

АНЕМИИ ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ

Марија Димитровска-Иванова, MD

Оддел за Педијатрија

Клиничка болница Штип

Факултет за медицински науки

Универзитет “Гоце Делчев” Штип

Дефиниција и фреквенција на појава

- Анемија е состојба каде што циркулирачката маса на крв не ги задоволува потребите на ткивата од кислород, т.е. концентрацијата на хемоглобинот во крвта е пониска од нормалната, а при тоа бројот на Ер може да биде нормален, помал па и поголем.
- Долната граница на хемоглобинот е индивидуална и зависи од полот и возраста (возрасен Hgb < 130 g/l, новородено < 150 g/l, до 6 месеци Hgb < 95 g/l, од 6 месеци до 6 години Hgb < 110 g/l, од 7-14 години Hgb < 120 g/l).
- Анемиите се почести во детската возраст поради зголемените потреби поврзани со обновата на ткивата и системите и процесот на растење и развиток (кај деца под 5 години и во пубертет).

Класификација на анемиите

- Морфолошка класификација
- Етиопатогенетска класификација

Морфолошка класификација

- **Микроцитни – хипохромни анемии**
($MCV < 80 \text{ fl}$; $MCH < 27 \text{ pg}$)
 - феродефицитни анемии
 - таласемични синдроми
 - сидеробластни анемии
 - анемии кај хронични заболувања
 - хронично труење со олово

Морфолошка класификација

- **Нормоцитни-нормохромни анемии**
($MCV=80-95fl$; $MCH>26pg$)
 - *постхеморагични анемии* (акутна крвозагуба)
 - *конгенитални хемолитички анемии*
ензимски дефицити, мембранопатии,
пореметувања на хемоглобин
 - *аквирирани хемолитички анемии*
микроангиопатски, имуни
 - *хронични бубрежни заболувања*

Морфолошка класификација

□ Макроцитни анемии

(MCV > 95 fl)

- *Мегалобластни*

дефицит на витамин Б12, фолна киселина

- *Немегалобластни*

апластична анемија, Diamond-Blackfan анемија, хипотиреоза, хроничен хепатит, инфилтрација на коскена срцевина, MD syndrom.

Етиопатогенетска класификација

- **Постхеморагична анемија** (акутна, хронична)
- **Дефицит на градежни супстанции за еритроцитите**
 - Дефицит на Fe* (> губење, > потреби, < внесување)
 - Дефицит на Vit.Б12* (дефицит на внатрешен гастричен фактор, дефектна апсорпција во илеумот, < внесување)
 - Дефицит на фолна киселина* (< внесување, намалена апсорпција,> потреби)
 - Дефицит на пиридоксин Vit Б6*
 - Дефицит на Vit. Ц*
 - Дефицит на аминокиселини*

Етиопатогенетска класификација

□ Хемолитички анемии

Корпускуларни (вродени)

- Пореметувања во Ер мембрана
- Хемоглобинопатии
- Thalasemii
- Ензимски дефицити во Ер (G6PD дефицит, РК дефицит)
- PNH (придобиена)

Екстракорпускуларни

- Имуни
- Неимуни

Етиопатогенетска класификација

□ Хипорегенеративни анемии

апластични анемии (хередитарни, стекнати, идиопатски)

Инфилтрација на КС со малигни клетки

Анемија поради нарушена еритропоеза

- инфекции, ревматски заболувања, колагенози, ендокрини заболувања

Сидеробластни анемии (вродени и стекнати)

Физиологија и метаболизам на железо

- Возрасен човек има 3-4 г железо во организмот. Ова железо секогаш е врзано за некој протеин.
 - **функционално железо** е врзано за хемоглобинот, миоглобинот и ткивните ензими;
 - **транспортно железо** е врзано за протеинот трансферин која се наоѓа во крвта (во нормални услови заситеноста а само 1/3);
 - **резервно железо (хемосидерин, феритин)** лоцирано во КС, а помалку во слезенката и црниот дроб.

Оптималната дневна исхрана содржи од 10-20 мг Fe од кој дневно се користи само 1 мг.

Физиологија и метаболизам на железо

- Терминско новороденче со нормална телесна маса има просечно околу 75мг/кг ТТ железо. Преттерминското новороденче и она со помала родилна тежина има помала количина железо.
- Содржината на железо во мајчиното и кравјото млеко изнесува од 0,5-1 mg/l, но ресорпцијата на железо е поголема (50%) од мајчиното млеко отколку од кравјото млеко (10 %).
- Подобро се апсорбира хем железото од храна од животинско потекло отколку не-хем железото од растителната храна. Апсорпцијта ја зголемуваат HCl, Vit.C а ја намалуваат фитати, фосфати, окслати, танин, цинк, целулоза.

Анемија поради дефицит на железо

- Најчест облик на нутритивна анемија
- Најчесто кај деца на возраст од 8 месеци до 2 години и во период на брз раст во пубертет и адолесценција
- **Причини**
 - мали резерви со кои се раѓа новороденчето
 - недоволен внес со храната (исхрана со крвјо млеко, житарици)
 - намалена цревна апсорпција (целијакија, ресекција на тенко црево)
 - зголемени потреби (забрзан раст во пубертет, инфекции)
 - губиток на крв во ГИТ (доенчиња хранети со крвјо млеко, цревни паразити, Мекелов дивертикулум, улкусна болест, езофагеални варикси, поремет. на коагулацијата, неуредни менструации.

