

SIDEROPENICKÁ ANÉMIE V DĚTSKÉM VĚKU

MUDr. Dagmar Pospíšilová

Klinika dětského lékařství, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Deficit železa je nejčastější příčinou anémie a nejčastějším nutričním deficitem v dětském věku v celosvětovém měřítku. Prevalence sideropenické anémie ve vyspělých zemích se v posledních 20 letech výrazně snížila. Tento trend je výsledkem programů fortifikace kojenecké výživy železem a vzrůstající popularitou kojení. Deficit železa zůstává však stále vážným problémem v rozvojových zemích. Deficit železa je nutno považovat za systémové onemocnění, jehož nejvýraznějším projevem je právě sideropenická anémie. Nedostatek železa se nejčastěji manifestuje v obdobích se zvýšenými požadavky na jeho přísun (kojenecký věk, puberta, těhotenství, laktace). Sideropenická anémie v kojeneckém věku může mít vliv na vývoj dítěte. V diferenciální diagnostice je důležité odlišit heterozygotní formu beta-talasemie a anémii chronických chorob, ostatní příčiny mikrocytární anémie jsou vzácné.

Klíčová slova: sideropenická anémie, sideropenie, mikrocytóza, hypochromie, hemoglobin, feritin.

IRON DEFICIENCY ANAEMIA IN CHILDHOOD

Worldwide, iron deficiency is the most common cause of anaemia and the most common nutritional defect in children. The prevalence of iron deficiency in highly developed countries has changed considerably over the past two decades. These trends undoubtedly reflect the widespread use of iron-fortified formulas and cereals and the increasing popularity of breast feeding. However, iron deficiency anaemia remains a serious problem in developing countries. It is appropriate to regard iron deficiency as a systemic nutritional disorder of which anaemia is only one expression. The peak ages for manifest iron deficiency correspond to the periods of increased demands on iron intake (infant age, adolescent age, pregnancy, breast feeding). Iron deficiency anaemia in infant age can influence the child's development. In differential diagnosis, it is necessary to differentiate beta-thalassaemia and anaemia of chronic diseases. Other causes of microcytic anaemia are rare.

Key words: iron deficiency anaemia, iron deficiency, microcytosis, hypochromia, feritin.

Úvod

Přes nadbytek železa v životním prostředí je deficit železa nejčastějším nutričním deficitem u dětí i nejčastější příčinou anémie v celosvětovém měřítku. Incidence anémie z nedostatku železa (sideropenické anémie) je nejvyšší v kojeneckém věku, u dětí ve školním a prepubertálním věku se vyskytuje méně často. Druhý vrchol výskytu je v období puberty s jasnou převahou ženského pohlaví. Incidence sideropenické anémie je závislá na socioekonomickém stavu rodiny dítěte, je vyšší u dětí černé rasy.

Definice sideropenie

Sideropenie neboli deficit železa je stav, kdy snížené množství železa v organizmu brzdí produkci hemoglobinu a ostatních strukturálních látek, ve kterých je obsaženo.

Rozlišujeme:

- prelatentní sideropenii – deficit zásobního železa
- latentní sideropenii – deficit zásobního železa + lehký deficit erytrocytárního železa, který ještě nevyústil v anémii
- sideropenickou anémii (obrázek 3).

Hematologické důsledky deficitu železa stojí pochopitelně v popředí zájmu. Deficit železa je však systémové onemocnění. Železo je součástí molekuly *myoglobinu*, *feritinu* a četných enzymů, které jsou zapojeny do nitrobuněčného transportu kyslíku, hydrolytických a transportních procesů (obrázek 1). Patří k nim:

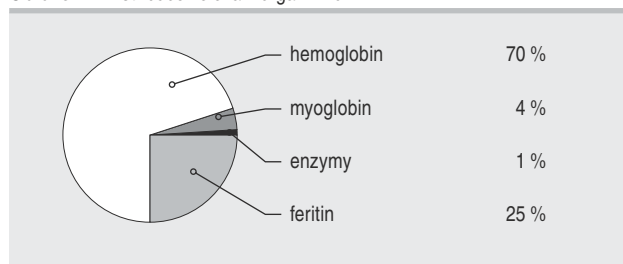
- monoaminoxidáza
- kataláza
- cytochromperoxidáza, cytochrom a, b, c
- sukcinátdehydrogenáza
- peroxidáza
- ribonukleotid-reduktáza
- xantinoxidáza
- NADH dehydrogenáza, mitochondriální dehydrogenáza.

