

SIDEROPENICKÁ ANÉMIE

MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

Sideropenie patří mezi nejčastější nálezy v klinické praxi, postihující populace rozvinutých i rozvojových zemí. V našich podmínkách patří mezi nejčastější příčiny sideropenie ztráty železa menstruací, graviditou a laktací, nutričním deficitem u kojenců a maligní i nezhoubnými afekcemi gastrointestinálního traktu. Typickým nálezem v manifestní fázi sideropenické anémie je mikrocytóza a hypochromie, pokles hladiny sérového železa současně s vzestupem koncentrace transferinu a poklesem hladiny feritinu, nově se v diagnostice sideropenie uplatňuje stanovení koncentrace solubilních transferinových receptorů v séru. V diferenciální diagnostice sideropenní anémie je nutno odlišit jiná onemocnění, spojená s mikrocytózou a/nebo hypochromií, především anémie chronických onemocnění, talasémie a jiné hemoglobinopatie a myelodysplastické syndromy. Při potvrzené diagnóze sideropenie je vždy nutno pátrat po její příčině. V léčbě sideropenické anémie se uplatňuje vedle snahy o ovlivnění základní příčiny substituce preparáty železa, nejčastěji v perorální formě. Preventivně lze uskutečnit fortifikaci potravin železem, zvláště v rozvojových zemích, popřípadě podávání železa rizikovým skupinám (těhotné a hypermenstruující ženy, kojenci, dárce krve).

Klíčová slova: sideropenie, deficit železa, hypochromní anémie, mikrocytární anémie, sideropenní anémie.

Med. Pro Praxi 2007; 4(11): 390–394

Úvod

Železo je biogenní prvek, který se vyskytuje prakticky ve všech živých organismech. Najdeme je v jednobuněčných organismech (kvasinky, bakterie), v buňkách rostlin a v tělech bezobratlých i obratlovců až po savce. Je tomu tak proto, že atom železa je schopen velmi snadno vázat i uvolňovat elektron a tak měnit své mocenství z dvojmocné feroformy na trojmocnou feriformu a naopak. Železo se ze všech biogenních kovů vyskytuje v organismu v nejvyšším množství, což obnáší asi 35 mg/kg u žen a 45 mg/kg u mužů. Největší podíl celkového množství železa v organismu je obsažen v hemoglobinu (60–70 %), asi 10 % je součástí myoglobinu, cytochromů a jiných enzymů, asi 20–30 % tvoří zásobní pool v podobě vazby na feritin, méně jak 1 % je obsaženo v cirkulujícím poolu v krvi. Nejdůležitější biosloučeniny železa a jejich funkce jsou uvedeny v tabulce 1. Vedle své nejznámější funkce transportu kyslíku plní železo i řadu dalších vitálních funkcí – je nutné pro syntézu nukleových kyselin (DNA i RNA), syntézu řady proteinů, účastní se řízení buněčné proliferace a diferenciace a apoptózy, je nutné pro syntézu myelinu a formování dendritů neuronů, což se odráží v ovlivňování pochodů učení a paměti. Pozornost řady vědeckých týmů je upřena na úlohu železa v procesech stárnutí tkání, neurodegenerace, maligního bujení, aterosklerózy a role železa v imunitním systému. Železo je v krevním proudu vázáno na bílkoviny. Z největší části jde o transportní protein **transferin**. Molekula

transferinu váže dva atomy trojmocného železa Fe^{+++} . Denně dochází k obratu asi 25 mg železa v krvi. Za normálních okolností je transferin saturován pouze asi ze třetiny své vazebné kapacity. Při nedostatku železa saturace transferinu klesá, naopak při přetížení organismu železem stoupá. Při rozvoji anémií chronických onemocnění dochází nejčastěji k poklesu koncentrace sérového železa i transferinu (transferin je negativní reaktant akutní fáze), takže saturace transferinu může být normální nebo mírně snížená (záleží na vzájemném poměru poklesu železa i transferinu). Molekula transferinu, obsahující železo, má vysokou afinitu ke specializovaným receptorům, lokalizovaným na buněčných membránách s nejhustší expresí na buňkách hemopoézy. Byly již popsány 2 typy **transferinových receptorů (TfR)** – **TfR1** a **TfR2**. **Zásobní železo** je v buňkách uloženo ve formě **feritinu**. U většiny obratlovců je feritin tvořen dvěma typy podjednotek, označovaných jako L- (Light, Liver) a H- (Heavy, Heart) feritin. Tyto podjednotky se organizují do schránek, z nichž každá je složena ze čtyřadvaceti molekul L- nebo H-feritinu. Feritinové schránky jsou schopné každá pojmout několik tisíc atomů Fe^{+++} . Jednotlivé feritiny se od sebe liší zastoupením L- a H- podjednotek a jsou označovány jako **izoferitiny**. H-feritin je feroxidáza a jeho aktivita usnadňuje rychlou inkorporaci atomu Fe do feritinových komplexů a na druhé straně je toto železo rychleji z feritinu uvolňováno. Izoferitiny, bohaté na L-podjednotky, přijímají Fe pomaleji a déle jej skladují. Jednotlivé tkáně

