

Anémie při chorobách gastrointestinálního traktu

MUDr. Oldřich Stibůrek

Interní hepatogastroenterologická klinika FNB a LF Masarykovy univerzity, Brno

Anémie je jedním z vůbec nejčastějších onemocnění lidstva. Podle mechanismu vzniku rozeznáváme dva typy anémie: z poruchy tvorby hemoglobinu či erytrocytů a ze zvýšené ztráty erytrocytů. S oběma typy se velmi často setkáváme při onemocnění gastrointestinálního traktu. Příčinou anemií při chorobách GIT může být nedostatek železa (jeho ztráty při chronickém krvácení, porucha jeho vstřebávání, či distribuce v organismu) případně nedostatek vitaminu B₁₂ a/nebo folátu. S anémií se rovněž můžeme setkat při hypersplenizmu jako důsledku jaterní cirhózy a v neposlední řadě bývá příčinou anémie, často až ve fatální podobě, krvácení do GIT (akutní, či chronické). Přestože bývá někdy anémie (zvláště, je-li asymptomatická) podceňována, je nutno její příčinu vždy diagnostikovat a pokud možno kauzálně léčit.

Klíčová slova: anémie, sideropenie, anémie chronických chorob, vitamin B₁₂, folát, nutriční, krvácení do GIT.

A cause of anemia by gastro-intestinae tract diseases

Anemia is one of the most common human diseases. According to their origin we recognize two types of anemia: hemoglobin or erythrocytes formation disorder and increased erythrocytes loss. Both types occur often at GI diseases. A cause of anemia can be the iron, vitamin B₁₂ and/or folic acid deficiency. We can also meet anemia at hypersplenism as a liver cirrhosis result. GI bleeding is the frequent cause of anemia, and sometimes can be even fatal. Despite the fact, that anemia (especially the asymptomatic one) is sometimes underestimated, it is necessary to diagnose its cause and treat it.

Key words: anemia, sideropenia, anemia of chronic disease, vitamin B₁₂, folic acid, nutrition, GI bleeding.

Med. Pro Praxi 2010; 7(2): 64–86

Úvod

Anémie je patologický stav, kdy dochází ke snížení hladiny červeného krevního barviva (hemoglobinu) pod úroveň běžnou pro zdravou populaci, hraniční hodnoty činí 130 g/l u mužů a 120 g/l u žen. Onemocnění může být způsobeno širokou škálou chorobných stavů, z nichž primární porucha kostní dřeně a krveinek představuje, co se četnosti výskytu týče, pouze minoritní příčinu. Častěji vzniká anémie jako důsledek onemocnění jiných orgánů a soustav a především jako důsledek nedostatečné a špatné výživy (tzv. nutriční anémie postihuje dle odhadů WHO až 30 procent lidstva). Příznaky anémie jsou dány poruchou prokrvení tkání a jejich nedostatečným zásobováním kyslíkem. Patří k nim bledost kůže i sliznic, slabost, únava, intolerance tělesné námahy, bušení srdce, dušnost – u lehčích případů pouze námahová, v těžších případech i v klidu. Anémie představují celosvětový problém, který je zvláště akcentován v zemích tzv. „třetího světa“.

Typy anémie

Podle toho, zda anémie vzniká v důsledku poruchy krvetvorby, nebo je-li naopak zkrácena průměrná doba přežívání erytrocytů, rozezná-

váme anémie z poruchy tvorby hemoglobinu či erytrocytů a anémie ze zvýšené ztráty erytrocytů. Oba typy anemií mohou být jednak vrozené, jednak získané.

Anémie z poruchy tvorby erytrocytů

1. z poruchy tvorby hemu (neproteinová součást hemoglobinu, která nese dvojmočné železo)
2. z poruchy tvorby globinu (polypeptidová součást hemoglobinu)
3. z poruchy tvorby deoxyribonukleové kyseliny (tzv. makrocytární)
4. aplastické a dysplastické anémie

Anémie ze zvýšené ztráty erytrocytů

1. rozpad erytrocytů (hemolýza)
 - a) korpuskulární (příčina předčasného zániku je přímo v erytrocytu)
 - b) extrakorpuskulární (příčina rozpadu vzniká mimo vlastní krevinku)
2. krvácení

Při onemocnění orgánů trávicí soustavy je anémie velmi častým průvodním jevem. Setkáváme se zde jak s anémií z poruchy tvorby, tak s poztrátovou anémií.

