

ANEMIJE V NOSEČNOSTI

Tanja Premru - Sršen

Uvod

V normalni nosečnosti se sestava krvi pomembno spremeni. Povečanje celokupnega volumna krvi in hemostatske spremembe so fiziološke spremembe, ki omogočajo, da porodnica brez posledic prenese normalno izgubo krvi med porodom. Plazemski volumen se v nosečnosti poveča za 50 %, masa eritrocitov pa za 18 do 25 %, odvisno od razpoložljivega železa. Te spremembe povzročijo razredčitveni padec koncentracije hemoglobina, kar poznamo kot fiziološko anemijo v nosečnosti. Fiziološka anemija doseže vrh v 32. tednu nosečnosti.

Zaradi fizioloških sprememb odkrijemo s presejalnimi testi v nosečnosti mnoge anemije, ki bi sicer ostale neodkrite. Povečane ali spremenjene prehranske in presnovne zahteve v nosečnosti povzročijo, da postanejo že prej obstoječi subklinični patofiziološki procesi opazni. Anemija je tako ena od bolezenskih stanj, s katerimi se perinatologi pogosto srečamo.

Definicija anemije v nosečnosti

Anemija v nosečnosti se po SZO definira s koncentracijo hemoglobina manj kot 110 g/l. Center za nadzor bolezni v ZDA (CDC, 1990) je upošteval fiziološko gibanje koncentracije hemoglobina v nosečnosti, zato je definiral anemijo v nosečnosti pri koncentraciji hemoglobina manj kot 110 g/l v prvem in tretjem trimesečju in manj kot 105 g/l v drugem trimesečju. Hematokrit, manjši od 31 %, je v nosečnosti značilen za anemijo. V puerperiju koncentracija hemoglobina, če ni večje krvavitve med porodom, ni pomembno manjša kot pred porodom. Po porodu koncentracija hemoglobina nekaj dni običajno zmerno niha okoli predporodne koncentracije, nato pa se poveča na koncentracijo pred nosečnostjo. Povečanje koncentracije hemoglobina v puerperiju je odvisno od povečanja količine hemoglobina v nosečnosti in izgube krvi med porodom. Na to pa vpliva poporodno zmanjšanje plazemskega volumna.

Klasifikacija anemij

Anemije lahko razdelimo glede na vzroke ali morfološke spremembe in/ali kvantitativne značilnosti eritrocitov (*Tabela 1 in 2*). Druga razvrstitev je klinično bolj uporabna, saj se perinatolog sreča najprej s spremembami v hemogramskih vrednostih, te pa ga vodijo k nadaljnjim preiskavam.

Redno prenatalno presejanje in vrednotenje rezultatov

Določanje anemije zgolj na osnovi zmanjšane hematokrita in/ali zmanjšane koncentracije hemoglobina lahko pripelje do zmot. V nosečnosti je potrebno eritrocite oceniti tudi morfološko, kar najpogosteje naredimo z avtomatiziranimi metodami. Velikost eritrocitov in koncentracija hemoglobina v eritrocitih sta pomembna podatka za ugotavljanje najverjetnejšega mehanizma nastanka anemije. Za nadaljnjo opredelitev anemije je potrebno določiti tudi število trombocitov in levkocitov.

Predporodno presejanje mora zajemati tudi določitev krvne skupine, Rh faktorja in indirektni Coombsov test. Čeprav tovrstno presejanje v osnovi opravljamo zaradi hemolitične bolezni pri novorojenčku, lahko z njim odkrijemo redke primere hemolitičnih anemij. Retikulocite določamo, ko želimo oceniti odgovor kostnega mozga na anemijo.

Tabela 1: Patofiziološki mehanizmi pri nastanku anemije.

Patofiziološki mehanizmi pri nastanku anemije
<p>I. Zmanjšana tvorba eritrocitov</p> <p>A. presnovna/nutritivna</p> <ul style="list-style-type: none"> – pomanjkanje železa – pomanjkanje folne kisline – pomanjkanje vitamina B₁₂ <p>B. odpoved kostnega mozga</p> <ul style="list-style-type: none"> – aplastična anemija – mielofistična anemija – kronična vnetna anemija/anemija pri kroničnih boleznih – endokrinopatije – zdravila
<p>II. Povečana razgradnja eritrocitov</p> <p>A. nepravilnosti eritrocitov</p> <ul style="list-style-type: none"> – sferocitoza in druge membranske nepravilnosti – pomanjkanje G6PD in druge bolezni pomanjkanja encimov – hemoglobinopatije <p>B. zunanje nepravilnosti</p> <ul style="list-style-type: none"> – imunske – mikroangiopatije – splenomegalija – bakterijske okužbe (Clostridia)
<p>III. Krvavitev</p> <p>A. akutna</p> <ul style="list-style-type: none"> – abrupcija placente – placenta previja – poškodba <p>B. zunanje nepravilnosti</p> <ul style="list-style-type: none"> – gastrointestinalni tumorji – ulkus

Anemija zaradi pomanjkanja železa

Anemija zaradi pomanjkanja železa je v nosečnosti najpogostejša. Prikrita izguba železa v nosečnosti je približno 1 mg/dan. Izven nosečnosti se dnevno iz hrane vsrka 1 do 2 mg železa. V nosečnosti je dnevna potreba po železu povprečno 4 mg (od 2,5 mg v zgodnji nosečnosti do 6,6 mg v zadnjem trimesečju). Nosečnica lahko zadosti povečani potrebi le z mobilizacijo zalog železa in, če so te izpraznjene pred zanositvijo, se bo razvila anemija v nosečnosti. Vegetarjanke so pri tem še bolj ogrožene.

Z razvojem pomanjkanja železa, se najprej zmanjša feritin in šele nato serumsko železo. Povprečen volumen eritrocitov (MCV) se prav tako zmanjša in je pomemben znak anemije zaradi pomanjkanja železa. Pomanjkanje železa vpliva na encime, odvisne od železa, ki so prisotni v vsaki celici. To povzroči pomembne spremembe v telesnem delovanju, kot so moteno delovanje mišic, moteno nevrotansmitorsko delovanje, zmanjšana sposobnost za telesno dejavnost, epiteljske spremembe in spremembe v delovanju prebavil.

