

REAKTIVNE SPREMEMBE KRVNE SLIKE IN OSNOVE ZDRAVLJENJA ANEMIJE ZARADI POMANJKANJA ŽELEZA

REACTIVE CHANGES IN COMPLETE BLOOD COUNT AND BASIC TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA

Barbara Skopec, Samo Zver

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Anemija zaradi pomanjkanja železa je najpogostejša anemija in pogost vzrok napotitve v hematološko ambulanto. Poleg pričakovanih sprememb v rdeči krvni sliki sta nas pri naših bolnikih zanimali predvsem reaktivna trombocitoza in levkopenija.*
- Metode** *Retrospektivno smo analizirali napotitve z napotno diagnozo mikrocitna anemija v obdobju 21 mesecev. Vključili smo 35 bolnikov, pri katerih smo imeli na voljo izhodne in kontrolne vrednosti celotne krvne slike, železa, feritina in celokupne vezavne sposobnosti za železo (TIBC). Povprečna starost bolnikov je bila 41 let, v razponu od 21 do 74 let. V skupini je bilo 34 žensk in en moški.*
- Rezultati** *Pri vseh bolnikih smo po zdravljenju s pripravki železa zabeležili porast hemoglobina in feritina v območje normalnih vrednosti. Reaktivna trombocitoza je bila pred zdravljenjem prisotna pri 20/35, po zdravljenju pa le še pri 4/35 bolnikih. Levkopenijo smo ob napotitvi zabeležili pri 1/35 bolnikov in je po uspešnem nadomeščanju železa izginila.*
- Zaključki** *Pogosto anemijo zaradi pomanjkanja železa spremlja reaktivna trombocitoza, redkeje pa reaktivna levkopenija. Po uspešnem zdravljenju s pripravki železa večinoma izgineta.*
- Ključne besede** *anemija; pomanjkanje železa; reaktivna trombocitoza; reaktivna levkopenija*

Abstract

- Background** *Iron deficiency anemia is the most frequently encountered type of anemia and is often the cause of visit to the outpatient clinic. Besides the expected changes in complete blood count, we were interested in reactive thrombocytosis and leucopenia in analyzed patients.*
- Methods** *We retrospectively analyzed 35 patients diagnosed with microcytic anemia, that were sent to our outpatient clinic in the period of 21 months. The average age was 41 years, ranging from 21 to 74 years. There were 34 females and one male in the group. We only included patients with initial and follow-up laboratory test results that included complete blood count, serum iron, ferritin levels, and total iron binding capacity (TIBC).*
- Results** *After oral iron replacement therapy, the blood hemoglobin levels and serum ferritin levels returned to the normal range in all our patients. Initially, thrombocytosis was present in 20/35 patients and persisted only in 4 after successful treatment. There was only one case of initial leucopenia that was corrected with iron deficiency anemia correction.*
- Conclusions** *Iron deficiency anemia is often accompanied by reactive thrombocytosis and not so often by leucopenia. In most cases they are transient if the treatment of iron deficiency anemia is successful.*
- Key words** *iron deficiency anemia, reactive thrombocytosis, leucopenia*

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author

Barbara Skopec, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, e-mail: barbara.skopec@gmail.com

