
Inflammatoriskt betingad anemi

Tom Pettersson

Den anemi som ses hos patienter med kroniska infektioner, kroniska inflammatoriska sjukdomar och cancer och som benämns inflammatoriskt betingad anemi eller "sekundär anemi" är en av de vanligaste sjukdomsbilderna inom den kliniska medicinen. Såsom den främsta orsaken till inflammatoriskt betingad anemi uppfattas den suppression av erytropoesen som åstadkommes av proinflammatoriska cytokiner, såsom tumörnekrotiska faktorn- α , interleukin-1 och interferon- γ . Utmärkande för inflammatoriskt betingad anemi är en brist på tillgängligt järn, vilket också har samband med effekten av de proinflammatoriska cytokinerna. Troligen är förändringarna i järnmetabolismen snarare en följd av än en orsak till den supprimerade erytropoesen. Inflammatoriskt betingad anemi behandlas bäst genom att man försöker stävja den underliggande sjukdomens aktivitet.

Anemi är ett vanligt fynd hos personer med kronisk sjukdom. Orsaken till anemin kan stå att finna i otillräckligt näringsintag, blodförlust eller läkemedelsinverkan. Till kronisk infektion, kronisk inflammation och cancer hör en särskild form av anemi, "anemi vid kronisk sjukdom", som karakteriseras av låg järnnivå i serum trots fyllda järndepåer i vävnaderna. I Finland talar vi ofta om "sekundär anemi", en term som dock är oegentlig: alla former av anemi är en följd av något. Inte heller termen "anemi vid kronisk sjukdom" är särskilt lyckad eftersom den anemi som ses vid t.ex. kroniska lever- eller njursjukdomar i många avseenden skiljer sig från anemin vid inflammatorisk sjukdom. Dessutom förutsätter den förändring i järndistributionen som är karakteristisk för "anemi vid kronisk sjukdom" ingalunda en kronisk process, utan den ses redan vid t.ex. en akut infektion.

Termen *inflammatoriskt betingad anemi* träffar enligt min mening rätt och understryker inflammationsmediatorernas centrala roll vid uppkomsten av anemin.

Kliniska särdrag och laboriefynd

Inflammatoriskt betingad anemi är näst järnbrist-anemin den vanligaste typen av anemi och troligen den allra vanligaste om man enbart beaktar

patienter som är intagna på sjukhus. Den förekommer ofta i kombination med andra former av anemi.

Den inflammatoriskt betingade anemin är i allmänhet lindrig (hemoglobinnivån omkring 100 g/l) och endast sällan det dominerande kliniska problemet. Patientens symptom beror snarare på den underliggande sjukdomen (tabell 1) än på anemin i sig. Graden av anemi avspeglar den inflammatoriska aktiviteten hos den underliggande sjukdomen och har t.ex. använts som ett mått på sjukdomsaktiviteten hos patienter med reumatoid artrit.

Erytrocytindexen (MCV och MCH) är vid inflammatoriskt betingad anemi antingen normala eller låga. I motsats till situationen vid järnbrist tycks hypokromi vid inflammation föregå mikrocytos. Erytrocyternas livslängd är normal eller något förkortad. Retikulocytttalet är lågt i relation till hemoglobinnivån. Benmärgsprovet visar en normallivlig erytropoes, järndepåerna är fyllda och sideroblasterna är fåtaliga eller saknas helt. Järnet i serum är lågt, transferrinet i serum lågt eller normalt, transferrinets mättnadsgrad relativt låg och ferritin i serum antingen normalt eller högt.

Differentialdiagnostik

Att skilja mellan inflammatoriskt betingad anemi och järnbristanemi kan ibland välla problem. Erytrocytindexen och järn i serum tenderar att sjunka vid båda tillstånden, men höga transferrin-

Rättelse av artikeln 158:12–16, 1998

Denna artikel av Tom Pettersson som ingick Nr 1 1998 hade i tryckeriet förvanskats varför den publiceras här i rättad version. Redaktionen beklagar det skedda.

