

ANEMIJE - dijagnostički pristup i terapija -

Rašović-Gvozdrenović N., Kuzmanović M.

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić"

Anemija je definisana koncentracijom hemoglobina ispod desetog percentila za uzrast. S obzirom na to da je anemija jedan od najčešćih hematoloških poremećaja, kao i da uzroci i patofiziologija mogu biti vrlo kompleksni, tema racionalnog dijagnostičkog i terapijskog pristupa je stalno aktuelna.

Anemije mogu nastati kao izolovan poremećaj u sazrevanju eritroidne loze, i to urođene (Anemia Diamond-Blackfan, kongenitalne diseritropoetske anemije) ili stečene (tranzitorna eritroblastopenija). Tipičan nalaz u perifernoj krvi je postojanje normohromne anemije i snižen broj retikulocita, što indirektno ukazuje na smanjen proliferativni potencijal eritroidne loze. Dijagnoza se postavlja na osnovu citološkog pregleda aspirata kostne srži, kao i određivanjem proliferativnog potencijala eritroidne loze in vitro (kulture ćelija kostne srži). Indikacija za bolničko ispitivanje su i ponavljane potrebe za transfuzijama krvi, koje se često nalaze u ovih bolesnika.

Anemije se javljaju u sklopu bolesti koje dovode do insuficijencije kostne srži, i u ovim okolnostima najčešće ne postoje dileme za indikovanjem citoloških, citogenetskih i imunofenotipskih ispitivanja kostne srži, s obzirom na to da su broj leukocita i trombocita, kao i leukocitarna formula, patološki. Poremećaji iz ove grupe mogu biti urođeni (Anemia Fanconi) i stečeni (stečena aplastična anemija, mijelodisplazni sindromi, akutne leukemije, infiltracija kostne srži malignim ćelijama koje nisu hematopoetskog porekla). Anemija je najčešće normohromna, a eritrociti su normo ili makrocitini.

Veliki broj oboljenja drugih organskih sistema (sindromi malapsorpcije, bubrežna insuficijencija, maligne bolesti), kao i sistemskih autoimunskih oboljenja (reumatoidni artritis, sistemski lupus) dovode do anemije, koja često predstavlja jedan od prvih laboratorijskih nalaza, koji treba, uz anamnestičke podatke i rezultate drugih ispitivanja, da uputi na uzrok anemije.

Najčeći uzrok anemije je nedostatak gvožđa. Zdravo, terminsko novorođenče dolazi na svet sa rezervama gvožđa koje su dovoljne tokom prva četiri meseca života. Anemije koje se javljaju u prvim mesecima života ne treba lečiti gvoždem, a racionalni pristup podrazumeva praćenje koncentracije hemoglobina i donošenje odluke za lečenje transfuzijom ukoliko je etiologija anemije poznata (hemolizna bolest, urođena sferocitoza, fiziološka anemija), a ukoliko je etiologija nepoznata indikovano je bolničko ispitivanje. Retki uzroci deficita gvožđa u najranijem odojačkom uzrastu su fetofetalna i fetomaternalna transfuzija krvi, kao i Meckelov divertikulum.

Brz rast i razvoj dovode kod većine dece do nedostaka gvožđa u drugoj polovini prve godine života i u drugoj godini. Dnevne potrebe za gvoždem u ovom uzrastu su oko 1,2 mg dnevno. Imajući u vidu da se iz gastrointestinalnog trakta resorbuje 10% unetog gvožđa, razumljivo je da ovako velike potrebe, koje su blizu potrebama odraslih, ne mogu da se nadoknade ishranom koja nije obogaćena gvoždem.

Sledeća faza ubrzanog rasta i razvoja javlja se tokom adolescencije, kada je sideropenijska anemija zbog relativnog deficita gvožđa često potencirana i neadekvatnom ishranom (dijete, vegetarijanski način ishrane). Pored navedenog, sideropenijska anemija se značajno češće javlja kod dece i adolescenata koji su gojazni, odnosno, koji imaju povećan BMI.

