

Zavod za hematologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

HEMATOLOŠKE PROMJENE U UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA HEMATOLOGICAL ABNORMALITIES IN RHEUMATIC DISEASES

Ivo Radman

Sažetak

Hematološke promjene se javljaju u 25-70% bolesnika s upalnim reumatskim bolestima. Najčešći hematološki poremećaj je anemija kronične bolesti uzrokovana upalnim citokinima koji izazivaju promjene u metabolizmu željeza, proizvodnji eritropoetina, proliferaciji prethodnih stanica crvene loze i dužini života eritrocita. Glavni regulator prometa željeza u organizmu je hepcidin koji koči apsorpciju željeza kroz crijevni epitel i oslobađanje željeza iz stanica monocitno - makrofagnog sustava. Liječenje ane-

mije kronične bolesti uspješno se provodi rekombinantnim eritropoetinom i željezom. Znatno su rjeđi poremećaji drugih krvnih loza na razini koštane srži ili periferne krvi koji se očituju smanjenjem ili povećanjem broja leukocita i trombocita. Ostali hematološki poremećaji mogu se smatrati dijelom osnovnog autoimunog zbivanja. Trajna antigena stimulacija može biti poticaj na limfomagenezu te je učestalost limfoma u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima 5-6 puta veća nego u običnoj populaciji.

Ključne riječi

upalne reumatske bolesti, hematološke promjene, anemija kronične bolesti, leukopenija, trombocitopenija

Summary

Haematological abnormalities are present in 25-50% patients with rheumatic diseases. The most common finding is anaemia of chronic disease which is driven by inflammatory cytokines. Hepcidin plays key role in iron homeostasis. It reduces iron absorption from duodenum and iron release from reticuloendothelial cells. Anaemia of chronic disease could be successfully treated by recom-

binant erythropoietin in combination with iron supplementation. Various abnormalities can be observed in the leukocyte and platelets counts. Other haematological disturbances are considered as part of autoimmune disease. Prolonged antigen stimulation can induce lymphomagenesis and lymphoma incidence in patients with rheumatic diseases is 5 to 6-fold increased compared to normal population.

Key words

rheumatic diseases, haematological abnormalities, anaemia of chronic disease, leukopenia, thrombocytopenia

Uvod

Upalne reumatske bolesti obuhvaćaju nekoliko dobro definiranih entiteta koji se mogu međusobno preklapati. Iako je etiologija nepoznata u osnovi kroničnih reumatskih bolesti je autoimuni poremećaj kojeg prate brojne hematološke promjene od kojih je najčešća anemija (1-3). Gotovo u pravilu radi se o anemiji kronične bolesti (AKB) koja je posredovana inflamatornim citokinima, posebice čimbenikom tumorske nekroze (TNF-alfa, engl. tumour necrosis factor), interleukinom 1 (IL-1), interleukinom 6 (IL-6) i interleukinom 10 (IL-10) koji koče proizvodnju eritropoetina i hepcidinom koji koči apsorpciju željeza kroz crijevni epitel. Druga po učestalosti je anemija zbog nedostatka željeza. Diferencijalna dijagnoza između anemije kronične bolesti i sideropenič-

ne anemije nije jednostavna zbog sličnih morfoloških značajki krvne slike i nalaza snižene koncentracije željeza u krvi. Diskriminirajući nalaz predstavlja koncentracija feritina u serumu koja je u nedostatku željeza uvijek niska, dok je u AKB normalna ili povećana (1-12).

