

University of Groningen

## Een prematuur met anemie

van der Feen, Diederik; van Hillegersberg, J. L. A. M.; Schippers, Johannes

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

van der Feen, D., van Hillegersberg, J. L. A. M., & Schippers, J. (2015). Een prematuur met anemie: Zinkprotoporfyrine identificeert ijzergebreksanemie zonder ijzergebrek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 159, 1-5. [A8393]. <https://www.ntvg.nl/artikelen/een-premaatuur-met-anemie/volledig>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## KLINISCHE LES

# Een prematuur met anemie

## ZINKPROTOPORFYRINE IDENTIFICEERT IJZERGEBREKSANEMIE ZONDER IJZERGEBREK

Diederik E. van der Feen, Jacqueline L.A.M. van Hillegersberg en Johannes A. Schipper

**DAMES EN HEREN,**

Anemie is een veelvoorkomend probleem bij prematuur geboren zuigelingen en is meestal goed te behandelen met ijzersuppletie. Als een anemie persisteert ondanks correctie van deficiënties, vereist dat verdere evaluatie. Deze klinische les beschrijft een casus van een prematuur met de diagnose ‘anemie bij prematuriteit’, een aanmaakstoornis zonder deficiënties. Een mogelijke verklaring voor de anemie bij prematuriteit was hier een voorbijgaande ijzerincorporatiestoornis, die geïdentificeerd werd door bepaling van het zinkprotoporfyrine.

**Patiënt A**, een mannelijke neonat van 8 weken oud, werd vaginaal geboren na een zwangerschap van 30 weken. Patiënt had een redelijke start en een geboortegewicht van 1700 g ( $P_{70}$ ). Bij perinataal lichamelijk onderzoek waren er geen afwijkingen.

Patiënt ligt inmiddels anderhalve maand opgenomen op de afdeling Neonatologie als hij zijn 4e erythrocytentransfusie ontvangt vanwege een recidiverende anemie. Hij is op dit moment 8 weken oud (amenorroe duur :38 weken), de groei en inname van voeding zijn adequaat met sondevoeding en er zijn geen overige problemen. De anemie wordt geïdentificeerd als passend bij de prematuriteit. Vanwege een stabiel verhoogde ferritineconcentratie krijgt patiënt geen ijzersuppletie. Deze hoge ferritineconcentratie wordt verklaard door de grote ijzervoorraad na de herhaalde bloedtransfusies. De figuur toont het verloop van de Hb-waarde en bijbehorende referentiewaarden voorafgaand aan de 4e bloedtransfusie op dag 51. In tabel 1 staan de overige uitslagen van het laboratoriumonderzoek van dag 51.

Bij patiënt is sprake van een anemie door een aanmaakstoornis bij goede voorwaarden. Tabel 2 geeft een overzicht van de oorzaken van anemie door een verminderde erytropoëse. Omdat een verklaring voor de langdurige, ernstige anemie van patiënt uitblijft, wordt besloten het bloedbeeld nogmaals systematisch te evalueren. Voorafgaand aan de 4e transfusie wordt ook nog extra bloed afgenomen voor algemene en speciële hematologische diagnostiek.

Wekelijks laboratoriumonderzoek toont bij herhaling een anemie met een ongestoord aantal reticulocyten (gemiddeld  $100 \times 10^9/l$ ; referentiewaarde:  $40-140 \times 10^9$ ). De hematocrietwaarde schommelt tussen 0,2 en 0,35 l/l. Het rode bloedbeeld is microcytair en hypochroom op hand-

---

St. Antonius Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde/Neonatologie, Nieuwegein.

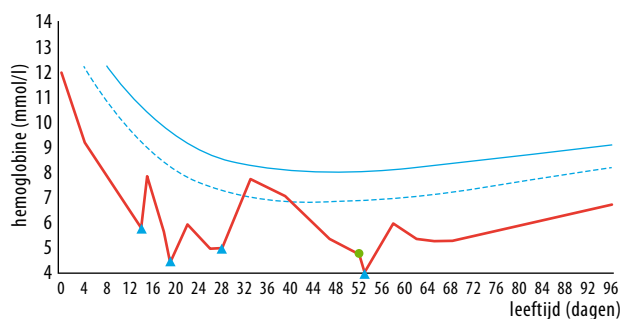
Drs. D.E. van der Feen, coassistent (thans: arts-onderzoeker, UMCG-Beatrix Kinderziekenhuis,

Centrum voor Congenitale Hartafwijkingen, Groningen);

drs. J.L.A.M. van Hillegersberg en dr. J.A. Schipper, kinderartsen.