U bolesnika koji ne pripadaju ovim grupama rizika za nastanak nutritivne sideropenijske anemije indikovano je kliničko ispitivanje kojim se traga za drugim uzrocima nedostatka gvožđa kao što su sindromi malapsorpcije (celijakija, Chronova bolest, intolerancija kravljeg mleka, infestacija crevnim parazitima) ili stanja u kojima je povećan gubitak gvožđa (metroragije, Meckelov divertikulum, ulkusna bolest).

Hematološki parametri koji ukazuju na deficit gvožđa su snižena koncentracija hemoglobina i normalan broj eritrocita, koji su manjeg volumena (snižen MCV). Ukoliko je anemija težeg stepena, moguće je da u nekih bolesnika postoji i snižen broj eritrocita, s obzirom na to da težak i dugotrajan nedostatak gvožđa dovodi do hiporpoliferativne anemije, odnosno, razvoja neefikasne eritropoeze. Za razliku od bolesnika sa β talasemijom minor, kod sideropenijske anemije povećan je RDW (iznad 14%), što ukazuje na anizocitozu. Čest prateći nalaz je trombocitoza, koja nastaje zbog povišene koncentracije trombopoetina, dok kod bolesnika sa teškom i dugotrajnom anemijom može da se nađe i umerena trombocitopenija.

Potvrda nedostatka gvožđa postavlja se na osnovu nalaza snižene koncentracije feritina u serumu ispod $30\mu\text{l}$. Feritin je najsenzitivniji biohemijski pokazatelj rezervi gvožđa. Međutim, prilikom tumačenja

normalnih ili povišenih vrednosti kod bolesnika sa hipohromnom mikrocitnom anemijom treba imati u vidu da se ovaj parametar ponaša kao reaktant akutne faze zapaljenja. Ukoliko istovremeno postoji zapaljenski sindrom u okviru infektivnih bolesti ili sistemskih oboljenja, koncentracija feritina nije adekvatan pokazatelj rezervi gvožđa. Određivanje koncentracije gvožđa u serumu je nepouzdan pokazatelj ukupnih rezervi gvožđa, i vrednosti ovog parametra nisu od značaja ni za postavljnje dijagnoze sideropenijske anemije, a ni za praćenje efikasnosti terapije.

Kod bolesnika koji pripadaju grupama sa poverćanim rizikom za nastanak deficita gvožđa potvrda dijagnoze sideropenijske anemije je pozitivan terapijski test gvoždem. Naime, ukoliko kod bolesnika sa hipohromnom mikrocitnom anemijom dođe do povećanja koncentracije hemoglobina na primenu preparata gvožđa, terapijski test je pozitivan i terapija se sprovodi bez dopunskih biohemijskih ispitivanja. Pre porasta koncentracije hemoglobina dolazi do porasta broja retikulocita, što se registruje posle 3-4 dana terapije gvoždem. Po normalizaciji koncentracije hemoglobina terapija gvoždem se sprovodi dva meseca, sa ciljem da se popune depoi gvožđa u jetri i retikulocitarnom sistemu.

Peroralna terapija preparatima gvožđa se sprovodi jednom dnevno, a najefikasnija resorpcija postiže se uzimanjem između obroka. Takođe, ne preporučuje se uzimanje preparata gvožđa sa mlekom. Indikacije za parenteralnu primenu gvožđa su izraženo neodnošenje oralnih preparata, zatim resekcija gastrointestinalnog trakta i sindromi malapsorpcije, kao i gubici koji se nemogu nadoknaditi oralnom terapijom (metroragije, bolesnici na hemodijalizi). Prevazilaženje problema vezanih za iritaciju gastrointestinalnog trakta postiže se i primenom preparata gvožđa dva do tri puta nedeljno umesto svakodnevne primene, sa istom efikasnošću. Parentalna terapija se sprovodi gvožđe dekstranom, koji daje kod velikog broja bolesnika alergijske reakcije, i gvožđe glukonom koji daje manje neželjnih dejstava. Primena transfuzija krvi kod bolesnika sa sideropenijskom anemijom opravdana je u vitalnim indikacijama, pri vrednostima hemoglobina ispod 60g/l. Ukoliko je uz sideropenijsku anemiju prisutno neko od stanja koje dovodi do kadiorespiratorne insuficijencije (pneumonije i bronhioolitisi sa kliničkim i laboratorijskim znacima respiratorne insuficijencije, srćana insuficijencija, infekcije praćene sistemskim inflamatornim odgovorom), transfuzija koncentrovanih eritrocita indikovana je i pri višim koncentracijama hemoglobina

