

TOM PETTERSSON
 professori h.c., LKT,
 kliininen opettaja, erikoislääkäri
 Helsingin yliopisto ja HYKS
 tom.pettersson@hus.fi

Reumasairauksiin liittyvä anemia ja raudanpuute

- Anemia on tavallinen ongelma monissa pitkäaikaisissa reumasairauksissa.
- Tavallisimmat anemian syyt reumasairauksissa ovat tulehdukseen liittyvä raudankäyttöhäiriö sekä maha-suolikanavan verenvuodosta johtuva raudanpuute.
- Raudankäyttöhäiriö johtuu interleukiini 6:n indusoiman hepsidiinin vaikutuksesta raudan kuljetukseen suolistossa ja retikuloendoteliaalijärjestelmässä.
- Tulehduksellista sairautta sairastavan raudanpuute voidaan yleensä tunnistaa määrittämällä seerumin ferritiini- ja transferriniireseptoripitoisuus.
- Tulehdusanemia lievittyy reumasairauden tehokkaalla hoidolla perinteisillä reumalääkkeillä, glukokortikoideilla tai biologisilla lääkkeillä.
- Itsepintaisen tulehdusanemian hoitoon voidaan harkita rautalääkitystä, jossa parenteraaliset valmisteet ovat etusijalla.

Anemia on tavallinen ongelma nivelreumaa ja muita tulehduksellisia reumasairauksia sairastavilla. Tavallisimmat anemian syyt ovat kroonisen tulehduksen vaikutukset erytropoiesiin ja raudan aineenvaihduntaan sekä raudanpuute, joka usein johtuu tulehduskipulääkkeiden aiheuttamasta maha-suolikanavan verenvuodosta (1,2,3). Anemiaa esiintyy erityisesti reumasairauden hoitoon huonosti reagoivilla potilailla ja

mapotilaista oli aneemisia, mutta antireumaattisen lääkityksen tehostumisen myötä anemian ilmaantuvuus nivelreumapotilailla näyttää viime vuosikymmenten aikana vähentyneen (5).

Sveitsiläisessä tutkimuksessa todettiin vuosina 1996–2001 anemian (naisilla hemoglobiini alle 120 g/l ja miehillä alle 130 g/l) esiintyvyydeksi nivelreumapotilailla 24 %, mutta vuonna 2007 vain 15 % (6). Samassa tutkimuksessa havaittiin yhteys anemian vaikeusasteen ja nivelerooosoiden välillä. Laajassa amerikkalaisessa rekisteritutkimuksessa anemiaa esiintyi 17 %:lla nivelreumapotilaista vuosina 2001–2007 (7). Aneemisilla potilailla oli keskimääräistä vaikeampi sairaus ja enemmän liitännäissairauksia, erityisesti sydän- ja verisuonisairauksia, diabetesta ja maha-suolikanavan sairauksia.

Brittiläisessä 2 000 nivelreumapotilaan tutkimuksessa todettiin yhden vuoden aikana 10 %:lla anemiaa, kun aneemiseksi määriteltiin henkilö, jonka hemoglobiinitaso oli alle 110 g/l kahdessa peräkkäisessä mittauksessa (8). Yleisin anemian syy oli raudanpuute, mutta lähes yhtä yleinen oli tulehdusanemia. Raudanpuuteanemian ylivoimaisesti tavallisin syy oli maha-suolikanavan verenvuoto. Runsaalla 10 %:lla oli makrosyyttinen anemia ja sen tavallisin syy oli B₁₂-vitamiinin puute.

Vaikka anemia on kroonille tulehdukselliselle sairaudelle tyypillinen löydös, kaikki ni-

Reumapotilaan anemiaan on melko usein monta samanaikaista syytä.

vanhuksilla, usein osana reumasairauden liitännäissairastavuutta. Anemiaan on melko usein monta samanaikaista syytä, esimerkiksi tulehdus, verenvuoto ja munuaisten vajaatoiminta.

Jo lieväkin anemia voi heikentää potilaan elämänlaatua, joskin niveltulehduksen muut mittarit korreloivat paremmin esimerkiksi väsymykseen (4). Merkittävä anemia voi tunnetusti korostaa sydän- ja verisuonisairauksien oireita ja lisätä niiden komplikaatoriskiä.

