

<b>Titel:</b>	Jernmangel og anæmi
<b>Forfattergruppe:</b>	Andreas Glenthøj, Pernille Wendtland, Henrik Hasle, Birgitte Lausen, Malgorzata Pulczynska Wason, Peder Skov Wehner, Mathias Rathe, Marianne Hoffmann, Tania Masmus, Merete Kølbæk, Christina Friis Jensen, Marianne Olsen og Mimi Kjærsgaard
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Hæmatologi Onkologi udvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Pernille Wendtland, <a href="mailto:pernedsl@rm.dk">pernedsl@rm.dk</a>

## Jernmangel og anæmi

### Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse1	
Resume1	
Baggrund2	
Jernomsætning .....	4
Symptomer og objektive fund4	
Differentialdiagnoser4	
Undersøgelser5	
Behandling6	
Monitorering7	
Referencer8	
Interessekonflikter9	
Appendiks9	

### Resume

Jernmangel er den hyppigste mangel af et enkelt næringsstof. Fysiologisk er hæmoglobin 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 og 10% af 1 årige med eller uden anæmi. Præmature har øget risiko for jernmangel og anæmi. Isoleret jernmangel er asymptomatisk. Ved meget lave hæmoglobin niveauer er børn ofte relativt upåvirkede, idet anæmien typisk udvikler sig over måneder. Hyppigste anæmisymptomer hos mindre børn er ”pjevset-hed”, blege slimhinder, træthed, appetitløshed, takykardi og dyspnø.

Grundig anamnese er væsentlig med fokus på kost, jerntilskud og blødning. Ved jernmangel eller anæmi trods sufficient jernindtag skal malabsorption, okkult blødning og andre sjældnere anæmiformer (f.eks. hæmoglobinopater) overvejes. Det er vigtigt at finde årsagen til jernmangel-anæmien, og at jernmanglen bekræftes med blodprøver før behandlingsstart. Diagnostisk bør man som minimum måle hæmoglobin, MCV, MCHC, reticulocytter, leukocytter, differentialetælling, trombocytter og ferritin.

Ved behandling med jerntilskud startes med 3-6 mg jern/kg. Behandlingen bør fortsætte til 6 uger efter normalisering af blodprøverne, forudsat man fremadrettet opnår tilstrækkeligt indtag med den almindelige kost. Transfusion af erythrocytsuspension er yderst sjældent indiceret ved jernmangelanæmi.

Ved angående effekt af jern-behandlingen bør årsagen til jernmanglen revurderes, ligesom compliance problemer bør overvejes. Anæmi og mikrocytose kan også skyldes thalassæmi. Endelig findes sjældne tilstande med ikke fungerende jernoptagelse og/eller -transport.

## Baggrund

På verdensplan er jernmangel den hyppigste tilstand betinget af mangel på et enkelt næringsstof. WHO anslår at op mod 1,6 mia. mennesker 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.

### *Fysiologiske ændringer i hæmoglobin niveau*

Efter fødslen falder hæmoglobinfysiologisk og er lavest i 3 måneders alderen. Ved slutningen af puberteten når de unge samme hæmoglobin niveau som voksne. Før puberteten er der ingen kønsforskel. Kønsforskellen i hæmoglobin 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. 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.

### *Kognitiv funktion*

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 Cochrane review fra 2001 er inkonklusivt, da nogle af de randomiserede undersøgelser viser en bedring af den kognitive funktion, mens andre ikke viser en kognitiv bedring, når jern normaliseres (4). Senere undersøgelser konkluderer dog, at korrektion af jernmangel sandsynligt vil bedre små børns kognitive udvikling (5).

### Definition af anæmi

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

Nedenstående tabel 1 viser detaljerede referenceværdier for hæmoglobin. 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 (mmol/l \* 1,61 = g/dL, og omvendt g/dL \* 0,6212 = mmol/l).

Tabel 1. Aldersvariation i hæmoglobin og MCV i barndommen

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

### Middelcelle volumen (MCV)

MCV varierer aldersafhængigt parallelt med hæmoglobin med de højeste værdier ved fødslen og laveste omkring 6 måneders alderen. Som tommelfingerregel kan man hos børn fra 6 måneders alderen og op anvende følgende for nedre normalgrænse:  $MCV = 70 \text{ fl} + \text{barnets alder i år.}$

### Jernstatus og jernomsætning

Jernstatus kan inddeles i flg. grader:

1. Jernsufficiens med normal erythropoiese
2. Jernmangel med jernsufficent erythropoiese
3. Jernmangel med jerninsufficent erythropoiese uden anæmi
4. Jernmangel med jerninsufficent erythropoiese med anæmi

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 og er, trods stor vækst, frem til 6 mdr. alderen beskedent. Fra 6 måneder s alderen er jernbehovet vurderet til 0,5-1,5 mg/dag. Da absorptionen er begrænset, er der behov for, at der via kosten tilføres det tidobbelte.