Contactpersoon: drs. D.E. van der Feen

(d.e.van.der.feen01@umcg.nl).



**FIGUUR** Verloop van de Hb-waarde van patiënt A (—) met de gemiddelde referentiewaarden (—) en -2SD (---) voor prematuren met een amenorroedeuur van 29-34 weken. Tijdstippen van erythrocytentransfusie (▲) en bloedafname (●) zijn aangegeven.<sup>1</sup>

differentiatie en morfologisch verder niet afwijkend. De MCV-waarde is echter niet-afwijkend. De klinisch chemicus geeft hierbij aan dat machinale bepaling van de MCV-waarde in een jonge bloedcelpopulatie vaak leidt tot overschatting hiervan, omdat reticulocyten een relatief groot volume hebben. Dit blijkt ook uit de verhoogde 'red-cell distribution width' (RDW), een maat voor de spreiding in MCV.

Zowel het aantal leukocyten als het aantal trombocyten is niet-afwijkend. De ferritineconcentratie is hoog (375-525 µg/l) en de concentratie CRP is kleiner dan 1 mg/l. De uitslagen van het cytologisch onderzoek naar aanwezigheid van CMV zijn niet afwijkend. Ook de uitkomsten van de IgG- en IgM-antistofbepalingen voor het parvovirus B19 zijn negatief. Een erythrocytenaanmaakstoornis door beenmergafwijkingen, infecties of deficiënties werden hierdoor onwaarschijnlijk geacht als verklaring voor de anemie. Een anemie bij de prematuriteit leek eveneens niet goed te passen bij het ongestoorde aantal reticulocyten. Uit de uitgebreide diagnostiek naar bloedverlies of hemolyse blijkt echter ook geen verklaring voor het persisterend verlaagde hemoglobine-waarde.

Na de 4e bloedtransfusie daalt de Hb-concentratie in 2 weken van 6,0 tot 5,3 mmol/l. Hierbij is patiënt klinisch stabiel, maar nog steeds bleek en snel vermoeid. Hij wordt op een gecorrigeerde leeftijd van 41 weken met een afwachtend beleid ontslagen van de afdeling Neonatologie. De uitslag van de speciële diagnostiek volgt een week later en toont 1 opvallende waarde: een sterk verhoogde zinkprotoporfyrinewaarde van 154 µmol/mol Hb (referentiewaarden: 25-91 bij atermen kinderen > 1 maand post partum; 95 (SD: 35) bij prematuren met een geboortegewicht < 1500 g).<sup>2</sup> Deze uitslag past bij een ijzerebreksanemie. Ook in deze bepaling zijn – contra-intuïtief – de ferritineconcentratie en de ijzerverzadiging verhoogd en

de transferrineconcentratie verlaagd. De Hb-waarde stijgt 4 weken later spontaan naar 6,7 mmol/l met een reticulocytose ( $190 \times 10^9/l$ ).

## BESCHOUWING

Anemie is een veelvoorkomend probleem bij prematuur geboren zuigelingen. Bij alle neonaten daalt de erythropoëse direct na de geboorte drastisch. Deze daling is een reactie op de sterk verhoogde weefseloxygenatie die past bij het extra-uteriene leven. De afgenomen erythropoëse resulteert in een fysiologische nadir van de Hb-waarde op de leeftijd van 6-9 weken, waarna de Hb-concentratie weer zal stijgen. Als de anemie persisteert, is de verklaring doorgaans eenvoudig. Bij prematuren ligt de oorzaak vaak in een combinatie van (a) een snelle groei, (b) een lage ijzerinname door voedingsproblematiek en (c) een verminderde ijzervoorraad doordat ijzertransport van moeder naar kind vooral in het laatste trimester van de zwangerschap plaatsvindt.

