

Αναιμία χρόνιας νόσου

Μαρία Ξημέρη, Σταυρούλα Κυριακάκη, Χαράλαμπος Ποντίκογλου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η αναιμία της χρόνιας νόσου είναι η δεύτερη σε συχνότητα μορφή αναιμίας. Πρόκειται για ήπια νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία, που απαντάται σε πλήθος φλεγμονωδών, λοιμωδών και κακοηθών νοσημάτων, επηρεάζοντας δυσμενώς την πρόγνωση αυτών και επιτείνοντας τη νοσηρότητα των πασχόντων. Η διαταραχή στην ομοιόσταση του σιδήρου, στην παραγωγή της ερυθροποιητίνης και στην ανταπόκριση των ερυθροκυτταρικών προβαθμίδων στην τελευταία, καθώς επίσης και η ελαττωμένη επιβίωση των ερυθροκυττάρων, αποτελούν τους κυριότερους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια της αναιμίας χρόνιας νόσου. Η επιδίληξη είναι ο βασικότερος ρυθμιστής της ομοιόστασης του σιδήρου, ενώ πλήθος φλεγμονωδών κυτταροκινών έχουν μελετηθεί για το ρόλο τους στη ρύθμιση των διαφόρων σταδίων της ερυθροποίησης. Η διάγνωση της νόσου γίνεται με αποκλεισμό άλλων καταστάσεων που οδηγούν σε αναιμία, και η θεραπεία της στηρίζεται στην αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος, όπου αυτό είναι εφικτό. Η καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε πιο ειδικές θεραπείες στοχεύοντας στους μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται.

Haema 2013; 4(1): 23-30 Copyright EAE

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος αναιμία της χρόνιας νόσου (AXN) χρησιμοποιείται για να ορίσει την αναιμία που παρατηρείται σε χρόνια νοσήματα και φλεγμονώδεις καταστάσεις. Αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα μορφή αναιμίας μετά τη σιδηροπενική και τη συχνότερη μεταξύ ατόμων με χρόνια νοσήματα. Παρατηρείται σε πλήθος παθολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων (εμπύημα, πνευμονικό απόστημα, ενδοκαρδίτιδα, ενδοκοιλιακά αποστήματα, οστεομυελίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα, ηπατίτιδες), κακοήθων νοσημάτων (αιματολογικές κακοήθειες, συμπαγείς όγκοι), αυτοάνοσων νοσημάτων (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ), αγγειίτιδες, φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου), της χρόνιας νεφρικής νόσου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, του AIDS και του γήρατος¹.

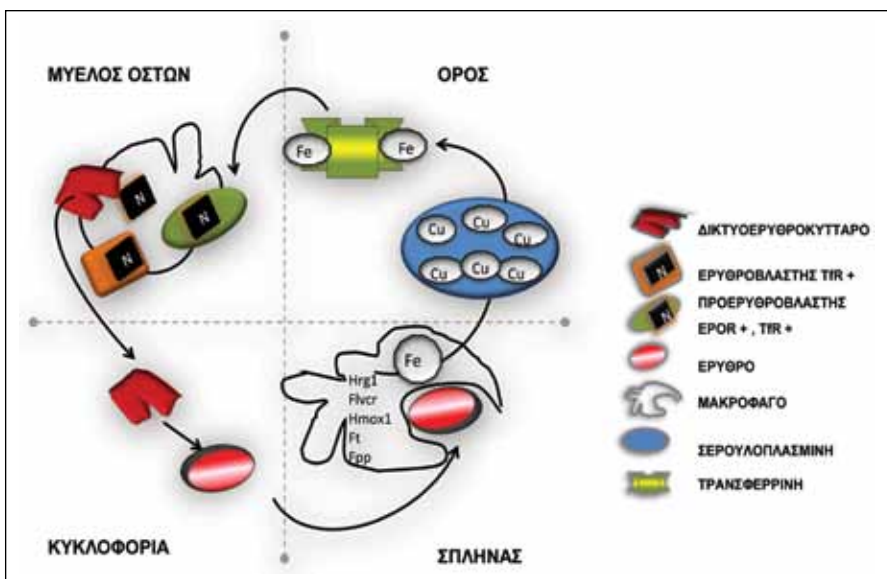
Πρόκειται τυπικά για ήπια, νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία, που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα σιδήρου ορού, ελαττωμένο κορεσμό τρανσφερρίνης και ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (TIBC), μειωμέ-

νο αριθμό σιδηροβλαστών στο μυελό των οστών και αυξημένο σίδηρο στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ)². Οι κυριότεροι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην AXN είναι η διαταραχή στη χρήση του διαθέσιμου σιδήρου για την ερυθροποίηση και η κατακράτηση αυτού στο ΔΕΣ, η διαταραχή στην παραγωγή ερυθροποιητίνης (EPO) και η ελαττωματική ανταπόκριση των ερυθρών σε αυτήν, καθώς επίσης και η μείωση της επιβίωσης των κυκλοφορούντων ερυθρών³. Στο κείμενο που ακολουθεί, θα περιγραφεί περιληπτικά, καταρχάς, η διαδικασία της φυσιολογικής ερυθροποίησης και ακολούθως θα αναλυθεί η παθοφυσιολογία της AXN. Τέλος θα ανασκοπηθεί η διάγνωση και η θεραπεία της AXN.

ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ

Η ερυθροποίηση ξεκινά στο μυελό των οστών, όπου οι πρόδρομες κυτταρικές μορφές της ερυθράς σειράς, οργανώνονται σε κυτταρικούς σχηματισμούς, τις ερυθροβλαστικές νησίδες⁴ (Εικόνα 1). Οι σχηματισμοί αυτοί αποτελούνται από ένα μακροφάγο, με κυτταροπλασματικές προσεκβολές, οι οποίες περιβάλλουν τους ερυθροβλάστες. Οι τελευταίοι διατάσσονται σε ομόκεντρους κύκλους γύρω από το μακροφάγο και ωριμάζουν προοδευτικά όσο απομακρύνονται από το κέντρο. Το κεντρικό μακροφάγο μίας νησίδας διαδραματίζει σημαντικό

Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Χαράλαμπος Ποντίκογλου, Λέκτορας Αιματολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης, Αιματολογική Κλινική ΠαΓΝΗ, Τ.Θ. 1352, Ηράκλειο, Κρήτη, Τηλ./Fax: 2810 392426, E-mail: c.pontikoglou@med.uoc.gr



Εικόνα 1. Οι ερυθροκυτταρικές προβαθμίδες ωριμάζουν στο μυελό των οστών σε επαφή με ένα κεντρικό μακροφάγο. Μόλις ολοκληρωθεί η παραγωγή της αιμοσφαιρίνης αποβάλλουν τον πυρήνα και εισέρχονται στην κυκλοφορία. Τα γερασμένα ερυθρά φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα των ιστών όπου ο Fe ανακυκλώνεται και επιστρέφει στα ερυθρά μέσω της τρανσφερρίνης. (Τροποποιημένη από²)

τροφικό αλλά και ρυθμιστικό ρόλο, μέσω έκκρισης αιμοποιητικών κυτταροκινών. Παράλληλα, απομακρύνει με φαγοκυττάρωση αποβαλλόμενους πυρήνες ερυθροβλαστών, καθώς και μη φυσιολογικούς ερυθροβλάστες.

Η ωρίμανση της ερυθράς σειράς διαχωρίζεται σε ΕΡΟ-εξαρτώμενη ερυθροποίηση, κατά την οποία επιβιώνουν, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται οι ερυθροκυτταρικές προβαθμίδες⁵ (erythroidcolony-formingunits (CFU-E), καθώς και οι προερυθροβλάστες που εκφράζουν τον υποδοχέα της Ερυθροποιητίνης (ΕΡΟ-R)) και ακολουθεί η ΕΡΟ-ανεξάρτητη ερυθροποίηση, η οποία εστιάζεται κυρίως στην παραγωγή της αιμοσφαιρίνης. Η επιβίωση των ερυθροκυτταρικών προβαθμιδίων είναι στενά συνδεδεμένη με την ικανότητά τους να συνθέτουν, επιτυχώς, αιμοσφαιρίνη. Για τη σύνθεση αυτή απαιτείται σίδηρος. Αυτός κυκλοφορεί στο πλάσμα ως σύμπλοκο με την τρανσφερρίνη, υποδοχείς της οποίας (TfR) εκφράζονται άφθονοι στους ερυθροβλάστες. Κατ' αυτόν τον τρόπο σίδηρος συνδεδεμένος με τρανσφερρίνη (Tf) προσλαμβάνεται από τους τελευταίους. Ακολούθως, ο σίδηρος αποσπάται από την τρανσφερρίνη στα ενδοσώματα και ο TfR επιστρέφει στην κυτταρική μεμβράνη. Ο σίδηρος χρησιμοποιείται από τους ερυθροβλάστες στα μιτοχόνδρια, προκειμένου να παραχθεί αίμη. Όταν πλέον έχει συντεθεί επαρκής ποσότητα αιμοσφαιρίνης, ο υποδοχέας τρανσφερρίνης αποβάλλεται στο πλάσμα (διαλυτός TfR). Ο ερυθροβλάστης τότε αποβάλλει τον πυρήνα του και εισέρχεται στην κυκλοφορία ως δικτυοερυθροκύτταρο και στη συνέχεια, με

απώλεια των ριβοσωμάτων, των μιτοχονδρίων και άλλων κυτταροπλασματικών οργανιδίων, μετατρέπεται σε ώριμο ερυθρό αιμοσφαίριο. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια επιβιώνουν στο αίμα περίπου 120 ημέρες. Τα γερασμένα ερυθροκύτταρα απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω φαγοκυττάρωσης από τα μακροφάγα, κυρίως του σπλήνα. Η αιμοσφαιρίνη αποδομείται και ο σίδηρος αποσπάται από τον δακτύλιο της αίμης με τη βοήθεια της οξυγενάσης της αίμης. Ο σίδηρος εξάγεται από τα μακροφάγα μέσω της φεροπορτίνης (Fpn) και αποδίδεται στην τρανσφερρίνη η οποία τον διανέμει στους ερυθροβλάστες. Η ανακύκλωση του σιδήρου των γερασμένων ερυθρών αποτελεί την κύρια πηγή σιδήρου για την ερυθροποίηση.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΧΝ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι κυριότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που αναγνωρίζονται στην παθολογία της ΑΧΝ είναι η διαταραχή στη χρήση του διαθέσιμου σιδήρου για την ερυθροποίηση και η κατακράτηση αυτού στο ΔΕΣ, η διαταραχή στην παραγωγή ερυθροποιητίνης (ΕΡΟ) και η ελαττωματική ανταπόκριση των ερυθρών σε αυτήν, καθώς επίσης και η μείωση της επιβίωσης των κυκλοφορούντων ερυθρών.

Α) Χαμηλά επίπεδα σιδήρου στον ορό και κατακράτηση σιδήρου στο ΔΕΣ

Τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου (Fe) στον ορό σχετίζονται με βακτηριακές⁶, ιογενείς^{7,8} και παρασιτικές λοιμώξεις. Καθώς ο σίδηρος έχει ζωτική σημασία για όλα σχεδόν τα παθογόνα, η ελάττωση της συγκέντρωσής του στα εξωκυττάρια υγρά, μειώνει τη διαθεσιμότητά του και θεωρείται ότι περιορίζει τον πολλαπλασιασμό των παθογόνων που εισβάλλουν στον οργανισμό. Πρόκειται επομένως για μηχανισμό άμυνας έναντι των παθογόνων και μάλιστα από τους αρχαιότερους, καθώς έχει παρατηρηθεί ακόμα και σε ασπόνδυλους οργανισμούς⁹. Είναι πλέον αποδεκτό ότι τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου στον ορό ασθενών με φλεγμονή είναι αποτέλεσμα μειωμένης απελευθέρωσής του από το ΔΕΣ, κάτι στο οποίο συμβάλουν