Anemian esiintyminen reumasairauksissa

Anemian esiintymisestä on selvästi enemmän tietoa nivelreumasta kuin muista reumasairauksista. 1980-luvulla jopa 30–70 % nivelreu-

VERTAISARVIOITU 

KIRJALLISUUTTA

- 1 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
- 2 Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2014;28:671–81.
- 3 Cullis J. Anaemia of chronic disease. *Clin Med* 2013;13:193–6.
- 4 Sing H, Arya S, Talapatra P ym. Assessment of fatigue in rheumatoid arthritis (by functional assessment of chronic illness therapy-fatigue score) and its relation to disease activity and anemia. *J Clin Rheumatol* 2014;20:87–90.
- 5 Wilson A, Yu HT, Goodnough LT ym. Prevalence and outcome of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004 116:50S–70S.
- 6 Möller B, Scherer A, Förger F, Villiger PM, Finckh A. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:691–6.
- 7 Furst DE, Chand H, Greenberg JD ym. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: Evidence from the CORRONA registry. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:560–6.
- 8 Bloxham E, Vagadia V, Scott K ym. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J* 2011;87:596–600.
- 9 Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:675–81.
- 10 Wanders A, van der Heijde D, Landewé R ym. Non steroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756–65.
- 11 Baecklund E, Iliadou A, Askling J ym. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692–701.
- 12 Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Low incidence of colorectal cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:551–3.
- 13 Kuitunen T, Malmström J, Palva E, Pettersson T. Pancytopenia induced by low-dose methotrexate. A study of the cases reported to the Finnish Adverse Drug Reaction Register from 1991 to 1999. *Scand J Rheumatol* 2005;34:238–41.

velreumapotilaat eivät suinkaan ole aneemisia, vaan hemoglobiini ja muut tulehdusta osoittavat laboratorioarvot voivat olla normaaleja myös varsin aktiivisessa taudissa.

Reumasairauksissa tavattavat anemiat Tulehdusanemia

Tulehdusanemia (kroonisen taudin anemia, sekundaarianemia) on tyypillisesti lievä tai keskivaikea (hemoglobiinipitoisuus 80–110 g/l). Se on taudin alussa tavallisesti normosyyttinen ja normokrominen mutta muuttuu tulehduksen pitkittyessä mikrosyyttiseksi ja hypokromiseksi, muistuttaen raudanpuuteanemiaa (1,2,3). Retikulosyyttiluku on hemoglobiinitasoon nähden pieni, mikä kuvastaen vähentynyttä punasolujen muodostusta. Komplisoitumattomassa tulehdusanemiassa hemoglobiinipitoisuus on käänteisessä suhteessa laskoon ja seerumin C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuteen.

Akuutissa tai kroonisessa tulehduksessa nähdään tunnusomaisia rauta-aineenvaihdunnan mittarien muutoksia (1,2,3). Seerumin rautapitoisuus on pieni normaaleista tai suurentuneista rautavarastoista huolimatta. Transferriinipitoisuus on joko viitealueella tai pieni, transferriinin kylläisyysaste on pieni, ferriinipitoisuus on joko viitealueen ylärajalla tai suurentunut ja transferriinireseptoripitoisuus on viitealueella. Luuytimessä erytropoieesi on normaalin vilkas ja normoblastinen. Varastoraudan määrä on runsas, mutta rautaa sisältäviä erythroblasteja eli sideroblasteja nähdään joko niukasti tai ei ollenkaan. Infektioissa näitä tulehdukseen liittyviä rauta-aineenvaihdunnan muutoksia pidetään tarkoituksenmukaisina ja elimistön puolustusjärjestelmään kuuluvina tapahtumina.

Raudanpuuteanemia

Pitkäaikaisesti tulehduskipulääkitystä käyttävillä potilailla maha-suolikanavan verenvuoto on edelleen tavallinen ongelma. Eurooppalaisessa nivelrikkoa, nivelreumaa ja selkärankareumaa sairastavien potilaiden prospektiivisessä tutkimuksessa oli kliinisesti merkittävän vuotoanemian riski 0,9 sataa potilasvuotta kohti (9). Nämä potilaat olivat saaneet tulehduskipulääkkeitä huolimatta siitä, että heillä oli yksi tai useampi maha-suolikanavan verenvuodon riskitekijä (ikä yli 60 vuotta, aikaisempi mahahaava tai vuoto-riskiä lisäävä lääkeyhdistelmä, kuten asetyyliasa-

lisyylihappo, glukokortikoidi ja antikoagulantti). Tutkimus osoitti myös, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö vaihteli paljon maittain ja jopa samassa maassa. PPI-lääkkeiden käyttö vähentää vakavien maha-suolikanavan sivuvaikutusten riskiä, mutta niiden pitkittyneeseen käyttöön voi toisaalta liittyä vähentynyt raudan imeytyminen ruoasta.

