

Anemie van de chronische ziekte

Auteurs: Natasja Dors, Albertine Donker

Datum: juli 2019

Inleiding

Anemie van de chronische ziekte (Anemia of Chronic Disease, ACD) is wereldwijd de meest voorkomende anemie bij volwassenen.¹ ACD komt voor bij kinderen en volwassenen met acute of chronische inflammatoire ziekten, zoals infecties, maligniteiten, nierziekten en autoimmuunziekten, zoals reumatoïde artritis.

ACD wordt gekarakteriseerd door een microcytaire tot normocytaire anemie, een laag aantal reticulocyten, een laag serum ijzer en een lage transferrine saturatie met daarentegen een hoog ferritinegehalte. De pathofysiologie van ACD is complex, waarbij er o.a. sprake is van een dysfunctionele verdeling van het totaal lichaamsijzer met sequestratie van ijzer in de macrofagen ten gevolge van een hoog serum hepcidine.

Het is van belang om een goed onderscheid te maken tussen een ijzergebreksanemie en een ACD, aangezien ijzersuppletie, en met name in de orale vorm, bij een ACD in het algemeen niet zinvol is en zelfs kan leiden tot ijzerstapeling. De belangrijkste remedie tegen ACD is het behandelen van de onderliggende aandoening.

Pathofysiologie

De pathofysiologie van ACD is multifactorieel en complex, waarbij pro-inflammatoire circulerende cytokines via verschillende routes de erythropoïese onderdrukken. De volgende fenomenen spelen een rol:²:

1. Gestoorde erythropoëtin productie door de nieren, waardoor er verminderde proliferatie en differentiatie is van de voorlopercellen van de erytroïde reeks in het beenmerg (leidend tot normocytaire tot licht microcytaire normochrome anemie met lage reticulocyten t.o.v. het Hb)
2. Verminderde levensduur van de erythrocyt
3. Dysregulatie van de ijzerhomeostase, met ijzersequestratie in de macrofagen waardoor het ijzer niet beschikbaar is voor de erythropoïese. Hepcidine, het centrale ijzerregulerend hormoon, speelt hierin een essentiële rol in. Inflammatie geeft namelijk een toename van de hepcidine productie door de lever via IL-6.

4. Bij nierziekten die gepaard gaan met een verminderde klaring zal het serum hepcidine toenemen, wat het effect beschreven bij punt 3 versterkt.

Kliniek

Kinderen met een anemie van de chronische ziekte, kunnen klachten hebben passend bij een anemie, zoals duizeligheid, moeheid, hartkloppingen, verminderde inspanningstolerantie en bleekheid. Omdat de anemie in het algemeen mild is, worden de klachten van het kind voornamelijk bepaald door de onderliggende aandoening die de oorzaak is van de ACD en niet door het verlaagde Hb.

Diagnostiek

Bij anemie van de chronische ziekte is sprake van een normocytair tot microcytair, normochrome anemie met een laag aantal reticulocyten ten opzichte van het Hb, een laag serumijzer, lage transferrine saturatie en een lage tot normale ijzerbindingscapaciteit (onderscheidend ten opzichte van ijzerebreksanemie, waarbij er een hoge ijzerbindingscapaciteit is). Het ferritine is verhoogd (soms normaal) en in ieder geval niet verlaagd zoals bij een ijzerebreksanemie. Aangezien ferritine een acute fase eiwit is, geeft het in het kader van een ACD geen betrouwbare informatie over de ijzervoorraad van het lichaam.

Indien het MCV normaal is, dient differentiaal diagnostisch gedacht te worden aan andere oorzaken van een normocytair anemie, zoals bijvoorbeeld een Transient Erythroblastopenia of Childhood (TEC). Bij een microcytair anemie kan er een combinatie zijn met een ijzerebrek, zoals bijvoorbeeld wordt gezien bij gastro-intestinaal bloedverlies in het kader van M. Crohn. Ook patiënten met een chronische nierziekte hebben vaak zowel een ACD als een ijzerebreksanemie. Het aantonen of uitsluiten van een ijzerebrek bij patiënten met een ACD is om bovengenoemde reden een uitdaging.