Tabela 2: Morfološka razvrstitev anemij.

Morfološka razvrstitev anemij
I. Mikrocitna/hipohromna <ul style="list-style-type: none">– pomanjkanje železa– talasemije– hemoglobinopatije
II. Normocitna <ul style="list-style-type: none">A. izguba eritrocitov (povečane vrednosti retikulocitov)<ul style="list-style-type: none">– akutna krvavitev– hemolitične anemije<ul style="list-style-type: none">• intravaskularne<ul style="list-style-type: none">◦ mikroangiopatična hemolitična anemija◦ paroksizmalna nočna hemoglobinurija◦ akutna G6PD◦ sepsa, ki jo je povzročil <i>Clostridium perfringens</i>◦ telesna poškodba ali opekline• ekstravaskularne<ul style="list-style-type: none">◦ intrinzične motnje<ul style="list-style-type: none">▪ hemoglobinopatije▪ G6PD▪ sferocitoza▪ eliptocitoza◦ ekstrinzične motnje<ul style="list-style-type: none">▪ avtoimunska hemolitična anemija▪ sekundarne imunske hemolitična anemije<ul style="list-style-type: none">□ zdravila□ limfoproliferativne motnje□ vezivnotkivne bolezni◦ hipersplenizemB. zmanjšana tvorba eritrocitov (zmanjšane vrednosti retikulocitov)<ul style="list-style-type: none">– kronične bolezni/vnetje– depresija kostnega mozga/infiltracija– sideroplastična anemija– aplazija/hipoplazija eritrocitov
III. Makrocitna <ul style="list-style-type: none">A. nutritivna<ul style="list-style-type: none">– pomanjkanje železa– pomanjkanje folne kisline– pomanjkanje vitamina B₁₂B. malabsorpcijska<ul style="list-style-type: none">– Chronova bolezen– celiakija– trakulja– perniciozna anemija

Tveganje za nosečnico in plod

Pomanjkanje železa vpliva na delovanje tkivnih encimov, ki so odvisni od železa, kar ima lahko pomemben učinek na celično delovanje in na centralni živčni sistem. Različni učinki pomanjkanja železa na celično delovanje so lahko vzrok za večjo pojavnost prezgodnjega poroda pri anemiji v nosečnosti. Majhna koncentracija hemoglobina (< 3SD) v 12. tednu nosečnosti nosi 1,7-kratno tveganje za prezgodnji porod. Anemija pri nosečnici lahko vpliva na placentno vaskularizacijo s spremenjeno angiogenezo v zgodnji nosečnosti in je lahko povezana z zastojem plodove rasti. Obstaja odvisna povezava med anemijo zaradi pomanjkanja železa pri nosečnici in večjo težo placente ter večjim razmerjem med težo placente in porodno težo. Z zastojem plodove rasti pa so povezane mnoge kronične bolezni, ki se razvijejo kasneje v življenju, kot so povečan arterijski pritisk, srčno-žilne bolezni, manjša gostota glomerulov.

Pri nosečnicah s pomanjkanjem železa je krvavitev ob porodu lahko večja. Pri tem krvavitev težje prenesejo. Zdrave nosečnice lahko brez večjega padca v koncentraciji hemoglobina prenesejo krvavitev do 1000 ml. Pri ženskah z anemijo zaradi pomanjkanja železa lahko traja leto dni, da se koncentracija hemoglobina povrne na vrednost pred zanositvijo.

Otroci, rojeni materam z anemijo zaradi pomanjkanja železa, imajo pomembno manjše koncentracije feritina v popkovni krvi. Manjša zaloga železa pri novorojenčkih anemičnih mater vpliva na zalogo železa in na razvoj anemije v prvem letu otrokove starosti, ko je vnos železa majhen. Pri otrocih s pomanjkanjem železa so opazili motnje v vedenju zaradi sprememb v koncentraciji kemičnih mediatorjev v možganih. Pomanjkanje železa tudi v odsotnosti anemije vodi v zmanjšano mentalno razvojno sposobnost, kar lahko pri nekaterih otrocih izboljšamo z dodajanjem železa.

Diagnoza

Koncentracija hemoglobina

Zmanjšanje koncentracije hemoglobina v krvi je razmeroma pozen znak v razvoju pomanjkanja železa, vendar je trenutno najpreprostejši neinvazivni test. Koncentracija hemoglobina, manjša od 105 g/l v drugem in tretjem trimesečju, najverjetneje ni normalna in zahteva nadaljnje preiskave.

Značilnosti eritrocitov

Spodbujena eritropoeza je vzrok za pojav večjega deleža mladih velikih eritrocitov, ki maskirajo učinek pomanjkanja železa na MCV v nosečnosti tudi takrat, ko je anemija očitna. Pri nosečnicah z normalno zalogo železa se volumen eritrocitov poveča za povprečno 4 fl, pri nekaterih pa je to povečanje lahko tudi 20 fl. MCV je slab kazalec anemije zaradi pomanjkanja železa v nosečnosti. Pri nosečnicah, ki imajo ob zanositvi že razvito anemijo ali zmanjšano zalogo železa, se hitro razvije anemija z zmanjšanim MCV, zmanjšano količino hemoglobina v eritrocitih (MCH) in koncentracijo hemoglobina v eritrocitih (MCHC). Največji diagnostični problem so torej nosečnice, ki imajo ob zanositvi normalne zaloge železa.

Serumsko železo in TIBC (total iron binding capacity)

Serumsko železo skupaj s TIBC omogoča oceno zasičenosti transferina. Zmanjšana zasičenost transferina kaže na zmanjšano oskrbo tkiv z železom in na razvoj pomanjkanja železa. V tem času je motena eritropoeza in pojavijo se slabi učinki na tkivne encime, ki so odvisni od železa.

Pri zdravih nenosečih ženskah so meje normalne koncentracije serumskega železa med 13 in 27 $\mu\text{mol/l}$. Koncentracija serumskega železa kaže precejšnje dnevne spremembe in se lahko spreminja iz ure v uro. Koncentracija TIBC z razponom pri nenosečih ženskah med 45 in 72 $\mu\text{mol/l}$ se veča v povezavi s pomanjkanjem železa in manjša pri kroničnih vnetjih. V nosečnosti je povečana zaradi povečanega plazemskega volumna. Pri osebah brez anemije je zasičenega z železom približno ena tretjina TIBC.

