

Pregledni članek / Review article

OBRAVNAVA OTROKA Z ANEMIJO

EVALUATION OF A CHILD WITH ANAEMIA

V. Rajić, J. Jazbec

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Anemijo (slabokrvnost) lahko opredelimo na več načinov: kot bolezensko stanje z zmanjšanjem koncentracije hemoglobina v krvi za več kot 2 standardna odklona (SD) pod povprečno vrednostjo za starost in spol, kot zmanjšanje vrednosti hematokrita ali kot zmanjšanje števila eritrocitov v mm³ krvi. Ko ugotovimo, da ima otrok anemijo, moramo presoditi, ali gre za izolirano dogajanje s prizadetostjo le celic rdeče vrste ali je anemija del pancitopenije. Anemije lahko razvrstimo na več načinov, vendar najpogosteje uporabljamo patofiziološko razvrstitev, ki upošteva mehanizme nastanka anemij. Tako anemije razvrstimo v nekaj skupin: anemije zaradi motenj v eritropoezi (nezadostna eritropoeza glede na stopnjo anemije), anemije zaradi motenj v dozorevanju celic rdeče vrste in neučinkovite eritropoeze, anemije zaradi krvavitev in hemolitične anemije. Glede na povprečni volumen eritrocitov (MCV) opredelimo anemije kot mikrocitne, normocitne in makrocitne. MCV in število retikulocitov nam pomagata pri ugotavljanju diagnoze anemije – povišano število retikulocitov npr. ugotavljamo pri kronični izgubi krvi ali hemolizi, znižano pa kaže na motnje pri nastajanju eritrocitov. Najpogostejša anemija v otroškem obdobju je anemija zaradi pomanjkanja železa (mikrocitna, sideropenična anemija). Posebej je pogosta v obdobju intenzivne rasti (pri dojenčkih, najstnikih in mladostnikih). Zdravljenje je najučinkovitejše s pripravki železa, ki ga dajemo v oralni obliki. Dober odziv na zdravljenje ugotavljamo v krvni sliki s pojavom retikulocitnega odziva.

Ključne besede: anemija, slabokrvnost, otrok, mikrocitna anemija, sideropenija.

ABSTRACT

Anaemia can be defined as a reduction in haemoglobin concentration two standard deviations below the mean for age and sex for the normal population, in the haematocrit or in the number of red blood cells per cubic millimetre. When a patient presents with anaemia, it is important to establish whether the abnormality is isolated to the red blood cells only or whether it is part of a pancytopenia. Anaemia can be classified in several ways, but the most commonly used pathophysiological classification takes into account the mechanisms of the origin of the anaemia. Thus it can be classified as follows: disturbances in erythropoiesis or insufficient erythropoiesis, depending on the degree of anaemia, disturbances in the maturation of red cells and ineffective erythropoiesis, bleeding and haemolytic anaemias. On the basis of the mean corpuscular volume (MCV) anaemia can be divided into microcytic, normocytic and macrocytic. The MCV and reticulocyte count are

helpful in the differential diagnosis of anaemia, with an elevated reticulocyte count suggesting chronic blood loss or haemolysis and a low count suggesting impaired red cell formation. The most common anaemia in childhood is iron deficiency anaemia (microcytic). It is especially common in the periods of intensive growth (in infants, teenagers and adolescents). Oral iron supplementation is very successful, with a good response to treatment being indicated by a reticulocytosis.

Key words: anaemia, child, microcytic, iron deficiency.

UVOD

Anemijo (slabokrvnost) lahko opredelimo na več načinov: kot bolezensko stanje z zmanjšanjem koncentracije hemoglobina v krvi za več kot 2 standardna odklona (SD) pod povprečno vrednostjo za starost in spol, kot zmanjšanje vrednosti hematokrita ali kot zmanjšanje števila eritrocitov v mm^3 krvi. V literaturi lahko zasledimo tudi naslednje pojme: "lažna" anemija (zaradi povečanega volumna plazme z normalno dejansko koncentracijo hemoglobina (npr. med nosečnostjo)), "skrita" anemija (neposredno po masivni krvavitvi) in "lažna" policitemija (zmanjšanje volumna plazme, npr. ob dehidraciji).