Wanneer de Hb-concentratie ondanks goede ijzerparameters niet voldoende stijgt, moeten andere oorzaken onderzocht worden. Herhaalde venapuncties ten behoeve van laboratoriumonderzoek, zogenaamde laboratoriumbloedingen, dragen echter ook in belangrijke mate bij aan het onderhouden van de anemie.<sup>3</sup> Daarom is een pragmatische benadering van anemie bij prematuren gewenst. Bij deze benadering past de diagnose 'anemie bij prematuriteit'. Dit is een overkoepelende term voor zowel de

**TABEL 1** Laboratoriumwaarden van patiënt A op dag 51\*

bepaling	patiënt A	referentiewaarde†
Hb	<b>4,1</b>	10-14 mmol/l
hematocriet	<b>0,21</b>	0,4-0,5 l/l
MCV	<b>88</b>	89-101 fl
RDW	<b>19</b>	14-17%
reticulocyten	$110 \times 10^9$	$50-120 \times 10^9/l$
erythrocyten	<b><math>2,7 \times 10^{12}</math></b>	$3,9-5,6 \times 10^{12}/l$
leukocyten	$9,5 \times 10^9$	$6-17,5 \times 10^9/l$
trombocyten	$321 \times 10^9$	$150-450 \times 10^9/l$
LD	240	150-360 U/l
bilirubine	15	< 17 µmol/l
ferritine	<b>485</b>	25-200 µg/l
zinkprotoporfyrine	<b>154</b>	25-91 µmol/mol Hb
CRP	< 1	< 3 mg/l

RDW = 'red-cell distribution width'.

\* De afwijkende uitslagen zijn in rood aangegeven.

† Referentiewaarden voor neonaten < 28 dagen (Wilhelmina Kinderziekenhuis, afd. Laboratorium Klinische Chemie en Haematologie, Utrecht).

fysiologische als pathologische processen die leiden tot anemie bij prematuren, bij wie geen duidelijke hematologische oorzaak gevonden kan worden.

Fysiologische processen die bijdragen aan anemie bij prematuriteit zijn (a) snelle lichaamsgroei, (b) kortere erythrocytenoverleving (45-50 dagen bij prematuren, 60-80 dagen bij atermen neonaten), (c) een ineffectievere erythropoëse en (d) een minder adequate aanmaak van erythropoëtine. De productie van erythropoëtine is bij prematuren namelijk overwegend hepatogeen. De lever reageert echter minder sensitief op stimulantia zoals hypoxemie dan de nier, het orgaan waarin bij atermen kinderen de productie van erythropoëtine voornamelijk plaatsvindt. Pathologische oorzaken van anemie bij prematuriteit zijn met name (a) sepsis of infectie, (b) inadequate voedselname, (c) cardiorespiratoire ziekten en (d) iatrogeen bloedverlies door venapuncties.<sup>3,4</sup>

Het kenmerkende rode bloedbeeld van anemie bij prematuriteit is normocytair en normochroom met een lichte reticulocytose. Het bloedbeeld is doorgaans verder niet afwijkend.<sup>3</sup>

#### DE RETICULOCYTENINDEX

Op basis van een niet-afwijkend aantal reticulocyten vonden we aanmaakstoornissen een onwaarschijnlijke verklaring voor de anemie van onze patiënt. Maar wat is een adequate aanmaak bij een anemische prematuur? Een absoluut reticulocytenaantal van  $50-120 \times 10^9 / l$  is niet-afwijkend voor neonaten, maar bij anemische neonaten kan dit aantal verviervoudigen.<sup>4</sup> Onze patiënt had een reticulocytenaantal van  $110 \times 10^9 / l$  bij een Hb-waarde van 4,0 mmol/l. Op basis van deze waarden moest de aanmaak dus als inadequaats beschouwd worden.

Een betere maat voor het toetsen van een adequate reticulocytose is de reticulocytenindex. De berekening hiervan is als volgt:

$$\text{reticulocytenindex} = \frac{\text{reticulocyten (\%)} \times \text{hematocrietwaarde patiënt}}{\text{referentiewaarde hematocriet (0,45)}}$$

In de formule wordt gecorrigeerd voor de hematocrietwaarde. Een adequate reticulocytenindex bij neonaten is groter dan 3%.<sup>4</sup> Retrospectief bleek de reticulocytenindex van onze patiënt 0,9%.

#### ZINKPROTOPORFYRINE EN IJZERVORRAAD

Het rode bloedbeeld van patiënt was microcytair en hypochroom. Daarnaast was de waarde van zinkprotoporfyrine verhoogd. Bij gebrek aan ijzer in het beenmerg wordt zink gekoppeld aan protoporfyrine. Het zinkprotoporfyrine hoopt zich vervolgens op in de erythrocyt. De concentratie van deze stof is daarmee een accurate maat voor de functionele, voor erythropoëse beschikbare, ijzer-

