

Milena Wronecka¹, Elżbieta Pac-Kożuchowska²,
Agnieszka Mroczkowska-Juchkiewicz², Jakub Wronecki³

Otrzymano: 15.08.2021
Zaakceptowano: 27.04.2022
Opublikowano: 16.09.2022

Przewlekła niedokrwistość u dzieci jako manifestacja chorób przewodu pokarmowego

Chronic anaemia in children as a manifestation of gastrointestinal disorders

¹ Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, Lublin, Polska

² Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

³ Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Milena Wronecka, Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. prof. Antoniego Gębali 6 (USZD), 20-093 Lublin, tel.: +48 81 718 54 20, faks: +48 81 743 13 53, e-mail: milenawronecka@gmail.com

ORCID iDs

1. Milena Wronecka <https://orcid.org/0000-0002-1595-0610>

2. Elżbieta Pac-Kożuchowska <https://orcid.org/0000-0002-3204-2235>

3. Agnieszka Mroczkowska-Juchkiewicz <https://orcid.org/0000-0003-0108-6769>

4. Jakub Wronecki <https://orcid.org/0000-0001-8664-7072>

Streszczenie

Niedokrwistość w populacji pediatrycznej jest częstym problemem, z którym stykają się pediatrzy i lekarze rodzinni. Nieleczona może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, zahamowania rozwoju oraz upośledzenia funkcji poznawczych. Dlatego niezwykle ważne są znalezienie jej przyczyny i wdrożenie właściwego leczenia. Najczęstszą przyczyną niedokrwistości jest niedobór żelaza, dlatego w pierwszej kolejności należy zastosować jego doustną suplementację w odpowiedniej dawce. Anemia może być jednak wtórnym i nierzadko jedynym objawem patologicznych procesów zachodzących w organizmie. Bardzo często towarzyszy ona chorobom przewodu pokarmowego. W ich wyniku dochodzi do zaburzeń wchłaniania pierwiastków krwiotwórczych, utraty krwi przez przewód pokarmowy oraz zaburzeń regulacji gospodarki żelazowej, towarzyszących chorobom przewlekłym. Dlatego po stwierdzeniu niedokrwistości niereagującej na leczenie doustnymi preparatami żelaza należy przeprowadzić wstępną diagnostykę w kierunku chorób przewodu pokarmowego najczęściej występujących w populacji pediatrycznej. Specjalistyczne badania powinny być ukierunkowane na podejrzaną jednostkę chorobową, umożliwiając jej rozpoznanie. Prawidłowa diagnoza pozwala na włączenie optymalnego leczenia choroby podstawowej, a w jego wyniku – na ustąpienie patologii wywołującej niedokrwistość. Powrót prawidłowych funkcji błony śluzowej jelita wymaga jednak długiego czasu, dlatego często dodatkowo konieczne jest włączenie dożylnych wlewów żelaza, a w wybranych przypadkach przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych w celu szybkiej normalizacji parametrów układu czerwoności.

Słowa kluczowe: niedokrwistość, populacja pediatryczna, choroby przewodu pokarmowego

Abstract

Anaemia is a common problem encountered by paediatricians and general practitioners in the paediatric population. If left untreated, it can lead to serious health consequences, slower development and cognitive impairment. Therefore, it is extremely important to identify its cause and implement appropriate treatment. Since iron deficiency is the most common cause of anaemia, oral iron supplementation at appropriate doses should be used as a first step. However, anaemia may be secondary and often the only symptom of pathological processes in the body. It very often accompanies gastrointestinal diseases, which cause impaired absorption of hematopoietic elements, blood loss through the gastrointestinal tract and dysregulation of iron metabolism accompanying chronic diseases. Therefore, anaemia unresponsive to oral iron treatment should prompt diagnosis for gastrointestinal diseases most common in the paediatric population. Specialised investigations should target the suspected clinical entity, enabling its diagnosis. A correct diagnosis allows for optimal treatment of the underlying disease and, as a result, resolution of the pathology triggering anaemia. However, it takes a long time to regain normal intestinal mucosal function, therefore it is often necessary to additionally include intravenous iron infusions and, in selected cases, packed red blood cell transfusions to rapidly normalise red cell system parameters.