Uvod

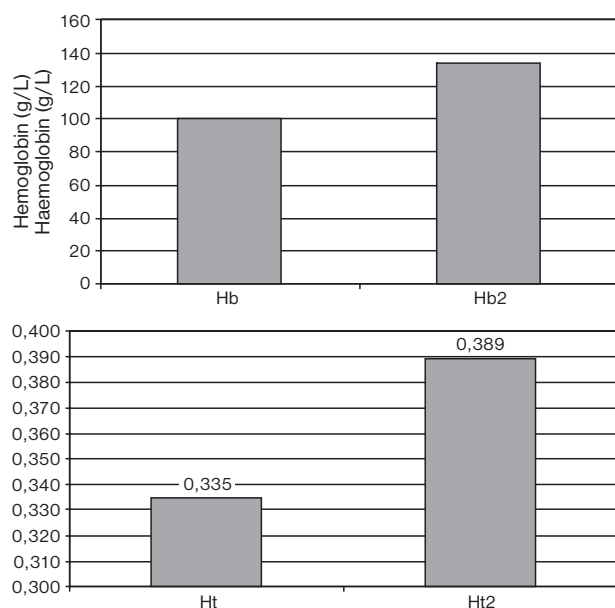
Anemija zaradi pomanjkanja železa je ena najpogostejših napotnih diagnoz v hematološko ambulantno. Če upoštevamo vzrok pomanjkanja železa, je napotitev v večini primerov neustrezna, saj je anemija pogosto posledica krvavitve iz rodil pri ženskah v rodnem obdobju ali pa okultne krvavitve iz prebavil. Diagnoza in zdravljenje bi tako morala biti v rokah specialista ginekologa ali gastroenterologa, predvsem pa izbranega družinskega zdravnika, ki bi moral voditi zdravljenje z nadomestnimi pripravki železa. Zaradi pogostosti napotitev smo se odločili analizirati vse napotene bolnike v daljšem obdobju. Pri tem sta nas, poleg pričakovanih sprememb v krvni sliki in značilnih laboratorijskih parametrov, zanimali predvsem incidenci reaktivne trombocitoze in levkopenije, ki po navedbah iz literature pogosto spremljata anemijo zaradi pomanjkanja železa.^{1,2}

Bolniki in metode dela

V retrospektivno analizo smo vključili 35 bolnikov, ki so bili z diagnozo mikrocitne anemije napoteni v našo ambulantno v obdobju od 1. 1. 2006 do 16. 10. 2007. Pogoji za vključitev je bil, da je bila napotna diagnoza pravilna in da smo imeli pri tem na voljo izhodne in kontrolne vrednosti celotne krvne slike, železa, feritina in celokupne vezavne sposobnosti za železo (TIBC).

Povprečna starost bolnikov je bila 41 let, v razponu od 21 do 74 let. V skupini je bilo 34 žensk in en moški.

V krvni sliki smo sledili vrednosti hemoglobina (Hb) (ref. vrednost Ž: 120–160 g/L, M: 130–180 g/L), hematokrita (Ht) (ref. vrednost Ž: 0,36–0,45, M 0,42–0,5), števila eritrocitov (ref. vrednost Ž: $4,1\text{--}5,1 \times 10^{12}/\text{L}$, M: $4,5\text{--}5,9 \times 10^{12}/\text{L}$), števila levkocitov (ref. vrednost $4,0\text{--}10 \times 10^9/\text{L}$), trombocitov (ref. vrednost $140\text{--}340 \times 10^9/\text{L}$), povprečno prostornino eritrocitov (PVE) (ref. vrednost 80–96 fL), železa (ref. vrednost 10,7–28,6 mmol/L), celokupno vezavno sposobnost

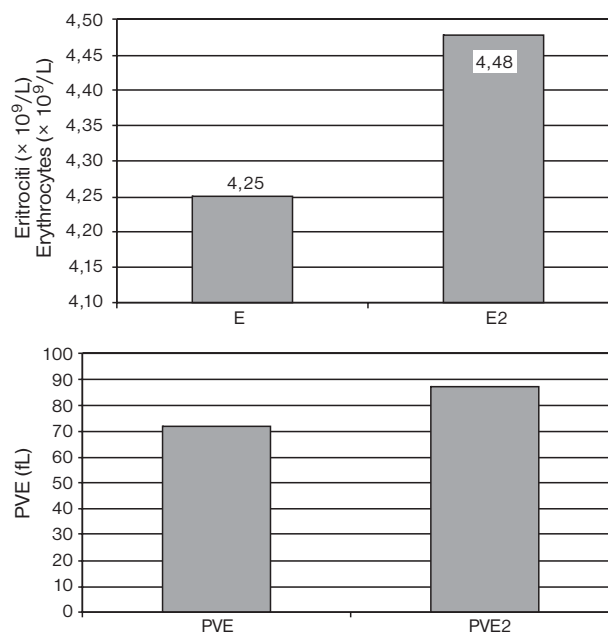


Sl. 1. Povprečne vrednosti hemoglobina in hematokrita pred zdravljenjem z nadomestnimi pripravki železa in po zdravljenju.

