

# ZANIM USTALISZ ROZPOZNANIE, ZINTERPRETUJ TO BADANIE

## RADA NAUKOWA DZIAŁU



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



Dr hab. n. med.  
Teresa Jackowska



Dr hab. n. med.  
Henryk Mazurek



Dr hab. n. med.  
Magda Rutkowska



Dr hab. n. med.  
Piotr Socha

## Morfologia krwi obwodowej u 9-letniego chłopca wielokrotnie leczonego preparatami żelaza i witaminami krwiotwórczymi

Magdalena Szkiłłądz-Skiba<sup>1</sup>,  
Teresa Jackowska<sup>1</sup>,  
Beata Burzyńska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne  
Kształcenia Podyplomowego  
w Warszawie

<sup>2</sup>Instytut Biochemii i Biofizyki PAN  
w Warszawie

Adres do korespondencji:  
Lek med. Magdalena Szkiłłądz-Skiba  
Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne  
Kształcenia Podyplomowego  
w Warszawie  
ul. Marymoncka 99/103;  
01-813 Warszawa  
tel: +22 8641167  
mail: magda7mysz@wp.pl

Zinterpretuj wynik badania morfologicznego krwi obwodowej 9-letniego chłopca, który wielokrotnie był już leczony preparatami żelaza i witaminami krwiotwórczymi (tab. 1). Dziecko zostało skierowane przez lekarza rejonowego do poradni hematologicznej w celu konsultacji.

TABELA 1. Morfologia krwi obwodowej  
9-letniego chłopca

Parametry czerwonekrwinkowe	Wartość	Wartości referencyjne <sup>1</sup>
Krwinki czerwone (RBC)	6,54x10 <sup>6</sup> /μl	3,80-5,80x10 <sup>6</sup> /μl
Stężenie hemoglobiny (Hb)	11,4 g/dl	11,5-15,5 g/dl
Hematokryt (HCT)	37%	35-45%
Objętość krwinki czerwonej (MCV)	57 fl	77-95 fl
Średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej (MCHC)	30,8 g/dl	31,0-37,0 g/dl
Średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH)	17,4 pg	25,0-33,0 pg
Szerokość rozkładu krwinek czerwonych (RDW)	18,9%	10-18%
Retikulocyty (Ret)	24‰	5-15‰
Krwinki białe (WBC)	8,9x10 <sup>3</sup> /μl	4,5-13,5 x10 <sup>3</sup> /μl
Rozmaz mikroskopowy krwinek białych	Granulocyty obojętnochłonne	5,18x10 <sup>3</sup> (58,4%) 57-67%
	Granulocyty kwasochłonne	1,12x10 <sup>3</sup> (12,6%) 1-3%
	Monocyty	0,44x10 <sup>3</sup> (5%) 3-7%
	Granulocyty zasadochłonne	0,09x10 <sup>3</sup> (1%) 0-1%
	Limfocyty	2,04x10 <sup>3</sup> (23%) 25-33%
Płytki krwi (PLT)	350x10 <sup>3</sup> /μl	150-400 x10 <sup>3</sup> /μl

<sup>1</sup>Za Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton. Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition

TABELA 2. Morfologia krwi matki chłopca

Parametry czerwonekrwinkowe	Wartość	Wartości referencyjne <sup>1</sup>
Krwinki czerwone (RBC)	5,76x10 <sup>6</sup> /μl	3,80-5,80x10 <sup>6</sup> /μl
Stężenie hemoglobiny (Hb)	10,0 g/dl	12,0-16,0 g/dl
Hematokryt (Ht)	33,9%	36-46%
Objętość krwinki czerwonej (MCV)	59 fl	80-100 fl
Średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej (MCHC)	29,5 g/dl	31,0-37,0 g/dl
Średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH)	17,3 pg	26,0-34,0 pg
Szerokość rozkładu krwinek czerwonych (RDW)	17,8%	10-18%
Krwinki białe (WBC)	6,0x10 <sup>3</sup> /μl	3,5-10,0x10 <sup>3</sup> /μl
Płytki krwi (PLT)	260x10 <sup>3</sup> /μl	150-400x10 <sup>3</sup> /μl

<sup>1</sup>Za Kliegman, Behrman, Jenson and Stanton. Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed.

### Interpretacja

W morfologii krwi obwodowej stwierdzono podwyższoną liczbę krwinek czerwonych (RBC), znaczne obniżenie objętości krwinek czerwonych (MCV), średniej zawartości hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH), średniego stężenia hemoglobiny w krwinkach czerwonych (MCHC) oraz zwiększenie szerokości rozkładu krwinek czerwonych (RDW) i liczby retikulocytów.