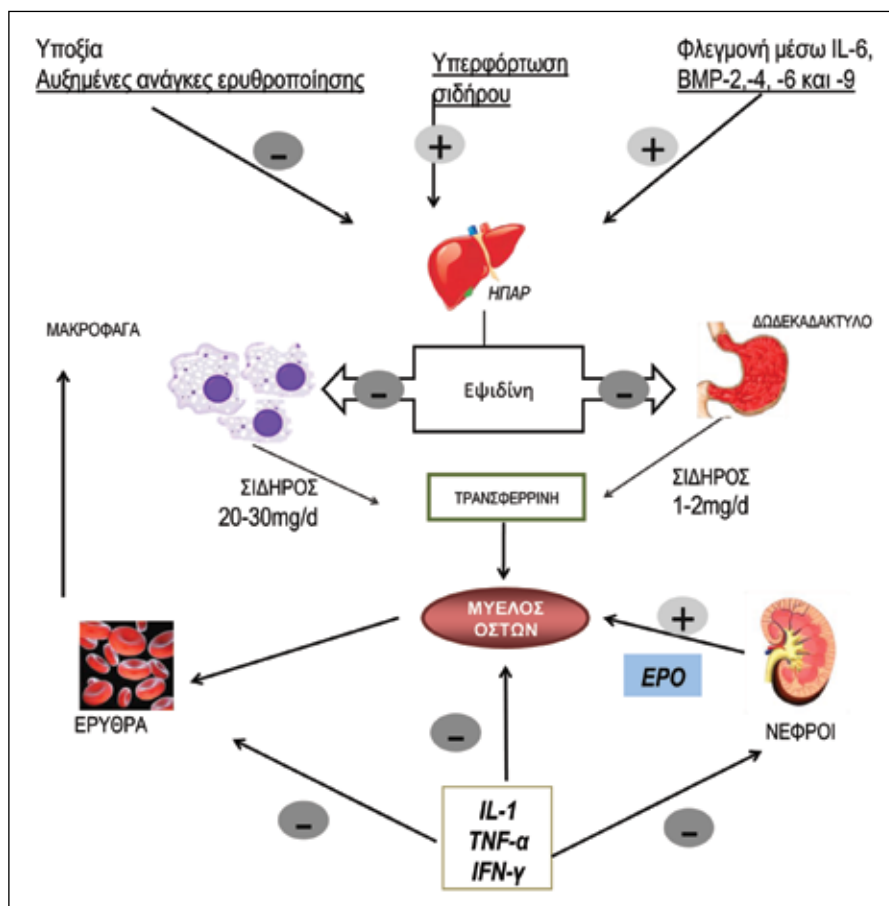
αρκετές πρωτεΐνες οξείας φάσεως. Ακόμα, οι κυτταροκίνες TNF-α IL-1α και IL-6 εμπλέκονται επίσης στη μετακίνηση του σιδήρου από το ΔΕΣ, χωρίς ωστόσο ο ρόλος τους να έχει επαρκώς αποσαφηνισθεί.

Η πρόσφατα ανακαλυφθείσα ηψιδίνη (Hepc) έχει προκαλέσει έντονο ενδιαφέρον αναφορικά με τον ρόλο της στην επαγωγή χαμηλών επιπέδων σιδήρου στην AXN. Πρόκειται για ένα μικρό πεπτιδίο που παράγεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα και προσδέεται στον υποδοχέα της, τη φερροπορτίνη (Fpn), σε απομακρυσμένες θέσεις, όπως τα εντερικά κύτταρα του δωδεκαδακτύλου και τα μακροφάγα των ιστών. Η Hpc είναι ισχυρός ρυθμιστής της ομοιόστασης του σιδήρου⁹ καθώς επάγει την ενδοκυττάρωση της Fpn και την αποδόμησή της¹⁴. Με την πρόσδεσή της στην Fpn στην επιφάνεια των κυττάρων η Hpc περιορίζει τη διαιτητική πρόσληψη από τα κύτταρα του εντέρου και την απελευθέρωση σιδήρου από τα μακροφάγα¹⁰ (Εικόνα 2). Η παραγωγή της Hpc ρυθμίζεται από τα επίπεδα Fe, έτσι ώστε περισσότερη Hpc να παράγεται από τα ηπατοκύτταρα, όταν ο Fe είναι άφθονος, ώστε να περι-

ορίζεται η περαιτέρω απορρόφησή του από τα κύτταρα του εντέρου και η απελευθέρωσή του από τις αποθήκες του. Αντίθετα, σε ένδεια Fe, τα ηπατοκύτταρα παράγουν λιγότερη ή καθόλου Hpc, επιτρέποντας έτσι στον Fe να απελευθερωθεί στο πλάσμα. Επιπρόσθετα, η παραγωγή της Hpc ρυθμίζεται ομοιοστατικά από τις ανάγκες της ερυθροποίησης σε σίδηρο. Κατά τη διάρκεια ενεργού ερυθροποίησης, η παραγωγή Hpc καταστέλλεται καθιστώντας έτσι τον σίδηρο διαθέσιμο για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Η IL-6 είναι η κύρια κυτταροκίνη που επάγει την έκφραση της Hpc¹⁵. Η IL-6 έχει σχετιστεί με την επίπτωση και τη σοβαρότητα της αναιμίας σε πλήθος νόσων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα¹¹, ο ΣΕΛ¹², ο καρκίνος των ωθηκών¹³. Ενώ θα αναμενόταν τα επίπεδα της Hpc να είναι αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς, τέτοια δεδομένα δεν είναι ακόμα διαθέσιμα. Το μικρό μέγεθος και η μοναδική δομή της καθιστούν δύσκολη την μέτρηση των επιπέδων της Hpc στον ορό και τα ούρα και για το λόγο αυτό ελάχιστες μελέτες έχουν εκτιμήσει την έκφρασή της σε ασθενείς.