Nykyisten suositusten mukaan reumasairauksien hoidossa pyritään rajoittamaan tulehduskipulääkkeiden käyttö lyhytaikaiseksi. Poikkeuksen tästä muodostaa selkärankareuma, jossa jatkuvan tulehduskipulääkkeiden käytön on todettu voivan estää kroonisten selkärankamuutosten syntyä ja jossa hoitovaihtoehtoja muutenkin on vähemmän kuin nivelreumassa (10).

Syövän aiheuttama anemia

Nivelreumaa sairastavien tulehdusanemian tai raudanpuuteanemian syyksi paljastui brittitutkimuksessa 10 %:lla syöpä tai syövän esiaste (8). Syövän riski on suurentunut systeemisissä reumataudeissa, joissa erityisesti lymfoomat ja muut veri- ja imukudoksen syövät ovat yliedustettuina. Pitkäaikainen tulehduslääkityksestä aiheutuva anemia on pahanlaatuisen veritaudin riskitekijä pikemmin kuin immunosuppressiivinen lääkitys (11).

Paksu- ja peräsuolen syövän ilmaantuvuus on todettu nivelreumaa sairastavilla jonkin verran pienemmäksi kuin väestössä yleensä. On esitetty – joskaan ei todistettu – että tämä voisi selittyä tulehduskipulääkkeiden suolisyyvältä suojaavasta vaikutuksesta (12).

Reumalääkkeet ja luuydinsuppressio

Luuydinsuppressiosta johtuva anemia on monen tavallisen reumalääkkeen, kuten metotreksaatin, sulfasalatsiinin ja atsatiopriinin, tunnettu sivuvaikutus. Metotreksaatti, Suomessa tavallisesti osana yhdistelmähoitoa, on nivelreumassa ensisijainen lääke. Metotreksaattia käyttävien potilaiden verenkuvan säännöllinen tarkistaminen on tärkeää erityisesti hoidon alussa, mutta myös pitkäaikaisseurannassa. Munuaisten vajaatoiminnassa metotreksaattia voi kertyä elimistöön, ja tämä aiheuttaa yllättäviä ja äkillisiä sytopenioita (13).

Ei voi kyllin voimakkaasti korostaa siitä, että plasman kreatiniini kuvastaa huonosti munuaisten suodatusnopeutta henkilöllä, jonka lihassmassa kroonisen sairauden tai korkean iän

- 14 Nemeth E, Valore EV, Territo M ym. Hepsidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101:2461-3.
- 15 Eklund K, Pettersson T. Hepsidiini – onko puuttuva lenkki tulehduksen ja anemian välillä löytynyt? *Suom Lääkäril* 2006;61:559-62.
- 16 Means Jr RT. Pathophysiology in medicine: Hepsidin and iron regulation in health and disease. *Am J Med Sci* 2013;345:57-60.
- 17 Keel SB, Abkowitz JL. The microcytic red cell and the anemia of inflammation. *N Engl J Med* 2009;361:1904-6.
- 18 Kautz L, Jung G, Nemeth, Ganz T. Erythroferone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood* 2014;124:2569-74.
- 19 Deloughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med* 2014;371:324-31.
- 20 Pantopoulos, PorwalSK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry* 2012;51:5705-24.
- 21 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;33:740-4.
- 22 Punnonen K, Irljala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7.
- 23 Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008;112:4292-7.
- 24 Geerts I, Vermeersch P, Joosten E. Evaluation of the first commercial hepcidin ELISA for the differential diagnosis of anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia in hospitalized geriatric patients. *ISRN Hematology* 2012;2012:567491.
- 25 Van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F ym. Hepsidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2011;63:3672-80.
- 26 Song S-N J, Iwahashi M, Tomosugi N ym. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R141.
- 27 Pettersson T, Rosenlöf K, Friman C ym. Successful treatment of the anemia of rheumatoid arthritis with subcutaneously administered recombinant human erythropoietin. Slower response in patients with more severe inflammation. *Scand J Rheumatol* 1993;22:188-93.

