

Eritrocitoza pri otrocih: predstavitev kliničnega primera

Klinični primer /
Case report

Erythrocytosis in children: case report

Teja Leban, Janez Jazbec

Izvleček

Eritrocitoza je stanje s povečano maso eritrocitov v telesu, ki se kaže s povečano koncentracijo hemoglobina, povečanim številom eritrocitov in zvišanim hematokritom. Eritrocitozo je treba razlikovati od policitemije, pri kateri so povišane mase vseh treh vrst krvnih celic. Izraz policitemija se zato pogosto napačno uporablja kot sinonim za eritrocitozo. Prispevek prikazuje klinični primer, razvrstitev eritrocitoz, diagnostični pristop in zdravljenje eritrocitoze pri otrocih.

Ključne besede: eritrocitoza, policitemija, diagnostični algoritem, otroci.

Abstract

Erythrocytosis is a condition characterized by an increased mass of red blood cells, which manifests as an elevated concentration of hemoglobin, increased count of red blood cells, and increased hematocrit levels. It is important to distinguish erythrocytosis from polycythemia, which refers to an increase in all three types of blood cells. Thus, the term polycythemia is often incorrectly used as a synonym for erythrocytosis. In this article, we discuss a clinical case of erythrocytosis, provide a classification of different types of erythrocytosis, outline the diagnostic approach, and review the treatment options for managing erythrocytosis in children.

Key words: erythrocytosis, polycythemia, diagnostic algorithm, children.

Uvod

Eritropoeza oz. nastajanje eritrocitov v telesu je proces vzdrževanja normalne mase eritrocitov, potrebne za zadovoljitev potreb po kisiku v telesu. Eritrocitoza je stanje s povečano maso eritrocitov, kar se odrazi s povečanim hematokritom (Ht), povečano koncentracijo hemoglobina (Hb) in z višjim številom eritrocitov v krvi. Policitemija pa je zvišanje števila vseh treh vrst krvnih celic (eritrociti, levkociti in trombociti). Zato se izraz policitemija pogosto napačno uporablja kot sinonim za eritrocitozo. Ločimo absolutno in relativno eritrocitozo (1, 2). Za absolutno eritrocitozo je značilna povečana prostornina/masa eritrocitov za več kot 25 % (3) oz. povečana koncentracija hemoglobina in povišan hematokrit nad 99. percentilno krivuljo za spol in starost pri 2 ločenih meritvah (Tabela 1) (4).

Pri relativni eritrocitozi je število eritrocitov normalno, hematokrit in koncentracija hemoglobina pa povečani na račun zmanjšane prostornine plazme, npr. pri dehidriranosti (1).

Pri odraslih je eritrocitoza razmeroma dobro raziskana, medtem ko je pri otrocih zelo redka. Ker ni sprejetih smernic o diagnostični obravnavi in zdravljenju eritrocitoz, zato predstavlja diagnostični izziv. Pri odraslih je najpogostejša oblika eritrocitoze *policitemia vera* (PV), zato v iskanju vzroka najprej preverijo morebitno prisotnost mutacije gena *JAK2*. Pri otrocih je PV redka, z incidenco pod 0,1 %, zato je potrebno diagnozo usmeriti v kongenitalne oblike eritrocitoz (4, 6).

Klinični primer

Bolnik je bil v kronološki starosti 12 mesecev prvič napoten v hematološko ambulantno zaradi povišanih vrednosti hemoglobina. Deček je bil nedonošenček, rojen v gestacijski starosti 29 tednov in 6/7. Po porodu je zaradi dihalne stiske prejel nadomestni surfaktant, do starosti 6 dni pa je potre-

Starost		Hb (g/L)	Ht	Eri (10 ¹² /L)
Novorojenček (kri iz popkovnice)		135–195	0,42–0,6	3,9–5,5
1–3 dni		145–225	0,45–0,67	4,0–6,6
1 teden		135–215	0,42–0,66	3,9–6,3
2 tedna		125–205	0,39–0,63	3,6–6,2
1 mesec		100–180	0,31–0,55	3,0–5,4
2 meseca		90–140	0,28–0,42	2,7–4,9
3–6 mesecev		95–135	0,29–0,41	3,1–4,5
0,5 leta–2 leti		105–135	0,33–0,39	3,7–5,3
2–6 let		115–135	0,34–0,40	3,9–5,3
6–12 let		115–155	0,35–0,45	4,0–5,2
12–18 let	Ženske	120–160	0,36–0,46	4,1–5,1
	Moški	130–160	0,37–0,49	4,5–5,3
18–49 let	Ženske	120–160	0,36–0,46	4,0–5,2
	Moški	135 - 175	0,41–0,53	4,5–5,9

TABELA 1: REFERENČNE VREDNOSTI HEMOGLOBINA, HEMATOKRITA IN ŠTEVILA ERITROCITOV GLEDE NA STAROST IN SPOL (5).

