

ANEMIA FIERODEFICITARĂ ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Alina TOMA¹, Alexandra GREJDIERU¹, Livi GRIB¹,
Elena SAMOHVALOV¹, Cristina MARTÎN¹, Tatiana
ROZENBLAT¹, Lilia PURTEANU¹,
Sergiu SAMOHVALOV², Nicolae LUTÎCA¹,

¹USMF Nicolae Testemitanu,

²IMSP SR ACSR

Summary

Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel disease (IBD) represents a group of intestinal disorders that cause prolonged inflammation of the digestive tract, with genetic determinism, consequence of an inappropriate immune response to exogenous stimulation. They are characterized by recurrent episodes of inflammation of the gastrointestinal tract, interspersed with periods of remission. Inflammatory bowel diseases are currently treated with predominantly digestive symptoms, but in medical practice we meet and associated systemic manifestations of basic pathology. Extraintestinal manifestations are generally related to the activity of the bowel disease and may precede or be simultaneous to the bowel symptoms, the presence of these symptoms is commonly associated with a decline in the quality of patients with IBD life, which requires a quick diagnosis, accurately and treatment suitable. One of the most common manifestations of IBD is anemia, in case that is not diagnosed and treated has a significant impact on quality of life.

Keywords: inflammatory bowel disease, anemia

Резюме

Железодефицитная анемия при воспалительных заболеваниях кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) это группа полиэтиологических заболеваний, возникающих вследствие неадекватного иммунного ответа на экзогенные раздражители. Они характеризуются повторяющимися эпизодами воспаления желудочно-кишечного тракта, чередующимися с периодами ремиссии. Воспалительные заболевания кишечника представлены патологиями с преимущественно симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта, но в медицинской практике встречаются и системные проявления, связанные с основным заболеванием. Внекишечная симптоматика, обусловленная течением заболевания может предшествовать или ассоциироваться с кишечными симптомами. В совокупности это отрицательно влияет на качество жизни пациентов с ВЗК и определяет постановку правильного предварительного диагноза и назначения адекватного лечения. Одной из самых распространенных проявлений ВКЗ является анемия, которая без своевременной диагностики и лечения оказывает значительное влияние на прогноз пациентов и влияет на качество жизни.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, анемия

Introducere

Anemia este cea mai frecventă manifestare extraintestinală în boala inflamatorie intestinală (BII). Conform criteriilor OMS, anemia este definită la valori ale hemoglobinei < 12 g/dL la femei și < 13 g/dL la bărbați. Prevalența acestei patologii în BII variază între 6% și 74%, în funcție de populația studiată și definiția maladiei. Anemia este frecventă cu precădere la pacienții cu boală severă, afectând 66% din pacienții spitalizați. Deficitul de fier este prezent la 45% din bolnavii cu BII [4].

În ultimele decenii, conform studiilor de referință, incidența anemiei la pacienții cu BII are tendință spre descreștere. Aceasta poate fi lămurită prin succesele în tratamentul acestei boli și suplimentele de fier. O analiză recentă a rezultatelor relevante, publicate între 2007 și 2012, a raportat o prevalență a anemiei la pacienții cu boala Crohn de 27% (95% interval de încredere, 19-35) și de 21% (95% interval de încredere, 15-27) la pacienții cu colită ulceroasă nespecifică. Mai mult de 1/2 din pacienții cu anemie (57%) s-au dovedit a fi cu deficit de fier [3].

Etiologie

Etiologia anemiei la pacienții cu BII este multifactorială. Cele două forme etiologice cel mai frecvent întâlnite sunt anemia ferodeficitară, ce rezultă din deficitul de fier secundar pierderii de sânge prin ulceratiunile mucoasei intestinale, absorbție redusă de fier și/sau aport redus, și anemia bolilor cronice (ACD). Anemia prin deficit de vitamina B₁₂, deficit de acid folic și anemia indusă de medicamente (sulfasalazină, tiopurine, metotrexat, inhibitori de calcineurină) sunt mai puțin răspândite [8].

Patogenie

Inflamația afectează trei verigi esențiale majore pentru eritropoieză normală și poate să conducă la dezvoltarea anemiei. Aceste efecte sunt:

- 1) o diversiune driven-imunitate a transportului de fier, care duce la reținerea acestuia în macrofage și astfel în eritropoieza apare deficit de fier;
- 2) alterarea activității biologice a eritropoietinei, principalul hormon de stimulare a eritropoiezei;
- 3) inhibarea diferențierii și proliferării celulelor progenitoare eritroide.

