

NIEDOKRWIŚCI Z ZABURZEŃ WYTWARZANIA

Katarzyna Albrecht/Edyta Ulińska
Katedra i Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii WUM

PRZYPOMNIENIE

- Po urodzeniu szpik jest podstawowym narządem wytwarzającym krew.
- Aktywny czerwony szpik wypełnia kości długie do 5 r.ż., potem zastępowany jest szpikiem tłuszczowym.
- Ok 19 r.ż. czynny szpik znajduje się w kregach, żebrach, mostku, kościach czaszki, miednicy, przynasadach bliższych kości ramiennych i udowych.
- U dorosłych możliwość przeistoczenia się szpiku tłuszczowego w aktywny, czerwony (okresy dużego zapotrzebowania na krew).
- U niemowląt i dzieci brak „rezerwy przestrzeni”, uruchamianie ognisk hematopoezy pozaszpikowej (wątroba, śledziona) w przypadku zwiększonego zapotrzebowania na krew.

PRZYPOMNIENIE

- Objętość krwi krążącej u donoszonego noworodka ok 85ml/kg mc.
- 2 m.ż. ilość krwi krążącej wynosi 73-77 ml/kg mc (jak u dorosłych).
- Erytrocyty zawierające HgbF żyją 45-80 dni, bez HgbF ok 120 dni.
- Erytrocyty wcześniaków żyją ok 10-20 dni.
- Stężenie Hgb u wcześniaków po urodzeniu 14-18 g/dl.
- Stężenie Hgb u noworodka donoszonego 14-22 g/dl.
- Dolna granica normy stężenia Hgb u donoszonego noworodka 13 g/dl.

ODRĘBNOŚĆ HEMATOPOEZY U WCZEŚNIAKÓW

- Występowanie tzw. niedokrwistości fizjologicznej.
 - Początek 5-7 dzień życia, trwa do 5-8 tygodnia życia.
 - Największe nasilenie 7 tydzień życia.
- Przyczyny**
- Niedobór erytropoetyny
 - Skrócenie czasu przeżycia krwinek czerwonych
 - Szybki przyrost masy ciała
 - Niedobór witaminy E

FIZJOLOGICZNA NIEDOKRWIŚCI PIERWSZEGO KWARTAŁU ŻYCIA U DONOSZONYCH

- Od 2 tygodnia życia systematyczny spadek stężenia hemoglobiny.
- Najniższe wartości 2-3 miesiąc życia (9,4 g/dl u donoszonych, 8 g/dl u wcześniaków)

Przyczyny

- Niedobór erytropoetyny
- Skrócenie czasu przeżycia erytrocytów
- Wzmoczona hemoliza

Od 3 m.ż. wzrost wytwarzania krwinek czerwonych bez zwiększenia stężenia hemoglobiny- wyczerpanie rezerw żelaza (5-6 m.ż- 2 r.ż)

NIEDOKRWIŚCI

- Stan chorobowy, który cechuje zmniejszenie stężenia hemoglobiny lub/i krwinek czerwonych w porównaniu z normami przyjętymi dla określonego wieku rozwojowego.
- Zaburzenia ogólnoustrojowe związane z niedokrwistością polegają na upośledzeniu zdolności przenoszenia tlenu przez krwinki czerwone i zmniejszeniu ilości tlenu w tkankach.
- Najczęstsze schorzenie krwi i układu krwiotwórczego u dzieci
- Objawy zależą od stopnia niedokrwistości, szybkości jej narastania, chorób towarzyszących oraz możliwości adaptacyjnych ustroju.