Anemija je najčešća ekstraartikularna manifestacija reumatoidnog artritisa (RA) i javlja se u 30-70% bolesnika. Bolesnici s RA i anemijom imaju težu kliničku sliku s više zahvaćenih zglobova uz manju pokretljivost i jače bolove. U istraživanju Peetersa i suradnika koje je uključilo 225 bolesnika s RA anemija je zabilježena u 64% od čega su 77% imali anemiju kronične bolesti, a 23% anemiju zbog manjka željeza (36). Rjeđe se javljaju poremećaji drugih krvnih loza na razini koštane srži ili

Tablica 1. Najčešći hematološki poremećaji u upalnim reumatskim bolestima
Table 1. Most common hematological disorders in inflammatory rheumatic diseases

Hematološki poremećaj Bolest	Učestalost (%)	Hematološki poremećaj Bolest	Učestalost (%)
Anemija kronične bolesti		Trombocitopenija	
Reumatoidni artritis	30-70	Sistemske eritemske lupus	20-30
Leukopenija		Primarni Sjögrenov sindrom	7-10
Feltyjev sindrom	15-30	Trombocitoza	
Primarni Sjögrenov sindrom	20-30	Reumatoidni artritis	30
Limfopenija		Autoimuna hemolitička anemija	
Primarni Sjögrenov sindrom	35	Reumatoidni artritis	10
Sistemske eritemske lupus	20	Sistemske eritemske lupus	10-20
Leukocitoza		Ne-Hodgkinovi limfomi	
Reumatoidni artritis	30	Primarni Sjögrenov sindrom	4-7

periferne krvi. Primjerice, leukopenija je tipičan nalaz u Feltyjevom sindromu, a trombocitopenija je čest pratilac sistemnog lupusa eritematodesa (SLE) (44,47). U tablici 1 prikazani su najčešći hematološki poremećaji u reumatskim upalnim bolestima. Trajna antigena stimu-

lacija koja čini temeljni patofiziološki mehanizam autoimunih reumatskih bolesti može biti poticaj za limfomogenezu tako da je učestalost limfoma u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima 5-6 puta veća nego u običnoj populaciji (48).

Anemija kronične bolesti

Definicija

Anemija kronične bolesti (AKB) je često korišten termin za hematološki sindrom koji prati kronične nehematološke bolesti. S obzirom da se uglavnom radi o kroničnim upalnim bolestima bolji bi izraz bio "anemija kronične upale". No, kako se izraz anemija kronične bolesti udomačio u literaturi bit će korišten i u ovom radu. Povezanost kronične infekcije i reumatskih bolesti s anemijom poznata je više od 150 godina. Sredinom prošlog stoljeća Cartwright i Wintrobe sa suradnicima su, na temelju pokusa na životinjama i ljudima, opisali glavne značajke AKB (2).

Patofiziologija

Poremećaj metabolizma željeza

Željezo se u organizmu nalazi u funkcionalnom, transportnom i pričuvnom obliku. Ljudski organizam sadrži 3-4 grama željeza. Od toga su 2,5 grama smještene u eritrocitima, 500 mg je uskladišteno u feritinu i hemosiderinu, 300 mg se nalazi u mioglobinu i enzimima, a samo 4 mg željeza cirkulira i u svakom je trenutku dostupno za korištenje. Minimalna dnevna potreba za željezom iznosi 1-2 mg jer se upravo toliko svakodnevno gubi ekfolijacijom probavnog epitela. Uobičajena dnevna prehrana sadrži 10-20 mg elementarnog željeza od čega se iskoristi oko 10%. Fiziološkog načina ekskrecije željeza iz tijela nema i ono se može gubiti samo krvarenjem (13).

Temeljni mehanizam razvoja anemije kronične bolesti je poremećaj ravnoteže sadržaja željeza u organizmu koji se sastoji od povećanog ulaska i zadržavanja željeza u stanicama retikuloendotelnog sustava (RES). Time se željezo uklanja iz funkcionalnog odjeljka u pričuvni odjeljak odakle se teško mobilizira te nastaje manjak raspoloživog željeza za potrebe eritrocitopoeze. U

eksperimentalnih životinja injekcija proupalnih citokina interleukina-1 i TNF- α rezultira razvojem hipoferemije i anemije što je povezano sa sintezom feritina, glavnim proteinom koji pohranjuje željezo u hepatocite i makrofage. U kroničnoj upali aktivira se u makrofazima mehanizam eritrofagocitoze i transmembranskog unosa feriona pomoću proteina nosača dvovalentnih metalnih iona (DMT1- prema engl. Divalent metal transporter 1).