**TABEL 2** Differentiaaldiagnose van anemie ten gevolge van gestoorde erythrocytenaanmaak.

#### diagnose

beenmergafwijking
congenitaal
Diamond-Blackfan-anemie
Aase-syndroom
congenitale leukemie
verworven
Fanconi-anemie
aplastische anemie
voorbijgaande erytroblastopenie bij kinderen
maligniteit
infectie
parvovirus B19
hiv
syfilis
cytomegalovirus
rubella
hepatitis A, B, C
Epstein-Barrvirus
deficiëntie
ijzer*
foliumzuur
vitamine B12, D, E
eiwit†
overig
anemie van de prematuriteit*/†
anemie van de chronische ziekte†
congenitale dyserythropoëtische anemie*
ijzerincorporatiestoornissen loodintoxicatie*
sideroblastaire anemie*
megaloblastaire anemie*
hypothyreoidie†
nierfalen†

\* Ineffectieve erythropoëse of erythrocytenrijping.

† Verlaagt de productie van erythropoëtine.

voorraad in het beenmerg. De zinkprotoporfyrinewaarde is typisch verhoogd bij een ijzergebreksanemie.

Ook in prematuur geboren neonaten blijkt de zinkprotoporfyrinewaarde een goede maat voor het aantonen van een functioneel ijzertekort.<sup>5</sup> Het microcytaire en hypochrome bloedbeeld van onze patiënt correleerde zo met de gevonden waarde zinkprotoporfyrine en wees het meest op een ijzergebreksanemie. Patiënt had echter ook een sterk verhoogde ijzerverzadiging en concentratie ferritine, wat juist tegen ijzergebrek pleit.

## LEERPUNTEN

- **Anemie bij prematuriteit wordt gekenmerkt door een inadequate aanmaak en een normo-microcytair bloedbeeld met lage hemolyseparameters.**
- **Anemie bij prematuriteit is doorgaans van voorbijgaande aard, maar wordt in stand gehouden door frequente bloedafnames.**
- **Het gebruik van de reticulocytenindex is essentieel voor de interpretatie van een al dan niet adequate erythrocytenaanmaak bij anemische prematuren.**
- **Bij prematuren kan de ijzerincorporatie in hemoglobine tijdelijk gestoord zijn, wat tot een beeld van een ijzergebreksanemie leidt bij een hoge ferritinewaarde.**
- **Analyse van de ijzerstatus inclusief de waarde van zinkprotoporfyrine kan helpen om een ineffectieve erytropoëse in kaart te brengen.**

De interpretatie van de concentratie ferritine kan onder bepaalde omstandigheden onbetrouwbaar zijn, zoals bij bronchopulmonale dysplasie, inflammatie of elke vorm van infectie.<sup>2</sup> Op grond van een gelijktijdig bepaalde concentratie CRP < 1 mg/l was bij onze patiënt geen sprake van een ontsteking. Bovendien liet de hoge concentratie ferritine zich goed verklaren door een voorgeschiedenis van bloedtransfusies. Bij patiënten die bloedtransfusies hebben ontvangen, is een verhoogde ferritineconcentratie waarschijnlijk een reële weerspiegeling van de functionele ijzervoorraad. Hoe valt dan het bloedbeeld van een ijzergebreksanemie zonder ijzergebrek te verklaren?

Het antwoord op deze vraag hangt waarschijnlijk samen met de prematuriteit. Er zijn 2 gangbare verklaringen. De eerste theorie is dat in prematuur beenmerg de incorporatie van het ijzermolecuul in hemoglobine relatief gestoord kan zijn, ongeacht de ijzervoorraad. Waar oudere kinderen en volwassenen 80-90% van hun ijzer kunnen incorporeren, is dit bij prematuren 18-56%.<sup>6,7</sup> Hierbij wordt aangenomen dat een lager geboortegewicht correleert met een mindere mate van ijzerincorporatie.<sup>6</sup> Een ineffectieve ijzerincorporatie leidt tot een ineffectieve erytropoëse. Een andere verklaring is dat het ijzertransport van het serumferritine naar het beenmerg nog niet goed functioneert.<sup>8</sup> In beide theorieën is zowel de waarde van zinkprotoporfyrine als ferritine verhoogd, is er een microcytair en hypochroom bloedbeeld, en een niet adequate reticulocytose.