NIEDOKRWISTOŚĆ OBJAWY

- Bładość skóry
- Upośledzone łaknienie, przyjmowanie dużej ilości płynów
- Tachykardia
- Łatwe męczenie się, bóle i zawroty głowy
- Uczucie senności
- Upośledzona koncentracja

NIEDOKRWISTOŚĆ PODZIAŁ

1. **Niedokrwistości spowodowane utratą krwi:**
 - Ostra utrata krwi
 - Przewlekła utrata krwi
2. **Niedokrwistości spowodowane zaburzeniami wytwarzania erytrocytów i hemoglobiny**
 - Zaburzenia czynności szpiku związane z niedoborem czynników niezbędnych do prawidłowej erytropoezy:
 - Stany niedoboru żelaza
 - Niedobór kwasu foliowego, witaminy B12
 - Niedobór witamin B2, B6, PP, C, E
 - Niedobór pierwiastków śladowych (Cu, Mg, Kobałt)
 - Niedobór białek i aminokwasów

NIEDOKRWISTOŚCI PODZIAŁ

- Niedokrwistości hipo i aplastyczne wrodzone i nabyte
 - Wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna Blackfana i Diamonda
 - Niedokrwistości aplastyczne wrodzone
 - Niedokrwistości aplastyczne nabyte:
 - Uwarunkowane działaniem czynników fizycznych i chemicznych
 - Spowodowane wyparciem prawidłowej erytropoezy
 - Niedokrwistość hipo i aplastyczna wywołana czynnikami zakaźnymi
 - Niedokrwistość hipo i aplastyczna uwarunkowana zaburzeniami endokrynologicznymi
 - Zespoły mielodysplastyczne
 - Stany niewydolności szpiku związane z hipersplenizmem

NIEDOKRWISTOŚCI PODZIAŁ

3. **Niedokrwistości związane ze zwiększonym rozpadem krwinek czerwonych (hemolityczne)**
 - Zespoły hemolityczne wrodzone
 - sferocytoza, owalocytoza, akantocytoza, stomatocytoza, niedokrwistości dyserytropoetyczne
 - Enzymopatie
 - Talasemia
 - Nieprawidłowe hemoglobiny
 - Zespoły hemolityczne nabyte
 - na podłożu odpornościowym
 - Wywołane czynnikami zakaźnymi, pasożytniczymi, fizycznymi i chemicznymi
 - Hemoglobinemia i hemoglobinuria
 - Niedokrwistości hemolityczne objawowe, wtórne w kolagenozach, niewydolności nerek, chorobach rozrostowych

ROZPOZNANIE

1. Podstawą jest **dobrze zebrany wywiad** (kwalifikacja do jednej z trzech grup).
2. Przy podejrzeniu niedokrwistości spowodowanych zaburzeniem wytwarzania pytamy o :
 - Żywnienie dziecka
 - Przyrost masy ciała i wzrostu
 - Tempo rozwoju psychoruchowego
 - Przebyte choroby (zaburzenia wchłaniania, choroby pasożytnicze)
 - Wywiad okolicy porodowy
 - Przebyte lub współistniejące choroby
 - Zażywane leki
 - Kontakt z czynnikami fizycznymi (promieniowanie) i chemicznymi (farby, lakiery)

ROZPOZNANIE

3. **Badania dodatkowe podstawowe**
 - Morfologia krwi obwodowej z rozmazem
 - Liczba retikulocytów (duża liczba- hemoliza, mała liczba- zaburzenia wytwarzania)
4. **Badania dodatkowe uzupełniające**
 - Stężenie żelaza w surowicy (norma 80-120 ug/dl)
 - Całkowita zdolność wiązania żelaza TIBC (norma 240-400 ug/dl)
 - Ferrytyna we krwi (norma 6m.ż-15 lat 7-140 ng/ml)
 - Bilirubina całkowita (norma 0,3-1,0 mg/dl) i jej frakcje
 - Odczyn Coombsa (bezpośredni i pośredni)
 - Enzymy krwinek czerwonych
 - Stężenie witaminy B12 (norma 125-1100 pmol/ml)
 - Stężenie kwasu foliowego (norma 38 nmol/l)
 - Mielogram (w zaburzeniach erytropoezy lub niedokrwistości hemolitycznej)

NIEDOKRWISTOŚĆ Z NIEDOBORU ŻELAZA

- Najczęściej spotykana w grupie zaburzeń wytwarzania krwinek czerwonych.
- Może wystąpić w każdym wieku, ale głównie obserwowana jest w okresach intensywnego wzrostu czyli w dwóch pierwszych latach życia i okresie pokwitania.
- Niewielki niedobór żelaza zwykle bezobjawowy.
- Przy większym niedoborze żelaza obserwujemy: osłabienie, apatię, senność, rozdrażnienie, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, bóle głowy.