vuoksi on pieni. Leukopenia, trombosytopenia ja makrosytoosi ovat yleensä anemiaa herkempiä mittareita reumalääkkeen luuydintä lamaavasta vaikutuksesta. Makrosytoosi voi myös olla viite B₁₂-vitamiinin tai folaatin puutteesta, alkoholin käytöstä, maksasairaudesta tai hypotyreoosista.

Hemolyttinen anemia

Autoimmuunihemolyttistä anemiaa (AIHA) esiintyy systeemisten sidekudossairauksien, varsinkin SLE:n, ilmentymänä. AIHA onkin verrattain tavallinen syy SLE-potilaan vaikeaan anemiaan.

Tulehdusanemian patogeneesi

Tulehdus johtaa anemiaan usean mekanismin kautta. Tärkeimpänä pidetään käytettävissä olevan raudan määrän vähentymistä eli ns. toiminnallista raudanpuutetta (1,3). Vaikuttavia mekanismeja ovat proinflammatoristen sytokiiniin tuumorinekroositekijän (TNF), interleukiinien 1 β ja 6 erytropoieesia estävä vaikutus sekä niiden aiheuttama erytropoietiiniresistenssi ja vähentynyt erytropoietiinin tuotanto (1). Myös punasolujen eliniän lyhentymisellä lienee merkitystä tulehdusanemian synnyssä.

Vuosikymmeniä arvoituksena ollut tulehdukselle ominainen poikkeava raudan jakautuminen ja raudankäyttöhäiriö selvisivät, kun löydettiin maksan tuottama akuutin faasin proteiineihin kuuluvan hepsidiini (14,15,16). Hepsidiinin vaikutuksesta raudan ulosvirtaus rautaa kuljettavissa kudoksissa, kuten suolen enterosyyteissä ja retikuloendoteliaalijärjestelmän makrofageissa, estyy. Vaikutuksen kohteena on solujen raudan virtauskanava eli ferroportiini, jonka hajoamista hepsidiini indusoi. Ferroportiinin hajoamisen vuoksi raudan kuljetus verenkiertoon estyy ja seerumin rautapitoisuus pienenee. Kaikki tulehdusanemialle tyypilliset rauta-aineenvaihdunnan mittarien poikkeavuudet ovat hyvin selitettävissä hepsidiinivaikutuksen pohjalta. Toiminnallinen raudanpuute tarjoaa myös selityksen tulehdusanemiassa vähitellen kehittyvälle punasolujen mikrosytoosille ja hypokromialle (17).

Hepsidiinin lisääntynyt tuotanto tulehduksessa puolestaan johtuu proinflammatoristen sytokiiniin, erityisesti IL-6:n, maksasolussa aikaansaamasta hepsidiinisynteesistä (14). Tätä IL-6-hepsidiiniäkseliä pidetään nykyään tulehd-

dusanemian keskeisenä patofysiologisena mekanismina.

Äskettäin on tunnistettu uusi välittäjäaine, erytroferoni, joka mielenkiintoisella tavalla yhdistää erytropoieesiin ja rauta-aineenvaihdunnan toisiinsa (18). Erytroferoni on voimakas hepsidiinin tuotannon estäjä ja sitä syntyy luuytimen erytroblasteissa erytropoietiinin vaikutuksesta. Tulehduksen rauhoittuessa erytroferonia erittyy luuytimestä, jolloin hepsidiinin tuotanto vähenee, raudan käytettävyys lisääntyy ja tulehdusanemia alkaa korjautua.

Diagnostiikka

Toiminnallinen vai absoluuttinen raudanpuute?

Aneemisia reumapotilaita hoidettaessa on olennaista erottaa tulehdusanemiaan liittyvä toiminnallinen raudanpuute absoluuttisesta raudanpuutteesta. Molemmat mekanismit voivat sitä paitsi olla yhdessä vaikuttamassa anemiaan (kuvio 1). Seerumin raudan, transferriniin tai transferriniin kyllästeisyysasteen määrittämisestä ei ole hyötyä, kun pyritään erottamaan komplisoitumaton tulehdusanemia ja tulehdusta komplisoiva raudanpuute toisistaan. Näiden tilojen erottamiseen käytetään laajalti seerumin ferritiinin ja liukoisen transferriniinireseptorin määrityksiä (taulukko 1) (1,2).