### Opis przypadku

*Dziewięcioletni chłopiec (M. R.), urodzony siłami natury, o czasie z ciąży III, porodu II, oceniony po porodzie na 10 punktów w skali Apgar. Rozwój fizyczny i psychoruchowy chłopca przebiegał prawidłowo. Chłopiec aktywnie uprawia sport. Z powodu uczulenia na jąd owadów błonkoskrzydłych pozostaje pod opieką alergologiczną.*

*Od 2 roku życia z powodu stwierdzanych niedoborów żelaza i mikrocytozy krwinek czerwonych chłopiec był czterokrotnie leczony preparatami żelaza i witaminami krwiotwórczymi. Stosowano preparaty żelaza w dawce 4-5 mg/kg masy ciała razem z witaminami krwiotwórczymi (kwas foliowy i witamina B<sub>12</sub>) przez 2-3 miesiące. Ze względu na nadal stwierdzaną mikrocytozę krwinek czerwonych lekarz rejonowy skierował chłopca do poradni hematologicznej.*

*Wywiad rodzinny: u mamy chłopca przed ośmiu laty rozpoznano talasemię β, która została potwierdzona badaniami genetycznymi (tab. 2).*

### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym, poza słyszalnym szmerem skurczowy nad sercem (2/6 wg Levina), nie stwierdzano odchyłości. Przyczyną szmeru skurczowego nad sercem była struna rzekoma w lewej komorze serca, którą stwierdzono w badaniu echokardiograficznym. Rozwój fizyczny jest prawidłowy – wzrost 142 cm (90 centyl), masa ciała 42 kg (90 centyl).

### Badania dodatkowe

W badaniach dodatkowych, poza znaczną mikrocytozą krwinek czerwonej, nie stwierdzono żadnych odchyłości. Stężenia żelaza (Fe), całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC), ferrytyna, saturacja transferyny (TfSAT) były w granicach normy. Wykładniki stanu zapalnego (CRP, WBC) były prawidłowe (tab. 3).

### Różnicowanie

Wywiad rodzinny, czyli rozpoznanie talasemii u matki, stanowiły znaczną pomoc w różnicowaniu mikrocytozy u chłopca. Prawidłowe parametry biochemiczne gospodarki żelaza (Fe, TIBC, saturacja transferyny, ferrytyna) wykluczyły niedobór żelaza jako najczęstszą przyczynę mikrocytozy u dzieci. Podejrzewając hemoglobinopatię, oznaczono stężenie hemoglobin patologicznych (HbF i HbA<sub>2</sub>). Stwierdzono podwyższone wartości obu hemoglobin płodowych: HbF – 2,7% (norma do 1%), HbA<sub>2</sub> – 5,1% (norma do 3,5%). Na tej podstawie wysunięto podejrzenie talasemii, które potwierdzono badaniem genetycznym jako talasemię β (beta initiation codon Met>Thr [ATG>ACG]).

TABELA 3. Badania biochemiczne

Parametry biochemiczne	Wartości	Zakres normy <sup>2</sup>
Żelazo (Fe)	115 μg/dl	28-134 μg/dl
Całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC)	428 μg/dl	240-508 μg/dl
Saturacja transferyny (Fe/TIBCx100) (TfSAT)	26%	17-42%
Ferrytyna	53,67 ng/ml	10-55 ng/ml
Białko ostrej fazy (CRP)	3,19 mg/l	0,1-5,0 mg/l

<sup>2</sup>Za Nathan, Oskis. Hematology of Infancy and Childhood 7th ed.

## Rozpoznanie

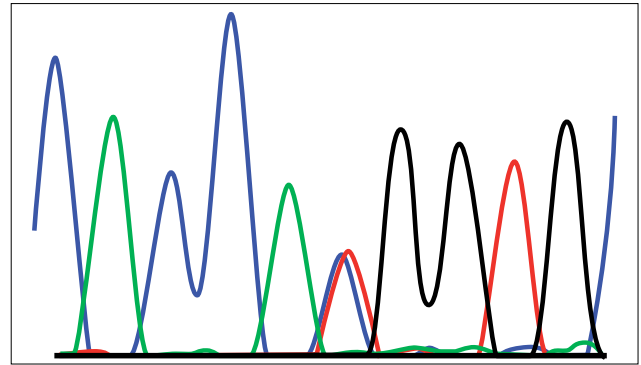
Nosiciel genu talasemii (postać heterozygotyczna)

### Objaw wiodący: mikrocytoza

Średnia objętość krwinki czerwonej, będąca wskaźnikiem rozmiaru krwinek czerwonych, pozwala na podział niedokrwistości na mikro- i makrocytarne. Mikrocytoza, której wykładnikiem jest niska wartość MCV, spowodowana jest wytwarzaniem wadliwej hemoglobiny w wyniku nieefektywnej syntezy hemu lub globiny. Wartości MCV są różne w zależności od wieku dziecka. Na rycinie 2 przedstawiono wartości referencyjne hemoglobiny (Hb) i MCV w zależności od wieku i płci dziecka.