Keywords: anaemia, paediatric population, gastrointestinal diseases

WSTĘP

Niedokrwistość u dzieci rozpoznajemy, gdy stężenie hemoglobiny spada poniżej dolnej granicy normy, prawidłowej dla wieku, płci i szerokości geograficznej. Może być ona spowodowana niedostatecznym tworzeniem krwinek czerwonych, przedwczesnym i/lub nadmiernym ich niszczeniem albo utratą w przebiegu krwawienia. Jej przebieg jest ostry lub przewlekły. Najczęstszą przyczyną niedokrwistości u dzieci stanowi niedobór żelaza⁽¹⁾. Niedokrwistość z niedoboru żelaza, niezależnie od czynnika, jaki ją powoduje, prowadzi do negatywnych skutków zdrowotnych, zwłaszcza u dzieci, których organizmy się rozwijają. Objawy kliniczne anemii zależą od jej stopnia, tempa rozwoju i przyczyny. W ostrej niedokrwistości obserwuje się obniżenie ciśnienia tętniczego, tachykardię, duszność. Przy masowej utracie krwi dochodzi do wstrząsu hipowolemicznego i w konsekwencji do niedotlenienia narządów i tkanek. W niedokrwistości rozwijającej się powoli, ze względu na adaptację organizmu, objawy mogą być mało wyrażone i niespecyficzne. Zalicza się do nich osłabienie i zaburzenia koncentracji uwagi, a w przypadku cięższej niedokrwistości kołatanie serca i duszność. W badaniu przedmiotowym należy zwrócić uwagę na odcień skóry pacjenta. Bładość powłok sugeruje niedobór żelaza lub utratę krwi, odcień cytrynowy towarzyszy niedoborowi witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, odcień ziemisty występuje w chorobach przewlekłych, a żółtaczka związana jest z procesem hemolitycznym. Błony śluzowe mogą być zażółcone, jeśli anemia jest spowodowana rozpadem hemoglobiny, lub blade przy pozostałych przyczynach niedokrwistości. W sytuacji niedoboru żelaza dodatkowo obserwuje się kruchość paznokci i wypadanie włosów. Przewlekła niedokrwistość może prowadzić do zaburzeń wzrastania, opóźnienia dojrzewania płciowego, gorszego rozwoju funkcji poznawczych. W przypadku długo utrzymującej się anemii może dojść do zniekształcenia kości oraz powiększenia wątroby i śledziony, co jest związane z tworzeniem nowych i rozrostem istniejących ognisk erytropoezy. Dodatkowo może dojść do przerostu mięśnia sercowego, ze względu na jego zwiększoną pracę w celu utrzymania prawidłowego utlenowania narządów przy zmniejszonym stężeniu hemoglobiny⁽¹⁾.

Niedokrwistość nie jest odrębną jednostką chorobową, stanowi objaw wielu chorób o różnym podłożu. Często jej przyczyną w populacji pediatrycznej są choroby przewodu

pokarmowego, jednak rozpowszechnienie tego problemu nie zostało dokładnie oszacowane⁽²⁾. Podziału niedokrwistości można dokonać na podstawie jej dynamiki na ostrą, z szybką utratą krwi, i przewlekłą, utrzymującą się w dłuższym czasie. W niniejszej pracy omówione zostaną choroby przewodu pokarmowego prowadzące do niedokrwistości przewlekłej. Należą do nich m.in.: celiakia, nieswoiste zapalenie jelit (NZJ), zakażenie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), polipy przewodu pokarmowego, alergie pokarmowe, autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka. Niedokrwistość może stanowić pierwszy i nierzadko jedyne objawy istniejącej patologii. Poniżej przedstawiono przegląd chorób przewodu pokarmowego, którym towarzyszy anemia, oraz diagnostykę w ich kierunku.

MECHANIZMY PRZEWLEKŁEJ NIEDOKRWISTOŚCI Z NIEDOBORU ŻELAZA

Niedokrwistość będąca skutkiem chorób przewodu pokarmowego powstaje na drodze trzech mechanizmów, które często nakładają się na siebie (tab. 1).

Zaburzenia wchłaniania

Do niedokrwistości może dochodzić w wyniku zaburzenia wchłaniania pierwiastków krwiotwórczych, niezbędnych do procesu erytropoezy. Należą do nich żelazo, witamina B₁₂ i kwas foliowy. Najczęściej obserwowana jest niedokrwistość z niedoboru żelaza⁽²⁾.

Wchłanianie żelaza odbywa się w kosmkach jelitowych na poziomie dwunastnicy i proksymalnego odcinka jelita czczego⁽³⁾. Witamina B₁₂ wchłania się w końcowym odcinku jelita krętego, po wcześniejszym połączeniu z czynnikiem wewnętrznym. Wchłanianie kwasu foliowego ma miejsce w dwunastnicy i proksymalnym odcinku jelita czczego⁽⁴⁾. Konsekwencją zmniejszenia powierzchni jelita cienkiego, w którym zachodzi proces wchłaniania, lub zaburzenia funkcji enterocytów jest niedostateczne wchłanianie pierwiastków, pomimo ich prawidłowej podaży. Do zmniejszenia powierzchni jelita, a tym samym zmniejszenia powierzchni wchłaniania, dochodzi w zespole krótkiego jelita, po częściowym jego usunięciu z różnych przyczyn⁽⁵⁾. Zmniejszenie czynnej powierzchni wchłaniania ma też miejsce w chorobach jelit przebiegających ze stanem zapalnym, w konsekwencji którego dochodzi do uszkodzenia kosmków jelitowych⁽⁶⁻⁸⁾. Wówczas pomimo prawidłowej

Parametr	HB	MCV	Fe	Ferrytyna	Transferrytyna	TIBC	sTfR
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑
Niedokrwistość z niedoboru witaminy B ₁₂ /kwasu foliowego	↓	↑	N	N	N	N	N
Niedokrwistość chorób przewlekłych	↓	N	N	N lub ↑	N	N	N

Fe – żelazo; HB – hemoglobina; MCV – mean corpuscular volume, średnia objętość krwinki czerwonej; N – stężenie w zakresie normy; sTfR – soluble transferrin receptor, rozpuszczalny receptor transferryny; TIBC – total iron binding capacity, całkowita zdolność wiązania żelaza.