FÖRFATTAREN

Tom Pettersson är docent i inre medicin och biträdande lärare vid Helsingfors universitet.

nivåer och låga ferritinnivåer särskiljer järnbrist-anemin och inflammatoriskt betingad anemi (tabell 2). Större svårigheter kan uppkomma när det gäller att avgöra huruvida en patient med kronisk inflammation dessutom har järnbrist, ett problem som ofta blir aktuellt i klinisk praxis.

Bestämning av järn och transferrin i serum saknar betydelse när det gäller att påvisa järnbrist hos patienter med kronisk inflammation. Ferritin i serum används numera för detta ändamål; ett lågt ferritinvärde tyder på järnbrist, och ju högre det är desto mera osannolikt är det att järnbrist föreligger (tabell 2). Serumferritinet har uppfattats som en akut fas-reaktant, en hypotes som nyligen ifrågasatts (se nedan). Trots ferritinbestämningarna blir man rätt ofta tvungen att tillgripa benmärgsundersökning och järnfärgning för att bedöma vävnadernas järninnehåll. Järnbrist kan givetvis påvisas genom att man ger patienten järnpreparat och konstaterar en behandlingsrespons. Samtidigt måste naturligtvis det diagnostiska arbetet inledas för att orsaken till järnbristen skall kunna utredas.

Under de senaste åren har vår laboratoriearsenal för att bedöma järnstatus fått ett tillskott: löslig transferrinreceptor i serum. Koncentrationen av transferrinreceptor i serum korrelerar med produktionen av röda blodkroppar i benmärgen och med erytroblasternas behov av järn (1). Vid järnbristanemi och vid erytroid hyperplasi stiger halten av transferrinreceptor i serum (2). Vid inflammatoriskt betingad anemi uteblir stegringen av transferrinreceptornivån, men om en patient med inflammatorisk sjukdom drabbas av järnbrist tycks transferrinreceptornivån stiga (3) (tabell 2).

Att diagnostisera vitamin B₁₂-brist hos patienter med inflammatorisk sjukdom innebär särskilda fallgror. Makrocytos bör givetvis föranleda misstanke om vitamin B₁₂-brist, men kan också orsakas av t.ex. cytotoxiska eller immunosuppressiva läkemedel. Järnbrist och inflammation tenderar att sänka erythrocytindexen, varvid en samtidig makrocytos kan maskeras. När det gäller bedömning av kobalaminhalten i serum är det att märka att koncentrationen av de vitamin B₁₂-bindande proteinerna korrelerar med graden av aktivitet hos den inflammatoriska sjukdomen (4). Sålunda bör felaktigt normala kobalaminvär-

Tabell 1. Exempel på sjukdomar vid vilka inflammatoriskt betingad anemi uppträder

Infektionssjukdomar
Tuberkulos
Svampinfektioner
Endokardit
Osteomyelit
Abscesser
Inflammatoriska sjukdomar
Reumatoid artrit och andra inflammatoriska led- och bindvävssjukdomar
Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom
Sarkoidos
Vaskuliter
Cancer
Solida tumörer
Hodgkins sjukdom
Non-Hodgkin lymfom

den i serum kunna ses hos patienter med inflammation och vitamin B₁₂-brist, varvid vitamin B₁₂-bristen kan undgå upptäckt. När det gäller att avgöra huruvida vitamin B₁₂-brist föreligger på vävnadsnivå är kobalaminnivån i serum således ännu mer otillförlitlig hos patienter med inflammatorisk sjukdom än hos patienter utan inflammatorisk sjukdom.

Njursvikt är ingen ovanlig delorsak till anemi hos patienter med kronisk inflammation. Om patienten har svinn av muskelmassa och är fysiskt inaktiv kan hennes njurskada dessutom vara rätt långt framskriden trots att kreatininnivån i serum endast är måttligt förhöjd.