Interferon- γ , lipopolisaharidi i TNF- α pojačavaju ekspresiju DMT1 s povećanim unosom željeza u aktivirane makrofage. Isti citokini zadržavaju željezo u makrofazima smanjenjem aktivnosti feroportina koji je transmembranski izbacivač željeza iz stanice. U normalnim uvjetima feroportin obavlja prijenos apsorbiranog željeza iz stanica duodenalnog epitela u cirkulaciju. Zanimljivo je da i protuupalni citokini primjerice IL-10 mogu izazvati anemiju poticanjem transferina i feritina na zadržavanje željeza u RES-u (12-18).

U većine bolesnika s AKB nalazi se povećana koncentracija bakra u krvi što je posljedica porasta plazmatskog ceruloplazmina. Ceruloplazmin je enzim koja je potreban za izbacivanje željeza iz stanice. Zadržavanje željeza u makrofagima moglo bi značiti da je u AKB feroksidazna aktivnost ceruloplazmina inhibirana, no to nije slučaj jer se stanični transport željeza ne popravlja dodatkom egzogenog ceruloplazmina (14).

Imunološki mehanizam potiče monocite i T limfocite na pojačano izlučivanje citokina IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ . B. Interleukin-6 stimulira proizvodnju hepcidina u jetri. C. Hepcidin se veže za feroportin na membrani enterocita i koči apsorpciju željeza. D. Hepcidin se i na površini makrofaga veže uz feroportin izazivajući njego-

vu internalizaciju i degradaciju. Funkciju feroportina ko-či i interferon- γ . Tako se željezo pojačano nakuplja u makrofagu čemu doprinosi i pojačana fagocitoza eritrocita te pojačana ekspresija transportera dvovaljanih iona metala (DMT-1). Upalni citokini pojačavaju ekspresiju transferinskih receptora na membrani makrofaga što ide u prilog nakupljanju željezovih iona u feritinu unutar makrofaga. E. Čimbenik tumorske nekroze (TNF- α) i interferon- γ koče produkciju eritropoetina u bubrezima. IL-1, TNF- α , IFN- γ izravno inhibiraju diferencijaciju i proliferaciju prethodnih stanica crvene loze. Dodatni negativan učinak je izazvan ograničenom raspoloživošću željeza te smanjenom aktivnošću eritropoetina što u konačnici dovodi do nastanka anemije.

Hepcidin - ključni regulator održavanja homeostaze željeza u organizmu

Nedavno je identificiran glavni regulator održavanja homeostaze željeza u organizmu. To je bjelančevina akutne faze hepcidin, koji se sastoji od 25 aminokiselina. Hepcidin se sintetizira u jetri kao odgovor na interleukin-6 (IL-6). Povećana koncentracija IL-6 i hepatocelularnog željeza potiču sintezu hepcidina dok je hipoksija koči. Drugi upalni citokini kao što su IL-1 i TNF- α ne utječu na ekspresiju hepcidina. Ovaj zaključak je pojačan opažanjem da u eksperimentalnih miševa s nedostatkom IL-6 upalni enzimi ne izazivaju porast hepcidina. Pokusi na zdravim dobrovoljcima su definitivno dokazali da infuzija IL-6 brzo dovodi do porasta hepcidina i razvoje sideropenije (19-21).

Pretjerana ekspresija hepcidina u miševa neovisno o podrijetlu izaziva tešku anemiju. Suprotno, upala u miševa kojima nedostaje hepcidin neće izazvati hipofemiju što je dokaz o ključnoj ulozi hepcidina u prometu željeza u organizmu. Hepcidin smanjuje duodenalnu apsorpciju željeza i blokira oslobađanje željeza iz makrofaga što ima za posljedicu razvoj anemije kronične bolesti. Čini se da nedavno otkriveni gen hemojuvelin pomaže hepcidinu u navedenim promjenama. Shodno tomu, poremećaj u prometu željeza i smanjena količina raspoloživog željeza otežavaju biosintezu hema, a time i proliferaciju stanica eritrocitopoeze (20,21,42).