Perturbarea distribuției fierului în organism este cauzată de citokine și proteinele de fază acută, principalul reglementor al homeostaziei fierului hepcidina. Ultimul este o peptidă antimicrobiană, formată din 25 de aminoacizi, care este produsă în ficat și splină ca răspuns la supraîncărcarea cu fier

sau la inducerea enzimelor proinflamatorii, cum ar fi lipopolizaharidele sau interleukina-6. Hepcidina își exercită funcția biologică prin legarea la singurul exportator cunoscut al fierului celular, *ferroportina*, transportorul bazolateral prin care fierul părăsește enterocitul. *Hepcidina*, interacționând cu *ferroportina*, induce degradarea fierului, inhibând eliberarea de fier din celulele stocate. Interleukina-6 (IL-6), stimulează secreția de hepcidină și, prin urmare, ar putea explica patogenia anemiei inflamatorii (AI) din BII. Hipoxia, precum și creșterea necesarului de fier pentru eritropoeza inhibă sinteza hepatică a hepcidinei.

Diagnostic

Atunci când boala este activă, persoanele cu BII suferă o deteriorare importantă a calității vieții. Manifestările clinice – fatigabilitatea, diareea cronică, crampele și durerea abdominală – pot afecta activitatea zilnică, ceea ce creează dificultăți. Oboseala este un simptom comun al anemiei. Aceasta este asociată cu consecințe fizice, emoționale, psihologice și sociale, care afectează practic fiecare aspect al vieții cotidiene. Printre comorbiditățile asociate cu BII, anemia este a patra cauză care provoacă efecte negative asupra calității vieții după artrită, boala cardiacă coronariană și vârsta [5].

În cazul unui pacient cu anemie și BII, medicul trebuie să efectueze un diagnostic complex, pentru identificarea mecanismului anemiei cronice: hemo-leucograma desfășurată, fierul seric, feritina, coeficientul de saturație a transferinei, vitamina B₁₂, acidul folic, proteina globulară C-reactivă și alți markeri ai inflamației, pentru a evalua potențialul componentei inflamatorii a acestei anemii.

Anemia feriprivă în BII se caracterizează prin prezența nivelurilor feritinei mai puțin de 30 mcg/L sau un raport al saturației transferinei sub 16%, în absența semnelor clinice și biologice ale inflamației sau BII inactive. La pacienții cu anemie pe fond de patologie inflamatorie, feritina serică are valori mai mari de 100 g/L și saturația transferinei < 16%. Dacă nivelul feritinei este cuprins între 30 și 100 mg/l, este o asociere între anemia inflamatorie și cea ferodeficientă.

Cu toate acestea, feritina și coeficientul de saturație a transferinei în anumite situații nu sunt suficiente pentru a efectua diagnosticul diferențiat între aceste două nosologii hematologice. Din aceste considerente, în aceste cazuri este necesar de identificat alți markeri, mai sensibili, inclusiv transferina serică (TF), care este înaltă în anemia prin deficit de fier, receptorul solubil al TF, un bun indicator și receptor de intensificare a eritropoezei. Nivelurile receptorilor de TF cresc în anemia ferodeficientă și rămân normale în timpul anemiei inflamatorii [6].

Tratament

Obiectivele tratamentului anemiei feriprive: normalizarea valorilor hemoglobinei, feritinei serice și saturației transferinei; evitarea scăderii suplimentare a hemoglobinei; evitarea transfuziilor de sânge; ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții. Terapia anemiei feriprive asociate BII constă în administrarea de fier.

Terapia orală cu fier. Suplimentarea orală cu fier a fost considerată standard, din cauza unui profil de siguranță stabilit, administrare eficientă și costuri relativ mici. Cele mai utilizate suplimente cu fier pe cale orală sunt: gluconatul feros, fumaratul feros și sulfatul feros. Acești agenți diferă prin cantitatea de fier disponibil pentru absorbție. Fumaratul feros, sulfatul feros și gluconatul feros conțin respectiv 33%, 20% și 12% din fierul elementar. De exemplu, o tabletă de 325 mg de sulfat feros conține 65 mg de fier elementar.

