

ANÉMIE/CYTOPENIE

3006. NOVÉ POZNATKY V ETIOPATOGENEZI A LÉČBĚ IMUNITNÍ ANEMIE A TROMBOCYTOPENIE

Kozák T. (Interní hematologická klinika, 3. LF Univerzity Karlovy v Praze a FN Královské Vinohrady, Praha)

Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA) je způsobena rozpadem erytrocytů díky aktivitě autoprotilátek s aktivací komplementu nebo bez ní. Diagnostika AIHA je souhrnem klinických a laboratorních nespecifických a specifických vyšetření a opírá se zejména o průkaz autoprotilátek navázaných na erytrocyty, tzv. přímý antiglobulinový (Coombsův) test (PAT). Negativní výsledek PAT však ještě AIHA nevyklučuje. Více než polovina AIHA je spojena s jiným, základním, onemocněním, jde o sekundární AIHA. AIHA vzniká u více než 10% pacientů se SLE, u 18% pacientů s původně idiopatickou AIHA se vyvine maligní lymfom. Podle teploty, při níž reagují autoprotilátky s erytrocyty, se rozlišuje AIHA s tepelnými protilátkami (tzv. WA-AIHA), které se vážou na erytrocyt při teplotě 37°C, a AIHA s chladovými protilátkami (CA-AIHA), jejichž optimální teplota pro vazbu na erytrocyt je pod 30°C. AIHA s bifázickými protilátkami se vyskytuje např. u paroxysmální chladové hemoglobinurie (PCH). Incidence WA-AIHA je 1:100 000, CA-AIHA je ještě vzácnější onemocnění s incidencí 1:1000000. Pro klinický průběh AIHA je důležitý typ autoprotilátky. IgM protilátky dobře aktivují komplement, stejně tak isotypy IgG₁ a IgG₃. Protilátky IgG₂ a IgA aktivují komplement slabě, a isotypy IgG₄ komplement neaktivují. Protilátky CA-AIHA jsou většinou IgM, mají tendenci vázat komplement a pokud reagují při teplotě blízké 30°C, jsou klinicky významné. Erytrocyty s navázanými protilátkami IgG za přítomnosti komplementu C₃/C₃d nebo bez něho jsou po vazbě na receptor Fc fagocytovány ve slezině, erytrocyty s navázaným smotným komplementem C₃/C₃d jsou destruovány v játrech (extravaskulární hemolýza). Vazba IgM na povrch erytrocytu při teplotě blízké 30°C může vyvolat aktivaci komplementu až C6-9 (membránu atakující komplex - MAC) a způsobit hemolýzu intravaskulární. Diagnóza AIHA je postavena na klinickém průběhu s manifestací anemického syndromu a laboratorních nálezech. Pro akutní AIHA jsou v nátěru periferní krve typické mikrosférocyty a při delším trvání makrocyty. Retikulocytóza je typická, ale může chybět v akutní fázi, stejně tak v situaci, kdy je kostní dřeň insuficientní (např. při infiltraci nebo po chemoterapii). V séru je zvýšená hladina nepřímého bilirubinu, v moči uro-

bilinogen, při intravaskulární hemolýze je přítomna hemoglobinurie s detekovatelným hemosiderinem v moči i řadu dní po příhodě. Obvykle je přítomna výrazně zvýšená hladina LDH, nicméně její normální hodnota hemolýzu nevyklučuje, je snížen haptoglobin, je pozitivní PAT. Ve vzácných případech s klinicky jasnou AIHA není zachycena pozitivita v PAT. V tomto případě může pomoci např. nátěr krevního obrazu, přítomnost mikrosférocytů v něm podporuje diagnózu AIHA bez detekovatelných protilátek. Při léčbě AIHA stále platí tři zásady:

1. snažíme se vyhnout podávání transfuzí, pro riziko reakce s event. aloprotilátkami, neboť aloprotilátky v séru pacienta jsou z klinického hlediska důležitější než autoprotilátky - mohou vyvolat fulminantní hemolýzu.
2. Sekundární AIHA léčíme s ohledem na základní onemocnění
3. Imunosupresivní terapie je základní přístup k léčbě idiopatické AIHA