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 og afhængig af fødeemnerne. Modermælk har et lavt jernindhold, men op mod 50% kan absorberes, og behovet for jerntilførsel er i denne periode minimal. Komælk har et moderat jernindhold, men fosfatindholdet hæmmer jernabsorptionen. Gode kilder til jern er især røde kødtyper og lever men også bl.a. bønner, spinat og nødder. Man skal være særligt opmærksom på jernmangel hos familier, der lever rent vegetarisk/vegansk. Stort mælkeindtag kan hæmme jernabsorptionen og giver også mindre plads til større mængder jernholdig kost.

Generelt absorberes hæmjern (organisk, kød) betydeligt bedre end non-hæmjern (uorganisk, vegetarisk). Non-hæmjern findes som enten ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) eller ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) jern og skal bindes til særlige transportproteiner for at komme ind i cellen og ud i blodbanen

I blodbanen transporteres jern bundet til transferrin som ferri-jern ( $\text{Fe}^{3+}$ ) og endocyteres 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 meget lave hæmoglobin niveauer er børn ofte upåvirkede. Det skyldes, at anæmien typisk udvikler sig over lang tid (måneder). Hyppigste anæmisymptomer hos mindre børn er ”pjevset-hed”, blege slimhinder, træthed, appetitløshed, takykardi og dyspnø. Ved svær anæmi kan der opstå en systolisk uddrivningsmislyd.

### Differentialdiagnoser

Det er vigtigt at finde årsagen til jernmangelanæmien, og at jernmanglen er bekræftet med blodprøve før behandlingsstart. Hvis kostanamnesen ikke giver oplagt forklaring på jernmangel, skal anden årsag til jernmangel og anæmi findes (malabsorption, tarmsygdom, okkult blødning, anden kronisk sygdom). Differentialdiagnostisk skal andre sjældnere anæmiformer overvejes (f.eks. hæmoglobinopater).

Tabel 2. Oversigt over årsager til jernmangel  
 anæmi

Årsager til anæmi	
Insufficient jern absorption	Lav biotilgængelighed af jern i kosten
	Malabsorption (herunder inflammatorisk tarmsygdom, coeliaki)
Gastrointestinale læsioner	Ulcus ( <i>H. pylori</i> sygdom)
	Meckels divertikel
	Inflammatorisk tarmsygdom
	Komæksprotein-induceret ikke allergisk colit
Andre	Pubertetsvækstspurt og tab ved menstruation
	Kronisk sygdom

## Undersøgelser

### Anamnese

Grundig anamnese er væsentlig med fokus på kost, inklusiv jerntilskud, og mulig blødning (f.eks. "mælkebankere", veganere, 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 eller anden jernmalabsorption overvejes. Thalassæmi kan forveksles med jernmangel pga. kronisk anæmi og mikrocytose. Dette kræver yderligere udredning i pædiatrisk regi.

### Paraklinik

Diagnostisk bør man som minimum bestille hæmoglobin, MCV, MCHC, reticulocytter, leukocytter, differentialtælling, trombocytter og ferritin.

Øvrige analyser; RDW (red cell distribution width), transferrin og jernmætning er ikke nødvendige men kan hjælpe til at bekræfte diagnosen. P-jern har i sig selv ingen diagnostisk værdi ved jernmangel.

Tabel 3. Blodprøver ved anæmi

Jernmangel	Anæmi	Normal	Nedsat
		Erythropoiese	
Med			
Hæmoglobin	Lav	Normal	Normal til lav
MCV	Lav	Normal	Lav
MCHC	Lav	Normal	Normal til lav
RDW	Høj	Normal til høj	Normal til høj
Ferritin	Lav	Lav	Lav

### Jernmangel med anæmi

Lav hæmoglobin, lav MCV, som regel lav MCHC og høj RDW samt relativt få reticulocytter. Der er normalt antal leukocytter og thrombocytter, evt. let thrombocytose. Ferritin er et udtryk for jernlageret i cellerne og er lavt ved jerninsufficiens og jernmangel.

Herudover vil transferrin øges, 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

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

### Jernmangel med jernsufficient erythropoiese

Lavt ferritin og forhøjet transferrin. 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. Veganere udgør en risiko gruppe med formodet livslangt behov for jerntilskud.

Start dosis for jerntilskud er 3-6 mg jern/kg (se præparater i listen herunder). Den bedste optagelse opnås ved at give jerntilskuddet udenfor et hovedmåltid og fordelt på to doser dagligt. Jernoptagelsen øges ved indgift sammen med C-vitaminholdige emner, f.eks. juice. Mælk hæmmer optagelsen.