a orgány se liší zastoupením exprese a translace mRNA pro L- a H- podjednotky feritinu. **TfR a feritin představují dva hlavní proteiny regulace buněčné homeostázy železa.**

Vstřebávání železa

Zdrojem železa v potravě jsou hlavně živočišné bílkoviny, kde je nacházejí v podobě vázané na hem a jako nehemové železo. **Hemové železo** se vyskytuje v hemoglobinu a v myoglobinu svalstva. Vstřebávání hemového železa je pro organismus nejsnadnější, řízení tohoto procesu však zůstává prozatím z velké části neobjasněno. Zcela nedávno byl popsán kandidátní transportní protein pro hem, označovaný jako **hem carrier protein 1 (HCP 1)**. Je prokázáno, že hem se z hemoglobinu a myoglobinu uvolňuje působením kyseliny solné a fermentů trávicích štáv. **Nehemové železo** se v lumen gastrointestinálního traktu vyskytuje hlavně ve formě trojmocného Fe^{+++} , narodil od hemového železa je resorpce této formy železa ovlivněna přítomností řady faktorů, které mohou resorpci ovlivnit jak pozitivně, tak i negativně, takže tato může kolísat až desetnásobně. Hlavními faktory, usnadňujícími resorpci železa, jsou kyselina askorbová a bílkoviny masa, s resorpcí nehemového železa výrazněji interferují například vařený bílek, kravské mléko a hlavně fytáty, obsažené v rostlinné dietě. Polyfenoly, obsažené v kávě, čaji a víně, rovněž inhibují vstřebávání železa. Hemové i nehemové železo se neefektivněji vstřebává v proximální části trávicího traktu – v duodenu a horním až středním jejunu. Při achlorhydrii, chronické gastritidě, resekčních a deviačních operacích (Billroth II) je vstřebávání železa výrazně narušeno. Za normálních okolností se vstřebá asi 0,5–2 mg železa – tj. cca 10 % železa, obsaženého v běžné dietě – což u zdravého člověka postačí k udržení normální bilance tohoto prvku (4, 5, 9).

Tabulka 1. Nejdůležitější biosloučeniny železa

Biosloučenina železa	Funkce
Hemoglobin	Přenos kyslíku z plic do tkání
Myoglobin	Transport kyslíku ve svalcích
Cytochromy, katalázy, peroxidázy, oxidázy, ribonukleotidreduktázy, NO syntázy	Oxidativní fosforylace, syntéza nukleových kyselin, transport elektronů, proliferace a diferenciace buněk a řada dalších funkcí
Transferin	Transport železa v krvi
Feritiny	Skladování železa

Definice anémie

Anémie není v literatuře definována jednotně. Například dle WHO (World Health Organization) o anémii hovoříme, pokud hladina hemoglobinu v krvi poklesne pod 140 g/l u mužů a pod 120 g/l u žen. Dle Leehe (10) se o anémii jedná při poklesu hemoglobinu pod 132 g/l u mužů a pod 117 g/l u žen. U dětí je situace ještě komplikovanější, neboť normální hladina hemoglobinu kolísá v závislosti na věku dítěte. V praxi vidíme, že každá laboratoř má stanoveny své individuální hodnoty normálního krevního obrazu.

