objętość krwinki czerwonej, MCH – średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej

Poszukiwane są kolejne badania, które mogłyby pomóc w diagnostyce różnicowej niedokrwistości. W ocenie zapasów żelaza mogą służyć oznaczenia stężenia rozpuszczalnego receptora dla transferyny (sTfR) i obliczenie sTfR/log ferrytyny oraz analiza stężenia hemoglobiny w retikulocytach (CHR). Jednakże nie są one powszechnie stosowane, chociaż CHR jest dostępny w niektórych analizatorach (23).

Leczenie niedokrwistości chorób przewlekłych

W wybranych przypadkach często wystarczające jest leczenie choroby podstawowej, aby zapobiec wystąpieniu niedokrwistości chorób przewlekłych. Dotyczy to takich stanów jak zakażenie HIV lub reumatoidalne zapalenie stawów (23). W innych przypadkach, zwłaszcza w chorobach stopniowo postępujących, jak np. przewlekła niewydolność nerek i choroba nowotworowa, leczenie niedokrwistości musi być niezbędnym elementem leczenia choroby podstawowej (24).

Zgodnie z rozpoznanymi mechanizmami patofizjologicznymi obecnymi w chorobach przewlekłych (opisanymi powyżej), w leczeniu niedokrwistości stosuje się najczęściej czynniki stymulujące erytropoezę (ang. *erythropoiesis stimulating agents* – ESA) oraz substytucję że-

łaza dożylnie (2, 25, 26). Wciąż poszukiwane są nowe schematy leczenia i oznaczenia nowych wskaźników biochemicznych (np. stężenia IL-6) w celu modyfikacji przebiegu leczenia i poprawy jego efektów (27, 28).

Perspektywy zapobiegania i leczenia niedokrwistości chorób przewlekłych

Trwają prace eksperymentalne nad wykorzystaniem wiedzy na temat działania hepcydyny u pacjentów z niedokrwistością chorób przewlekłych (29-31). W tym przypadku potrzebne są czynniki hamujące działanie hepcydyny. Blokowanie tego białka pomogłoby zwiększyć wchłanianie i uwalnianie żelaza potrzebnego do produkcji hemu. Dotychczas w leczeniu skutków stanów zapalnych doświadczalnie stosowano z sukcesem przeciwciąło antyhepcydynowe w niedokrwistości chorób przewlekłych u myszy (32). U ludzi wykorzystywano np. hemodializę w celu pozbycia się nadmiaru hepcydyny, uzyskując satysfakcjonujące wyniki (33). Wykorzystywano także działanie przeciwzapalne przeciwciął skierowanych przeciwko receptorowi dla interleukiny 6 (IL-6) (tocilizumab) w niedokrwistości w wyniku przewlekłego zapalenia stawów u małp (34). W ostatnim czasie potwierdzono ich pozytywny wpływ na stężenie hemoglobiny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (35).

PIŚMIENNICTWO

- Weiss G, Goodnough LT: Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 1011-1023.
- Davis SL, Littlewood TJ: The investigation and treatment of secondary anaemia. *Blood Rev* 2012; 26(2): 65-71.
- Barba R, de Casasola GG, Marco J et al.: Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(4): 617-622.
- Pilgrim T, Vetterli F, Kalesan B et al.: The impact of anemia on long-term clinical outcome in patients undergoing revascularization with the unrestricted use of drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5(2): 202-210.
- Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY et al.: Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998; 91(1): 301-308.
- van Eijk LT, Kroot JJ, Tromp M et al.: Inflammation-induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study. *Crit Care* 2011; 15(1): R9.
- de Mast Q, Syafruddin D, Keijmel S et al.: Increased serum hepcidin and alterations in blood iron parameters associated with asymptomatic *P. falciparum* and *P. vivax* malaria. *Haematologica* 2010; 95(7): 1068-1074.
- Jansson LT, Kling S, Dallman PR: Anemia in children with acute infections seen in a primary care pediatric outpatient clinic. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5(4): 424-427.
- Dunn A, Carter J, Carter H: Anemia at the end of life: prevalence, significance, and causes in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(6): 1132-1139.
- Wilson A, Reyes E, Ofman J: Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (suppl. 7A): 44S-49S.
- Muller HM, Horina JH, Kniepeiss D et al.: Characteristics and clinical relevance of chronic anemia in adult heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2001; 15(5): 343-348.
- Stauffer ME, Fan T: Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One* 2014; 9(1): e84943.
- Stenvinkel P: The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl. 7): 36-40.
- Ganz T: Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2012; 117(17): 4425-4433.
- Bergamaschi G, Villani L: Serum hepcidin: a novel diagnostic tool in disorders of iron metabolism. *Haematologica* 2009; 94(12): 1631-1633.
- Malyszko J, Mysliwiec M: Hepcidin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30(1): 15-30.
- Kemna E, Pickkers P, Nemeth E et al.: Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005; 106(5): 1864-1866.
- Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A et al.: Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(12): 1101-1106.
- Sheikh N, Dudas J, Ramadori G: Changes of gene expression of iron regulatory proteins during turpentine oil-induced acute-phase response in the rat. *Lab Invest* 2007; 87(7): 713-725.
- Jelkmann W: Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18(8): 555-559.
- Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA: Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992; 79(8): 1987-1994.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T: Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116(23): 4754-4761.
- Cullis JO: Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol* 2011; 154(3): 289-300.
- Jander A, Wierciński R, Bałasz-Chmielewska I et al.: Anaemia treatment in chronically dialysed children: a multicentre nationwide observational study. *Scand J Urol Nephrol* 2012; 46(5): 375-380.
- Joshi AD, Holdford DA, Brophy DF et al.: Utilization Patterns of IV Iron and Erythropoiesis Stimulating Agents in Anemic Chronic Kidney Disease Patients: A Multihospital Study. *Anemia* 2012; 2012: Article ID 248430.
- Silverberg DS, Mor R, Weu MT et al.: Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 24.
- Won HS, Kim HG, Yun YS et al.: IL-6 is an independent risk factor for resistance to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients without iron deficiency. *Hemodial Int* 2012; 16(1): 31-37.
- Albaramki J, Hodson EM, Craig JC et al.: Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD007857.
- Sun CC, Vaja V, Babitt JL et al.: Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol* 2012; 87(4): 392-400.

30. Macdougall IC: New anemia therapies: translating novel strategies from bench to bedside. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(3): 444-451.
31. Theurl M, Nairz M, Schroll A et al.: Heparin as a predictive factor and therapeutic target in erythropoiesis-stimulating agent treatment for anemia of chronic disease in rats. *Haematologica* 2014; 99(9): 1516-1524.
32. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL et al.: Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010; 115(17): 3616-3624.
33. Zaritsky J, Young B, Gales B et al.: Reduction of serum hepcidin by hemodialysis in pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(6): 1010-1014.
34. Hashizume M, Uchiyama Y, Horai N et al.: Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6-induced hepcidin production. *Rheumatol Int* 2010; 30(7): 917-923.
35. Hashimoto M, Fujii T, Hamaguchi M et al.: Increase of hemoglobin levels by anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2014; 9(5): e98202.

otrzymano/received: 11.09.2014
zaakceptowano/accepted: 08.10.2014