ERITROPOEZA

Hematopoeza je proces nastanka krvnih celic. Pri zarodku in plodu se anatomsko mesto hematopoeze z razvojem spreminja. Hematopoeza poteka v dveh obdobjih. Prvo obdobje je obdobje primitivne hematopoeze ali hematopoeze zarodka in vključuje prve tedne nosečnosti, ko je mesto hematopoeze rumenjaka vrečka. V tem procesu nastanejo eritrociti, ki vsebujejo hemoglobine zarodka (Gower 1, Gower 2 in Portland). Drugo obdobje je obdobje dokončne hematopoeze, ki se začne s prehodom hematopoeze v sinusoide jeter z nastankom eritrocitov, ki vsebujejo hemoglobin ploda (fetalni hemoglobin, HbF ($\alpha_2\gamma_2$)). Drugo obdobje se zaključuje z dokončno premestitvijo hematopoeze v kostni mozeg, ko nastanejo eritrociti, ki vsebujejo hemoglobin odraslega (adultni hemoglobin, HbA ($\alpha_2\beta_2$)). Celice rdeče vrste se pojavijo že v drugem tednu nosečnosti v nastajajočem žilju rumenjake vrečke. Direktni prekurzorji hematopoetskih celic so

takrat hemogeni blasti in hemogeni endotel žilja rumenjake vrečke. V osmem gestacijskem tednu se mesto dozorevanja celic rdeče vrste preseli v sinusoide jeter. Hkrati se začnejo pojavljati celice bele vrste in krvne ploščice. Hematopoeza v jetrih in nekoliko manj v vranici ter bezgavkah doseže višek v 5. mesecu nosečnosti, potem pa do poroda postopno upada. Zamenja jo zelo intenzivna hematopoeza v kostnem mozgu, ki se pojavi približno v 5. mesecu nosečnosti in nato strmo narašča do poroda. Tako postane kostni mozeg dokaj hitro in že pred rojstvom osrednje mesto hematopoeze, ki jo imenujemo medularna hematopoeza (1, 2).

Opisujejo več transkripcijskih dejavnikov, ki vplivajo na proces eritropoeze. GATA-1 je ključni transkripcijski dejavnik za diferenciacijo celic rdeče vrste. Gen GATA-1 kodira nastanek beljakovine, ki se veže na DNK in povzroči prepisovanje specifičnih genov, ki so potrebni za opredelitev in zorenje zgodnjih oblik celic rdeče vrste. Gen GATA-1 vpliva tudi na izražanje in dejavnost številnih drugih transkripcijskih dejavnikov, deležnih hematopoeze, kot so FOG-1, EKLF, TAL-1/SCL, PU.1 itn. Od omenjenih dejavnikov je FOG-1 tisti, ki učinkuje sinergistično z genom GATA-1, dejavnik EKLF pa je odločilni dejavnik regulacije izražanja gena za globin. Raziskave in vitro v celičnih kulturah so pokazale, da so produkti nekaterih onkogenov (c-myc, c-myb, c-jun) vključeni v stimulacijo ali inhibicijo eritropoeze (3–5).

Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon, ki uravnava eritropoezo tako pred rojstvom in tudi po njem. Gen za eritropoetin, ki se nahaja na sedmem kromosomu, zapisuje 193 aminokislin dolgo polipeptidno verigo. Nativno obliko sestavlja 62 %

beljakovine in 38 % sladkorja. EPO nastaja pred rojstvom v jetrih zarodka in že vpliva na eritropoezo v času, ko se ta odvija v jetrnih sinusoidih. Po rojstvu je EPO ledvičnega izvora (85–90 %), preostanek pa ga izločajo hepatociti. Nastajanje eritropoetina v ledvicah je zlasti povečano v stanjih hipoksije (6–8). Hemoglobin je tetramer, zgrajen iz dveh parov polipeptidnih verig globina. Vsaka veriga globina ima v terciarni zgradbi hidrofobni žep, kjer je vezana prostetična skupina, ki se imenuje hem. V hemu se nahaja atom dvovalentnega železa (Fe^{2+}). V kvaterni zgradbi hemoglobina razlikujemo dve vrsti stičnih predelov med globinskimi verigami: v prvem stičnem področju povežejo elektrostatične sile verigi α in β v dimer $\alpha\text{-}\beta$, kar omogoča stabilnost tetramera. V drugem stičnem področju pride v času vezave ali odpuščanja kisika do rotacije enega dimera nasproti drugemu. To ima za posledico spremembo afinitete za kisik. Zaradi opisane spremembe afinitete za kisik ima disocijacijska krivulja za hemoglobin sigmoidno obliko. Sintezo posameznih globinskih verig uravnavajo ustrezni strukturni geni na kromosomih 11 in 16. Vrsto verige označujemo z grškimi črkami α , β , γ , δ , ϵ in ζ . Molekula hemoglobina je sestavljena iz dveh verig α in dveh verig

