

Anémia z nedostatku železa u psov a mačiek – diagnostický význam profilu železa v medicíne malých zvierat

Úvod

Anémie patria medzi najčastejšie hematologické abnormality v medicíne malých zvierat. Zatiaľ čo regeneratívne anémie sa zvyčajne relatívne jasne pripisujú strate krvi alebo hemolýze, neregeneratívne anémie často predstavujú diagnostickú výzvu. Interpretácia sa stáva obzvlášť zložitou, keď sú prítomné zmeny v metabolizme železa. Nedostatok železa môže byť dôsledkom chronického krvácania, ako aj zápalových alebo chronických ochorení.

Rozlišovanie medzi absolútnym a funkčným nedostatkom železa je pre liečbu nevyhnutné. Keďže základné patofyziologické mechanizmy sa líšia, významne to ovplyvňuje diagnostiku a terapeutické dôsledky.

Samotná klasická hodnota sérového železa má len veľmi obmedzenú výpovednú hodnotu. Nízke koncentrácie sérového železa môžu vykazovať tak pacienti so skutočným nedostatkom železa v dôsledku chronických krvných strát, ako aj zvieratá s anémiou spôsobenou chronickým ochorením. Len kombinovaná interpretácia ďalších parametrov metabolizmu železa umožňuje diferencovanú klasifikáciu.

Neregeneratívna anémia, ako ďalej?

Klasifikácia anémie začína otázkou, či dochádza k regenerácii, resp. k efektívnej erytropoéze. Zvýšený absolútny počet retikulocytov svedčí o regeneratívnej anémii, a teda o krvnej strate alebo hemolýze ako príčine. Ak pri zníženej koncentrácii hemoglobínu v kombinácii s nízkou hodnotou hematokritu nie je prítomná retikulocytóza (= neefektívna erytropoéza), ide o neregeneratívnu anémiu.

Neregeneratívne anémie majú široké diferenciálne diagnostické spektrum (obr. 1).

Patria sem:

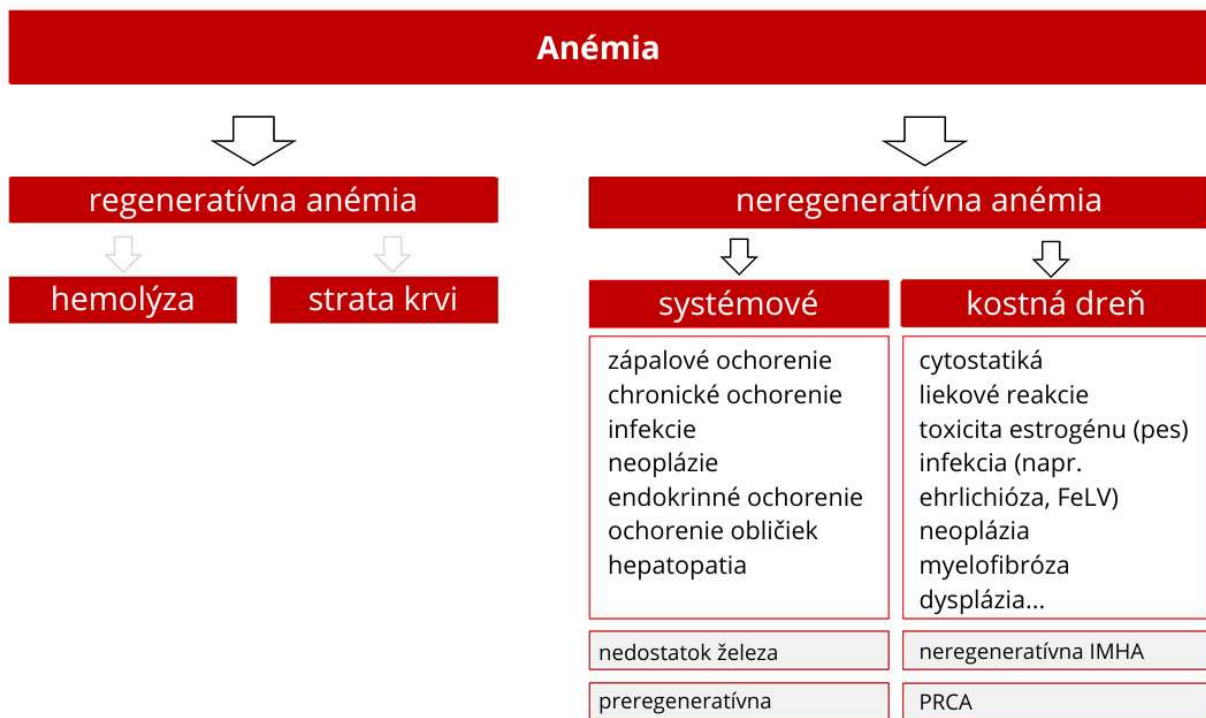
- zápalové ochorenia,
- chronické ochorenia,
- infekcie,
- neoplázie,
- endokrinnopatie,
- chronické ochorenia obličiek,
- hepatopatie,
- ochorenia kostnej drene,
- zmeny vyvolané liekmi,
- nedostatok železa.

