

Gyermekkori anaemiák: vashiány

(A Szegedi Gyermekklinika Szintentartó tanfolyamán – 2010.06.03 – elhangzott anyag alapján)

Bevezetés

Az anaemia „nem betegség”, nem nosologiai entitás, hanem kórfolyamat, kórállapot, amely a hemoglobin elégtelen mennyisége vagy minősége miatt az oxigénellátás zavarát eredményezi akután vagy krónikusan – kompenzáció lehetőségével vagy anélkül –, azaz „másodlagos”-nak, valamilyen alapfolyamat, betegség megnyilvánulásának tekinthető (pl. vashiányos anaemia).

Fellépése, jellege – egyebek között – az életkortól, nemtől, a földrajzi helyzettől függ.

Felismerésében, diagnózisában fontos

a kórelőzmény, a panaszok

a fizikális vizsgálat, a jelek-tünetek

a laboratóriumi vizsgálatok, az eredmények szakszerű elvégzése, értékelése (16,22).

Az anaemia határértékei

(45, 46)

(...„van-e a gyermeknek

egyáltalán anaemiája ?”...)

Elvi normálértékek

(hipotétikus felnőttek

„identikus”

egmásnak megfelelő

– átlagértékei)

HGB

hemoglobin, Hb

1/2 - 2 éves <100

2 - 5 <110

6 -12 <120

150

dimenzió

g / L

HCT

haematokrit

1/2 - 2 éves <0,31

2 - 5 <0,34

6 -12 <0,37

0,45

L / L

A vörösvérsejtek csökkent képzése, fokozott pusztulása („veszteség”) miatt kialakuló anaemia jellegének, illetve a „regeneráció” mértékének megítélésére jól hasznosítható a **reticulocytaszám**.

Az kevésbé közismert, hogy voltaképpen az **abszolút** érték a megbízható, (nem pedig a „relatív”, százalékos - ezrelékes arány).

A normális reticulocytaszám: 5 – **10** – 15 / 1000 vvs (0,5 – 1,0 – 1,5 %)

az abszolút érték: 25 – **50** – 75 x 10⁹ / L

Az alsó határ alatt hyporegeneratívus („aplastikus”), a felső felett hyperregeneratívus - a gyakorlatban leginkább vérvesztés vagy haemolysis kompenzációjaként jelentkező – folyamatról van szó.

Anaemia a csecsemő és gyermekkorban

Dr. Rényi Imre
Semmelweis Egyetem
II. Gyermekklinika

Anaemiák osztályozása

Microcytás hypochrom anaemiák (MCV 80 alatt)

1. Vashiányos anaemia
2. Thalassaemia
3. Infekcióhoz társuló anaemia
4. Chronicus betegséghez társuló anaemia
5. Sideroblastos anaemia

Sorrendben az 1. vashiányos anaemia és a thalassaemia után nem sorolnám ide a fertőzésekhez, krónikus betegségekhez csatlakozó anaemiát, mert az, az esetek többségében, normocytás, normochrom (ha nem társul hozzá vashiány is).

Az enyhe thalassaemia differenciáldiagnosztikai szempontból lehet fontos, a sideroblastos anaemia viszont ritkaságnak számít.

Normocytás, normochrom anaemia (MCV 80-95)

1. Aplasticus anaemia
2. Pur red cell anaemia
3. Malignus kórképekhez társuló anaemia
4. Akut vagy krónikus vérzés okozta anaemia
5. Haemolyticus anaemia: membran defectus
enzim defectus
kóros Hb (HbS)
immun-haemolyticus anaemiák

Ide tenném – első helyen, összevontan – a fertőzésekhez, krónikus betegségekhez társuló anaemiát (Anaemia of Chronic Disease, ACD, más néven Anaemia of Chronic Infection, ACI, illetve Anaemia of Inflammation - Infection - , AI), annál is inkább, mivel a vashiányos anaemiával egyetemben – az előfordulási gyakoriságuk miatt is – ez a két anaemia-féleség tekinthető nálunk, Magyarországon, gyermekkorban a „legfontosabb”-nak.

Megjegyzendő, hogy a krónikus vérveszteség (inkább) vashiányos anaemiát okoz.

Vashiányos anaemia

Okai: 1. Krónikus vérvesztés

2. fokozott szükséglet

3. felszívódási zavar

4. hiányos étrend

Kezelés: ferri- és ferrovas készítmények, vitamin, polymaltoz kombinációkkal.

Dózis: 6 mg/tskg elemi vas 2-3 részletben, 6 órás adagolási szünetekkel.

A vashiány okai között első helyen említendő a nutricionális (táplálkozási, „hibás étrend”) tényező, valamint a növekedésből eredő fokozott igény (24).

A kezelésben a 6mg/kg/die adag soknak tűnik, mivel az általános elv a tartós (kisebb adagú) per os adagolás.