Tab. 1. Trendy poszczególnych parametrów gospodarki żelazowej w zależności od mechanizmu powstania niedokrwistości – opracowanie własne

powierzchni jelita zaburzona zostaje absorpcja substancji odżywczych, w tym również pierwiastków krwiotwórczych. Zaburzenia wchłaniania mogą być także konsekwencją uszkodzenia enterocytów w nieprawidłowych procesach immunologicznych. Taki mechanizm jest obserwowany m.in. w celiakii lub w alergiach pokarmowych. W celiakii dochodzi do produkcji swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko poszczególnym elementom błony śluzowej jelita cienkiego⁽²⁾. W alergiach pokarmowych patomechanizm reakcji immunologicznych jest złożony i zależy od typu reakcji, jaka zachodzi w organizmie (4 typy reakcji immunologicznych wg Gella i Coombsa)⁽⁹⁾.

Analiza parametrów morfologii krwi ułatwia wstępne określenie rodzaju niedokrwistości. W anemii z niedoboru żelaza niskiemu stężeniu hemoglobiny towarzyszy zwykle obniżona wartość średniej objętości erytrocytów (*mean corpuscular volume*, MCV; niedokrwistość mikrocytarna). W anemii z niedoboru witaminy B₁₂ i/lub kwasu foliowego obserwuje się podwyższoną wartość MCV (niedokrwistość megaloblastyczna)^(2,6).

Niedokrwistość chorób przewlekłych

Opisano wiele jednostek chorobowych powodujących przewlekły lub nawracający stan zapalny przewodu pokarmowego. W stanie zapalnym dochodzi do aktywacji komórek immunologicznych, co prowadzi do syntezy czynników prozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6) czy czynnik martwicy nowotworów alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNF-α). Te indukują syntezę białka zwanego hepcydyną, które odpowiada za regulację wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego. Ekspresja hepcydyny powoduje internalizację ferroportyny, białka odpowiadającego za transport żelaza z komórki do krwi. Wówczas żelazo zatrzymywane jest w komórkach, głównie enterocytach i makrofagach, i nie przechodzi do krwiobiegu. Mimo że jego stężenie w organizmie jest prawidłowe, nie może być wykorzystane do procesu krwiotworzenia^(6,10).

W celu odróżnienia niedokrwistości niedoborowych, wynikających z zaburzeń wchłaniania, od niedokrwistości chorób przewlekłych należy oznaczyć parametry gospodarki żelazowej. Stężenie żelaza w surowicy krwi jest zmienne w ciągu doby i zależy od rodzaju przyjmowanego pokarmu, nie stanowi więc miarodajnego wskaźnika. Zapasy żelaza w organizmie odzwierciedla stężenie ferrytyny, którego wartość obniża się przy niedoborze żelaza. Jednocześnie ferrytyna jest białkiem ostrej fazy, więc jej poziom wzrasta podczas toczącego się stanu zapalnego. Czynniki niezależnymi od obecności stanu zapalnego są stężenie transferryny, całkowita zdolność wiązania żelaza oraz rozpuszczalny receptor dla transferryny. Ich wartość rośnie przy niedoborze żelaza, nawet jeśli towarzyszy mu stan zapalny⁽⁶⁾. W niedokrwistości chorób przewlekłych obniżonemu stężeniu hemoglobiny towarzyszy prawidłowa lub obniżona wartość MCV.

Utrata krwi

W różnych chorobach przewodu pokarmowego może dochodzić do utraty krwi, która manifestuje się w postaci ostrej lub przewlekłej, jawnej lub utajonej. Źródło krwawienia może się znajdować w dolnym lub górnym odcinku przewodu pokarmowego. Granicę między nimi wyznacza więzadło Treitza. Jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego przejawia się występowaniem stolców z domieszką krwi w różnych proporcjach⁽¹¹⁾. Podczas jawnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego obserwuje się fusowate/krwawe wymioty lub smoliste stolce⁽¹²⁾. Zdarza się jednak, że przy masywnym krwawieniu z górnego odcinka lub przy wzmożonej perystaltyce jelit obecna jest świeża krew w stolcu. Podczas ostrej utraty krwi dochodzi do zmniejszenia wypełnienia łożyska naczyniowego, co w przypadku masywnego krwotoku może prowadzić do wstrząsu hipowolemicznego. Niedokrwistość jest objawem wtórnym, pojawiającym się po kilku/kilkunastu godzinach od krwawienia.

