



Titel:	Jernmangel og anæmi
Forfattergruppe:	Henrik Birgens, Niels Clausen, Pernille Wendtland Edslev, Henrik Hasle, Birgitte Lausen, Malgorzata Pulczynska Wason, Peder Skov Wehner og Mimi Kjærsgaard
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Hæmatolog Onkologi udvalget

Jernmangel og anæmi

Indholdsfortegnelse

Resume.....	1
Baggrund.....	2
Definition.....	2
Jernomsætning.....	3
Symptomer og objektive fund.....	4
Differentialdiagnoser	4
Undersøgelser.....	4
Anamnese.....	4
Paraklinik.....	5
Jernmangel med anæmi	5
Jernmangel med jerninsufficient erythropoiese.....	5
Jernmangel med jernsufficient erythropoiese.....	5
Behandling	5
Monitorering	6
Behandlingssvigt.....	6
Referencer	7
Interessekonflikter.....	7
Appendiks	8

Resume

Jernmangel er den hyppigste mangel af et enkelt næringsstof. Fysiologisk er Hgb lavest i 3 måneders alderen, men trods dette har nyfødte og raske børn op til 6 måneders alderen ikke jernmangel. Blandt 6 måneder gamle børn har op til 5 % jernmangel; blandt 1 årige har 10 % jernmangel med eller uden anæmi. Præmature har øget risiko for jernmangel og anæmi. Isoleret jernmangel er asymptomatisk. Ved meget lave hæmoglobin niveauer er børn ofte upåvirkede, idet anæmien typisk udvikler sig over måneder. Hyppigste anæmisymptomer hos mindre børn er ”pjevset-hed”, blege slimhinder, træthed, appetitløshed, tachycardi og dyspnø.

Grundig anamnese er væsentlig med fokus på kost inklusiv jerntilskud og blødning. Ved jernmangel eller anæmi trods sufficient jernindtag skal malabsorption, okkult blødning og andre sjældnere anæmiiformer (f.eks. hæmoglobinopatii) overvejes. Det er således vigtigt at finde en plausibel årsag til jernmangel-anæmien og at jernmanglen dokumenteres før behandlingsstart. Diagnostisk bør man som minimum bestille Hgb, MCV, MCHC, (evt. RDW), reticulocytter, leukocytter, differentialtælling, trombocytter og ferritin.

Start dosis for jernbehandling er 3-6 mg ferro-jern/kg. Man skal være opmærksom på jernindholdet i de forskellige typer af jernpræparater på marked. Behandlingen bør fortsætte i 6 uger efter normalisering af blodprøverne, forudsat man fremadrettet opnår tilstrækkeligt indtag med den almindelige kost. Transfusion af erythrocytsuspension er yderst sjældent indiceret ved kronisk jernmangelanæmi

Manglende effekt af jern-behandlingen er ofte et compliance problem, men genesen til jernmanglen bør genovervejes. Genetisk disponerede børn kan have samtidigjernmangel og thalassæmi. I tvivlstilfælde kan man foretage en jernabsorptionstest.

Baggrund

På verdensplan er jernmangel den hyppigste mangel af et enkelt næringsstof. WHO anslår at op mod 1,6 mia. mangler jern i en grad der forårsager anæmi og op mod 30 % af verdens børnepopulation har jernmangel anæmi (1). Jernmangel er således på verdensplan og også i Danmark den hyppigste årsag til anæmi.

Fra fødslen falder Hgb fysiologisk og er lavest i 3 måneders alderen. Ved slutningen af puberteten når barnet referenceintervallet for voksne. Før puberteten er der ingen kønsforskel. Kønsforskellen i Hgb efter puberteten skyldes testosterons stimulering af erythropoiesen (2). Nyfødte og raske børn op til 6 mdr. alderen har ikke jernmangel. Baseret på norske, finske og amerikanske data har omkring 5 % af 6 måneder gamle børn og op til 10 % af 1 årige jernmangel med eller uden anæmi (3). Præmature har øget risiko for at udvikle jernmangel og anæmi. I graviditetens 3. trimester ændres jerntransporten over placenta til en aktiv transport til fostret. Jo tidligere man fødes, desto mindre jern er man forsynet med fra fødslen, og dermed i højere risiko for at udvikle jernmangel og anæmi. Den fysiologiske lave hæmoglobinkoncentration (Hgb), som ses i 3-måneders alderen, er derfor mere udtalt hos præmature. Disse forhold afspejles i Sundhedsstyrelsens anbefalinger for jerntilskud til raske spædbørn (8mg/daglig fra 6-12 månedersalderen til børn født til tiden, fra korrigeret 4. leveuge til præmature). Puberteten udgør også en risikoperiode for at udvikle jernmangel og anæmi. Dette tilskrives uhensigtsmæssig ernæring, væksthastighed og for pigers vedkommende, tab i forbindelse med menstruation.