Клиничка слика

- Намален апетит
- Зголемена желба да јадат земја (пика)
- Бледило (Hgb < 80 g/l)
- Општа слабост, децата лесно се заморуваат, намалена физичка активност
- Срце – тахикардија при физички напор
- Мозок – апатија, поспаност, раздразливост, намалена концентрација и меморија
- Намалена отпорност кон инфекции
- Коилонихија, ангуларен стоматит, глосит, атрофија на слузницата на желудникот и тенкото црево
- намалена ТТ, децата се често потхранети
- хепатомеглија, спленомегалија, лимфаденопатија

Лабораториски испитувања

- Концентрација на Hgb – најчесто е намалена
 - од 6 месец до 6 години < 110g/l
 - од 6 -14 години < 120g/l

Овој тест не е доволно специфичен бидејќи Hgb може да биде намален и кај дефицит на фолна киселина, вит. Б12, хронични инфекции. Ниту е доволно сензитивен бидејќи не може да докаже дефицит на железо пред да бидат исцрпени неговите резерви.

- HCT < 38%, MCV < 80 fl, MCH < 27pg, MCHC < 325g/l
- RDW (ширина на Ер дистрибуција) > 14,5 %
- Серумско железо <10 $\mu\text{mol/l}$
- Вредностите на трансферин се зголемени над нормалната граница (200-360 mg/dl) а неговата сатурација е под 10 %
- TIBC се зголемува кај намалени резерви на железо. Нормални вредности се од 50-90 $\mu\text{mol/l}$.
- Зголемени се вредностите на протопорфирин IX (<80mcg/dl)
- Намалени се вредностите на феритин (< 10mcg/l)

Лабораториски испитувања

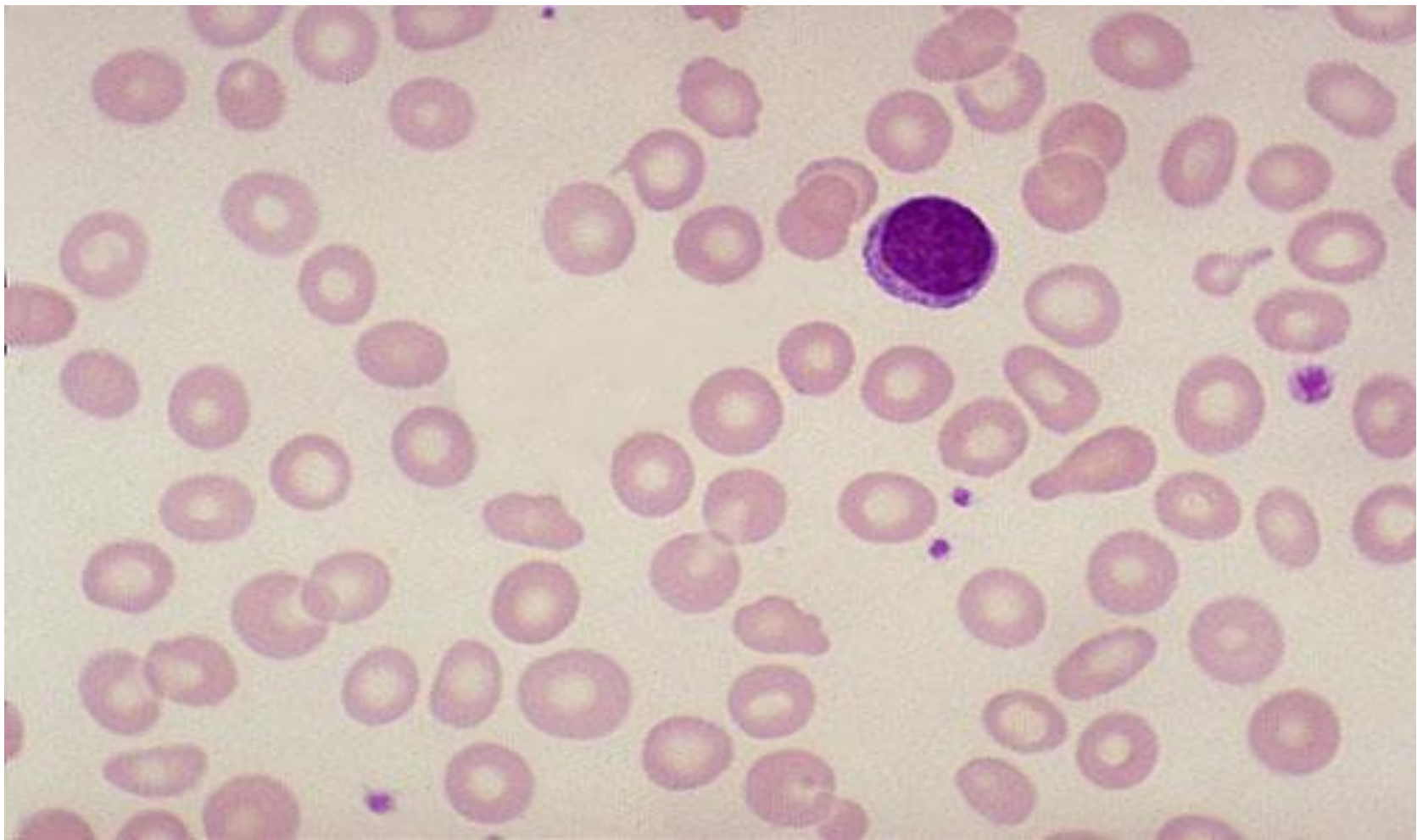
- Директна проценка - одредување на резервите на железо во аспират од коскена срцевина или биоптичен материјал кои се бојат со берлинско сино – резервите се гледаат како насобирања со зелено-сини гранулации.
- Тест на апсорпција на р.а железо од ГИТ. Резултатите кај Fe дефицитна анемија се значително повиоки од нормалните.
- Тераписки тест (индиректен тест) - ако се постигне пораст на Hgb од најмалку 10mg/l за 3 недели може да се заклучи дека постои фери дефицитна анемија.