U dzieci częściej występują choroby przewodu pokarmowego prowadzące do przewlekłej utraty krwi. Wówczas krwawienie jest miernie wyrażone lub nie jest widoczne makroskopowo. Utracie krwi towarzyszy utrata żelaza. Dlatego w konsekwencji przewlekłego krwawienia obserwuje się niedokrwistość z niedoboru żelaza. Wykazano, że niedokrwistość rozwija się przy utracie żelaza powyżej 10 ml krwi dziennie⁽⁶⁾.

W krwawieniu utajonym tracona przez przewód pokarmowy krew nie jest widoczna makroskopowo. Badaniem przesiewowym w diagnostyce przewlekłej niedokrwistości przy podejrzeniu utraty krwi przez przewód pokarmowy jest badanie krwi utajonej w kale. Wykorzystuje się w tym celu trzy metody: gwajakolową, immunohistochemiczną i porfirykową. Najbardziej czułą i swoistą metodą w wykrywaniu krwi ludzkiej w kale jest metoda immunohistochemiczna. Jej dodatkowy atut stanowi niezależność od przyjmowanego pokarmu⁽¹³⁾. Wykazano, że dodatni wynik testu na krew utajoną w kale pozytywnie koreluje z obecnością patologii układu pokarmowego przebiegającej z krwawieniem. Obliguje on do rozszerzenia diagnostyki w celu poszukiwania przyczyny krwawienia⁽¹⁴⁾.

Poniżej przedstawiono charakterystykę najczęstszych chorób przewodu pokarmowego prowadzących do niedokrwistości oraz diagnostykę w ich kierunku.

CELIAKIA

Celiakia jest chorobą wieloukładową, w której u osób predysponowanych genetycznie (z obecnością antygenów tkanekowych HLA-DQ2/DQ8) po ekspozycji na gluten powstają swoiste przeciwciała. W wyniku reakcji autoimmunologicznej dochodzi do nacieku zapalnego w obrębie jelita cienkiego i do zaniku kosmków⁽¹⁵⁾. W ostatnich latach zapadalność na celiakię w populacji pediatrycznej stale rośnie⁽¹⁶⁾. Choroba może się manifestować charakterystycznymi objawami ze strony

Objawy ze strony przewodu pokarmowego	Objawy pozajelitowe
Przewlekła biegunka Bóle brzucha Wzdęcia brzucha Wymioty Brak apetytu Niedobór masy ciała Zaparcia	Niedokrwistość Trombocytoza Trombocytopenia/leukopenia/neutropenia Niedobór immunoglobuliny A całkowitej Opryszczkowe zapalenie skóry Pokrzywka Łuszczyca Nadżerkowe zapalenie jamy ustnej Osteopenia/osteoporoza Złamania kości Neuropatia obwodowa Ataksja Padaczka Migrena Rozdrażnienie Depresja Przewlekłe zmęczenie Hipertransaminazemia Niepłodność Poronienia nawrotowe

Tab. 2. Jelitowe i pozajelitowe objawy celiakii – opracowanie własne

przewodu pokarmowego, nierzadko jednak obecne są jej objawy spoza tego układu (tab. 2). Jedną z najczęstszych pozajelitowych manifestacji celiakii jest niedokrwistość, która dotyczy około 50% pacjentów z atypową postacią choroby^(15,16). W 14 badaniach oceniających rozpowszechnienie celiakii u osób z izolowaną niedokrwistością częstość jej występowania określono na 1,8–14,6% (u dorosłych)⁽²⁾.

Niedokrwistość w celiakii najczęściej jest spowodowana zaburzeniami wchłaniania i wynikającym z tego niedoborem żelaza, rzadziej witaminy B₁₂ i/lub kwasu foliowego. Niedokrwistość chorób przewlekłych jest rzadką przyczyną niedokrwistości u chorych na celiakię^(2,15).

Ze względu na częste współwystępowanie anemii u chorych na celiakię w przypadku jej rozpoznania, zwłaszcza przy oporności na leczenie żelazem, należy rozważyć przeprowadzenie diagnostyki w kierunku choroby trzewnej.

Badania przesiewowe w kierunku celiakii opierają się na ocenie przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej (*tissue transglutaminase*, tTG) w klasie immunoglobulin typu A (IgA) oraz stężeniu IgA całkowitej. Według najnowszych wytycznych, opublikowanych w 2020 roku przez European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), rozpoznanie celiakii wymaga spełnienia następujących kryteriów: stężenie tTG IgA podwyższone co najmniej 10-krotnie powyżej normy przy prawidłowym stężeniu IgA całkowitej oraz dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw endomysium (EmA) w klasie IgA z pobranej niezależnie próbki krwi. Przy spełnieniu tych kryteriów nie ma konieczności dalszej diagnostyki. Przy obniżonej wartości IgA całkowitej oznacza się stężenie przeciwciał anty-tTG w klasie IgG i stężenie IgG całkowitej w surowicy. Dodatni wynik tTG IgA, ale nie wyższy niż 10-krotność wartości prawidłowej, zobowiązuje do wykonania gastrokopii, podczas której należy pobrać 5 wycinków (1 z opuszki i 4 z dalszej części dwunastnicy). Wówczas o rozpoznaniu choroby decyduje wynik badania histopatologicznego⁽¹⁷⁾.