Anémie z poruchy tvorby hemu

Nejčastější příčinou poruchy tvorby hemu, a tedy i hemoglobinu, je nedostatek železa, které tvoří jejich zásadní součást. Nedostatek železa definujeme jako sérové Fe < 0,4 mg/l. Vzniká hypochromní (↓ střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu), mikrocytární (↓ průměrný objem erytrocytů) anémie. Denní příjem železa potravou by měl činit 10–20 mg u žen a 5–10 mg u mužů, přičemž se jej vstřebává jen asi 3–15 %. Řada příčin nedostatku železa tkví právě v onemocnění orgánů trávicího traktu.

- Chronické krevní ztráty mají velmi častý původ v krvácení do zažívacího traktu (jícen, žaludek, střevo) – **blíže viz níže**. Chronické ztráty (nejčastěji v gynekologické a GIT oblasti) jsou v našich podmínkách nejčastější příčinou anémie z nedostatku železa.
- K narušení resorpce železa může docházet v důsledku **a) achlorhydrie** (nedostatek kyseliny chlorovodíkové a tím vyšší pH v trávenině) vznikající při atrofické gastritidě nebo po resekci žaludku, neboť pro vstřebávání železa je důležité nízké pH, **b) malabsorpce** při postižení horních oddílů tenkého střeva (celiakie, Crohnova choroba, Whippleova choroba, poradiační enteritida, střevní re-

sekte), protože železo je vstřebáváno v distálním duodenu.

- Přes zvýšený jaterní hormon hepcidin, který je stimulován prozánětlivými cytokiny (jedná se o protein akutní fáze), je snížena resorpce železa enterocyty, blokován export železa z makrofágů (působí sekvestraci železa v makrofázích). Vzniká relativní nedostatek Fe pro krvetvorbu při vysoké hladině Fe v zásobách (železo je blokováno v buňkách retikuloendoteliárního systému). Avšak zároveň bývá porušen transport železa přes bazální membrány enterocytů, a proto se posléze může sideropenie rozvinout i v tomto případě. Takto vznikající anémii označujeme též jako anémii chronických chorob (objevuje se při nádorových onemocněních, či chronických infekčních i neinfekčních zánětech) (1, 2). Mezi tyto choroby lze řadit mimo jiné i chronické střevní záněty (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida), chronické hepatitidy, pankreatitidy, nádory GIT atp.

Diagnostika

- Pro diagnostiku sideropenické anémie, tedy anémie z nedostatku železa v organismu, je rozhodující vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu a stanovení serového železa, ferritinu, transferinu a saturace transferinu. Laboratorně nacházíme u pacientů s karencí železa celé spektrum nálezů dle tíže anémie. Snížené až vyčerpané zásoby železa signalizuje pokles ferritinu v séru, při dále pokračující depleci klesá i saturace transferinu, současně se zvyšuje koncentrace transferinu v krvi. Ve fázi manifestní sideropenické anémie dochází k poklesu koncentrace hemoglobinu, vyvíjí se hypochromie erytrocytů a mikrocytóza. Sideropenie může být vedle nedostatečného přísunu a vstřebávání železa způsobena i chronickými krevními ztrátami, chronické krvácení je proto vždy nutno vyloučit (viz níže) (3).
- U anémie chronických chorob (ACD – anemia of chronic disease) může, ale nemusí být přítomna hypochromie a mikrocytóza, Fe v seru bývá rovněž sníženo, ale normální nebo zvýšená hladina ferritinu a normální až snížená saturace transferinu, čímž se liší od sideropenické anémie.

Hladina hepcidinu se prozatím rutinně nestanovuje. Primární příčinu ACD je nutno, samozřejmě, diagnostikovat a léčit. V diferenciální diagnostice anémií se jedná v podstatě o diagnózu per exclusionem (4).

Terapie

- Účinnou terapii v případě sideropenie představuje vedle léčby základního onemocnění i perorální a injekční podávání železa, které může někdy být i jedinou možností léčby (např. při stavech po rozsáhlých střevních resekcích).
- Při anémii chronických chorob bývá substituce preparáty železa, z výše uvedených důvodů, neúčinná, zásadní je léčba primárního onemocnění.

Platí ale i opačné pořadí souvislostí. Z důvodu tkáňové sideropenie vznikají mimo jiné i slizniční změny v oblasti jícnu (slizniční blány a/nebo striktury), které mohou vést až k poruchám polykání (**Plummerův-Winsonův** nebo **Kellyho-Patersonův syndrom**) – vyvíjí se až u těžkých forem sideropenické anémie. Na jazyku můžeme dále pozorovat atrofii papil, často jsou přítomny známky angulární stomatitidy, změny v žaludeční sliznici mohou vést k projevům atrofické gastritidy, což dále zhoršuje karenci železa.