Deficit železa v období růstu dítěte, hlavně v období kritickém pro vývoj mozku, může mít proto daleko širší důsledky. Může vést k poruše syntézy DNA, poruše tkáňového dýchání, oxidativní fosforylace, poruše metabolismu porfyrinů, syntézy kolagenu, funkce granulocytů, růstu nervové tkáně, tvorby neurotransmiterů apod.

Krátce zdůrazňujeme důležitá fakta

1. Železo je nejhojnější ze stopových prvků (7,4 mg/100 g netukové tkáně).
2. Železo je absorbováno v duodenu. Jeho absorpce je řízena stavem zásob v organizmu a rychlostí erytropoezy. Je absorbováno pouze 10 % železa obsaženého v potravě.
3. Hemové železo je absorbováno nejrychleji. Je obsaženo hlavně v masě včetně drůbežího a rybího.

Obrázek 1. Distribuce železa v organizmu



4. Přítomnost hemového železa usnadňuje vstřebávání nehemového železa.
5. Nehemové železo je obsaženo v zelenině (nejvíce v listové), ovoci a cereálních produktech. Je absorbováno ve ferro-formě (Fe^{++}). Nehemové železo je transformováno do ferro-formy kyselinou chlorovodíkovou v žaludku. Jeho absorpci podporuje vitamin C. Kravské mléko a tanin jeho absorpci zpomalují. Časné přidání tuhé stravy kojenému dítěti zhoršuje absorpci železa z mateřského mléka.

Etiologie a patogeneze

Sideropenická anémie je *nejčastějším druhem anémie u kojců a dospívajících dětí*.

K faktorům, které se uplatňují při vzniku sideropenické anémie, patří:

- a) snížený přísun železa ve stravě
- b) zvýšené požadavky na přísun železa: růst, nezralost, těhotenství, cyanotické srdeční vady
- c) krevní ztráty:
 - perinatální: předčasné odlučování placenty, placenta previa, předčasný podvaz pupečníku
 - postnatální: ztráty krve z gastrointestinálního traktu, urogenitálního traktu, plic
- d) snížená absorpce železa: malabsorpční syndrom, zánětlivá střevní onemocnění.

Kojenecký věk a puberta jako období nejrychlejšího růstu dítěte zvyšují výrazně nároky na spotřebu železa. Objem krve a obsah železa v organismu jsou přímo úměrné

tělesné hmotnosti. Váhový přírůstek o 1 kg vyžaduje zvýšení o 35–45 mg železa v organismu dítěte.

Požadavky dětského organismu na dodávku železa se mění v průběhu růstu. Potřeba Fe pro organismus v různých věkových obdobích je následující:

- kojenec: 1–1,5 mg Fe/kg/den
- batole: 0,5 mg Fe/kg/den
- školák: 0,25 mg Fe/kg/den.

Do 3 měsíců je potřeba dítěte kryta ze zásob, dále je potřebná jeho dodávka potravou. Ačkoliv kravské a mateřské mléko mají srovnatelný obsah železa, *absorpce železa z kravského mléka je výrazně nižší (pouze 7–9 %) oproti absorpci z mléka mateřského (25 až 49 %)*. U dětí živěných kravským mlékem proto může dříve vzniknout deficit železa (obrázky 2 a 3).

Etiologie u novorozenců a kojců

Mohou se podílet nejrůznější vlivy:

A. perinatální faktory:

- ztráty krve v perinatálním období: (placenta praevia; předčasný uzávěr pupečníku; časté odběry krve; fetomaternální krvácení aj.)
- nedonošenost, nízká porodní hmotnost

