

ANEMIJA: PREPOZNAVANJE BOLEZNI IN DEJAVNIKI TVEGANJA

ANAEMIA: DISEASE EVALUATION AND RISK FACTORS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med.

*Klinični oddelek za hematologijo,
Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana;*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: irena.zupan@kclj.si

1 UVOD

Nastajanje eritrocitov v našem telesu (eritropoeza) je zelo natančno uravnavan proces vzdrževanja normalne mase eritrocitov, potrebne za zadovoljitev vseh tkiv po kisiku. Vsako sekundo v kostnem mozgu nastane 2,4 milijona novih eritrocitov, ki preživijo 100 do 120 dni preden gredo v apoptozo ali programirano celično smrt. Njihova glavna naloga, ki jo opravlja beljakovina hemoglobin, je prenos kisika iz pljuč v periferna tkiva. Različne motnje lahko pripe-

POVZETEK

Anemija sodi med najpogostejše težave, ki jih srečujemo v klinični praksi. Redko je samostojna bolezen, večinoma spremlja druge bolezni. Opredelimo jo z zmanjšano koncentracijo hemoglobina, hematokrita in/ali številom eritrocitov. Svetovna zdravstvena organizacija priporoča kot spodnjo normalno vrednost koncentracije hemoglobina za moške 130 g/l in za ženske 120 g/l. Znaki in simptomi anemije so odvisni od stopnje anemije in hitrosti nastanka anemije. Prizadeta so vsa tkiva. Imamo številne razvrstitve anemij, v kliniki se največkrat poslužujemo kinetike nastanka anemije ali morfološke razvrstitve na osnovi velikosti eritrocitov. Za opredelitev potrebujemo natančno anamnezo, klinični pregled in laboratorijsko testiranje.

KLJUČNE BESEDE:

anemija, eritrociti, zmanjšana koncentracija hemoglobina, bledica, utrujenost

ABSTRACT

Evaluation for anaemia is one of the most common problems seen in clinical practice. In many cases the cause is not readily apparent and multiple conditions may be contributing. It should be defined by low haemoglobin concentration, haematocrit and/or red blood cells. The World Health Organisation criteria for anaemia in men and women are < 130 g/l and < 120 g/l, respectively. The signs and symptoms induced by anaemia are dependent upon the degree of anaemia and the rate at which it has evolved. All tissues are affected. There are different approaches to identify the cause(s) of anaemia, most often in the clinic we use kinetic or morphologic approach according to red blood cell size. For evaluation we need a detailed patient history, clinical examination and laboratory testing.

KEY WORDS:

anaemia, erythrocytes, low haemoglobin concentration, pallor, fatigue

ljejo do anemije ali slabokrvnosti, stanja z zmanjšano maso eritrocitov. Odrazi se z zmanjšanim hematokritom (Ht), zmanjšano koncentracijo hemoglobina (Hb) in zmanjšanim številom eritrocitov v krvi (1). Tudi povečana masa eritrocitov ali eritrocitoza je bolezensko stanje (1).

Anemija sodi med najpogostejše težave, ki jih srečujemo v vsakodnevni klinični praksi. Redko je samostojna bolezen,



večinoma spremlja druge bolezni (2). Glede na globalne podatke Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je ocenjeno, da ima anemijo 1,6 milijarde prebivalcev sveta. Najvišja prevalenca je med predšolskimi otroci (47 %), sledijo nosečnice (41 %), ostale ženske (30 %), otroci v šolskem obdobju (25 %) in moški (12 %) (3). Pomanjkanje železa je najpogostejši vzrok anemije. Po podatkih SZO ima 50 % anemičnih bolnikov pomanjkanje železa.