Tabel 4. Produkter mod jernmangel

Produkt	Jern type	Dosis
<b>Oral væske Jerndråber Medic</b> (OBS! Omrystes grundigt 30-60 sek. før anvendelse for effekt)	Ferripyrophosphat	34 mg/ml 1,3mg/dråbe
<b>Oral væske Floradix Kräuterblut</b> (OBS! Lavt jernindhold, behov for store volumina hvis anvendt til behandling)	Ferrogluconat	1 mg/ml
<b>Tablet Ferroduretter</b>	Ferrosulfat	100 mg/tablet

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



## Monitorering

Tabel 5. Oversigt over behandlingseffekter

Tid efter behandlingsstart	Effekt
<b>1 døgn</b>	Normalisering af intracellulær jernholdige enzymer. Bedring af evt. symptomer
<b>2 døgn</b>	Knoglemarvs respons
<b>2-3 døgn</b>	Stigende reticulocytal, 5-7 døgn efter behandlingsstart
<b>4-30 døgn</b>	Stigning i MCV og hæmoglobin
<b>1-3 måneder</b>	Normalisering af jerndepoter

Paraklinisk behandlingskontrol foretages afhængigt af den kliniske situation. Man bør se en markant stigning i reticulocytallet i løbet af 72 timer efter behandlingsstart og begyndende stigning i hæmoglobin inden for en uge (7, 8). Det vil oftest være passende med kontrol af reticulocytter og hæmoglobin fem dage efter start på jernbehandling af svær jernmangel. Behandlingen bør fortsætte i min. 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, men årsagen til jernmanglen bør genovervejes. Genetisk disponerede børn kan have samtidig jernmangel og thalassæmi.

I tvivlstilfælde kan man foretage en **jernabsorptionstest**. Efter 8 timers faste indgives 3 mg jern/kg per os. Man kan anvende Jerndråber Medic 34 mg/ml, men afgørende at flasken rystes godt i 30-60 sek. før indtag, da præparatet ellers bundfælder. P-jern måles før og efter 1, 2 og 4 timer. Normal jernabsorption medfører en stigning på 25 umol/l. Barnet må spise efter 1 time. *OBS! Man har tidligere anvendt Glycifer jerndråber, der var et ferro jernprodukt. Da det ikke findes i handlen, vil vi anbefale Jerndråber Medic. Der har været publiceret, at dette ikke virkede ligeså godt, men der er nu opmærksomhed på fra producentens side, at flasken skal omrystes. Forfattergruppen vil derfor anbefale at dette forsøges.* Ved jern malabsorption hvor anden behandling ikke kan reetablere absorptionen kan der gives parenteral jernbehandling se pro.medicin.dk)

Jernmalabsorption ses bl.a. ved. sjældne defekter i hepcidin reguleringen og kan medføre jernresistent jernmangel anæmi (ironrefractory irondeficiency anemia, IRIDA). Mutationer i TMPRSS6 genet, som koder for matriptase-2 (hepcidin regulering) er en kendt årsag til IRIDA (9, 10). Genetisk udredning kan tilbydes via det nationale genom center (bestil "hæmolytisk anæmi"-pakke (navnet forventes ændret) på anemia.dk). I tabel 6 er angivet parakliniske fund ved flere kendte mutationer med effekt på jernmetabolismen.



Tabel 6. Fund ved kendte mutationer der påvirker jernmetabolismen

Dysfunktion af	DMT1	Gluta-redoxin 5	TMPRSS6 (matriptase-2)	Atransferrinæmi/ hypotransferrinæmi	Aceruloplasminæmi
<b>Alder ved diagnose</b>	Fødsel	Midaldrende	18-24 måneder	Tidligt voksenliv	Sent med moderat anæmi
<b>Lever jern-overload</b>	Ja	Ja	Nej	Ja	Ja
<b>Hjerneskode</b>	Nej	Nej	Nej	Nej	Ja
<b>Ferritin</b>	Lav	Høj	Normal	Høj	Høj
<b>Jernmætning</b>	Høj	Høj	Lav	Høj eller umålelig	Lav
<b>Jern</b>	Høj	Høj	Lav	Lav	Lav
<b>Hepcidin</b>	Lav	(Ukendt)	Relativt højt	(Ukendt)	(Ukendt)
<b>Ringsideroblaster</b>	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-Johnsen 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*, 19<sup>th</sup> Edition. Elsevier Saunders; 2011: 1648- 1658





**Interessekonflikter**

Ingen

**Appendiks**

Ingen