TABLE 1: RED CELL, HEMOGLOBIN AND HEMATOCRIT VALUES REFERENCE AT VARIOUS AGES (5).

Absolutna eritrocitoza			
Primarne eritrocitoze		Sekundarne eritrocitoze	
Prirojene	Pridobljene	Prirojene	Pridobljene
prirojena eritrocitoza tipa 1 (mutacija v EPOR)	policitemija vera (mutacija v JAK2)	- prirojene eritrocitoze tipa 2, 3, 4 in 5 z napako na poti zaznavanja kisika (mutacije v genih VHL, EGLN1, EPAS1, EPO); - prirojene eritrocitoze tipa 6 in 7 s Hb z večjo afiniteto za kisik (mutacije HBB, HBA1, HBA2); - pomanjkanje bisfosfogliceratne mutaze (BPGM); - methemoglobinemija,	Visok EPO zaradi hipoksemije: - bivanje na visoki nadmorski višini; - kronične bolezni pljuč; - cianotične srčne napake (D-L šant); - bolezni ledvic z lokalno hipoksijo v ledvicah (stenoza ledvične arterije, policistična bolezen ledvic, stanje po presaditvi ledvice, končna odpoved ledvic); - hipoventilacijski sindromi (debelost, nevrološke bolezni, nočna apneja); - kajenje; - kronična izpostavljenost CO. Od hipoksije neodvisno nastajanje EPO: - tumorji, ki izločajo EPO (karcinom ledvičnih celic), hepatocelularni karcinom, leiomiom maternice, cerebelarni hemangioblastom, meningeom, feokromocitom/paragangliom, paratiroidni karcinomi/adenomi). Drugi vzroki: - uporaba rekombinantnega EPO in androgenov.
Idiopatska eritrocitoza			

TABELA 2: RAZVRSTITEV ERITROCITOV (1).

TABLE 2: CLASSIFICATION OF ERYTHROCYTOSIS (1).

boval dihalno podporo. V porodnišnici so ugotavljali sistemski vnetni odgovor in eritrocitozo (ob tem je imel levkopenijo in trombocitopenijo), zaradi česar je bila 5. dan po rojstvu opravljena delna izmenjalna transfuzija. Vrednosti hemograma v dostopni dokumentaciji ni na voljo. Zaradi gastroenterokolitisa je bil v starosti 2,5 mesecev hospitaliziran na neonatalnem oddelku. Ker je slabo pridobival na telesni teži, pa so ga napotili v gastroenterološko ambulantno. Uvedli so mu nazogastrično sondo in ugotovili gastroezofagealni refluks. Na gastroenteroloških pregledih so beležili povišane vrednosti hemoglobina. Z merjenjem srčne in pljučne funkcije v spanju so izključili nočne desaturacije oz. obstruktivno apnejo v spanju, UZ srca pa pomembne srčne napake ni pokazal. Preiskave ledvične funkcije so bile normalne, vrednosti eritropoetina pa v mejah normale. Pri mami je bila ugotovljena normalna krvna slika. Pri očetu so ugotovili mejno povišane vrednosti hemoglobina (Hb 179 g/L, Eri $6,07 \times 10^{12}/L$) Zdravil se je zaradi povišanega krvnega tlaka, ki je bil prisoten tudi pri drugih družinskih članih očeta. Ob prvem pregledu v hematološki ambulanti pri našem bolniku v kliničnem statusu razen gracilne konstitucije drugih odstopanj niso ugotavljali, v hemogramu so bile vrednosti hemoglobina 178 g/L, hematokrita 0,527, število eritrocitov pa je bilo $6,37 \times 10^{12}/L$. Elektroforeza hemoglobina v starosti 15 mesecev je pokazala povišano vrednost fetalnega hemoglobina (2,5 %). Ker so bile kontrolne vrednosti hemoglobina stabilne, so bile z opravljenimi preiskavami izključene organske napake, predvideno pa je bilo spremljanje. Ob kontrolnih pregledih so bile vrednosti hemoglobina in hematokrita stabilne, raven eritropoetina nizka oz. v normalnem območju, v plinski analizi krvi pa je bila afiniteta hemoglobina za kisik (p50) v normalnem območju. Deček ob eritrocitozi kliničnih težav ni imel. Zaradi srčnega šuma je bil spremljan pri kardiologu v regionalni bolnišnici, na ultrazvočni preiskavi (UZ) srca odstopanj niso našli. V vzorcu DNA so z