Ο TNF-α δεν επάγει την έκφραση της Hpc, ωστόσο η έκφρασή του έχει σαν αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα Fe ορού^{17,18} και αναιμία. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη μηχανισμών ανεξάρτητων από την Hpc, οι οποίοι μπορεί να ρυθμίζουν άλλες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη χρήση του Fe από τα κύτταρα και έχουν σαν αποτέλεσμα την κατακράτηση αυτού από το ΔΕΣ. Η φερριτίνη στα μακροφάγα θα μπορούσε ν' αποτελεί έναν τέτοιο πιθανό στόχο. Μελέτες σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές έχουν συσχετίσει την IFN-γ με τη συσσώρευση φερριτίνης¹⁹. Επίσης η IFN-γ φαίνεται να καταστέλλει την έκφραση της Fpn σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές²⁰.

Εκτός από την κατακράτηση Fe στο ΔΕΣ, ένας άλλος μηχανισμός μέσω του οποίου αναστέλλεται η ερυθροποίηση στην AXN είναι η μειωμένη πρόσληψη του συμπλόκου Fe/Tf από τις ερυθροκυτταρικές προβαθμίδες. Εδώ εμπλέκεται η α1-αντιθρυπίνη, μια άλλη



Εικόνα 2. Επίδραση της φλεγμονής στην ερυθροποίηση και τον μεταβολισμό του σιδήρου. +:διέγερση, -:αναστολή (Τροποποιημένη από³⁷)

πρωτεΐνη οξείας φάσεως, που ανταγωνίζεται την Tf για την πρόσδεση στον TfR, γεγονός που οδηγεί τελικά στη μειωμένη απόδοση Fe στα κύτταρα της ερυθράς σειράς²¹.

B) Διαταραχή του πολλαπλασιασμού των ερυθροκυτταρικών προβαθμίδων και ανεπαρκής παραγωγή EPO

Εκτός από τα ανασταλτικά αποτελέσματα της ένδειας σιδήρου στην ερυθροποίηση, η AXN χαρακτηρίζεται επίσης από διαταραχή της ρύθμισής της τελευταίας από την EPO. Οποιοδήποτε και αν είναι το αίτιο της αναιμίας, η μείωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση του οξυγόνου στους ιστούς, και κατ' επέκταση την επαγωγή της παραγωγής EPO από τους νεφρούς²². Καθώς η αναιμία επιδεινώνεται, τα επίπεδα της EPO οφείλουν να αυξάνονται προκειμένου να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των CFU-E και των προερυθροβλαστών.

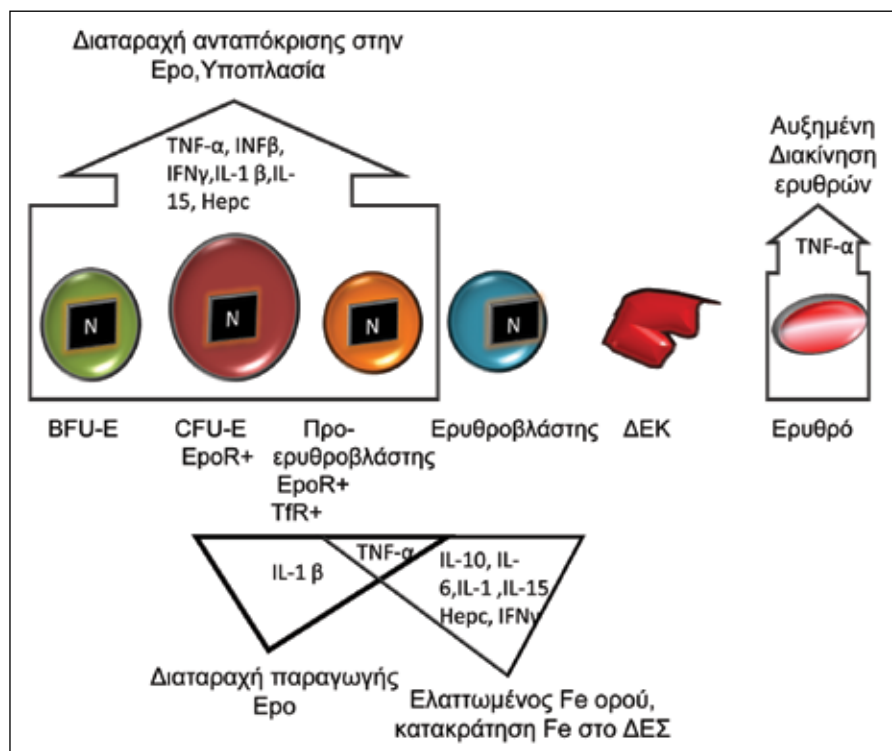
Η σύγκριση της παραγωγής EPO σε ασθενείς με φλεγμονή ή κακοήθεια, σε σχέση με ασθενείς σιδηροπενικούς ή με πρωτοπαθή διαταραχή της αιμοποίησης²³, δεν ανέδει-

ξε συσχέτιση μεταξύ EPO και αναιμίας στους πρώτους. Επίσης, τα επίπεδα EPO ήταν χαμηλότερα σε αυτούς σε σχέση με ασθενείς με αναιμία άλλης αιτιολογίας. Σε μια άλλη μελέτη, οι Zucker και συν.²⁴ διαπίστωσαν ανεπαρκή παραγωγή EPO σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) και λοιμώξεις. Ειδικότερα, οι ασθενείς με φλεγμονή είχαν φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα EPO, ωστόσο η αύξηση αυτή δεν ήταν ανάλογη με τα επίπεδα της EPO που παρατηρούνταν σε ασθενείς με ίδιας βαρύτητας αναιμία, οφειλόμενη σε έλλειψη Fe ή φυλλικού²⁴. Τέτοιο φαινόμενο έχει παρατηρηθεί όχι μόνον σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), αλλά και σε πάσχοντες με AIDS, καρκίνο, τραύμα, φυματίωση και γήρανση.