Лабораториски испитувања

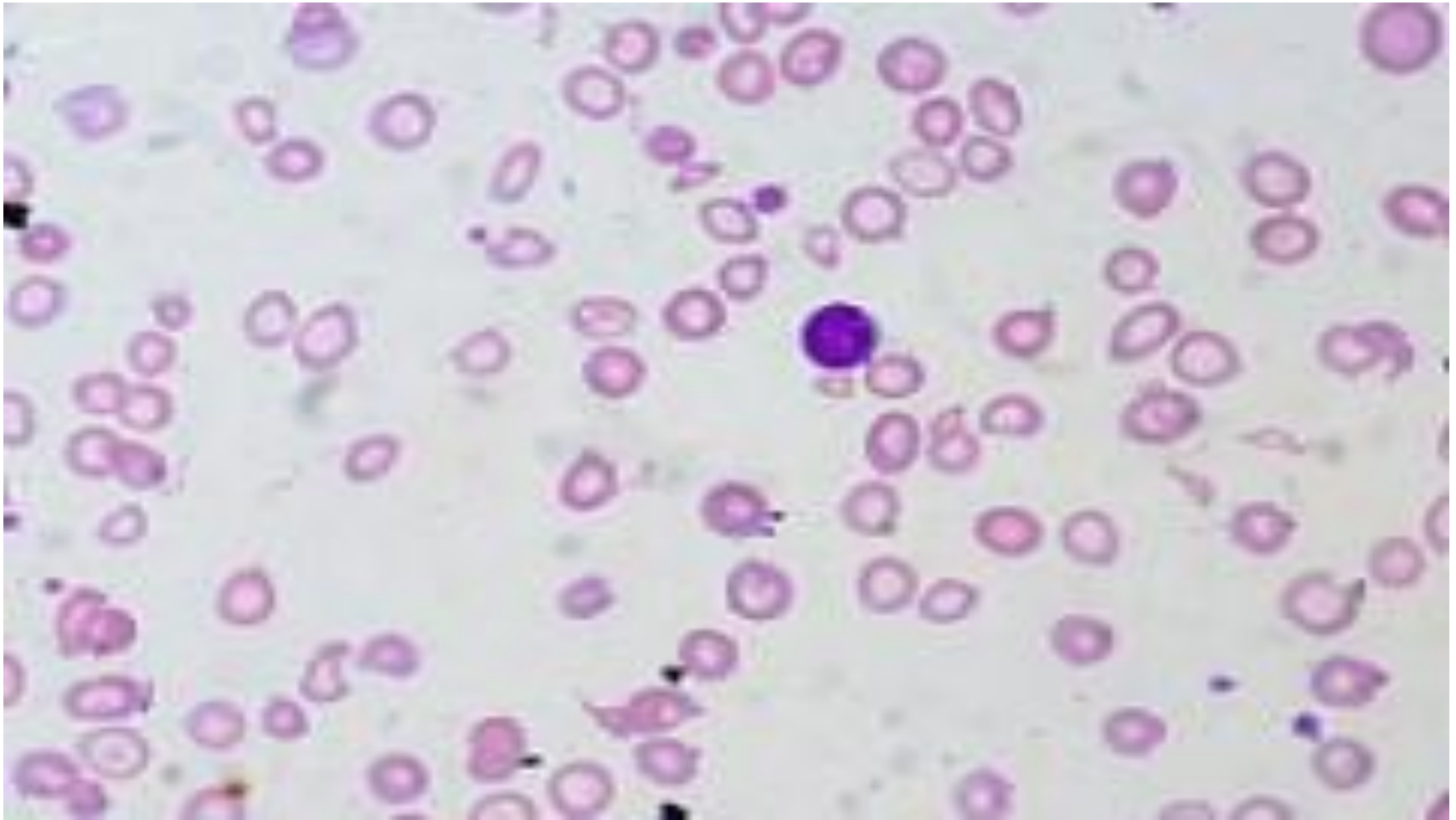
□ Периферна размаска

- анизоцитоза, микроцитоза, хипохромија, анулоцитоза
- Диморфна слика (микро и макроцитоза како и хипо и хиперхромни Ер) може да се сретне при истовремен дефицит на Вит. Б12 или фолна киселина или при претходна терапија со фери препарати или трансфузии на крв.