Ferritiinin määrittämisen merkitys on kuitenkin rajallinen, sillä ferritiini käyttäytyy akuutin faasin proteiinin tavoin ja sen pitoisuus suurenee tulehduksessa. Alle 15 $\mu\text{g/l}$ oleva ferritiinipitoisuus on varsin spesifinen raudanpuutteelle, mutta tulehduksellista sairautta sairastavan raudanpuute voidaan riittävällä todennäköisyydellä sulkea pois vasta, kun ferritiini on yli 100 $\mu\text{g/l}$ (19). Vaikka tulehdus lisää ferritiinin geneettistä transkriptiota solussa, ferritiinin synteesiä ohjaa kuitenkin enemmän käytettävissä olevan raudan määrä (20). Juuri tämän vuoksi potilaalla, jonka rautavarastot ovat täydet, ferritiinipitoisuus tulehduksen yhteydessä voi olla erittäin suuri, kun taas raudanpuutteessa ferritiinitaso harvoin kohoaa tulehdussakaan yli 100 $\mu\text{g:n/l}$.

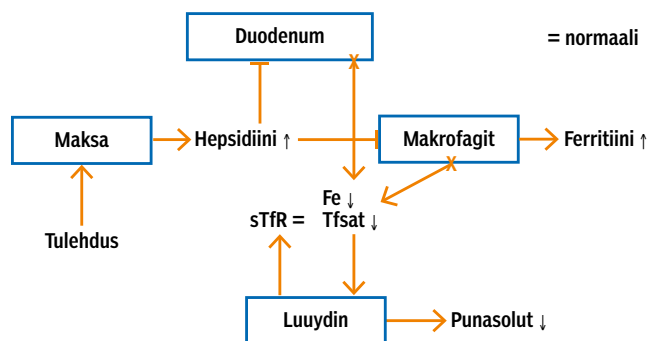
Transferriniinireseptorin mittaaminen on selvästi hyödyllinen, sillä raudanpuute suurentaa transferriniinireseptoripitoisuutta tulehduksesta huolimatta (21). Transferriniinireseptoripitoisuus suurenee myös punasolumuodostuksen vilkastuessa, esimerkiksi hemolyttisissä anemioissa ja talassemiaissa. Voimakkaassa tulehduksessa

KUVIO 1.

**Rauta-aineenvaihdunnan mittarit A. tulehdusanemiassa ja B. tulehdusanemian ja raudanpuuteanemian yhdistelmässä (muokattu lähteestä 25).
Tfsat = transferriniin kyllästeisyysaste, sTfR = liukoinen transferriniireseptori.**

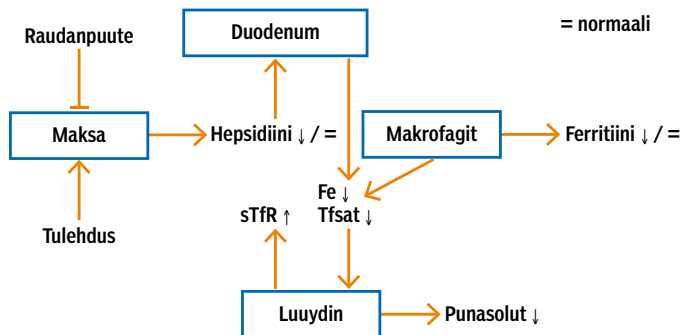
A. Tulehdusanemia

Tulehduksessa maksasolut tuottavat hepsidiiniä, joka estää raudan kuljetusta enterosyyteistä ja makrofageista verenkiertoon. Tämän seurauksena seerumin rautapitoisuus ja transferriniin kyllästeisyysaste pienenevät ja makrofagien rautavarastot kasvavat, jolloin seerumin ferritiinipitoisuus suurenee. Toiminnallinen raudanpuute johtaa vähentyneeseen punasolujen tuotantoon ja anemiaan. Seerumin transferriniireseptoripitoisuus säilyy normaalina, sillä toiminnallinen raudanpuute ei riitä suurentamaan sitä erythropoiesin ollessa sytokiini-vaikutuksen alla vaimentunut.