Det har været diskuteret om jernmangel kan forsinke et barns motoriske og kognitive udvikling. Årsagen kan være anæmien eller selve manglen på jern, idet flere enzymer er jern-afhængige og jern også er en nødvendigt co-faktor ved en række metaboliske processer. Et Cochranereview fra 2001 er inkonklusivt, da nogle af de randomiserede undersøgelser viser en bedring af den kognitive funktion, mens andre ikke viser en kognitiv bedring (4). Senere undersøgelser konkluderer dog, at korrektion af jernmangel sandsynligt vil bedre små børns kognitive udvikling (5).

Definition

Anæmi defineres som Hgb-2SD under gennemsnittet for alderen. Der er betydende aldersvariation i hæmoglobin niveauet og detaljeret aldersrelaterede reference tabeller findes (for oversigt se tabel 1) (6). Variationen er størst i de første seks levemåneder og i denne periode er anæmi og jernmangel sjældent.

Tabel 1 gengiver detaljerede referenceværdier for Hgb og MCV. Som grovere reference kan man anvende nedre grænser for vuggestuebørn/ småbørn og større børn på hhv. 6,0 og 6,5 mmol/l. Stort set al udenlandsk litteratur anvender enheden g/dL ($\text{mmol/l} * 1,61 = \text{g/dL}$, og omvendt $\text{g/dL} * 0,6212 = \text{mmol/l}$).

MCV varierer aldersafhængigt parallelt med Hgb med de højeste værdier ved fødslen og nadir omkring 6 måneders alderen. Som tommelfingerregel kan anvendes en nedre normalgrænse i barnealderen på 70fl+alderen i år fra 6 måneders alderen.



Aldersinterval	Hgb [mmol/l]	Hgb [g/dL]	MCV [fl]*
1 – 6 mdr.	5,5- 10,5	8,9- 16,9	74-98
1-2 mdr.	5,5-10,5		
2-6 mdr.	5,5-8,9		
6 mdr. - 2 år	5,8- 9,4	9,3- 15,1	70-84
6-12 mdr.	5,8-9,4		73-84
1-2 år	6,0-8,3		
2- 12 år	6,5- 8,9	10,5- 14,3	
2-6 år			72-87
6-12 år			76-90
12- 18 år	6,6- 9,9	10,6- 15,9	77-92
18- år ♀	7,3- 9,5	11,8- 15,1	
18- år ♂	8,3- 10,5	13,4- 16,9	

Tabel 1 Aldersafhængige normalintervaller for hæmoglobin og MCV.

Neonatalperioden er ikke medtaget, idet jernmangel og jernmangelanæmi for alle praktiske formål ikke findes i neonatalperioden

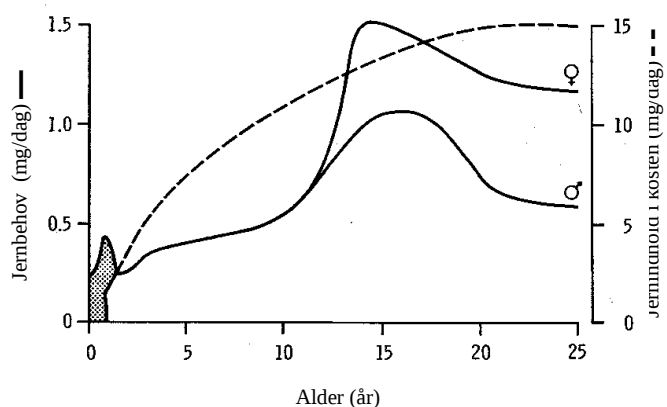
Et barns **jernstatus** kan inddeles i:

1. Jernsufficiens med normal erythropoiese
2. Jernmangel men med jernsufficient erythropoiese
3. Jernmangel med jerninsufficient erythropoiese uden anæmi
4. Jernmangel med anæmi

Jernomsætning

Voksne omsætter 25 mL erythrocytter dagligt svarende til 25 mg jern. Den største del af jernbehovet dækkes af genbrug af jern fra nedbrudte erythrocytter. Fra kosten absorberes blot 0,5-2 mg jern daglig. Behovet for jerntilførsel hos børn varierer med deres væksthastighed (se figur) og er, trods stor vækst, frem til 6 månedersalderen beskedent. Fra 6 månedersalderen er jernbehovet vurderet til 0,5-1,5 mg/dg. Da absorptionen er begrænset tilføres 10 gange så meget som behovet i kosten.