První linie léčby WA-AIHA obsahuje vždy kortikosteroidy. U steroid-refrakterních forem lze použít Rituximab, který v 2. linii na mnohých pracovištích nahradil splenektomii, ta je ale stále jednou z možných léčebných modalit. IVIG je možné použít u jinak nezvladatelné akutní AIHA, efektivní dávky však musí být často ještě vyšší než u ITP. Cytostatika s imunosupresivním potenciálem (cyklofosfamid, azathioprin) lze také použít u refrakterní AIHA, ale s nejistým efektem. Výzvou stále zůstává terapie symptomatické CA-AIHA, u které bývají kortikosteroidy a splenektomie bez efektu. Účinek má cyklofosfamid a zejména Rituximab, příznivý efekt byl popsán též u kombinace Rituximab + Bendamustin a také kombinace fludarabinu s Rituximabem byla úspěšně použita v léčbě CA-AIHA. U refrakterních forem je možné zvážit plazmaferézu, anekdotické údaje jsou o pozitivním efektu eculizumabu.

Patogeneze imunitní trombocytopenie má několik složek a úrovní, které zahrnují jak časnou destrukci trombocytu vlivem navázaných protilátek, tak nedostačnou trombopoézu v kostní dřeni. Specifita protilátek může být u ITP heterogenní, protilátky mohou být namířeny proti jednomu, dvěma nebo i více antigenům destičkového povrchu, většina autoprotilátek u ITP je namířena proti GPIIb/IIIa a GPIb/IX, přitom konformace GP IIB/IIIa není, na rozdíl od GPIb/IX, stabilní. Protilátky proti GPIb/IX se vyskytují u 20-40% pacientů

s ITP, patofyziologie jejich působení je zcela odlišná od běžnějších protilátek anti-IIb/IIIa. Protilátky proti glykorporo-*teinu* Ib (GPIb) působí destrukci trombocytu mechanismem nezávislým na Fc γ receptoru makrofágu, vedou jednak k vyšší expresi P - selektinu, tím k aktivaci trombocytu, jednak k desialylaci glykoproteinů destičkové membrány, zejména transmembránového uhlovodíkového zbytku GPIb α . Pozměněná struktura antigenu GPIb je rychle detekována jinými typy receptorů než Fc γ , zejména tzv. Aswell - Morellovým receptorem hepatocytu. V případě ITP s autoprotilátkami anti-Ib/IX tak zanikají trombocyty převážně v játrech, ale ne působením jaterních makrofágů, ale přímo v hepatocytech. Tento mechanismus také vysvětluje pomalou nebo žádnou odpověď na léčbu kortikosteroidy a/nebo IVIG u některých pacientů s ITP. Sialidáza, která způsobuje desialylaci glykoproteinů destičkové membrány je přítomna v trombocytu v relativně vysoké koncentraci a je možné ji inhibovat přirozenými nebo syntetickými inhibitory sialydáz. Přirozenou sialydázou je u savců lysozomální Neuraminidáza 1 (NEU1). Sialydázy produkuje řada bakterií a virů. Desialylace trombocytů a jejich zkrácené přežívání je prokázaným mechanismem vzniku trombocytopenie u těžkých pneumokových infekcí a u **infekce *Trypanosoma cruzi*** (Chagasova choroba), předpokládá se také, že tímto mechanismem vzniká trombocytopenie u infekce virem chřipky. Syntetickými inhibitory jsou DANA (2-deoxy-2,3-didehydro-N-acetylneuraminová kyselina) a také oseltamivir fosfát, užívaný primárně k léčbě infekce chřipkovým virem A a B. Existuje již také několik kazuistik o efektu oseltamiviru v léčbě refrakterní ITP.

Standardní léčba 1. linie ITP se stále opírá o kortikosteroidy, v poslední době jsou preferované spíše p.o., např. Prednison v dávce 0,5 - 2 mg/kg/den. V emergentních situacích je třeba aplikovat vysoké dávky IVIG spolu s kortikosteroidy a při život ohrožujícím krvácení též trombocyty. Léčba druhé linie je spojena s přetrvávajícím dilematem dnešní terapie ITP a tím je splenektomie oproti farmakoterapii. Realitou je, že v posledních letech ve druhé linii léčby ITP je příklon k léčbě nechirurgické, často používaným přípravkem je Rituximab. Splenektomii je obecně doporučeno provádět nejdříve 6 měsíců od diagnózy, u dětí po 12 měsících. Až 2/3 pacientů nemusí mít po splenektomii další léčbu ITP. V léčbě chronické ITP, která je refrakterní k jiným způsobům léčby, se s úspěchem používají TPO agonisté, t.č. Romiplostim nebo Eltrombopag, které dosahují odpovědi přes 80%. Jejich podávání musí být dlouhodobé, po vysazení dochází u většiny pacientů opět k poklesu počtu trombocytů.