Jedynym leczeniem celiakii jest stosowanie bezwzględnej diety bezglutenowej przez całe życie. Wówczas dochodzi do odbudowy uszkodzonej śluzówki jelita, co niweluje zaburzenia wchłaniania. Podczas stosowania diety stopniowo następuje wzrost stężenia hemoglobiny, jednak przy jego niskiej wartości wyjściowej konieczna może się okazać suplementacja żelaza w formie dożylniej.

ZAKAŻENIE BAKTERIĄ *H. PYLORI*

H. pylori jest pałeczką Gram-ujemną, która przenosi się z człowieka na człowieka na drodze oralno-oralnej lub fekalno-oralnej. Szacuje się, że jest nią zakażonych około 50% dzieci w populacji krajów rozwijających się i 20–30% dzieci w krajach rozwiniętych. W Polsce odsetek zakażonych dzieci szacuje się na 32%⁽⁷⁾. U większości zakażonych infekcja przebiega bezobjawowo, przy czym przebieg bezobjawowy jest częstszy u dzieci niż u dorosłych⁽¹⁸⁾. Objawowe zakażenie bakterią może się manifestować zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy, z obecnością bądź bez obecności nadżerek i/lub owrzodzeń. Istnieje również wiele objawów pozajelitowych infekcji *H. pylori*, w tym zaburzeń hematologicznych, takich jak niedokrwistość, samoistna małopłytkowość immunologiczna oraz autoimmunologiczna neutropenia⁽⁷⁾. Anemia w tej jednostce chorobowej jest wynikiem zaburzenia wchłaniania, przewlekłej utraty krwi z owrzodzeń lub może być spowodowana stanem zapalnym towarzyszącym chorobom przewlekłym⁽⁷⁾.

Aktualne wytyczne ESPGHAN wskazują, aby w przypadku obecności u dziecka niewyjaśnionej niedokrwistości jako jedynego objawu rozważyć diagnostykę w kierunku zakażenia *H. pylori*, a w przypadku stwierdzenia oporności na leczenie żelazem prowadzić ją równocześnie z diagnostyką innych przyczyn anemii. Do nieinwazyjnych metod wykrywania bakterii należą oznaczanie antygenu *H. pylori* w stolcu oraz test oddechowy z mocznikiem znakowanym radioaktywnym węglem. Te testy są doskonałym narzędziem oceny skuteczności leczenia, nie powinny być jednak stosowane do diagnostyki świeżego zakażenia. W celu jego rozpoznania powinno się wykonać gastrokopię z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Rozpoznanie może być ustalone na podstawie wyniku badania histopatologicznego, dodatniego wyniku testu ureazowego, oznaczenia molekularnego lub dodatniego wyniku posiewu. Wszystkie badania wykorzystywane w diagnostyce zakażenia *H. pylori* oraz ocenę skuteczności przeprowadzonego leczenia należy przeprowadzić nie wcześniej niż 2 tygodnie po zakończeniu leczenia inhibitorami pompy protonowej i 4 tygodnie po zakończeniu antybiotykoterapii⁽¹⁸⁾.

W przypadku potwierdzonego zakażenia *H. pylori* oraz niedokrwistości ESPGHAN zaleca, obok leczenia eradykacyjnego, suplementację żelaza⁽¹⁸⁾. W zależności od stopnia niedokrwistości podaż preparatów żelaza odbywa się drogą doustną lub dożylną.

NIESWOISTE ZAPALENIE JELIT

Nieswoiste zapalenie jelit (NZJ) obejmuje grupę chorób, które charakteryzują się obecnością nacieku zapalnego w obrębie ściany przewodu pokarmowego. Ich patogenеза nie została do końca poznana. Wiadomo, że u osób predysponowanych genetycznie pod wpływem czynników środowiskowych dochodzi do zaburzenia mikroflory jelitowej, pobudzenia procesów autoimmunologicznych i w konsekwencji do aktywacji procesu zapalnego w obrębie przewodu pokarmowego⁽¹⁹⁾. Do NZJ zalicza się chorobę Leśniowskiego–Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Najczęściej choroby te dotyczą młodych dorosłych. Szacuje się, że u około 25% wszystkich chorych pierwsze objawy występują przed 20. rokiem życia, w tym u 4% przed 5. i u 18% przed 10. rokiem życia⁽¹⁹⁾. Dzieci mogą prezentować klasyczne objawy, takie jak: bóle brzucha, biegunki z domieszką krwi, wycieknięcia nocne i utrata masy ciała. Jednak często na początku choroby występuje u nich jeden izolowany objaw: zahamowanie wzrostu lub anemia. Izolowana anemia jako jedyny objaw NZJ jest częstym zjawiskiem u dzieci^(1,6,10,19). Niedokrwistość w NZJ stanowi wynik oddziaływania 3 mechanizmów: zaburzeń wchłaniania, przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego i/lub niedokrwistości chorób przewlekłych^(6,8). Dodatkowym czynnikiem mogącym powodować niedokrwistość są niektóre leki stosowane w terapii NZJ. Do leków tych należą pochodne 5-sulfasalazyny⁽²⁰⁾, azatiopryna⁽²¹⁾, cyklosporyna⁽²²⁾, infliksymab⁽²³⁾, adalimumab⁽²⁴⁾. Dlatego podczas leczenia tymi preparatami należy okresowo kontrolować morfologię krwi.