Najczęstszą przyczyną mikrocytozy jest niedokrwistość z niedoboru żelaza. W sytuacji, gdy stężenia żelaza i ferrytyny są prawidłowe, czy nawet podwyższone, należy myśleć o innych przyczynach mikrocytozy, takich jak: hemoglobinopatie, zatrucie ołowiem, niedobory miedzi, wrodzone wady metabolizmu żelaza.

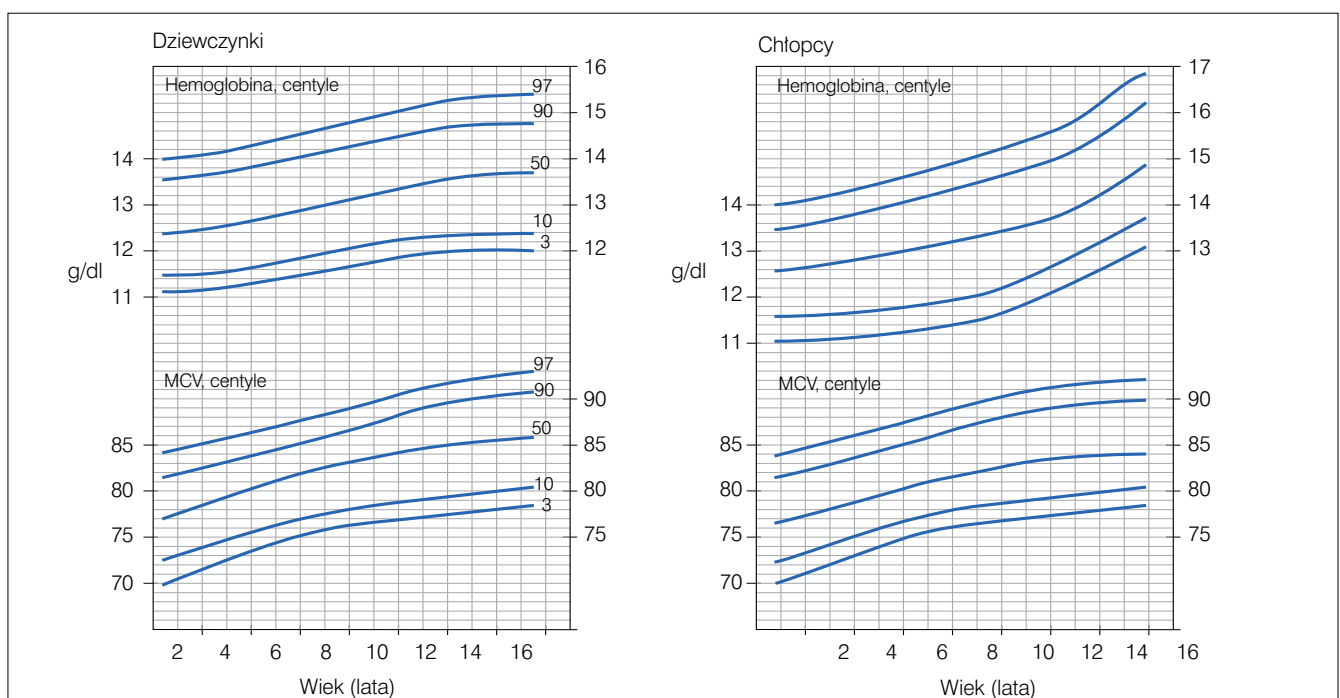
W przypadku niedoboru żelaza w morfologii krwi obwodowej stwierdza się, oprócz obniżenia objętości krwinki czerwonej, obniżenie średniej zawartości hemoglobiny w krwince (MCH) z poszerzeniem rozpiętości rozkładu krwinek czerwonych (RDW). Nowoczesne analizatory hematologiczne obliczające zawartość hemoglobiny w retikulocytach (CHr) i zawartość hemoglobiny w czerwonych krwinkach (CH) pozwalają na bardziej precyzyjne określenie bieżących zapasów żelaza. Zawartość hemoglobiny w retikulocytach, mierząca żelazo związane w retikulocytach, jest bezpośrednim wyznacznikiem stężenia żelaza i jego obniżenie ( $\leq 28$  pg) świadczy o niedoborze żelaza. W roz-



RYCINA 1. Obraz genetyczny talasemii  $\beta$  u chłopca.

mazie manualnym krwi obwodowej w przypadku niedoboru żelaza stwierdza się mikrocytozę, hipochromię, anizocytozę i poikilocytozę, zaś w hemoglobinopatiach można dodatkowo stwierdzić obecność krwinek tarczowatych.