Στη ρύθμιση της παραγωγής EPO σε απάντηση στην υποξία φαίνεται ότι εμπλέκονται και οι κυτταροκίνες²⁵. Ειδικότερα, η IL-1β έχει δειχθεί ότι μειώνει την ανταπόκριση στην EPO στην υποξία²⁶ ενώ τόσο η IL-1β όσο και ο TNF-α, προάγουν την παραγωγή GATA-binding protein-2 και NFκβ, καταστέλλοντας έτσι τη μεταγραφή της EPO²⁷. Αντίθετα, η IL-6 και η IFN-γ δε φαίνεται έχουν ρόλο στη ρύθμιση της παραγωγής της EPO.

Εκτός από την ανεπαρκή παραγωγή EPO, σε ορισμένες περιπτώσεις AXN έχει επίσης αναφερθεί και μειωμένη ανταπόκριση των κυττάρων της ερυθράς σειράς στη διαθέσιμη EPO²⁸. Αυτό έχει παρατηρηθεί χαρακτηριστικά στην AXN που σχετίζεται με τον καρκίνο. Ειδικότερα, αν και τα επίπεδα της EPO είναι επαρκώς αυξημένα στους ασθενείς με κακοήθειες, εντούτοις η σύνθεση της αίμης δεν είχε την αναμενόμενη αύξηση.

Στην ελάττωση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των ερυθροκυτταρικών προβαθμίδων που παρατηρείται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι διαδραματίζουν οι κυτταροκίνες (Εικόνα 3). Οι πρωιμότερες δεσμευμένες για την ερυθρά σειρά προβαθμίδες είναι οι BFU-E και οι πιο ώριμες οι CFU-E. Μόνο οι CFU-E χρειάζονται την παρουσία EPO για να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν, καθώς οι BFU-E δεν εκφράζουν EpoR. Εν προκειμένω ο TNF-α καταστέλλει την ερυθροκυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση από τις



Εικόνα 3. Ρύθμιση των διαφόρων σταδίων της ερυθροποίησης από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Κάποιες έχουν άμεση ανασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό των ερυθροκυτταρικών προβαθμίδων, ενώ άλλες δρουν μέσω ελάττωσης των επιπέδων της EPO, διαταράσσοντας την απελευθέρωση σιδήρου από τα μακροφάγα ή επηρεάζοντας την επιβίωση των ερυθρών. (Τροποποιημένη από¹).

CFU-E και BFU-E^{29,30}. Ακόμα, σε ασθενείς με RA που έλαβαν αγωγή με anti-TNFα παρατηρήθηκε ευόδωση της ερυθροποίησης με αύξηση του αριθμού των BFU-E³¹ και της τιμής της αιμοσφαιρίνης, με παράλληλη ελάττωση των επιπέδων EPO και IL-6³². Επιπρόσθετα, η IFN-γ αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση της ερυθράς σειράς μειώνοντας την έκφραση των stem cell factor (SCF) και EpoR³³, ενώ παράλληλα επάγει και την απόπτωση, αυξάνοντας την έκφραση του Fas στις ερυθροκυτταρικές προβαθμίδες^{34,35}. Άλλες κυτταροκίνες που έχουν επίσης συσχετιστεί με καταστολή της ερυθροποίησης είναι η IL-1β μέσω της επαγωγής IFN-γ και η IFN-β με μηχανισμό που δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

Γ) Διαταραχή της επιβίωσης των ερυθρών

Η AXN χαρακτηρίζεται επίσης από μειωμένη επιβίωση των κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων, χωρίς αυτό να είναι αποτέλεσμα αιμόλυσης. Μελέτες υπολογισμού της επιβίωσης των ερυθροκυττάρων έχουν δείξει ότι σημανμένα ερυθροκύτταρα από φυσιολογικούς δότες είχαν μικρότερο χρόνο επιβίωσης σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα, ενώ αντίθετα ερυθροκύτταρα από δότες με φλεγμονώδη νοσήματα είχαν φυσιολογική επιβίωση σε υγιείς λήπτες³⁶. Η πιο πιθανή εξήγηση για τα αποτελέσματα αυτά θα ήταν η αύξηση στη διακίνηση των ερυθρών από το ΔΕΣ των ασθενών. Είναι δυνατόν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες να έχουν ρόλο στη ρύθμιση της «εποπτείας» από τα μακροφάγα των κυκλοφορούντων ερυθρών, ελαττώνοντας την «ανοχή» των πρώτων στις διαταραχές που εμφανίζουν τα ερυθρά καθώς γηράσκουν. Δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα, ωστόσο, απόλυτη συσχέτιση του παραπάνω φαινομένου με συγκεκριμένες κυτταροκίνες, αν και ο TNF-α και η IL-1 φαίνεται να εμπλέκονται σχετικά.

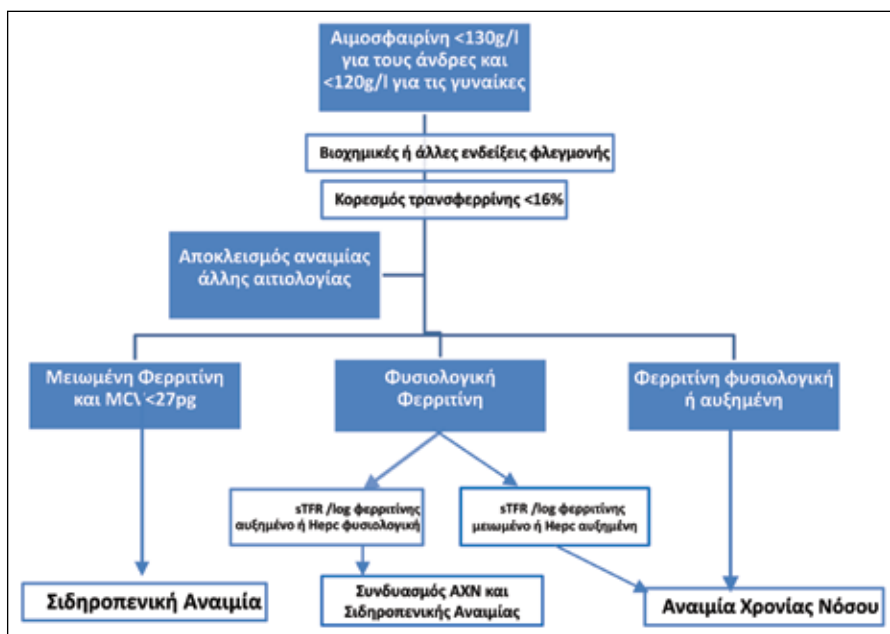
ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της AXN δεν είναι πάντα εύκολη και προϋποθέτει τον αποκλεισμό αναιμίας οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας³⁷. Συχνά συνυπάρχουν καταστάσεις όπως αι-

