

# A krónikus betegséghez társult vérszegénység

**Már az elnevezéssel is probléma van: ugyanis nem csak krónikus, hanem akut betegségeken is létrejön ez a patológiai folyamat.**

**A**kut betegségben a kórfolyamat alapját jelentő vasanyagcsere-zavar azonnal kialakul, a mérhető vérszegénység kialakulásához azonban 10–14 nap szükséges. Az akut infekciót, gyulladást, miokardiális infarktust, traumát, műtétet követően akár már 30 perccel jellegzetes változások alakulnak ki a vasanyagcsereben. Ha a dissziderózis csak néhány napon át perzisztál, lényeges vérszegénység nem alakul ki, azonban az eritropoezis már ekkor csökken. Ha azonban a vasanyagcsere zavara hosszabb ideig fennmarad, előbb normokróm (az MCH normális), normociter (MCV normális), majd később hipokróm (MCH csökkent) és mikrociter (MCV csökkent) anémia alakul ki. Ez utóbbit nevezzük krónikus betegséghez társult vérszegénységnek. Az angol–amerikai irodalomban anemia of chronic disease (ACD) az elnevezés.

## MELY BETEGSÉGEKBE ALAKUL KI?

Az akut kórformák közül leggyakrabban infekciókban (pl. pneumónia, tonsillitis follicularis, cholecystitis, cysto-pyelitis, endometritis, parametritis, hasi tályog stb.), gyulladásokban, miokardiális infarktust, műtétet követően, valamint politraumában alakul ki. A krónikus betegségek közül daganatos betegségeken, immunbetegségeken (pl. rheumatoid arthritis), krónikus máj- és vesebetegségben igazolhatunk ACD-t.

Gurlanik és munkatársai 2800 beteget vizsgáltak meg, kiderítve vérszegénységük okait. Megállapították, hogy 65 év feletti életkorban a vérszegénységek oka a betegek 1/3-ában hiánybetegség, 1/3-ában krónikus betegség, 12 százalékában vesebetegség volt. A fennmaradó hányadot mielodiszpláziás szindróma, leukémia, limfóma okozta. A mindennapi klinikai gyakorlatban tehát a leggyakrabban vashiányos anémiával és krónikus betegséghez társult vérszegénységgel találkozunk.

## A KÓRFORMA LÉNYEGE

A trigger mechanizmus – az infekció, a gyulladás, az infarktusz, a trauma – jelentkezőkor a keringésből vas áramlik ki a retikulo-hisztiocita rendszer (RHR) irányába. Fokozódik a plaz-

ma vas-klírensza. A vas belép az RHR-sejtbe és ferritin (gyors vasraktár-pool), illetve hemosziderin (lassú vasraktár-pool) nevű fehérjékben tárolódik. Ez a metabolizmus egészséges emberekben is megtalálható, azonban ACD-ben a vaskiáramlás sebessége a keringésből, valamint a kiáramlott vas mennyisége jelentősen megnő. Az RHR-sejtbe került vas normális körülmények között a vérképzés szükségletének megfelelő mértékben újra kilép a ferritinből, illetve hemosziderinből, a keringés útján eljut a csontvelőbe, és itt felhasználódik a hemopoézis során. ACD-ben az RHR-ből való vaskiszabadulás gátlódik (RHR vas-block), így az RHR-sejtekben felszaporodott vas nem tud kijutni az RHR-sejtekből, és nem tud eljutni a hemopoézishez. Ezzel párhuzamosan a vérképzés is gátolt (csökkent), így lassan kialakul a vérszegénység.

Az egész patológiás folyamatot egy hepcidin antimikrobiális peptid (HAMP) nevű molekula irányítja. Az akut betegség kiváltotta akut fázis reakció részeként az interleukin-6-szint megnő. Ennek hatására nő a HAMP-koncentráció. A megemelkedett HAMP-koncentráció következtében pedig csökken a vas felszívódása a duodénumban, nő a vaskiáramlás a keringésből, csökken a vas-koncentráció a szérumban (hipoferrémia), nő a raktározott vas mennyisége (ferritin és hemosziderin), csökken a hemszintézis, csökken a vörösvérsejt-szintézis, végezetül pedig anémia alakul ki. Lásd még 1. táblázat.

