

# ZANIM USTALISZ ROZPOZNIANIE, ZINTERPRETUJ TO BADANIE

RADA NAUKOWA DZIAŁU



Dr n. med.  
Anna Turska-Kmieć  
(przewodnicząca)



Prof. dr hab. n. med.  
Teresa Jackowska



Dr hab. n. med.  
Henryk Mazurek



Dr hab. n. med.  
Magda Rutkowska



Prof. dr hab. n. med.  
Piotr Socha

## Zaburzenia metabolizmu żelaza u noworodka urodzonego o czasie

Agata Pleskaczyńska

Klinika Neonatologii, Patologii  
i Intensywnej Terapii Noworodka  
Kierownik Kliniki:  
prof. dr hab. n. med. Anna Dobrzańska  
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia  
Dziecka”  
Al. Dzieci Polskich 20  
04-730 Warszawa  
Tel. 22 815-77-66  
Faks 22 815-17-85  
e-mail:  
agata.pleskaczynska@wp.pl

Zinterpretuj wyniki morfologii krwi obwodowej i oznaczeń biochemicznych w surowicy krwi żyłnej urodzonego o czasie noworodka uzyskane w 9 i 26 dobie życia. Jakie dodatkowe badania laboratoryjne są niezbędne do ustalenia rozpoznania? Jakie powinno być leczenie?

### Wyniki morfologii krwi i oznaczeń biochemicznych

Parametr	9 doba życia	26 doba życia
Liczba krwinek białych ( $\times 10^9/l$ )	20,0	5,1
Hemoglobina [Hb] (g/dl)	11,0	9,0
Hematokryt [Ht] (%)	32,1	26,9
MCV (fl)	96,9	94,0
MCHC (g/dl)	34,2	33,5
Retikulocyty (‰)	6,1	8,7
RDW (%)	21,7	19,3
Liczba płytek krwi ( $\times 10^9/l$ )	796,0	720,0
Stężenie żelaza ( $\mu g/dl$ )	19,0	47,0
TIBC ( $\mu g/dl$ )	216,0	230,0
Ferrytyna (ng/ml)	925,0	244,0
Wysycenie transferyny żelazem = saturacja transferyny (%) [stężenie żelaza: całkowita zdolność wiązania żelaza] $\times 100\%$	8,8	20,4

MCHC – średnie komórkowe stężenie hemoglobiny  
MCV – średnia objętość krwinki czerwonej  
RDW – rozkład objętości krwinek czerwonych  
TIBC – całkowita zdolność wiązania żelaza

## Interpretacja wyników badań

1. Na podstawie obu wyników badań można rozpoznać niedokrwistość.
2. U noworodka w 9 dobie życia stwierdzono znacznie zmniejszone stężenie żelaza przy bardzo zwiększonym stężeniu ferrytyny, podwyższonej liczbie krwinek białych i nadpłytkowości, co nasuwa podejrzenie współ-

istniejącego stanu zapalnego. Ocenę należy poszerzyć o badania w kierunku zakażenia – wskazana pilna diagnostyka w warunkach szpitalnych.

3. W 26 dobie życia noworodek ma prawidłowe stężenie ferrytyny, prawidłowe stężenie żelaza, liczbę retikulocytów adekwatną do zmniejszonego stężenia hemoglobiny oraz podwyższony wskaźnik anizocytozy RDW przy prawidłowej średniej objętości krwinki czerwonej (MCV). Ocenę należy poszerzyć o podstawowe badania w kierunku niedokrwistości hemolitycznej:

- grupa krwi matki i dziecka,
- oznaczenie u dziecka stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej oraz
- bezpośredni odczyn Coombsa

Takich wyników badań można spodziewać się także po wyleczeniu zakażenia.