μοσφαιρινοπάθειες, ελλείψεις αιματινικών παραγόντων, αιμορραγία ή αιμόλυση, φλεγμονή ή διήθηση του μυελού των οστών και χρήση φαρμάκων, που επηρεάζουν την αιματολογική εικόνα καθιστώντας δύσκολη τη διάγνωση. Τυπικά, ωστόσο, πρόκειται για αναιμία χαμηλής έως μέτριας βαρύτητας, ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική, με χαμηλό αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων. Συνήθως ανευρίσκονται αυξημένοι δείκτες φλεγμονής όπως η CRP και η TKE, ουδετεροφιλία ή θρομβοκυττάρωση. Είναι σημαντική η διαφορική διάγνωση της AXN από τη σιδηροπενική αναιμία αν και συχνά μπορεί να συνυπάρχουν. Ο σίδηρος ορού και ο κορεσμός τρανσφερίνης είναι ελαττωμένα και στις δύο καταστάσεις, ωστόσο τα επίπεδα τρανσφερίνης ορού είναι ελαττωμένα στη σιδηροπενική αλλά φυσιολογικά ή αυξημένα στην AXN (πίνακας 1). Η μέτρηση της φερριτίνης έχει μικρή αξία καθώς εκτός από δείκτη των αποθηκών σιδήρου είναι και πρωτεΐνη οξείας φάσης και αυξάνεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Βέβαια πολύ χαμηλές τιμές φερριτίνης θέτουν τη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας. Η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου παραμένει η χρώση Perl των επιχρισμάτων μυελού των οστών, ωστόσο το μυελόγραμμα και η οστεομυελική βιοψία έχουν κατά τα άλλα περιορισμένη διαγνωστική αξία όσον αφορά στην AXN, για το λόγο αυτό προτιμώνται άλλες διαγνωστικές μέθοδοι, μη επεμβατικές. Χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της AXN είναι ο λόγος του διαλυτού υποδοχέα τρανσφερίνης ορού (sTfR) προς τον δεκαδικό λογάριθμο της φερριτίνης ορού (Πίνακας 1). Τιμές <1 ανευρίσκονται στην AXN ενώ τιμές >2 δείχνουν ανεπάρκεια σιδήρου αναξαρτήτως της παρουσίας AXN (Εικόνα 4)³⁸. Η μέτρηση των επιπέδων ενμυδίνης ορού ή ούρων θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη διαφοροδιάγνωση ιδίως της αμιγούς AXN από τη συνυπάρχουσα με σιδηροπενική, καθώς αυξημένα επίπεδα αναμένονται μόνο στην AXN και σε κάθε άλλη περίπτωση μειωμένα ή φυσιολογικά, ωστόσο δεν υπάρχει μέχρι σήμερα μέθοδος μέτρησης της ενμυδίνης κατάλληλη για να χρησιμοποιηθεί στην καθ' ημέρα πράξη. Ο growth differentiation factor 15 (GDF-15), είναι μια ορμόνη της ερυθροποίησης που ανευρίσκεται ιδιαί-

Πίνακας 1. Χρήση εργαστηριακών εξετάσεων για τη διαφορική διάγνωση της AXN (Τροποποιημένο³⁷)

	Σιδηροπενία χωρίς αναιμία	Αναιμία χρόνιας νόσου (AXN)	Σιδηροπενική Αναιμία (ΣΑ)	AXN / ΣΑ
Αιμοσφαιρίνη	Φυσιολογική	Μειωμένη	Μειωμένη	Μειωμένη
Δείκτες φλεγμονής	Αρνητικοί	Αυξημένοι	Αρνητικοί	Αυξημένοι
Φερριτίνη	Χαμηλή	Φυσιολογική/Αυξημένη	Χαμηλή	Φυσιολογική
Πηλίκo sTfR/ log φερριτίνης	Αυξημένο	Μειωμένο	Αυξημένο	Αυξημένο
Herc ορού	Μειωμένη	Αυξημένη	Μειωμένη	Φυσιολογική
GDF-15	Φυσιολογικός	Αυξημένος	Φυσιολογικός	Αυξημένος



Εικόνα 4. Αλγόριθμος διαφορικής διάγνωσης AXN και σιδηροπενικής αναιμίας. (Τροποποιημένη από³⁷).