Svaki dan otprilike 20 mg željeza ulazi u plazmu i veže se za transferin. Više od 2/3 tog željeza se oslobađa iz raspalih eritrocita, a svega 20% se oslobađa iz pričuva u jetri. Za vrijeme upale oslobađanje željeza iz oba izvora je snažno inhibirano. Interleukin-6 koji se pojačano izlučuje u upali stimulira produkciju hepcidina s posljedičnim smanjenjem oslobađanja uskladištenog željeza što brzo dovodi do hipofemije (1).

Hepcidin inhibira oslobađanje željeza iz makrofaga vezivanjem na feroportin i dovodi do njegove internalizacije i propadanja. U normalnim uvjetima feroportin na staničnoj membrani predstavlja izlazni kanal za željezo. Mehanizmom hepcidin-feroportin zakočena je i intesti-

nalna apsorpcija željeza u AKB. Konačno to može dovesti i do smanjenja zaliha željeza u organizmu što je vrlo rijedak slučaj u AKB osim kod izrazito jake stimulacije IL-6. To je slučaj u djece i adolescenata koji boluju od juvenilnog reumatoidnog artritisa (2).

Skraćenje života eritrocita u anemiji kronične bolesti

Rani radovi Cartwrighta i Wintrobea pokazali su da je u AKB blago skraćen životni vijek eritrocita. To nije posljedica promjena u eritrocitima jer ti eritrociti dožive normalni vijek kad se transfundiraju zdravim osobama. Suprotno, eritrociti zdravih osoba žive kraće u pacijentima s AKB. Neki su to pokušali objasniti povećanom aktivnošću makrofaga u destrukciji eritrocita, no imajući u vidu kompenzatornu sposobnost koštane srži koja se može povećati za 6-8 puta to je malo vjerojatno. Anemija kronične bolesti je imunološki posredovana humoralnim i celularnim mehanizmima. Neki dokazi govore u prilog IL-1 i hemolize u bolesnika s RA i anemijom. Dodatni problem mogu stvarati krvarenje, autoimuna hemoliza, nedostatak vitamina B12 i folata i liječenje imunosupresivnim lijekovima i citostaticima (2-6,24-28).

Poremećaj aktivnosti eritropoetina i inhibicija eritrocitopoeze

Eritropoetin je čimbenik rasta krvotvornih matičnih stanica usmjerenih u stvaranje stanica crvene krvne loze. Eritropoetin se stvara u endotelnim stanicama peritubularnih kapilara bubrega pod utjecajem hipoksije. Glavno mjesto vezanja eritropoetina su specifični receptori na eritroidnim prekursorima u koštanoj srži (38,41,43-46).

Ward je sa suradnicima 1969. godine objavio rad u kojem je pokazao da bolesnici s AKB imaju sniženu koncentraciju eritropoetina. Kasnije je pokazano da vrijednost eritropoetina direktno ovisi o stupnju anemije u bolesnika sa sideropenijom i primarnim hematološkim bolestima. Suprotno, nema povezanosti između koncentracije eritropoetina i stupnja anemije u AKB. Također je utvrđeno da AKB odlično reagira na primjenu eritropoetina što dodatno potvrđuje da eritroidni prekursori u AKB ispoljavaju određeni stupanj rezistencije na proliferacijske učinke eritropoetina (22-25).