TABELA 1. Podział niedokrwistości według patomechanizmu powstawania

### Nadmierna utrata krwinek czerwonych

#### 1. Krwotok

- Płodowy
- Łożyskowy
- Urazowy poród
- Zaburzenia krzepnięcia

#### 2. Wczesne zaciśnięcie pępowiny

#### 3. Przetoczenie bliźnię-bliźnię

#### 4. Krwawienie płodowo-matczyne

### Nadmierny/przyspieszony rozpad krwinek czerwonych

#### 1. Niedokrwistość hemolityczna

##### A. Immunologiczna

- Alloimmunologiczna: Rh, ABO, inne czynniki grupy krwi
- Autoimmunologiczna

##### B. Nieimmunologiczna

- Hemoglobinopatie
- Talasemie
- Niestabilna hemoglobina
- Defekt enzymatyczny krwinek czerwonych
- Defekt strukturalny błony komórkowej krwinek czerwonych
- Uszkodzenie mechaniczne krwinek czerwonych
- Niedokrwistość hemolityczna mikroangiopatyczna
- Zakażenie
- Niedobór witaminy E

### Zmniejszone wytwarzanie krwinek czerwonych

#### 1. Wrodzone

- Niedokrwistość Diamonda-Blackfana
- Niedokrwistość Fanconiego
- Niedokrwistość wcześniaków
- Wrodzona niedokrwistość dyserytropoetyczna

#### 2. Nabyte

- Zakażenie parwowirusem B19
- Przejściowa dziecięca erytoblastopenia
- Zakażenie HIV
- Kiła
- Niedobór żelaza
- Zatrucie ołowiem

### OMÓWIENIE PRZYPADKU

Noworodek płci żeńskiej urodzony z ciąży IV, porodu II siłami natury w 40 tygodniu ciąży, z masą ciała 2990 g, oceniony na 9-9-9 punktów w skali Apgar został przyjęty do oddziału patologii noworodka w 9 dobie życia. Matka dziecka podczas ciąży była leczona z powodu niedokrwistości. Okres adaptacyjny przebiegał dotąd prawidłowo, dziecko karmione piersią na żądanie. Rodzice zgłosili się do pediatry zaniepokojeni zmianą zachowania dziewczynki, która od około 24 godzin była mało aktywna, blada, nie budziła się sama na karmienia i słabo ssala, mimo że matce nie brakuje pokarmu. Przy przyjęciu noworodek mało aktywny, podsypiający, źrenice okrągłe, równe, prawidłowo reagujące na światło, ciepłota ciała prawidłowa. Stwierdzono bladeść skóry i błon śluzowych, podsychające błony śluzowe jamy ustnej, osłuchowo nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy, bez cech duszności, czynność serca miarowa, 160/min, bez szmeru nad sercem, dostępne badaniu narządy jamy brzusznej nie były powiększone, kikut pępowiny odpadł 2 dni przed przyjęciem na oddział – dno pępka suche. Z uwagi na objawy sugerujące niedokrwistość i/lub zakażenie u noworodka wykonano badania w kierunku zakażenia. Poza badaniami laboratoryjnymi wykonano badanie ogólne moczu, 2 posiewy krwi, wymazy obwodowe (z nosa i odbytu). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę z przesunięciem w lewo wzoru odsetkowego krwinek białych, niedokrwistość, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, zmniejszone stężenie żelaza i bardzo zmniejszone wysycenie transferyny żelazem, zwiększone stężenie ferrytyny i nadpłytkowość. Stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej oraz glikemia były prawidłowe a bezpośredni odczyn Coombsa ujemny. Po uzyskaniu prawidłowych wyników badania układu krzepnięcia wykonano nakłucie lędźwiowe z zabezpieczeniem płynu mózgowo-rdzeniowego na badanie ogólne i posiew. Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego było prawidłowe. Nie stwierdzono odchyłań również w badaniu ogólnym moczu. Zastosowano antybiotykoterapię empiryczną: ampicylina