Pozor: Nie všetky anémie, ktoré sa na prvý pohľad javia ako neregeneratívne, skutočne patria do klasickej kategórie neregeneratívnych anémií.

To sa týka najmä dvoch situácií:

1. preregeneratívne anémie pri akútnom krvácaní alebo hemolýze,
2. chronické anémie spôsobené krvácaním s progresívnym nedostatkom železa.

V prípadoch akútneho krvácania potrebuje kostná dreň približne tri až päť dní na rozvoj merateľnej retikulocytózy. Preto spočiatku neregeneratívna anémia nevylučuje stratu krvi alebo hemolýzu! Naproti tomu chronické krvácanie vedie k progresívnej strate železa. Spočiatku je anémia regeneratívna, ale neskôr sa regenerácia stáva nedostatočnou a nakoniec úplne potlačenou, pretože kostná dreň už nemá dostatok železa dostupného na syntézu hemoglobínu.



Obr.1: Diferenciálne diagnózy pri anémiách

Zdroj obrázka: Dr. Jennifer von Luckner

Metabolizmus železa

Železo zohráva v tele ústrednú úlohu – nielen pri erytropoéze. Organizmus preto prísne reguluje absorpciu, transport, skladovanie a uvoľňovanie tohto stopového prvku.

Intestinálna resorpcia železa prebieha prevažne v duodene a proximálnej časti jejuna. Hemové železo zo živočíšnych zdrojov sa resorbuje efektívnejšie ako nehemové železo z rastlinných zdrojov. Po prijímaní sa železo uvoľňuje z enterocytov prostredníctvom ferroportínu a transportuje sa viazané na transferín. Transferín funguje ako transportný proteín a dodáva železo do tkanív s vysokými nárokmi, najmä do kostnej drene.

Ukladanie železa prebieha hlavne vo forme feritínu v makrofágoch a hepatocytoch.

Feritín predstavuje najdôležitejšiu zásobu železa v organizme.

Hlavným regulátorom metabolizmu železa je hepcidín, peptidový hormón tvorený v pečeni. Hepcidín inhibuje ferroportín, čím predovšetkým znižuje vstrebávanie železa v čreve. Blokuje však aj uvoľňovanie železa z makrofágov, ako aj mobilizáciu železa zo zásob.

Zápalové procesy, chronické ochorenia alebo nádory často vedú k zvýšenej produkcii

hepcidínu, a tým k zníženej dostupnosti železa napriek dostatočným zásobám železa.

Absolútny verzus funkčný deficit železa

Absolútny deficit železa

Pri absolútnom nedostatku železa sú zásoby železa v tele skutočne „vyčerpané“.

Príčinami sú zvýšená strata alebo spotreba železa (krvácanie, akútne alebo chronické), zvýšená potreba železa (napr. gravidita), nedostatočný príjem železa v potrave (nedostatočne obohatená vegetariánska potrava) alebo poruchy vstrebávania (napr. závažné chronické ochorenia čriev).