Upalni citokini inhibiraju produkciju eritropoetina u bubrezima. Oni također ometaju proliferaciju i diferencijaciju prethodnih stanica crvene loze. Čimbenik tumorske nekroze koči rast eritroidnih kolonija preko interferona- γ . Hepcidin direktno inhibira stvaranje eritroidnih kolonija in vitro i taj je učinak neovisan o utjecaju na metabolizam željeza. Čini se da je interferon- γ najsnažniji inhibitor eritrocitopoeze i njegova koncentracija obrnuto korelira s vrijednostima hemoglobina i broja retikulo-cita. Inhibitorni učinak upalni citokini, između ostalog, ostvaruju i poticanjem apoptoze koja je povezana s nastankom ceramida i smanjenom ekspresijom eritropoetinskih receptora na matičnim stanicama. Dodatni je me-

hanizam izravna citotoksičnost na matične stanice pomoću stvaranja nestabilnih slobodnih radikala kao što su dušikov oksid i superoksid (1,33,34).

Laboratorijski nalazi

Anemija kronične bolesti je normokromna, normocitna anemija blažeg (Hb 95 g/l) do srednje teškog stupnja (Hb 80 g/l). Bolesnici imaju snižen broj retikulocita što govori za smanjenu proizvodnju eritrocita. Definitivna dijagnoza može biti otežana u stanjima kroničnih krvarenja s posljedičnom sideropenijom ili u prisustvu drugih vrsta anemija. Stoga obrada treba uključiti i određivanje statusa željeza u organizmu da se isključi anemija zbog manjka željeza koja je obično hipokromna i mikrocitna. Razlika između anemije kronične bolesti i sideropenične anemije je u tome da je posljednja izazvana isključivo manjkom željeza dok je nastanak AKB višezročan. U obje vrste anemije koncentracija serumskog željeza i saturacija transferina su smanjene. U prvom slučaju je to posljedica apsolutnog manjka željeza, a u drugom manjak je relativan jer je velika količina željeza zarobljena u stanicama RES-a (3-6,27).

U sideropeničnoj anemiji saturacija transferina je niža nego u AKB zbog toga što je koncentracija transferina u AKB normalna ili snižena dok je u sideropeničnoj anemiji izrazito povećana. Treba tragati i za drugim uzrocima manjka željeza kao što su menometroragije, kronična krvarenja iz probavnog sustava, crijevne upalne bolesti, angiодisplazije, adenomi debelog crijeva, rak probavnih organa ili parazitarne infekcije.

Feritin se koristi kao pokazatelj rezervi željeza u organizmu i koncentracija od 15 ng/ml se uzima kao granica koja pokazuje nedostatak željeza. Međutim koncentracija od 30 ng/ml puno sigurnije određuje anemiju zbog manjka željeza (vjerojatnost dijagnoze 92-98%). U AKB feritin je normalan ili povišen pokazujući povećane rezerve željeza i zadržavanje željeza unutar stanica RES-a, ali može biti povišen i zbog imune aktivacije kao reaktant akutne faze (28-31).

Topljivi transferinski receptor je dio membranskog receptora koji je povećan u nedostatku željeza. U anemiji kronične bolesti nivo topljivog transferinskog receptora je približno normalan jer upalni citokini negativno utječu na njegovu ekspresiju. Određivanje nivoa topljivog transferinskog receptora odličan je test razdvajanja AKB od AKB udruženog s manjom željeza. U prvom slučaju je koncentracija feritina normalna ili povišena uz nisku vrijednost solubilnog transferinskog receptora dok je u drugom obrnuto, niski feritin uz visoki transferinski receptor. Omjer koncentracije topljivog transferinskog receptora i logaritma koncentracije feritina također može biti od pomoći. Omjer manji od 1 sugerira anemiju kronične bolesti, dok vrijednost veća od 2 snažno sugerira apsolutni manjak željeza zajedno s anemijom kronične bolesti. Određivanje postotka hipokromnih eritrocita ili sadržaja

hemoglobina u retikulocitima također mogu pomoći u otkrivanju manjka željeza u bolesnika s anemijom kronične bolesti (1,13,31,32). U tablici 2 prikazane su razlike između anemije kronične bolesti i sideropenične anemije te njihove kombinacije.