Hb – povprečna vrednost hemoglobina pred zdravljenjem (100g/L; $\sigma = \pm 16,1$); Hb2 – povprečna vrednost hemoglobina po zdravljenju (134g/L, $\sigma = \pm 7,9$); Ht – povprečna vrednost hematokrita pred zdravljenjem (0,335; $\sigma = \pm 0,044$); Ht2 – povprečna vrednost hematokrita po zdravljenju (0,389; $\sigma = \pm 0,023$).

Figure 1. Mean hemoglobin and hematocrit values before and after treatment with iron supplements.

Hb – mean hemoglobin value before treatment (100g/L; $\sigma = \pm 16.1$); Hb2 – mean hemoglobin after treatment (134g/L, $\sigma = \pm 7.9$); Ht – mean hematocrit value before treatment (0.335; $\sigma = \pm 0.044$); Ht2 – mean hematocrit value after treatment (0.389; $\sigma = \pm 0.023$).

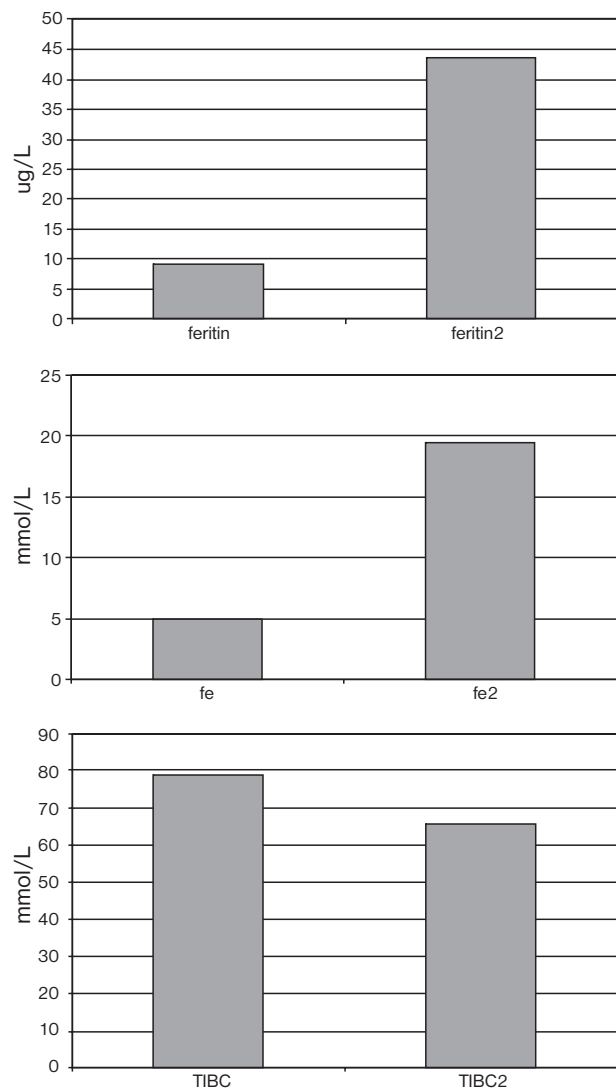


Sl. 2. Povprečno število eritrocitov in povprečne vrednosti povprečne velikosti eritrocitov pred zdravljenjem in po njem.

E – povprečno število eritrocitov pred zdravljenjem ($4,3 \times 10^{12}/\text{L}$; $\sigma = \pm 0,5$); E2 – povprečno število eritrocitov po zdravljenju ($4,5 \times 10^{12}/\text{L}$; $\sigma = \pm 0,4$); PVE – povprečna velikost eritrocitov pred zdravljenjem (72,1fL; $\sigma = \pm 7,7$); PVE2 – povprečna velikost eritrocitov po zdravljenju (87,4fL; $\sigma = \pm 5,3$).