V nosečnosti sta serumsko železo in zasičenost TIBC večinoma zmanjšana. Serumsko železo je tudi v povezavi s TIBC zaradi velikega nihanja nezanesljiv kazalec zalog železa. Kljub temu serumsko železo, manjše od 12 $\mu\text{mol/l}$ in zasičenost TIBC, manjša od 15 %, kažeta na pomanjkanje železa v nosečnosti.

Feritin

Pri zdravih nenosečih ženskah je normalen razpon koncentracij med 15 in 300 $\mu\text{g/l}$. Koncentracija feritina, manjša od 12 $\mu\text{g/l}$, kaže na pomanjkanje železa.

Feritin je stabilen in zadovoljivo zrcali zaloge železa v odsotnosti vnetja. V razvoju anemije zaradi pomanjkanja železa je majhna koncentracija feritina prvi nenoramljen laboratorijski test.

Receptor za transferin (TfR)

Serumski TfR je nova in dokaj zanesljiva metoda za določanje stanja železa v celicah. Prisoten je v vseh celicah kot transmembranski protein, ki veže železo, vezano na transferin, in ga prenaša v celico. Občutljive imunološke tehnike so pokazale, da TfR kroži v manjših količinah v plazmi vseh ljudi, koncentracija TfR pa je premosorazmerna celokupni masi TfR v telesu. Pri anemiji zaradi pomanjkanja železa je koncentracija plazemskega TfR približno trikrat večja in je dober kazalec zgodnjega pomanjkanja železa v tkivih. V nosečnosti je še posebno koristen, ker pomaga razlikovati nosečnice z anemijo zaradi pomanjkanja železa od nosečnic, ki imajo majhno koncentracijo feritina zaradi mobilizacije uskladiščenega železa, ali od nosečnic, ki imajo majhno koncentracijo hemoglobina zaradi hemodilucije. V pomoč je tudi pri razlikovanju tistih z normalno ali povečano koncentracijo feritina zaradi kroničnih vnetnih bolezni od tistih z zmanjšano zalogo železa, kar vodi v pravo pomanjkanje železa v tkivih. Medtem ko feritin kaže stanje celokupnih zalog železa, TfR kaže stanje železa v tkivih.

Zdravljenje

Pred zanositvijo

Ženske z dokazano anemijo zaradi pomanjkanja železa, je potrebno zdraviti s pripravki železa še pred zanositvijo. Ženske moramo opozoriti na spremembo barve blata zaradi zdravil, nelagodje s strani prebavnega trakta in zaprtje.

Prenatalno

SZO priporoča dodajane 30 do 60 mg železa na dan nosečnicam z normalno zalogo železa in 120 do 240 mg na dan nosečnicam z zmanjšano zalogo ali brez zalog železa.

Ali potrebujejo dodatno železo vse nosečnice, ni v celoti razjasnjeno. Eden od predlogov za ugotavljanje nosečnic, pri katerih obstaja večje tveganje za razvoj anemije zaradi pomanjkanja železa, je določanje koncentracije feritina v prvem trimesečju. Mejna koncentracija za dodajanje železa v nosečnosti je koncentracija serumskega feritina, manjša od 50 µg/l, medtem ko nosečnice s koncentracijo serumskega feritina, večjo od 80 µg/l, najverjetneje ne bodo potrebovale dodajanja železa.

Anemijo zaradi pomanjkanja železa zdravimo s peroralnimi pripravki, običajno v kombinaciji s folno kislino. Nekatero nosečnice se pritožujejo zaradi simptomov v želodcu, najpogostejši stranski učinek pa je zaprtje. Stranski učinki so pogosto vzrok za nedoslednost pri jemanju zdravil, zato je v redkih primerih potrebno parenteralno zdravljenje. Injekcije železovih pripravkov v mišico so boleče, pri dajanju železa v veno pa lahko pride do anafilaktične reakcije, običajno po prvih mililitrih. Železov dekstran lahko dajemo v obliki zaporednih intramuskularnih injekcij ali v celokupnem odmerku kot intravensko infuzijo. Zdravljenje je ustrezno, če se koncentracija hemoglobina povečuje za 8 g/l na teden. Z oralnim zdravljenem nadaljujemo še 3 mesece po izboljšanju anemije. V izjemnih primerih pri hujši anemiji zaradi pomanjkanja železa, zlasti tik pred porodom, zdravimo tudi s transfuzijo.

Postnatalno

Pri ženskah z očitno anemijo zaradi pomanjkanja železa, zlasti še pri doječih ženskah, je potrebno nadaljevati jemanje zdravil.

Anemija zaradi pomanjkanja folne kisline

Tveganje za nosečnico in plod

Potreba po folni kislini v nosečnosti se poveča zaradi potreb ploda, placente, hipertrofije maternice in povečanja mase eritrocitov. Folna kislina je nujno potrebna za celično rast in deljenje, zato so tkiva, ki hitro rastejo ali se hitro obnavljajo, bolj občutljiva na pomanjkanje folne kisline. Kostni mozeg in epiteljske celice so zato še posebej občutljivi.

Folna kislina v plazmi pada z napredovanjem nosečnosti in doseže ob porodu približno polovično vrednost nenoseče ženske. Očistek folne kisline skozi ledvici se podvoji že v 8. tednu nosečnosti.

Vzrok za megaloblastno anemijo v nosečnosti je skoraj vedno pomanjkanje folne kisline, pomanjkanje vitamina B₁₂ pa le redkokdaj. Incidenca megaloblastne anemije v nosečnosti naj bi bila 0,2 do 5,0 %. Megaloblastna anemija zaradi pomanjkanja folne kisline se razvije kar pri tretjini nosečnic, ki so odvisne od vnosa folne kisline samo iz prehrane. Incidenca megaloblastne anemije je večja pri večplodnih nosečnostih. Mnoga živila so bogata s folno kislino, toda kar 90 % folne kisline se razgradi v prvih minutah vrenja. S prehrano naj bi vnesli v telo povprečno 200 µg folne kisline na dan (od 129 do 600 µg). SZO priporoča dodajanje 800 µg folne kisline v prenatalnem obdobju in 600 µg med dojenjem.