Liječenje anemije kronične bolesti

Temeljno načelo liječenja je djelovanje na osnovnu bolest koja izaziva AKB. Poznato je da remisiju reumatske bolesti prati spontana korekcija anemije. Inače, AKB obično nije toliko teška da zahtijeva specifično liječenje osim u slučaju izraženih smetnji anemijske hipoksije. To se posebice odnosi na starije osobe s pridruženim kroničnim bolestima srca, pluća i bubrega. Osim toga, anemija je u kroničnim reumatskim bolestima udružena s lošijom prognozom što samo po sebi zahtijeva liječenje. Općenito je problem anemije u kroničnim bolestima podcijenjen i mali broj bolesnika se adekvatno liječi (1,2,45,47).

Željezo

U liječenju AKB često se griješi davanjem preparata željeza. Nalaz hipofemije sugerira manjak željeza u organizmu kojeg zapravo ima u suvišku jer je zarobljeno u stanicama monocitno-makrofagnog sustava. Stoga je glede liječenja anemije izolirana primjena željeza nepotrebna ili čak suvišna. No zbog inhibitornog djelovanja na TNF- α primjena željeza u RA može biti korisna jer smanjuje aktivnost bolesti. Terapija željezom je indicirana kada je anemiji kronične bolesti pridružena sideropenija i tijekom primjene eritropoetina zbog nastanka funkcionalnog manjka željeza. Međutim primjena željeza nije preporučljiva u bolesnika koji imaju koncentraciju feritina veću od 100 ng/ml zbog mogućeg toksičnog djelovanja suvišnog željeza (13,35,37).

Rekombinantni humani eritropoetin

Imajući u vidu odličan učinak eritropoetina upravo se primjena tog lijeka nameće kao terapija izbora u liječenju AKB. Štoviše, u brojnim randomiziranim kliničkim studijama pokazalo se da rekombinantni eritropoetin korigira AKB u bolesnika s RA i da koncentracija endogenog eritropoetina ne korelira s uspjehom liječenja. Pokazalo se nužnim tijekom terapija eritropoetinom primjenjivati željezo zbog sporog oslobađanja endogenog željeza iz pričuva.

Rekombinantni humani eritropoetin u liječenju reumatskih bolesti pokazuje višestruke korisne učinke. Primjerice, u bolesnika s RA osim korekcije anemije dovodi i do poboljšanja kliničkih znakova osnovne bolesti. Neki smatraju da je to posljedica povoljnog utjecaja na metabolizam hrskavice dok drugi misle da se radi o protuupalnom učinku eritropoetina koji smanjuje koncentraciju interleukina-1 i TNF- α .

Danas su na tržištu tri eritropoetinska preparata: eritropoetin alfa, eritropoetin-beta i darbepoetin. Prema studiji Pujade-Lauraine E. i sur. koji su komparirali učinkovitost primjene eritropoetina alfa i eritropoetina beta u onkoloških bolesnika, može se zaključiti da je srednja

Tablica 2. Laboratorijske razlike između AKB i sideropenične anemije
Table 2. Laboratory differences between ACD i sideropenic anaemia

Laboratorijski nalaz	Anemija kronične bolesti	Sideropenična anemija	Kombinirana anemija
MCV	Normalan	Snižen	Normalan
Željezo	Sniženo	Sniženo	Sniženo
Transferin	Snižen/normalan	Povišen	Snižen
Zasićenost transferina	Snižena	Smanjena	Snižena
Topljivi transferinski receptor	Normalan	Povišen	Normalan/povišena
Feritin	Normalan/povišen	Snižen	Snižen/normalan
Omjer transferinskog receptora i log feritina	Nizak (> 1)	Visok (> 2)	Visok (> 2)

vrijednost porasta koncentracije hemoglobina za vrijeme primjene epoetina beta iznosila 33 g/l, u odnosu na epoetin alfa 28 g/l krvi, odnosno darbepoetin 21 g/l krvi. Postotak bolesnika s porastom hemoglobina ≥ 10 g/l je bio 87,5% s epoetinom beta u odnosu na epoetin alfa 85,7%, odnosno darbepoetin alfa 79,1%. Postotak bolesnika s porastom hemoglobina ≥ 20 g/l je bio 77,5% s epoetinom beta u odnosu na epoetin alfa 66,7%, odnosno darbepoetin alfa 58,1%. Iz ovih rezultata proizlazi zaključak o djelotvornosti sva tri epoetina s tim da epoetin - beta ima najbolji učinak te ga se može preporučiti kao standardni lijek za ovu indikaciju (40).