B. Tulehdusanemia ja raudanpuuteanemia

Huolimatta samanaikaisesta tulehduksesta raudanpuute pienentää hepsidiinitasoa, jolloin tarjolla oleva rauta kuljetetaan tehokkaasti enterosyyteissä ja makrofageissa verenkiertoon. Absoluutisessa raudanpuutteessa ferritiinin ja raudan pitoisuudet ja transferriniin kyllästeisyysaste pienenevät. Raudan vähentynyt saanti lisää transferriniireseptorin pitoisuutta, jotta erytroblasteille varmistettaisiin maksimaalinen raudan saanti.



erythropoiesin esto voi teoriassa jossain määrin pienentää transferriniireseptoripitoisuutta, mutta yleensä suurentunut transferriniireseptoripitoisuus viittaa raudanpuutteeseen tulehduksesta riippumatta. Määrittämällä transferriniire-

septorin ja logaritmisen ferritiinin suhde on vielä voitu tarkentaa tulehdusanemian ja raudanpuutteen erotusdiagnostiikkaa. Tulehdusanemia on todennäköinen suhteen ollessa alle 14 kun taas sitä suurempi suhde puhuu absoluuttisen raudanpuutteen puolesta riippumatta siitä, liittyykö siihen tulehdus vai ei (22).

Hepsidiinin määräytyksestä on odotettu toiminnallisen ja absoluuttisen raudanpuutteen erottavaa tutkimusta. Siihen on kehitetty validoituja menetelmiä mutta käytännön työssä niitä on toistaiseksi käytetty melko vähän (23). Tulehdusanemiassa tavataan suurentuneita seerumin hepsidiinipitoisuuksia, kun taas raudanpuuteanemiassa hepsidiinipitoisuus on pienentynyt. Jos tulehdusanemiaa sairastavalle kehittyy myös raudanpuute, hepsidiinipitoisuus on yleensä joko pieni tai viitealueella (24,25). Hepsidiinin määrittämisestä on pidetty lupaavana uutena tutkimuksena raudanpuutteen osoittamiseksi tulehdusanemiaa sairastavalta, mutta aiheesta kaivataan selvästi enemmän tutkimuksia.

Käytännön näkökohtia

Reumatautia sairastavan potilaan anemian luonne tulisi aina selvittää asianmukaisilla jatkotutkimuksilla. Jos kaavamaisesti olettaa nivelreumapotilaan anemian liittyvän tulehdukseen, voi tehostaa antireumaattista lääkitystä turhaan ja muut diagnoosit viivästyvät tai jäävät huomaamatta. Nivelreuma on nykyisin aiempaa paremmin hallinnassa, ja siksi muiden anemioiden merkitys on korostunut tulehdusanemian sijasta.

Mikrosyyttisessä anemiassa tulisi aina sulkea pois raudanpuute alkaen ferritiinin tai transferriniireseptorin tai molempien määrittämisellä (taulukko 1). Raudanpuutteen varhainen havaitseminen auttaa löytämään vuotokohtia ennen vakavien komplikaatioiden ilmaantumista. Epäselvissä tapauksissa luuydinaspiraatin rautavärijäys toimii rautastatuksen kultaisena standardina, mutta tämä tutkimus on harvoin tarpeen. On hyvä muistaa, että jo mikrosytoosi ja hypokromia ilman anemiaa viittaavat raudanpuutteen mahdollisuuteen.

Mikäli reumasairautta sairastavalla todetaan raudanpuute, on tilannetta selviteltävä aivan samalla tavalla kuin yleensä: etsittävä verenvuotolähteitä, pitäen mielessä hyvänlaatuiset ja pahanlaatuiset sairaudet sekä mahdollinen rau-

- 28 Van Eijk LT, John AS, Schwoebel F ym. Effects of the antihepcidin Spiegelmer lexaptetid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood* 2014;124:2643–6.
- 29 Tan J, Wei J. Intravenous iron therapy is the option for RA patients with absolute iron deficiency accompanied with functional iron deficiency. *Clin Rheumatol* 2012;31:1149–50.

TAULUKKO 1.