B. faktory působící v kojeneckém věku:

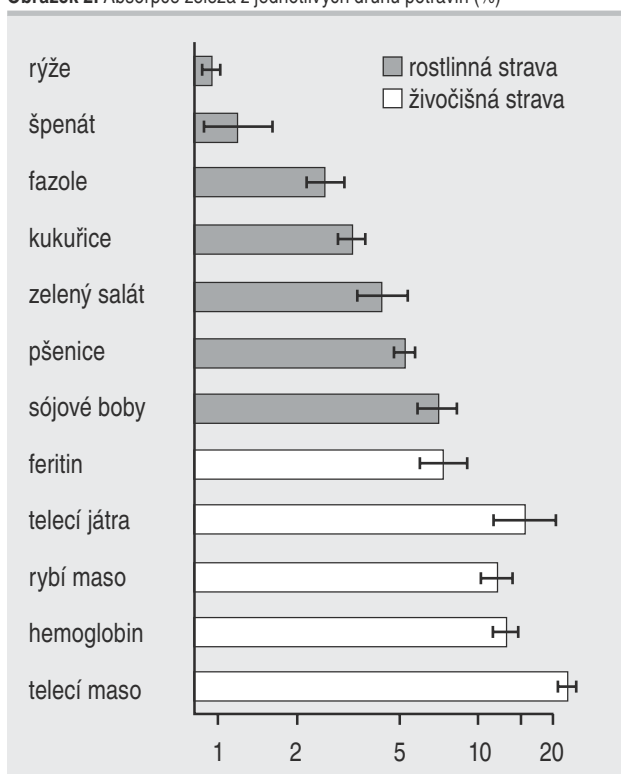
- předčasné odstavení
- používání neadaptovaného kravského mléka
- předčasné podání tuhé stravy
- dieta chudá na obsah železa
- malabsorpční syndrom.

Etiologie u starších dětí

Nejčastějším zdrojem sideropenie u dívek jsou *ztráty krve menstruací*, u obou pohlaví potom ztráty železa z gastrointestinálního traktu. U pubertálních dívek se navíc může projevit nedostatek železa ve stravě při nesprávných dietních návycích (vegetariánská strava v období rychlého růstu aj.).

Příčiny ztrát krve z *gastrointestinálního traktu (GIT)* mohou být velmi pestré.

Obrázek 2. Absorpce železa z jednotlivých druhů potravin (%)



Obrázek 3. Schéma stavu zásob Fe v organismu u prelatentní, latentní sideropenie a sideropenické anémie

	normální jedinec	deficit zásobního železa	latentní sideropenie	sideropenická anémie
zásobní železo				
erytrocytární železo				
Hb (g/dl)	12	12	12	< 11
saturace transferinu (%)	22	22	< 10	< 10
FEP (μg/dl krve)	30	30	> 100	> 100
feritin (ng/ml)	30	< 12	< 12	< 12

Mohou se uplatňovat následující faktory:

- nadměrný příjem kravského mléka
- parazitární infekce
- polypy
- peptický a duodenální vřed
- jícnové varixy
- střevní duplikatury
- hemoragická teleangiectázie
- Meckelův divertikl.

V poslední době se zkoumá možný vliv infekce *Helicobacter pylori* v etiologii sideropenie.

Vzácněji může docházet ke vzniku sideropenické anémie při onemocnění jiných systémů. Patří k nim:

- poruchy koagulace (recidivující epistaxe u von Willebrandovy nemoci, krvácení do kloubů u pacientů s hemofilii aj.)
- plicní onemocnění (hemosideróza)
- onemocnění ledvin (hematurie, nefrotický syndrom se snížením transferinu, hemosiderinurie).

Vzácnou příčinou může v tomto věku být malabsorpce (např. pozdně diagnostikovaná celiakie), potravinová alergie, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida.

Klinické příznaky sideropenické anémie (tabulka 1)

Tabulka 1. Klinické příznaky sideropenické anémie

A. Celkové příznaky:

- bledost
- podrážděnost a změny nálady
- anorexie
- pika
- slabost
- snížená výkonnost a snížená tolerance zátěže

B. Orgánové účinky nedostatku železa:

neurologické*	– u kojenců opoždění pohybového vývoje – poruchy chování – u starších dětí snížený intelektuální výkon – snížená pozornost
kardiální	– tachykardie – systolické šelesty – dilatace myokardu
kožní	– křehké nehty – koilonychie – atrofie papil jazyka – glossitis
gastrointestinální	– snížená sekrece kyselin – snížená absorpce tuků, vitamínu A, xylózy a disacharidů sekundárně při atrofii střevních klků – zvýšená absorpce olova a kadmia – intolerance laktózy – exudativní enteropatie
imunologické	– zvýšená vnímavost k infekcím se zvýšením frekvence infekcí – respiračního traktu
jiné	– mírná splenomegalie – rozšíření diploe

*Nedostatek železa u mladých krys je spojen se změnami ve složení myelinových lipidů. Působí snížení vazebných míst D2 dopaminu, snižuje aktivitu MAO. Má primární efekt na chování jedince díky rychlým změnám v metabolismu neurotransmiterů.