Patogenes

Inflammation, erythropoetin och erythropoes

Normalt ses en invers korrelation mellan hemoglobin- och erythropoetinhaltarna i blodet: när

Tabell 2. Järnindex hos anemiska patienter med järnbrist, med inflammatorisk sjukdom och med en kombination av järnbrist och inflammatorisk sjukdom

	Järnbrist	Inflammation	Järnbrist och inflammation
S-Järn	Lågt	Lågt	Lågt
S-Transferrin	Högt	Lågt	Lågt/Normalt
Transferrinsaturation	Låg	Låg	Låg
S-Ferritin	Lågt	Normalt/Högt	Lågt/Normalt
S-Transferrinreceptor	Hög	Normal	Hög

hemoglobinvärdet sjunker stiger erythropoetinkoncentrationen. Hos patienter med inflammatorisk sjukdom såsom reumatoid artrit bibehålls det in-versa förhållandet men erythropoetinhalten är lägre än hos lika anemiska personer hos vilka anemin beror på järnbrist (5). Patienter med inflammatorisk sjukdom skulle således ha en relativ erythropoetinbrist, något som stöds av in vitro-undersökningar av proinflammatoriska cytokinernas inverkan på erythropoetinproduktionen (6). Det är ändå att märka att inflammationsanemin ofta är så lindrig att en erythropoetinstegring i serum inte ens kan förväntas uppkomma. Av större betydelse än en minskad produktion av erythropoetin är troligen att inflammationen minskar erytroblasternas känslighet för erythropoetineffekten.

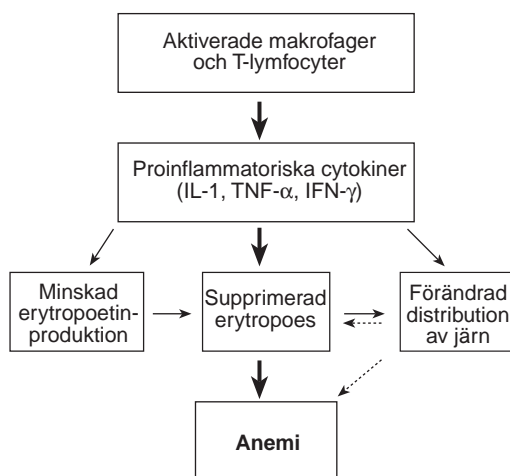
Produktionen av celler i benmärgen styrs av komplicerade interaktioner mellan hematopoetiska celler och accessoriska celler i benmärgens mikromiljö samt av cytokiner som antingen gynnar eller hämmar cellproliferationen. De erytroida cellernas proliferation och hemoglobinisering induceras huvudsakligen av erythropoetin (figur 1).

Vid kroniska inflammatoriska tillstånd sker en ökning av produktionen av ett flertal cytokiner i särskilt i makrofager och T-lymfocyter. Proinflammatoriska cytokiner såsom tumörnekrotiska faktorn- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) och interferon- γ har en inhiberande effekt på erythropoesen (7, 8). Det är inte klart hurvida cytokinerna utövar sin inhiberande effekt på erythropoesen synergistiskt eller sekventiellt, men det har hävdats att den inhibitoriska effekten av TNF- α och IL-1 skulle medieras av interferon- γ . Sannolikt leder cytokinernas effekt till att erythropoesens känslighet för erythropoetin minskar. Det är möjligt att olika cytokiner har olika betydelse vid olika sjukdomar. Det är således cytokinernas hämmande inverkan på erythropoesen som anses vara den centrala mekanismen vid uppkomsten av inflammatoriskt betingad anemi (8–11).

Inflammation och järnmetabolism

En länge omtvistad fråga är hurvida förändringarna i järndistributionen vid inflammation är en följd av eller en orsak till den inflammatoriskt betingade anemin. En attraktiv hypotes var att det retikuloendoteliala systemet (RES) kvarhöll järnet som sålunda gjordes otillgängligt för erythropoesen. Moderna metoder för analys av järnsättning har emellertid inte kunnat verifiera uppgiften att frisättningen av järn från RES skulle vara blockerad vid inflammation, inte heller att förändringarna i järndistributionen skulle vara den huvudsakliga orsaken till anemi vid inflammation. Snarare har man hävdats att den förändrade järnmetabolismen skulle vara sekundär till en suppresserad erythropoes (11).