Tájékoztató adagként „tesztelés”-re: 1 mg/kg; megelőzés céljából (ha csak gyógyszeres vasbevitellel odható meg): 2 mg/kg/die; kezelésre: 3 (esetleg 3 - 6) mg/kg/die elemi vas javasolható.

Per os vaskezelésre ajánlott készítmények tájékoztató napi adagja (45, 45)

Ferroszulfát [FeSO₄ ferrum sulfuricum, Aktiferrin]

Csepp	5 cs / kg	Csecsemőnek, kisgyermeknek
Szirup	1 kk / 12 kg	Csecsemőnek, kisgyermeknek
Kapszula	1 kapszula / 12 kg	Iskoláskorú gyermeknek

Ferrihidroxid [Fe(OH)₃ ferrum hydroxydatum polymaltosun complex, Maltofer]

Csepp	1 cs / kg	Csecsemőnek, kisgyermeknek
Szirup	1 kk / 20 kg	Csecsemőnek, kisgyermeknek
Tabletta	1 tabl / 40 kg	Nagyobb gyermeknek, felnőttnek

Infekciókhoz társuló anaemia

Jellemzői: megfelelő RES vasraktárak ellenére csökkent vasszint, csökkent TVK, emelkedett szérum-ferritin szint, az intestinalis vasfelszívódás, csökkent válasz EPO-ra.

Oka: A hepcidin antimikrobiális peptid (HAMP) vas-ciklusra kifejtett negatív hatása.

A májsejtek II.típusú akut fázis reakció részeként, az interleukin 6-ra adott válaszreakció során HAMP-ot termelnek.

	„referencia” értékek	IDA	ACD
abszolút reticulocytaszám	5 – 75 x 10 ⁹ / L	↓	↓
Reticulocyta Produkciós Index	1,0 – 2,0	↓	↓
vvs átlagtérfogat MCV	80 – 100 fL	↓	N
vvs átlagos Hb tartalom MCH	27 pg	↓	N
szérum vas (SI)	50 – 180 mikrogram / dL 9 – 32 mikromol / L	↓	↓
transzferrin, TIBC	200 – 360 mg / dL 2 – 3 g / L	↑	↓ N
transzferrin szaturáció, sat %	20 – 50	↓	↓ N

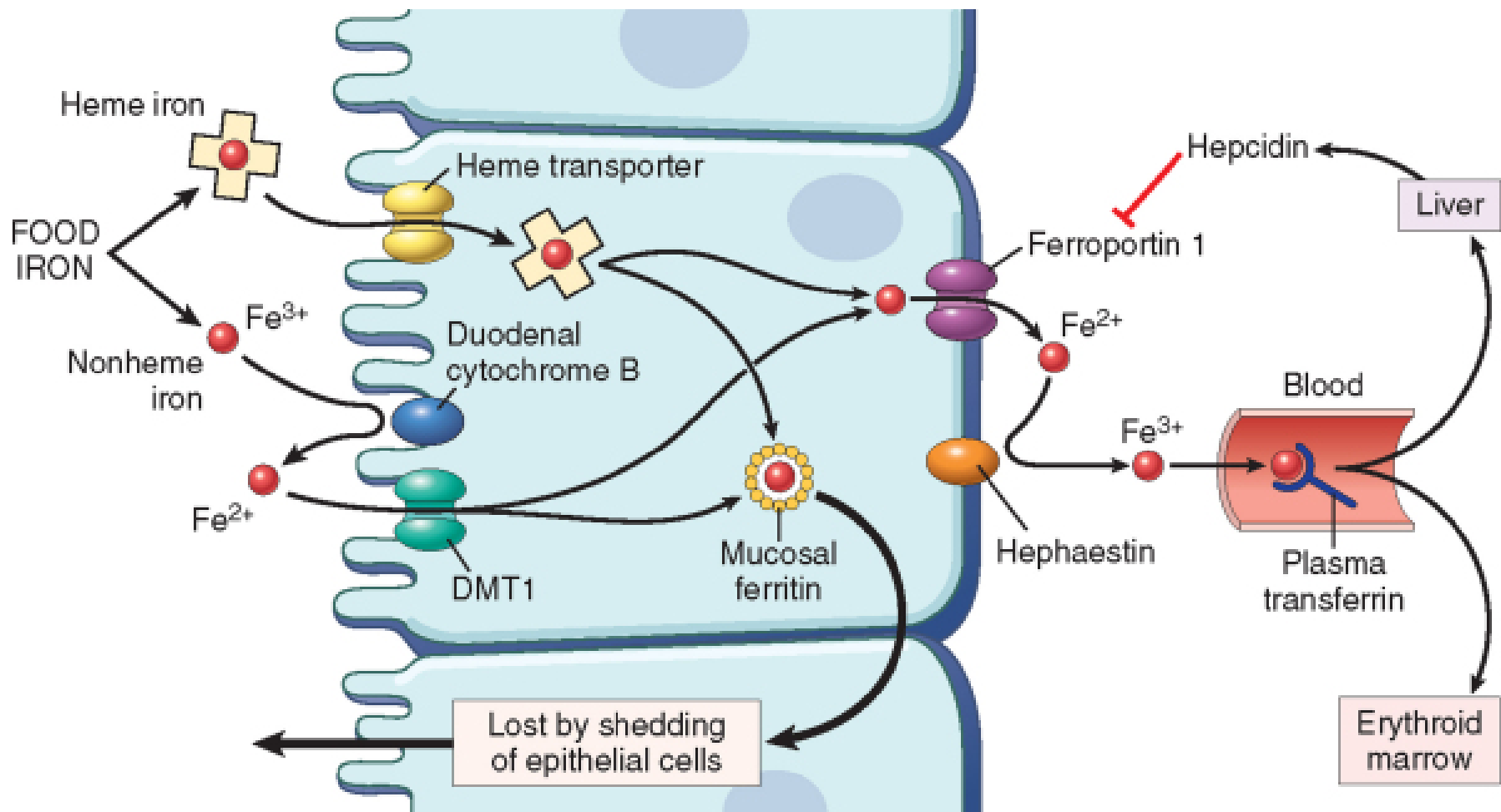
	„referencia” értékek	IDA	ACD
szérum (plazma) ferritin	30 - 300 mikrogram / L nanogram / mL	↓	↑ N
szolubilis transferrin receptor, sTfR	0,76 – 1,76 mg / L 6,4 – 25,7 nmol / L	↑	N
sTfR / ferritin arány (arány), sTfR/ferr [sTfR / log ferritin, pl. 1,0 / log100 = ½]	< 1,0 [- 2,0]	↑	N
hypochrom vörösvérsejtek aránya, HYPO	< 5 %	↑	N
reticulocytá hemoglobin tartalom, CHR	28 – 35 pg	↓	N
szérum hepcidin, (HAMP, LEAP)	12,8 – 112 (2,6 – 286) ng / mL 4,2 – 5,3 (0,5 – 13,9) nmol / L	↓	↑
C-reaktív protein, CRP	< 3 [- 10] mg / L	↓	↑