Hypochromní anémie

O hypochromních anémiích hovoříme tehdy, jestliže střední hodnota hemoglobinu erytrocytu (**MCH – mean cell hemoglobin**) a posléze střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu (**MCHC – mean cell hemoglobin concentration**) klesne pod normální referenční hodnoty laboratoře. Hypochromie je zpravidla spojena s mikrocytózou – tj. poklesem středního objemu erytrocytu (**MCV – mean cell volume**). U některých myelodysplazií nacházíme v periferní krvi dvě populace erytrocytů – makrocyty až megalocyty s normálním obsahem krevního barviva a dále hypochromní a většinou i mikrocytární erytrocyty. Hovoříme zde o tzv. **dimorfní anémii** a hodnota MCV pak může být i v normě nebo zvýšená. MCH, MCHC a MCV lze vypočítat z hodnot hematokritu, počtu erytrocytů a hladiny hemoglobinu, tyto výpočty však rutinně provádí většina poloautomatických i automatických analyzátorů krevního obrazu. Dalším velmi důležitým parametrem červeného krevního obrazu je tzv. **RDW** (red cell distribution width), který vypovídá o **stupni anizocytózy erytrocytů** (anizocytóza – nestejná velikost erytrocytů, fyziologicky je anizocytóza pouze mírná a horní hranice RDW je pod 14,6–15,2% dle typu analyzátoru). Někteří autoři uvádějí, že změna RDW patří mezi časně odchylky, detekovatelné u sideropenie. Výhodou automatických analyzátorů je i možnost zobrazení **distribuční křivky velikosti erytrocytů**, kdy můžeme snadno detekovat i přítomnost dvojí populace erytrocytů u dimorfních anémií. Některé analyzátory navíc stanovují i hodnoty **% hypochromních erytrocytů** a **MCH retikulocytů**. U hraničních stavů a v raných fázích rozvoje hypochromní anémie nemusí být totiž globální průměrné parametry (tj. MCV, MCH a MCHC) změněny, jelikož patologická populace mikrocytárních a/nebo hypochromních erytrocytů je zatím příliš málo četná, než aby tyto globální parametry ovlivnila (12). Pomůže zde **pozorné prohlédnutí kvalitního krevního nátěru**, kde již **minoritní populaci** můžeme zachytit a lze ji kvantifikovat pomocí % hypochromních erytrocytů, navíc klesá i MCH v retikulocytech. Vedle hypochromie a mikrocytózy jsou často přítomny

Tabulka 2. Nejčastější příčiny hypochromie

Sideropenická anémie	Hypochromie se vyvíjí až po vyčerpání zásob železa
Anémie chronických onemocnění (ACD)	Asi 60–80 % ACD nevykazuje hypochromii
Talasémie, hemoglobinopatie	Talasémie, HbE, přítomny i terčovité erytrocyty
Vrozené a získané sideroblastické (sideroachrestické) anémie, myelodysplastické syndromy	Často bývá obraz dimorfní anémie a přetížení organizmu železem na bázi jeho zvýšeného vstřebávání při infekční erytropoéze, navíc často polytransfuze
Otrava olovem	Často mírná hypochromie a mikrocytóza, navíc typické bazofilní tečkování erytrocytů
Deficit mědi	Nutriční deficit, působení chelatační léčby, toxicita zinku
Deficit vitamínu B₆	Porucha syntézy hemu
ACD – anemia of chronic disease	

Tabulka 3. Nejčastější příčiny sideropenie

Zvýšená utilizace Fe	růst, puberta, gravidita, laktace, léčba nefrogenní anémie erythropoetinem
Zvýšené ztráty Fe	Hypermenorea, metroragie Afekce GIT (ulcus, neoplazie, polypóza, Renduova-Oslerova nemoc, divertikulóza, závažné střevní nemoci, hemeroidy, hiátová hernie, mikroztráty při léčbě salicyláty, infekce <i>Helicobacterem pylori</i> , střevní parazité – tasemnice, schizostomiáza, trichuriáza) Opakované epistaxe Výraznější hematurie a/nebo hemoglobinurie (renální neoplazie tumory močových cest, paroxysmální noční hemoglobinurie) Dárci krve – pravidelné donace Hemodialýza (ztráty „do přístroje“, odběry krve, okultní krvácení z GIT, malaabsorpce při léčbě $Al(OH)_3$, restrikce bílkovin v dietě) Alveolární hemoragie (idiopatická pulmonální hemosideróza, Goodpasture syndrom, kolagenózy) Iatrogenní – frekventní krevní odběry
Poruchy vstřebávání Fe	Achlorhydrie, stavy po resekci žaludku, by-pass duodena (Billroth II), malaabsorpční syndromy, závažné střevní afekce (i zvýšené ztráty), hojně fytátů v potravě, extrémní pica
Nedostatek Fe v potravě	Přísní vegetariáni, podvýživa