τερα αυξημένη στη β-θαλασσαιμία και στη συγγενή δυσερυθροποιητική αναιμία, και αναστέλλει την έκφραση της Ηερε, συμβάλλοντας έτσι στην υπερφόρτωση σιδήρου που παρατηρείται στα νοσήματα αυτά. Ασθενείς με AXN και AXN και σιδηροπενία, εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα GDF-15 από τους ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία (Πίνακας 1)³⁷. Δεν υπάρχουν επομένως συγκεκριμένα εργαστηριακά διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση της AXN, αλλά θα πρέπει μάλλον να συνεκτιμώνται αρκετοί παράγοντες. Οι αναμενόμενες τιμές των επιμέρους εργαστηριακών εξετάσεων στην AXN φαίνονται στον πίνακα 1. Στην εικόνα 4, τέλος, προτείνεται ένας αλγόριθμος για τη διάγνωση AXN.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αναιμία που παρατηρείται στα πλαίσια AXN είναι συχνά ήπια και δεν απαιτεί θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις που η διόρθωση της αναιμίας είναι απαραίτητη, όπως όταν υπάρχει επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος και επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Η αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος συνήθως αρκεί για την αποκατάσταση της αιματολογικής εικόνας, δεν είναι ωστόσο πάντα εφικτή, όπως σε περιπτώσεις ανιάτων κακοηθών νοσημάτων ή στη χρόνια νεφρική νόσο, οπότε είναι απαραίτητες διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές. Σημαντική είναι επίσης και η αντιμετώπιση παραγόντων που συνεισφέρουν στην επιδείνωση της αναιμίας όπως οι διατροφικές ελλείψεις πα-

ραγόντων της αιμοποίησης.

Η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι μια εύκολα διαθέσιμη, ταχεία και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική αναιμία, ωστόσο το αίμα παραμένει πολύτιμη και ακριβή πηγή και οι μεταγγίσεις έχουν επιπτώσεις όπως η υπερφόρτωση με σίδηρο, η αλλοανοσοποίηση και δυνητικά η μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων. Όσον αφορά στην AXN η χρήση της μετάγγισης σαν θεραπευτική επιλογή θα πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς με σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή αναιμία.

Η χρήση της Ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα στηρίζεται στο γεγονός της διαταραχής της παραγωγής Ερο που τους χαρακτηρίζει, καθώς επίσης και στην ελαττωμένη ανταπόκριση των ερυθροκυτταρικών τους προβαθμίδων στη διαθέσιμη ΕΡΟ. Η ανθρώπινη ανασυνδυασμένη ΕΡΟ χρησιμοποιείται ευρέως στη χρόνια νεφρική νόσο, σε ασθενείς με κακοήθη νοσήματα που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία καθώς επίσης και σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν μυελοκατασταλτική αντι-ρετροϊκή αγωγή³⁹. Η δοσολογία ωστόσο της ΕΡΟ θα πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή ώστε να εξασφαλίζει αποφυγή μεταγγίσεων αλλά να μην στοχεύει σε μεγαλύτερη αύξηση των τιμών της Ηb, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συγκεκριμένες κακοήθειες όπως του μαστού, κεφαλής-τραχήλου και ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, καθώς σε αυτούς τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν ΕΡΟΡ και υπάρχει η πιθανότητα η ΕΡΟ να δρα προστατευτικά προάγοντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Όσον αφορά στα φλεγμονώδη νοσήματα, η θέση της ΕΡΟ είναι περιορισμένη, κυρίως λόγω των σύγχρονων αντιφλεγμονωδών και ανοσοτροποποιητικών παραγόντων οι οποίοι έχουν αλλάξει τη φυσική πορεία των νοσημάτων αυτών.

Η αναγνώριση της λειτουργικής σιδηροπενίας στην παθογένεια της AXN, και τα νέα πιο ασφαλή σκευάσματα παρεντερικού σιδήρου, έχουν επαναπροσδιορίσει την χρήση της σιδηροθεραπείας στην αντιμετώπιση της AXN. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, συχνά η AXN και η σιδηροπενική αναιμία συνυπάρχουν, οπότε είναι απαραίτητη η διόρθωση του σιδήρου, ενώ σιδηροπενία συχνά

αναπτύσσεται με τη χρόνια χρήση EPO, περιορίζοντας μάλιστα την ανταπόκριση στην ορμόνη. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται περιοδικός έλεγχος των αποθηκών σιδήρου, ωστόσο δεν συνιστάται η χορήγηση σιδήρου προκειμένου να επιτευχθούν καλύτερες ανταποκρίσεις στην EPO³⁹. Υπάρχει επίσης η υπόθεση ότι η χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου θα μπορούσε να υπερκεράσει το σκόπελο την κατακράτησης αυτού από το ΔΕΣ, μέσω άμεσης πρόσδεσης στην τρανσφερίνη, χωρίς μεσολάβηση των μακροφάγων. Δεν υπάρχουν όμως *in vitro* δεδομένα που να στηρίζουν επαρκώς την υπόθεση αυτή. Μόρια που δοκιμάζονται και ίσως αποτελέσουν το μέλλον στη θερα-

πεία της AXN είναι αντισώματα έναντι της εμψιδίνης και αντισώματα έναντι του υποδοχέα της IL-6⁴⁰.

Η AXN συμβάλλει σημαντικά στη νοσηρότητα εκατομμυρίων ασθενών με φλεγμονώδη, κακοήθη και λοιμώδη νοσήματα. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου, ειδικά όσον αφορά στο ρόλο της εμψιδίνης στη διαταραχή της χρήσης του σιδήρου, η οποία χαρακτηρίζει την AXN. Οι γνώσεις αυτές αναμένεται να αξιοποιηθούν στο μέλλον, προκειμένου να αναπτυχθούν ειδικότερες θεραπείες που θα στοχεύουν στα μοριακά μονοπάτια που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου.

Anemia of chronic disease

by Maria Ximeri, Stavroula Kiriakaki, Charalampos Pontikoglou

Hematology Clinic, University Hospital of Heraklion, University School of Medicine, Crete, Greece

ABSTRACT: Anemia of chronic disease (ACD) is the second most common form of anemia, seen in a variety of inflammatory, infective and malignant diseases. ACD is usually mild, normocytic and normochromic anemia and is a comorbid condition, associated with poor outcomes. Changes in iron homeostasis, reduced EPO production, blunted marrow erythroid response to EPO and decreased erythrocyte life span are the main pathogenic features of ACD. Heparin is a key regulator of iron homeostasis, while the effects of cytokines at the various stages of erythropoiesis and turnover have also been studied. Diagnosis requires exclusion of other conditions leading to anemia. Treatment is directed mainly at the underlying disease, when this is possible. Better understanding of the pathogenesis of ACD may lead to development of more specific treatments targeting the molecular pathways involved.