Laboratoriotutkimusten käyttö tulehdusanemian erotusdiagnostiikassa (muokattu lähteestä 3).

MCV = punasolujen keskitilavuus, MCH = punasolujen keskimääräinen hemoglobiinin määrä, CRP = C-reaktiivinen proteiini, sTfR = liukoinen transferriniireseptori.

Laboratoriotutkimus (pitoisuus tai suhde)	Raudanpuuteanemia	Tulehdusanemia	Anemia, tulehdus ja raudanpuute
MCV ja MCH	pienentyneet	normaalit tai pienentyneet	pienentyneet
Seerumin CRP	normaali	suurentunut	suurentunut
Transferriniin kylläisyysaste	pienentynyt	pienentynyt	pienentynyt
Seerumin ferritiini	pienentynyt	normaali tai suurentunut	normaali
Seerumin transferriniireseptori	suurentunut	normaali	suurentunut
sTfR/log ferritiini -suhde	suurentunut	pienentynyt	suurentunut
Seerumin hepsidiini	pienentynyt	suurentunut	pienentynyt tai normaali

dan imeytymishäiriö. Samanaikaisesti kun raudanpuuteanemian syytä tutkitaan, voidaan käynnistää rautalääkitys, yleensä suun kautta, mutta tarvittaessa parenteraalisesti.

Kun reumasairautta sairastavalla todetaan normosyyttinen anemia, tulehdus lienee todennäköisin syy, mutta subakuutti vuoto tai usean

Tulehdusanemian hoito

Tulehdusanemian tehokkain hoito on taustalla olevan syyn eliminaatio, mutta monella potilaalla tämä ei ole mahdollista. Nivelreuman menestyksellinen hoito perinteisillä reumalääkkeillä, glukokortikoideilla tai biologisilla lääkkeillä johtaa matalan hemoglobiiniarvon normaalistumiseen. Biologisista lääkkeistä IL-6-reseptorivastaine tosilitsumabi on osoittautunut TNF:n estäjiä tehokkaammaksi korjaamaan anemian ja rauta-aineenvaihdunnan häiriön (26). Hepsidiinin pitoisuus pieneni erityisesti sellaisilla TNF:n estäjiä käyttävillä potilailla, joiden IL-6-taso laski, mikä viittaa siihen, että TNF:n eston suotuisa vaikutus hemoglobiiniarvoon välitettiin IL-6:n kautta.

Suoraa hoitoa harkitaan, jos anemia on vakava ja heikentää potilaan suorituskykyä ja elämänlaatua. Punasolusiirtoja käytetään yleensä vain vaikeassa ja iskeemisiä oireita aiheuttavassa anemiassa. Erytropoietiinia ja muita erytropoiesia stimuloivia lääkkeitä on käytetty menestyksellisesti (27), mutta niiden käyttö on jäänyt rajalliseksi kustannussyistä ja turvallisuuskäyttökohtien vuoksi. Tulehdusanemian eläinmalleissa hepsidiinin eston on todettu lievittävän anemiamia ja tätä on pidetty lupaavana tulevaisuuden hoitomahdollisuutena (28).

Raudan anto

Kaikille potilaille, joilla on todettu absoluuttinen raudanpuute, tulee antaa rautahoito. Suun kautta otettavat rautavalmisteet ovat ensisijaisia, mut-

Hepsidiinin vaikutuksesta raudan ulosvirtaus rautaa kuljettavissa kudoksissa estyy.

samanaikaisen tekijän, esimerkiksi raudanpuutteen ja B₁₂-vitamiinin puutteen, yhteisvaikutus punasoluindekseihin on hyvä ottaa huomioon.

Makrosyyttien anemia ei ole epätavallinen reumasairautta sairastavalla. Tämä johtuu suureksi osaksi reumatautiin ja muiden autoimmuunitautien, kuten pernisiöösien anemian ja keliakian, yhteydestä. Tässä tilanteessa voidaan suositella kilpirauhastoiminnan ja B₁₂-vitamiinin tason tutkimista sekä autovasta-ainestatuksen määrittämistä. Selvittelyyn kuuluvat myös tiedustelu lääkkeiden ja alkoholin käytöstä sekä maksakokeet. Hemolyysin poissulkeminen on ajankohtaista, jos makrosytoosi johtuu retikulo-sytoosista. Mikäli kaikkien tutkimusten jälkeen syy ei ole selvinnyt, voi olla tarpeellista suorittaa luuydintutkimus esimerkiksi myelodysplastisen oireyhtymän tai lääketoksisuuden varalta.