3004. VROZENÉ SYNDROMY SELHÁNÍ KOSTNÍ DŘENĚ – SOUČASNÝ POHLED

Pospíšilová D. (Dětská klinika, FN a LF UP, Olomouc)

Do skupiny vrozených syndromů selhání kostní dřene (inherited bone marrow failure syndromes, IBMFS) jsou řazeny vzácné poruchy krvetvorby charakterizované: - geneticky podmíněným selháním funkce jedné nebo více hematopoetických linií (erytrocytární, granulocytární nebo trombocytární); - vrozenými anomáliemi nebo funkčními poruchami postihujícími různé tkáně a orgány: kůži, skelet, srdce, plíce, ledviny, centrální nervový systém, často doprovázené i malým vzrůstem; - zvýšeným rizikem vzniku maligních onemocnění: nejčastěji Akutní myeloidní leukémie (AML), Myelodysplastického syndromu (MDS) nebo solidních nádorů. Společným rysem těchto onemocnění je výrazná fenotypová variabilita jak hematologických tak i somatických změn. Závažnější formy onemocnění se zřetelnými vrozenými anomáliemi, časnou manifestací cytopenií a rozvojem selhání kostní dřene jsou obvykle diagnostikovány již v časném dětství v kojeneckém, batolecím nebo předškolním věku. Lehčí formy s nenápadnými anomáliemi a pozdní manifestací cytopenií mohou na druhé straně dlouho unikat pozornosti a jsou potom diagnostikovány až v dospělosti nebo dokonce až při vypuknutí maligního onemocnění. Znalost příznaků těchto vzácných nemocí je proto velmi důležitá pro jejich včasnou diagnostiku a správnou volbu léčebného postupu. Do skupiny vrozených syndromů setkání kostní dřene jsou řazena následující onemocnění: Fanconioho anémie (FA), Dyskeratosis congenita (DC), Diamondova-Blackfanova anémie (DBA), Shwachmanův-Diamondův syndrom (SDS), Těžká vrozená neutropenie (SCN), Syndrom hypoplastických chrupavek a vlasů (Cartilage - hair hypoplasia - CHH), Amegakaryocytární trombocytopenie (CAMT), Trombocytopenie s chyběním radia (TAR), Pearsonův syndrom (PS). Některá z těchto onemocnění byla definována na molekulární úrovni teprve v posledních letech díky rychlému rozvoji metod molekulární genetiky. Na jejich vzniku se podílejí mutace „provozních genů“ (housekeeping genes), které kódují proteiny účastníci se čtyř důležitých regulačních buněčných systémů: repa-race DNA (FA), udržování délky telomer (DC), biogeneze ribozomů (DBA, SDS, RD, DC) a regulace buněčného cyklu. Většinou se tedy nejedná o nitro-buněčné procesy specifické pouze pro hematopoezu a poruchy těchto důležitých dějů mají dopad i na řadu jiných buněčných systémů. Autorka podává přehled nejnovějších znalostí o jednotlivých skupinách uvedených onemocnění včetně přehledu dosud popsáných genetických změn.

2879. ETIOLÓGIA, DIAGNOSTIKA A LIEČBA SIDEROPENICKEJ ANÉMIE V MLADŠOM VEKU

Rohoň P. (Hemato-onkologická klinika, FN a LF UP, Olomouc)

Úvod Anémie z nedostatku železa (Fe), sideropenické anémie (IDA) patria k najčastejším ochoreniam v celosvetovom meradle. Ich charakteristickou črtou je mikrocytóza a hypochrómia erytrocytov. Najohrozenejšou skupinou sú deti a mladé ženy. V detskom veku sa IDA môže podieľať na psychomotorickej retardácii, v dospelosti dochádza často k adaptácii i na nízke hladiny hemoglobínu (Hb) a klinický obraz je nešpecifický, chudobný. Rozvoj IDA je dôsledkom troch vzájomne prepojených procesov: zvýšených nárokov organizmu na Fe, jeho nedostatočného prísunu a krvácania. Vznik tohto ochorenia má i socioekonomický rozmer: v rozvojových krajinách je najčastejšou príčinou nedostatočný prísun Fe a/alebo ochorenia parazitmi, vo vyspelých ekonomikách sú časté chronické krvné straty alebo vegetariánstvo. Diagnostika IDA je vo väčšine prípadov jednoduchá s výnimkou situácií, keď je združená so zápalovými ochoreniami alebo niektorými vzácnymi vrodenými genetickými poruchami. V liečbe sa využívajú soli Fe, ktoré majú pri perorálnom podaní obvyčajne veľmi dobrý účinok (nízke hladiny hepcidínu uľahčujú absorpciu Fe). V niektorých prípadoch je limitom perorálnej terapie jej intolerancia. Intravenózna aplikácia Fe umožní rýchlu normalizáciu celkovej hladiny Fe (často už po jednorazovej aplikácii) a je vyhradená pre špecifické situácie.