Adskillige proteiner deltager i regulering af jernstofskiftet. Absorptionen af jern fra tarmen kan under jernmangel øges betydeligt, og transporten af jern ud af mucosa cellerne kan også reguleres men i begrænset omfang. Biotilgængeligheden af jern i kosten er meget variabel afhængig af fødeemne. Modermælk har et lavt jernindhold, men op mod 50 % kan absorberes, og behovet for jerntilførsel er i denne periode minimalt. Ko-mælk har et moderat jernindhold, men fosfatindholdet hæmmer jernabsorptionen. Generelt absorberes hæm-jern (organisk, kød) betydeligt bedre end non-



hæm jern (uorganisk, vegetarisk). Non-hæm jern findes som enten ferro (Fe^{2+}) eller ferri (Fe^{3+}) jern og skal bindes til særlige transportproteiner for at komme ind i cellen og ud i blodbanen.

Uorganisk jern absorberes fra tarmen som ferro-jern via proteinerne DMT1/Dcytb (divalent metal transporter 1, duodenalcytochrome b) ind i mucosacellerne og transporteres ud i blodbanen gennem ferroportin. Absorptionen kan reguleres ved ændringer i DMT1/Dcytb og ferroportin. Hepcidin sænker ferroportin ekspressionen, og bl.a. hypoxi og EPO nedregulerer hepcidin syntese, dvs. hepcidin ekspressionen falder og dermed øges ferroportin og sekundært jernabsorptionen. Andre nøgle-proteiner i hepcidin reguleringen er matriptase-2 og bone morphogenic protein-6.

I blodbanen transporteres jern bundet til transferrin som ferri-jern (Fe^{3+}) og endocytteres via transferrin-receptoren. I endosomet sænkes pH, og jern kan frigives fra transferrin. Herefter bindes det enten til ferritin og forbliver i cellen som en del af jern-lageret, eller kobles til protoporphyrin IX, som er det sidste led i hæm syntesen.

Symptomer og objektive fund

Isoleret jernmangel er asymptomatisk. Ved anæmi er børn ofte upåvirkede selv ved meget lave hæmoglobin niveauer. Det skyldes at anæmien typisk udvikler sig over lang tid (måneder). Hyppigste anæmisymptomer hos mindre børn er ”pjevset-hed”, blege slimhinder, træthed, appetitløshed, tachycardi og dyspnø. Ved svær anæmi kan en systolisk uddrivningsmislyd opstå.

Differentialdiagnoser

Det er vigtigt at finde en plausibel årsag til jernmangel-anæmien, og at jernmanglen dokumenteres før behandlingsstart. Hvis kostanamnesen ikke giver oplagt forklaring på jernmangel, skal anden årsag til jernmangel og anæmi findes (malabsorption, okkult blødning, tarmsygdom, anden kronisk sygdom). Differentialdiagnostisk skal således også overvejes andre sjældnere anæmiformer (f.eks. hæmoglobinopater (lav MCV, normal RDW) ved relevant etnicitet).

Tabel 2 Oversigt over årsager til jernmangel anæmi

Årsager til anæmi	
Insufficient jern absorption	Lav biotilgængelighed af jern i kosten
	Malabsorption (herunder IBD)
Gastrointestinale læsioner	Ulcus (H. pylori sygdom)
	Meckel divertikel
	IBD
Andre	Komæksprotein-induceret ikke allergisk colit
	Pubertetsvækstspurt og tab ved menstruation
	Kronisk sygdom

Undersøgelser

Anamnese

Grundig anamnese er væsentlig med fokus på kost inklusiv jerntilskud og blødning (mælkedrankere, veganer, menorrhagi) idet forklaringen på jernmanglen ofte findes her.

Ved jernmangel eller anæmi trods sufficient jernindtag (tjek præparat og dosis ved jerntilskud) skal malabsorption, okkult blødning og andre sjældnere anæmiformer (f.eks. hæmoglobinopater ved relevant etnicitet) overvejes. Dette kræver yderligere udredning i pædiatrisk regi.