Периферна размаска кај феродефицитна анемија



Феродефицитна анемија
централното бледило е поголемо од $\frac{1}{2}$ од дијаметарот на
еритроцитот



Диференцијална дијагноза на хипохромните анемии

тест	Fe дефицитна анемија	анемии кај хрон. заболувања	Thalassemia (alpha или beta)
Hgb	↓	↓	↓
MCV	↓	лесно редуциран	многу ниски во
MCH	↓	лесно редуциран	споредба со
MCHC	↓	лесно редуциран	анемијата
Se Fe	↓	↓	нормално
TIBC	↑	↓	нормален
Сер. феритин	↓	нормален	нормален
Протопорфирин	↑	↑	нормален
Резервно железо	0	++	++
Fe во еритробласти	0	од 0 до +	++
Hgb A2	↓	нормален	↑

Терапија на Fe дефицитна анемија

- Одстранување на причината и корекција на исхраната.
- Доенчиња кои не се на доење се препорачува адаптирана млечна формула збогатена со железо.
- Во немлечната исхрана се препорачуваат намирници кои содржат не хем железо (спанаќ, блитва, цвекло, легумонози) и хем железо (месо, жолчка, црн дроб).
- Витамин Ц го зголемува искористувањето на не хемското железо кое се наоѓа во зеленчукот.
- Количината на кравјо млеко да се ограничи на 600-750 мл дневно

Терапија на Fe дефицитна анемија

- Fe дефицитната анемија кај доенчињата и малите деца се лечи со давање на елементарно железо 3-6 мг/кг.
- Кај адолесцентите дозата е 100мг/ден
- Лекувањето трае од 2-4 месеци.

Превенција на Fe дефицитна анемија

- Правилна исхрана и додавање на железо во тек на бременоста.
- Ексклузивно доење во првите 4-6 месеци, во спротивно исхрана со адаптирана мл. формула збогатена со железо. Кравјо млеко да не се започнува барем до полни 6 месеци.
- Навремен почеток на немлечна храна, правилен избор на храна од растително и животинско потекло.
- Да се започне со супституција со железо кај прематурните новородени од 2 месец во доза 2 mg/kgТТ.

Мегалобластни анемии

Витамин Б12

- Храна од животинско потекло: месо, млеко, млечни производи.
- Дневни потреби се 2,5mcg/ден
- Резерви во црн дроб: 2-5000 mcg
- Дневен внес со храна: 5-30 mcg (80% се ресорбира)
- Дневен губиток: 2 mcg
- За да се испразнат резервите потребен е период од 3-4 години доколку воопшто не се внесува.
- Главен фактор за негова ресорпција во тенкото црево е Castle-ов фактор кој го создаваат париеталните клетки на желудочната лигавица.
- Неопходен е за синтеза на ДНК. Неговиот дефицит го нарушува метаболизмот на фолатот и индиректно преку него влијае на синтезата на ДНК.

Дефицит на Витамин Б 12

- **Недостаток во исхраната** (вегетаријанци, долготрајно лоша исхрана)
- **Малапсорпција**
 - Гастрични причини: јувенилна пернициозна анемија, тотална/парцијална гастректомија, конгенитално отсуство или функционален недостиг на внатрешен фактор
 - Заболувања на илеумот: целијакија, Chron-ова болест(ileitis terminalis), ресекција на терминален илеум, селективна малапсорпција на кобаламин (Imesland-ов синдром)
- **Зголемена потрошувачка на кобаламин**
 - паразити, бактериска инвазија на терминален илеум
- **Медикаментозно условен дефицит**
 - Colchicin, Neomycin, антиепилептици
- **Transcobalamin II дефицит**

Мегалобластни анемии

Фолна киселина

- Улога во синтеза на ДНК
- Ја има во лиснат зеленчук, овошје, млеко и млечни производи (хумано и кравјо млеко има 50mcg/l), месо, црн дроб.
- Дневни потреби: 50mcg кои се големуваат во тек на бременост.
- Дневен внес преку храна: 400 mcg
- Резерви на фолна киселина: 6-20 mg
- Ресорпција во дуоденум и јејунум.

Дефицит на фолна киселина

- **Недоволен внес со храна**
 - исхрана со козјо млеко (6mcg/l)
 - **Пореметување на апсорпцијата**
 - хронична дијареа поради болест на тенко црево (целијакија, ЦФ, Крон)
 - лекови: sulfasalazin, metotrexat, орални контрацептивни средства
 - **Зголемени потреби**
 - во првата година на животот и адолесценција
 - бременост и лактација
- Дефицит на фолати во бременоста може да биде причина за spina bifida и лицеви аномалии: расцепено непце, зајачка усна, абортус или предвремено раѓање.