Preporučljiva doza epoetin-beta (Recormon) je 30.000 jedinica tjedno u supkutanoj primjeni. Ciljna vrijednost hemoglobina ne treba biti veća od 120 g/l i u terapiji održavanja treba izabrati najnižu djelotvornu dozu lijeka. Procjena učinkovitosti liječenja eritropoetinom provodi se nakon 4 tjedna kada se očekuje porast hemoglobina veći od 10 g/l. U slučaju nepovoljnog odgovora dozu treba povećati za 50%. Nakon osam tjedana primjene eritropoetina bez učinka može se smatrati da bolesnik ne reagira na eritropoetinske lijekove. Najozbiljnija nus-

pojava primjene epoetina je izolirana aplazija crvene loze koja se uglavnom povezuje s epoetinom alfa. Još se mogu javiti hipertenzija i tromboembolijski incidenti (1-2,39-41).

Transfuzija eritrocita

Do otkrića i kliničke primjene rekombinantnog humanog eritropoetina sredinom 90-ih godina prošlog stoljeća transfuzija krvi bila je temelj liječenja anemije težeg stupnja. Iako transfuzija ima brz učinak u korekciji anemije postoje brojni razlozi za izbjegavanje transfuzije krvi. U prvom redu transfundirani eritrociti kratko žive, a krv koja se čuva duže od 2 tjedna značajno gubi na sposobnosti vezanja kisika i sadrži brojne štetne tvari. Osim toga prisutan je rizik infekcija i negativnih imunoloških učinaka te oštećenja pluća tzv. TRALI (Transfusion related lung injury). Također je moguća i administrativna pogreška i primjena krvi nekompatibilne krvne grupe. Konačno postoje i kontraindikacije za transfuziju krvi, primjerice, autoimuna hemolitička anemija i odbijanje transfuzije.

Naravno, transfuzija krvi ostaje terapija izbora u hitnim stanjima kada treba brzo korigirati tešku anemiju (Hb<60 g/l ili Hb 60-90 g/l uz izražene smetnje anemijske hipoksije (1,13).

Poremećaji leukocita i trombocita

Poremećaji leukocita i trombocita najčešće se javljaju u sistemnom lupusu i Sjögrenovom sindromu. U studiji na 400 bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom leukopenija je nađena u 33% bolesnika, dok se znatno rjeđe javljaju hemolitička anemija i trombocitope-

nija. U sistemnom lupusu neutropenija se javlja u oko 45% bolesnika, limfocitopenija u 20%, a trombocitopenija u 25%. U osnovi ovih poremećaja nalazi se autoimuno zbivanje pa je indicirana imunosupresivna terapija (43,47).

Zaključak

Hematološke promjene se javljaju u 30-70% bolesnika s kroničnim reumatskim bolestima.

Najčešći poremećaj je anemija kronične bolesti uzrokovana upalnim citokinima koji uzrokuju smetnje u homeostazi željeza, smanjenje rasta prethodnih stanica crvene loze i neadekvatan odgovor eritropoetina na anemiju. Nedavno otkriveni antimikrobni peptid hepcidin

je ključni regulator metabolizma željeza u organizmu. Rekombinantni humani eritropoetin u kombinaciji sa željezom učinkovito liječi anemiju kronične bolesti u stanjima upalnog reumatizma. Poremećaji leukocita i trombocita uglavnom se javljaju u sistemnom lupusu i primarnom Sjögrenovom sindromu i liječe se imunosupresivnom terapijom.