2 DEFINICIJA ANEMIJE

O anemiji govorimo, kadar je zmanjšana celotna količina/masa rdečih krvnih celic v krvnem obtoku. V praksi anemijo običajno opredelimo z enim ali več eritrocitnih parametrov, ki jih dobimo kot del celotne krvne slike: s koncentracijo hemoglobina v krvi, hematokritom ali številom eritrocitov pod referenčno vrednostjo. Kakor pri večini laboratorijskih testiranj nam je tudi pri določanju referenčnih vrednosti v krvni sliki v pomoč statistika. Okvirne referenčne vrednosti, ki jih uporabljamo v Sloveniji, so povzete po relevantnih objavah, ki so v njihovo določitev zajele pretežno evropsko populacijo, uporabljeni so bili analizatorji različnih proizvajalcev, določen pa je bil celotni nabor parametrov krvne slike (4). Preglednica 1 podaja okvirne referenčne vrednosti eritrocitne krvne slike, ki jih uporabljamo v Sloveniji. SZO priporoča kot spodnjo normalno vrednost koncentracije hemoglobina za moške 130 g/l in za ženske 120 g/l. Če pa pri posameznem bolniku poznamo koncentracijo hemoglobina iz obdobja, ko je bil še zdrav, jo vzamemo za njegovo normalno vrednost. Odsklon od te vrednosti je pomembnejši kot odsklon od priporočene referenčne vrednosti (1, 5).

Preglednica 1: Referenčne vrednosti eritrocitne krvne slike, ki jih uporabljamo v Sloveniji (4).

Table 1: Erythrocyte blood count reference values used in Slovenia (4).

Parameter	Odrasel moški		Odrasla ženska
Hemoglobin (g/L)	130-170		120-150
Hematokrit (l)	0,40-0,50		0,36-0,46
Eritrociti (x 10 ¹² /L)	4,50-5,50		3,80-4,80
Retikulociti, (%)		0,5-2,5	
PVE (fL)		83-101	
PHE (pg)		27-32	
PKHE (g/L)		315-345	

PVE-povprečen volumen eritrocitov, PHE-povprečen hemoglobin v eritrocitu, PKHE-povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitu;

3 SIMPTOMI IN ZNAKI ANEMIJE

Znaki in simptomi anemije so odvisni od stopnje anemije in hitrosti nastanka anemije. Pomembni sta tudi potreba bolnika po kisiku in pa osnovna bolezen, ki je pogosto glavni vzrok anemije. Dva dejavnika pripeljeta do simptomov anemije. To sta zmanjšana preskrba tkiv s kisikom in hipovolemija v primeru akutne krvavitve.

Simptomi so blagi ali jih ni, kadar je anemija nastajala počasi, saj je telo lahko postopoma vključilo številne prilagoditvene mehanizme na zmanjšano oksiformno kapaciteto krvi. Pri zdravem človeku je bazalna poraba kisika (ekstrakcija kisika iz hemoglobina) v tkivih 25%. V prisotnosti anemije in hipoperfuzije tkiv se le-ta lahko poveča do 60%. Temu se pridružijo še drugi prilagoditveni mehanizmi kot sta povečan utripni volumen srca in povečana frekvenca srca. Ob vključitvi vseh teh mehanizmov in pri zdravem srcu, lahko imamo v mirovanju normalno preskrbo tkiv s kisikom vse do koncentracije Hb 50 g/l (Ht 0,15). Simptomi nastopijo v mirovanju šele pod to vrednostjo koncentracije Hb, oziroma, pri višjih vrednostih ob telesnem naporu, pri predhodno oboleli srčni mišici (srčno popuščanje) ali motnji srčnega ritma (1, 5).

Bledica kože in sluznic ostaja najpomembnejši znak anemije (Slika 1). Pri hitrem nastanku anemije ali če je le-ta huda in preseže vse prilagoditvene mehanizme v telesu, se pojavijo njeni splošni simptomi, ki jih lahko razvrstimo v skupine težav (slika 2):

- **srce in ožilje**: palpitanje (občutek razbijanja srca), dispnoa (občutek težkega dihanja), stenokardija (bolečina v prsnem košu), klavdikacija (bolečine v nogah po nekaj metrih hoje). Simptomi zaradi srca in ožilja so posledica povečanja minutnega volumna srca, saj srce poskuša

večkrat poslati po telesu rdeče krvne celice, da bi zadostil potrebo tkiv in celic po kisiku

- **osrednje živčevje in mišičje**: glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zaspanost, slaba koncentracija, hitra utrudljivost in splošna šibkost;
- slaba prekrvljenost **prebavil** zaradi prerazporeditve krvnega obtoka: izguba apetita, navzea (slabost), flatulenca (napenjanje), zaprtje ali driska;
- **spolni organi** pri hudi anemiji: motnje menstrualnega ciklusa, amenoreja (izguba menstrualnih krvavitev), menoragija (močna menstrualna krvavitev), izguba libida ali potence.