Anémie z poruchy tvorby deoxyribonukleové kyseliny (tzv. makrocytární)

Některé formy anémií jsou způsobeny poruchami příjmu nebo metabolismu kyseliny listové (denní potřeba 50–200 µg) nebo vitamínu B₁₂ (denní potřeba 3–5 µg). Tyto poruchy vedou k omezení syntézy DNA a zpomalení buněčného cyklu, zatímco syntéza hemoglobinu pokračuje normální rychlostí, což vede ke tvorbě makrocytů. Kromě zpomalené tvorby jsou navíc makrocyty náchylnější i k hemolýze a v konečném důsledku je tedy množství erytrocytů i hemoglobinu sníženo. Nutno připomenout, že vitamínu B₁₂ jsou v organismu značné zásoby (2–5 mg, z toho asi 80 % v játrech) a navíc ve fyziologickém stavu funguje jeho reabsorbce. Od počátku příčiny ke klinickým projevům nedostatku proto uplyne několik let – asi dva až tři roky, při poruše vstřebávání a i více než 10 let při dlouhodobém nedostatku ve stravě. Zásoby folátu v organismu stačí jen na několik málo měsíců, a proto se jeho nedostatek projevuje podstatně rychleji než u vitamínu B₁₂. Únava, slabost, zapomnětlivost, výkyvy nálady jsou typické nespecifické symptomy. **Nebezpečný** je nedostatek kyseliny listové zejména v těhotenství, kdy může být poškozen vývoj plodu a jeho růst. Onemocnění trávicího traktu jsou nejčastější příčinou makrocytární anémie.

- Protože kyselina listová je vstřebávána v jejunu, bývá její nedostatek při malabsorbním

postižení horních oddílů tenkého střeva (podobné příčiny jako při nedostatku železa).

- Nedostatek vnitřního faktoru, který je nutný pro vazbu a vstřebávání kobalaminu při atrofické gastritidě vede k perniciozní anémii. Příčinou je autoimunitní zánětlivá destrukce krycích buněk žaludeční sliznice.
- U pacientů po žaludečních resekcích bývá rovněž nutná substituce vitamínu B₁₂.
- Při syndromu slepé kličky (např. po žaludeční resekci Billroth-II) dochází ke kompetici o kobalamin a štěpení vnitřního faktoru střevními bakteriemi.
- Stav po resekci nebo při zánětu terminálního ilea (nejčastěji při Crohnově chorobě) způsobuje rovněž nedostatek vitamínu B₁₂, protože terminální ileum je místem vstřebávání tohoto vitamínu.

Diagnostika

Hladinu folátu i vitamínu B₁₂ v séru lze snadno stanovit biochemicky. Gastroskopicky lze při perniciozní anémii nalézt typický obraz atrofické gastritidy. Na postižení terminálního ilea ukazuje vedle klinických potíží pacienta v typické lokalizaci i enteroklyza, koloskopická intubace terminálního ilea nebo stále více se rozvíjející ultrazvukové vyšetření střeva. Po několika dnech injekčního podávání vitamínu B₁₂ se při perniciozní anémii rozvíjí typická retikulocytární krize (prudký vzestup hladiny retikulocytů v krvi).

Terapie

- Kobalamin lze při poruše jeho vstřebávání podávat snadno injekčně, což představuje základ léčby. Folát obvykle podáváme perorálně v tabletách, injekční aplikace je rovněž možná.

Obecně u všech anémií, které závisí na nedostatku jakýchkoli látek v organismu, lze pochopitelně jako možnou příčinu uvést i prostý dlouhodobý nedostatek této látky (látek) ve stravě, ať už při celkově malém množství přijímané potravy nebo jejím nevyváženém složení. Karenci železa bývá často spojena i s karencí jiných látek a základních živin, obzvláště při těžké podvýživě. Deplece železa je nejčastější nutriční deficiencí jak v chudých, tak i rozvinutých zemích. Nedostatkem železa trpívají i přísní vegetariáni. S deplecí vitamínu B₁₂ a folátu se setkáváme v našich podmínkách i u podvyživených alkoholiků. Další příčinou anémie pak může být i nedostatečný příjem potravy v důsledku onemocnění trávicího traktu (pozánětlivé nebo nádorové

stenózy až obstrukce trávicí trubice, achalázie jícnu, či jen prosté nechutenství).

Nutriční lékařská péče (nejlépe specializovaná), jako jeden ze základních stavebních kamenů terapie prakticky všech onemocnění (včetně úrazů), bývá u nás stále někdy opomíjena a podceňována, přestože bylo již dávno prokázáno, že má v léčbě mnohdy zásadní význam. U malnutričního, těžce a chronicky nemocného pacienta se velmi často (a někdy třeba zbytečně) setkáváme i s anémií.