Bij prematuren is de voorbijgaande ijzerincorporatiebeperking het meest waarschijnlijk te wijten aan een jong, inefficiënt beenmerg dat zich spontaan herstelt bij het ouder worden, net zoals bij onze patiënt.<sup>6</sup> In zeldzame casussen kan de ijzerincorporatie ook blijvend gestoord zijn, zoals bijvoorbeeld bij een STEAP3-deficiëntie. In

beide gevallen is het belangrijk om de ijzerparameters te vervolgen, maar ook om de waarde zinkprotoporfyrine en de hoeveelheid niet-transferrine gebonden ijzer te bepalen. Beperkte ijzerincorporatie kan leiden tot een verhoogde concentratie niet-transferrine gebonden ijzer, wat toxisch is. Anderzijds kan normalisering van de erytropoëse bij anemie bij prematuriteit een inhaalslag in de aanmaak van rode bloedcellen veroorzaken, wat snel zorgt voor een ijzertekort.

**TRANSFUNDEER, MAAR MET MATE**

Het beleid bij anemie bij prematuriteit blijft een punt van discussie. Een bloedtransfusie is de snelste en meest efficiënte manier om de weefseloxygenatie te verbeteren.<sup>9</sup> De belangrijkste nadelen van al dan niet herhaaldelijke bloedtransfusies bij prematuren zijn (a) overvulling, (b) immuungemedieerde transfusiereacties, (c) een initieel verhoogde hemolyse, (d) ijzerstapeling en (e) het weghalen van de fysiologische prikkel tot het aanmaken van eigen erythrocyten via erytropoëtine.<sup>4</sup> De concentraties erytropoëtine zijn lager bij prematuren dan bij atermen neonaten en worden verder verlaagd door herhaaldelijke bloedtransfusies.<sup>10</sup> In een recente systematische review wordt geconcludeerd dat toediening van erytropoëtine bij patiënten met anemie bij prematuriteit een effectieve manier is om het aantal bloedtransfusies te verminderen.<sup>10</sup> Het gebruik van erytropoëtine bij prematuren is echter ook gerelateerd aan een verhoogd risico op retinopathie van de prematuriteit of neurocognitieve schade. In Nederland is een bloedtransfusie nog steeds de eerstekeusbehandeling voor patiënten met therapieresistente anemie bij prematuriteit. In de Nederlandse richtlijn 'Bloedtransfusie' voor pasgeborenen wordt het belang van een eenduidig beleid benadrukt.<sup>11</sup>

**Dames en Heren**, we beschreven een casus van een prematuur met een hardnekkige anemie. Na een uitgebreid diagnostisch traject kon de anemie uiteindelijk in zijn geheel verklaard kon worden door de prematuriteit. De anemie werd gekenmerkt door een combinatie van een aanmaakprobleem, beenmerg dat mogelijk door herhaaldelijke bloedtransfusies inefficiënt was geworden, en iatrogene bloedverlies dat de anemie in stand hield. Retrospectief hadden we bij onze patiënt de diagnose 'anemie bij prematuriteit' eerder kunnen bevestigen met zowel de reticulocytenindex als een goede analyse van de ijzerstatus, inclusief bepaling van het zinkprotoporfyrine.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 21 januari 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A8393

**> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8393**

## LITERATUUR

- 1 Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system. *Pediatrics*. 2009;123:e333-7.
- 2 Winzerling JJ, Kling PJ. Iron-deficient erythropoiesis in premature infants measured by blood zinc protoporphyrin/heme. *J Pediatr*. 2001;139:134-6.
- 3 Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *Neoreviews*. 2008;9:e520-5.
- 4 Juul S. Erythropoiesis and the approach to anemia in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:97-9.
- 5 Kling PJ. The zinc protoporphyrin/heme ratio in premature infants: has it found its place? *J Pediatr*. 2006;148:8-10.
- 6 McDonald MC, Abrams SA, Schanler RJ. Iron absorption and red blood cell incorporation in premature infants fed an iron-fortified infant formula. *Pediatr Res*. 1998;44:507-11.
- 7 Zlotkin SH, Lay DM, Kjarsgaard J, Longley T. Determination of iron absorption using erythrocyte iron incorporation of two stable isotopes of iron ( $^{57}\text{Fe}$  and  $^{58}\text{Fe}$ ) in very low birthweight premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;21:190-9.
- 8 Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol*. 2009;36:27-42.
- 9 La Gamma EF. Introduction to transfusion practices in neonates: risks, benefits, and alternatives. *Semin Perinatol*. 2012;36:223-4.
- 10 Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD004868.
- 11 Von Lindern J, Brand A, Lopriore E. Revisie van de richtlijn 'bloedtransfusie': voor pasgeborenen. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2012;156:A4795.