Ez a folyamat tehát már percekkel a betegség kialakulása után létrejön. Egyre több vas áramlik ki a keringésből, egyre több vas áramlik be az RHR-be, és itt blokkolva deponálódik. Leegyszerűsítve azt mondhatjuk: csökken a transzport-vaspool, nő a raktárvas-pool. Párhuzamosan ezzel csökken a fehérjeszintézis. Ennek részeként a transzferrinszintézis és a hemoglobinszintézis is.

Az 1. ábra jól mutatja a laboratóriumi paraméterek változását gyulladásban. A saját vizsgálatunk 1983-ban készült. Nyolc tüdőgyulladásban szenvedő férfi betegben végeztük el a szérumban vas-koncentráció, a szérumban teljes vaskötő-képesség (TVK) és a szérumban ferritin-koncentráció meghatározását a klinikai



**Bernát Sándor Iván**

MH Központi Honvédkórház, Kardiológiai Osztály

tünetek megjelenésétől számítva a pneumónia különböző időpontjában. Azt tapasztaltuk, hogy a betegség kialakulásával, súlyosabbá válásával párhuzamosan a szérumban vas-koncentráció és transzferrin-koncentráció fokozatosan csökkent, a szérumban ferritin-koncentráció pedig nőtt. A betegség gyógyulásával párhuzamosan pedig ez a folyamat visszarendeződött, és végül a paraméterek normalizálódtak. Tehát egy akut gyulladással megbetegedés kapcsán jól látható a dissziderózis egész folyamata.

## DIAGNOSZTIKA

Az előzőekben felsorolt akut és krónikus betegségeken tehát a következő hematológiai és vasanyagcsere-változásokat észleljük:

1. Csökken a szérumban vas-koncentráció.
2. Csökken a transzferrin-koncentráció (TVK).
3. Csökken a transzferrin vas telítettsége (szaturációs koefficiens).
4. Nő a szérumban ferritin-koncentráció.
5. Csökken a hemoglobin-koncentráció.

A leggyakrabban a vashiány (hiposziderózis) és a vasanyagcsere-zavar (dissziderózis) elkülönítése okoz problémát. A 2. táblázat segít elkülöníteni a két kórformát. Nagyon fontos a differenciáldiagnózis, mert míg vashiányban a vaskezelés meggyógyítja a beteget, dissziderózisban ártunk a vas adásával.

Ha gyulladással vagy tumoros betegség okozta laboreltérések vannak, akkor ez már könnyíti az elkülönítést. Tehát ha például gyorsult a vörösvérsejt-süllyedés, emelkedett a C reaktív proteinszint, emelkedett a GOT-, GPT-, GGT-, ALP-koncentráció, kórosak a vese-funkciós tesztek: fel kell vetni azt a lehetőséget, hogy az anémiás betegnél dissziderózis és nem vashiány áll a vérszegénység hátterében. Ha normokróm, normociter anémiás beteget vizsgálunk, el kell végezni a fent ismertetett laborvizsgálatokat, meg kell határozni a fenti vasanyagcsere-paramétereket és e vizsgálatok eredménye alapján kell eldöntenünk:

vashiányról vagy másodlagos vasanyagcsere-zavarról van-e szó. Nem különbözteti el a két kórformát a vérszegénység, az MCH és MCV és a szérumsavas csökkenés értéke. Ezek mind a két kórképben egyformák. Az elkülönítésben segít az, hogy a TVK vashiányban emelkedett, dissziderózisban normális, vagy inkább csökkent. A transferrin vastelítettsége mindkét kórformában csökken, de vashiány mellett szól, ha a szaturációs koefficiens 0,16 alatt van. Gyulladás vagy tumor okozta vérszegénységben a transferrin vastelítettsége általában 0,16–0,26 között van, tehát nem olyan kifejezett, mint vashiányban.

Vashiányban a szérumszulfon-koncentráció csökken. Ha a szérumszulfon 20–30 µg/l között van, akkor fel kell vetnünk a vashiány lehetőségét, további vasanyagcsere-vizsgálatot kell végeznünk a hiposziderózis tisztázására. Hús 1 µg/l alatti szulfonkoncentráció a vashiány nagy valószínűségét jelzi. Ha a szulfonkoncentráció 10 µg/l alatt van, a vashiány egyértelmű.