W przypadku podejrzenia NZJ jako przyczyny niedokrwistości należy ocenić całą gospodarkę żelazową pacjenta, ponieważ jej parametry będą wskazywały na dominujący mechanizm powodujący niedokrwistość.

Metodą referencyjną w diagnostyce NZJ są badania endoskopowe, obejmujące gastroskopię i kolonoskopię, z pobraniem licznych wycinków z poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego. Ich ocena histopatologiczna, przy współistnieniu obrazu klinicznego sugerującego NZJ, decyduje o ostatecznym rozpoznaniu choroby^(19,25).

W leczeniu NZJ, w zależności od jednostki chorobowej, wykorzystuje się pochodne 5-sulfasalazyny, glikokortykosteroidy, pochodne 6-tioguaniny, cyklosporynę, metotreksat, leczenie biologiczne, a w przypadku choroby Leśniowskiego–Crohna również leczenie żywieniowe⁽¹⁹⁾. W miarę leczenia choroby podstawowej stopniowo następuje korekcja stężenia hemoglobiny. Jednak zważywszy na niekorzystne skutki niedokrwistości, u dzieci preferuje się suplementację żelaza w formie dożylną lub doustną jako uzupełnienie terapii choroby podstawowej⁽⁸⁾.

ALERGIE POKARMOWE

Alergie pokarmowe charakteryzują się bardzo bogatą symptomatologią. Mogą się manifestować objawami ze strony układu oddechowego, przewodu pokarmowego czy skóry. Jednym z częstych objawów jest też niedokrwistość.

Alergie pokarmowe powstają na drodze różnych mechanizmów (4 typy reakcji immunologicznych wg Gella i Coombsa). W mechanizmie IgE-zależnym (typ I) objawy są często piorunujące – pojawiają się w ciągu kilku/kilkunastu minut i obejmują różne układy. W ich wyniku nie dochodzi do niedokrwistości⁽⁹⁾.

W alergiach IgE-niezależnych patomechanizm choroby jest złożony. Jego konsekwencją jest naciek zapalny w obrębie ściany przewodu pokarmowego⁽²⁶⁾. Jeżeli naciek wystąpi w obrębie dwunastnicy, dochodzi do zaburzenia wchłaniania składników pokarmowych, w tym żelaza, i w następstwie do niedokrwistości. Dodatkowo w wyniku uszkodzenia ściany przewodu pokarmowego pojawia się krwawienie, co może być jedyną przyczyną anemii lub dodatkowo ją pogłębiać.

Do IgE-niezależnych alergii pokarmowych zalicza się zapalenie jelit indukowane białkami pokarmowymi (ZJIBP) oraz alergiczne zapalenie jelita grubego i odbytnicy (AZJGO). Obie jednostki mogą prowadzić do enteropatii indukowanej białkami pokarmowymi (EIBP)⁽²⁷⁾. Najczęściej uczulającymi alergenami są białka mleka krowiego i soja, jednak inne pokarmy również mogą brać udział w zapoczątkowaniu reakcji alergicznej.

AZJGO manifestuje się stolcami z obecnością krwi i śluzu. W konsekwencji krwawienia może się rozwinąć niedokrwistość, jednak zwykle o niewielkim nasileniu^(26,27).

Objawami ZJIBP mogą być wymioty o różnym stopniu nasilenia, przewlekłe biegunki, niekiedy z domieszką krwi, oraz wzdęcia brzucha. Objawy pojawiają się w różnym czasie po spożyciu uczulającego pokarmu. Przewlekły stan zapalny w obrębie jelit prowadzi do zaburzeń wchłaniania i niedokrwistości, która pogłębia się w wyniku krwawienia^(26,27).

Diagnostyka alergii pokarmowych jest trudna. Nie ma specyficznych testów diagnostycznych pozwalających na rozpoznanie choroby. W badaniach laboratoryjnych często stwierdza się niedokrwistość mikrocytarną. W przypadku braku krwi w stolcu, widocznej makroskopowo, badanie kału na krew utajoną daje wynik dodatni⁽²⁶⁾.

Metodą referencyjną w diagnostyce ZJIBP pozostaje próba eliminacji potencjalnie uczulającego pokarmu na okres około 2–4 tygodni i następnie doustna próba prowokacji. Ustąpienie dolegliwości po odstawieniu pokarmu i ich nawrót po jego ponownym wprowadzeniu potwierdzają rozpoznanie^(9,26,27).