4 RAZVRSTITEV IN OPREDELITEV ANEMIJ

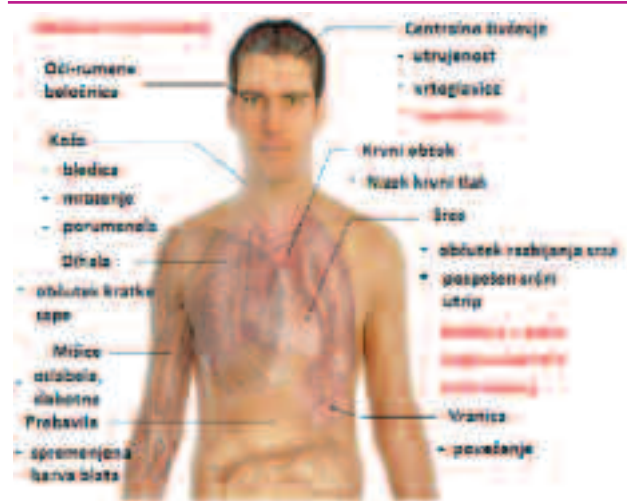
Imamo številne razvrstitve anemij, med katerimi bi omenila le nekatere:

Glede na **koncentracijo hemoglobina v krvi** govorimo o:

- blagi anemiji (kadar je koncentracija hemoglobina > 100 g/l),
- srednje hudi anemiji (pri koncentraciji hemoglobina 100 - 70 g/l) in



Slika 1: Bledica kože.
Figure 1: Pale skin.



Slika 2: Simptomi in znaki ob anemiji. Prizadeto je praktično celo telo, z rdečo pisavo pa so opisane težave pri zelo hudi anemiji.
Figure 2: Symptoms and signs of anemia. The whole body is affected, problems with very severe anemia are described with red letters.

- hudi anemiji (koncentracija hemoglobina < 70 g/l). Glede na **hitrost nastanka** (kinetični pristop) je anemija lahko:
 - akutna (hitro nastala, npr. po krvavitvi) ali
 - kronična (počasi nastala); lahko je podedovana ali za življenja pridobljena.

Po načinu nastanka (patogeneza) razlikujemo:

- anemije zaradi zmanjšane nastajanja eritrocitov v kostnem mozgu,
 - anemije zaradi čezmernega razpada eritrocitov (npr. hemolitične anemije, rakave bolezni),
 - anemije po krvavitvi, ko gre za izgubo eritrocitov iz telesa. Včasih lahko imajo bolniki dva ali več razlogov za anemijo istočasno (npr. pomanjkanje železa in vitamina B12).
- Glavni vzroki zmanjšane proizvodnje eritrocitov v kostnem mozgu so pomanjkanje pomembnih prehranskih sestavin kot so vitamin B12, folna kislina in železo; bolezni kostnega mozga kot so aplastična anemija, različne bolezni z infiltracijo kostnega mozga; zavora delovanja kostnega mozga zaradi kemoterapije, drugih zdravil ali obsevanja z ionizirajočimi žarki; pomanjkanje eritropoetina ob zmanjšanem delovanju ledvic, ščitničnih hormonov, androgenov; stanje kroničnega vnetja v organizmu, ki zapre železo v zalogah organizma, vpliva na zmanjšano raven eritropoetina in skrajša življenjsko dobo eritrocitov. V to skupino prištevamo tudi stanja z neučinkovito eritropoezo, ko imamo intenzivno razrast eritropoeze v kostnem mozgu, ki pa ne dozoreva normalno in mlade celice pro-

padajo že v kostnem mozgu s procesom apoptoze. Sem spadajo megaloblastna anemija s pomanjkanjem B12 in folne kisline, talasemije, mielodisplastični sindromi, sideroblastne anemije in kongenitalne diseritropoetične anemije pri otrocih.