A vashiány témájának jobb megértéséhez rekapitulálni kell a **vas felszívódását**:

A táplálékkal bejutott vas a bél (duodenum) lumenében mint ferro-vas (Fe^{2+}), hemben lévő hem-vas, illetve **ferri-vas (Fe^{3+})**, **non hem-vas** formában van jelen. Ez az ú.n. „ionizált” vas található zömmel (!) az átlagos napi táplálékunkban.

A bél (itt a duodenum) epithelsejtjeinek (enterocyták) lumen felőli apicális membránján indul a vas felszívódása: a non-hem ferri vas (Fe^{3+}) redukálódik ferro vassá (Fe^{2+}) a membrában lévő duodenális citokróm B (**Dcyt B**) reduktáz hatására, majd pedig a divalens metál transzporterhez (**DMT-1**) – melyet „importer”-nek is neveznek * – kötődve jut be az enterocytába s annak vagy a ferritinjében (mucosális ferritin) tárolódik, vagy a sejt basolaterális membránján a ferroportin 1-hez (**FPN**) – melyet „exporter”-nek is neveznek ** – kötődve jut tovább; ezt gátolja a hepcidin (l. később).

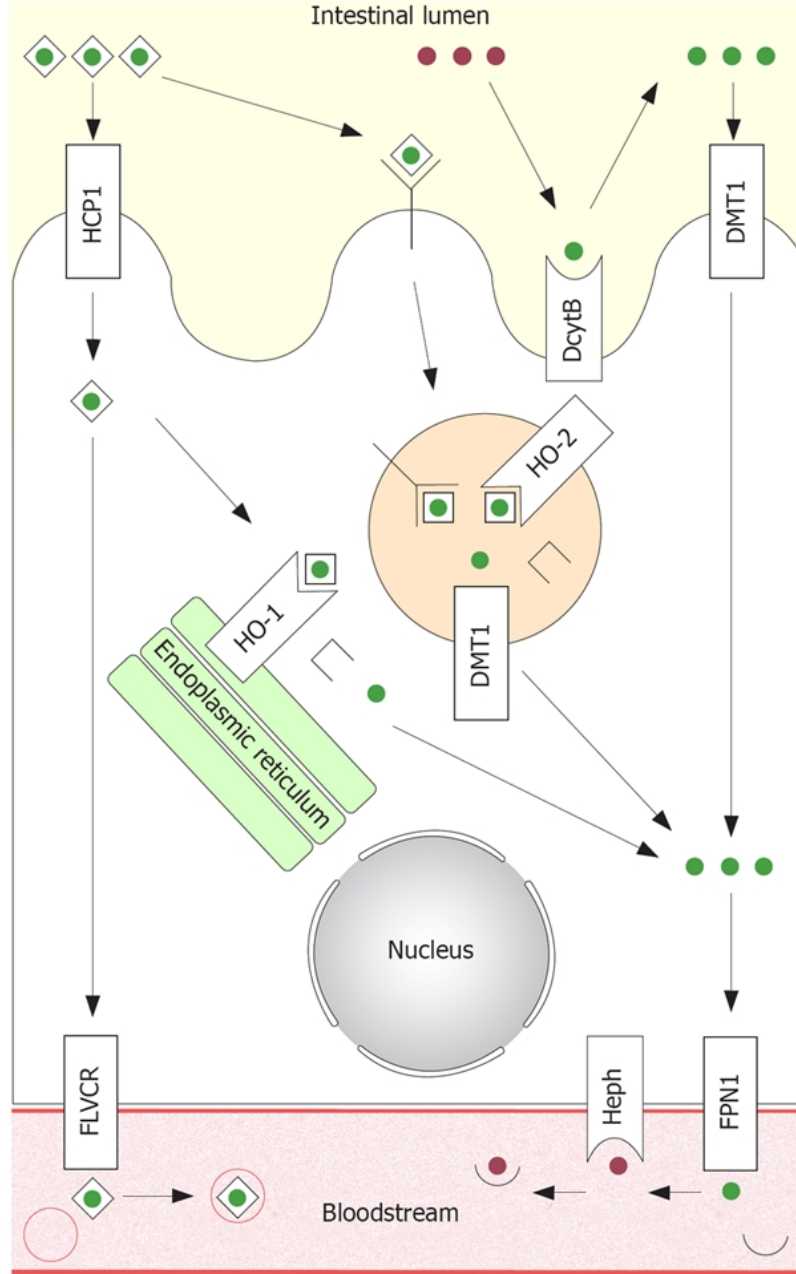
A ferro vasat (Fe^{2+}) „ugyanott” a basolaterális membrán **hephaestin** nevű oxidáz enzime ferri vassá (Fe^{3+}) alakítja. Ebben a formában képes a plazmába jutva a transferrinhez kötődni, ahonnan 3 helyre mehet: 1. az „erythroid” csontvelőbe, 2. a májba, és – sajátos módon – 3. vissza az enterocytába, a mucosális ferritinbe, ez esetben (az előbbi szövetek sejtjeivel analóg módon) a basolaterális membrán transferrin receptorának (**TfR1**) útján.(1, 28, 34, 51).



Mindez a non-hem, ferri (Fe^{3+}) vasra vonatkozott.