Literatura

1. Weis G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-1023.

2. Kushner JP. Anaemia of chronic disease. *Hematol* 2006;2(1):47-49.

3. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966;3:351-375.
4. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002;16:87-96.
5. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003;2:116-21.
6. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR. i sur. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr Med Res Opin* 2006;22(4):731-737.
7. Maury CP, Liljestrom M, Laiho K. i sur. Tumor necrosis factor alpha, its soluble receptor I, and -308 gene promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis with or without amyloidosis: implications for the pathogenesis of nephropathy and anemia of chronic disease in reactive amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3068-3076.
8. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L. i sur. The prevalence of anemia in persons age 65 and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104:2263-2268.
9. Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW. Anemia: not just an innocent bystander? *Arch Intern Med* 2003;163:1400-1404. [Erratum. *Arch Intern Med* 2003;163:1820.]
10. Alvarez-Hernandez X, Liceaga J, McKay IC, Brock JH. Induction of hypoferrremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor. *Lab Invest* 1989;61:319-322.
11. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-3516.
12. Moura E, Noordermeer MA, Verhoeven N. i sur. Iron release from human monocytes after erythrophagocytosis in vitro: an investigation in normal subjects and hereditary hemochromatosis patients. *Blood* 1998;92:2511-2519.
13. Radman I, Slipac J, Golubić-Ćepulić B. Može li rekombinirani humani eritropoetin zamijeniti transfuziju eritrocita? *Paediatr Croat* 2005;49(Supl 1):271-274.
14. Jandl JH. Anaemia of chronic disorders. U: *Blood Textbook of Hematology*. Little, Brown and Company. 1996:303-305.
15. Andrews NC. The iron transporter DMT1. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:991-994.
16. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood* 2003;101:4148-4154.
17. Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol* 2002;169:2204-2209.
18. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V. i sur. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-1276.
19. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A. i sur. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:4596-4601.
20. Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ. i sur. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood* 2004;103:3940-3944.
21. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113:1251-1253.
22. Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol* 1995;162:134-138.
23. Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F. i sur. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996;87:4824-4830.
24. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:555-559.
25. Means RT Jr, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood* 1991;78:2564-2567.
26. Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology (Huntingt)* 2002;16:Suppl 10:25-33.
27. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974;290:1213-1216.
28. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM. i sur. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45-51.
29. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-1057.
30. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003;49:1573-1578.
31. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* 1993;81:1067-1076.
32. Barosi G. Inadequate erythropoietin response to anemia: definition and clinical relevance. *Ann Hematol* 1994;68:215-223.
33. Baer AN, Dessypris EN, Goldwasser E, Krantz SB. Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *Br J Haematol* 1987;66:559-564.
34. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH. i sur. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-147.

35. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Raja AN. i sur. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 1996;55:162-168.
36. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R. i sur. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2430-2436.
37. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000;96:823-833.
38. Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW. i sur. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1776-1784.
39. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR. i sur. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403-1408.
40. Pujade-Lauraine E, Richard J, Sapede C, Hayward C. Erythropoietic agents in anaemic patients with cancer: a retrospective observational survey of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha use in routine clinical practice. *Oncol Rep* 2005;14(4):1037-1044.
41. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R. i sur. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003;102:1340-1346.
42. Salvarani C, Baricchi R, Lasagni D. i sur. Effects of desferrioxamine therapy on chronic disease anemia associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996;16:45-48.
43. Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haemathological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991;80(291):605-612.
44. Coussons PJ, Baig S, Fanutti C, Grant R. Novel tissue remodelling roles for human recombinant erythropoietin. *Biochem Soc Trans* 2005;33:1129-1130.
45. Segal R, Baumoehl Y, Elkayam O. i sur. Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2004;24:14-19.
46. Pincus T, Olsen NJ, Russell IJ. i sur. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1990;89(2):161-168.
47. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):347-354.
48. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawki J. i sur. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99(11):3909-3915.