Patogenéza Fe je esenciálnym prvkom pre život a vyskytuje sa viazané v proteínoch (napr. hemové Fe), ktoré sa podieľajú na mnohých bunkových procesoch. Voľné Fe je naopak pre bunku toxické, pretože katalyzuje tvorbu kyslíkových radikálov. Fe má svoj podiel i na regulácii imunitných funkcií, umožňuje ale aj rast baktérií, replikáciu vírusov či proliferáciu nádorových buniek. V organizme je preto zaistovaná homeostáza Fe

Tab. 1 Príčiny vzniku sideropénie

zvýšené nároky organizmu na Fe
gravidita, rýchly rast
nedostatočný prísun Fe
malabsorpcia (celiakia)
maldigestia (atrofická gastritída, resekcie žalúdka, zvýšená hladina fytoátov v potrave)
malnutrícia (vegetariáni)
krvácanie
GIT, gynekologické straty, krvácanie do močového či respiračného traktu, epistaxie, hemodialýza, časté krvné odbery, automutilácia

(celkové zásoby u dospelého jedinca sa pohybujú okolo 3 - 5 g s denným obratom asi 0,5 mg (zvýšené nároky pri raste, gravidite, menštruácii), väčšina cirkulujúceho Fe však vzniká z rozpadnutých erytrocytov (recyklovateľné Fe). Organizmus dokáže ovplyvňovať spotrebu Fe a stav jeho zásob výhradne reguláciou príjmu, nemá však vytvorené ciele mechanizmy výdaja. Tok Fe v organizme je možné rozčleniť do niekoľkých krokov:

• absorpcia v duodene

- vstrebanie hemového Fe je jednoduchšie (doposiaľ neúplne objasnený mechanizmus), anorganické Fe³⁺ musí byť redukované na Fe²⁺ (ferrireduktáza, Dcytb)
- transport Fe do cytoplazmy enterocyty zabezpečuje transmembránový proteín DMT1
- Fe môže zostať v enterocyte (väzba na feritín) alebo je uvoľnené do obehu pomocou ferroportínu (transportuje Fe i z makrofágov či hepatocytov)
- oxidácia Fe²⁺ na Fe³⁺ pomocou hepcidínu

• transport Fe v plazme

- väzba Fe na transferín (apotransferín), po jeho obsadení dvoma molekulami Fe³⁺ vzniká holotransferín (saturovaný transferín ~ 30 %)

• utilizácia Fe erytroidnými bunkami

- naviazanie holotransferínu na transferínový receptor povrchu bunky
- tvorba endozómu, uvoľnenie Fe³⁺ z holotransferínu (následná redukcia erytrocytovou ferrireduktázou na Fe²⁺) a recyklácia apotransferínu i transferínového receptoru
- uvoľnenie Fe²⁺ z endozómu (erytrocytová DMT1) a prienik do mitochondrie (mitoferín-1), nasleduje inkorporácia do protoporfyrínu IX (pomocou ferochelatózy) a vzniká hem (ten je transportovaný do cytoplazmy a napokon spojený s globínovými reťazcami za vznik Hb)

• recyklácia Fe (erytrocytov)

- prebieha v makrofágoch sleziny, pečene a kostnej dreve; export Fe z makrofágov zaisťuje už zmieňovaný ferroportín a plazmová feroxidáza (ceruloplazmín) umožňuje naviazanie Fe³⁺ na apotransferín, časť Fe je umiestnená v RES vo forme feritínu

• regulácia homeostázy Fe (hepcidín)

- hepcidín je zrejme kľúčovou molekulou v procese homeostázy Fe, je produkovaný v pečeni a jeho syntéza je ovplyvnená zápalom alebo vysokou koncentráciou Fe
- po naviazaní hepcidínu na ferroportín dochádza k jeho degradácii a zastaví sa uvoľnenie Fe z enterocytov a makrofágov
- deficit Fe či hypoxia majú na produkciu hepcidínu antagonistický účinok