När erythropoesen hämmas, såsom vid inflammation, minskar inlagringen av järn i erytroblasterna. Överlopsjärnet upprevaras i det retikulo-



Figur 1. Betydelsen av cytokiner, erythropoetin och förändrad järnmetabolism vid uppkomsten av inflammatoriskt betingad anemi.

endoteliala systemet. Eftersom det förekommer ett direkt samband mellan mängden järn i RES och ferritin i serum, innebär det ökade järninnehållet i RES redan i sig en stegring av serumets ferritin. Man har räknat ut att en sänkning av hemoglobinvärdet med 10 g/l bör åtföljas av en stegring av ferritin i serum med 20 $\mu\text{g/l}$ (11). Om denna ferritinstegegring uteblir kan man sluta sig till att patienten lider av järnbrist. Bedömning av järnstatus hos patienter med inflammatorisk sjukdom borde sålunda beakta både hemoglobinkoncentrationen och ferritinkoncentrationen, och gärna borde man även veta hur högt patientens hemoglobinvärde var innan den inflammatoriska sjukdomen debuterade.

Ferritin i serum är alltså inte med nödvändighet en akut fas-reaktant utan avspeglar upplagringen av järn till följd av en suppresserad erythropoes. Frågan om serumferritinets roll som en akut fas-reaktant är emellertid inte slutgiltigt avgjord. Experimentellt har man visat att proinflammatoriska cytokiner, i synnerhet TNF- α och IL-1, stimulerar ferritinsyntesen i makrofager (12, 13). IL-1 inducerar inte bara ferritinsyntes utan också en frisättning av innehållet i specifika granula i neutrofilerna, varvid bl.a. det järnbindande proteinet laktoferrin kommer ut i cirkulationen. Laktoferrinet har en starkare affinitet för järn än transferrinet, i synnerhet i den svagt sura miljö som kännetecknar inflammatoriska ställen. Laktoferrinet gör järnet otillgängligt för hemoglobinsyntes genom att transportera det direkt till makrofagerna i stället för till erytroblasterna.

Många av de förändringar som ses i erytrocyterna (hypokromi och mikrocytos) förklaras av bristen på tillgängligt järn. En orsak till denna

funktionella järnbrist kunde vara en störning av upptaget av transferrinbundet järn i erytroblasterna (14). Analys av hemsynteszymer har visat en störning av hemoglobinsyntesen i erythrocyter från patienter med inflammatoriskt betingad anemi. En tänkbar orsak till en bristande hemsyntes kunde vara en störning av transportmekanismerna av järn inne i erytroblasterna (15).

Andra mekanismer

Det har framkastats att anemin vid inflammation skulle kunna vara enbart ett uttryck för en rubbning av proteinsyntesen eller för en ökad katabolism av proteiner. Låga halter av albumin och transferrin i serum är ju utmärkande för inflammatoriska tillstånd. Uppgiften att en allmän defekt i proteinsyntesen skulle förklara inflammationsanemin har dock inte fått experimentell stöd.

En aktivering av det retikuloendoteliala systemet med förkortad livslängd hos de röda blodkropparna som resultat har diskuterats som en orsak till inflammatoriskt betingad anemi. Skulle produktionen av de röda blodkropparna emellertid vara normal, skulle säkerligen denna lindriga hemolys vara kompenserad.