NIEDOKRWISTOŚĆ Z NIEDOBORU ŻELAZA

Objawy:

- Bładość skóry i błon śluzowych jamy ustnej i spojówek
- Szmer skurczowy nad sercem
- Zmiany troficzne nabłonków
- Kruchość i łamliwość paznokci
- Nadżerki w kąciakach ust
- Przerzedzenie i łamliwość włosów
- Szorstka skóra
- Zahamowanie przyrostu masy ciała i wzrostu
- Większa skłonność do nawracających zakażeń

NIEDOKRWISTOŚĆ Z NIEDOBORU ŻELAZA

Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie zmniejszenia:

- Stężenia hemoglobiny poniżej 9 g/dl
- Hematokrytu poniżej 0,30/l
- Wskaźnika barwnego poniżej 0,9
- Stężenia żelaza w surowicy poniżej 17 umol/l
- Stężenia ferrytyny poniżej 12 ng/ml
- Średniego stężenia hemoglobiny w krwince MCHC
- Średniej objętości krwinki czerwonej MCV

Oraz zwiększenie:

- Całkowitej zdolności wiązania żelaza TIBC
- Wchłaniania z przewodu pokarmowego

NIEDOKRWISTOŚĆ Z NIEDOBORU ŻELAZA

Leczenie

- Podawanie preparatów żelaza doustnie, domięśniowo, dożylnie
- 4-6 mg/kg mc/24 godziny w 3 dawkach podzielonych
- Dawka dobową dla niemowląt 50 mg, dzieci starsze 200 mg
- Kuracja wspomagana podażą witaminy C oraz B6 i dietą
- Ograniczenie spożycia mąki, kasz, mleka (upośledzenie wchłaniania żelaza)
- Wzrost retikulocytozy między 1 a 2 tygodniem leczenia do 20%
- Wzrost stężenia Hgb o 1,0-2,0 g/dl w ciągu 10 dni
- Brak wzrostu stężenia Hgb po 2-3 tygodniach leczenia- sprawdź poprawność rozpoznania
- Kontynuacja podaży żelaza 6-8 tygodni a u wcześniaków do 3 miesięcy

NIEDOKRWISTOŚĆ Z NIEDOBORU ŻELAZA

Zaopatrywanie płodu w żelazo odbywa się głównie w III trymestrze ciąży.

Bezwzględne wskazania do profilaktyki niedokrwistości za pomocą żelaza:

- Dzieci przedwcześnie urodzone
- Dzieci z ciąż mnogich
- Dzieci ze zmniejszonym stężeniem Hgb w okresie noworodkowym
- Dzieci narażone na straty krwi w okresie płodowym
- Dzieci matek z niedokrwistością w ciąży

Żelazo w dawce 1-2 mg/kg mc/dobę od 3 miesiąca życia do końca 1 r.ż.

NIEDOKRWISTOŚĆ Z NIEDOBORU ŻELAZA

Względne wskazania do profilaktycznego podawania żelaza:

- Dzieci z nawracającymi zakażeniami układu pokarmowego i oddechowego
- Dzieci w okresie szybkiego wzrostu (dziewczęta w okresie pokwitania)
- Dzieci z upośledzonym łaknieniem
- Dzieci ze skłonnością do krwawień

NIEDOKRWIŚCI MEGALOBLASTYCZNE

Spowodowane niedoborem witaminy B12 lub kwasu foliowego.