Leczenie niedokrwistości spowodowanej alergią pokarmową polega przede wszystkim na terapii choroby podstawowej. Najskuteczniejsza i najczęściej stosowana metoda leczenia alergii pokarmowych polega na bezwzględny wyłączeniu z diety pokarmów uczulających i wprowadzeniu zbilansowanej diety^(9,26,27).

Po wprowadzeniu leczenia błona śluzowa jelit ulega odbudowie i po ustąpieniu zaburzeń wchłaniania parametry układu czerwono krwinkowego z czasem się normalizują. Niekiedy, przy nasilonej niedokrwistości, konieczne jest jednak wcześniejsze wprowadzenie doustnych, a w wyjątkowych

sytuacjach dożylnych preparatów żelaza w celu spowodowania szybszego ustąpienia niedokrwistości i zapobieżenia jej negatywnym konsekwencjom.

POLIPY PRZEWODU POKARMOWEGO

Przyczyną przewlekłej niedokrwistości będącej skutkiem nawracającego krwawienia z przewodu pokarmowego mogą być umiejscowione w nim polipy. Ze względu na tracone podczas krwawienia żelazo niedokrwistość wynika zwykle z jego niedoboru⁽²⁸⁾. Zdarza się również, że dodatkowym mechanizmem niedokrwistości są zaburzenia wchłaniania, związane z umiejscowieniem polipów w dwunastnicy i bliższej części jelita czczego. U dzieci najczęściej występują polipy młodzieńcze, które stanowią 90% wszystkich polipów przewodu pokarmowego⁽²⁸⁾. Rzadziej wykrywa się polipy będące składową zespołów polipowatości, do których należą: zespół Peutza–Jeghersa, zespół guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami w genie *PTEN* (zespół Cowden oraz zespół Bannayana–Rileya–Ruvalcaby), rodzinna polipowatość gruczolakowata.

W zespołach polipowatości polipy są jedną ze składowych klinicznych choroby. Często towarzyszą im charakterystyczne dla danego zespołu objawy spoza przewodu pokarmowego. Zmiany barwnikowe w okolicy ust i wewnętrznej części policzków, rzadziej skóry dłoni i stóp oraz nozdrzy, pojawiające się już w okresie niemowlęcym sugerują zespół Peutza–Jeghersa⁽²⁹⁾. Zmiany śluzówkowo-skinne, makrocefalia, przebarwienia w obrębie żołędzi penisa, a także opóźnienie umysłowe oraz zaburzenia ze spektrum autyzmu są charakterystyczne dla zespołu guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami w genie *PTEN*⁽³⁰⁾.

Krwawienie spowodowane obecnością polipów w przewodzie pokarmowym ma zwykle charakter przewlekły. Dlatego w badaniach laboratoryjnych stwierdza się niedokrwistość mikrocytarną, niskie stężenie ferrytyny, wysokie stężenia transferryny i receptora wiążącego transferrynę. Badanie kału w kierunku krwi utajonej daje wynik dodatni. W badaniach endoskopowych przewodu pokarmowego widoczne są pojedyncze lub liczne polipy, umiejscowione w różnych odcinkach przewodu pokarmowego. Konieczne jest pobranie wycinków z polipów w celu ich oceny histopatologicznej^(28,30). Polipy mogą być zlokalizowane w jelicie cienkim, które nie jest dostępne w tradycyjnym badaniu endoskopowym, dlatego w ich diagnostyce wykorzystuje się enterografię rezonansu magnetycznego lub endoskopię kapsułkową⁽²⁹⁾.

Najlepszą metodą leczenia niedokrwistości spowodowanej obecnością polipów przewodu pokarmowego jest usunięcie podstawowego problemu, a więc usunięcie polipów. Omówienie metod wykorzystywanych w tym zakresie wykracza poza tematykę niniejszego opracowania.

Po usunięciu polipów ustaje krwawienie z przewodu pokarmowego, a więc znika przyczyna powstania niedokrwistości. Jednak czasami, w celu odbudowania prawidłowych ilości hemoglobiny i erytrocytów, konieczna

jest suplementacja żelaza w formie dożylnej lub doustnej. Doustne podawanie żelaza powoduje szybszą odbudowę układu czerwonych krwinek. W przypadku głębokiej niedokrwistości w przebiegu masywnego krwawienia z przewodu pokarmowego konieczne może się okazać przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.

PODSUMOWANIE

Niedokrwistość z niedoboru żelaza jest jedną z najczęstszych nieprawidłowości laboratoryjnych towarzyszących przewlekłym chorobom przewodu pokarmowego. Jej objawy kliniczne zależą od stopnia niedoboru żelaza i od choroby podstawowej i często wyprzedzają jej objawy. Leczenie, poza terapią choroby podstawowej, opiera się w zdecydowanej większości przypadków na uzupełnieniu niedoborów żelaza. Droga podaż preparatów żelaza – doustna lub dożylna – zależy od wartości parametrów układu czerwonych krwinek. W wybranych sytuacjach klinicznych chorzy wymagają przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Wraz z leczeniem podstawowej choroby przewodu pokarmowego dochodzi do poprawy stężeń hemoglobiny, hematokrytu i krwinek czerwonych.