ovalocyty a mnohdy (zvláště při chronickém krvácení) i retikulocyty v podobě polychromatofilních makrocytů. Retikulocyty však mohou být i v normě nebo snižené. Hypochromie vzniká poruchou tvorby hemoglobinu z nejrůznějších příčin, celkový počet erytrocytů v periferní krvi může být přítom i v normě. Přehled nejčastějších příčin hypochromie podává tabulka 2. Je nutno si uvědomit zásadní skutečnost, že **hypochromie není vždy spojená se sideropenií** a vyvarovat se tak zbytečné a mnohdy i škodlivé paušální léčbě preparáty železa v případech, kdy o skutečnou sideropenii nejde. U typické **anémie chronických onemocnění** většinou nejde o absolutní depleci železa v organizmu, ale v důsledku základního onemocnění (chronický infekční, tumor, chronický zánět apod.) je porušena jeho dostupnost pro erytropoézu – železo je blokováno v buňkách retikuloendotelálního systému. Jelikož je však zároveň porušen transport železa přes bazální membrány enterocytů, může se sideropenie rozvinout i u tohoto typu anémie, zvláště pokud jsou přítomny i zvýšené krevní ztráty (například mikroztráty z žaludeční sliznice u revmatoidní artritidy, léčené nesteroidními antirevmatiky). Diferenciální diagnostika je v těchto případech obtížná a bude uvedena níže.

Sideropenie

O sideropenických stavech hovoříme tehdy, existuje-li v organizmu **absolutní nebo relativní**

nedostatek železa. Relativní a posléze absolutní nedostatek železa vzniká **zvýšenou utilizací** tohoto prvku například při růstu nebo v těhotenství, kdy zásoby železa, které by za jiných okolností zcela dostávaly, jsou při nezměněném přívodu železa v potravě rychle vyčerpány. Rovněž **léčba erythropoetinem** může vést k rozvoji relativní a posléze i absolutní sideropenie. Daleko nejčastější příčinou sideropenie v našich podmínkách jsou **krevní ztráty** – nejčastěji do trávicího traktu a v gynekologii a porodnictví. I malá stálá ztráta krve cca 3–4 ml denně může vést k negativní bilanci železa. Sideropenie představují celosvětový problém, který je zvláště akcentován v zemích tzv. „třetího světa“, kde je karence železa většinou spojena s karencí jiných biogenních látek i základních živin v důsledku těžké podvýživy většiny tamního obyvatelstva (7). Deplece železa je však nejčastější nutriční deficiencí jak v chudých, tak i rozvinutých zemích a sideropenická anémie je nejčastějším typem anémie v klinické praxi. Obecně se sideropenie vyvíjí při **negativní bilanci železa**, kdy dlouhodobě příjem železa nestačí k hrazení fyziologických nebo patologických ztrát, nebo při jeho zvýšené utilizaci (8). V tabulce 3 jsou uvedeny nejčastější příčiny sideropenie v klinické praxi. Je jasné, že karence železa se snadněji vyvine u žen v reprodukčním věku, kdy i fyziologické ztráty tohoto prvku v podobě normálních menses a/nebo gravidity vyžadují vyšší příjem železa potravou. Obecně

se nejlépe vstřebává železo, vázané na živočišné bílkoviny (maso, vnitřnosti), vysoký příjem fytátů při jednostranně rostlinné dietě může vést k poruše vstřebávání železa tvorbou těžko rozpustných sloučenin železa. Zajímavými, i když vzácnými příčinami negativní bilance železa mohou být **autovenepunkce při snaze o sebepoškozování** (tito pacienti si rovněž mohou poškozovat rektální sliznici jehlicí nebo sponkou a vyvolávat tak krvácení), zvýšené ztráty močí u **mechanické hemolýzy erytrocytů** umělými srdečními chlopněmi a zvýšené ztráty močí i stolici u **běžců dlouhých tratí**. U paroxysmální noční hemoglobinurie se jedná o ztráty hemoglobinu a hemosiderinu močí.