Anémie ze zvýšeného rozpadu (hemolýzy) erytrocytů

Hypersplenismus při splenomegalii z portální hypertenze, vznikající jako důsledek jaterní cirhózy, může kromě trombocytopenie způsobovat i anémii. Z důvodu hemostázy ve slezině, zde dochází k nadměrnému rozpadu krevních elementů.

Diagnostika

Typická je trombocytopenie, anémie, či pancytopenie a splenomegalie (UZ, CT apod.)

Terapie

Pokud je hypersplenismus klinicky významný, lze v některých případech zvážit splenektomii nebo portosystémovou spojku.

Krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT)

Ať již akutní nebo chronické, představuje časté a nezdědka velmi závažné, až život ohrožující stavy.

Akutní krvácení do GIT je právem nutno považovat za bezprostřední ohrožení života a nemocný je ohrožen především hemoragickým šokem. Jeho nebezpečí je o to větší, že často nebývá v úvodu zpozorováno, dokud se neprojeví hematemézou, melenou, nebo enteroragii. Dojde k rychlému poklesu hemoglobinu, a proto se, samozřejmě, nestačí projevit vliv nedostatku železa na krvetvorbu. Z toho důvodu nemusí být přítomny mikrocyty. Po zvládnutí akutního stavu je však nutno anémii korigovat.

Nejčastějšími příčinami akutního krvácení do GIT jsou **a) krvácení z jícnových a/nebo žaludečních varixů** vznikajících při portální hypertenzi, coby důsledku jaterní cirhózy; **b) krvácení z peptického vředu** (žaludečního nebo dvanáctníkového) vzniklého obvykle na podkladě erozivní a hemoragické gastritidy, která mívá některé z následujících příčin: užívání nesteroidních antirevmatik, *Helicobacter pylori* pozitivita, ischemie (multiorgánové se-

lhání, operace, vaskulitida aj.), abúzus alkoholu, poradiační postižení; **c) v těžkém stadiu hemoragické gastritidy** může mít krvácení subakutní až akutní podobu i bez vředové léze; **d) akutní divertikulitida; e) ischemická kolitida či enteritida; f) krvácení z hemoroidů** nebývá naštěstí většinou život ohrožující a navíc jej pacient, narozdíl od předchozích, zaznamená prakticky okamžitě; **g) krvácení z tumorů trávicího traktu** může mít chronický, ale i akutní ráz; **h) nelze opomenout ani možné varikozity/angiektazie** v méně obvyklých etážích trávicího traktu, cévní malformace, Meckelův divertikl a krvácení po endoskopické polypektomii.

Diagnostika

Akutní krvácení do GIT se obvykle (dle svého zdroje) projeví melenou, hematemézou nebo enteroragii. I v přítomnosti nálezu nestrávené krve ve stolici nutno pomýšlet na možný zdroj krvácení v horním GIT, pokud se jedná o tzv. rychle pasážovanou melenu. I v případě, že se krvácení do GIT neprojeví některým z výše zmíněných příznaků, musíme na něj samozřejmě pomýšlet v případě akutně vzniklých známek anémie až hemoragického šoku bez vnějšího viditelného krvácení. Akutní endoskopické vyšetření/ošetření představuje diagnosticko-terapeutickou volbu číslo jedna. Vedle rutinně prováděných metod jako jsou gastroskopie a koloskopie se dnes stále více rozšiřuje i enteroskopie, balonová enteroskopie či enteroskopická kapsle (5). V případě diagnostických rozpaků lze připomenout i „exotičtější“ metodu, jakou je scintigrafické vyšetření značenými erytrocyty, které dovede potvrdit suspekci na krvácení i s přibližnou lokalizací zdroje. Klasické rtg metody enteroklyza a irrigografie, se postupně dostávají do pozadí – tím spíše u krvácení do GIT. I dnes, v době všech zmíněných vyšetřovacích metod, může být v některých případech vhodné provést chirurgickou revizi z důvodů primárně diagnostických.