Клиничка слика на меглобластни анемии

- Општи симптоми: салбост, малаксаност, брзо заморување при напор, апатија, намален апетит.
- Невролошки симптоми: психички замор, немоќ за концентрација, несоница, раздразливост. Периферна невропатија со појава на парестезии пред се на долните екстремитети и несигурен од.
- ГИТ: Hunter-ов глосит (болен црвен јазик со атрофични папили и улцерации), диспепсија, субиктерус и умерена хепато-спленомегалија.
- Кожата е бледо-жолта со боја на слама
- Потешок облик на анемија е придружен и со леукопенија и тромбоцитопенија што води до појава на инфекции па и петехијални крварења и модринки.

Лабораториски испитувања кај мегалобластни анемии

- Hgb ↓
- MCV > 100 fl
- Ретикулоцити < 1%
- Периферна размаска: макроцити (> 15μ), можно е присуство на поикилоцитоза, анизоцитоза, базофилно пунктирани Ер, па дури и еритробласти.
- Гранулоцитите се со хиперсегментирани јадра 6,7,8
- Големи тромбоцити со дијаметар до 8 μ

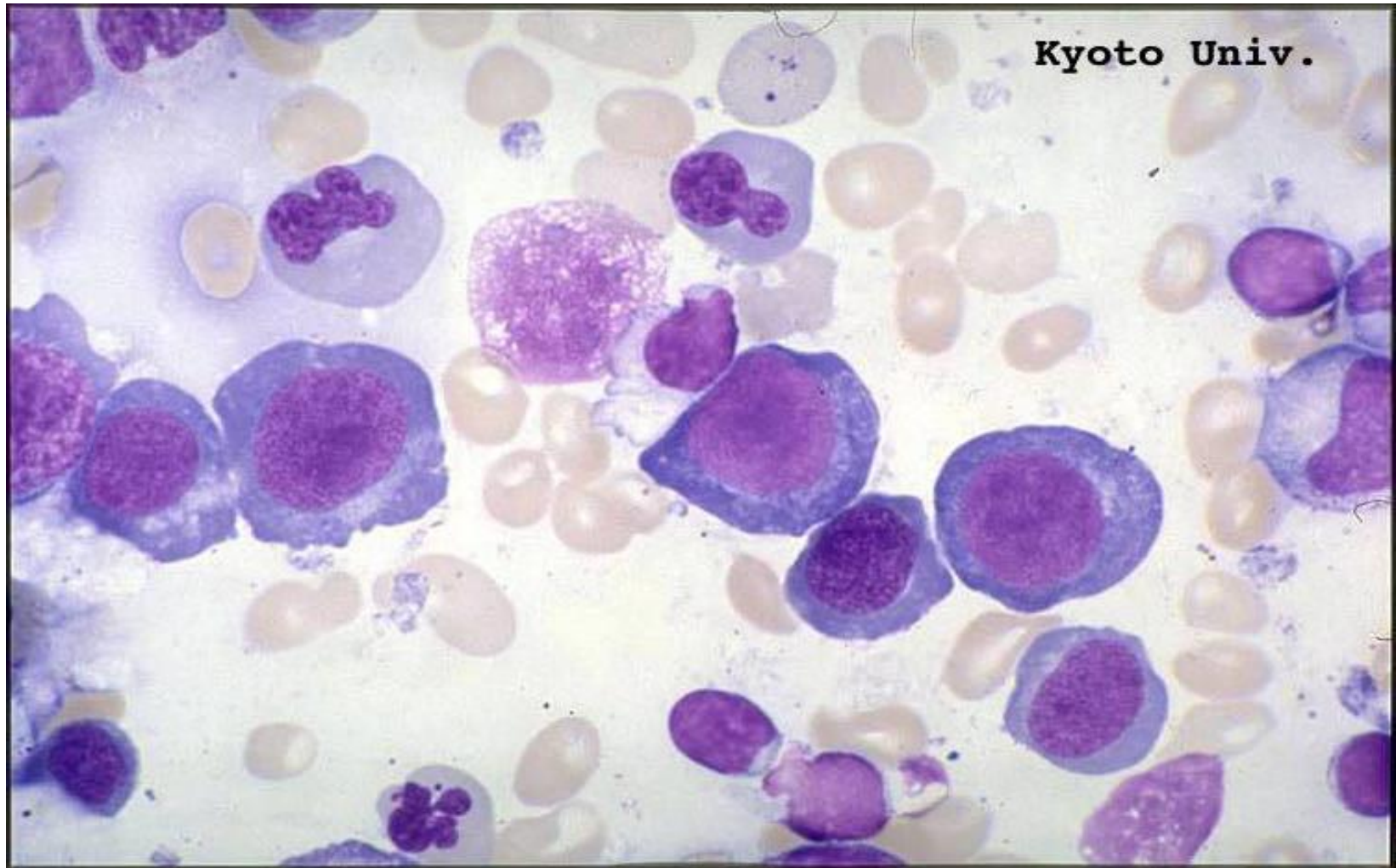
Периферна разамаска кај мегалобластна анемија



Коскена срцевина

- акумулација на големи незрели еритробласти со оскудна сина цитоплазма и големо незрело јадро со растресит хроматин.
- големи миелоцити и метамиелоцити со хипергранулирана цитоплазма и мегакариоцити со хиперлобирани јадра
- неефикасна еритропоеза – хиперцелуларност со дегенеративни форми на еритробласти, ниски ретикулоцити во периферијата – знак дека многу од еритробластите умираат во КС. Кај тешки форми на МА 90% од еритробластите умираат пред да созреат и влезат во периферната крв (нормално е од 10-15%).