Preparatele cu fier intravenoase. Tratamentul obișnuit al anemiei ferodeficientare are limitări relevante la pacienții cu BII clinic activ, cu intoleranță anterioară orală la fier, cu hemoglobina sub 10 g/dl, precum și la pacienții care au nevoie de agenți de stimulare a eritropoezei. Fierul administrat intravenos este mai eficient, prezintă un răspuns mai rapid și este mai bine tolerat decât fierul administrat pe cale orală. Astfel, preparatele cu fier pe cale intravenoasă sunt preferate în corectarea anemiei asociate cu BII [2].

Medicamentele antiinflamatorii au capacitatea de a inhiba producerea de citokine, dar de asemenea inhibă eritropoeza (de exemplu, azatioprina). Astfel, a fost studiat un medicament care ar induce eritropoeza – Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO). Utilizându-se concomitent cu terapia orală cu fier, potența terapeutică a rHuEPO în anemia din BII este limitată de rata absorbției intestinale de fier (în medie creșterea Hb 1,7 g/dl în termen de 12 săptămâni). În cazul utilizării zaharozei de fier, ca un supliment de fier, rHuEPO este capabilă să exercite potența completă privind stimularea eritropoezei (creșterea medie a Hb 4,9 g/dl în decurs de 8 săptămâni) [1].

O nouă direcție pentru tratamentul anemiei rezistente o reprezintă anticorpii anti-hepcidină monoclonali. Conform studiilor în domeniu, un anticorp monoclonal anti-hepcidină umanizat (mAb 2.7) poate preveni progresarea anemiei la modelele animale cu anemie, dar acești anticorpi pot acționa numai în combinație cu eritropoietina [9].

Pentru a evalua răspunsul la tratament, concentrația hemoglobinei trebuie măsurată o dată în 4 săptămâni la pacienții asimptomatici și mai frecvent la cei simptomatici, pentru a ajusta terapia

corespunzător. În cazul terapiei cu fier, răspunsul eritropoietic este considerat adecvat dacă se obține o creștere a concentrației hemoglobinei de cel puțin 2 g/dL sau se normalizează valorile acestea la 4 săptămâni de tratament.

Concluzie

Anemia este cea mai frecventă complicație extraintestinală a BII și poate afecta în mod substanțial calitatea vieții pacienților. Cu toate că prioritatea medicilor-gastroenterologi este de a trata corect boala inflamatorie intestinală, importanța diagnosticului și a tratamentului anemiei în BII trebuie luată în considerare, fiind necesară o abordare multidisciplinară atât în prevenirea, cât și în tratamentul acesteia pentru un prognostic favorabil al pacienților.

Bibliografie

1. Christodoulou D.K.¹, Tsianos E.V. *Anemia in inflammatory bowel disease – the role of recombinant human erythropoietin*. PMID:10967511
2. Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T. et al. *FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease*. In: *Gastroenterology*, 2011; nr. 141, p. 846-53, e841-842.
3. Filmann N., Rey J., Schneeweiss S., Ardizzone S. et al. *Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis*. In: *Inflamm. Bowel Dis.*, 2014.
4. Gasche C. et al. In: *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007; nr. 13, p. 1545-1553; Giannini S., Martes C. In: *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2006; nr. 52, p. 275-291; Pizzi L.T. et al. In: *Inflamm. Bowel Dis.*, 2006; nr. 12, p. 47-52.
5. Gasche C., Berstad A., Befrits R. et al. *Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia*.
6. Gunter Weiss, Christoph Gasche. *Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease*. In: *Hematologica*, 2010, nr. 95(2), p. 175-178.
7. Rothfuss K.S., Stange E.F., Herrlinger K.R. *Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2006; nr. 12, p. 4819-4831.
8. Stein J., Hartmann F., Dignass A.U. *Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD*. In: *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010; nr. 7, p. 599-610.
9. Sun C.C., Vaja V., Babitt J.L., Lin H.Y. *Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation*. In: *Am. J. Hematol.*, 2012, nr. 87(4), p. 392-400. doi:10.1002/ajh.23110

Alina Toma, medic-rezident,
Departamentul Medicină Internă,
Clinica medicală nr. 3,
Catedra Cardiologie, USMF Nicolae Testemițanu
Tel. mob: 068664500
E-mail: tomaalina.ta@gmail.com