Klinické a laboratorní příznaky sideropenie (8, 10)

Klinické příznaky

Klinické příznaky sideropenie jsou převážně nespecifické – zvýšená únavnost, bledost kůže a především sliznic, poruchy koncentrace, dušnost při větší či menší námaze. Únavnost může být závažnější než by příslušelo stupni anémie – vysvětluje se to tkáňovou deplecí železa. Známky tkáňové sideropenie vidáme v podobě zvýšeného padání vlasů, snížené kvality nehtů až k obrazu koilonychie, slizniční změny v oblasti jícnu (slizniční blány a/nebo striktury) mohou vést až k poruchám polykání (**Plummerův-Winsonův** nebo **Kellyho-Patersonův syndrom**) – jícnové změny se však vyvíjejí až relativně pozdě u těžkých forem sideropenické anémie. Na jazyku můžeme pozorovat atrofii papil, často jsou přítomny známky angulární stomatitidy, změny v žaludeční sliznici mohou vést k projevům atrofické gastritidy, což dále zhoršuje karenci železa. Přehled klinických projevů sideropenie je uveden v tabulce 4. V denní praxi je nutno se zaměřit na nečastější příčiny karenci železa v závislosti na věku a pohlaví – u malých dětí na nedostatečný přívod železa v potravě, u mladých dívek s počínající menarché na sílu menses a poruchy příjmu potravy (nevhodné redukční diety, vegetariánství), u žen v reprodukčním věku na sílu menstruace, počet gravidit, medikaci železa v těhotenství a při kojení, u mužů nutno důrazně pátrat po afekcích gastrointestina apod.

Laboratorní nálezy

Laboratorně nacházíme u pacientů s karencí železa celé spektrum nálezů od **latentní sideropenie** po **manifestní sideropenickou anémii**. Snížené až vyčerpané zásoby železa signalizuje pokles feritinu v séru, při dále pokračující depleci klesá i saturace transferinu, současně se zvyšuje koncentrace transferinu v krvi, stoupá i TIBC (total iron binding capacity) krve. Ve fázi manifestní

Tabulka 4. Klinické příznaky sideropenie

Nespecifické a obecné příznaky anémie	Únavnost, slabost, dušnost při námaze, palpitace, anemické šelesty, bledost
Neuromuskulární systém	Zvýšená generace laktátu při zátěži, svalová slabost, poruchy kognitivně-behaviorálních funkcí, neurastenie, neuralgie, snížená citlivost, brnění, palčivost
Epitel	Fragilita nehtů, ztenčení nehtů až koilonychie (pozdní změny!), atrofie lingválních papil, glositida, angulární stomatitida, dysfagie (řasy či striktury jícnu = Plummerův-Winsonův či Kellyho-Patersonův sy.), karcinoma in situ při dlouhotrvajících změnách, achlorhydrie, atrofická gastritida, protilátky proti parietálním buňkám žaludku (asi u 1/3 pacientů)
Imunitní systém	Defekty specifické celulární imunity, defektní fagocytární funkce Údaje v literatuře jsou nejednoznačné!
Pica	Pagofágie (led), geofágie (hlína), amylofágie (prádelní škrob) aj. Při rozsáhlé konzumaci může i dále zhoršovat sideropenii snížením absorpce Fe.
Splenomegalie	Mírná – asi u 10 % pacientů, patogeneze nejasná
Skeletální systém	U dětí s výraznou deficiencí se vyvíjejí změny, podobné změnám u talasémie
Jiné	Snížená adaptabilita organismu na chlad

Tabulka 5. Rozvoj sideropenické anémie

	Zdravý člověk	Prelatentní sideropenie	Latentní sideropenie	Časná sideropenní anémie	Dlouhotrvající sideropenní anémie
Dřeňové Fe	N	sníženo	chybí	chybí	chybí
Feritin	N	snížen	výrazně snížen	výrazně snížen	výrazně snížen
Saturace Tf	N	N	pod 16 %	výrazně snížena	výrazně snížena
FEP	N	N	zvýšen	výrazně zvýšen	výrazně zvýšen
Hb	N	N	N	snížen	výrazně snížen
MCV	N	N	N	N nebo snížen	snížen
Jiné		zvýšená absorpce Fe			epiteliální změny

Tf – transferin, FEP – free erythrocyte protoporphyrin, MCV – mean cell volume, N – normální

Tabulka 6. Solubilní transferinové receptory a feritinový index

	sTfR	FI = sTfR/log feritin
Zdravý člověk	normální	normální
Sideropenická anémie	zvýšené	zvýšený
Hemolýza	zvýšené	většinou nezvýšen
Inefektivní erytropoéza (talasémie, megaloblastická anémie, myelodysplazie)	zvýšené	většinou nezvýšen
Hypoplastická anémie	snížené	snížený
ACD	normální až zvýšené (zde podíl sideropenie)	normální nebo zvýšený (zde podíl sideropenie)