(upravené podľa: Horváthová M, Divoký V in Molekulární hematologie, Galén 2013)

Tab. 2 Prehľad laboratórnych ukazovateľov pri IDA

sledovaný parameter	poznámka
krvný obraz (↓ Hb, ↓ MCV, ↓ MCH, ↑ RDW)	v úvode dochádza k ↓ MCV (až k - 60 fl) a neskôr i k hypochrómii
s-Fe (↓ hladina)	nešpecifický nález
s-transferín (↑ hladina)	
saturácia transferínu (↓)	
s-ferritín (↓ hladina)	najcennejší ukazovateľ (obvykle < 10 µg/l)
s-sTfR (↑ hladina)	
vyšetrenie kostnej drene (Perlova reakcia)*	neprítomnosť farbiteľného Fe v siderofágoch ↓ počtu sideroblastov (< 30 %)
Fe-absorbčný test*	hodnotenie vzostupu sérového Fe po p.o. podaní (u IDA vzostup > 80 µg/dl)

* vyšetrenie v nejasných prípadoch

Klinický obraz Iba malá časť pacientov prichádza k lekárovi pre vlastné príznaky anémie, zreteľné prejavy anemického syndrómu sa prejavujú až pri poklese Hb pod 80 g/l a aj v týchto prípadoch sú často nevýrazné (chronický stav s adaptáciou). Vyskytuje sa: bledosť kože a slizníc, pálenie jazyka, zvýšená lámavosť nechtov a koilonychia, ragády ústnych kútikov, Plummer-Vinsonov syndróm (dysfágia a angulárna stomatitída), vzácne tzv. pika.

Diagnostika Anemické stavy vo všeobecnosti majú celé spektrum príčin a chudokrvnosť je iba zriedkavo konečnou diagnózou ale skôr jedným z rôznorodých prejavov inej choroby. Základom diagnostiky je podrobná anamnéza a komplexné zhodnotenie zdravotného stavu pacienta. V niektorých prípadoch je odhalenie prvotného mechanizmu zložitá – najmä vtedy, keď je anémia podmienená multifaktoriálne súbehom viacerých ochorení. Základným prvkom je zhodnotenie hemogramu vrátane retikulocytového indexu a morfológie erytrocytov.

Diferenciálna diagnostika V prípade mikrocytových (príp. hypochrómnych) anémii je veľmi dôležité zhodnotiť tkanivové zásoby Fe, ktoré dokážu pomôcť pri odlíšení IDA (znížené zásoby) a stavov s normálnymi alebo zvýšenými tkanivovými rezervami (talasémie, anémie chronických chorôb, sideroblastické anémie či niektoré hemoglobínopatie). Dôležitým momentom pre

ďalšie diagnostické úvahy je zhodnotenie refrakterity IDA k perorálnej liečbe Fe. Pokiaľ vylúčime základným endoskopickým vyšetrením krvácanie či nadužívanie NSAID je nutný podrobnejší diagnostický prístup.

Liečba V terapii IDA je najdôležitejšie odstrániť vyvolávajúcu príčinu rozvoja sideropénie. V zásade rozdeľujeme dve formy podania Fe:

• perorálne podanie

- v súčasnosti existuje veľké množstvo preparátov Fe, odporúča sa podanie dvojmocných foriem (sulfáty) 100 - 200 mg Fe/deň
- súčasné podanie kyseliny askorbovej zlepšuje absorbciu Fe
- hodnotenie liečby sa odporúča po 4 - 6 týždňoch (optimálny nárast Hb 0,1g/dl/deň), refrakterita je definovaná ako nedostatočný vzostup po podaní minimálne 100 mg elementárneho Fe počas tohto obdobia
- neodporúča sa ukončiť substitúciu Fe pri normalizácii hladiny Hb ale doplniť i tkanivové zásoby Fe (hladina ferritínu by mala byť stabilizovaná > 50 µg/l)
- pri chronických krvných stratách, ktoré nie je možné eliminovať, je nutná intermitentná substitúcia Fe

• intravenózne podanie

- parenterálna liečba Fe je indikovaná v špecifických situáciách – všeobecne pri zlyhaní či refrakterite k per-

Tab. 3 Diagnostický prístup pri refrakternej IDA

	H. pylori	autoimúna gastritída	celiakia	IRIDA
skrining	H. pylori (Ag)	anti-IF (Ab) anti-parietálne (Ab)	anti-gliadín (Ab)	anamnestické údaje
odporúčené vyšetrenie	gastroskopia biopsia ureázový test	gastroskopia biopsia	gastroskopia duodenálna biopsia	mutácie TMPRSS6
liečba	eradikácia		bezlepková diéta	