Коскена срцевина кај мегалобластна анемија



Дијагноза на мегалобластни анемии

- Зголемената интрамедуларна лиза е причина за пораст на Indir.Bill и LDH.
- Ser Fe ↑
- Феритин ↑
- Диференцијална дијагноза меѓу дефицит на Вит. Б12 и фолна киселина е одредување на нивните вредности во серумот и со терапевски тест.
- Vitamin B12 = 200-1000 ng/l (< 100 ng/l дефицит на Vit.B12)
- Фолна киселина = 6-20ng/ml (< 4ng/ml дефицит)

Дијагноза на мегалобластни анемии

- Во диференцијална дијагноза на дефицит на Вит.Б12 се користи Schilling-ов тест.
- Се мери присуството на радиоактивен Вит. Б12 во урината. Вредности $> 10\%$ е знак дека ресорпцијата е нормална. Од $5-10\%$ сомнителна и $< 5\%$ намалена апсорпција на Вит. Б12.
- Кај пернициозна анемија се испитува гастричната секреција по стимулација со хистамин или пентагастрин. $\text{Ph} = 7$ (ахлоридија) а $\text{ВФ} = 0$
- Гастрична биопсија – атрофија на желудочна лигавица
- Тест за одредување на антитела на ВФ.

Терапија на мегалобластна анемија

- Дефицит на фолати се третира со перорално давање на 5 мг дневно фолна киселина во тек на 3-4 месеци. Корекција на исхраната, лекување на основното заболување кое ја пореметува апсорпцијата.
- Дефицит на Вит. Б12 се корегира со парентерално и.м. давање на цијанокобаламин 1000 μg секој месец се додека не се постигне клиничка нормализација. Тогаш дозата се намалува и се дава секој трет или четврти месец. Корекција на исхраната.
- По 36 часа од започнување на терапијата мегалобластното созревање во КС скоро исчезнува, се зголемува бројот на ретикулоцитите и пораст на Hgb за еден месец. За неколку дена се подобрува психичката состојба, апетитот, исчезнуваат болките во јазикот. Невролошките нарушувања реагираат малку побавно.

Апластична анемија

Се карактеризира со панцитопенија, хипопластична празна и масна коскена срцевина, без пролиферација на фиброзно ткиво или малигни клетки, ниту пак постои дефицит во некој градежен елемент.

Конгенитални	Стектати
Fanconi-ева анемија	Примарни – идиопатски – дефект во матичната клетка???
Чиста Ер аплазија	Секундарни:
Diamond-Blackfan анемија	А. Цитотоксични, цитостатски лекови, ирадијација, Ра изотопи, бензени
	Б. Медикаментозно условени: соли на злато, пенициламин, антихистаминици, сулфонамиди, аспирин, хлорамфеникол, тетрациклини, пеницилин
	Имунолошки условени, гравидитет
	Инфективни причини: акутен хепатит, EBV, HIV
	Асоцијација со PNH

Клиничка слика

- Почетните симптоми се неспецифични: слабост, малаксаност, брз замор при активност.
- Интеркурентни инфекции или посериозна бактериска инфекција поради гранулоцитопенија причина за барање на лекарска помош.
- Петехии и ехимози или посериозни крварења поради тромбоцитопенија причина за иницијално откривање на АА.
- Кожа и лигавици со бледило, улцерации во устата, околу анусот и гениталиите (кај изразена гранулоцитопенија), петехии и ехимози (тромбоцитопенија).
- Органомегалија нема.
- Тежината на заболувањето зависи од степенот и брзината на аплазијата на коскената срцевина.

Критериуми за одредување на тежината на АА

- Грнулоцити $< 0,4 \times 10^9/l$
- Тромбоцити $< 10 \times 10^9/l$
- Ретикулоцити $< 10 \times 10^9/l$
- Коскена срцевина $> 80 \%$ од клетките не се миелоидни