Skrajšana življenjska doba eritrocitov pod 100 dni opredeljuje hemolizo. Anemija nastopi, ko proizvodnja eritrocitov v kostnem mozgu ne dosega več povečanih potreb zaradi hemolize. Zdrav kostni mozeg, ki ima na razpolago zadostno količino železa, vitamina B12 in folne kisline ter povečano stimulacijo z eritropoetinom je sposoben 5-krat povečati eritropoezo pri odraslem človeku, pri otroku celo 7 do 8-krat. V ravnotežnem stanju se zaradi starosti ali poškodb vsak dan odstrani iz obtoka 1% eritrocitov, retikulociti predstavljajo ravno 1% populacije eritrocitov. V preglednici 2 najdemo glavne vzroke intravaskularne in ekstravaskularne hemolize (1, 5). Najbolj pogost razlog anemije pa je izguba krvi. Vzroki so različni in vključujejo poškodbe, krvavitve iz prebavil, rodil, sečil, bolezni pljuč, ponavljajoča laboratorijska testiranja v bolnišnici itd (5).

Morfološka razvrstitev anemij (preglednica 3) temelji na osnovi meritve povprečnega volumna eritrocitov (PVE), ki ga lahko ocenimo iz razmaza krvi in nam ga izračuna avtomatski analizator. Tako razvrstimo anemije v:

- **mikrocitne** (premajhni eritrociti, PVE manjši od 82 fl - so najpogostejše anemije v populaciji in so običajno posledica pomanjkanja železa ali motenega sproščanja železa iz zaloga),

- **makrocitne** (preveliki eritrociti, PVE večji od 98 fl - so najpogostejše posledica pomanjkanja vitamina B12, folne kisline, okvare ščitnične funkcije, jetrnih bolezni ali okvare kostnega mozga) in

- **normocitne** (normalno veliki eritrociti, PVE med 82 in 98 fl - so posledica širokega spektra kroničnih bolezni).

5 DIAGNOSTIČNI PRISTOP K BOLNIKU Z ANEMIJO (6-10)

Anemija je eden od pomembnih znakov bolezni in nikoli ni normalno stanje. Za njeno opredelitev opravimo natančen razgovor z bolnikom (anamneza), klinični pregled in osnovno laboratorijsko testiranje. Sprva se usmerimo v najbolj pogoste vzroke anemij: ali bolnik krvavi, ali so prisotni znaki hemolize, ali gre za pomanjkanje železa, vitamina B12, folne kisline, ali gre za zavoro kostnega mozga.

Preglednica 2: Glavni vzroki intravaskularne in ekstravaskularne hemolize pri odraslem človeku (5).

Table 2: The main causes of intravascular and extravascular haemolysis in an adult (5)

Ekstravaskularna hemoliza
<i>Napaka v eritrocitu (intrinzični defekti)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Encimska pomanjkanja (pomanjkanje G6PD ali piruvat kinaze) • Hemoglobinopatije (talasemije) • Membranske poškodbe (hereditarna sferocitoza, eliptocitoza)
<i>Vzroki izven eritrocitov (ekstrinzični defekti)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Jetrne bolezni • Hipersplenizem • Okužbe (malarija, bartonela, babesia) • Različni agensi (nitriti, svinec, baker...) • Avtoimunska hemolitična anemija • Intravenska infuzija imunoglobulinov
Intravaskularna hemoliza
<ul style="list-style-type: none"> • Mikroangiopatična hemolitična anemija • Transfuzijske reakcije • Okužbe (huda malarija, sepsa s <i>Clostridium diff.</i>) • Paroksizmalna nočna hemoglobinurija • Kačji piki

G6PD – glukoza 6-fosfatna dehidrogenaza

Preglednica 3: Morfološka razvrstitev anemij pri odraslem človeku (1, 5).

Table 3: Morphological classification of anaemia in an adult (1, 5)

Mikrocitne anemije (PVE <83 fL)
Anemija zaradi pomanjkanja železa
Talasemije
Anemija kroničnega vnetja/anemija pri kronični bolezni (pozno)
Sideroblastna anemija (kongenitalna, zastrupitev s svincem, alkohol, zdravila)
Normocitne anemije (PVE = 83-101 fL)
Akutna krvavitev
Anemija kroničnega vnetja/anemija pri kronični bolezni
Zavora kostnega mozga (lahko tudi makrocitna) <ul style="list-style-type: none">• Infiltrativne bolezni• Aplastična anemija• Čista aplazija rdeče vrste
Kronična ledvična bolezen
Endokrine motnje (hipotiroidizem, hipopituitarizem)
Makrocitne anemije (PVE > 101 fL)
Alkoholizem
Pomanjkanje vitamina B12 in folne kisline (PVE običajno > 115 fL)
Mielodisplastični sindromi in akutne levkemije
Retikulocitoza <ul style="list-style-type: none">• Hemolitične anemije z visoko retikulocitozo
Zdravila (hidroksiurea, drugi citostatiki)
Jetrne bolezni