Objawy:

- Bładożółte zabarwienie skóry
- Upośledzone łaknienie
- Apatia, drażliwość
- Powiększenie wątroby lub śledziona
- Brak przyrostu masy ciała
- Zahamowanie dojrzewania
- Obrzęki
- Cechy skazy krwotocznej
- Zaburzenia troficzne języka
- Objawy neurologiczne

NIEDOKRWIŚCI MEGALOBLASTYCZNE

Przyczyny:

- Nieprawidłowa dieta
- Zaburzenia wchłaniania jelitowego (celiakia, przewlekłe stany zapalne w przewodzie pokarmowym, niedobór enzymów trawiennych), uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego w przebiegu niedożywienia, mukowiscydoza, choroba Crohna, wrodzone lub nabyte nieprawidłowości w przewodzie pokarmowym, radioterapia
- Niepożądane działanie leków (leki przeciwgrawkowe, cytostatyki, przeciwbakteryjne, przeciwgruźlicze) głównie niedobór kwasu foliowego
- W przebiegu niedokrwistości hemolitycznych
- Wzmoczona utrata kwasu foliowego (dializoterapia, choroby wątroby, WZW, choroby serca, upośledzenie reabsorpcji cewkowej)
- Wrodzone zaburzenia metabolizmu kwasu foliowego

NIEDOKRWIŚCI MEGALOBLASTYCZNE

• Zaburzenia wchłaniania witaminy B12

- **Wrodzony izolowany brak IF** (dziecięca postać choroby Addisona i Biermera, dziedziczenie AR)

- prawidłowa czynność wydzielnicza żołądka, brak przeciwciał przeciw IF

- **Brak IF** (młodzieńcza postać choroby Addisona i Biermera)

- zanik błony śluzowej żołądka, achlorhydria, zaburzenia endokrynologiczne, przeciwciała przeciw IF

- **Rodzinne selektywne zaburzenia wchłaniania witaminy B12** (choroba Imerslund, Naimana i Grasbecka)

- prawidłowy IF i błona śluzowa przewodu pokarmowego, białkomocz, AR

• **Niedobory tkankowe Witaminy B12 (wrodzony brak transkobalaminy II)**

NIEDOKRWIŚCI MEGALOBLASTYCZNE

Rozpoznanie

W badaniach laboratoryjnych:

- Makrocytoza (wysokie MCV i MCH)
- Różnego stopnia niedokrwistość
- Zmniejszenie liczby retikulocytów
- Zmniejszenie liczby leukocytów, granulocytów i płytek krwi (ciężkie niedobory)
- Zmniejszenie stężenia witaminy B12 i kwasu foliowego
- Odczyn megaloblastyczny w szpiku
- Zwiększenie wydalania FIGLU w moczu (niedobór kwasu foliowego)
- Oznaczenie zawartości kwasu metylmalonowego w moczu (zwiększone w niedoborze witaminy B12)
- Test Schillinga, określający wchłanianie jelitowe Witaminy B12

NIEDOKRWIŚCI MEGALOBLASTYCZNE

Leczenie:

- Wprowadzenie odpowiedniej diety
- Suplementacja witaminy B12 i kwasu foliowego

Niedobór witaminy B12

- 100-250 ug 2x w tygodniu przez 2-4 tygodnie pozajelitowo

Niedobór kwasu foliowego

- 30 mg/dobę w pierwszych dniach, następnie 5-15 mg/dobę kilka tygodni doustnie

Profilaktyka niedoboru kwasu foliowego

- Wcześniejsi i dzieci z przewlekłą niedokrwistością hemolityczną

NIEDOKRWIŚCI Z NIEDOBORU WITAMIN B6, B2 I E

Niedobór witaminy B6

Witamina B6 bierze udział w:

- inkorporowaniu hemoglobiny do krwinek czerwonych
- działa jako koenzym w przebiegu dekarboksylacji i transaminacji aminokwasów oraz syntezie prekursora porfiryny

Czysty niedobór witaminy B6 jest bardzo rzadki.

Niedobór u pacjentów otrzymujących leki przeciwgruźlicze.

Niedokrwistość mikrocytarna.

Leczenie pirydoksyną.