IRIDA = iron refractory iron deficiency anemia

(upravené podľa: Hershko C, Camaschella C, Blood 2014)

orálnemu podaniu Fe (porucha resorpcie, ochorenia GIT s iritáciou pri perorálnom podaní, významné krvné straty)

- intravenózne preparáty sú pripravené tak, že obsahujú centrálnu (jadrovú) časť s obsahom Fe a schránku z polysacharidového polyméru
- intravenózna liečba musí prebiehať formou pomalej infúzie s možným rizikom rozvoja anafylaktickej reakcie

Záver Úlohou hematológa je predovšetkým diagnostika a liečba „nevysvetliteľných“ IDA s dôrazom na refrakterné formy, pri ktorých je nutné prihliadnúť k etiopatogenetickému podielu *H. pylori*, autoimúnnej gastritídy, celiakie a niektorých vzácných hereditárnych foriem mikrocytových anémií súvisiacich s poruchami tvorby proteínov zapojených do homeostázy Fe v organizme.

LITERÁRNE ZDROJE

1. Camaschella C. How I manage patients with atypical microcytic anemia. Br J Haematol. 2013; 160:12-24.
2. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood 2014; 123:326-333.
3. Horváthová M, Divoký V. Metabolismus železa a jeho poruchy. In Molekulární hematologie, Galén 2013, 265-270
4. Jaspers A, Caers J, Le Gac G et al. A novel mutation in the CUB sequence of matriptase-2 (TMPRSS6) is implicated in iron-resistant iron deficiency anaemia (IRIDA). Br J Haematol. 2013; 160: 564-565.
5. Krč I. Anemie z nedostatku železa (sideropenické anemie). In Hematologie, Triton 2006, 33-37

Podporené grantom IGA_LF_2016_001 a MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

2869. ANÉMIE CHRONICKÝCH CHOROB

Indrák K. (HOK, FN, Olomouc)

Anémie chronických chorob (ACD) predstavujú, spoločne se sideropenickou anémiou, najčastejšiu anémiu v populácii. U nemocných vyššieho veku tvorí ACD až tretinu anémií. Jedná sa väčšinou o mierne až stredne ťažkou normo-/hypochromiu a normocytárnu anémiu, ktorá ale u asi čtvrtiny nemocných prechádza v anémiu mikrocytárnu.

Etiopatogeneze:

Príčinou ACD je zvýšená aktivita bunčnej imunity vedúcej k nadbytku hepcidinu (Hepatic bacteriocidal protein) v krvi. Ťižka anémie koreluje s veľkosťou aktivity imunitného systému. Proteíny akútnej fázy akti-

vujú signálnu dráhu LPS (lipopolysacharid - endotoxin) a interleukínu 6 (IL-6), ktoré spoušťa, nezávisle na hladine železa, syndrom excesu hepcidinu. Hepcidin snižuje vstrebávanie železa v duodenu a interferenciou s ferroportinom a jeho degradáciou blokuje export železa hepatocyty a makrofágy a zvyšuje ukládanie železa v makrofágo-monocytovej (MaMo) systéme. V kostnej dreni je v dôsledku relatívne nízkej hladiny erythropoetinu, s ohľadom na ťižku anémie, znížená proliferatívna aktivita erythropoetiny. Počas prežívania erytrocytov býva zkrátený v dôsledku zvýšenej aktivity v MaMo systéme. Medzi vyvolávajúce príčiny ACD patrí infekcia (akútne a chronické), malignita, autoimunitná ochorenia, chronická ochorenia ledvín, ťažká traumata, diabetes mellitus, stáří, infarkty myokardu, veľké operácie a rada ďalších.