Behandeling

De optimale behandeling voor anemie van de chronische ziekte is het genezen van de onderliggende ziekte. Dit is vaak niet mogelijk. De anemie is meestal mild en heeft lang niet altijd behandeling. Bij een ernstige anemie zijn er de volgende behandelopties:

1. Erythrocytentransfusie bij een ernstige en symptomatische anemie.
2. Erytropoëtine agonisten, zoals Aranesp®
3. IJzersuppletie in het geval van de verdenking op een bijkomend ijzergebrek, hetgeen moeilijk is vast te stellen, zie boven.

Ad 2: Erytropoëtine agonisten zijn met name geïndiceerd bij kinderen met een chronische nierziekten en hebben binnen de kindergeneeskunde vooralsnog geen andere indicatie.

Ad 3: Oraal toegediend ijzer is in vaak niet werkzaam bij een ACD omdat het hoge serum hepcidine de opname van ijzer uit de darm blokkeert, maar kan wel geprobeerd worden.

Mogelijk kan in de toekomst het hemoglobinegehalte van de reticulocyten (ret-He) en van de erythrocyten (RBC_He) gebruikt worden om het effect van oraal ijzer bij een ACD te

monitoren.³ Bij intraveneus toegediend ijzer wordt de hepcidine -geïnduceerde blokkade door de darm omzeild, maar is er nog steeds sprake van een suboptimale beschikbaarheid van het ijzer voor de erythropoïese. Het hoge serum hepcidine zorgt er immers eveneens voor dat het ijzer in de macrofagen blijft zitten. (zie hepcidine, hoofdstuk ijzerstofwisseling)

Intraveneus ijzer kan overwogen worden bij de behandeling van een ACD. Voor adviezen rondom intraveneus ijzer.⁴ Echter, over de mogelijke nadelige effecten op langere termijn met betrekking tot ijzerstapeling en mogelijk verhoogde kans op infecties door

ijzeraccumulatie in de macrofagen is nog weinig bekend. Terughoudendheid bij het toedienen van intraveneus ijzer is derhalve geboden.⁵ Geadviseerd wordt om laagdrempelig te overleggen met een kinderhematoloog. Nieuwe behandelmethoden voor ACD, die ingrijpen op o.a. hepcidine, zijn in ontwikkeling.^{1,6}

Valkuilen

- Een laag serumijzer met een lage ijzerverzadigingsfractie is niet altijd passend bij een ijzertekort! Bepaal altijd het ferritine bij het beoordelen van de ijzerstatus. Een laag serumijzer, lage ijzerverzadigingsfractie met een laag ferritine past bij een ijzergebrek, een laag serumijzer een lage ijzerverzadigingsfractie met een normaal tot hoog

ferritine past daarentegen bij ijzersequestratie in de macrofagen ten gevolge van inflammatie

- Een ACD en een ijzerebrek kunnen samen voorkomen. Het vaststellen van een absoluut ijzertekort bij een patiënt met een ACD is een uitdaging.
- Ijzersuppletie kan een ACD verergeren door een toename van het serum hepcidine als reactie op het toegediende ijzer.

Keywords:

Anemie van de chronische ziekte (ACD), hepcidine, ferroportin, ijzersuppletie, erythropoietine

Literatuur

1. Fraenkel PG. Anemia of Inflammation: A Review. *The Medical clinics of North America*. 2017;101(2):285-296.
2. Langer AL, Ginzburg YZ. Role of hepcidin-ferroportin axis in the pathophysiology, diagnosis, and treatment in anemia of chronic inflammation. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*. 2017.
3. van Santen S, de Mast Q, Oosting JD, van Ede A, Swinkels DW, van der Ven AJ. Hematologic parameters predicting a response to oral iron therapy in chronic inflammation. *Haematologica*. 2014;99(9):e171-173.
4. Mantadakis E. Advances in Pediatric Intravenous Iron Therapy. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(1):11-16.
5. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood reviews*. 2017.
6. Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *American journal of hematology*. 2012;87(4):392-400.