ne- α (β , γ , δ , ϵ ali ζ). Vrste hemoglobina se spreminjajo od zarodka do odraslega glede na kombinacijo z globinskimi verigami ne- α . Tako razikujemo hemoglobine zarodka (Gower 1 (ϵ_4), Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) in Portland ($\zeta_2\gamma_2$)), hemoglobin ploda (fetalni hemoglobin, HbF ($\alpha_2\gamma_2$)) in hemoglobina odraslega (adultna hemoglobina HbA ($\alpha_2\beta_2$) in HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)). Fetalni hemoglobin (HbF) je glavna vrsta hemoglobina v poznem fetalnem obdobju in ob rojstvu. Ob rojstvu je delež HbF približno 75 %, ostalo odpade na HbA. Po rojstvu se sinteza HbF sicer povsem ne preneha, vendar je zanemarljiva. Do četrtega meseca starosti je delež HbF 20 %, z dopolnjenim prvim letom pa manj kot 2 %. Pri odraslem je glavna vrsta hemoglobina HbA (več kot 95 %). Poleg HbA sta v eritrocitih odraslega človeka približno 2 % HbA2 (9–11).

NORMALNE VREDNOSTI

Koncentracija hemoglobina (Hb) se spreminja s staranjem ploda. Tako znaša povprečna vrednost Hb pri starosti 12 gestacijskih tednov 100 g/l, pri starosti 24 gestacijskih tednov 140 g/l in pred rojstvom

Tabela 1. Normalne vrednosti za hemoglobin, hematokrit in MCV glede na starost.

Table 1. Normal values of haemoglobin, haematocrit and MCV according to age.

Starost	Hemoglobin (g/l)		Hematokrit (%)	PVE (fl)	
	povprečje	spodnja meja		povprečje	spodnja meja
26–30 GT	134	110	41.5 (34.9)	118,2	106,7
28 GT	145		45	120	
32 GT	150		47	118	
terminski (popkavnica)	165	135	51 (42)	108	98
1–3 dni	185	145	56 (45)	108	95
2 tedna	166	134	53 (41)	105	88
1 mesec	139	107	44 (33)	101	91
2 meseca	112	94	35 (28)	95	84
6 mesecev	126	111	36 (31)	76	68
6 mesecev –2 leti	120	105	36 (33)	78	70
2–6 let	125	115	37 (34)	81	75
6–12 let	135	115	40 (35)	86	77
12–18 let M	145	130	43 (36)	88	78
12–18 let Ž	140	120	41 (37)	90	78
odrasli M	155	135	47 (41)	90	80
odrasli Ž	140	120	41 (36)	90	80

165 g/l. Hkrati s porastom vrednosti hemoglobina narašča število eritrocitov: v starosti 12 gestacijskih tednov znaša $1,5 \times 10^{12}/l$, pred rojstvom pa $4,7 \times 10^{12}/l$. Spreminja se tudi povprečni volumen eritrocitov (angl. mean corpuscular volume, MCV), ki se izrazito zmanjša do rojstva: s 180 fl (femtolitrov) pri 12 gestacijskih tednih na 108 fl pred rojstvom. V prvih dneh po rojstvu (do 3. dne) je prisotno pomembno neskladje vrednosti hemoglobina in hematokrita v vzorcih venske in kapilarne krvi. Koncentracija hemoglobina v kapilarni krvi je za 20 g/l večja in vrednost hematokrita za 6 % višja kot v venski krvi. To je odraz povečane koncentracije krvnih celic v kapilarnem koritu zaradi pronicanja tekočine skozi kapilarno žilje. Drugi razlog je prehodno zmanjšanje volumna plazme po rojstvu. Eritropoeza se po rojstvu uravnava z eritropoetinom. Eritropoetin se sprošča kot odziv na hipoksijo tkiva, njegova koncentracija pa se nadzoruje s povratno zanko. V stanju hipoksije se poveča izločanje eritropoetina, ki nato povzroči povečano nastajanje eritrocitov. Zaradi povečanega nastajanja eritrocitov se zviša koncentracija hemoglobina in normalizira oksigenacija tkiva. Relativna policitemija pri novorojenčkih je posledica nizkega parcialnega tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2) pred rojstvom. To spodbudi izločanje eritropoetina, kar nadalje spodbudi eritropoezo. Po rojstvu PaO_2 naraste in povzroči postopno zmanjšanje eritropoeze. Izrazito zmanjšanje eritropoeze je najbolj opazno od 6. do 8. tedna po rojstvu. V tem obdobju je povečan tudi razpad eritrocitov. Življenjska doba eritrocitov je v tem obdobju 90 dni, medtem ko pri odraslem znaša 120 dni. Zato se pri 2-mesečnem dojenčku vrednost hemoglobina zmanjša na povprečno 112 g/l. Po tem obdobju postopno narašča eritropoeza, ki zadošča za vzdrževanje stabilne vrednosti hemoglobina pri dojenčkih s povprečno vrednostjo 127 g/l. Normalne vrednosti za hemoglobin, hematokrit in srednji volumen eritrocitov glede na starost prikazujemo v Tabeli 1 (12, 13).