alelno specifičnim PCR izključili pridobljeno mutacijo *JAK2* V617F. Ponovna elektroforeza hemoglobina je bila normalna. Z genetskimi preiskavami so bile izključene tudi mutacije v eksonu 12 gena *JAK2*, mutacije v genu *CALR* in mutacije W515L/K v genu *MPL*. Zaradi stabilno povišanih vrednosti hemoglobina in hematokrita je bil deček redno vsakih 6 mesecev pregledan v hematološki ambulanti. Težav zaradi viskoznosti krvi ni imel. Z metodo sekvenciranja naslednje generacije (angl. *next generation sequencing*, NGS) je bila pri dečku potrjena heterozigotna sprememba v genu *EPAS1*, ki je povezana z družinsko eritrocitozo tipa 4. Zaradi povečanega tveganja za nastanek tromboz pri tej mutaciji so dečku predpisali jemanje acetilsalicilna kisline v nizkem odmerku. Ob zadnjem kontrolnem pregledu v starosti 17 let smo ugotavljali povišane vrednosti hemoglobina (211 g/L), hematokrita (0,639) in eritrocitov ($7,45 \times 10^{12}/L$), fant pa je zanimal težave zaradi hiperviskoznosti krvi. Ker je vrednost Hb preseгла 210 g/L, smo se odločili za program terapevtskih venepunkcij, ki jih opravljamo v 3- do 4-mesečnih intervalih z namenom vzdrževati koncentracijo Hb pod 190 g/L.

Razvrstitev eritrocitoz

Eritrocitoze delimo na primarne in sekundarne, obe skupini pa se naprej delita na prirojene in pridobljene (Tabela 2).

Primarne eritrocitoze so posledica napake v eritropoezi znotraj kostnega mozga. Zanje je značilna zmanjšana koncentracija eritropoetina (EPO) v krvi. Prirojene eritrocitoze so posledica genetskih napak v genu *EPOR*, pridobljena primarna eritrocitoza pa je posledica bolezni v kostnem mozgu, povzročene z genetsko napako v genu *JAK2* (3, 7, 8).

