

Projekt sponzorován z fondů FRVŠ
2334/2010 – G3

Anémie u chronických onemocnění

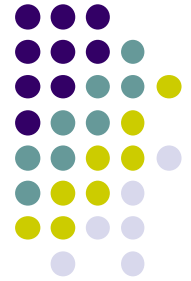
**Dagmar Pospíšilová
Barbora Ludíková**

**Dětská klinika – Fakultní nemocnice Olomouc
Lékařská fakulta – Univerzita Palackého v Olomouci**

Copyright LF UPOL



Terminologie



Anémie chronických chorob (ACD)

- ❑ 2. nejčastěji se vyskytující skupina anémií
- ❑ Doprovází:
 - ❑ akutní i chronické infekce (bakterie, viry, plísňě)
 - ❑ chronická zánětlivá onemocnění (IBD)
 - ❑ systémová onemocnění pojiva (JIA, SLE aj.)
 - ❑ maligní onemocnění

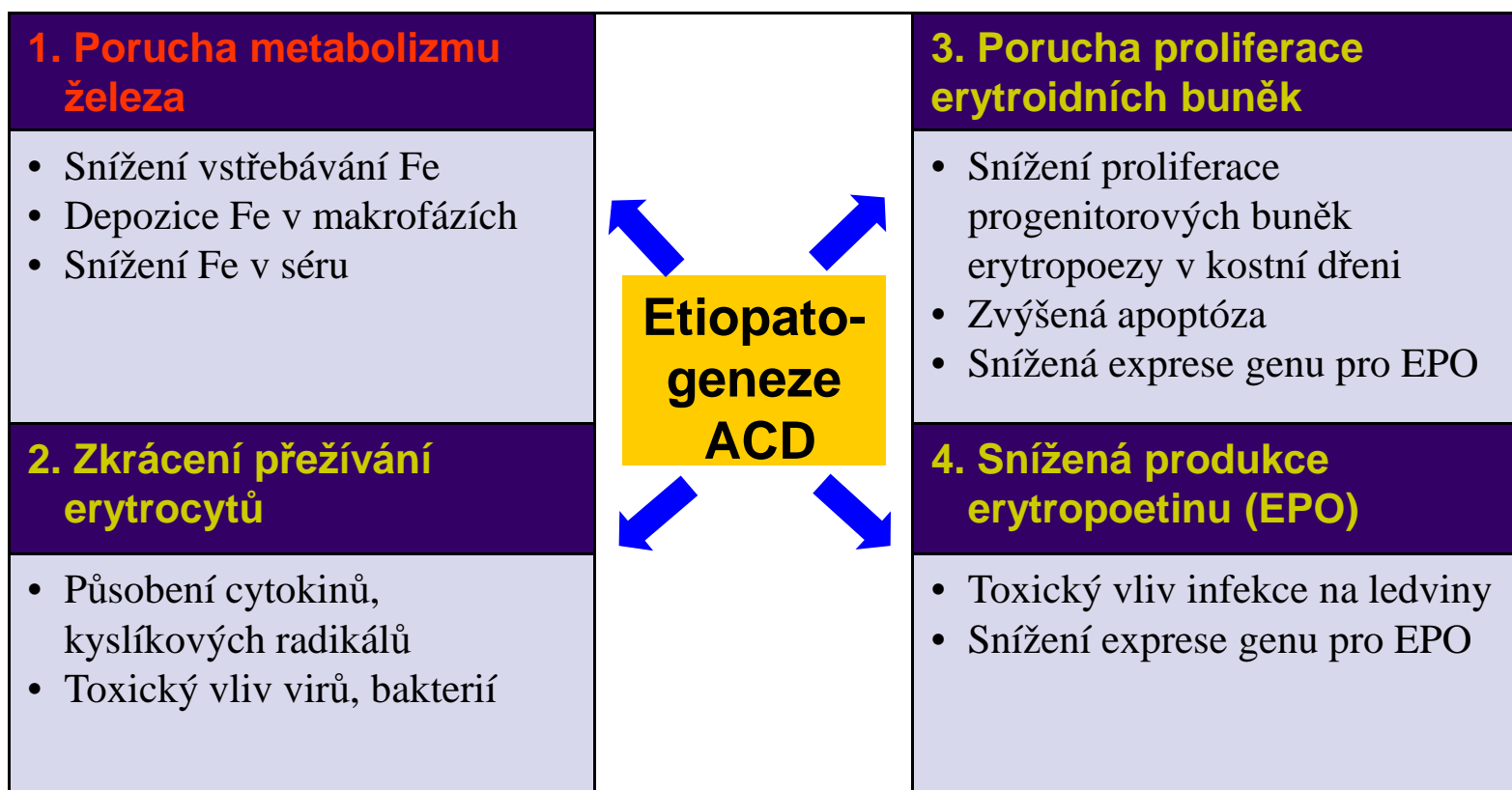
Charakteristika anémie



Imunologicky podmíněná: hlavní roli hrají cytokiny a buňky RES

- ❑ většinou anémie středního stupně
- ❑ 70% normochromní normocytární, 30% hypochromní, vzácně mikrocytární
- ❑ může významně přispět ke snížení kvality života postižených dětí

Patogeneze





Patofyziologie

☐ **porucha homeostázy Fe**

- zvýšené vychytávání a zadržování Fe v RES (DMT1, feroportin, hepcidin, laktoferin)
- porucha vstřebávání Fe z duodena vlivem zvýšené syntézy hepcidinu

☐ **zkrácené přežívání erytrocytů** (toxiny, IL-1, INF- γ)

☐ **porucha proliferace erytroidních buněk**

- inhibiční efekt cytokinů (IFN- α , β , γ , TNF- α , IL-1)