Diagnóza

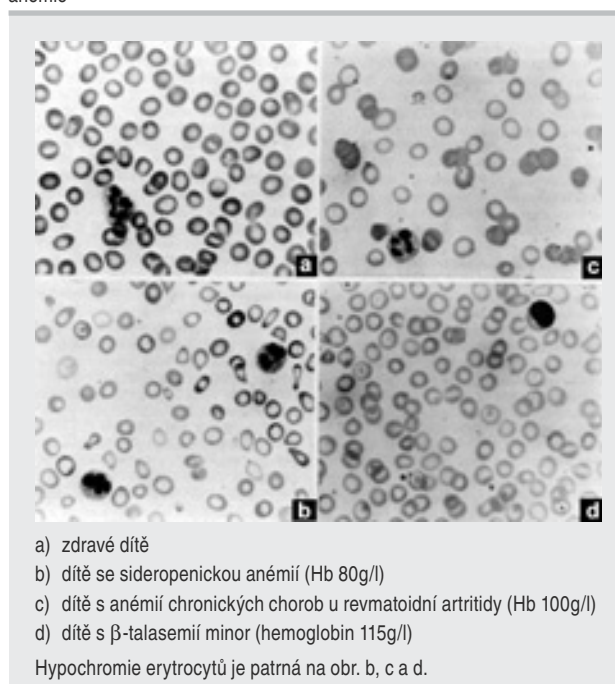
Základní informaci o podezření na sideropenickou anémii získáme z vyšetření krevního obrazu, kde hodnotíme následující parametry:

- **Hemoglobin (Hb):** hladina Hb je snížena pod normální hodnoty pro věk pacienta.
- **Počet a charakteristiky erytrocytů:** střední objem erytrocytů (MCV), střední koncentrace Hb (MCH) v erytrocytu a střední barevná koncentrace Hb (MCHC) jsou sníženy pod dolní věkovou hranici. Šíře distribuce erytrocytu (RDW) je zvýšena a spolu s nízkým MCV jsou nejlepšími screeningovými testy pro sideropenickou anémii.
- **RDW – šíře distribuce erytrocytů:** reprezentuje koeficient variace distribuční křivky velikosti erytrocytů. Její pomocí můžeme detekovat i mírné stupně anizocytózy. Zvýšená hodnota je jedním z prvních projevů sideropenické anémie, kdežto u β thalasemie-minor je normální. Dále je zvýšený např. u chronických hemolytických anémií, srpkovitě anémie, α -thalasemie, major formy β -thalasemie, deficitu vitamínu B12.
- **Nátěr periferní krve:** erytrocyty jsou hypochromní a mikrocytární (obvykle při poklesu Hb pod 100 g/l) – viz obrázek 4.
- **Počet retikulocytů:** je obvykle normální, ale u závažné sideropenické anémie provázené krvácením může být zvýšen na 3–4 %.

K upřesnění diagnózy a stanovení stupně sideropenie (odlišení prelatentní, latentní sideropenie od sideropenické anémie – obrázek 3) slouží následující vyšetření:

- **Hladina sérového železa:** vykazuje značné rozdíly v průběhu dne, hladiny jsou zpravidla vyšší v ranních hodinách. Klesá několik hodin po vzniku zánětu. Je nejméně spolehlivým diagnostickým testem v diferenciální diagnostice mi-

Obrázek 4. Mikrofotografie nátěru periferní krve u různých typů mikrocytární anémie



- a) zdravé dítě
b) dítě se sideropenickou anémií (Hb 80g/l)
c) dítě s anémií chronických chorob u revmatoidní artritidy (Hb 100g/l)
d) dítě s β -talasemií minor (hemoglobin 115g/l)

Hypochromie erytrocytů je patrná na obr. b, c a d.

krocytární anémie. Izolované vyšetření sérového železa není pro diagnózu sideropenické anémie dostačující.

- **Celková vazebná kapacita séra pro železo (CVK):** vypočítává o kapacitě transferinu vázat železo. Vysoká vazebná kapacita odráží deficit železa, nízká se nachází u anémie chronických chorob. Je méně citlivá než hladina feritinu ke změnám v zásobách železa v těle.