RAZVRSTITEV ANEMIJ

Anemije lahko razvrstimo na več načinov. Najpogosteje uporabljamo patofiziološko razvrstitev glede na mehanizme nastanka anemij (14).

A. Motnje v eritropoezi – nezadostna eritropoeza glede na stopnjo anemije

- I. *Odpoved kostnega mozga:*
 - i. aplastična anemija
 - ii. izolirana aplazija rdeče vrste:
 - Blackfan-Diamondov sindrom
 - prehodna eritroblastopenija v otroštvu
 - iii. sprememba zgradbe kostnega mozga (malignomi, osteopetroza, mielofibroza)
 - iv. Shwachman-Diamondov sindrom
- II. *Anemije pri kroničnih boleznih*
 - i. kronična ledvična odpoved
 - ii. endokrine motnje: hipotiroza, hipopituitarizem
 - iii. kronično vnetje
 - iv. beljakovinska podhranjenost
 - v. kronična jetna bolezen

B. Motnje v dozorevanju rdeče vrste in neučinkovita eritropoeza

- I. *Nepravilnosti v dozorevanju citoplazme:*
 - i. pomanjkanje železa
 - ii. sindromi talasemij
 - iii. sideroplastne anemije (mitohondrijske bolezni s prizadetostjo KM)
 - iv. zastrupitev s svincem
- II. *Nepravilnosti v dozorevanju jedra*
 - i. pomanjkanje vitamina B12
 - ii. pomanjkanje folne kisline
 - iii. megaloplastna anemija, odzivna na tiamin (vitamin B1)
 - iv. prirojene nepravilnosti v presnovi folatov
 - v. orotska acidurija
- III. *Primarne diseritropoetske anemije (tipov I, II, III, IV)*
- IV. *Eritropoetska protoporfirija*
- V. *Refraktarna sideroplastna anemija z vakuolizacijo prekurzorjev kostnega mozga in disfunkcijo trebušne slinavke*

C. Krvavitve**D. Hemolitične anemije (HA)***I. Prirojene HA*

- i. napake v membrani eritrocitov
- ii. napake v presnovi eritrocitov
- iii. napake v zgradbi hemoglobinskih verig (talasemije in hemoglobinopatije)

II. Pridobljene HA

- i. posredovane s protitelesi – avtoimunske
- ii. paroksizmalna nočna hemoglobinurija
- iii. mehanske poškodbe eritrocitov (mikroangiopatska HA: diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), hemolitično-uremični sindrom (HUS))
- iv. poškodbe eritrocitov v povezavi z okužbami in zastrupitvami

Poleg omenjene razvrstitve lahko anemije razvrstimo tudi na osnovi vrednosti MCV, in sicer na mikrocitne (ko je vrednost MCV pod spodnjo mejo referenčne vrednosti za določeno starost), normocitne in makrocitne. MCV izračunamo po spodnji formuli, vrednost pa izražamo v femtolitrih (fl).

$$\text{MCV} = \frac{\text{Hematokrit} \times 1.000}{\text{število eritrocitov} \times 10^9/l} \quad [\text{femtolitri (fl)}]$$

Sodobni avtomatski števeci, ki odčitavajo hemogram, v izvidu prikažejo tudi vrednost indeksa variabilnosti velikosti eritrocitov (angl. red cell distribution width, RDW). RDW nam pove, kako raznolika je velikost eritrocitov v vzorcu periferne krvi (anizocitoza) oziroma kako homogena ali heterogena je velikost eritrocitov. Normalna vrednost znaša 11,5–14,5 %.

Na osnovi vrednosti MCV in RDW anemije razdelimo na skupine, ki jih prikazujemo v Tabeli 2.

DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Ko ugotovimo anemijo, iz izvida hemograma razberemo tudi, ali je anemija osamljeno dogajanje ali jo spremljajo spremembe v beli celični vrsti in trombocitih. Razmaz periferne krvi nam pomaga pri opredelitvi morfologije eritrocitov (npr. hipokromija, tarčne celice, sferociti, akantociti, ehinociti, shizociti, inkluzije itn.). Na podlagi vrednosti MCV opredelimo anemijo kot normocitno, mikrocitno ali makrocitno, s pomočjo vrednosti RDW pa določimo stopnjo anizocitoze. Pomembno je tudi število retikulocitov. Tako na podlagi omenjenih parametrov hemograma natančneje opredelimo možne vzroke za anemijo (Slika 1) (14, 15).

Tabela 2. Razvrstitev anemij glede na vrednosti MCV in RDW.

Table 2. Classification of anaemia based on MCV and RDW.

	MCV znižan	MCV normalen	MCV zvišan
RDW normalen	homogena mikrocitoza talasemija (heterozigoti) kronične bolezni	homogena normocitoza kronične bolezni kronične jetrne bolezni KML krvavitev dedna sferocitoza	homogena makrocitoza aplastična anemija
RDW zvišan	heterogena mikrocitoza pomanjkanje železa hemoglobin H fragmentacija eritrocitov	heterogena normocitoza pomanjkanje železa ali folatov (zgodnja faza) mešane pomanjkljivosti hemoglobinopatije mielofibroza sideroblastna anemija	heterogena makrocitoza pomanjkanje folatov pomanjkanje vit. B12 imunsko hemolitična anemija hladni aglutinini

Legenda: KML - kronična mieloična levkemija

POMANJKANJE ŽELEZA (MIKROCITNA, SIDEROPENIČNA ANEMIJA)

Mikrocitna anemija je najpogostejša oblika anemije v otroštvu. V prevalenci ugotavljamo dva vrhova, ki sta v drugi polovici dojenčkovega obdobja in v zgodnjem otroštvu. Razlogi so hitra rast in razvoj s porabo prirojjenih zalog železa, nezadosten vnos železa s hrano in učinek kravjega mleka (eksudativna enteropatija s kronično okultno krvavitvijo iz prebavil). Pri najstnikih in mladostnikih sta vzroka še hitra rast in razvoj z nezadostnim vnosom železa ter pri ženskah sprotne izgube z menstrualnimi krvavitvami. Anemija največkrat nastane zaradi relativno majhne količine železa v hrani, povečanih potreb po železu v obdobju hitre rasti in fiziološko omejene absorpcije železa v prebavilih (v zdravih prebavilih se v povprečju absorbira le 10–15 % železa iz hrane). Prisotni so lahko še dodatni vzroki, krvavitve in okužbe (15, 16).

Presnova železa

Železo je pomembna snov v zgradbi hemoglobina, mioglobina in kromoproteidov. Največ železa se nahaja v hemoglobinu (>70 %), v mioglobinu (3,5–4 %), v celičnih encimskih sistemih (0,2 %), v parenhimskih organih in kostnem mozgu (16 %), v mišicah (12 %) in v plazmi (0,1 %). Železo se iz hrane absorbira v prebavilih, največ v dvanajstniku, v distalnih delih črevesa pa se absorpcija zmanjšuje. V hrani je železo večinoma v trivalentni obliki (oblika feri, Fe^{3+}), sicer pa se v prebavilih bolje absorbira dvovalentno železo (oblika fero, Fe^{2+}). V kislem želodčnem okolju se reducira železo iz oblike feri v obliko fero. Celice želodca izločajo tudi beljakovino gastroferin, ki veže železo, kar izboljša njegovo absorpcijo. Iz svetline črevesa železo prevzame protein črevesne sluznice apoferritin in ga preda proteinu plazme transferinu. Transferin je globulin, ki veže ione železa in predstavlja 3 % vseh beljakovin v serumu. Molekula transferina veže dva atoma trivalentnega železa. Transferin z železom se veže na

specifična receptorska mesta na eritroblastu. Nato se železo z endocitozo vnaša v celico. Sposobnost transferina, da veže in odpusti železo, je odvisna od dejavnikov okolja. Približno tretjina transferina veže železo, 2/3 pa sta prosti. Imenujemo ju UIBC (angl. *unsaturated iron binding capacity*). Normalne vrednosti serumskega železa, ki je vezano na transferin, so 10–28 $\mu\text{mol/l}$, koncentracija transferina, ki lahko veže železo (angl. *total iron binding capacity*, TIBC), pa 49,2–75,2 $\mu\text{mol/l}$. Nekaj železa se v obliki feritina in hemosiderina uskladišči v različnih organih. Feritin je vodotopen, medtem ko hemosiderin ni in nastaja pri razgradnji feritina. Celotna izguba železa (z blatom in znojem) v 24 urah je največ 1 mg (17, 18).