Paraklinik

Diagnostisk bør man som minimum bestille Hgb, MCV, MCHC, reticulocytter, leukocytter, differentialtælling, trombocytter og ferritin. RDW (red cell distribution width) kan ofte analyseres på samme prøve til samme pris og hjælper med at skelne mellem jernmangelanæmi og anæmi på baggrund af hæmoglobinopati. Øvrige analyser; jern, transferrin, transferin receptor og jernmætning er sjældent nødvendige, men kan være et supplement især ved vedvarende anæmi og jernmangel trods behandlingsforsøg.

Tabel 3 Oversigt over ændringer i hæmatologiske parametre ved jernmangel og normal eller nedsat erythropoiese med og uden anæmi

Parameter	Normal erythropoiese	Erythropoiese påvirket	
		Ingen anæmi	Anæmi
Hgb	Normal	Normal til lav i normal	Lav
MCV	Normal	Lav	Lav
MCHC	Normal	Normal til lav	Lav
RDW	Normal	Normal til høj	Høj
Ferritin	Lav	Lav	Lav

Jernmangel med anæmi

Lav Hgb, MCV, som regel lav MCHC og høj RDW samt relativt få reticulocytter. Der er normalt antal leukocytter og trombocytter, evt. let trombocytose.

Ferritin er et udtryk for jernlageret i cellerne og er lav ved jerninsufficiens og jernmangel. Transferrin er forhøjet idet jernoptagelsen øges under jernmangel. Jernmætningen vil være lav idet transferrin mængden øges samtidig med udbuddet af jern til transport er lavt.

Jernmangel med jerninsufficient erythropoiese

Hgb er normal eller lav i normalområdet, lav MCV, måske lav MCHC, normal til høj RDW og normale reticulocytter. Øvrige hæmatologiske parametre er normale. Ferritin er lav og transferin høj.

Jernmangel med jernsufficient erythropoiese

Lav ferritin og forhøjet transferin. Øvrige hæmatologiske parametre er normale. I småbarnsalderen (1-5 år) kan ses lave ferritin niveauer (12- 20 µg/ L) som kan være tegn på begyndende jerninsufficiens.

Behandling

Blandt børn, som findes jerninsufficiente uden anæmi, og hvor jern-indtaget i kosten er lille eller minimalt, vil jerntilskud i en periode være nødvendigt. Det er dog væsentligt at stile mod at opnå sufficient indtag med kosten. Disse børn vil typisk diagnosticeres i forbindelse med undersøgelse for andre tilstande. Veganer udgør en risiko gruppe med formodet livslangt behov for jerntilskud.

Start dosis for jerntilskud er 3-6 mg ferro-jern/kg. Man skal være opmærksom på jernindholdet i de forskellige typer af jernpræparater på marked. Glyciferdråber er jernsulfat og 1 ml svarer til 30 mg jern. Apotekerne forhandler også jern i pulverform, som indeholder 8,8 mg jern pr. brev. Den bedste optagelse opnås ved at give jerntilskuddet udenfor et hovedmåltid og fordelt på to doser dagligt.

Tabel 4 Oversigt over jernprodukter på marked

Produkt	Jern type	Dosis
Babyfer®	Ferrofumarat	8,8 mg pr brev
Glycifer	Ferrosulfat	30mg/ml (17dråber/ml)
Jerndråber medic	Ferro	25mg/g (1mg/dråbe)
Ferroduretter	Ferrosulfat	100 mg

Jernbehandling bør vare mindst 4 måneder (se tabel 5). Under den første måneds jernbehandling sikres en normal hæmoglobin. I de efterfølgende tre måneders behandling sikres normalisering af jernstatus (ferritin normaliseres).

Monitorering

Tabel 5 Oversigt over behandlingseffekter

Tid efter behandlingsstart	Effekt
1 døgn	Normalisering af intracellulære jernholdige enzymer Bedring af evt. symptomer
2 døgn	Knoglemarv respons
2-3 døgn	Stigende reticulocyt tal (maks 5-7 dage efter behandlingsstart)
4-30 dage	Stigning i Hgb
1-3 måneder	Normalisering af jernlager

Paraklinisk behandlingskontrol foretages afhængigt af den kliniske situation. Man bør se en markant stigning i reticulocytallet ses i løbet af 72 timer efter behandlingsstart og begyndende stigning i Hgb inden for 1 uge (7, 8). Det vil oftest være passende med kontrol af reticulocytter og Hgb fem dage efter start på jernbehandling af svær jernmangel. Behandlingen bør fortsætte i 6 uger efter normalisering af blodprøverne, forudsat man fremadrettet opnår tilstrækkeligt indtag med den almindelige kost. Transfusion af erythrocytsuspension er yderst sjældent indiceret ved kronisk jernmangelanæmi.