W diagnostyce niedokrwistości, zwłaszcza odpornej na leczenie doustnymi preparatami żelaza, zawsze należy wziąć pod uwagę patologię przewodu pokarmowego jako jej pierwotną przyczynę.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Allali S, Brousse V, Sacri AS et al.: Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. *Expert Rev Hematol* 2017; 10: 1023–1028.
- Elli L, Norsa L, Zullo A et al.: Diagnosis of chronic anaemia in gastrointestinal disorders: a guideline by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO) and the Italian Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Dig Liver Dis* 2019; 51: 471–483.
- Nairz M, Theurl I, Wolf D et al.: Iron deficiency or anemia of inflammation? Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166: 411–423.
- Keller J, Layer P: The pathophysiology of malabsorption. *Viszeralmedizin* 2014; 30: 150–154.
- Fuglestad MA, Thompson JS: Inflammatory bowel disease and short bowel syndrome. *Surg Clin North Am* 2019; 99: 1209–1221.
- Aljomah G, Baker SS, Schmidt K et al.: Anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: 351–355.
- Albrecht P: Zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci. *Forum Pediatrii Praktycznej* 2018; 12. Available from: <https://forumpediatrii.pl/artykul/zakazenia-helicobacter-pylori-u-dzieci> [cited: 5 July 2022].
- Danko I, Weidkamp M: Correction of iron deficiency anemia with intravenous iron sucrose in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: e107–e111.

9. Wasilewska E, Ziętańska M, Małgorzewicz S: Immunologiczna nadwrażliwość na pokarm. *Forum Zab Metab* 2016; 7: 152–161.
10. Krawiec P, Pac-Kożuchowska E: Rola hepacydyny w metabolizmie żelaza w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit. *Postępy Hig Med Dosw (online)* 2014; 68: 936–943.
11. Sahn B, Bitton S: Lower gastrointestinal bleeding in children. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016; 26: 75–98.
12. Lirio RA: Management of upper gastrointestinal bleeding in children: variceal and nonvariceal. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016; 26: 63–73.
13. Borges LV, Mattar R, da Silva JMK et al.: Fecal occult blood: a comparison of chemical and immunochemical tests. *Arq Gastroenterol* 2018; 55: 128–132.
14. Chang JY, Moon CM, Shim KN et al.: Positive fecal occult blood test is a predictive factor for gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy in patients with unexplained iron deficiency anemia: a Korean multicenter CAPENTRY study. *Clin Endosc* 2020; 53: 719–726.
15. Pinto-Sánchez MI, Bercik P, Verdu EF et al.: Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Dig Dis* 2015; 33: 147–154.
16. Popp A, Mäki M: Changing pattern of childhood celiac disease epidemiology: contributing factors. *Front Pediatr* 2019; 7: 357.
17. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I et al.: European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 141–156.
18. Jones NL, Koletzko S, Goodman K et al.; ESPGHAN, NASPGHAN: Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 991–1003.
19. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA: Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 1053–1060.
20. Wiesen A, Wiesen J, Limaye S et al.: Mesalazine-induced aplastic anemia. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1063.
21. Kamath N, Pai CG, Deltombe T: Pure red cell aplasia due to azathioprine therapy for Crohn's disease. *Indian J Pharmacol* 2016; 48: 86–87.
22. Cheng H, Wang X, Zhou D et al.: Eltrombopag combined with cyclosporine may have an effect on very severe aplastic anemia. *Ann Hematol* 2019; 98: 2009–2011.
23. Mir FA, Juboori AA, Bragg JD et al.: Autoimmune hemolytic anemia associated with infliximab infusion in ulcerative colitis. *North Clin Istanb* 2017; 5: 64–66.
24. Harada Y, Yamamoto H, Sato M et al.: Autoimmune hemolytic anemia induced by adalimumab. *Intern Med* 2016; 55: 717.
25. Oliveira S, Monteiro IM: Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ* 2017; 357: j2083.
26. Nowak-Węgrzyn A: Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 172–184.
27. Wiernicka A, Matuszczyk M, Kierkuś J: Alergia pokarmowa – aktualny stan wiedzy. *Pediatr Dypl* 2016; 03. Available from: <https://podyplomie.pl/pediatrica/22144,alergia-pokarmowa-aktualny-stan-wiedzy> [cited: 5 July 2022].
28. Lee BG, Shin SH, Lee YA et al.: Juvenile polyp and colonoscopic polypectomy in childhood. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012; 15: 250–255.
29. Latchford A, Cohen S, Auth M et al.: Management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68: 442–452.
30. Macken WL, Tischkowitz M, Lachlan KL: PTEN hamartoma tumor syndrome in childhood: a review of the clinical literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019; 181: 591–610.