Simptomi in znaki

Splošno stanje otroka je običajno dobro, izstopa lahko le bledica. Občasno so otroci bolj zaspani ali razdražljivi, hitreje se utrudijo, prisotna je tahikardija. Klinično lahko ugotavljamo tudi sistolni šum nad srcem (zaradi pospešenega pretoka krvi in/ali manjše viskoznosti krvi). Zaradi atrofije papil je jezik gladkega videza, opazamo lahko tudi razpoke ustnih kotov. Dovzetnost za okužbe je povečana. Slabokrvni otroci so tudi neješčji in slabo uspevajo (13, 15, 16).

Diagnosticiranje

Za pričetek zdravljenja otroka s sideropenično anemijo se odločimo na podlagi anamnestičnih podatkov (anamneza prehrane), simptomov in znakov ter glede na izvid hemograma. Hemogram kaže zmanjšano vrednost hemoglobina za več kot 2 standardna odklona pod povprečno vrednostjo za starost in spol, mikrocitozo (zmanjšana vrednost MCV) ter anizocitozo in poikilocitozo. Zaradi zmanjšane vrednosti hemoglobina so eritrociti slabo obarvani (hipokromni). Zmanjšana je tudi vrednost povprečne količine hemoglobina v eritrocitih (MCH). Pomagamo si lahko tudi z izraču-

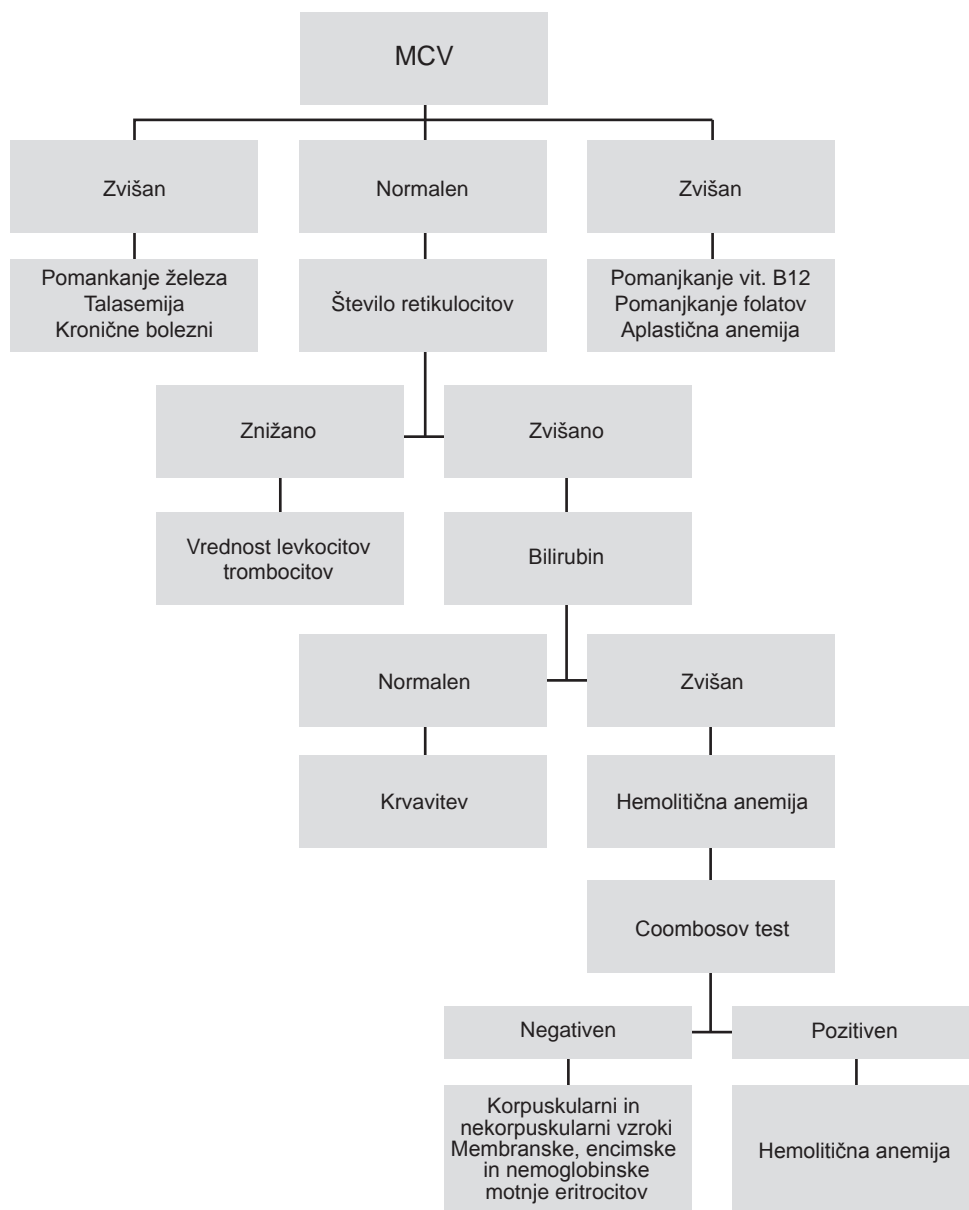
nom Mentzerjevega indeksa, ki je opredeljen kot razmerje med MCV in številom eritrocitov $\times 10^9/l$. Vrednost indeksa, večja od 13,5, kaže na pomanjkanje železa, vrednost, manjša od 11,5, pa na talasemijo minor (15, 16).