Behandlingssvigt

Manglende effekt af jern-behandlingen er ofte et compliance problem; en del pga. gastrointestinale bivirkninger. Genesen til jernmanglen bør genovervejes. Genetisk disponerede børn kan have samtidigjernmangel og thalassæmi.

I tvivlstilfælde kan man foretage en jernabsorptionstest. Efter 8 timers faste indgives 3 mg jern/kg per os. P-jern måles før og efter 1 og 2 timer. Normal jern absorption medfører en stigning på 25 mikromol/l. Ved jern malabsorption kan der gives parenteral jernbehandling (se lægemiddelkataloget), som også er anvendelig når per oral jernbehandling ikke er effektiv eller gennemførlig f.eks. pga. bivirkninger.

Jernmalabsorption ses ved bl.a. sjældne defekter i hepcidin reguleringen og kan medføre jernresistent jernmangel anæmi (ironrefractoryirondeficiencyanemia, IRIDA). Mutationer i Tmprss6 genet, som koder for matriptase-2 (hepcidin regulering) er en kendt årsag til IRIDA (9, 10). Flere mutationer er beskrevet i litteraturen, men analyserne er ikke kommercielt tilgængelige,

og videre udredning er en specialistopgave. I tabel 6 er angivet parakliniske fund ved flere kendte mutationer med effekt på jernmetabolismen.

Tabel 6. Oversigt over parakliniske fund ved sjældne defekter i jernmetabolismen

Dysfunktion af	DMT1	Gluta-redoxin 5	TMPRSS6 (matriptase-2)	Atransferrinæmi (hypotransferinæmi)	Acerulo-plasminæmi
Alder ved diagnose	Fødsel	Midalder	18-24 måneder	Tidligt voksenliv	Sent med moderat anæmi
Lever jern-overload	Ja	Ja	Nej	Ja	Ja
Hjerneskode	Nej	Nej	Nej	Nej	Ja
Ferritin	Lav	Høj	Normal	Høj	Høj
Jernmætning	Høj	Høj	Lav	Høj eller umålelig	Lav
Jern	Høj	Høj	Lav	Lav	Lav
Hepcidin	Lav	(Ukendt)	Relativt højt	(Ukendt)	(Ukendt)
Ringsideroblaster	Nej	Ja	Nej	Nej	Nej

Referencer

1. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. 1
2. Krabbe S, Christensen T, Worm J, Christiansen C, Transbol I. Relationship between haemoglobin and serum testosterone in normal children and adolescents and in boys with delayed puberty. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1978;67(5):655-8. 5
3. Hay G, Sandstad B, Whitelaw A, Borch-Iohnsen B. Iron status in a group of Norwegian children aged 6-24 months. *Acta Paediatrica* 2004;93(5):592-8. 2
4. Logan S, Martins S, Gilbert R. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2):CD001444. 3
5. Osendarp SJ, Murray-Kolb LE, Black MM. Case study on iron in mental development--in memory of John Beard (1947-2009). *Nutrition Reviews*;68Suppl 1:S48-52. 4
6. Arceci R, Hann I, Smith O. *Pediatric Hematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2006: 79-91 & 792-808
7. Lozoff B, Brittenham GM, Viteri FE, Wolf AW, Urrutia JJ. The effects of short-term oral iron therapy on developmental deficits in iron-deficient anemic infants. *Journal of Pediatrics* 1982;100(3):351-7. 6
8. Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron deficiency in infancy and childhood. *Pediatric Annals* 2008;37(5):329-37. 7
9. Iolascon A, De Falco L, Beaumont C. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *Haematologica* 2009;94(3):395-408. 8
10. Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Seminars in Hematology* 2009;46(4):378-86. 9
11. Kliegman R, Stanton F, Geme J, Schor N, Behrman R. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th Edition. Elsevier Saunders; 2011: 1648- 1658

Interessekonflikter

Ingen



Appendiks