Novorojenček, ki se rodi materi z megaloblastno anemijo, ima večje tveganje za megaloblastno anemijo, še zlasti, če se rodi prezgodaj. Obstaja tudi povezava med pomanjkanjem folne kisline ob spočetju in anomalijami pri plodu: harelip, razcepljeno nebo in, najpomembnejše, napake zaradi nepravilnega zapiranja živčne cevi, kot je spina bifida. Incidenca napak živčne cevi pri plodu zmanjšamo za več kot polovico, če ženska jemlje 400 do 800 µg folne kisline vsaj tri mesece pred zanositvijo in prve tri mesece nosečnosti.

Diagnoza

Diagnoza anemije zaradi pomanjkanja folne kisline je v nosečnosti zahtevna. Pri nenoseči ženski je pojav makrocitoze (povečan MCV) glavni znak megaloblastne anemije. V nosečnosti so eritrociti lahko fiziološko večji za 4 do 20 fl, pri anemiji zaradi pomanjkanja železa pa je v začetnem obdobju makrocitoza še izrazitejša. Tudi hipersegmentacija levkocitov, ki je izrazita pri pomanjkanju folne kisline, medtem ko v nosečnosti normalno opazujemo pomik v levo, je lahko prisotna tudi pri pomanjkanju železa. Določanje plazemske folne kisline je nezanesljivo, saj so možna precejšnja dnevna nihanja. Bolj zanesljivo je določanje folne kisline v eritrocitih, vendar se pomanjkanje folne kisline v eritrocitih zaradi počasnega obrata eritrocitov, izrazi šele pozno v razvoju anemije.

Na megaloblastno eritropoezo moramo pomisliti, ko ne dosežemo ustreznega odgovora na zdravljenje s pripravki železa.

Nosečnice z megaloblastno anemijo lahko razvijejo tudi klinične simptome, kot so huda slabost, bruhanje in anoreksija.

Zdravljenje

Pred zanositvijo

S tveganjem za nosečnico in plod zaradi pomanjkanja folne kisline moramo ženske seznaniti še pred zanositvijo. CDC in Ameriško združenje za porodništvo in ginekologijo (ACOG) priporočata ženskam v reproduktivnem obdobju uživanje 400 µg folne kisline dnevno s prehrano ali farmakološkimi pripravki. V nekaterih državah, kot sta Velika Britanija in Kanada, dodajajo folno kislino osnovnim prehranskim proizvodom. Za nosečnice, ki so že rodile otroka z napako pri zapiranju živčne cevi, je priporočljivo dodajanje 4 mg folne kisline dnevno.

Prenatalno

Razlogi za profilaktično zdravljenje s folno kislino vso nosečnost so dokaj trdni. CDC in ACOG priporočata dnevni odmerek folne kisline 400 µg. Nekateri ob tem priporočajo tudi dodajanje železa.

Tveganje za zaplete pri jemanju folne kisline v nosečnosti pri nosečnicah s pomanjkanjem vitamina B₁₂ je zelo majhno. Bolnice s tako hudim pomanjkanjem vitamina B₁₂ so navadno neplodne. Do sedaj nihče ni poročal o subakutni kombinirani degeneraciji hrbtenjače pri nosečnicah, ki so jemale pripravke folne kisline.

Pri odkritju megaloblastne hematopoeze v nosečnosti zdravimo s 5 mg folne kisline peroralno na dan. Zdravljenje nadaljujemo še več tednov po porodu. Pri neodzivnosti na peroralno zdravljenje dajemo folno kislino parenteralno.

Nosečnice z antikonvulzantno terapijo, predvsem tiste, ki prejemajo fenitoin in fenobarbiton, imajo dodatno porušeno folatno ravnovesje. Zgodnejše raziskave so pokazale, da je vodenje epilepsije pri nosečnicah, ki prejemajo 5 mg folne kisline dnevno, težavno. Novejši izsledki pa kažejo, da dodajanje 100 do 1000 µg folne kisline dnevno ne povzroča tovrstnih težav. Antikonvulzantno zdravljenje je povezano z večjo pojavnostjo anomalij pri plodu, prezgodnjim porodom in majhno porodno težo, kar je še dodatni razlog za dodajanje folne kisline nosečnicam z epilepsijo.

Ženske s hemolitično anemijo, predvsem zaradi hemoglobinopatij in prirojene sferocitoze, potrebujejo dodajanje pripravkov folne kisline od zanositve, če se želimo izogniti razvoju megaloblastne anemije. Priporočeni odmerek je 5 do 10 mg dnevno. Tudi pri anemiji zaradi talasemije je priporočeno dodajanje 5 mg folne kisline dnevno. Dodajanje folne kisline je pomembno tudi pri sindromih srpastih celic, Chronovi bolezni, alkoholizmu in nekaterih vnetnih kožnih boleznih.

Postnatalno

V šestih tednih po porodu se vse vrednosti tudi folne kisline vrnejo na vrednosti pred zanositvijo. Vedeti pa moramo, da dojenje predstavlja dodatno izgubo približno 25 µg folne kisline dnevno.

Anemija zaradi pomanjkanja vitamina B₁₂

Koncentracija vitamina B₁₂ v mišicah, eritrocitih in serumu v nosečnosti normalno pade. Koncentracija pade z 205 do 1025 µg/l pri nenosečih ženskah na 20 do 510 µg/l ob roku poroda, pri večplodni nosečnosti pa so te vrednosti še manjše.

Tveganje za nosečnico in plod

Megaloblastna anemija zaradi vitamina B₁₂ v nosečnosti je izjemno redka. Absorbcija vitamina B₁₂ se v nosečnosti ne spremeni, povečan je le vnos v tkiva zaradi delovanja estrogena. Koncentracija vitamina B₁₂ v popkovni krvi je večja kot v materini. Do padca koncentracije vitamina B₁₂ pri nosečnici pride zaradi prednostnega prenosa absorbiranega vitamina B₁₂ k plodu. Nosečnost ne vpliva pomembno na zaloge vitamina B₁₂, ki so pri odraslem 3000 µg, pri novorojenčku pa 50 µg.