ACD-ben a szulfonkoncentráció normális, vagy emelkedett. Ötven µg/l feletti szérumszulfonkoncentráció gyakorlatilag kizárja a vashiányt, még abban az esetben is, ha a beteg vérszegény és a szérumsavas-koncentráció csökkent.

Kissé bonyolultabb a helyzet, ha a vashiány disszideróziással szövődik. Ilyen kombinált vasanyagcsere-zavarral találkozunk, például vérző vastagbél-tumor esetén. A daganatos betegség disszideróziást és ACD-t okoz, a daganat vérzése pedig vashiányossá teszi a daganatos betegségben szenvedőt. Az ilyen példában az elkülönítés nem egyszerű, de a következők segítene: Vashiány mellett szól:

1. Ha a daganatos betegben gasztrintesztinális vérzés bizonyított (Weber-pozitivitás, gasztroszkópia, kolonoszkópia).
2. Ha a szérumszulfonkoncentráció jelentősen csökkent (pl. 2–4 µmol/l).
3. Ha a transferrin-koncentráció emelkedett (>60 µmol/l).
4. Ha a transferrin vastelítettsége 0,16 alatt van.
5. Ha a szulfonkoncentráció 30 µg/l alatt van.

A legérzékenyebb vizsgálat, amellyel el tudjuk különböztetni a két kórformát, a vasfelszívódás meghatározása. Már említettük, hogy az ACD kialakulásának legkorábbi szakaszában a HAMP csökkenti a vas felszívódását a nyombélben. A csökkent vasfelszívódás a gyulladásos folyamat teljes időtartamában fennmarad. Ezzel szemben vashiányban minden esetben fokozott a vas felszívódása. Így aztán könnyen elkülöníthető a hipo- és dissziderózis.

Tumoros betegségben, krónikus gyulladásban, immunbetegségben, krónikus vese- és májbetegségben minden esetben kialakul a dissziderózis, illetve az ACD. Ezért ha a beteg vérszegények, ennek hátterében min-

den esetben ott van a vasanyagcsere-zavar. Ha emellett vashiányt is feltételezünk, ezt csak a fenti részletes kivizsgálással bizonyíthatjuk. Vasat csak abban az esetben adhatunk például tumoros betegnek, ha egyértelműen tudtuk bizonyítani a disszideróziást és a vashiány együttes fennállását. Bizonytalan esetben inkább forduljunk hematológushoz.

Gyakran észleljük a vashiányt és disszideróziást együttes meglétét rheumatoid arthritisben. A másik ilyen gyakori példa a krónikus veseelégtelenségben kialakult ACD, valamint a hemodialízis, illetve eritropoetin terápia hatására kialakult vashiány együttes fennállása. Így a krónikus betegség okozta anémiák közül RA-ban és hemodializált krónikus vesebetegben kerül sor leggyakrabban vasterápiára az alapbetegség kezelése mellett.

Daganatos betegségben nő a szérumszulfon-koncentráció. Az emelkedés mértéke – japán szerzők szerint – a daganat nagyságától, a betegség kiterjedtségétől függ. In situ méhkarcinómás betegekben például a szérumszulfonkoncentráció átlagértéke 60 µg/l körül van. Az I–II. stádiumú betegek csoportjában ez az érték már 100 µg/l körül, a III. stádiumú betegek csoportjában pedig 140 µg/l körül mozog (széles határok között). A szérumszulfonkoncentráció több száz µg/litert is elérhet. Ha a daganatot eltávolítják, már a korai poszt-operatív szakban a szérumszulfon 70 µg/l köré csökken. Recidiva esetén újra megemelkedik a szérumszulfon szintje. Ugyanezt az összefüggést mutatták ki német szerzők mieloid leukémiás betegek vizsgálatakor. A vasanyagcsere változása akár meg is előzte a leukémia teljes remisszióját, illetve relapszusát. A vasanyagcsere és a vérszegénység aktuális állapota, a kóros eltérések foka jól tükrözi mind a daganatos, mind a gyulladásos betegség aktuális állapotát.