Behandling

Anemi vid inflammatorisk sjukdom behandlas bäst genom att den underliggande sjukdomens aktivitet dämpas. Vid behandling av reumatoid artrit korrigeras anemin om sjukdomsaktiviteten kan kontrolleras med sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel eller med kortikosteroider. Kortikosteroiderna har rapporterats minska produktionen av TNF- α och IL-1, vilket kunde tänkas förklara deras gynnsamma effekt på inflammatoriskt betingad anemi. I alla sammanhang bör man försöka utesluta komplicerande faktorer såsom kontinuerlig blodförlust, järnbrist, vitamin B₁₂-brist, folatbrist, hemolys eller myelosuppression som orsak till anemin. Om man svävar i tvivelsmål beträffande en eventuell järnbrist, kan man pröva järntillförsel, men behandlingen bör avbrytas och situationen utvärderas på nytt efter 3–4 veckor om behandlingen är verkningslös. Rutinmässig tillförsel av järn till patienter med inflammatoriskt betingad anemi praktiseras, men det är inte tillrådligt. Inflammatoriskt betingad anemi ger ytterst sällan upphov till så svåra symptom att transfusion av erythrocyter blir nödvändigt. Tillförsel av erythropoetin har prövats med god effekt men erythropoetin har inte godkänts för användning på indikationen inflammatoriskt betingad anemi (se sida 35 i detta nummer). Nyli- gen har man visat att en höjning av hemoglobinvärdena hos patienter med reumatoid artrit kan åstadkommas genom blockering av TNF- α med monoklonala antikroppar, d.v.s. genom modifie-

ring av effekten av proinflammatoriska cytokiner (16).

Tom Pettersson
Medicinska kliniken
Helsingfors universitetscentralsjukhus
Kaserngatan 11–13
00130 Helsingfors

Litteratur

1. Beguin Y. Contribution of the soluble transferrin receptor to the quantitative evaluation of erythroid marrow function. *Erythropoiesis* 1993;4:99–109.
2. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992;19:385–90.
3. Pettersson T, Kivivuori SM, Siimes MA. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *Br J Rheumatol* 1994;21:1820–4.
4. Sattar MA, Das KC. Plasma vitamin B₁₂ binding proteins correlate with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Med Lab Sci* 1991;48:36–42.
5. Baer AN, Dessypris EN, Goldwasser E, Krantz SB. Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *Br J Haematol* 1987;66:559–64.
6. Jelkmann W, Pagel H, Wolff M et al. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life Sci* 1991;50:301–8.
7. Maury CPJ, Andersson LC, Teppo A-M, Partanen S, Juvonen E. Mechanism of anaemia in rheumatoid arthritis: demonstration of raised interleukin 1 β concentrations in anaemic patients and of interleukin 1 mediated suppression of normal erythropoiesis and proliferation of human erythroleukaemia (HEL) cells in vitro. *Ann Rheum Dis* 1988;47:972–8.
8. Means, RTJr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: A cytokine mediated anemia. *Stem Cells* 1995;13:32–7.
9. Jongen-Lavrencic M, Peeters HRM, Vreugdenhil G, Swaak AJG. Interaction of inflammatory cytokines and erythropoietin in iron metabolism and erythropoiesis in anaemia of chronic disease. *Clin Rheumatol* 1995;14:519–525.
10. Weiss G, Wachter H, Fuchs D. Linkage of cell-mediated immunity to iron metabolism. *Immunol Today* 1995;16:495–500.
11. Cavill I. Iron metabolism and erythropoiesis in chronic disease states. *Erythropoiesis* 1996;7:98–101.
12. Torti SV, Kvaak EL, Miller SC et al. The molecular cloning and characterization of murine ferritin heavy chain, a tumor necrosis factor-inducible gene. *J Biol Chem* 1988;263:12638–44.
13. Rogers J, Durmowicz G, Kasschau K, Lacroix L, Bridges K. A motif within the 5'-non-coding regions of acute phase mRNA mediates ferritin translation by interleukin-1-beta and may contribute to the anemia of chronic disease. *Blood* 1991;78(suppl 1):367a.
14. Vreugdenhil G, Koos MJ, van Eijk HG, Swaak AJG. Impaired iron uptake and transferrin binding by erythroblasts in the anemia of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990;29:335–9.
15. Houston T, Moore M, Porter D, Sturrock R, Fitzsimons E. Abnormal haem biosynthesis in the chronic anaemia of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:167–70.
16. Davis D, Charles PJ, Potter A, Feldmann M, Maini RN, Elliott MJ. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: In vivo effects of tumour necrosis factor a blockade. *Br J Rheumatol* 1997;36:950–6.