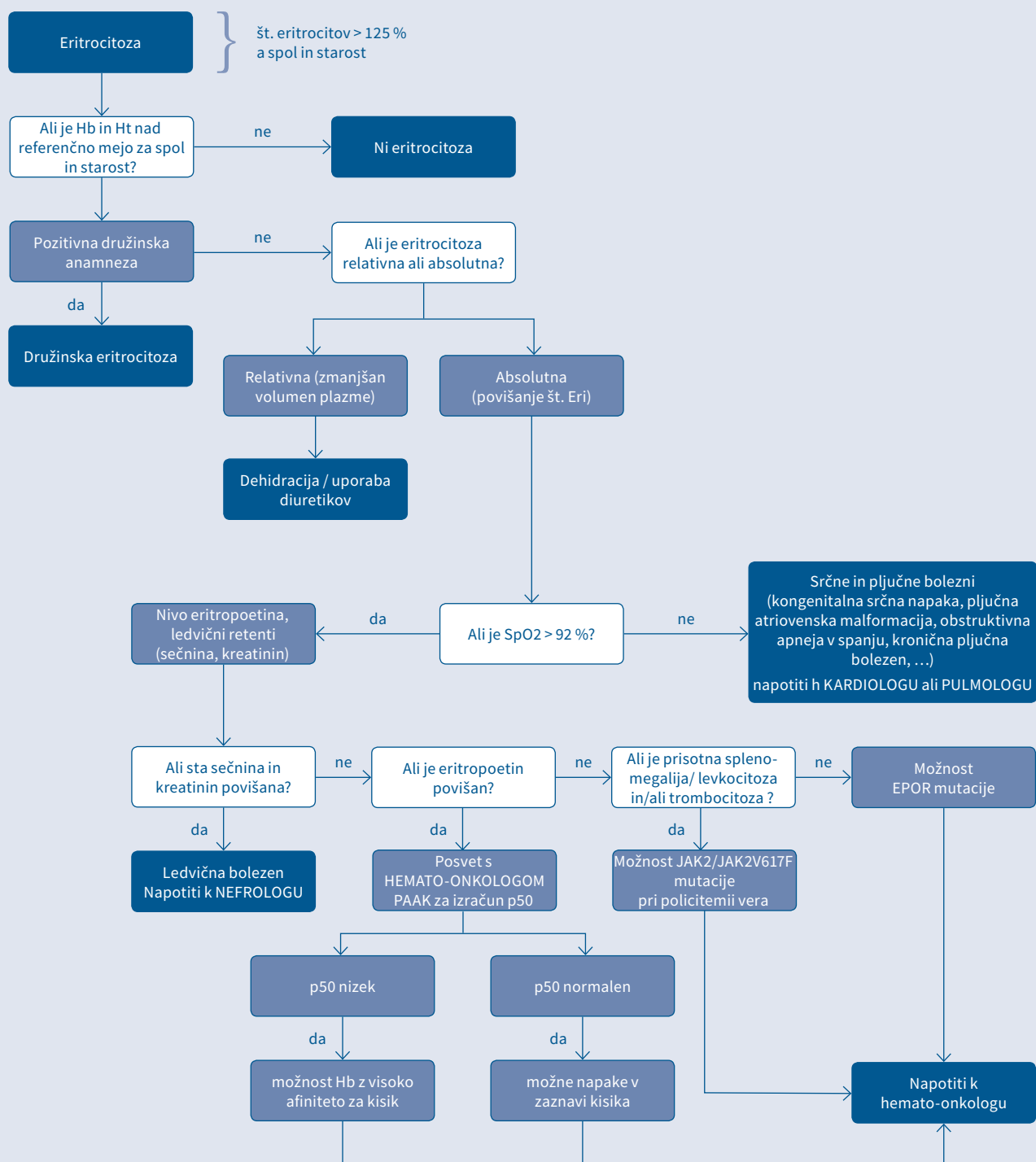
Sekundarne eritrocitoze nastanejo zaradi motnje zunaj kostnega mozga, ki

stimulira eritropoezo. Lahko imajo normalno ali povečano koncentracijo EPO v krvi. Vzrok prirojenih eritrocitoz so mutacije v receptorju za EPO ali v genih za proteine, ki vplivajo na afiniteto za kisik (ker hemoglobin ne sprošča kisika v tkivih, je posledica tkivna hipoksija, ki preko pozitivne povratne zanke spodbuja sproščanje EPO in eritropoezo). Pridobljena sekundarna eritrocitoza se pojavi pri boleznih in stanjih, ki jih spremlja hipoksemija ali neustrezno izločanje EPO (cianotične srčne napake z desno-levim krvnim obodom, kronična pljučna bolezen, centralna/obstruktivna apneja v spanju, stenoza ledvične arterije, policistična ledvična bolezen, stanje po presaditvi ledvice, tumorji, ki izločajo EPO, uporaba rekombinantnega EPO in androgenov), in zunanjih vzrokih zanje, kot so: visoka nadmorska višina, kajenje, zastrupitev z ogljikovim monoksidom). Pridobljena sekundarna eritrocitoza, povzročena s srčnimi, pljučnimi ali žilnimi nepravilnostmi, je najpogostejši vzrok eritrocitoz.

Obstajajo številne genetske napake, ki povzročajo tako primarne kot sekundarne eritrocitoze (9). Ko izključimo znane vzroke eritrocitoz, vzroka pa ne odkrijemo, eritrocitozo klasificiramo kot idiopatska eritrocitoza (2, 9).

Klinična slika in zapleti

Klinična slika eritrocitoze pri otrocih je široka, od brezsimptomne, ugotovljene naključno, do soočanja z zapleti zaradi hiperviskoznosti krvi. Bolniki z eritrocitozo imajo pletoričen videz, tj. obraz rdeče ali višnjeve barve (1). Lahko imajo znake hiperviskoznosti (glavobol, vrtoglavica, splošna utrujenost, zamegljen vid, krvavitve iz nosu, dispneja ob naporu, parestezije, bolečine v prsih ali trebuhu, slabost, bruhanje, mialgije, pruritus po kopanju) (1, 10, 11). Posledica povečane viskoznosti krvi je lahko tudi spremenjeno stanje zavesti zaradi hipoperfuzije možganov in lokalne hipoksije, arterijski in/ali



SLIKA 1: DIAGNOSTIČNI PRISTOP K OTROKU IN MLADOSTNIKU Z ERITROCITOZO.