Diagnostika a diferenciálna diagnostika:

Objem (MCV) erytrocytov v krvnom obraze nemocných s ACD býva normálny, zatiaľ čo u sideropenie nachádzame mikrocytózu. U ACD býva znížená až normálna hladina sérového železa (Fe) a znížená alebo normálna celková väzobná kapacita (CVK) pro železo. U sideropenickej anémie je CVK železa zvýšená. Hladina ferritínu je u ACD normálna alebo zvýšená, u sideropenickej anémie je znížená. Hladina solubilného transferínového receptora (sTfR) je u ACD normálna a pomer sTfR a logaritmu ferritínu (sTfR/log ferritínu) býva znížený (<1). U sideropenickej anémie je hladina sTfR zvýšená a pomer sTfR/log ferritínu býva zvýšený (>2). Ďalej u ACD nachádzame zvýšenú hladinu hepcidinu, ktorá je u sideropenickej anémie znížená. Také hladiny cytokínov (TNF, IL-1, IL-6) je u ACD zvýšená, zatiaľ čo u sideropenickej anémie býva normálna. V diferenciálnej diagnostike je vedľa obecného odlišenia ACD a sideropenickej anémie nezbytné odlišit „čistú“ ACD od ACD provázenej sideropeniou. Odlišenie týchto dvoch jednotiek má zásadný význam pre voľbu liečebnej stratégie, pretože u „čistej“ ACD nepodávame preparáty železa a u ACD provázenej sideropeniou jsou naopak preparáty železa často nezbytné. Hladina ferritínu >100 µg/l svedčí pro „čistú“ ACD, hladina ferritínu 50-100 µg/l ukazuje na možnú kombináciu ACD a sideropenie. K zipsneniu diagnostiky býva v tomto prípade nezbytné provést další vyšetření. Hladina ferritínu < 30-50 µg/l svedčí pro kombináciu ACD a sideropenie. Hladina sTfR < 2 mg/l svedčí pro „čistú“ ACD, hladina sTfR 2 - 5 mg/l ukazuje, že může jít o kombináciu ACD a sideropenie, hladina sTfR > 5 mg/l ukazuje na přítomnost ACD a sideropenie. Index sTfR/log ferritínu >2 a ferritin < 30 µg/l ukazuje na absolutní deficit železa, index sTfR/log ferritínu <2 a ferritin v séru ≥ 30 µg/l ukazuje na

relativní deficit železa, a index sTfR/log ferritinu <1 a ferritin v séru $\geq 30 \mu\text{g/l}$ ukazuje, že se jedná o „čistou“ ACD bez deficitu železa.

Léčba:

Léčebným cílem je u ACD, podobně jako u ostatních anémií, zvýšení hladiny hemoglobinu a tím i zlepšení kvality života pacienta. Dosud ale nebyl zcela přesně popsán vliv léčby anémie na přetížení železem v MaMo systému, vliv na imunitu, na tvorbu hydroxylových radikálů a na vyvolávající chorobu. Snížená nabídka železa je u ACD obranným mechanismem organismu, protože železo je růstovým faktorem pro mikroorganismy. Proti podávání železa u „čisté“ ACD mluví skutečnost, že pokud není přítomen deficit železa, je dodané železo přesouváno do zásobáren a stejně není pro krvetvorbu využitelné. Podávání preparátů železa pak může podporovat aktivitu onemocnění a může vést k orgánovému poškození svojí toxicitou. Nabídka železa nádorovým buňkám může stimulovat růst nádoru. Přísun železa do systému redoxních reakcí může stimulovat tvorbu volných hydroxylových radikálů. U autoimunitních chorob ale může železo inhibovat prozánětlivé imunitní efektorové dráhy a snižovat aktivitu choroby. Dle tíže anémie a klinických příznaků je proto třeba pečlivě zvažovat, zda ACD vyžaduje kromě léčby základního onemocnění i cílenou léčbu anémie. V cílené léčbě anémie se nejčastěji užívají krevní transfuze, erythropoezu stimuluující proteiny (ESP), preparáty železa a zkoušejí se i nové léčebné přístupy. Přetížení železem v důsledku jeho substituce může být škodlivé u dialyzovaných nemocných, u nichž je toto přetížení provázeno zvýšeným rizikem vzniku infekčních komplikací: při hladině ferritinu pod $100 \mu\text{g/l}$ je riziko infekčních komplikací $<20\%$, při hladině ferritinu $>100 \mu\text{g/l}$ je riziko infekčních komplikací $>20\%$ resp. riziko septikemie je při hodnotě ferritinu $>100 \mu\text{g/l}$ 2.5x vyšší, než při nižších hodnotách. Železo obecně nesubstitujeme u ACD s ferritinem $>100 \mu\text{g/l}$. Erythropoetin je u ACD produkován v relativně menším množství v důsledku působení cytokínů či poškození ledvin. Navíc je popisována snížená citlivost erytroidních prekurzorů na erythropoetin a proto můžeme konstatovat, že ACD je charakteristická relativním deficitem erythropoetinu. Podání erythropoetin stimuluujících proteinů (ESP) stimuluje erythropoezu, stimuluje tvorbu sTfR a tlumí tvorbu hepcidinu. Léčebná odpověď na podávání ESP závisí na chorobě vyvolávající ACD, na jejím stádiu, stupni imunitní aktivity a dostupnosti železa. U nádorů, infekcí a u autoimunitních chorob vede podávání ESP ke zvýšení hladiny hemoglobinu, která snižuje potřebu transfuzí i se snížením jejich