Terapie

Terapie akutního krvácení do GIT při portální hypertenzi (nejčastěji krvácení z jícnových varixů) je v prvé řadě endoskopická, podáváme terlipresin pro jeho schopnost selektivně snižovat průtok krve splanchnickým řečištěm a ve výjimečných případech lze zmínit i možnost akutně provést transjugulární intrahepatální portosystémový shunt (TIPS), tedy spojku mezi systémovým a portálním žilním řečištěm ke snížení portální hypertenze. Terapie krvácejících peptických ulcerací bývá endoskopická nebo

v závažnějších případech chirurgická, esenciální je, jakož i u hemoragických esophagitid, gastritid a bulbitid, podávání blokátorů protonové pumpy (PPI) (6). V případě akutních střevních zánětů, které mohou být provázeny i krvácením do GIT, bývá nezbytná (pokud možno cílená) antibiotická terapie, v případě selhání nebo nemožnosti konzervativního postupu pak ke slovu přichází chirurgické řešení. Léčba krvácení při malignitách GIT závisí na pokročilosti procesu a prognóze, obvykle je chirurgická. Nutná substituce krevními deriváty bývá samozřejmostí, k podpoře vlastní krvetvorby následně substituujeme železo.

Chronické krevní ztráty jsou častou příčinou anémie a velice často nemusí být dlouhodobě vůbec zřetelné, vzniká při nich hypochromní mikrocytární anémie. K příčinám chronického krvácení do GIT patří **a) esophagitidy, gastritidy a duodenitidy**, eventuálně i s peptickým vředem; **b) nespecifické střevní záněty** (Inflammatory Bowel Disease – IBD) – Crohnova choroba, ulcerózní kolitida; **c) gastro-, entero- a kolopatie po nesteroidních antiflogisticích**, event. při portální hypertenzi v důsledku kongestivních slizničních změn vznikajících v důsledku portální hypertenze; **d) střevní polypóza; e) divertikulóza kolon; f) nádory trávicího ústrojí** (především nádory žaludku a střev).

Diagnostika

V případě podezření na chronické krevní ztráty (příznaky anémie včetně laboratorních známek nedostatku Fe popsaných výše) je nejjednodušším vyšetřením nezatěžující a snadno proveditelný test na okultní krvácení. Endoskopické metody popsané v kapitole o akutním krvácení jsou i v tomto případě samozřejmě zásadní. Tam, kde je endoskopie z nějakého důvodu neúspěšná nebo neproveditelná, lze indikovat enteroklyzu (na steno-ující typ Crohnovy choroby postihující tenké střevo stále nejvhodnější) nebo irrigografické vyšetření.

K odhalení hrubější patologie, jako jsou tumory, větší polypy, divertikly apod., tyto metody postačují. CT, MR či ultrazvuk mohou v některých případech pomoci lépe specifikovat rozsah případné patologie (tumory, komplikované případy Crohnovy choroby apod.)

Terapie

Lékem volby esophagitid, gastritid a duodenitid jsou blokátory protonové pumpy. V případě IBD je samozřejmě nutná dlouhodobá imunosupresivní terapie/profylaxe, ale

nezřídka přichází ke slovu i chirurgické řešení. Polypy GIT vyžadují endoskopickou či chirurgickou sanaci. Tumory léčí chirurg ve spolupráci s onkologem.

Vedle samozřejmé terapie základní příčiny onemocnění doplňujeme chybějící Fe perorálními či injekčními preparáty železa. Do budoucna nadějně se jeví preparáty zvyšující biologickou dostupnost železa v potravě – např. glykosaminoglykany obsažené v chrupavčitých tkáních ryb zvyšují možnost vstřebávání železa obsaženého v potravě troj- až pětinasobně. Tato léčba je vhodná pro nemocné, kteří netolerují perorální terapii Fe i u karetních stavů v důsledku gastroenterologických chorob, kde hraje důležitou roli porucha vstřebávání.

Závěr

Řada onemocnění trávicího traktu vede k anémii a při těchto chorobách je nutné na možnou anémii myslet a léčit ji. Naopak symptomy anémie mohou často být prvním klinickým příznakem onemocnění trávicího traktu, který je třeba v pátrání po příčinách anémie pečlivě vyšetřit.

Literatura

1. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, et al. Iron and the anemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 731–737.
2. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 29–35.

3. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia (review). *Am. Family Phys.* 2007; 75: 671–678.

4. Ščudla V. Anémie chronických nemocí – standard diagnostiky a terapie. *Vnitř. Lék.*, 2002; 48: 422–426.

5. Hrdlička L, Lochmannová J, Keil R, Macháčková H, Pročke M, Štoviček J. Bezdrátová kapslová enteroskopie v diagnostice patologií tenkého střeva. *HPB* 2007; 1: 5–7.

6. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJ, et al. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial. *BMJ*, 1992; 304(6820): 143–147.

MUDr. Oldřich Stibůrek

*Interní hepatogastroenterologická
klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
oldastib@seznam.cz*