Figure 2. Mean erythrocyte count and mean erythrocyte size before and after treatment.

E – mean erythrocyte count before treatment ($4.3 \times 10^{12}/\text{L}$; $\sigma = \pm 0.5$); E2 – mean erythrocyte count after treatment ($4.5 \times 10^{12}/\text{L}$; $\sigma = \pm 0.4$); PVE – mean erythrocyte size before treatment (72.1 fL; $\sigma = \pm 7.7$); PVE2 – mean erythrocyte size after treatment (87.4 fL; $\sigma = \pm 5.3$).



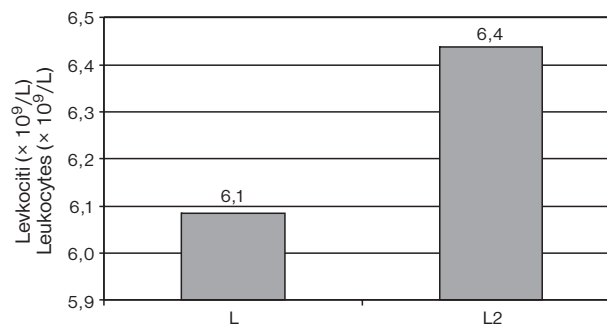
Sl. 3. Status železa pred zdravljenjem z nadomestnimi preparati železa in po zdravljenju.

ferritin – povprečna vrednost pred zdravljenjem ($9\ \mu\text{g/L}$; $\sigma = \pm 3,3$), *ferritin2* – povpr. vrednost po zdravljenju ($44\ \mu\text{g/L}$; $\sigma = \pm 28,5$); *Fe* – povprečna vrednost železa pred zdravljenjem ($5\ \text{mmol/L}$; $\sigma = \pm 3,0$); *Fe2* – povprečna vrednost železa po zdravljenju ($19\ \text{mmol/L}$; $\sigma = \pm 6,4$); *TIBC* – povpr. vrednost pred zdravljenjem ($78,8\ \text{mmol/L}$; $\sigma = \pm 11,0$); *TIBC2* – povpr. vrednost po zdravljenju ($65,5\ \text{mmol/L}$; $\sigma = \pm 12,0$).

Figure 3. Iron status before and after treatment with iron supplements.

ferritin – mean value before treatment ($9\ \mu\text{g/L}$; $\sigma = \pm 3,3$), *ferritin2* – mean value after treatment ($44\ \mu\text{g/L}$; $\sigma = \pm 28,5$); *Fe* – mean iron levels before treatment ($5\ \text{mmol/L}$; $\sigma = \pm 3,0$); *Fe2* – mean iron levels after treatment – ($19\ \text{mmol/L}$; $\sigma = \pm 6,4$); *TIBC* – mean value before treatment ($78,8\ \text{mmol/L}$; $\sigma = \pm 11,0$); *TIBC2* – mean value after treatment ($65,5\ \text{mmol/L}$; $\sigma = \pm 12,0$).

za železo (TIBC) (ref. vrednost 49,2–75,2 mmol/L) in vrednosti ferritina (ref. vrednost 10–120 $\mu\text{g/L}$).



Sl. 4. Povprečno število levkocitov pred zdravljenjem in po njem.

L – povprečno število levkocitov pred zdravljenjem ($6,08 \times 10^9/\text{L}$; $\sigma = \pm 1,68$), *L2* – povprečno število levkocitov po zdravljenju ($6,43 \times 10^9/\text{L}$; $\sigma = \pm 1,48$)

Figure 4. Mean leukocyte count before and after treatment.

L – mean leukocyte count before treatment ($6,08 \times 10^9/\text{L}$; $\sigma = \pm 1,68$), *L2* – mean leukocyte count after treatment ($6,43 \times 10^9/\text{L}$; $\sigma = \pm 1,48$)

Kot uspešno nadomestno zdravljenje anemije s pripravki železa smo ocenili bolnike, če so bile vrednosti Hb po zdravljenju nad 120 g/L pri ženskah in nad 130 g/L pri moškem.