200 mg/kg masy ciała/24 h w dawkach podzielonych co 8 h i netylmycyna 4 mg/kg masy ciała co 24 h. Dziecko zjadało niepełne porcje pokarmu, wymagało dokarmiania przez zgłębnik dożołądkowy i początkowo nawodnienia dożylnego. Dobrze tolerowało karmienie ściągniętym pokarmem matki. Monitorowane ciśnienie tętnicze mierzone metodą pośrednią i saturacja były prawidłowe, utrzymywała się tendencja do nieznacznie przyspieszonej czynności serca – także we śnie. Zapis EKG i badanie echokardiograficzne były prawidłowe (tachykardia zatokowa), wobec czego za przyczynę tachykardii uznano niedokrwistość. Z obu posiewów krwi pobranych przed włączeniem antybiotyków wyhodowano *Escherichia coli*. Kontynuowano leczenie zgodnie z antybiogramem: netylmycynę do 5 dni, ampicylinę do 14 dni. Stan noworodka się poprawiał. Dziewczynka była aktywniejsza, chętnie zjadała przez smoczek, a następnie ssala pierś na żądanie, z prawidłowymi przyrostami masy ciała. Kontrolne posiewy krwi i posiew płynu mózgowo-rdzeniowego były jałowe. W badaniach wykonanych przed zakończeniem leczenia posocznicy uwzględniono również parametry metabolizmu żelaza. Pomimo niedokrwistości zarówno stężenie żelaza, jak i ferrytyny w 26 dobie życia były prawidłowe. Wzrosło wysycenie transferyny żelazem. Stwierdzono prawidłową liczbę krwinek białych i ich wzór odsetkowy oraz prawidłowe stężenie białka C-reaktywnego. Adekwatnie do zmniejszonego stężenia hemoglobiny wzrosła liczba retikulocytów. Noworodka w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu z zaleceniem leczenia niedokrwistości ambulatoryjnie. Włączono preparat żelaza w dawce 5 mg/kg masy ciała/24 h w dwóch dawkach podzielonych, witaminę C 2 razy po 50 mg, witaminę B<sub>6</sub> raz na dobę 25 mg, kwas foliowy raz na dobę 0,4 mg. Zalegano pierwszą kontrolę morfologii krwi i retikulocytozy po 4 tygodniach leczenia.

Rozpoznanie: niedokrwistość o etiologii mieszanej – w przebiegu posocznicy, spowodowanej zakażeniem *Escherichia coli*, i jatrogennej (wielokrotne pobrania krwi do badań).

## OMÓWIENIE

W okresie noworodkowym diagnostyka niedokrwistości skupia się wokół różnicowania między przyczynami wrodzonymi i nabytymi oraz pierwotnymi i wtórnymi. Jednocześnie wymaga podkreślenia faktu, że niedokrwistość jest objawem choroby, a nie rozpoznaniem. Podobnie jak u starszych dzieci, korzystamy z podziału według etiologii i patomechanizmu na niedokrwistości związane z nadmierną utratą krwinek czerwonych, ich nadmiernym/przyspieszonym rozpadem oraz ze zmniejszonym wytwarzaniem krwinek czerwonych. Dostępne wyniki badań i doświadczenie kliniczne wskazują niejednokrotnie na współistnienie kilku mechanizmów. Podział niedokrwistości według patomechanizmu powstawania przedstawiono w tabeli 1. Wywiad dotyczący ciąży i wczesnego okresu adaptacyjnego zajmuje ważne miejsce w diagnostyce różnicowej

TABELA 2. Czynniki wpływające na zasoby żelaza w okresie perinatalnym

## Czynniki zmniejszające zasoby żelaza:

1. Niedobór żelaza u matki podczas ciąży
2. Cukrzyca u matki
3. Palenie tytoniu przez ciężarną (czynne lub bierne)
4. Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu
5. Ciąża wielopłodowa (ryzyko niedoboru żelaza u noworodków zwiększa się, gdy u matki stwierdzano niedobór żelaza w czasie ciąży)
6. Poród przedwczesny
7. Ostre lub przewlekłe krwawienie, np. przetoczenie bliźnię-bliźnię (dawca)
8. Zbyt szybkie zaciśnięcie pępowiny po urodzeniu
9. Transfuzja wymienna
10. Restrykcyjne praktyki transfuzyjne
11. Niewyrównane straty związane z pobraniami krwi na badania
12. Leczenie preparatem erytropoetyny
13. Opóźniona lub niewystarczająca suplementacja żelaza
14. Karmienie wyłącznie pokarmem kobiecym powyżej 4-6 miesiąca życia
15. Karmienie mlekiem krowim