- toxický efekt cytokinů – apoptóza progenitorů Ery v KD

☐ **neadekvátní tvorba erytropoetinu**

- IL-1 a TNF α inhibují expresi EPO in vitro



1. Porucha metabolismu Fe

- ❑ **aktivace Ma-Mo systému** - nadprodukce intracelulárního apoferitinu - železo z transferinu proudí do buněk (**DMT1**)
- ❑ **Fe se hromadí intracelulárně**, vázne jeho uvolňování z buněk (enterocytů, makrofágů) do plazmy (**hepcidin, ferroportin**)
- ❑ **aktivované makrofágy** - nadprodukce laktoferinu - **kompetice s transferinem o železo**: laktoferin má vyšší afinitu, ale nemá receptor na erytroidních progenitorech - komplex vychytán MMS jater a sleziny (nízká saturace transferinu má bakteriostatický efekt)
- ❑ **snížení exprese receptorů pro transferin**

Železo a makrofágy



- ❑ fagocytóza stárnoucích erytrocytů
- ❑ štěpení hemu od globinu
- ❑ katabolismus hemu cestou hem-oxygenázy 1
- ❑ transport uvolněného Fe zpět do oběhu podle potřeb erythropoezy **feroportinem 1**



Funkce feroportinu 1

- ❑ exportuje Fe z enterocytů a makrofágů
- ❑ blokáda funkce: zvýšení intracelulárního feritinu v makrofázích a buňkách střevní sliznice
- ❑ mutace jsou příčinou hemochromatózy typu 4
- ❑ pro pacienty s mutací je typické výrazné přetížení Fe v makrofázích