Zdravljenje

Potreba po železu pri zdravih dojenčkih znaša 1 mg/kgTT/dan (največ 15 mg/dan) ob predpostavki, da se absorbira 10 % zaužitega železa. Pri dojenč-

Slika 1. Algoritem diagnosticiranja anemije.

Figure 1. Algorithm for the diagnostic approach to anemia.



kih z majhno porodno težo, z anemijo ob rojstvu in s pomembno izgubo krvi so potrebe večje, tj. 2–15 mg/kgTT/dan. Materino in kravje mleko vsebujeta enako količino železa, tj. manj kot 1,5 mg /1.000 kalorij (0,5–1,5 mg/l). Pomembno pa se razlikujeta glede na biorazpoložljivost zaužitega železa. Iz materinega mleka se absorbira 49 % železa, iz kravjega pa 10 %. Zdravljenje je najbolj učinkovito, če pripravke železa dajemo v oralni obliki. Na trgu je več različnih pripravkov železa za oralno uporabo, ki so na voljo v obliki sirupa ali tablet (Tabela 3). Iz prebavil se bolje absorbira dvovalentno železo (Fe^{2+}). Dnevni odmerek železa znaša 3–5 mg elementarnega železa/kgTT, ki ga razdelimo na 2 ali 3 odmerke, kar je odvisno od posameznega pripravka. Le izjemoma pri otrocih uporabljamo za zdravljenje pripravke železa v parenteralni obliki. Poleg nadomestnega zdravljenja z železom je pomembna tudi prehrana, ki mora biti primerna starosti in mešana. Prevelik vnos kravjega mleka lahko namreč povzroči eksudativno enteropatijo s kronično okultno krvavitvijo iz prebavil. Vzrok za neučinkovitost zdravljenja s pripravki železa je tako lahko tudi prevelik vnos kravjega mleka med zdravljenjem anemije. V krvni sliki ugotavljamo dobro odzivanje na zdravljenje ob pojavu retikulocitnega odziva (povečan odstotek retikulocitov), ki je največji 5.–10. dan od pričetka zdravljenja. Po višku retikulocitnega odziva narašča hemoglobin prvih 7–10 dni s hitrostjo 0,25–0,4 g/dl/dan, nato pa s hitrostjo 0,1–0,15 g/dl/dan. Otroke zdravimo s pripravkom železa do normalizacije vrednosti hemoglobina in MCV. Po doseženi normalizaciji nadaljujemo z zdravljenjem še 4–6 tednov, da dopolnimo tudi zaloge železa v telesu (12, 13, 15, 16, 19).

Tabela 3. Registrirani pripravki železa.

Table 3. Registered iron preparations.