## Czynniki zwiększające zasoby żelaza:

1. Stosowanie suplementacji żelaza w czasie ciąży (pod warunkiem zdiagnozowanego niedoboru żelaza lub niedokrwistości z niedoboru żelaza)
2. Przetoczenie płodowo-płodowe (biorca)
3. Opóźnione zaciśnięcie pępowiny
4. Liberalne praktyki transfuzyjne
5. Suplementacja żelaza wczesna i w odpowiedniej dawce
6. Stosowanie mieszanek mlecznych wzbogaconych w żelazo

(np. zwiększona retikulocytoza może wynikać z przewlekłego niedotlenienia okołoporodowego). Należy pamiętać, że niedokrwistość z niedoboru żelaza u ciężarnej zwykle nie powoduje niedokrwistości u urodzonego o czasie noworodka bezpośrednio po urodzeniu, a raczej zmniejsza zasoby zgromadzonego żelaza i stanowi czynnik ryzyka niedokrwistości w wieku wczesnoniemowlęcym. Najważniejsze czynniki wpływające na status żelaza w okresie perinatalnym przedstawiono w tabeli 2.

Wielu autorów podkreśla w diagnostyce niedokrwistości konieczność oznaczania liczby retikulocytów. Forma przejściowa między jądrowym erytoblastem a pozbawioną jądra komórkowego krwinką czerwoną jest prekursorem dojrzałych krwinek czerwonych, uwalnianym ze szpiku około 18-36 godzin przed ostatecznym zakończeniem dojrzewania komórki. Liczba retikulocytów koreluje z aktywnością erytropoetyczną szpiku, zatem pozwala na pierwszym etapie diagnostyki zdecydować, czy istnieje uzasadnione podej-

zenie niedokrwistości związanej ze zmniejszonym wytwarzaniem krwinek czerwonych w szpiku (jeśli stwierdzono obniżenie liczby retikulocytów). W przypadku prawidłowej lub zwiększonej retikulocytozy należy sprawdzić pośredni i bezpośredni test antyglobulinowy (test Coombsa) oraz oznaczyć stężenie bilirubiny z podziałem na frakcje. Ujemny test Coombsa nie wyklucza niedokrwistości hemolitycznej, dodatni potwierdza immunologiczną niedokrwistość hemolityczną. Zmniejszona MCV (średnia objętość krwinki czerwonej) u noworodka nasuwa podejrzenie talasemii. Jeśli MCV jest prawidłowa lub zwiększona, dalszych niezbędnych informacji dostarczy rozmaz krwi obwodowej. Prawidłowy rozmaz obserwuje się np. w przebiegu wrodzonych deficytów enzymów krwinki czerwonej, po krwawieniach, podczas zakażenia i sekwestracji krwinek czerwonych w śledzionie. U noworodka w zakresie normy mieści się niewielka anizocytoza (krwinki czerwone różnej wielkości), polichromazja (krwinki czerwone o różnym stopniu wybarwienia, wysycenia hemoglobina) i obecność retikulocytów. Nieprawidłowy rozmaz może wskazywać np. na hemoglobinopatie (m.in. niedokrwistość sierpowatokrwinkową – wydłużone i spłaszczone drepanocyty, talasemia – mikrocyty), mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną (schizocyty – fragmenty krwinek czerwonych), wrodzone defekty strukturalne błony komórkowej krwinek czerwonych (m.in. eliptycyty, owalocyty), uszkodzenie mechaniczne krwinek czerwonych.