NIEDOKRWISTOŚCI Z NIEDOBORU WITAMIN B6 , B2 I E

Niedobór witaminy B2 powoduje:

- Upośledzenie aktywności reduktazy glutationu- wakuolizacja i aplazja prekursorów krwinek czerwonych

Witamina E:

Niedobór witaminy E bardzo rzadki !!!

Witamina E pełni rolę oksydanta, chroni błonę komórkową erytrocytów przed utlenieniem.

Wchłania się z tłuszczami.

Może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej (wcześniaki, niska masa urodzeniowa, 4-6 tygodni życia)

Niedobór witaminy E może wynikać z upośledzonego wchłaniania w pierwszych tygodniach życia, niskiej podaży NNKT

NIEDOKRWISTOŚCI Z NIEDOBORU WITAMIN B6 , B2 I E

Objawy kliniczne:

- Żółtaczka
- Obrzęki

Objawy hematologiczne:

- Zwiększenie liczby płytek
- Makrocytoza, akantocytoza, pyknotocytoza

Leczenie

Podaż Vit E 20 mg

Profilaktyka

Podaż Vit E wcześniakom w pierwszych tygodniach życia (nie razem z żelazem)

NIEDOKRWISTOŚĆ HIPOPLASTYCZNA

Niedokrwistość Blackfana-Diamonda

- Wybiórcze uszkodzenie jednej linii komórkowej.
- Niedokrwistość jako objaw pierwszoplanowy ujawnia się w wieku niemowlęcym lub noworodkowym.
- Niedokrwistość normochromiczna lub makrocytarna, retikulopenia
- Liczba płytek krwi i leukocytów w normie.
- Szpik normocelularny, z wybiórczym brakiem prekursorów krwinek czerwonych.
- Dziedziczenie AD
- W ponad 50% przypadków mutacja w locus genu kodującego białko rybosomalne S19 na chromosomie 19

NIEDOKRWISTOŚĆ HIPOPLASTYCZNA

• Częste współwystępowanie anomalii somatycznych:

- Szerokie rozstawienie gałek ocznych, zez, retinopatia, wytrzeszcz gałek ocznych
- Rozszczep wargi i podniebienia
- Niski wzrost, achondroplazja, wady żeber i kciuka
- Wady serca
- Wady układu moczowego
- **Predyspozycja do nowotworów** (białaczki, MDS, choroba Hodgkina, hepatoma)

NIEDOKRWISTOŚĆ HIPOPLASTYCZNA

Leczenie

- Glikokortykosteroidy (sterydowrażliwość i sterydooporność)
- Początkowo prednizon 2mg/kg/dobę 4 tygodnie, ocena odpowiedzi, gdy pozytywna redukcja dawki do minimalnie możliwej, brak reakcji patrz kolejne punkty
- Transfuzje KKCz, konieczność terapii chelatującej
- Transplantacja szpiku kostnego

NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNE

- Choroba jest spowodowana uszkodzeniem pluripotencjalnej komórki macierzystej szpiku a także komórek podścieliska lub mikrośrodowiska.
- Dochodzi do pancytopenii we krwi obwodowej i zaniku elementów morfotycznych w szpiku.
- Wrodzone-ujawniające się w różnym czasie po urodzeniu.
- Nabyte- głównie u dzieci powyżej 6 lat

NIEDOKRWISTOŚĆ APLASTYCZNA WRODZONA

Niedokrwistość aplastyczna typu Fanconiego

- Najczęstszy wrodzony zespół niewydolności szpiku.
- Rozpoznawana najczęściej między 6-8 rokiem życia.
- Częściej chorują chłopcy niż dziewczynki, 1,3:1.
- Dziedziczenie AR z genem o niepełnej penetracji.
- Pełne objawy kliniczne występują u homozygot.
- Częste wady rozwojowe mogące naprowadzić na wcześniejsze rozpoznanie (niższy wzrost, zmiany skórne- plamy i przebarwienia, całkowity lub częściowy brak kości promieniowej, krótkie palce, hipoplazja kciuka, niedorozwój narządów płciowych, niedorozwój umysłowy, wady wzroku, słuchu, nerek)