Najčastejšou príčinou u psov je chronické krvácanie. Z patofyziologického hľadiska dochádza k skutočnej strate železa z organizmu. Typickými príčinami sú:

- chronické gastrointestinálne krvácania,
- krvácajúce nádory,
- vredy,
- parazitózy,
- chronická hematúria,

- trombocytopénia (zriedkavejšie vedú k chronickým krvácaniam aj iné koagulopatie).

Funkčný deficit železa

Pri funkčnom nedostatku železa má organizmus v zásade dostatok železa, avšak neposkytuje ho kostnej dreni. Táto forma sa typicky vyskytuje pri chronických zápaloch, infekciách, neopláziách a ťažkých systémových ochoreniach. Základná retencia železa sprostredkovaná hepcidínom vedie k tomu, že železo zostáva v makrofágoch a zásobných zložkách.

Diagnostika a profil metabolizmu železa

Nedostatok železa vedie k neefektívnej syntéze hemoglobínu v kostnej dreni. Erytrocyty sú menšie a obsahujú menej hemoglobínu. Okrem toho dochádza k zníženiu aktivity erytropoézy (zvýšená apoptóza, zvýšený oxidačný stres buniek). Regeneratívna anémia, spočiatku spôsobená výlučne stratou krvi, sa postupne mení na neregeneratívnu anémiu spôsobenú nedostatočnou tvorbou červených krviniek. Tento prechod je pomalý a nenápadný, postupuje z regeneratívnej na nedostatočne regeneratívnu až neregeneratívnu anémiu.

Súbežne s týmto vývojom môžeme v postupne sa zhoršujúcej forme pozorovať ďalšie príznaky nedostatku železa:

- v krvnom nátere sa vyskytujú hypochrómne (svetlé erytrocyty s nízkym obsahom hemoglobínu) a mikrocytárne (malé) erytrocyty,
- v krvnom obraze:
 - zmeny erytrocytárnych indexov:
 - znížená hodnota MCH (stredný obsah hemoglobínu v erytrocytoch),
 - znížená hodnota MCHC (stredná koncentrácia hemoglobínu v erytrocytoch),
 - znížená hodnota MCV (stredný objem erytrocytov),
 - hemoglobín retikulocytov (Ret-He/Ret-Hb/ReticHb) znížený,
 - koncentrácia železa v sére znížená,
 - hypoproteinémia (pri krvácaní často znížené hladiny albumínu aj globulínu),

- pri strate krvi do čriev je možné izolované zvýšenie močoviny (nutné odlíšiť od postprandiálneho stavu).

Príznaky funkčného nedostatku železa môžu byť veľmi podobné. To môže viesť k ťažkostiam pri rozlišovaní medzi absolútnym (krvácanie) a funkčným (zápal/chronické ochorenie) nedostatkom železa. V dôsledku toho môže vzniknúť neistota ohľadom ďalších diagnostických postupov a terapeutických dôsledkov. V humánnej medicíne sa na riešenie tohto problému používa niekoľko parametrov metabolizmu železa. Tieto parametre sú teraz dostupné aj pre veterinárnu medicínu, aspoň pre psy (tab. 1).

Hepcidín

Hepcidín vedie k zníženému vstrebávaniu železa v čreve, ako aj k zadržiavaniu železa v retikulo-endoteliálnom systéme. Pri funkčnom nedostatku železa je jeho hladina, ako sa dá očakávať, zvýšená. Nízke hladiny hepcidínu naopak podporujú vstrebávanie železa a mobilizáciu železa zo zásob. Preto je hladina hepcidínu pri absolútnom nedostatku železa nízka.

Feritín

Feritín je proteínový komplex, ktorý slúži ako zásobáreň železa. Často sa označuje aj ako „depotné železo“. Pri absolútnom („skutočnom“) nedostatku železa je táto zásobáreň prázdna a koncentrácia feritínu v krvi je nízka. Naopak, pri funkčnom nedostatku železa bude koncentrácia normálna alebo dokonca zvýšená.