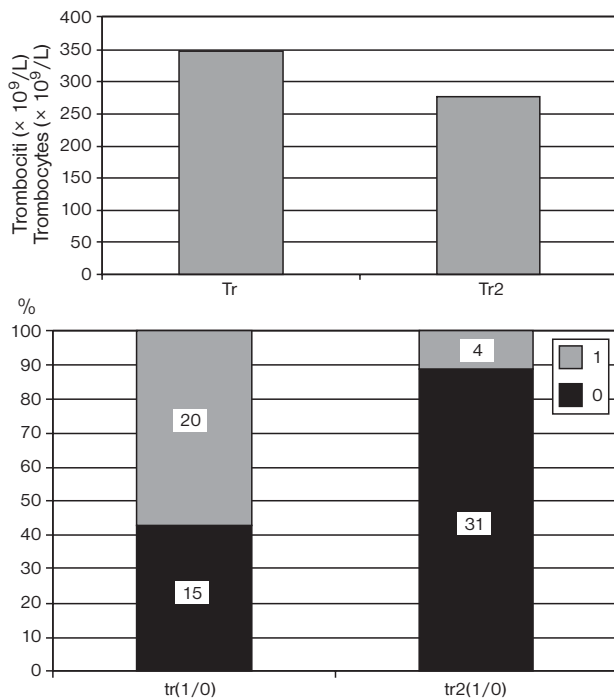
Sledili smo tudi število napotnih bolnikov z reaktivno trombocitozo in levkopenijo pred zdravljenjem in po njem. Kot reaktivno trombocitozo smo opredelili vrednosti števila trombocitov, večje od $340 \times 10^9/\text{L}$. Kot reaktivno levkopenijo smo pri bolnikih opredelili vrednosti levkocitov, manjše od $4,0 \times 10^9/\text{L}$.

Ker je bilo v skupini le 35 bolnikov, statistične značilnosti (p-vrednosti) zaradi premajhnega vzorca nismo izračunali.

Rezultati

Povprečne vrednosti Hb in Ht pred in po zdravljenju prikazuje Slika 1. Anemija je po zdravljenju s pripravki železa izzvenela pri 33/35 bolnikih (94 %). Število eritrocitov pred in po zdravljenju prikazuje Slika 2. Število je poraslo. PVE ob napotitvi je bil pri 31/35 bolnikov v okviru vrednosti za mikroцитozo. Po zdravljenju je bila vrednost PVE pri 33/35 bolnikov normalna. Povprečne vrednosti PVE v obeh obdobjih prikazuje Slika 2. V povprečju so vrednosti serumskega ferritina porasle za 35 $\mu\text{g/L}$. Sočasno smo po nadomestnem zdravljenju z železom ugotavljali tudi porast serumskega železa in zmanjšane vrednosti TIBC (Sl. 3).

1/35 bolnikov je imelo ob napotitvi v hematološko ambulanto levkopenijo. Po učinkovitem zdravljenju z železom in porastu vrednosti serumskega ferritina je levkopenija izzvenela. V povprečju je vrednost števila levkocitov porasla za $0,3 \times 10^9/\text{L}$ (Sl. 4). Reaktivno trombocitozo smo ob napotitvi zabeležili pri 20/35 bolnikov (57 %). Po učinkovitem zdravljenju je bila le-ta prisotna le še pri 4/31 bolnikov (13 %) (Sl. 5). V povprečju se je vrednost trombocitov pri bolnikih znižala za $71,6 \times 10^9/\text{L}$.



Sl. 5. Povprečno število trombocitov pred zdravljenjem in po njem ter delež bolnikov s trombocitozo pred zdravljenjem in po njem.

Tr – povprečno število trombocitov pred zdravljenjem ($347,9 \times 10^9/L$; $\sigma = \pm 89,2$), Tr2 – povprečno število trombocitov po zdravljenju ($276,3 \times 10^9/L$; $\sigma = \pm 64,5$), tr (1/0) – delež bolnikov s trombocitozo pred zdravljenjem (57 %; z 1 so označeni bolniki s trombocitozo); tr2 (1/0) – delež bolnikov s trombocitozo po zdravljenju (11 %; z 1 so označeni bolniki s trombocitozo).