PVE-povprečen volumen eritrocitov

5.1. NATANČEN POGOVOR Z BOLNIKOM IN KLINIČNI PREGLED

Z bolnikom se natančno pogovorimo o izvoru družine, boleznih v družini, ki bi lahko vplivale na sedanje stanje, otroških in dosedanjih boleznih, sedanjem stanju, zdravilih, izgubi teže, apetita, odvajanju blata in vode, okužbah, alkoholu, okolju doma in v službi. Opravimo natančen klinični pregled, kjer smo pozorni na znake prizadetosti organov ali sistemov: bledica, ikterus, zvečana telesna temperatura, tahikardija, dispnea, ortostatska hipotenzija, povečani organi –jetra, vranica, povečane bezgavke...

5.2. LABORATORIJSKO TESTIRANJE

V veliko pomoč pri diagnostiki anemije je krvna slika. Iz nje ocenimo koncentracijo Hb, Ht, število in velikost eritrocitov. Iz eritrocitnih indeksov se običajno orientiramo v smeri morfološke razdelitve anemij (preglednica 3). Število retikulocitov

nam poda informacijo o eritropoetični aktivnosti kostnega mozga. Natančno pregledamo tudi levkocitno in trombocitno krvno sliko, ki sta običajno spremenjeni kadar je prisotna primarna bolezen kostnega mozga, včasih pa tudi v sklopu sistemskih bolezni. Izkušen laboratorijski tehnik opravi še natančen pregled krvnega razmaza, ki nas lahko opozori na pomembne podrobnosti, ki jih avtomatski analizator ne zazna. Pozorni smo na spremembe velikosti eritrocitov, polnjenosti s hemoglobinom, pojav shizocitov, rdečih celic z jedri in drugih sprememb eritrocitov, ki so značilni za nekatere bolezni. Ob pomanjkanju vitamina B12 se pojavijo hipersegmentirani nevtrofilci v razmazu krvi.

Sledi pregled biokemičnih parametrov. Zaradi pogostosti poudarimo pomanjkanje železa (zlasti pri mikroцитozii). Ključne preiskave za opredelitev pomanjkanja železa so koncentracija serumskega železa, koncentracija transferina, ki jo merimo posredno z merjenjem celotne vezalne sposobnosti za železo (TIBC= total iron binding capacity) in koncentracija feritina v serumu. Koncentracija serumskega železa (Fe) je meritev količine železa, ki je vezana na transferin. Slabost te



laboratorijske meritve je velika variabilnost rezultatov, ki nastaja zaradi tehničnih problemov določanja in diurnalnega spreminjanja koncentracije serumskega železa pri zdravem človeku, ki je lahko 10 do 40%. Običajno so najvišje vrednosti serumskega železa zjutraj, najnižje pa zvečer. Pri anemiji zaradi pomanjkanja železa so vrednosti serumskega železa običajno zmanjšane, ravno tako pri anemiji ob kroničnih boleznih. TIBC ima v nasprotju s serumskim železom zelo majhno diurnalno nihanje. Absolutna vrednost TIBC nam je lahko v pomoč pri diferencialni diagnozi med anemijo zaradi pomanjkanja železa, kjer so vrednosti zvečane in anemijo ob kroničnih boleznih, kjer so vrednosti običajno zmanjšane. Iz koncentracije serumskega železa in TIBC izračunamo nasičenost transferina z železom po naslednji formuli ($\text{Fe} \times 100/\text{TIBC}$). Le ta nam pove kakšna je razpoložljivost železa za eritropoezo. O zmanjšani razpoložljivosti železa govorimo, kadar je nasičenost transferina manjša od 15%, po nekaterih podatkih že pod 20%. Takšne vrednosti najdemo tako pri anemiji zaradi pomanjkanja železa kot pri anemiji ob kroničnih boleznih. Običajno so nižje vrednosti pri anemiji zaradi pomanjkanja železa. S koncentracijo feritina v serumu ocenimo zaloge železa v telesu. Feritin je znotraj-celična beljakovina, ki shranjuje železo. Mala količina feritina se izloči v plazmo in odraža zaloge železa. V večini kliničnih stanj to sorazmerje obstoji. V primerih anemije ob kroničnih boleznih ter anemije ob malignih obolenjih se koncentracija serumskega feritina zveča nesorazmerno bolj kot se zvečajo zaloge železa. Feritin je namreč akutni vnetni reaktant, zato se njegova vrednost v serumu poveča ob vnetnih dogajanjih. Vrednotenje zalog železa v teh primerih postane nezanesljivo in si moramo pomagati z drugimi novejšimi parametri kot so hipokromni eritrociti, količina hemoglobina v retikulocitih, transferinski receptorji in še nekateri drugi.