FIGURE 1: DIAGNOSTIC APPROACH TO CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ERYTHROCYTOSIS.

venski trombembolični zapleti. Večina bolnikov ima le blage simptome hiperviskoznosti, kot so vrtoglavica, kronični glavobol, pletoričen videz, pri redkih pa se pojavijo hudi zapleti, vključno z arterijsko hipertenzijo, znotrajmožgansko krvavitvijo, globoko vensko trombozo, boleznijo koronarnih arterij in miokardnim infarktom (10). Trombembolični in hemoragični zapleti so najpogostejši razlog umrljivosti bolnikov z eritrocitozo. Pri pediatričnih bolnikih smrtni primeri niso opisani (8).

Diagnoza

Ob odsotnosti kliničnih simptomov in znakov je eritrocitoza lahko naključna najdba (11). Diagnoza eritrocitoz zahteva stopenjski pristop, ki je prikazan na Sliki 1.

V hemogramu mora biti prisotna samo eritrocitoza (povečana koncentracija hemoglobina in/ali hematokrit ter povečano število eritrocitov), ostale vrednosti krvne slike pa morajo biti v referenčnem območju. Ob prvi najdbi eritrocitoze je potrebno opredeliti, ali gre za relativno ali absolutno eritrocitozo. Pri relativni eritrocitozi, npr. pri dehidraciji, je hematokrit povečan, medtem ko je raven hemoglobina in število eritrocitov normalno. Pri absolutni eritrocitozi pa so za razliko povišani vsi trije parametri (1). Pomanjkanje železa lahko zakrije eritrocitozo (12).

Diagnostični pristop

Pri otrocih je povišan hemoglobin najpogostejše posledica organske motnje. Pri anamnezi se osredinimo na jemanje zdravil ali dodatkov, ki bi vsebovali testosteron, androgene, eritropoetin, diuretike. Smrčanje in prekinitve dihanja v spanju ter prekomerna zaspanost čez dan so značilnosti obstruktivne nočne apneje. Kadar je eritrocitoza posledica pljučnih bolezni, imajo bolniki težave z dihalo, pri stenozni ledvične arterije imajo povišan krvni tlak (1).

Ob kliničnem pregledu iščemo vzroke morebitne hipoksije, srčno-pljučne bolezni, kušingoidne znake, prisotnost mase v trebuhu, ki bi kazala na jetrne ali ledvične tumorje (12). S pulzno oksimetrijo (SpO_2) ocenimo nasičenost krvi s kisikom. Vrednosti pod 92 % govorijo v prid kompenzacijske eritrocitoze, zaradi česar je treba izključiti srčne in pljučne vzroke bolezni. Bolniki opravijo pregled pri kardiologu z ehokardiografijo, meritev krvnega tlaka in meritve pljučne funkcije. S pregledom urina, jetrnih testov in ledvičnih retenov izključimo ledvične in jetrne vzroke eritrocitoz, kot so karcinom ledvic ali jeter (6). V primeru povišanega krvnega tlaka je treba opraviti 24-urno merjenje krvnega tlaka in UZ abdomna (10).

V krvi določimo p50, ki nam pove parcialni tlak kisika v krvi, pri kateri je 50 % hemoglobina nasičenega s kisikom. Znižan p50 kaže na povečano afiniteto hemoglobina za kisik, kar je lahko posledica povišanega karboksihemoglobina (COHb) ali prirojene hemoglobinopatije. Določimo tudi raven serumskega EPO. Če je znižana, je potrebno pomisliti na mutacije receptorja za EPO. V primeru, da je raven EPO povišana, je potrebno izključiti ledvično hipoksijo zaradi stenoze arterije, eksogeni izvor EPO ali prisotnost tumorjev, ki ga izločajo (13). Z elektroforezo hemoglobinov izključimo prisotnost hemoglobinopatij z nepravilnostmi v količini ali strukturi globinskih verig hemoglobinov (1).

Prisotnost PV izključimo z genetskim testiranjem na morebitno mutacijo. Po izključitvi pridobljene oblike eritrocitoz sledi analiziranje mutacij gena *EPOR* in ostalih genov, povezanih z družinskimi eritrocitozami z NGS (1, 4).