Stężenie żelaza w surowicy, wysycenie transferyny (TfSAT), będące ilorazem żelaza do zdolności wiązania żelaza ( $\text{Fe/TIBC} \times 100$ ) oraz stężenie ferrytyny są konieczne do ustalenia przyczyny niedokrwistości. Samo oznaczenie stężenia żelaza jest błędem, ponieważ wykazuje codzienne wahania zależne od spożywania posiłku, wzrasta po przyjęciu doustnych preparatów zawierających żelazo i znacznie się obniża w trakcie ostrych i przewlekłych zakażeń. Stężenie ferrytyny jest zdecydowanie lepszym markerem niedokrwistości, gdyż odpowiada za wewnątrzkomórkowe przechowywanie żelaza i odzwierciedla jego zapasy w organizmie. Należy jednak pamiętać, że jest to jedno z białek ostrej fazy i może wzrastać przy zakażeniach.



RYCINA 2. Wartości referencyjne MCV w zależności od płci i wieku dziecka.<sup>3</sup>

<sup>3</sup>Za Nathan, Oskis: Hematology of Infancy and Childhood 7th ed.

W przypadku niedoboru żelaza mikrocytoza jest wczesnym objawem, wyprzedzającym niedokrwistość z niedoboru żelaza, która może ujawnić się dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach od początku choroby. Dlatego też rozróżniamy: niedobór żelaza (iron deficiency, ID) i niedokrwistość z niedoboru żelaza (iron deficiency anemia, IDA).

Należy podkreślić, że większość dzieci z niedoborem żelaza nie wykazuje żadnych objawów klinicznych.

W różnicowaniu mikrocytozy, w przypadku stwierdzenia prawidłowych parametrów gospodarki żelaza, należy oznaczyć hemoglobiny patologiczne (HbF, HbA<sub>2</sub>). Przy podejrzeniu talasemii stwierdzamy wówczas podwyższenie stężenia jednej lub obu hemoglobin (HbF i/lub HbA<sub>2</sub>). Należy jednak pamiętać, że u noworodków hemoglobina płodowa (HbF) stanowi około 80%, a hemoglobina A – 20%. Dopiero w okresie między 6 a 10 miesiącem życia stopniowo dominujące stają się hemoglobiny A i A<sub>2</sub>. Dlatego też diagnostykę w kierunku talasemii i hemoglobinopatii najlepiej przeprowadzać po pierwszym roku życia.

## Talasemia

Talasemie są grupą wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych, w których na skutek błędu genetycznego nie dochodzi do syntezy prawidłowych łańcuchów globiny, łańcucha  $\beta$  (w talasemii  $\beta$ ) lub  $\alpha$  (w talasemii  $\alpha$ ). W przypadku nieprawidłowej syntezy łańcucha  $\alpha$  lub łańcucha  $\beta$  dochodzi do wzrostu stężenia HbA<sub>2</sub> i/lub HbF, co wykorzystujemy do badań przesiewowych wykrywających talasemię. Prawidłowe wartości hemoglobiny F wynoszą 1%, a hemoglobiny A<sub>2</sub> do 3,5%.

Talasemie mogą charakteryzować się różnym stopniem nieefektywnej hematopozy i zwiększeniem hemolizy. Najłagodniejsza, heterozygotyczna postać bez objawów klinicznych nazywana jest cechą talasemii „ $\beta$ -thalassemia trait”. Elektroforeza hemoglobiny tej postaci wykazuje wzrost wartości HbA<sub>2</sub> do 7,0% oraz HbF do 5%. W Polsce rozpoznawane są głównie postaci heterozygotyczne talasemii, o przebiegu łagodnym, a jedną z najczęściej występujących hemoglobinopatii jest talasemia  $\beta$ .