Včasih je potreben še pregled kostnega mozga in drugi postopki.

6 SKLEP

Bolnike z anemijo srečujemo na različnih področjih medicine, saj anemije v večini primerov spremlja druga obolenja, redko gre za samostojno bolezen. Klinični simptomi in znaki so največkrat neznačilni in pomešani z simptomi in znaki pridruženih boleznih. Diagnozo postavimo na osnovi natančnega pregleda krvne slike, običajno s koncentracijo hemoglobina, hematokritom in eritrocitnimi indeksi. Sledi

razširjena diagnostika pridruženih boleznih. Zdravljenje je odvisno od vzroka in kliničnega stanja bolnika, vendar to ni tema trenutnega sestavka.

ALI STE VEDELI?

- Anemija sodi med najpogostejše težave, ki jih srečujemo v vsakodnevni klinični praksi. Glede na podatke SZO je ocenjeno, da ima anemijo 1,6 milijarde prebivalcev sveta.
- SZO priporoča kot spodnjo normalno vrednost koncentracije hemoglobina za moške 130 g/l in za ženske 120 g/l. Če pri posameznem bolniku poznamo koncentracijo hemoglobina iz obdobja, ko je bil še zdrav, jo vzamemo za njegovo normalno vrednost. Odklon od te vrednosti je pomembnejši kot odklon od priporočene referenčne vrednosti.
- Najpogostejši vzroki anemije so pomanjkanje železa, vitamina B 12 ali folne kisline, krvavitve in hemoliza ter številne sodobne kronične bolezni, ki vodijo v anemijo ob kronični bolezni.

7 LITERATURA

1. Preložnik Zupan I, Modic M, Mlakar U, Škrget M, Roškar Z, Anžej Doma S. Bolezni celic rdeče vrste. In: Košnik M, Štajer D. *Interna medicina*. 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta; Slovensko zdravniško društvo; Buča, 2018. p. 1121-49.
2. World Health Organization. *The Global Prevalence of Anaemia in 2011*. Geneva: WHO; 2015; 1-6.
3. De Benoist B, McLean E, Ines E, Cogswell M. *Worldwide prevalence of anaemia 1993 - 2005*. Geneva: WHO; 2008; 7-12.
4. Podgornik H, Zver S. *Krvna slika: izrazoslovje, referenčne vrednosti in odločitveni kriteriji*. In: Zver S. *Kako brati krvno sliko*. Priročnik. Ljubljana: Pliva, 2018. p. 6-13.
5. Schrier SL. *Approach to the adult patient with anemia*. www.uptodate.com, dostop 8.4.2019 (verzija 2019).
6. Vieth JT, Lane DR. *Anemia*. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2017;32: 1945-60.
7. Stauder R, Valent P, Theurl I. *Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management*. *Blood*. 2018 Feb 1;131(5):505-14.
8. Schrier SL, Auerbach M. *Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults*. www.uptodate.com, dostop 24.4.2019 (verzija 2019).
9. Price EA, Schrier SL. *Anemia in older adults*. www.uptodate.com, dostop 24.4.2019 (verzija 2019).
10. Schrier SL, Camaschella C. *Anemia of chronic disease/inflammation*. www.uptodate.com, dostop 24.4.2019 (verzija 2019).