Zdravljenje

Zdravljenje eritrocitoze pri otrocih in mladostnikih ni podprto z dokazi, ampak temelji na izkušnjah zdravnikov (11). Večina bolnikov z eritrocitozo ne

potrebuje zdravljenja (9). Pri bolnikih s simptomi in znaki hiperviskoznosti se izvajajo venepunkcije, s katerimi normaliziramo maso eritrocitov in viskoznost krvi ter lajšamo simptome hiperviskoznosti. Za preprečevanje trombemboličnih zapletov je priporočljivo jemanje acetilsalicilne kisline v nizkih odmerkih (9, 10). Pri pridobljeni sekundarni eritrocitozi je potrebno zdraviti osnovni vzrok bolezni (2), venepunkcije pa se odsvetujejo. V primeru eritrocitoze zaradi obstruktivnih apnej v spanju je potrebno uvesti zdravljenje s stalnim pozitivnim zračnim tlakom (cPAP) (12).

Zaključek

Diagnostični pristop se pri otrocih in mladostnikih razlikuje od pristopa pri odraslih, saj je eritrocitoza najpogostejše povezana s srčnimi, pljučnimi ali žilnimi nepravilnostmi. Zato najprej izključimo pridobljene sekundarne eritrocitoze. Eritrocitoza se največkrat odkrije naključno ob rutinskih odvzemih krvi ali odvzemih ob akutni bolezni. Ob kontrolnih pregledih pa povišan hemoglobin in hematokrit ter povečano število eritrocitov vztrajajo. Otroci in mladostniki navadno nimajo težav zaradi hiperviskoznosti krvi, zdravljenje temelji na izkušnjah pediatrov, ki otroke z eritrocitozo obravnavajo.

Literatura

1. Debeljak N, Lazarevič J, Miskič D, Vermiglio L, Kopitar A, Solarovič A et al. Opredelitev eritrocitoz in predlog diagnostičnega algoritma v Sloveniji. Zdravniški vestnik 2019; 88: 263–75.
2. Anžej Doma S, Drnovšek E, Kristan A, Fink M, Sever M, Podgornik H et al. Diagnosis and management of non-clonal erythrocytosis remains challenging: a single center clinical experience. Ann Hematol 2021; 100: 1965–73.
3. McMullin MF. Congenital erythrocytosis. Int J Lab Hematol 2016; 38 Suppl 1: 59–65.
4. Cakmak HM, Kartal O, Kocaaga A, Bildirici Y. Diagnosis and genetic analysis of polycythemia in children and a novel EPAS1 gene mutation. Pediatr Neonatol 2022; 63 (6): 613–7.
5. Lanzkowsk P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Appendix 1. 4th ed. Elsevier Academic Press; 2005.

6. Cario H, McMullin MF, Bento C, Pospisilova D, Percy MJ, Hussein K et al. Erythrocytosis in children and adolescents – classification, characterization, and consensus recommendations for the diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (11): 1734–8.
7. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol* 2008; 30 (6): 447–59.
8. Bento C, Percy MJ, Gardie B, Maia TM, van Wijk R, Perrotta S et al. Genetic basis of congenital erythrocytosis: mutation update and online databases. *Hum Mutat* 2014; 35 (1): 15–26.
9. McMullin MF. Genetic Background of Congenital Erythrocytosis. *Genes* 2021; 12 (8): 1151.
10. Bento C, McMullin MF, Percy M, Cario H. Primary Familial and Congenital Polycythemia. University of Washington, Seattle, 1993–2024. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395975/>
11. Aylan Gelen S, Sarper N, Zengin E, Tahsin İ, Azizoğlu M. Clinical Characteristics of Pediatric Patients with Congenital Erythrocytosis: A Single-Center Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2022; 38 (2): 366–72.
12. Gangat N, Szuber N, Pardanani A, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. *Leukemia* 2021; 35 (8): 2166–81.
13. Lam JCM, Campbell S, Barnes C. The boy with the ruddy face: An approach to polycythaemia presenting in childhood. *J Paediatr Child Health* 2018; 54 (4): 453–6.

Teja Leban, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Zdravstveni dom Logatec, Logatec,
Slovenija

e-naslov: tejaleban13@gmail.com

prof. dr. Janez Jazbec, dr. med.*

Klinični oddelek za hematologijo
in onkologijo, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ljubljana, Slovenija in
Katedra za pediatrijo, Univerza v
Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

prispelo / received: 4. 11. 2024

sprejeto / accepted: 10. 2. 2025

Leban T, Jazbec J. Eritrocitoza pri otrocih: predstavitev kliničnega primera. *Slov Pediatr* 2025; 32(1): 17–22.
<https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2025-1-03>.