A **hem-vas**, a hembe kötődött **ferro** vas (**Fe^{2+}**) feltehetőleg de nem bizonyított módon, egy szállító fehérjéhez (hem protein carrier, **HPC**) kötődve jut át az apicális membránon az enterocytába.

A sejten belül, **hemoxigenáz** hatására „kiszabadul” a ferro vas (Fe^{2+}), és innentől kezdve ugyanaz a sorsa, mint az importerrel bejutott vasnak (l. előbb).



- Heme
- Ferrous iron
- Ferric iron
- Heme receptor
- Apo transferrin
- Diferric transferrin
- Hemopexin
- Biliverdin

Újdonságok a haematológiában

Dr. Kovács Gábor

Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Vasanyagcsere

A vasanyagcsere szabályozásában néhány fontos új információ látott napvilágot az elmúlt években. Leírásra került egy új szabályozó fehérje, a hepcidin. Ez egy 25 aminosavból álló és diszulfid hidakban különösen gazdag fehérje, mely a májban termelődik. Egy általános vasanyagcserét, vastranszportot szabályozó mechanizmus részeként szabályozza a vas plazmába áramlását. Gátolja a sejtek vas felszabadítását és a vas plazmába jutását. A gátló hatását a ferroportin, mint a membránban jelenlévő vastranszport fehérje gátlásán keresztül valósítja meg. A hepcidin szintézis megemelkedik vasterhelés esetén és csökken anemiában vagy hypoxiában. Fokozott a szintézis még gyulladásos folyamatokban is. Jelen tudásunk szerint a legtöbb hemokromatózis forma hátterében a hepcidin hiánya, ill. szabályozásának zavara állhat.

A hepcidin szisztémás *negatív* vastranszport regulátor.

Ha a **hepcidin** expressziója **fokozott**, a ferroportin (FPN, cellular iron exporter) gátlása jön létre (a ferroportin foszforilálódik, internalizálódik, ubiquitinálódik, így proteolitikusan lebomlik a lysosomákban).