Figure 5. Mean thrombocyte count and patient percentage with thrombocytosis before and after treatment. Tr – thrombocyte count before treatment ($347.9 \times 10^9/L$; $\sigma = \pm 89.2$) in Tr2 – thrombocyte count after treatment ($276.3 \times 10^9/L$; $\sigma = \pm 64.5$), tr(1/0) – percentage of patients with thrombocytosis before treatment (57 %; 1 denotes patients with thrombocytosis); tr2 (1/0) – percentage of patients with thrombocytosis after treatment (11 %; 1 – denotes patients with thrombocytosis).

Razpravljanje

Anemija zaradi pomanjkanja železa je najpogostejša med vsemi anemijami.³

Nastane kot posledica negativnega ravnovesja železa v telesu. Najprej nastopi pomanjkanje zalog železa. Ko so zaloge železa izčrpane, postane zaradi pomanjkanja železa okrnjena od železa odvisna eritropoeza in sprva je kljub temu vrednost hemoglobina lahko še normalna. Nato se v periferni krvi pojavijo hipohromni mikroci, vrednosti hemoglobina in hematokrita pa se znižajo pod normalne vrednosti. Zasičenost transferina z železom je v tej fazi med 10–15 %, vrednost serumskega feritina pa pod $10 \mu\text{g}/L$. Glede na vzrok nastanka je najpogostejši vzrok za anemijo krvavitev iz prebavil, sečil ali rodil

oziroma povečana izguba železa. Manj pogosto gre za zmanjšano absorpcijo železa iz prebavil zaradi bolezni ali pa za nezadosten vnos železa zaradi »ne-navadnih« načinov prehranjevanja. Skupine s tveganjem so nosečnice, doječe matere, dojenčki in hitro rastoči najstniki, starostniki in vegani. Po epidemioloških študijah je anemija zaradi pomanjkanja železa prisotna pri približno 1–2 % populacije, pogostejša je pri ženskah v rodni dobi (11 %). Ta skupina ima izpraznjene zaloge železa kar v 30 %.⁴

Anemijo vedno zdravimo vzročno. Za transfuzijo krvi se odločimo samo takrat, ko so klinične težave izrazite, npr. ob ponavljajočih se izgubah zavesti ali ortostatizmi, poslabšanju ali nastanku sindroma angine pektoris ali srčnega popuščanja. Zdravimo z železom. Vedno poskusimo sprva s peroralno obliko železa (Retafer®, Haematopan® Ferrum Lek®) v deljenem dnevnem odmerku 150–200 mg. Bolnik mora zdravilo jemati več mesecev zapored, temu pa sledi še večmesečno jemanje železa v odmerku 100 mg/dan, do zapolnitve zalog železa. Če zaradi stranskih učinkov peroralnega železa (slabost, zaprtje, prebavne motnje) to ni mogoče, ali pa kljub rednemu oralnemu vnosu železa ni želenega porasta koncentracije Hb, se odločimo za parenteralno nadomeščanje železa. V zadnjem času je to praviloma intravenski pripravek železa Venofer®. Gre za pripravek železa s saharatom, po katerem praktično ni alergičnih reakcij in ga lahko varno daje tudi izbrani osebni zdravnik. Vrednosti hemoglobina po začetem zdravljenju po treh tednih porastejo za 20 g/L. Pri večini naših bolnikov se je po zdravljenju normaliziral Hb, zato lahko zaključimo, da je bilo zdravljenje učinkovito. Ugotovili smo, da so bile, kljub popravni anemije, vrednosti serumskega feritina pri približno tretjini naših bolnikov sicer nad spodnjo mejo normale, vendar še vedno precej nizke. Pri takih bolnikih je potrebno nadaljevati zdravljenje s pripravki železa do zapolnitve zalog. Te naj bi bile zapolnjene, ko so vrednosti serumskega feritina višje od $20 \mu\text{g}/L$. Pomembno je tudi odkriti vzrok izgube. Pri ženskah v rodni dobi, pri katerih traja menstruacija več kot sedem dni, moramo pomisliti tudi na primarne motnje homeostaze in izključiti Von Willebrandovo bolezen in trombocitno disfunkcijo. Nadaljnja diagnostika je domena ginekologa. Pri vseh teh bolnikih je potrebno šestkrat narediti presejalni test za kri na blatu in jih po potrebi napotiti v gastroenterološko ambulanto za nadaljnjo diagnostiko.