W talasemii  $\beta$  wytwarzanie globiny może być w różnym stopniu zaburzone, od nieznacznego jej niedoboru do całkowitego braku. Geny odpowiedzialne za syntezę  $\beta$  globiny zlokalizowane są po jednym na każdym z chromosomów 11. Postać talasemii  $\beta$  o łagodnym przebiegu (heterozygotyczna) dotyczy osób z defektem jednego genu i wówczas mówimy o nosicielstwie talasemii  $\beta$ . Natomiast ciężka postać homozygotyczna (talasemia  $\beta$  major) występuje w przypadku równoczesnego defektu obu genów.

Nosicielstwo genów talasemii występuje we wszystkich obszarach świata, ale szczególnie rozpowszechnione jest w populacji mieszkańców basenu Morza Śródziemnego, we wschodniej Afryce i niektórych rejonach Azji.

W postaciach heterozygotycznych talasemii występuje mikrocytoza z poikilocytozą i owalocytozą, hipochromia, łagodna niedokrwistość, prawidłowe lub podwyższone stężenie żelaza. W ciężkich postaciach talasemii (postać homozygotyczna) od urodzenia rozpoznawana jest znacznego stopnia niedokrwistość mikrocytarna, wymagająca częstych transfuzji

koncentratów czerwonych, stwierdzana jest hepatosplenomegalia, występują zniekształcenia kostne, zaburzenia rozwoju fizycznego.

W przypadkach talasemii  $\alpha$  obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany i zależy od liczby uszkodzonych genów  $\alpha$  globiny. Za syntezę globiny  $\alpha$  odpowiedzialne są cztery identyczne geny zlokalizowane po dwa na każdym z chromosomów 16. Choroba może przybierać postać letalną już w okresie życia płodowego, przebiegać bezobjawowo lub prowadzić do ciężkich niedokrwistości mikrocytarnych wymagających częstych transfuzji.

Ciężkim, czasami nawet śmiertelnym powikłaniem talasemii może być hemochromatoza. Przyczyną jest nadmierne przeładowanie narządów mięsnych żelazem. Dlatego też u chorych na ciężką postać talasemii, wymagających częstych transfuzji krwi, konieczne jest stosowanie związków chelatujących.

## Podsumowanie

W Polsce u chorych z mikrocytozą, oprócz niedoboru żelaza lub niedokrwistości z niedoboru żelaza, należy brać pod uwagę także talasemię. Zawsze konieczna jest ocena parametrów biochemicznych gospodarki żelaza oraz wartości hemoglobin patologicznych.

W przypadku podejrzenia talasemii przydatne jest dokładne zebranie wywiadu dotyczącego występowania niedokrwistości oraz wykonanie morfologii krwi obwodowej u rodziców chorego. Stwierdzenie mikrocytozy krwinek czerwonych w rodzinie może znacznie przybliżyć nam rozpoznanie talasemii u dziecka. U dzieci z mikrocytozą, której przyczyną jest talasemia, przeciwskazane jest podawanie preparatów żelaza, aby nie dopuścić do przeładowania narządów mięsnych żelazem. Badania genetyczne konieczne są dla potwierdzenia i ustalenia rodzaju talasemii, co może mieć także znaczenie prognostyczne.

## Zalecane piśmiennictwo

- Adamowicz-Salach A, Zdebska E, Burzyńska B i wsp. Talasemia przyczyny niedokrwistości mikrocytarnej w Polsce-opis przypadków. *Pediatr Pol.* 2007;82:151-155.
- Demir A, Yarali N, Fisgin T, et al. Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. *Pediatr Int.* 2002;44:612-616.
- Hermiston ML, Mentzer WC, A practical approach to the evaluation of the anemic child. *Pediatr Clin North Am.* 2002;49:877-891.
- Jackowska T, Wągiel E, Zdebska E, Burzyńska B, Maciąg M. Niedokrwistość mikrocytarna u dzieci w Polsce jako objaw talasemii. *Przegląd Pediatr.* 2007;37:221-226.
- Lo L, Singer ST. Thalassemia: current approach to an old disease. 2002; 49: 1165-1191.
- Michelle L, Hermiston, William C, Mentzer MD. A practical approach to the evaluation of the anemic child. *Pediatr Clin N Am.* 2002;49:877-891.
- Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A Diagnostic Approach to the Anemic Patient. In: Nathan G, Orkin SH, ed. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 7th edition. WB Saunders, Philadelphia 2009.
- Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States. *MMWR.* 1998; 47: 1-36.
- Richardson M. Microcytic Anemia. *Pediatrics in Review.* 2007;28:5-13.
- Zdebska E, Krawcewicz A, Adamowicz-Salach A i wsp.  $\beta$ -talasemia w Polsce. I. Mutacje śródziemnomorskie. *Pol Merk Lek.* 2006;20 (115):53-56.