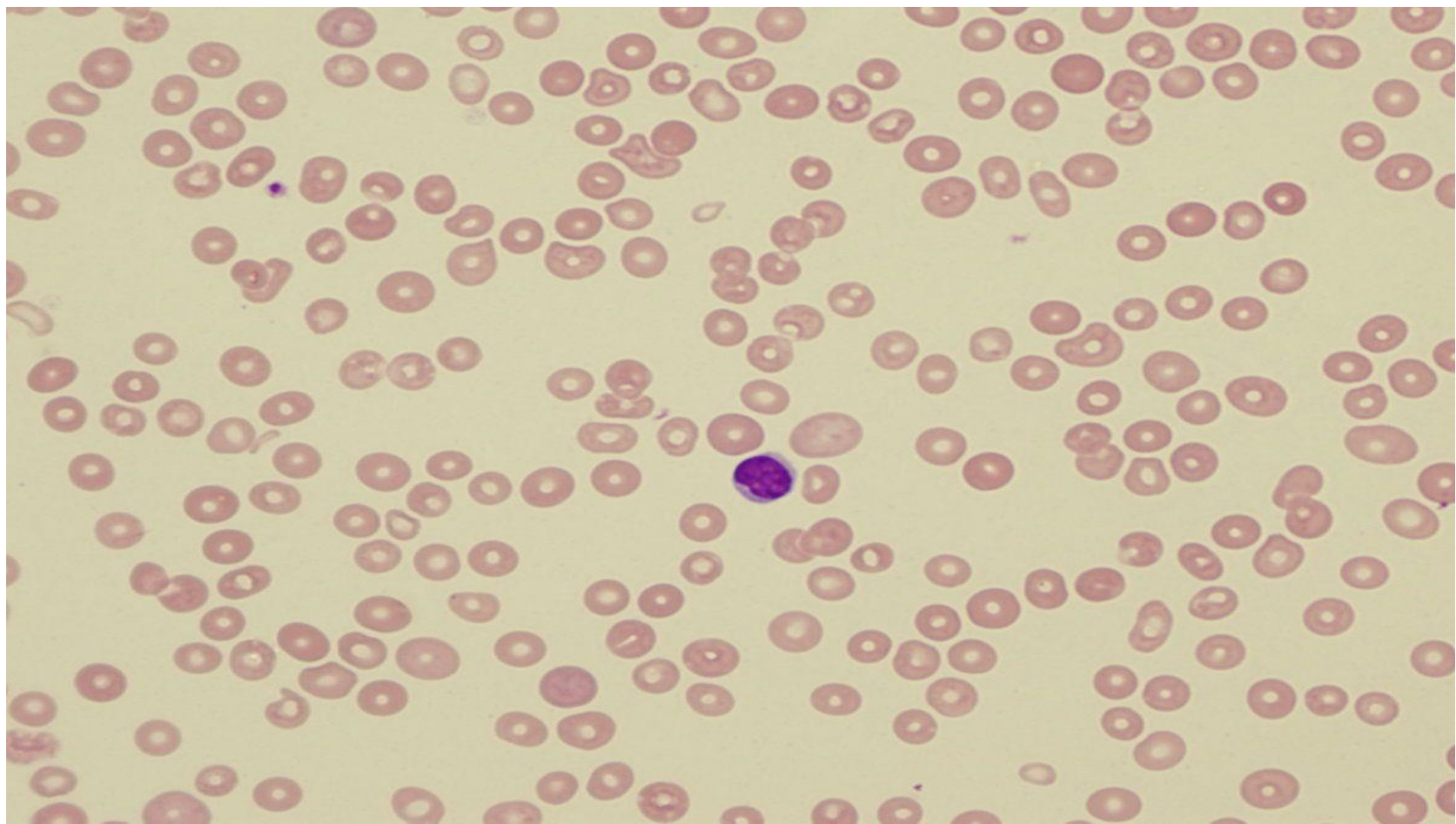
Критериуми за тешка АА се ако во периферната крв има најмалку три од четирите карактеристики.

Овие критериуми се значајни за одредување на соодветен третман. При три пониски параметри од прикажаните нема алтернатива во лекувањето со трансплантација на коскена срцевина