NIEDOKRWISTOŚĆ APLASTYCZNA WRODZONA

- Niedokrwistość aplastyczna towarzyszy chorobie u ponad 90% chorych.
- Często poprzedzona jest leukopenią i małopłytkowością.
- Aplazja z biegiem czasu nasila się.
- Zaburzenia chromosomowe (aberracje w postaci pęknięć, złamań, rearanżacji nasilające się pod wpływem czynników klastogennych-mitomycyna C)

NIEDOKRWISTOŚĆ APLASTYCZNA WRODZONA

Rozpoznanie

- Morfologia z rozmazem (makrocyty, poikilocytoza, anizocytoza).
- Zwiększone stężenie EPO.
- Prawidłowy poziom witaminy B12 i kwasu foliowego.
- Zmniejszenie poziomu hormonu wzrostu.
- Badanie cytogenetyczne (5 mutacji FA od A do G)

Leczenie

- Jedyne skuteczne- przeszczep szpiku
- Sterydoterapia, surowica antytymocytarna
- Duża wrażliwość na Cyklofosfamid i napromienianie
- Duża skłonność do rozwoju chorób nowotworowych.

NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNE

Przyczyny nabytej aplazji:

- Ponad 70% idiopatyczna
- Postaci wtórne (w wywiadzie należy zwrócić uwagę na):
 - leczenie cytostatykami
 - Antybiotykami
 - Lekami przeciwpadaczkowymi
 - Kontakt ze środkami chemicznymi, insektycydami, toksynami (benzen, toluen)
 - Kontakt z promieniowaniem jonizującym
 - Przebyte zakażeń WZW A, WZW B, WZW C, HIV, EBV, grypa, świnka

NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNE

Objawy kliniczne nabytej anemii aplastycznej:

- Są uzależnione od nasilenia pancytopenii w szpiku
- Niedokrwistość normocytarna (bładość skóry, osłabienie, utrata apetytu)
- Małopłytkowość (wybroczyny, wylewy podskórne, krwawienia z nosa i przewodu pokarmowego)
- Leukopenia (zmiany zapalne, większa podatność na zakażenia)
- **Nie stwierdza się powiększenia wątroby, śledziony i węzłów chłonnych!!**

NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNE

Rozpoznanie

- Morfologia krwi z rozmazem
- Zmniejszenie odsetka retikulocytów
- Zwiększenie stężenia HgbF
- Stężenie żelaza i TIBC podwyższone
- Prawidłowy poziom Vit B12 i kwasu foliowego
- Kluczowe badanie biopsja szpiku/trepanobiopsja !
- w zależności od komórkowości szpiku, liczby retikulocytów, płytek krwi i granulocytów dzieli się niedokrwistość aplastyczną na ciężką, bardzo ciężką i umiarkowaną

NIEDOKRWIŚCI APLASTYCZNE

Różnicowanie

- Małopłytkowość immunologiczna
- Ostra białaczka limfoblastyczna

Leczenie

- Transplantacja szpiku (postać ciężka i bardzo ciężka)
- Immunoterapia ATG – czynniki ukierunkowane przeciw komórkom krwi i szpiku w wtym progenitorzy)
- Leczenie immunosupresyjne
- Hemopoetyczne
- Androgeny
- Glikokortykosteroidy

OSTRA PRZEMIJAJĄCA ERYTROBLASTOPENIA

- Występuje w następstwie stanów toksycznych, alergicznych lub infekcyjnych.
- Częściej dotyczy chłopców, powyżej 1 roku życia
- U 10% dzieci może wystąpić powyżej 3 roku życia
- Poprzedzona 2 miesiące wcześniej infekcją wirusową gdo lub przewodu pokarmowego

Objawy:

- Bładość, tachykardia
- Wyraźne obniżenie stężenia Hgb do poniżej 6 g/dl
- Niska retikulocytoza poniżej 1%
- Liczba leukocytów w normie, odsetek neutrofilów zmniejszony

Samoistne wyzdrowienie w ciągu 1-2 miesięcy
Niekiedy konieczność transfuzji KKCz