ACD – anemia of chronic disease, sTfR – solubilní transferinové receptory, FI – feritinový index

sideropenní anémie dochází k poklesu koncentrace hemoglobinu, vyvíjí se hypochromie erytrocytů a mikrocytóza. Z globálních parametrů krevního obrazu **nejpozději klesá MCHC**. Časnou laboratorní známkou deplece železa je **zvýšení volného protoporphyrinu v erythrocytech (FEP – free erythrocyte protoporphyrin)**, o významu stanovení % **hypochromních erytrocytů a MCH retikulocytů** bylo již hovořeno. V tabulce 5 je znázorněn postupný rozvoj deplece železa až k manifestní sideropenické anémii, je však třeba upozornit, že v praxi vidáváme překrývání uvedených abnormalit – například normální koncentrace feritinu v séru nevylučuje sideropenii s absolutní jistotou. Je třeba připomenout, že normální hodnoty koncentrace feritinu v séru se liší dle pohlaví a v jednotlivých věkových skupinách – například u seniorů pokles feritinu v séru pod 45–50 µg/l již může signalizovat sideropenii. Při vyšetření **kostní dřeně**, které nejčastěji

provádíme při ne zcela jasném obrazu sideropenie, nacházíme normoplastickou nebo mírně až středně hyperplastickou erytropoézu. Nejdůležitějším vyšetřením je zde **barvení na nehemové železo**, kdy **sideroblasty** (erytroblasty s viditelnými zrny barvitelného železa) klesají pod 10 % (často až na 0 %) a zásobní železo je snížené až vyčerpané, toto stanovení je však zatíženo mnohdy výraznou subjektivní chybou. Při déle trvající závažnější sideropenii může být lehce **zvýšená segmentace jader neutrofilů a mírná neutropenie**. Mnohdy zachytíme i **reaktivní trombocytózu** – sideropenie patří mezi její příčiny. U sideropenie je často patrný jistý stupeň **inefektivní erytropoézy** (zánik prekurzorů červené řady již v kostní dřeni) a bývá i **mírně zkrácené přežívání erytrocytů** jako výraz membránové poruchy (oxidativní poškození buněčné membrány důsledkem snížení aktivity glutathion-peroxidázy). Nověji lze k diagnostice sideropenie využít i stano-

vení koncentrace **solubilních TfR** v séru (**sTfR**), u sideropenie dochází k jejímu zvýšení. Zvláště v kombinaci se stanovením koncentrace feritinu lze uvedená vyšetření využít i k detekci sideropenie u kombinovaných stavů – například u nefrogenní anémie na léčbě erythropoetinem. Většina autorů doporučuje vypočítat takzvaný **feritinový index**, kdy se koncentrace sTfR dělí dekadickým logaritmem koncentrace feritinu, jelikož samotné zvýšení hladiny sTfR v séru není specifické pro sideropenii – můžeme je nalézt u všech stavů se zvýšenou erythropézou (např. u hemolytických anémií a stavů s inefektivní erythropézou) (2). Typické nálezy koncentrace sTfR v séru u jednotlivých klinických stavů jsou uvedeny v tabulce 6. Každá klinická laboratoř by si však měla stanovit vlastní normy pro normální koncentraci sTfR a feritinový index. Je nutno uvést, že diagnóza sideropenické anémie bez snahy o co nejpřesnějšího stanovení její etiologie je zcela nedostatečná. Pouze asi u 10–15 % pacientů se příčina neobjasní, někteří autoři zde razí termín „**idiopatická hypochromní a/nebo sideropenní anémie**“. Podíl neobjasněných anémií se jistě bude nadále snižovat se zaváděním nových vyšetřovacích metod (například mikrokapsulární vyšetření GIT).

Tabulka 7. Diferenciální diagnostika anémie chronických onemocnění a sideropenní anémie

	ACD	IDA (sideropenie)
Hypochromie, mikrocytóza	+-	+ / +++
anizocytóza	+-	+ / +++
Fe v séru	snížené	snížené
Saturace Tf	normální až snížená	snížená
Tf a TIBC	Normální až snížené, vzácně zvýšené (Tf je negativní reaktant akutní fáze)	Většinou výrazně zvýšené
Feritin v séru	Většinou nad 100 µg/l (hodnoty < 100 µg/l signalizují možný podíl sideropenie)	Výrazně snížen, vzácně normální (dolní hranice)
Fe v kostní dřeni	Sideroblasty snížené, zásobní železo normální až výrazně zvýšené	Sideroblasty snížené, zásobní železo snížené až negativní
sTfR	Nejsou zvýšené, zvýšení svědčí pro podíl sideropenie	Většinou výrazně zvýšené
Feritinový index	Většinou snížen (např. pod 1,0) až normální. Zvýšení (např. nad 2,0) důrazně svědčí pro podíl sideropenie	Většinou výrazně zvýšen (např. nad 2,0)