Addisonova perniciozna anemija, za katero je značilna zmanjšana resorbpcija vitamina B₁₂ zaradi pomanjkanja intrinzičnega faktorja, je izredno redka avtoimunska bolezen v reproduktivnem obdobju. Če je ne zdravimo pri mlajših ženskah, je vzrok za neplodnost. V nosečnosti se megaloblastna anemija zaradi pomanjkanja vitamina B₁₂ lahko razvije pri nosečnicah z delno ali parcialno resekcijo želodca, pri Chronovi bolezni, resekciji ileuma, bakterijski invaziji tankega črevesja ali kronični tropski sprue.

Zdravljenje

Pred zanositvijo

Ženske z anemijo zaradi vitamina B₁₂ se zdravijo še pred zanositvijo, saj so zaradi bolezni navadno neplodne.

Prenatalno

Priporočljiv vnos vitamina B₁₂ pri nenoseči ženski je 2,0 µg dnevno in pri nosečnici 3,0 µg dnevno. To količino lahko zadovoljimo z normalno prehrano, ki vsebuje tudi živalske izdelke. Strogim vegetarijankam moramo vitamina B₁₂ dodajati.

Aplastična in hipoplastična anemija

Aplastična in hipoplastična anemija se redkokdaj pojavi v nosečnosti, sta pa zelo resen zaplet. Diagnozo določimo, ko ugotovimo anemijo navadno s trombocitopenijo, levkopenijo in hipocelularnim kostnim mozgom. V približno tretjini primerov anemijo sprožijo zdravila in druge kemikalije, okužbe, obsevanje, levkemija in imunološke motnje. Fanconijeva anemija in Diamond-Blackfanov sindrom sta dedni bolezni. V dveh tretjinah primerov vzroka ne odkrijemo. Pri hudi obliki anemije, ko je celularnost kostnega mozga manjša od 25 %, je enoletno preživetje samo 20 %.

Aplastična anemija v nosečnosti

V večini primerov sta aplastična anemija in nosečnost hkrati zgolj slučajni. Pri nekaj ženskah so ugotovili hipoplastično anemijo prvič v nosečnosti, ki se je po porodu oziroma prekinitvi nosečnosti izboljšala oziroma pozdravila, in se ponovno pojavila v naslednji nosečnosti. Opisana sta dva primera nosečnosti pri ženskah z Diamond-Blackfanovo anemijo, avtosomno recesivno boleznijo z aplazijo eritrocitov. Nekatere bolnice se dobro odzovejo na zdravljenje z glukokortikosteroidi, večina pa je odvisna od transfuzij. Gaucherjeva bolezen je avtosomno recesivna s pomanjkanjem lizosomnih encimov. Anemija in trombocitopenija se poslabšata v nosečnosti. Nadomeščanje algluceraznega encima lahko izboljša izid v nosečnosti.

Dve največji nevarnosti za nosečnice z aplastično anemijo sta okužba in krvavitev. Smrtnost med nosečnostjo ali po njej je 50 %, glavna razloga pa sta ravno sepsa in krvavitev. Fanconijeva anemija ima boljšo prognozo, vendar imajo bolnice, ki zanosijo, lažjo obliko bolezni.

Zdravljenje

Najučinkovitejše zdravljenje aplastične anemije je presaditev kostnega mozga. Za bolnike z lažjo obliko aplastične anemije ali za bolnice, za katere ne najdemo ustreznega darovalca, je najboljšo možno zdravljenje z antitimocitnimi globulini. Imunosupresivno zdravljenje izboljša odgovor na zdravljenje z antitimocitnimi globulini. Zdravljenje je možno tudi s kortikosteroidi ter z velikimi odmerki testosterona ali drugega androgenega steroida. Ob tem lahko plod ženskega spola razvije znake virilizacije, psevdohermafraditizem.

Aktivno moramo iskati možne okužbe. Zdravljenje mora biti takojšnje. Transfuzije granulocitov dajemo le med okužbo. Transfuzije eritrocitov dajemo le pri simptomatski anemiji tako, da vzdržujemo hematokrit na vrednosti okoli 20. Pri hudi trombocitopeniji damo transfuzije trombocitov. Priporočljiv je vaginalni porod s čim manj poškodbami in dajanjem učinkovitih uterotonikov takoj po porodu ploda, da zmanjšamo izgubo krvi.

Nosečnost pri ženskah s presajenim kostnim mozgom pospeši zavrnitveni odgovor organizma. Preživetje pri bolnikih z dveletnim obdobjem brez bolezni je 90 %. Večino smrti v prvih dveh letih po presaditvi povzroči zavrnitveni odgovor presadka proti prejemniku. Vse pogostejša so poročila o uspešnih nosečnostih po presaditvi kostnega mozga. Približno polovica jih po presaditvi zanosi. Pri teh nosečnicah pa so lahko pogostejši zapleti, kot sta prezgodnji porod (25 %) in hipertenzija (15 %).

Anemija zaradi akutne krvavitve

Anemija zaradi akutne krvavitve se najpogosteje razvije v puerperiju. Krvavitve je lahko huda pri placenti previji, abrupciji placente, atoniji uterusa po porodu, adherentni placenti, poškodbah mehkih porodnih poti in pri carskem rezu. V zgodnji nosečnosti so hude krvavitve možne pri spontanem splavu, zunajmaternični nosečnosti in hidatiformni moli. Pri hudi krvavitvi moramo najprej vzpostaviti hemostazo in žensko volumsko stabilizirati, šele nato zdravimo anemijo. Rezidualno anemijo zdravimo z železom.

Anemija pri kroničnih boleznih

Šibkost, hujšanje in bledica so od nekdanj znani simptomi kronične bolezni. Ob tem se pogosto odkrije zmerna in včasih celo huda anemija, ki je običajno hipohromna mikrocitna. Včasih so bile kronične okužbe, kot so tuberkuloza, endokarditis in osteomielitis, glavni vzroki za anemijo, danes pa anemijo bolj pogosto odkrijemo pri kronični ledvični odpovedi, rakavih boleznih in kemoterapiji, okužbi s HIV in kroničnih vnetnih boleznih.

Pri nenosečih bolnicah je hemoglobin redko manjši od 70 g/l, serumsko železo je pod normalno mejo, TIBC je zmanjšana, serumski feritin pa je povečan. V nosečnosti se anemija še poslabša zaradi večanja plazemskega volumna.