Po podatkih iz literature reaktivno levkopenijo opisujejo pri do 10 % bolnikov z anemijo zaradi pomanjkanja železa. Običajno je blaga in vrednosti niso manjše od $3,0 \times 10^9/L$. Po zdravljenju s pripravki železa in potem, ko anemija izzveni, praviloma izzveni tudi levkopenija. Pri naših bolnikih smo levkopenijo zabeležili samo pri enem bolniku in je po uspešnem nadomeščanju železa izginila. Če je levkopenija prisotna še po učinkovitem zdravljenju (zapolnitvi zalog železa), je potrebno pomisliti tudi na druge vzroke. Pri tem je potrebno izključiti sistemske bolezni veziva, nekatere virusne okužbe kot tudi morebitne sočasne ostale krvne bolezni (npr. mielodisplastični sindrom).

Pogostejša je bila pri naših bolnikih reaktivna trombocitoza. Ta pogosto spremlja anemijo zaradi pomanjkanja železa. Mehanizem nastanka trombocitoze ni poznan. Nekateri menijo, da ni povezan s številnimi citokini, ki vplivajo na trombopoezo.⁶ Značilno za reaktivno trombocitozo, ki spremlja pomanjkanje železa, je, da izzveni potem, ko odpravimo pomanjkanje železa. Če trombocitoza vztraja, moramo izključiti kronična vnetja (tuberkuloza) in sistemske bolezni veziva. Seveda ne smemo pozabiti trombocitoz, ki so posledica klonskih rakavih bolezni. Tu mislimo na esencialno trombocitemijo, pravo policitemijo, kronično mieloično levkemijo, idiopatsko mielofibrozo in mešano obliko mieloproliferativnega/mielodisplastičnega sindroma. V primeru slednjih svetujemo določiti aktivnost Janusove kinaze (JAK2) v periferni krvi. Izvid je potrebno jemati z zadržkom, saj je le-ta kljub krvni bolezni v polovici primerov lahko negativen. Prav pa je, da ob upravičenem sumu na primarno krvno bolezen, opravimo tudi citološki in histološki pregled kostnega mozga ter ustrezne citogenetične preiskave. Takšne bolnike kasneje spremljamo v hematološki ambulanti.

Zaključimo lahko, da reaktivna trombocitoza pogosto spremlja anemijo zaradi pomanjkanja železa, redkeje pa se pojavi reaktivna levkopenija. Če je zdravljenje anemije s pripravki železa učinkovito, praviloma izgineta. Nadaljnje vodenje bolnikov (kot v večini primerov tudi sama napotitev) pri hematologu ni potrebno, pač pa je pravo mesto ambulanta izbranega družinskega zdravnika.

Literatura

1. Buss DH, Cashel AW, O'Connor ML, Richards F, 2nd, Case LD. Occurrence, etiology and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am J Med* 1994; 96: 247-53.
2. Fairbanks VF. Iron deficiency anemia. In: Mazza JJ. *Manual of clinical hematology*. 2nd ed. Boston: Little Brown; 1995. p. 26.
3. Turgeon MJ. *Clinical hematology: theory and procedures*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p 132-6.
4. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277: 973.
5. Adamson JW. Iron deficiency and other proliferative anemias. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, eds. *Harrison's Principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 586-91.
6. Akan H, Guven N, Aydogdu I, Arat M, Beksac M, Dalva K. Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol* 2000; 103: 152-6.

Prispelo 2008-02-29, sprejeto 2008-03-03