ACD – anemia of chronic disease, IDA – iron deficiency anemia, TIBC – total iron binding capacity, Tf – transferin, sTfR – solubilní transferinové receptory

Diferenciální diagnóza sideropenické anémie (1, 10, 13)

Sideropenní hypochromní mikrocytární anémii je nutno odlišit od ostatních hypochromních anémií (tabulka 2) – v našich podmínkách nejčastěji anémii chronických onemocnění (ACD), pokud se manifestuje hypochromií a mikrocytózou (cca 20–40 % ACD má tento obraz) (11). Sérové železo je snížené u obou typů anémií, u ACD je však snížen i transferin a TIBC

(total iron binding capacity – celková vazebná kapacita séra pro železo). Feritin v séru je u sideropenní anémie snížen, definice dolní hranice však závisí na laboratoři, pohlaví i věku pacienta (např. u seniorů může být dolní hranice koncentrace feritinu v séru 45–50 µg/l). U typické ACD je feritin zvýšen nad 100 µg/l a uvádí se, že pokles pod 100 µg/l může signalizovat podíl sideropenie na klinickém a laboratorním obraze (kombinovaná ACD a sideropenie).

TfR jsou hustě exprimovány na povrchu erytroidních prekurzorů a tato exprese stoupá při sideropenii, což se odráží ve vzestupu sTfR v krvi. Vzestup sTfR však není pro sideropenii specifický (vzestup při hyperplazii erytropoézy jakékoliv etiologie – hemolýza, inefektivní erytropoéza u myelodysplazii aj.), a proto je nutno sTfR korelovat s ostatními laboratorními parametry metabolismu železa. K tomu slouží i výpočet feritinového indexu (FI), kdy koncentraci sTfR dělíme dekadickým logaritmem koncentrace feritinu. FI je u typické sideropenie zvýšen nad 2,0 a u ACD snížen pod 1,0 (tabulka 7).

Léčba sideropenie (8, 10)

Léčebným postupem u sideropenie je jednak snaha o **ovlivnění její příčiny** (vředová nemoc, infekce Helicobakterem, léčba neoplazie, gynekologická léčba meno-metroragií apod.) a zároveň **indikujeme zvýšený přívod železa**, nejčastěji v podobě perorálních tablet. Jedině v případě výrazné poruchy vstřebávání, intolerance této léčby (nutno však vyzkoušet více preparátů) a/nebo těžko ovlivnitelných pokračujících krevních ztrát (například při nemoci Renduově-Oslerově) jsme nuceni sáhnout k parenterální aplikaci železa v podobě nejlépe intravenózních injekcí (od intramuskulárních injekcí se ustupuje pro riziko lokálních reakcí, včetně možné indukce tvorby sarkomů v místě aplikace). V těchto indikacích je však nutno celkovou dávku parenterálního železa přesně vypočítat, abychom eliminovali možnost nežádoucích vedlejších účinků. Nejčastější indikací k aplikaci parenterálního železa představuje léčba nefrogenní anémie erythropoetinem (3). Jak v perorální, tak i v parenterální terapii železem pokračujeme i po korekci krevního

obrazu na normu do uspokojivého doplnění celotělových zásob (vzestup feritinu v séru). **Perorální preparáty železa** představují nejlépejší a zároveň nejbezpečnější způsob substituce u sideropenie. Jde o feroformát, ferosulfát, feroformát nebo ferosukcinát. Zdá se, že sukcinát nejlépe zlepšuje absorpci Fe^{2+} bez vedlejších účinků. Dávka Fe^{2+} se pohybuje od 100 do 200 mg za den, vyšší dávka rychleji koriguje sideropenii, je to však spojeno s vyšším výskytem nežádoucích gastrointestinálních účinků. Preparáty Fe^{2+} se nejlépe vstřebávají nalačno, pokud se při této aplikaci objeví dráždění GIT sliznice, podáváme tablety po jídle s vědomím, že vstřebávání poklesne o 40–50 %. K zapíjení je vhodný pomerančový džus nebo minerálka – káva, čaje a mléko s vstřebáváním výrazněji interferují. **Intravenózní podávání preparátů Fe^{+++}** je spojeno s jistým rizikem jak lokálních (iritace žíly), tak i celkových (hypotenze, slabost, cefalea, nausea, urtikaria až nejzávažnější anafylaktoidní reakce) vedlejších účinků. Frekvence **anafylaktoidní reakce** u pacientů léčených parenterálním železem se odhaduje pod 1 %, vyžaduje však hospitalizaci na jednotce intenzivní péče s léčbou jako u anafylaktického šoku. Maximální denní dávka intravenózního železa obnáší 100 mg Fe^{+++} . K výpočtu dávky železa se uvádí, že **150–200 mg intravenózního Fe^{+++} zvýší hladinu hemoglobinu asi o 10 g/l**, navíc se doporučuje podat cca 500 mg k doplnění zásob. Například u pacienta s hladinou hemoglobinu 80 g/l s požadovaným vzestupem na 140 g/l podáme cca 150–200 mg intravenózního železa na každých 10 g požadovaného vzestupu hemoglobinu (60 × 150–200 mg) a navíc cca 500 mg k doplnění zásob – tj. maximálně 1 700 mg. Pro