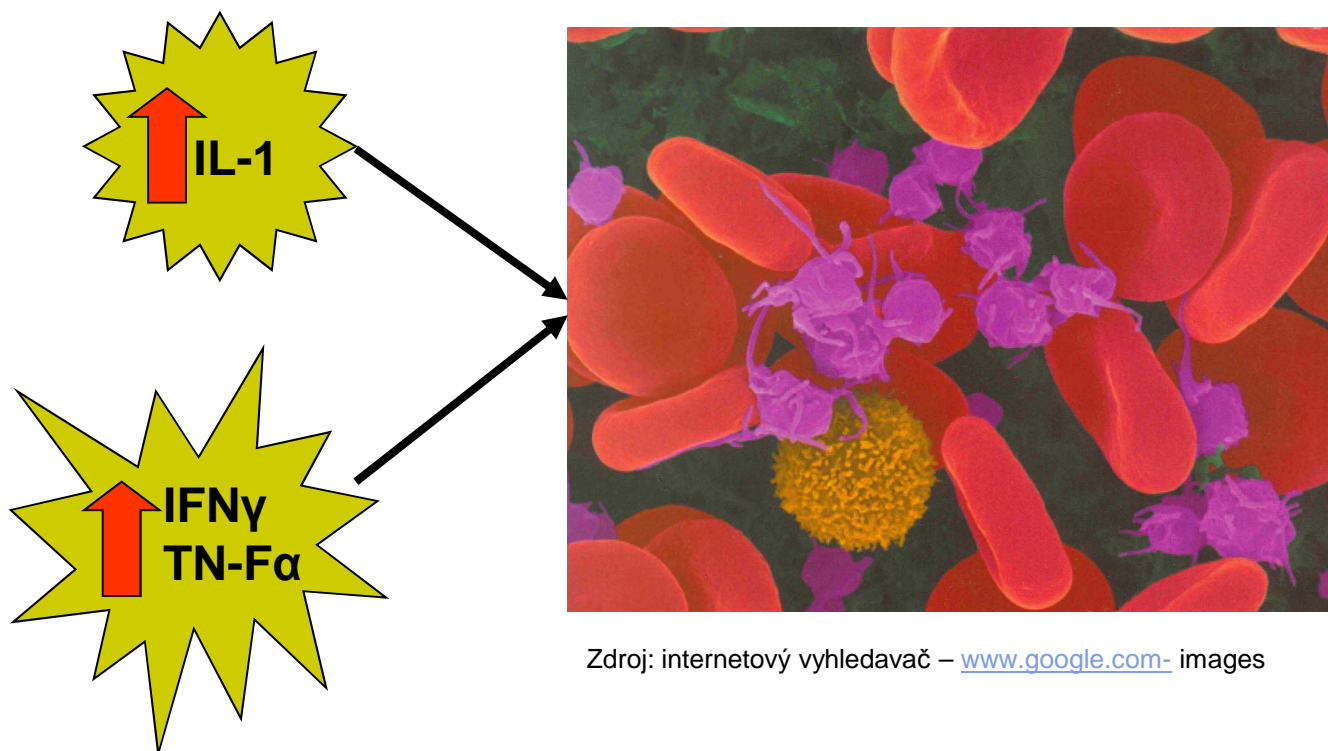
Role hepcidinu v metabolismu Fe



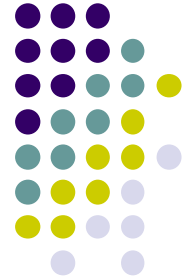
- ❑ jeden z klíčových proteinů v metabolismu železa
- ❑ peptid tvořený 25 aminokyselinami, protein akutní fáze
- ❑ hlavním negativní regulátor absorpce Fe v tenkém střevě (blokáda exprese feroportinu 1)
- ❑ negativně ovlivňuje uvolnění Fe z makrofágů (blokáda exprese feroportinu 1)
- ❑ syntéza stimulována při zánětu (až 100x) a přetížení železem, snížena při anémii
- ❑ mutace genu pro hepcidin jsou příčinou některých typů hemochromatózy



2. Zkrácené přežívání erytrocytů



Zdroj: internetový vyhledavač – www.google.com- images



Diagnostika ACD

Laboratorní nálezy



- ☐ Hb nad 90 (70-110) g/l
- ☐ normochromní nebo lehce hypochromní erytrocyty (MCV 77-82 fl), normální nebo zvýšená RDW
- ☐ retikulocyty normální, ale RI pod 2

- ☐ snížená hladina železa v séru
- ☐ normální nebo snížená vazebná kapacita
- ☐ normální nebo zvýšená hladina feritinu v séru
- ☐ sérový transferinový receptor normální nebo snížený

Hodnocení metabolismu Fe I



● Hematologické ukazatele

- ☐ mikrocytóza a hypochromázie erytrocytů
- ☐ procento hypochromních erytrocytů (HYPO %)
- ☐ obsah Hb v retikulocytech (CHr)
- ☐ RDW