Ennek következtében az enterocytákból nem lesz vas-export, és a macrophagokból sem, (azaz: csökken a vas kibocsátás, „release”) összességében „csökken a vasszívódás”, „a plazmába nem jut el a vas”, így **vashiányos anaemia (IDA)** alakul ki.

Ha viszont – HAMP gén defektus (deléció, mutáció) következtében – **csökken a hepcidin** expressziója („hepcidin-hiány”), akkor (az előbbieket „fordítottjaként”) fokozódik a vasszívódás, fokozódik a plazma-transzport, és a transferrin telítettsége (vas túlterhelés), és kóros parenchymás vaslerakódás jön létre:

hereditær haemosiderosis, HH, melynek több típusa különíthető a gén-defektus (HFE; HJV, Hpcidin; TfR2; FPN1) alapján (28).

[Végül, – de nem utolsó sorban – klinikai szempontból bővebb tárgyalást, és nemcsak egy zárójeles említést érdemelne az a – már idézett – tartalmas összefoglaló, amely szerint a **hepcidin**-mechanizmus szerepet játszik a krónikus vesebetegség (**CKD**) anaemiájában – is (3).]

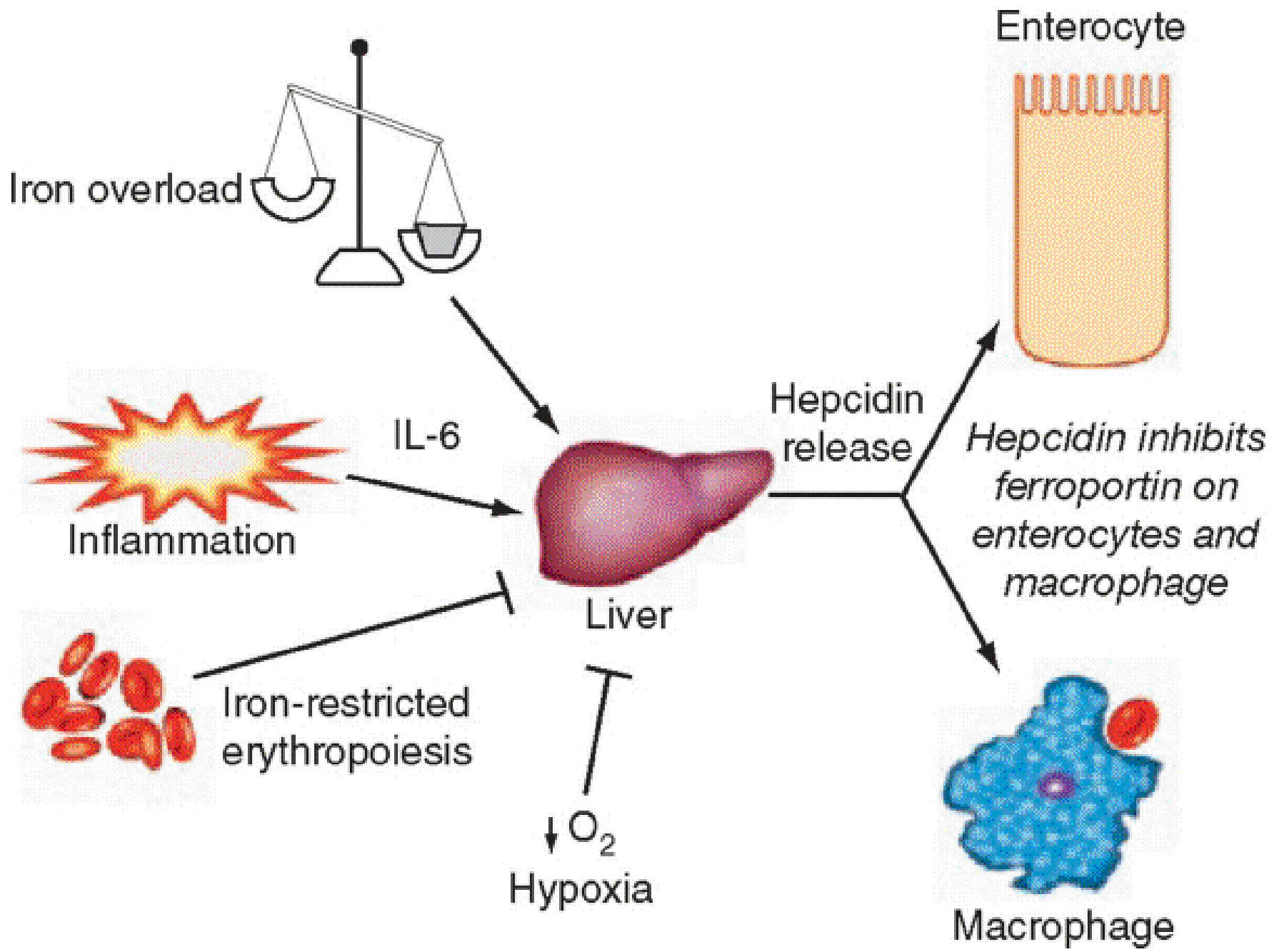
A „hepcidin fejezet” zárásaként, összefoglalva, a „**Hepcidin modell**” (34) lényege:

Ha **vastúlterhelés** van, a **hepcidin expressziója fokozódik**, ekkor (a ferroptin gátlása miatt)

a vas kibocsátás az enterocytákból, a macrophagokból **csökken** („mint kompenzáció”), viszont

vashiány, anaemia, hypoxia esetén a **hepcidin expressziója csökken**, **a vas kibocsátás** az enterocytákból, a RES sejtekből **fokozódik**.

Ezen az alapon (is) helytálló az a tétel, hogy **a hepcidin a vastraszport negatív regulátora**.



ANAEMIA ESETÉN ELVÉGZENDŐ VIZSGÁLATOK

- **quantitatív és qualitív vérkép (vvt morfológia)**
- **retikuloctaszám meghatározás**
- **SeFe, TVK, sat., ferritin és LDH**
- **B12 és folsavszint**
- **hemoglobin elektroforesis**
- **Csontvelő vizsgálat:**
 - aspiratio, biopsia**
 - erythropoetin-szint meghatározás**

Az első két pont, a vérképvizsgálat és a reticulocytaszám meghatározása alapvető fontosságú, ez „családorvosi feladat”.

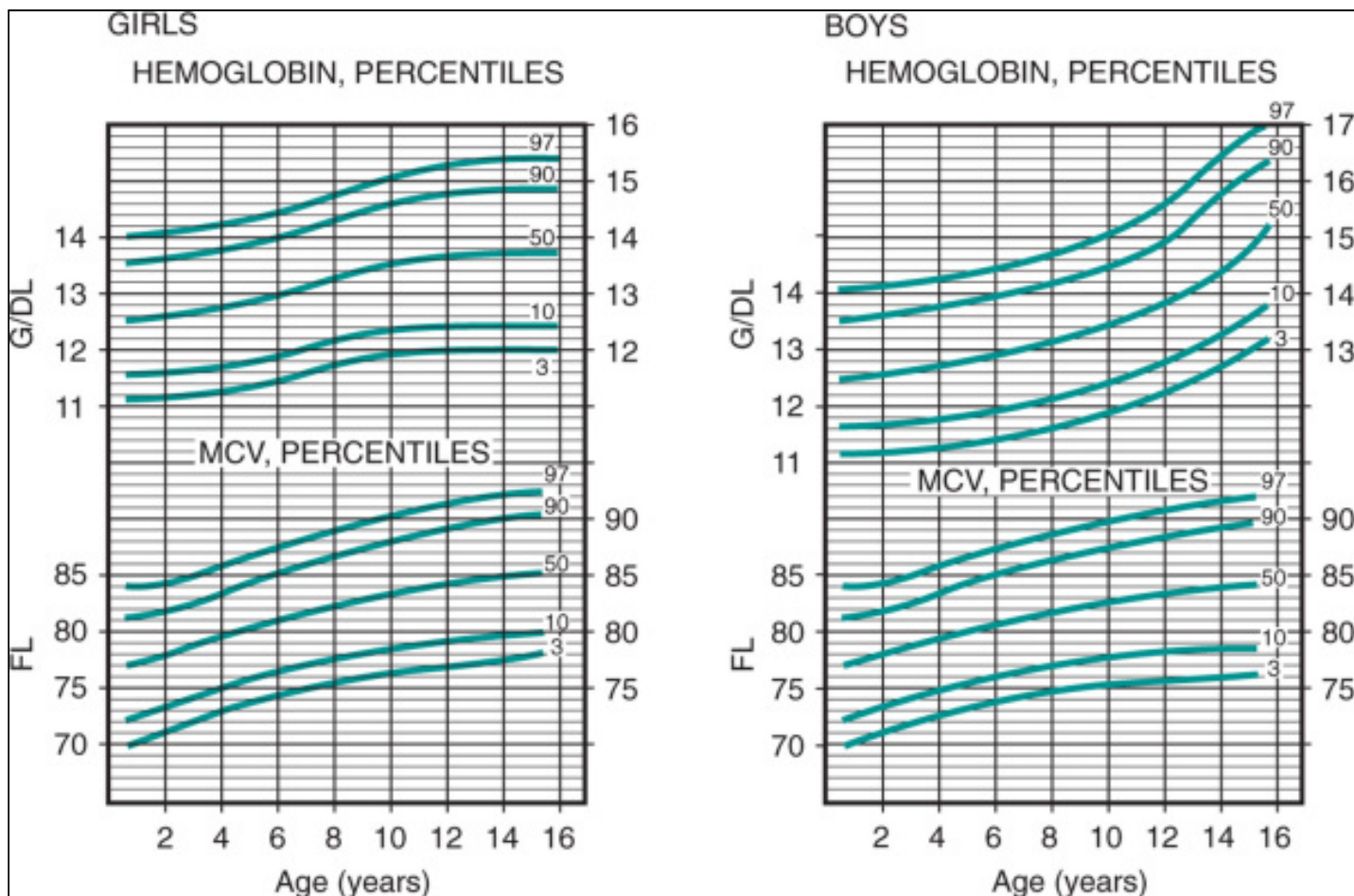
A további tisztázás, az egyéb vizsgálatok indikálása már gyermekhematológiai konzultáció, illetve osztályos felvétel kapcsán végzendő (!)