Ganz és munkatársai ugyanezt az összefüggést igazolták a HAMP-szint változása kapcsán is. Ahogy arról már volt szó, a hepcidin antimikrobiális peptid irányítja a gyulladást, fertőzésben, daganatos betegségben a vasanyagcsere és a vérképzést. A fenti betegségekben a HAMP-szint magas, míg a daganat eltávolítása, illetve remisszió esetén a HAMP-szint csökken. A HAMP-szint emelkedése a vasanyagcsere-zavar súlyosbodását, csökkenése pedig a vasanyagcsere-zavar mérséklődését vonja maga után.

A fentiek bizonyítják azt is, hogy ezekben az esetekben a hematológiai eltérések az alapbetegség következményei. Ebből egyenesen adódik, hogy önmagában a vasháztartás zavara, illetve a vérszegénység nem gyógyítható, csak az alapbetegség kezelése vagy gyógyítása vezet a vérképzőszervi eltérések megszűnéséhez.

## TERÁPIA

A krónikus betegséghez társult vérszegénység az alapbetegség kezelése, gyógyítása révén szüntethetjük meg. Ha a krónikus gyulladás

meggyógyul, ezzel párhuzamosan normalizálódik a HAMP-produkció, megszűnik a vasanyagcsere-zavar, és végül megszűnik a vérszegénység is. Ha a daganatot sikerül teljesen eltávolítanunk, szintén megszüntethetjük az ACD-t. A cél tehát az alapbetegség – a kiváltók – mielőbbi megszüntetése. Ha ez nem lehetséges (pl. inoperábilis tumor), a beteg életminőségének javítása céljából szükséges a vérszegénységet kezelni.

Vérátömlesztést csak abban az esetben szabad adni, ha a vérszegénység következtében súlyos vagy az életet veszélyeztető tünetek észlelhetők. Például ischaemiás szívbetegeknél az anémia súlyosbodása miatt angina alakul ki. Jelentős nehézlégzés, fulladás, tachycardia, az anémiára visszavezethető elesett általános állapot, erős szédülés, ájulás hajlam lehet a transzfúzió indikációja. A kondíció javítása, a beteg „erősítése” azonban soha nem jelenti a vérátömlesztés szükségességét.

Krónikus betegségekben (leggyakrabban krónikus vesebetegségekben) csökken az eritropoetin-koncentrációja. Ilyen esetben eritropoetin adása drámaian emelheti a hemoglobinkoncentrációt, a hematokrit-értéket és a vörösvérsejtszámot. Az esetek jó részében azonban az eritropoetin-szint normális, vagy éppen emelkedett. Ilyen esetekben az eritropoetin adása felesleges és inefektív. Tehát az eritropoetin-terápiát minden esetben meg kell, hogy előzze a beteg eritropoetin-koncentrációjának meghatározása.

A vasanyagcsere-zavar fennállása miatt krónikus betegség okozta anémiában szükségtelen és káros a vas adása. Igen gyakori hiba, hogy ezekben a betegségekben az orvos az anémia, a csökkent szérumsavas-koncentráció láttán elrendeli a vas adását. Kontrollvizsgálatra visszarendelve a beteget, a kolléga erősen csodálkozik, hogy nem javult a „vérkép”, sőt egyes esetekben akár még romlik is. Ilyenkor vasfelszívódási zavarra gondol, és vénás vaskészítményt ad. Ezzel újabb hibát követ el, mert mint látuk, vas adásával ezekben a kóralapokban a vérszegénység nem gyógyítható. Krónikus betegség gyanúja és vérszegénység, valamint hipoferrémia együttes fennállása esetén részletes vasanyagcsere-vizsgálatokat követően és a vashiány egyértelmű bizonyítása után szabad csak vasat adni a betegnek. Dissziderózisban adott vas tovább növeli az amúgy is túlterhelt és blokkolt vasraktárakat.

Egyértelmű vashiánybetegségben is, ha interkurrens, lázzal járó fertőzés, gyulladás lép fel, a vasterápiát meg kell szakítani. A láz, illetve a gyulladás megszűnte után lehet csak újra kezdeni a vas-szubstitúciót.

## IRODALOM

1. Ganz T. és mtsai.: Curr. Opin. Hematol. 2004;11:251.
2. Gurlanik J. M. és mtsai.: Blood, 2004;104:2263.
3. Chaves P. H. M. és mtsai.: J. Am Geriatr. Soc. 2002;50:1257.