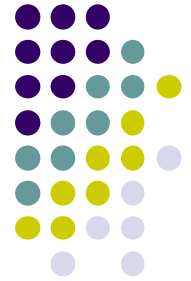
Hodnocení metabolismu Fe II



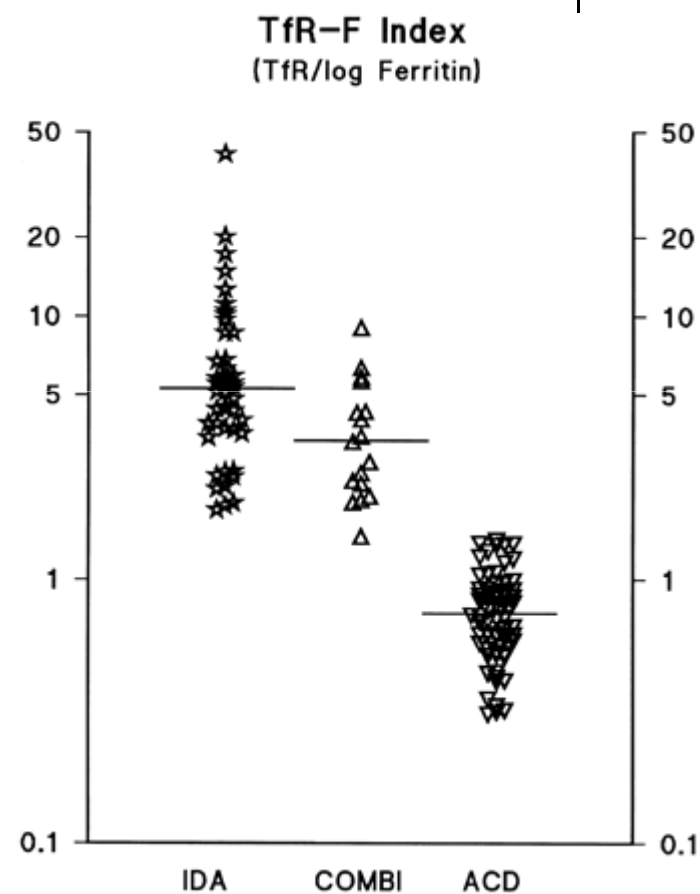
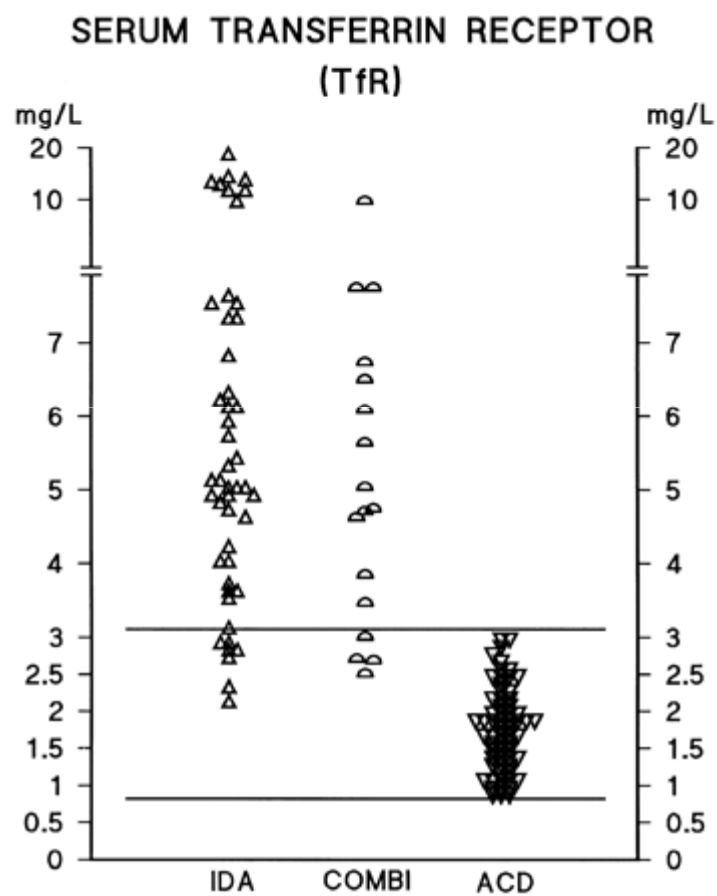
● Biochemické ukazatele:

- ❑ Fe, transferin, saturace transferinu, ferritin
- ❑ solubilní transferinový receptor (sTfR)
- ❑ sTfR-ferritinový index:
 - sTfR : log ferritin ($\mu\text{g/ml}$: μl)

Solubilní transferinový receptor



- ☐ fragment membránového receptoru pro transferin
- ☐ elevace sTfR:
 - ☐ nedostatek Fe pro erytropoézu
 - ☐ hemolýza
 - ☐ deficit vit. B12
 - ☐ deficit kys. listové
- ☐ koncentrace klesá s věkem



Punnonen: Blood 1997

Hodnocení metabolismu Fe III



- **Jiné diagnostické možnosti:**
 - ❑ **Vyšetření kostní dřeně** (Perlsova reakce ke stanovení barvitelného Fe, sideroblasty, siderofágy) – u dětí indikujeme výjimečně
 - ❑ **Klinický pokus – suplementace Fe**