Családorvosi útmutató (21, 22) *

* Az Amerikai Gyermekorvosi Akadémia (American Academy of Pediatrics, AAP) ajánlásait is tartalmazó közlemények – melyekből a szó szerinti idézetet *dőlt betűk* jelzik – évtizedes tapasztalattal rendelkező családorvosok munkái 2010-, illetve 2001-ből, mely utóbbinak tartalma, főbb vonalaiban, ma is érvényes, és ismer(t)et(és)ük a magyarországi házi- (gyermek)orvosok számára is hasznos lehet.

Az anaemia úgy definiálható, hogy a hemoglobin koncentráció vagy a vörösvérsejt „massza” kisebb az életkor szerinti 5 percentilis értéknél.

[A hazai „Útmutató” az „életkor szerinti normálérték alsó határánál alacsonyabb” értékeket veszi alapul (8).



Hemoglobin and mean corpuscular volume (MCV) by age and gender. (Data from Dallman PR, Siimes MA: Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr* 1979;94:26.

Gyermekkorban az anaemia, mint **laboratóriumi rendellenesség**, gyakori: 18 éves koráig, földrajzi, gazdasági és egyéb tényezőktől függően a gyermekek 20 – 80 %-a (!) lesz valamikor anaemiás.

A jelenség legtöbbször a tünetmentes gyermek rutin laboratóriumi szűrővizsgálatán derül ki:

Az ismert enyhébb / súlyosabb **klinikai tünetek nem gyakoriak**.

A tünetek közül a bőr és a nyálkahártyák sápadtsága, súlyos anaemia (hemoglobin < 50 g/L) esetén, „érzékeny” (szenszitivitás ~ 100 %), de nem eléggé specifikus (< 60 %) tünet; viszont mérsékeltebb anaemiában (hemoglobin: 50 – 80 g/L) a szenszitivitás is csökken: „nem megbízható jel”.

Vashiányos anaemia ritkán fordul elő éretten, normál súllyal született hathónaposnál fiatalabb csecsemőkben, koraszülöttekben pedig születési súlyuk megkettőzése előtt.

A hemoglobin szint, elvileg, a vashiány enyhe, korai fázisát nem mutatja ki, mivel nem tükrözi – a vörösvérsejtek "hosszú" élettartama következtében – a csontvelő aktuális vastartalmát. Logikusnak látszik a rövidebb (1-2 napos) élettartamú reticulocyták hemoglobin tartalmára (reticulocyte hemoglobin content, RHC) támaszkodni; ennek vizsgálata azonban „nem mindenütt” hozzáférhető, és a szűrésben való hasznossága sem eldöntött jelenleg.

A vashiány(os anaemia) **szűrése**: **AAP** ajánlás

A módszer „első lépése” – elvileg korlátozott értéke ellenére – a **hemoglobin** vagy haematokrit vizsgálat, melynek általánosan javasolt időpontja **9 – 12 hónapos kor között** (de történhet előbb is, ha már korábban fennállnak a súlyos, illetve később is, ha esetleg később jelentkeznek „enyhe” kockázati tényezők).

Az általános (populációs) szűrést sok kompetens fórum, így az AAP sem ajánlja, viszont a „nagy kockázat” (**high risk**) tényezőit elég szélesen adja meg.

Ilyenek: a koraszülöttség, alacsony születési súly; a bevándorlók, menekültek, kisjövedelműek, szegények csecsemői; 12 hónapos kor előtt natív tehéntejjel (több, mint 700 ml napi adagban), vagy vassal nem dúsított tápszerrel – gabonafélével történő táplálás, illetve a 6 hónapos életkoron túli kizárólagos szoptatás (plusz vasbevétel nélkül); valamint jónéhány speciális kórállapot esete, pl. súlyos vérvesztés után, krónikus gyulladás-fertőzés kapcsán, vassal „interferáló” gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók, fluorokinolon és tetraciklin antibiotikumok, szulfonamidok, ACE-gátlók); speciális, „hiányos” diéta alkalmazásakor.