Pri kronični ledvični bolezni se anemija razvije zaradi pomankljive tvorbe eritropoetina. Zato se anemija v nosečnosti ob povečanju plazemskega volumna, ki mu ne sledi povečanje mase eritrocitov, zelo poslabša.

Anemija zaradi kroničnih boleznih dobro odgovori na zdravljenje z rekombinantnim eritropoetinom. Tovrstno zdravljenje je uspešno pri kronični ledvični odpovedi, kroničnih vnetnih boleznih in rakavih boleznih.

Hemolitične anemije

Pridobljene hemolitične anemije

Avtoimunska hemolitična anemija

Avtoimunska hemolitična anemija je redka. Povzročajo jo lahko na toploti ali na mrazu aktivna protitelesa ali kombinacija obeh. Klasificiramo lahko primarne ali idiopatske, polovica pa jih je sekundarnih pri levkemijah, limfomih, vezivnotkivnih boleznih, nekaterih okužbah, kroničnih vnetnih boleznih ali po jemanju nekaterih zdravil.

Pri avtoimunskih hemolitičnih anemijah sta direktni in indirektni antiglobulinski (Coombsov) test pozitivna. Hemolizo in pozitiven antiglobulinski test lahko povzročijo IgG ali IgM antieritrocitna protitelesa. V perifernem razmazu krvi sta značilni sferocitoza in retikulocitoza.

V nosečnosti lahko pri ženskah z avtoimunsko hemolitično boleznijo opazujemo posešeno hemolizo. Zdravljenje z glukokortikosteroidi je običajno uspešno. Zdravilo izbire je prednizon 1 mg/kg telesne teže na dan. Spremljajoča trom-

bocitopenija prav tako reagira na kortikosteroidno zdravljenje. Potrebno pa je pogostejše spremljanje bolezni zaradi hitrih sprememb plazemskega volumna in hormonov v nosečnosti in po porodu.

IgM protitelesa ne prehajajo placent in ne ogrožajo plodovih eritrocitov. IgG protitelesa posteljico prehajajo in lahko vplivajo tudi na plodove eritrocite kot pri materini izoimunizaciji.

Transfuzija krvi je včasih potrebna, vendar se lahko zaplete zaradi cirkulirajočih antieritrocitnih protiteles.

Z zdravili povzročena hemolitična anemija

Nekatera zdravila lahko delujejo kot visokoafinitetni hapteni in izzovejo imunsko poškodbo eritrocitov. Hemolitična anemija je navadno blaga do zmerna, izjemoma je lahko huda akutna. Simptomi izzvenijo, ko prenehamo z dajanjem zdravila. Direktni antiglobulinski test je pozitiven, opazujemo sferocitozo in retikulocitozo.

Zdravila, ki lahko povzročijo hemolitično anemijo, so: acetaminofen, cefalosporini, klorpromazin, eritromicin, ibuprofen, izoniazid, metildopa, penicilini, probenecid, kinidin, rifampin, tiopental.

Z nosečnostjo izzvana hemolitična anemija

Hemolitična anemija v nosečnosti je redka. Huda hemoliza se pojavi že v zgodnji nosečnosti in izzveni nekaj mesecev po porodu. Značilno zanjo je, da ni dokazov za imunski mehanizem ali katerekoli nepravilnost znotraj ali izven eritrocitov. Verjetno je osnovno dogajanje vseeno imunsko, saj lahko opazimo prehodne motnje tudi pri plodu oziroma novorojenčku. Zdravljenje s kortikosteroidi je običajno učinkovito.

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija je pridobljena nepravilnost matične hematopoetske celice, iz katere se razvijejo trombociti, granulociti in eritrociti z membransko nepravilnostjo, ki jih naredi bolj občutljive na lizo s komplementom. Nastanejo iz enega nepravilnega klona celic z mutacijo na X vezanega gena PIG-A.

Klinično nastopi nenadoma in ima kronični potek. Hemoglobinurija se pojavlja v nerednih intervalih. Bolezen je lahko blaga do huda. Približno 40 % bolnikov trpi zaradi venkih tromboz. Možen je tudi razvoj Budd-Chiarijevega sindroma zaradi tromboze hepatične vene. Pogoste so okvare ledvic in hipertenzija. Srednje preživetje po postavitvi diagnoze je 10 let, pri 15 % pa pride do spontane remisije. Zdravljenje je možno le s presaditvijo kostnega mozga.

Tveganje za nosečnico

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija je resna in nepredvidljiva bolezen in za nosečnost pomeni veliko tveganje. Zapleti se lahko pojavijo pri dveh tretjinah do treh četrтинah nosečnic. Maternalna smrtnost je 10 %, polovica nosečnic ima lahko postpartalno vensko trombozo. Tveganje za fetalno/neonatalno smrt je povečano. Življenjsko nevarna zapleta sta hemoliza in krvavitev.

Druge pridobljene hemolitične anemije

Mikroangiopatična hemolitična anemija se lahko pojavi kot zaplet preeklampsije kot eden od znakov sindroma HELLP (Hemolysis, ELevated liver encime, Low Platelets). Najbolj fulminantno pridobljeno hemolitično anemijo v nosečnosti lahko povzroči eksotoksin *Clostridium perfringens* ali A β -hemolitičnega streptokoka. Endotoksin po Gramu negativnih bakterij, predvsem pri hudem pielonefritisu, lahko povzroči hemolizo z blago do zmerno anemijo.

Prirojene hemolitične anemije

Normalno so eritrociti bikonkavne oblike z večjo membransko površino glede na volumen, kar omogoča lažje prilagajanje eritrocitov pri prehodu skozi krvne žile. Mnoge membranske nepravilnosti in pomanjkanje nekaterih encimov destabilizira membranski lipidni sloj, kar zmanjša površino eritrocitov in zmožnost spreminjanja oblike med prehodom skozi krvne žile ter povzroči hemolizo. Med prirojenimi membranskimi nepravilnostmi, ki vodijo v hemolizo, so najpogostejše sferocitoza, piropoikilocitoza in ovalocitoza.