úspěšnost léčby svědčí subjektivní zlepšování stavu, zvýrazněná retikulocytóza, postupný vzestup hemoglobinu a regrese typických morfologických změn. Slizniční změny jazyka a úst se rovněž upravují (cca do 3 měsíců), zvláště však u starších pacientů může přetrvávat atrofická gastritida i při jinak úspěšné léčbě sideropenie. Výraznější formy Plummerova-Vinsonova syndromu si mohou vyžádat chirurgickou dilataci jícnu.

Prevence rozvoje sideropenie

V některých zemích se provádí **fortifikace jistých potravin železem** (7), ozývají se však i hlasy proti této paušální prevenci, jelikož frekvence hereditární hemochromatózy prvního typu v bílé evropské populaci se odhaduje mezi 1:200–1:400. Preventivně se železo podává nejčastěji těhotným ženám, většinou spolu s kyselinou listovou. Další skupiny, kde by se mohla prevence provádět, představují děti a adolescenti, pacientky s menoragií, pravidelní dárci krve a snad i pacienti s léčbou kyselinou acetylsalicylovou. V praxi se podává preventivně perorální železo u pravidelných dárců krve, pokud vykazují hodnoty hemoglobinu před donací na dolní hranici normy (a léčebně pokud jsou anemičtí). Uvádí se, že při pěti donacích za rok vykazuje 8 % mužů a až 38 % žen redukci zásob železa. V ostatních uvedených skupinách se kromě gravidních žen pravidelná prevence sideropenie běžně neprovádí.

MUDr. Jan Novotný, Ph.D.
Oddělení klinické hematologie FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: novotnyj@fnbrno.cz

Literatura

1. Cavill I, Auerbach M, Bailly GR et al. Iron and the anemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 731–737.
2. Čermák J, Brabec V. Transferrin receptor-ferritin index: a useful parameter in differential diagnosis of iron deficiency and hyperplastic erythropoiesis. *Eur. J. Haematol.* 1998; 61: 210–212.
3. Čermák J, Gregora E, Lachmanová J, Brabec V. Zásoby železa u pacientů s chronickým ledvinovým selháním léčených rekombinantním lidským erythropoetinem. *Vnitř. Lék.* 1994; 40: 174–178.
4. Dunn LL, Rahmanto IS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. (*Review*). *Trends Cell. Biol.* 2007; 17: 93–100.
5. Goswami T, Rolfs A, Hedinger MA. Iron transport: emerging roles in health and disease. *Biochem. Cell Biol.* 2002; 80: 679–689.
6. Hallberg L, Rossander L. Absorption of iron from Western lunch and dinner meals. *Am. J. Clin. Nutr.* 1982; 35: 502–509.
7. Huma N, Salim UR, Ajnum FM et al. Food fortification strategy preventing iron deficiency anemia: A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2007; 47: 259–265.
8. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia (review). *Am. Family Phys.* 2007; 75: 671–678.
9. Lee GR, Herbert V. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed., Williams and Wilkins 1999: 228–266.
10. Lee GR. Disorders of iron metabolism and heme synthesis. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed., Williams and Wilkins 1999: 979–1004.
11. Means RT Jr. The anemia of chronic disorders. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed., Williams and Wilkins 1999: 1011–1021.
12. Schaefer RM, Schaefer L. Hypochromic red blood cells and reticulocytes – Review. *Kidney Int.* 1999; Suppl 69: S44–S48.
13. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease – Review article. *NEJM* 2005; 352: 1011–1026.