Pored nedostatka gvožđa, najčešći uzroci mikrocitnih anemija su talasemijski sindromi i anemija u toku hroničnih bolesti. U našoj populaciji najšće se dijagnostikuju heterozigoti za β talasemiju, u kojih se nalazi hipohromna mikrocitna anemija sa povišenim brojem eritrocita, normalnim ili diskretno povišenim vrednostima retikulocita, umereno povišenim

koncentracijama bilirubina i negativnim terapijskim testom gvožđem. Anemija nema progresivan tok i ne zahteva transfuzije koncentrovanih eritrocita. Dijagnoza se postavlja određivanjem koncentracije fetalnog hemoglobina, koji je povišen, kao i elektroforezom hemoglobina, pri čemu se verifikuje patološka frakcija, uz povećanu frakciju A₂ hemoglobina. Anemija u toku hroničnih oboljenja nastaje kao posledica aktivacije imunskog sistema i posredovana je inflamatornim citokinima, koji dovode do ubrzane hemolize, smanjenog proliferativnog odgovora eritroblasta na eritropoetin i slabijeg mobilisanja gvožđa iz depoa u jetri i retikuloendotelijalnom sistemu. Terapijski test gvožđem je negativan, a procenu depoa gvožđa na osnovu koncentracije feritina nije pouzdana, s obzirom na to da je u ovih pacijenata feritin najčešće povišen. Ovaj oblik mikrocitne anemije nalazi se u toku akutnih i hroničnih infektivnih bolesti, zatim kod sistemskih bolesti vezivnog tkiva, i u toku imunog odgovora na limfome i neoplazme mezenhimalnog porekla.

Značaj prepoznavanja i preciznog dijagnostikovanja sideropenijske anemije je višestruk. S obzirom na to da je deficit gvožđa sistemski metabolički poremećaj, deficit gvožđa i bez anemije dovodi do nastanka poremećaja u ponašanju (smanjena količina γ aminobuterne kiseline koja utiče na funkcionisanje hipotalamusa i hipofize), slabijeg mentalnog funkcionisanja - deca sa sideropenijskom anemijom imaju slabije rezultate na testovima koji procenjuju verbalno učenje i memoriju (smanjena količina receptora za dopamin i poremećaji mijelinizacije). Deficit gvožđa se povezuje i sa nastankom respiratornih afektivnih kriza, a poznato je da kod dece sa ovim poremećajem po završenom lečenju sideropenijske anemije u više od polovine dolazi do potpunog povlačenja ovog kliničkog sindroma. Deca sa sideropenijskom anemijom su i u većem riziku za nastanak ishemičnih i hemoragičnih moždanih insulta, kao i pojavu idiopatske tranzitorne hemiplegije u toku akutnih infekcija.

Iako je nutritivni nedostatak gvožđa najčešći uzrok anemije, diferencijalna dijagnoza prema anemijama druge etiologije značajna zbog ranog prepoznavanja bolesti kostne srži i sistemskih bolesti koje dovode do nastanka anemije. Indikacije za bolničko ispitivanje su negativan terapijski test gvožđem, sideropenijska anemija dijagnostikovana u uzrastu kada se ne očekuje nutritivni deficit gvožđa, normohromne anemije, kao i postojanje simptoma i znakova bolesti koji ukazuju na stanja u kojima je anemija sekundarnog porekla.

1. Panagiotou JP, Douros K. Clinicolaboratory findings and treatment of iron deficiency anemia in childhood. *Ped Hematol Oncol* 2004; 21:519-32.

2. Sandoval C, Jaybose S, Eden A. Trends in diagnosis and management of iron deficiency during infancy and early childhood. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18:1423-38.
3. Cook JD. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Best practice and research in clinical hematology* 2005; 18: 319-32.
4. Watres HM, Seal LH. A systemic approach to the assessment of erythropoiesis. *Clin Lab Hemat* 2001; 23: 271-83.
5. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Ped Neurol* 2002; 27:85-92.