Niedokrwistość w przebiegu zakażenia jest doskonałym przykładem współistnienia wielu patomechanizmów objawu choroby. Celowo wybrano do interpretacji wyniki badań tego samego noworodka w dniu rozpoznania posocznicy w 9 dobie życia i po wyleczeniu zakażenia uogólnionego (badania kontrolne w 26 dobie życia). Zarówno drobnoustroje chorobotwórcze bezpośrednio, jak i reakcja ogólnoustrojowa na zakażenie uszkadzają szpik, w różnym stopniu zaburzając funkcję krwiotwórczą poszczególnych linii komórkowych. Niemal patognomoniczna dla zakażenia prenatalnego parwowirusem B19 jest ciężka niedokrwistość z cechami hipoplazji szpiku w okresie noworodkowym, niekiedy dochodzi do nieimmunologicznego obrzęku płodu. Z kolei zakażenia z grupy TORCH częściej objawiają się leukopenią i małopłytkowością. W przebiegu stanu zapalnego, nawet wtedy, gdy zasoby żelaza są optymalne, zmniejsza się tempo erytropoezy i często rozpoznawana jest niedokrwistość ze zmniejszonym stężeniem żelaza w surowicy i hiperferrytynemią. Ferrytyna jest białkiem ostrej fazy, jej stężenie w surowicy zwiększa się podczas zakażenia, przewlekłego stanu zapalnego, chorób nowotworowych itd. Indukcja kaskady zapalnej z wydzielaniem różnych cytokin powoduje nieadekwatne do potrzeb wytwarzanie erytropoetyny (EPO), zmniejszoną wrażliwość prekursorów erytropoezy na działanie EPO oraz zaburza użycie żelaza. Cytokiny prozapalne działają także bezpośrednio na szpik, uszkadzając prekursorów krwinek czerwonych oraz powodują przedwczesną ich hemolizę. Prozapalna



odpowiedź immunologiczna podczas posocznicy doprowadza do nasilonej reakcji ogólnoustrojowej. Żelazo jest niezbędne do wzrostu i metabolizmu bakterii, które wbudowują ten pierwiastek do enzymów i innych białek oraz wykorzystują w reakcjach utleniania i redukcji. Dlatego też organizm człowieka wypracował mechanizm obronny, którego zadaniem jest pozbawienie drobnoustrojów chorobotwórczych dostępu do żelaza. Interleukina 6 jest główną cytokiną pobudzającą wydzielanie peptydu hepcydyny w wątrobie. Hepcydyna bierze udział w nieswoistej odpowiedzi przeciwzapalnej oraz przez swój receptor ferroporynę powoduje sekwestrację żelaza w układzie siateczkowo-śródbłonkowym. Redystrybucja żelaza i brak możliwości jego wykorzystania do wytwarzania krwinek czerwonych powodują nasilenie niedokrwistości. W przebiegu ostrego zakażenia mechanizm przesunięcia żelaza do puli zapasowej działa korzystnie. W sytuacji przedłużającego się stanu zapalnego może niekiedy doprowadzić do niedokrwistości odpornej na leczenie preparatami żelaza (tzw. czynnościowy niedobór żelaza). Podczas hospitalizacji z powodu zakażenia noworodki mają wielokrotnie pobieraną krew do badań laboratoryjnych i nawet przy zastosowaniu mikrometod należy wziąć pod uwagę przyczynę jatrogenną niedokrwistości. W tabeli 3 przedstawiono dostępne normy laboratoryjne wybranych parametrów morfologii krwi obwodowej i wskaźników metabolizmu żelaza u noworodka.