SIDONNAISUUDET

Tom Pettersson: Ei sidonnaisuuksia.

ta sivuvaikutukset ovat yleisiä erityisesti tulehduskipulääkkeitä ja antireumaattisia lääkkeitä käyttävillä ja tulehduksen vuoksi raudan imeytyminen voi olla heikentynyt. Mikäli vaste suun kautta otettavaan rautahoitoon jää puutteelliseksi, voi olla syytä antaa rauta parenteraalisesti.

Tulehdusanemian hoidossa on perinteisesti vältetty rutiininomaista raudan antoa, mutta

Tulehdusanemiassa parenteraalinen rauta on tehokkaampi kuin peroraalinen.

toiminnallinen raudanpuute ja varsin yleinen tulehdusanemian ja absoluuttisen raudanpuutteen yhdistelmä voivat olla aihe rautakorvaushoidolle. Tulehdusanemiassa parenteraalinen rauta on tehokkaampi kuin peroraalinen, sillä raudan kuljetus enterosyyteissä on hepsidiinin vaikutuksesta estynyt. Modernit parenteraaliset rautavalmisteet ovat yleisesti hyvin siedettyjä, mutta aktiivisessa tulehduksessa parenteraalisesti annettu rauta voi akkumuloitua nivelkalvoon ja teoriassa se voi pahentaa niveltulehdus-

ta. On kuitenkin osoitettu, että moni anemian nivelreumapotilas, jolla on värjäytyvää rautaa luuytimessä ja normaaleja tai suuria seerumin ferritiinipitoisuuksia, hyötyy parenteraalisesta raudan annosta (29). Paras vaste on saatu potilaille, joilla on ilmeinen raudanpuute ja heikko tulehduksen aktiivisuus.

Lopuksi

Ymmärrys tulehduksen, rauta-aineenvaihdunnan ja anemian yhteydestä on viime vuosina edistynyt suuresti. Hepsidiini oli puuttuva lenkki proinflammatoristen sytokiinien ja pitkään arvoituksena olleen raudankuljetushäiriön välillä. Hepsidiini-ferroportiinitiehen vaikuttamista pidetäänkin lupaavana tulehdusanemian tulevaisuuden hoitokeinona.

Uutta tietoa on voitu hyödyntää myös diagnostiikassa, jossa on olennaista tiedostaa, että reumasairauksissa anemia usein johtuu tulehduksen lisäksi yhdestä tai useasta komplisoivasta tekijästä. Anemian luonne yleensä selviää verattain yksinkertaisin hematologisin ja biokeemiallisin tutkimuksin, ja niiden perusteella edetään jatkotutkimuksiin ja hoitoratkaisuihin. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Anaemia and iron deficiency in rheumatic diseases

TOM PETTERSSON

Professor h.c., Senior Lecturer
University of Helsinki, Helsinki
University Central Hospital
E-mail: tom.pettersson@hus.fi

Anaemia and iron deficiency in rheumatic diseases

Anaemia is a common problem in inflammatory rheumatic diseases. Despite intensified management of rheumatoid arthritis (RA) the prevalence of anaemia in RA patients is still around 15-20 per cent. The most common causes of anaemia are chronic inflammation and iron deficiency, which is most often due to gastrointestinal bleeding. Proinflammatory cytokines contribute to the development of anaemia of inflammation by modulating iron metabolism and suppressing erythropoiesis in the bone marrow. Hepcidin, induced by interleukin 6, reduces intestinal iron absorption and blocks iron release from body stores by downregulating the iron transporter ferroportin in enterocytes and macrophages. Low ferritin and high transferrin receptor concentrations in serum help to identify iron deficiency in patients with chronic inflammatory diseases. Successful treatment of rheumatic inflammation with disease modifying anti-rheumatic drugs, glucocorticoids or biologics helps to correct the anaemia of inflammation. In the case of persistent anaemia of inflammation despite intense treatment with anti-rheumatic drugs, parenteral iron therapy may be considered. This is mostly well tolerated and may lead to an increase in the haemoglobin level, particularly in patients with a relatively low degree of inflammation.