- **Sérový feritin:** solubilní sérový protein, který je ukazatelem zásob železa v organizmu. U sideropenie je jeho hladina snížena. Za určitých podmínek však může být hladina feritinu normální i u těžké sideropenie, a to hlavně u akutních zánětů, neboť feritin je současně i bílkovinou akutní fáze. Jeho hladina je výrazně zvýšena u přetížení organizmu železem.

- **Saturace transferinu:** je poměr mezi sérovým železem a CVK. Normální průměrná hodnota je 23 %. Je snížena u sideropenické anémie a anémie chronických chorob.

- **Volný erytrocytární protoporfyrin (FEP):** v kombinaci s Fe produkuje molekulu hemu, která pak s globinovými řetězci tvoří Hb. Při nedostatku Fe vážně syntéza hemu, dojde k nakumulování FEP v erytrocytech. Jeho zvýšení signalizuje několik týdnů trvající sideropenickou erytropo-ezu, vrací se k normě pomalu po úpravě krevního obrazu. Vyšetřuje se hematofluorometricky.

Výsledky: méně než 3 µg /g Hb (nebo µg /dl krve)

Zvýšené hodnoty nacházíme u:

- sideropenie
- otravy olovem
- zánětlivých onemocněních.

Normální hodnoty: u talasemie.

- **Solubilní transferinové receptory (TfR):** železo je transportováno proteinem transferinem. Komplex Fe-transferin se váže na specifické receptory na buněčném povrchu. Potom je invaginováno do buňky, kde je Fe uvolněno z transferinu. Když buňka potřebuje Fe, syntéza TfR je zvýšená. Densita TfR odráží potřebu tkání na Fe.

TfR se nacházejí v cirkulaci, jejich koncentrace odpovídá produkci erytrocytů. Jsou přítomny i v mozkové tkáni. Vyšetřují se ELISA metodou.

Normální hodnoty: 2,8–8,5 mg/l.

Normální nálezy: onemocnění jater
chronické záněty.

Zvýšení: sideropenie
erytroidní hyperplazie
(AIHA, srp. anémie).

Snížení: erytroidní hypoplazie (aplastická
anémie, chronické renální selhání,
po chemoterapii).

Poslední 2 uvedené metody vyšetření (FEP, TfR) zatím nejsou běžně dostupné ve všech laboratořích.

Při potvrzení diagnózy sideropenické anémie je nutno určit příčinu, která vedla k jejímu vzniku. U dívek je nutno vyloučit ztráty gynekologického původu. Při podezření na ztráty krve z gastrointestinálního traktu je nutno provést vyšetření stolice na okultní krvácení.

Diferenciální diagnóza

Je nutno odlišit jiné mikrocytární anémie s normálním sérovým železem:

- a) hemoglobinopatie: talasemie, srpkovitá anémie
- b) anémie u chronické infekce: saturace transferinu je nízká s normálním nebo nízkým sérovým železem, normálním TfR, normálním CVK, normálním nebo zvýšeným feritinem (tabulka 2)
- c) otrava olovem: pozitivní anamnéza expozice olovu; bazofilní tečkování erytrocytů, vysoká hladina sérového železa a FEP
- d) nedostatek mědi: většinou sekundární (u chronické malabsorpce nebo proteinové malnutrice)
- e) nedostatek pyridoxinu: většinou sekundární u malnutrice
- f) deficit transferinu: vrozený nedostatek transferinu je vzácný, je přítomna těžká hemosideróza, sérové železo a CVK jsou nízké.

Prevence a léčba

Výskytu sideropenické anémie je možno předejít při dodržování zásad uvedených v následujícím přehledu:

Nutriční doporučení k prevenci sideropenie:

1. snaha o udržení kojení do 6 měsíců života
2. používání přípravků dětské mléčné výživy fortifikovaných železem
3. podávání železem fortifikovaných cereálií od 6 měsíců do roku věku
4. při projevech hypersenzitivity na kravské mléko podávání sójového mléka nebo bílkovinných hydrolyzátů
5. suplementace železa u nedonošených dětí v průběhu celého prvního roku života v dávce 2–3 mg Fe/kg/den od 2 měsíců věku
6. podávání látek usnadňujících absorpci železa: kyseliny askorbové (citrusové plody, rajčata, brambory), masa, ryb a drůbeže; eliminace látek, které inhibují absorpci železa (čaj, fosfáty, fytáty běžně přítomné ve vegetariánské stravě).

Vegetariánská strava je pro kojence a děti v období puberty nevhodná.