Nenasýtená väzbová kapacita železa (UIBC, unsaturated iron binding capacity)

UIBC meria množstvo železa, ktoré sa ešte môže viazať na prítomný transferín. Čím viac železa sa ešte môže viazať, tým menej ho bolo prítomného predtým (transportný proteín transferín je relatívne „prázdny“). Pri absolútnom („skutočnom“) nedostatku železa preto očakávame zvýšenú hodnotu, pretože už nie sú k dispozícii žiadne zásoby železa.

Tab.1: Parametre profilu metabolizmu železa a ich zmeny pri skutočnom a funkčnom deficite železa

Parameter	Skutočný deficit železa (strata krvi)	Funkčný deficit (zápal, nádor, infekcia)
Železo	↓	↓
Feritín	↓	↑ /=
Hepcidín	↓	↑
UIBC (unsaturated iron binding capacity)	↑	↓ /=
TIBC (total iron binding capacity)	↑	↓ /=
Saturácia železa	↓	↑ /=

Celková väzbová kapacita železa (TIBC, total iron binding capacity)

Táto hodnota sa vypočíta a udáva celkové množstvo železa, ktoré sa môže viazať na prítomný transferín. TIBC koreluje s koncentráciou transferínu v krvi. Čím vyššia je hodnota TIBC, tým viac transferínu je prítomného. Koncentrácia transferínu v krvi je často znížená v rámci negatívnej reakcie akútnej fázy pri zápaloch a nádoroch, ale aj pri poruchách gastrointestinálnej resorpcie. Preto je možné očakávať, že pri anémii spôsobenej chronickým/zápalovým ochorením, ktoré sprevádza funkčný nedostatok železa, bude TIBC znížená.

Saturácia železa

Vypočítava sa aj saturácia železa. Nazýva sa tiež saturácia transferínu a je to ukazovateľ obsahu železa v cirkulujúcom transferíne. Čím vyššia je táto hodnota, tým viac železa transportuje transferín a tým viac železa sa nachádza v organizme. Pri absolútnom nedostatku železa sa dá očakávať nízka saturácia železa, pri funkčnom nedostatku železa by mala byť normálna alebo dokonca zvýšená.

Záver: Neexistuje jediný dokonalý parameter na diagnostiku nedostatku železa – vždy ide o súčinnosť viacerých parametrov v kombinácii s konkrétnym klinickým obrazom. Profil metabolizmu železa môže popri krvnom obraze pomôcť pri rozlíšení absolútneho (skutočného) a funkčného nedostatku železa. To je dôležité najmä z hľadiska hľadania príčin a výberu liečby.

Jennifer von Luckner, Annemarie Baur-Kaufhold

Naše vyšetrenia v súvislosti s deficitom železa

- krvný obraz
- krvný náter, cytológia
- anémia skrining základný
- metabolizmus železa profil

Ďalšia literatúra:

- Mead MK, Claus M, Litton E, Smart L, Rasis A, Rossi G, Trengove RD, Gummer JPA. Identification of the canida iron regulatory hormone hepcidin. Sci Rep. 2019; 18 (9): 19400.
- Pfeiffer C, Looker AC. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. Am J Clin Nutr. 2017; 106, Suppl 6: 1606S-1614S.
- Ramos CF, Doulidis PG, Polakova N, Burgener IA, Jensen-Jarolim E, Cimarelli G, Panakova L, Roth-Walter F. Iron deficiency in dogs suffering from atopic dermatitis. BMC Vet Res. 2024; 20 (1): 506.
- Rohr M, Brandenburg V, Brunner-La Rocca H-P. How to diagnose iron deficiency in chronic disease: A review of current methods and potential marker for the outcome. Eur J Med Res. 2023; 28: 15.
- Rusch JA, van der Westhuizen DJ, Gill RS, Louw VJ. Diagnosing iron deficiency: Controversies and novel metrics. Best Pract Res Clin Anaesth. 2023; 37 (4): 451-467.
- Vizi Z, Lanyi K, Bagi M, Laczay P, Balogh N, Sterczer A. Serum hepcidin measurements in healthy dogs using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Vet Clin Pathol. 2020; 49 (2): 292-298.