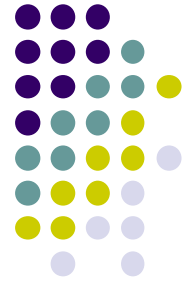


Diferenciální diagnóza ACD



Diferenciální diagnóza

Vyšetření v diferenciální diagnostice ACD a IDA			
Vyšetřovaný parametr	ACD	IDA	Kombinace ACD a IDA
Fe v retikulocytech	Snížené	Snížené (norm?)	Snížené
Fe v séru	Snížené	Snížené	Snížené
Transferin	Snížený nebo normální	Zvýšený	Snížený
Saturace transferinu	Snížená	Snížená	Snížená
Feritin	Normální nebo zvýšený	Snížený	Snížený nebo normální
sTfR	Normální	Zvýšený	Normální nebo zvýšený
Poměr sTfR/log feritinu	Nízký	Vysoký	Vysoký
Hladiny cytokinů	Zvýšené	Normální	Zvýšené



Terapie ACD



Terapie ACD

1. Léčit x neléčit?

2. Čím a jak léčit?

Terapie ACD



- ☐ **Transfúze**
- ☐ **Erytropoetin**
- ☐ **Preparáty železa**

Terapie ACD



Transfúze

- ☐ indikovány při těžké anémii v iniciační fázi onemocnění, případně při akutní exacerbaci zánětu
- ☐ obvykle podávány při poklesu Hb pdo 80 g/l

Terapie ACD



Erythropoetin

- ☐ doporučován u refrakterní anémie při hladině EPO neodpovídající stupni poklesu Hb
- ☐ klasický erythropoetin x Darbepoetin – malá molekula s vazbou na EPOR
- ☐ možné vedl. účinky: bolesti hlavy a končetin, trombotické komplikace
- ☐ možno kombinovat s parenterálně podávaným Fe

Terapie ACD



Preparáty železa

- ❑ limitující faktor: porucha vstřebávání Fe ze střeva!
- ❑ riziko: produkce toxických kyslíkových radikálů, zhoršení zánětu
- ❑ používané preparáty: dextran, glukonát, sacharát Fe

Nežádoucí účinky podávání Fe



- ❑ **riziko infekčních komplikací**
- ❑ **alterace imunitní odpovědi**
 - změna homeostázy Th-1 a Th-2 lymfocytů
 - porucha „cidní“ funkce makrofágů
 - tvorba toxických volných radikálů
- ❑ **riziko malignit**
- ❑ **anafylaxe při i.v. podání**
- ❑ **zhoršení artritidy**

Weiss: Eur J Clin Invest 2002

Anémie u nespecifických střevních zánětů



- ☐ chronický zánět
- ☐ dlouhodobé ztráty krve
- ☐ porucha vstřebávání: deficit železa, kys. listové
- ☐ hypoplazie erythropoezy

➤ **Terapie: v období remise Fe per os, při aktivitě intravenózně? EPO?**

Anémie při onemocnění ledvin – etiopatogeneze a léčba



- ❑ **snížená produkce EPO**
 - ❑ **zkrácené přežívání erytrocytů (uremické toxiny)**
 - ❑ **sideropenie (odběry, hemodialýza, krvácení)**
 - ❑ **deficit folátů a AMK (ztráty při dialýze)**
 - ❑ **proteinová malnutrice**
-
- **Terapie:** EPO 15-50 j/kg 3x t, (transfuze),
Acidum folicum, Fe i.v. dle stavu zásob

Terapie ACD u JIA



- ❑ nedostatečné vstřebávání Fe z GIT – vliv IL-6 na expresi hepcidinu

- ❑ suplementace Fe intravenózně?
 - dávkovací schéma?
 - preparát?
 - bezpečnost?



Terapie ACD u JIA

☐ Fe p.o. po dobu 8 týdnů (ferrosi sulfas 3mg/kg/den)

- u 14 dětí vzestup Hb < 10 g/l
- u 1 dítěte vzestup Hb o 12 g/l

☐ Fe i.v. následovně u 10 pacientů

- vzestup Hb z **80 g/l** ± 8 g/l na **115 g/l** ± 9 g/l

Cazzola: Blood 1996



Děkuji za pozornost