Tabulka 2. Interpretace ukazatelů krevního obrazu a biochemických nálezů v diferenciální diagnóze hypochromních anémií

Ukazatel	sideropenická anémie	talasemie	anémie chronických chorob
MCV	snížen	snížen	normální
MCH	snížen	snížen	snížen
RDW	zvýšen	normální	normální
Fe	sníženo	normální	sníženo
CVK	zvýšena	normální	snížena
% saturace transferinu	sníženo	normální nebo zvýšeno	normální
feritin	snížen	normální nebo zvýšen	snížen, normální, zvýšen
FEP	zvýšen	normální	zvýšen
TfR	zvýšen	zvýšen	normální
jiné	potvrzení odpovědí na léčbu Fe	potvrzení ELFO Hb	zvýšená FW, CRP

Léčba preparáty železa

1. Perorální podávání

Pacientům se sideropenickou anémií podáváme 5 mg Fe/kg/den, většinou dávku rozdělujeme do 3 denních dávek. Maximální dávka je 180 mg Fe/den. U malých dětí podáváme lék většinou před jídlem nebo v průběhu jídla, dáváme přednost formě kapek nebo sirupu. U starších dětí je vhodnější podávat lék ve dvou denních dávkách. Sledování odpovědi na léčbu:

- retikulocyty: maximum vzestupu počtu retikulocytů nastupuje obvykle 5.–10. den léčby
- hematokrit roste o 1 % denně v průběhu prvních 7–10 dnů léčby, hemoglobin roste průměrně o 7–10 g/l za týden.

V případě, že pacient neodpovídá adekvátně na podávání perorálního železa, je nutno vyloučit následující faktory ovlivňující léčebnou odpověď:

- nespolupráce rodičů (non compliance)
- neadekvátní dávka železa
- nevyhovující preparát železa
- přetrvávající ztráty krve
- špatná diagnóza
- přítomnost onemocnění interferujícího s absorpcí nebo utilizací železa (infekce, maligní onemocnění, otrava olovem aj.).

Na trhu jsou dostupné různé preparáty železa, je nutno znát, že 3 mg Fe získáme z: 15 mg sulfátu železa, 9 mg fumarátu, 26 mg glukonátu, 9 mg sukcinátu, 17 mg glycin-sulfátu. Nejčastěji je používán sulfát a fumarát. Při řádné léčbě lze očekávat úpravu anémie do 1–2 měsíců, po normalizaci hladiny hemoglobinu je však vhodné pro doplně-

ní zásob železa pokračovat v léčbě v celkové délce 6–8 týdnů dle závažnosti anémie.

2. Parenterální podávání

Podávání parenterální formy železa je indikováno pouze při prokázané malabsorpci nebo nemožnosti podávat léky per os. K ostatním indikacím parenterální aplikace patří:

- závažná střevní zánětlivá onemocnění
- chronické krvácení (hereditární teleangiektazie, chronická hemoglobinurie při náhradách chlopní)
- akutní průjemová onemocnění s těžkou sideropenickou anémií u pacientů z prostředí s nízkou socioekonomickou úrovní.

Podáváme 1,5 mg Fe/kg/den 3× týdně. Úprava anémie po parenterálním podání není rychlejší než po podání perorálním.

3. Transfuze erytrocytární masy

Její podání je indikováno pouze výjimečně. Může být podána v případě, kdy je nutno u těžké anémie s hodnotou Hb pod 40 g/l zvýšit hladinu hemoglobinu rychleji, než lze očekávat od perorálního podávání. Stává se tak většinou v případě komplikujících faktorů, jako jsou závažné infekce se známkami kardiální dysfunkce.

Závěr

U nekomplikované sideropenické anémie se po léčbě preparáty železa hodnoty krevního obrazu a zásoby železa upraví v časovém intervalu, který odpovídá stupni anémie. Při diagnostických nejasnostech nebo při recidivě sideropenie je vhodné konzultovat dětského hematologa.

Literatura

1. Ballin, A., Berar, M., Rubinstein U, et al. (1992): Iron state in female adolescents. *Am. J. Dis. Child.*, 146: 803–805.
2. Lanzkowski, P. (1999): Iron deficiency anemia. In: Lanzkowski, P.: *Manual of pediatric hematology and oncology*, Third edition, Academic press.

3. Oski, F.A. (1993): Iron deficiency in infancy and childhood. *N. Engl. J. Med.*, 329: 190–193.