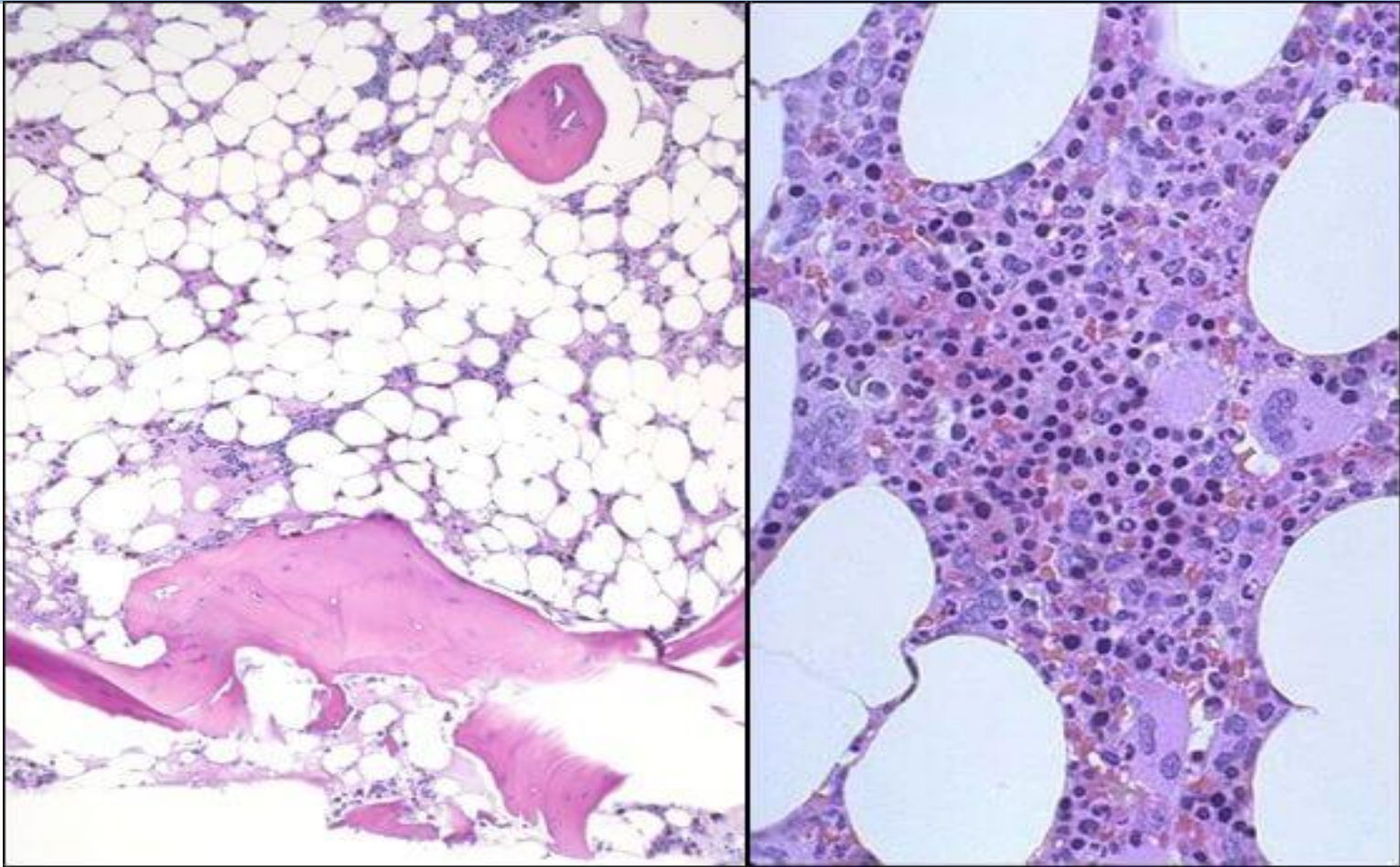
Лабораториски наоди

- Панцитопенија – во периферна крв
- Седиментација > 100 во првиот час
- Ser. Fe – високо, трансферин – нормален со висока сатурација
- Периферна разамска:
 - Eг со нормална форма и големина, низок процент на ретикулоцити скоро нула
 - Гранулоцитите се хипергранулирани и во наламен број
 - Ретки и ситни тромбоцити
- Дијагноза се поставува со пункција на КС која е “сува”, празна
- Биопсија на коскена срцевина од crista iliaca – редукција на активното миелопоетично ткиво кое е заменето со масно.

Периферна размаска кај АА



Коскена срцевина кај АА



Лево: апластична анемија
Десно: нормална коскена срцевина

Конгенитални АА

Fanconi-ева анемија

- Наследување AR
- Заостанување во раст
- Кожа: хиперпигментации, витилиго.
- Кај 2/3 скелетни малформации: хипоплазија на палците на раката, синдактилија, аплазија на радиус, микрозомија, микроцефалија
- Аномалии на бубрези, срце, крипторхизам
- Лабораториски анализи: Панцитопенија меѓу 5 и 10 година
- Кај 1/10 трансформација во акутна леукемија
- Случаи на спонтана ремисија во пубертет
- Третман: трансплатација на коскена срцевина

Конгенитални АА

Diamond-Blackfan анемија

- Наследување AR
- Нема кожни, скелетни или органски промени.
- Анемијата се манифестира во првата година од животот.
- Во КС ретки се еритробластите, нормална гранулоцитопоеза и мегакариоцитно созревање. Ретикулоцитите се изразито намалени.
- Третман: кортикостероиди се до трансплантација на КС.

Терапија на АА

□ Кај секундарна АА:

- Отстранување на факторот кој довел до АА
- Пациентот се одржува со супортивна терапија се до регенерација на КС. Тешките форми на АА се лекуваат со трансплантација на КС.

Супортивна терапија

- Анемија со ниски вредности на Hgb се корегира со трансфузија на филтрирани Ер.
- Број на Gran $< 500\text{cm}^3$ – потребна е изолација. Ризик од интрахоспитални инфекции и ендогени инфекции пред се од ГИТ и респираторен тракт.
- Превенција на инфекции: со строга хигиена на кожата, устата. Редукција па дури и стерилизација на ГИТ со неапсорптивни антибиотици и антифунгални медикаменти. Строга контрола на храната.

Терапија на АА

- Во случај на инфекции третман со антибиотици со широк спектар на дејство се до добивање на позитивна култура и антибиограм.
- Вирусни инфекции се ретки (почесто на кожата)
- Серизона тромбоцитопенија со крварење (ГИТ, ЦНС) се третира со тромбоцитна маса.
- Кај девојчињата во пубертет и адолесценција потребна е превенција од генитални крварења со давање на контрацептивна хормонална терапија.
- **Деривати на андрогени хромони** (oxymetholon) кај поблаги форми на АА и Fanconi анемија во тек на 3-6 месеци до 1 година.
- **Хематопоеетски колоностимулирачки фактори**
GM-CSF, IL-3, Еритропоетин

Терапија на АА

□ Имуносупресивна терапија

Антилимфоцитен и антитимоцитен глобулин (супресивно дејство на Т супресорните клетки и матичните клетки)

Несакани ефекти: > температура, треска, уртикарија, хипотензија, хипертензија. Поради тоа често оваа терапија се комбинира заедно со кортикостероиди.

□ Трансплантација на КС