vedlejších nežádoucích účinků (přetížení železem). Je ale nutno říci, že biologická úloha erythropoetinu receptoru (EpoR) na nádorové buňky zatím nebyla zcela objasněna a existuje podezření, že by se zde mohlo podávání ESP projevit negativně. Proto se léčebná doporučení na podávání ESP u ACD omezují na jejich podávání u ACD při chronické renální insuficienci s cílovou hodnotou hemoglobinu $110-120 \text{ g/l}$ (při vyšších hodnotách hemoglobinu stoupá riziko vzniku trombotických komplikací), na ACD u nádorů léčených chemoterapií (solidní TU a lymfoproliferace), kde je indikováno podávání ESP při hladině hemoglobinu $<90 \text{ g/l}$ se stejnou cílovou hodnotou hemoglobinu ($110-120 \text{ g/l}$). ESP jsou indikovány i u revmatoidní artritidy, ulcerosní kolitidy (efekt u 60% nemocných), u myelodysplastického syndromu (MDS) typu refrakterní anémie (RA) a refrakterní anémie s excesem blastů - 1 (RAEB-1, počet blastů v kostní dřeni $<10\%$; efekt u 30 až 40% nemocných). Je ale popisováno, že téměř žádný efekt ESP nemůžeme očekávat u nemocných s MDS a s hladinou erythropoetinu v séru $>500 \text{ U/l}$. Některé práce dokonce uvádějí jako rozhodující pro neúspěch léčby hladinu erythropoetinu $>100-150 \text{ U/l}$. Zvláštní léčebný přístup si zaslouží ACD se sideropenií. Železo, které je nezbytné pro basální metabolismus, je zde blokováno v MaMo systému a díky tomu nemůže být ze zásob mobilizováno. U ACD se sideropenií je proto třeba zvažovat současnou substituci preparátů železa a ESP. Pro tuto kombinaci hovoří skutečnost, že zvýšení hladiny erythropoetinu zvyšuje nároky na dodávku železa do kostní dřeni a stimuluje tvorbu sTfR, zatímco nabídka železa použitelného pro krvetvorbu je u ACD snižena v důsledku působení cytokínů způsobujících jeho retenci v MaMo systému. Při špatné absorpci železa v duodenu je u ACD se sideropenií indikováno podávání železa intravenózně. K novým léčebným přístupům patří snaha o ovlivnění tvorby hepcidinu a jeho účinků pomocí antagonistů tvorby hepcidinu: inhibitory BMP (kostní morfogenní protein, který indukuje transkripci mRNA hepcidinu), protilátky proti receptoru pro IL-6; syntetické anti-sense oligonukleotidy, antagonisté účinku hepcidinu - neutralizující protilátky proti hepcidinu. Monoklonální protilátky proti ferroportinu blokující vazbu hepcidinu umožňují pokračování výdeje železa z buňky i za přítomnosti hepcidinu. Příkladem je Lxaptepid, antihepcidin l-oligoribonukleotid, který se váže na hepcidin a blokuje jeho účinek na cílovou molekulu ferroportin a tím brání blokadě výdeje železa z buňky. Jiným zkoušeným preparátem je erytroferon (ERFE), protein regulující účinek erythropoetinu na tvorbu hepcidinu, který zvyšuje sekreci erythropoetinu a vede ke stimulaci tvorby ERFE tlumivým efektem na

tvorbu hepcidinu. Důsledkem je zvýšený výdej železa uvolňovaný do cirkulace pro potřebu vystupňované erytropoezy.

Závěr:

Předpokladem správné léčby ACD je přesná diagnostika a odlišení ACD od ACD se sideropenií a od siderope-

nické anémie. Léčebné přístupy vycházejí u ACD z léčby vyvolávající choroby a dle tíže anémie se rozhoduje o cílené léčbě anémie substitucí erytromasy, pečlivě se zvažuje potřeba podávání železa a/nebo erythropoetin stimulujičích proteinů. Nové léčebné přístupy jsou v současnosti na úrovni klinických studií vesměs první fáze.