[A szűrésre vonatkozóan a hazai Szakmai Kollégium ajánlása ugyanez, bár csak a „fokozott kockázatú” csecsemőket említi röviden, a szűrés javasolt módszerének, időpontjának megjelölése nélkül (8)].

A szűrővizsgálat alkalmával észlelt csökkent hemoglobin szint szükségessé teszi az MCV értékének mérlegelését a gyakori mikrocytás, az olykor differenciáldiagnosztikai nehézséget okozó normocytás, illetve, adott esetben, a gyermekkorban nem gyakori makrocytás anaemiák csoportjába való pontosabb besorolás érdekében.

Ha az anamnesis és a laboratóriumi adatok microcytás, vashiányos anaemiára utalnak, akkor az egyébként tünetmentes, 9-12 hónapos csecsemő esetében egyhónapi tartammal, „empirikus” (per os) vaspótlás megfelelő eljárás.

Az ezt követő ellenőrzéskor a négy hét alatt 10 g / L-rel emelkedő hemoglobin szint „retrospektíve” igazolja a nutricionális vashiányos anaemia feltételezett (praesumptiv) diagnosisát.

Ha viszont ez nem következik be, a „vas-refrakter” eset további tisztázást igényel.

A **kezeléssel** kapcsolatban fontos egy „kitérő”-t tenni.

A születést követően, az erythropoetin termelésének folyamatos csökkenése miatt kialakuló „**fiziológiás**” **anaemia** során a hemoglobin szint a mélypontját (koraszülöttekben: 70 – 90 g/L, érettekben: 90 – 110 g/L) 6-8 hetes korban éri el.

Ettől kezdve az erythropoetin képzés stimulálódik, és a hemoglobin érték spontán (!) normalizálódik.

Ha ennél nem lényegesen alacsonyabb a hemoglobin szintje – és a csecsemő klinikai állapota is kielégítő – további vizsgálat, illetve kezelés **nem** szükséges.

AAP ajánlás a vashiány megelőzésére:

szoptatás 6; nem kizárólagosan:12 hónapos korig,
tápszerként vassal dúsított készítmény javasolt,
az első életévben a natív tehéntej adása kerülendő,
a 4-6 hónapos korban megkezdett „szilárd” táplálás vassal
dúsított gabonaneművel történjen

(ekkor vagy a későbbiekben húsfélék hozzáadásával).

[Ezekkel a hazai szakmai Irányelvek lényegében megegyeznek (9)].

A megelőzésben fontos a csecsemők és kisgyermekek megfelelő vastartalmú táplálkozása; a szülő-korban lévő nők anaemia szűrése; a terhes nők kisadagú vaspótlása.

[Ez utóbbi – közismert módon – nem direkt úton előzi meg a csecsemő vashiányos anaemiáját, hanem közvetett módon azáltal., hogy csökkenti a koraszülés és az „alacsony” születési súly esélyét].

Published online October 5, 2010 PEDIATRICS

FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Clinical Report—Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age)

**Robert D. Baker, MD, PhD, Frank R. Greer, MD,
THE COMMITTEE ON NUTRITION**

This clinical report covers diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants (both breastfed and formula fed) and toddlers from birth through 3 years of age.

Results of recent basic research support the concerns that iron-deficiency anemia and iron deficiency without anemia during infancy and childhood can have long-lasting detrimental effects on neurodevelopment.

Therefore, pediatricians and other health care providers should strive to eliminate iron deficiency and iron-deficiency anemia.

Appropriate iron intakes for infants and toddlers as well as methods for screening for iron deficiency and iron-deficiency anemia are presented.

KIEGÉSZÍTÉS (2010 okt.): Az AAP módosított irányelveiről

A napi vasszükséglet

- koraszülött: 2-4 mg/kg
- érett, anyatejes, 0-6 hónapos: 0,27 mg (!)
 - ha tápszeres kiegészítésre szorul: 1 mg/kg
- 7-12 hónapos: 11 mg
- 1-3 éves: 7 mg

IDA diagnózisához: se ferritin $<10 \mu\text{g/L}$, és CRP (a gyulladás kizárására!)

Táblázatokban: az élelmi anyagok elemi-vas tartalma, valamint a „jó” C-vitamin források

Az AAP általános szűrést javasol: Hb 1 éves korban, a kockázati tényezők felmérésével. Ha Hb $<110 \text{ g/L}$ (IDA lehetősége miatt!) se ferritin és CRP vizsgálat szükséges. Fontos a „kiszúrtek” ellátása, követése.

(További részletek a fulltext közleményben: Pediatrics published online Oct 5, 2010, AAP iron 10 FT)