Βιβλιογραφία

- Roy CN. The Anemia of Inflammation and Chronic Disease. *Iron Physiology and Pathophysiology in Humans* G.J. Anderson and G. McLaren (eds.) 2012, 303-319.
- Roy CN. Anemia of Inflammation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1011-1023.
- Chasis JA. Erythroblastic islands: specialized microenvironmental niches for erythropoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2006; 13:137-141.
- Chateauvieux S, Grigoraki C, Morceau, Dicato M, Diederich M. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. *Biochemical Pharmacology*. 2011; 82:1291-1303.
- Elin RJ, Wolff SM, Finch CA. Effect of induced fever on serum iron and ferritin concentrations in man. *Blood*. 1977; 49:147-153.
- Fuchs D, Zangerle R, Artner-Dworzak E, et al. Association between immune activation, changes of iron metabolism and anaemia in patients with HIV infection. *Eur J Haematol*. 1993; 50:90-94.
- Spada C, Treitinger A, Hoshikawa-Fujimura AY. HIV influence on hematopoiesis at the initial stage of infection. *Eur J Haematol*. 1998; 61:255-260.
- Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012; 1823:1434-1443.
- Knutson MD, Oukka M, Koss LM, Aydemir F, Wessling-Resnick M. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by heparin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 10:1324-1328.
- Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*. 1999; 92:153-160.
- Ripley BJ, Goncalves B, Isenberg DA, Latchman DS, Rahman A. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:849-853.
- Maccio A, Madeddu C, Massa D, et al. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. *Blood*. 2005; 106:362-367.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306:2090-2093.

15. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113:1271.
16. Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood*. 2006; 107:4142–4148.
17. Feelders RA, Vreugdenhil G, Eggermont AM, Kuiper-Kramer PA, van Eijk HG, Swaak AJ. Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: interferon gamma and tumour necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients. *Eur J Clin Invest*. 1998; 28:520–527.
18. Laftah AH, Sharma N, Brookes MJ, et al. Tumour necrosis factor-alpha causes hypoferraemia and reduced intestinal iron absorption in mice. *Biochem J*. 2006; 397:61–67.
19. Fahmy M, Young SP. Modulation of iron metabolism in monocyte cell line U937 by inflammatory cytokines: changes in transferrin uptake, iron handling and ferritin mRNA. *Biochem J*. 1993; 296:175–181.
20. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003; 101:4148–4154.
21. Graziadei I, Gaggl S, Kaserbacher R, Braunsteiner H, Vogel W. The acute-phase protein alpha 1-antitrypsin inhibits growth and proliferation of human early erythroid progenitor cells (burst-forming units-erythroid) and of human erythroleukemic cells (K562) in vitro by interfering with transferrin iron uptake. *Blood*. 1994; 83:260–268.
22. Nangaku M, Eckardt KU. Hypoxia and the HIF system in kidney disease. *J Mol Med*. 2007; 85:1325–1330.
23. Ward HP, Kurnick JE, Pisarczyk MJ. Serum level of erythropoietin in anemias associated with chronic infection, malignancy, and primary hematopoietic disease. *J Clin Invest*. 1971; 50:332–335.
24. Zucker S, Friedman S, Lysik RM. Bone marrow erythropoiesis in the anemia of infection, inflammation, and malignancy. *J Clin Invest*. 1974; 53:1132–1138.
25. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*. 1992; 79:1987–1994.
26. Krajewski J, Batmunkh C, Jelkmann W, Hellwig-Burgel T. Interleukin-1beta inhibits the hypoxic inducibility of the erythropoietin enhancer by suppressing hepatocyte nuclear factor-4alpha. *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64:989–998.
27. La Ferla K, Reimann C, Jelkmann W, Hellwig-Burgel T. Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF-kappa B. *FASEB J*. 2002; 16:1811–1813.
28. Corazza F, Beguin Y, Bergmann P, et al. Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production. *Blood*. 1998; 92:1793–1798.
29. Johnson RA, Waddelow TA, Caro J, Oliff A, Roodman GD. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood*. 1989; 74:130–138.
30. Roodman GD, Bird A, Hutzler D, Montgomery W. Tumor necrosis factor-alpha and hematopoietic progenitors: effects of tumor necrosis factor on the growth of erythroid progenitors CFU-E and BFU-E and the hematopoietic cell lines K562, HL60, and HEL cells. *Exp Hematol*. 1987; 15:928–935.
31. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following antitumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood*. 2002; 100:474–482.
32. Charles PJ, Potter A, Feldmann M, Maini RN, Elliott MJ. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: in vivo effects of tumour necrosis factor alpha blockade. *Br J Rheumatol*. 1997; 36:950–956.
33. Taniguchi S, Dai CH, Price JO, Krantz SB. Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells. *Blood*. 1997; 90:2244–2252.
34. Dai CH, Price JO, Brunner T, Krantz SB. Fas ligand is present in human erythroid colony-forming cells and interacts with Fas induced by interferon gamma to produce erythroid cell apoptosis. *Blood*. 1998; 91:1235–1242.
35. Dai C, Krantz SB. Interferon gamma induces upregulation and activation of caspases 1, 3, and 8 to produce apoptosis in human erythroid progenitor cells. *Blood*. 1999; 93:3309–3316.
36. Dinant HJ, de Maat CE. Erythropoiesis and mean red-cell lifespan in normal subjects and in patients with the anaemia of active rheumatoid arthritis. *Br J Haematol*. 1978; 39:437–444.
37. Cullis OJ. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol*. 2011; 154:289–300.
38. Skikne BS. Serum transferrin receptor. *American Journal of Hematology* 2008; 83:872–875.
39. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al; American Society of Clinical Oncology; American Society of Hematology. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood*. 2010; 116:4045–4059.
40. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K. Downregulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood*. 2010; 116:3627–3634.