Prirojena sferocitoza

Prirojena sferocitoza je posledica pomanjkanja različnih membranskih proteinov. Lahko je avtosomno dominantna bolezen z različno penetracijo s pomanjkanjem spektrina, druge sferocitoze so avtosomno recesivne bolezni s pomanjkanjem ankirina ali proteina 4.2. Klinično se bolezen kaže z različno stopnjo anemije in zlatenico. Diagnozo potrdimo z dokazom sferocitov v razmazu periferne krvi, retikulocitozo in povečano občutljivostjo na ozmozo. Vranica je navadno povečana. Splenektomija zmanjša hemolizo, anemijo in zlatenico. Okužba poveča hemolizo, zato moramo vsakršno okužbo takoj zdraviti.

Tveganje za nosečnico in plod

V splošnem nosečnice s prirojeno sferocitozo nimajo večjih zapletov. Priporočljivo je dodajanje folne kisline (5–10 mg dnevno). Tudi za plod tveganje ni pomembno povečano.

Novorojenček s prirojeno sferocitozo lahko že v neonatalnem obdobju razvije hiperbilirubinemijo ali pa tudi ne.

Pomanjkanje eritrocitnih encimov

Za anaerobno presnovo glukoze potrebujejo eritrociti številne encime. Pomanjkanje mnogih od teh lahko povzročijo prirojeno nesferocitozno anemijo. Najpogostejši sta hemolitična anemija zaradi pomanjkanja glukoze-6fosfat-dehidrogenaze (G6PD) in piruvatne kinaze. Pomanjkanje G6PD je na kromosomu X vezana prirojena bolezen, pomanjkanje piruvatne kinaze pa je avtosomno recesivna bolezen. Anemija se pri hemolizi zaradi pomanjkanja eritrocitnih encimov pojavlja obdobjno. Hemolizo navadno izzovejo okužbe ali oksidativna zdravila.

Tveganje za nosečnico in plod

V nosečnosti priporočamo dodajanje pripravkov železa in folne kisline (5–10 mg dnevno). Vsako okužbo takoj zdravimo in se izogibamo oksidativnim zdravilom. Transfuzijo eritrocitov damo, ko pade hematokrit pod 20 razen, če niso že prej prisotni znaki srčne odpovedi zaradi hipoksije. Pri nosečnici s pomanjkanjem piruvatne kinaze so opisali ponavljajoči se fetalni hidrops pri homozigotnem plodu.

Hemoglobinopatije

Hemoglobinopatije so prirojene nepravilnosti hemoglobina, ki nastanejo zaradi motene sinteze globina (talasemije) ali strukturne nepravilnosti globina (različice hemoglobina).

Prirojene nepravilnosti hemoglobina povzročajo pomembno obolevnost in umrljivost povsod po svetu. Ogrožene so predvsem populacije v vzhodnem Sredozemlju, Srednjem vzhodu, delih Indije, Jugovzhodni Aziji, Afriki in Zahodni Indiji.

V normalnih razmerah prenašalci hemoglobinopatij nimajo težav in imajo normalno pričakovano trajanje življenja. V nosečnosti pa nastopi povečana hematopoeza, ki lahko zaplete nosečnost. Možni so že prenatalni testi za ugotavljanje bolezni pri plodu.

Talasemije

Osnovna nepravilnost pri talasemijah je zmanjšana tvorba verig globina. Delimo jih v dve glavni skupini α - in β -talasemije, glede na to, tvorba katere verige je zmanjšana.

β -talasemija

Talasemija major je razširjena v Sredozemlju in na Srednjem vzhodu. Preden je bila možna redna transfuzija, so otroci s talasemijo major umirali v prvih letih življenja zaradi odpovedi srca in ponavljajočih se okužb. Z rednimi transfuzijami se je življenjska doba bolnikov s talasemijo major podaljšala do zgodnjih dvajsetih let. Ob tem se razvijejo motnje v delovanju jeter in žlez ter predvsem poškodba srčne mišice. Do sedaj so opisali le en primer uspešne nosečnosti pri dekletu, odvisnem od transfuzij. V bodočnosti bo mogoče gensko zdravljenje. Zaenkrat je možna le alogena transplantacija kostnega mozga.

Zdravljenje in postopki v nosečnosti

V redkih primerih ženske s talasemijo major preživijo brez rednih transfuzij, vendar trpijo zaradi hudih kostnih deformacij, ki so posledica masivne razširitve kostnega mozga. Ob tem je običajno prisotna preobremenitev z železom. Zato v nosečnosti dodajamo zgolj folno kislino (5 mg dnevno). Anemijo zdravimo s transfuzijami.

Najpogosteje se v nosečnosti srečamo z ženskami s talasemijo minor, pri katerih se razvije mikrocitna hipohromna anemija. V nosečnosti dodajamo železo in folno kislino (5 mg dnevno). Železa ne smemo dajati parenteralno. V začetku nosečnosti določimo koncentracijo feritina, saj nekatere nosečnice nimajo majhnih zalog železa. Občasno so potrebne transfuzije.

α -talasemija

Pri α -talasemiji obstajata dve vrsti prenašalcev: α^+ -talasemija z delecijo enega gena in α^0 -talasemija z delecijo dveh genov. HbH bolezen je vmesna oblika α -talasemije, kjer deluje samo en gen. HbH je ime za neobstojeen hemoglobin iz štirih β -verig (β_4). α -talasemija major, kjer ni nobenega delujočega gena, je nezdržljiva z življenjem. Plodovi, ki so prizadeti, pa so hidropični, se rodijo prezgodaj in umrejo navadno nekaj ur po porodu. Bolezen je v glavnem razširjena v Jugovzhodni Aziji.

Zdravljenje in postopki v nosečnosti

Pred nosečnostjo je potrebno ustrezno svetovanje o tveganju za plod in nosečnico. V nosečnosti se lahko razvije anemija, predvsem pri α^0 -talasemiji. Anemija je mikrocitna z različno koncentracijo hemoglobina, čeprav je količina hemoglobina v eritrocitih običajno v normalnih mejah. Nosečnicam dodajamo železo in folno kislino (5 mg dnevno). Železa ne dajemo parenteralno. Včasih je potrebna transfuzija.

Bolnice s HbH boleznijo imajo kronično hemolitično anemijo. Pričakovano trajanje življenja ni krajša, potrebujejo pa dnevno nadomeščanje folne kisline (5 mg dnevno).