Lastniško ime zdravila	Oblika zdravila	Oblika železa v zdravilu	Koncentracija železa
Ferrum Lek®	sirup	kompleks železovega(III)oksida s polimaltozo	50 mg/5 ml
Legofer®	sirup	železov(III)protein sukcinat	40 mg/15 ml
Aktiferrin-Tropfen®	sirup	železov(II)sulfat	1 ml (18 kapljic) vsebuje 9,3 mg Fe^{2+}
Retafer®	filmsko obložene tablete	železov(II)sulfat	100 mg/tbl.
Haematopan®	filmsko obložene tablete	železov(II)sulfat	50 mg/tbl.
	filmsko obložene tablete	železov(II)sulfat	50 mg/tbl. / 100 mg/tbl

Neučinkovitost zdravljenja z železom

Če zdravljenje z železom ni uspešno (neodzivnost po 4–8 tednih zdravljenja ali ponovitev anemije), moramo pomisliti na naslednje možne vzroke: neredno jemanje železa, neustrezni odmerek železa, neučinkovita oblika železovega pripravka, nenehna ali neprepoznana izguba krvi, napačna diagnoza, sočasna bolezen, ki vpliva na absorpcijo in porabo železa, ter motena absorpcija iz prebavil. V teh primerih otroka napotimo k pediatru hematologu, ki glede na klinično indikacijo lahko opravi še dodatno diagnosticiranje (status železa, prosti eritrocitni protoporfirin, feritin, topni transferinski receptor, serološki testi na celiakijo, pregled blata na okultno krvavitev, elektroforeza hemoglobina in koncentracija Hb F itn.) (13–16).

ZAKLJUČEK

Anemija je eno najpogostejših stanj, s katerim se srečujemo pediatri. Najpogostejša je anemija zaradi pomanjkanja železa, tj. mikrocitna, sideropenična. V prispevku ji zato namenimo največ pozornosti. Diagnosticiranje je hitro in nezapleteno (ob oceni vrednosti hemoglobina in MCV moramo vedno upoštevati referenčna območja glede na starost in spol bolnika). Zdravljenje na primarni ravni v veliki večini primerov učinkovito poteka s peroralnimi pripravki železa (v ustreznem odmerku in ob ustrezni prehrani). Neodzivnost na zdravljenje z železom in druge vrste anemij pa zahtevajo obravnavo v specialistični hematološki ambulanti.

LITERATURA

1. Medvinsky A, Rybtsov S, Taoudi S. Embryonic origin of the adult hematopoietic system: advances and questions. *Development* 2011; 138: 1017-31.
2. Samokhvalov, I. M., Samokhvalova, N. I. and Nishikawa, S. Cell tracing shows the contribution of the yolk sac to adult haematopoiesis. *Nature* 2007; 446: 1056-61.
3. Kang YA, Sanalkumar R, O'Geen H, Linnemann AK, Chang CJ, Bouhassira EE, Farnham PJ, Keles S, Bresnick EH. Autophagy driven by a master regulator of hematopoiesis. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 226-39.
4. Linnemann AK, O'Geen H, Keles S, Farnham PJ, Bresnick EH. Genetic framework for GATA factor function in vascular biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 13641-6.
5. Lohmann F, Bieker JJ. Activation of Eklf expression during hematopoiesis by Gata2 and Smad5 prior to erythroid commitment. *Development* 2008; 135: 2071-82.
6. Hattangadi SM, Wong P, Zhang L, Flygare J, Lodish HF. From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood* 2011; 118: 6258-68.
7. Koury MJ, Sawyer ST, Brandt SJ. New insights into erythropoiesis. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 93-100.
8. Wojchowski DM, Menon MP, Sathyanarayana P, Fang J, Karur V, Houde E, Kapelle W, Bogachev O. Erythropoietin-dependent erythropoiesis: New insights and questions. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36: 232-8.
9. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet* 2012; 379: 373-83.
10. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood* 2008; 112: 3927-38.
11. Blau CA, Stamatoyannopoulos G. Hemoglobin switching and its clinical implications. *Curr Opin Hematol*. 1994; 1: 136-42.
12. Arcara K, Tschudy M. The Harriet Lane Handbook. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2012.
13. Kliegman RM, Stanton BMD. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
14. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 5th ed. San Diego: Elsevir; 2010.
15. Segel GB, Hirsh MG, Feig SA. Managing anemia in pediatric office practice: Part 1. *Pediatr Rev* 2002; 23: 75-84.
16. Segel GB, Hirsh MG, Feig SA. Managing anemia in a pediatric office practice: Part 2. *Pediatr Rev* 2002; 23: 111-22.
17. Gkouvatzos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 188-202.
18. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biomaterials* 2007; 20: 665-74.
19. Macdougall IC. New anemia therapies: translating novel strategies from bench to bedside. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 444-51.

Kontaktna oseba / Contact person:

Asist. Vladan Rajić, dr. med.

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo

Pediatrična klinika Ljubljana

UKC Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1000 Ljubljana

e-mail: vladan.rajic@kclj.si

Prispelo / Received: 24. 2. 2012

Sprejeto / Accepted: 16. 3. 2012