## Podsumowanie

Podczas zakażenia – szczególnie bakteryjnego – zwiększa się stężenie ferrytyny, maleje stężenie żelaza, a co za tym idzie, obniża się także wysycenie transferyny żelazem. Jeżeli na podstawie objawów klinicznych podejrzewamy zakażenie, to pomimo niedokrwistości nie należy oceniać zasobów żelaza. Dotyczy to nie tylko noworodków, ale także starszych dzieci i dorosłych. Minimum diagnostyczne w niedokrwistości postulowane przez American Academy of Pediatrics w 2010 roku, poza morfologią krwi, zakłada oznaczenie ferrytyny i białka C-reaktywnego, aby w przypadku prawidłowego lub zwiększonego stężenia ferrytyny wykluczyć zakażenie. Stan zapalny jest przeciwwskazaniem do leczenia preparatami żelaza. W przypadku ciężkiej niedokrwistości i niestabilnego stanu noworodka z niewydolnością oddechowo-kръżeniową leczeniem z wyboru jest uzupełniające przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych. U stabilnego noworodka lub niemowlęcia leczenie niedokrwistości rozpoczynamy po ustąpieniu zakażenia. Jeśli jednak z uwagi na niedokrwistość wykonano oznaczenia biochemiczne zasobów żelaza i otrzymano pozornie niespójne wyniki (zmniejszone stężenie żelaza, zwiększone ferrytyny, zmniejszone wysycenie transferyny żelazem), należy bezzwłocznie wykonać badania w kierunku zakażenia. Kwestią przyszłości jest możliwość powszechnego zastosowania w praktyce klinicznej bardziej miarodajnych oznaczeń – w tym rozpuszczalnego receptora transferynowego i hepcydyny.

TABELA 3. Normy laboratoryjne wybranych parametrów morfologii obwodowej krwi żyłnej i wskaźników metabolizmu żelaza u noworodka

Parametr	Norma laboratoryjna
Liczba krwinek białych	W wieku 3-28 dni: 4,0-7,0x10 <sup>9</sup> /l
Hb	W wieku 7-14 dni: 17,3±2,3 g/dl W wieku 21-28 dni: 14,2±2,1 g/dl
Ht	W wieku 7-14 dni: 54±8,3% W wieku 21-28 dni: 43±5,7%
MCV	W wieku 7-14 dni: 112±19,0 fl W wieku 21-28 dni: 105±7,5 fl
MCHC	W wieku 7-14 dni: 32,1±2,9 g/dl W wieku 21-28 dni: 33,5±1,6 g/dl
Retikulocyty	W wieku 7-14 dni: 5,0±3,0‰ W wieku 21-28 dni: 6,0±3,0‰
RDW	Brak norm dla noworodków – średnio 11,5-14,5%, według niektórych autorów u noworodków norma nawet do 17-18%
Liczba płytek krwi	150-400x10 <sup>9</sup> /l
Stężenie żelaza	Brak norm dla wieku rozwojowego Norma dla kobiet: 37-145 µg/dl Norma dla mężczyzn: 59-158 µg/dl
TIBC	250-450 µg/dl
Ferrytyna	150,0-450,0 ng/ml
Wysycenie transferyny żelazem = saturacja transferyny	Brak norm dla wieku rozwojowego. Saturacja transferyny średnio wynosi 30%, ale jest bardzo zmiennym parametrem. Gdy wartość saturacji transferyny wynosi <16%, najczęściej wskazuje to na niedobór żelaza (może być także czynnościowy)

## Zalecane piśmiennictwo

- Baker RD, Greer FR oraz The Committee on Nutrition. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age). *Pediatrics* 2010;126:1040-1050.
- Collard KJ. Iron Homeostasis in the Neonate. *Pediatrics*. 2009;123:1208-1216.
- Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117(17):4425-4433.
- Jaworska A, Szczapa J. Wybrane zagadnienia z hematologii. W: Neonatologia. Red. J. Szczapa. Wydanie I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000: 335-369.
- Ochocka M, Matysiak M. Fizjopatologia układu czerwono-kръżinkowego. W: Niedokrwistości wieku dziecięcego. M. Ochocka, M. Matysiak. Wydanie I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000:11-37.
- Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2007;12:54-63.
- Weiss G. Modification of iron regulation by the inflammatory response. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2005;18(2): 183-201.
- Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Clinical Aspects and Laboratory Iron Metabolism, Anemias. Novel concepts in the anemias of malignancies and renal and rheumatoid diseases. Fifth enlarged edition. Springer-Verlag, Wien New York 2003.