Pri nosečnici z α -talasemijo hidropsom se razvije huda preeklampsija, vaginalni porod pa se zaplete zaradi velikega ploda in velike placente. Nosečnice z večjim tveganjem za fetalni hidrops pozorno spremljamo, svetujemo prenatalno diagnostiko in prekinitve nosečnosti pri prizadetem plodu, da preprečimo hude zaplete v nosečnosti in med porodom.

Sindromi srpastih celic

Srpasto celični hemoglobin nastane kot posledica zamenjave glutaminske kisline z valinom v β -verigi. Najpogostejše bolezni srpastih celic so anemija zaradi srpastih celic (HbSS), bolezen srpastoceličnega hemoglobina C (HbSC), bolezen srpastocelične β -talasemije (HbS- β talasemija) in bolezen prenašalcev srpastih celic (HbAS). Srpastocelične bolezni se pojavljajo predvsem pri afriških črncih ter deloma pri saudskih Arabcih, Indijcih in Sredozemcih.

Značilna za HbSS bolezen so obdobja zdravja, ki se izmenjujejo z obdobji kriz. Kronična hemolitična anemija se razvije med 3. in 6. mesecem starosti. Simptomi zaradi anemije so pravzaprav redki zaradi manjše afinitete hemoglobina S za kisik, kar omogoča dobro oksigenacijo tkiv. Najpomebnejši zaplet v obdobju krize srpastih celic je ishemija s posledičnimi infarkti v različnih organih. Kriza se klinično kaže s pojavom hudih bolečin v različnih delih telesa. Krizo najpogosteje izzove okužba, dodatno pa jo poslabša dehidracija. Smrt najpogosteje nastopi po okužbi zaradi pljučne embolije. Zapleti s strani ledvic so prisotni skoraj pri vseh bolnikih. Kažejo se z nezmožnostjo koncentriranja urina, motnjami v izločanju proteinov in kalija in s hematurijo. Pri bolnicah navadno pride do avtosplenektomije, prisotna je hepatomegalija, ventrikularna hipertrofija, cerebrovaskularni dogodki, ulkusi na nogah, bolnice so bolj oobčutljive za razvoj sepse pri po Gramu pozitivnih in negativnih mikroorganizmih. Nezmožnost koncentriranja urina pri nosečnici poveča tveganje za dehidracijo med porodom. Pri nosečnicah pogosteje zasledimo hiperkalcemijo.

HbSC bolezen je bolj blaga oblika HbSS bolezni z normalno ali skoraj normalno ravnjo hemoglobina. Nevarnost bolezni je v tem, da nosečnica in porodničar ne vesta za njen obstoj. Ženske s HbSC boleznijo imajo večje tveganje za masivno, včasih celo smrtno, krizo v nosečnosti in zlasti v puerperiju.

HbS- β talasemijo včasih težko razlikujemo od HbSS bolezni. Ženske, ki imajo večji delež HbA, so manj prizadete, kljub temu pa imajo večje tveganje za razvoj krize v nosečnosti.

Prenašalke HbAS v normalnih razmerah nimajo anemije. Nosečnice prav tako niso anemične razen, če ne pride do dodatnih zapletov. Do krize pride le pri skrajni anoksiji, dehidraciji in acidozi.

Nosečnice z boleznijo srpastih celic predstavljajo poseben problem. Fetalne smrti so pogoste zaradi ishemije in infarktov v placenti. Splavi, prezgodnji porodi in drugi zapleti so bolj pogosti kot pri nosečnicah z normalnim hemoglobinom.

Zdravljenje in postopki

Pred zanositvijo

Pred zanositvijo je pomembno vzdrževati dobro zdravstveno stanje ženske. Preveriti je potrebno delovanje ledvic. Ženskam svetujemo glede možnega tveganja, da bo imel otrok enako bolezen. Diagnostične teste zato opravimo pri obeh starših.

Prenatalno

Zaenkrat dolgoročno ne moremo na noben način zmanjšati možnosti za nastanek srpastih celic. V obdobju krize z nobenim postopkom ali zdravilom ne moremo izboljšati nastalega stanja. Strog nadzor v nosečnosti in podporno zdravljenje sta edina postopka, ki lahko nekoliko zmanjšata možnost resnejših kriz. Zelo pomembna je skrb za dobro hidracijo.

Obstajata dva protokola za vodenje nosečnic z boleznijo srpasti celic. Po prvem protokolu dajemo nosečnici transfuzijo v rednih razmikih na 6 tednov, dokler ne dosežemo 60–70 % HbA. S tem razredčimo cirkulirajoči srpasti hemoglobin in zmanjšamo stimulacijo kostnega mozga, ki tako tvori manj nenormal-

nega hemoglobina. Nevarnost transfuzij je razvoj aloimunizacije, prenosa okužb in zapletov zaradi transfuzije. Zagovorniki drugega protokola menijo, da moderno prenatalno varstvo nosečnic samo brez transfuzij zmanjšuje maternalno obolevnost in umrljivost in izboljša izid nosečnosti. Transfuzijo v takem primeru damo samo ob razlogih. Pri večplodnih nosečnostih pa je redno dajanje transfuzij neizogibno.

Med porodom

Med porodom moramo skrbeti za dobro hidracijo. Skrbeti moramo, da ne pride do hipoksije, acidoze in sepse. Porod ne sme predolgo trajati. Zaradi nevarnosti aspiracije pri splošni anesteziji ima prednost regionalna anestezija. Pri tem moramo preprečiti nastanek hipotenzije s povijanjem in dvigom nog. Potrebno je sodelovanje porodničarja, anesteziologa in hematologa.

Postnatalno

Zavedati se moramo povečanega tveganja za razvoj trombembolije.

LITERATURA

1. Letsky EA. Anemia. In: James KJ, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B ed. High risk pregnancy. Management options. Second edition. London, Edinburgh, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto: W.B. Saunders, 1999: 729–47.
2. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hauth JC, Wenstrom KD ed. Hematological disorders. In: Williams obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill, 2001: 1308–38.
3. Pauerstein CJ ed. Hematological complications in pregnancy. In: Clinical obstetrics. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone, 1987: 593-626.