

Otrzymano: 29-05-2012  
 Akceptowano: 16-06-2012  
 Opublikowano: 21-06-2012

# Kobieta w ciąży z ciężką niedokrwistością

## Pregnant woman with severe anemia

Sandra Mrozińska<sup>1</sup>, Marta Kiałka<sup>1</sup>, Agnieszka Ociepka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Koło Ginekologiczno-Endokrynologiczne przy Katedrze i Klinice Ginekologii CMUJ, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, PL

<p><b>Tło, geneza:</b></p> <p><b>Opis przypadku:</b></p> <p><b>Wnioski:</b></p> <p><b>Słowa kluczowe:</b></p>	<p><b>Streszczenie</b></p> <p>Anemia jest bardzo częstą chorobą. Najczęstsze objawy, takie jak: osłabienie, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i błądliwość są niespecyficzne. Najczęstszymi przyczynami niedokrwistości u kobiet w ciąży są niedobór żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12. Niedokrwistość może być powikłaniem innych chorób takich jak niewydolność nerek czy nadczynność przytarczyc.</p> <p>U trzydziestoletniej zdrowej, ciężarnej kobiety została zdiagnozowana ciężka niedokrwistość w 6-tym tygodniu ciąży przy normalnym poziomie żelaza we krwi. Pacjentka negowała występowanie jakichkolwiek dolegliwości. Przyczyna anemii nie została znaleziona. W 9-tym tygodniu ciąży pacjentka została przyjęta do szpitala z powodu następujących dolegliwości: osłabienie, błądliwość, zawroty głowy i złe samopoczucie. Na podstawie objawów klinicznych i badań dodatkowych u kobiety zdiagnozowano nadczynność przytarczyc. Po upływie 4-6 tygodni od porodu pacjentka przejdzie zabieg usunięcia przytarczyc.</p> <p>Chociaż większość przypadków niedokrwistości w ciąży wynika z niedoboru żelaza, wszystkie inne przyczyny, również te rzadkie, powinny za każdym razem być brane pod uwagę. Anemia w czasie ciąży może być oznaką lub powikłaniem innego poważnego schorzenia, dlatego indywidualne podejście i diagnostyka są zawsze konieczne.</p> <p>niedokrwistość, nadczynność przytarczyc, ciąża, nowotwór przytarczyc, hiperkalcemia</p>
<p><b>Background:</b></p> <p><b>Case Report:</b></p> <p><b>Conclusions:</b></p> <p><b>key words:</b></p>	<p><b>Abstract</b></p> <p>The anemia is very common disease. The most common symptoms such a weakness, headache, dizziness, impaired concentration and paleness are non-specific. The more frequent causes of anemia among pregnant women are iron, folate and vitamin B12 deficiency. The anemia might be a complication of other diseases, for example renal failure.</p> <p>A thirty-years-old healthy, pregnant woman was diagnosed for severe anemia in week six of her pregnancy, having normal blood Fe level. The patient denied any health discomforts. The reason of the anemia was not found. The patient in week nine of her pregnancy complained of weakness, paleness, vertigo and bad mood. According to the clinical symptoms and further tests the woman was diagnosed for hyperparathyroidism. The 4-6 weeks after the giving the birth, woman will have surgical removal of parathyroid glands.</p> <p>Although most cases of anemia during pregnancy results from an iron deficiency, all others causes, also these less common, should be considered each time. Anemia during pregnancy could be a sign or complication of any other serious disorder, so individual diagnosis and approach is always required.</p> <p>anemia, hyperparathyroidism, pregnancy, tumor of the parathyroid gland, hypercalcemia</p>
<p><b>Adres pocztowy:</b></p>	<p>Sandra Mrozińska, tel. +48 515422103, ul. Bogusławskiego 3/13, 39-300 Mielec, PL;        e-mail: rubita6@o2.pl</p>

## Tło

Anemia jest bardzo częstą chorobą. Objawy kliniczne towarzyszące temu stanowi to osłabienie, ból głowy, upośledzenie koncentracji, błądliwość skóry, [1]. Najczęstszą przyczyną niedokrwistości jest niedobór żelaza, [2]. Anemia w przebiegu nadczynności przytarczyc jest anemią normocytową, [3]. Postulowane mechanizmy powstawania tej anemii to *down-regulation* receptorów dla erytropoetyny na komórkach progenitorowych erytropoezy, [4], wpływ zwiększonego stężenia wapnia na przepuszczalność błon komórkowych erytrocytów co skutkuje hemolizą komórek, [5] oraz zwłóknienie szpiku w przebiegu nadczynności przytarczyc, [6].

## Opis przypadku

30-letnia ciężarna, w 6 tygodniu ciąży, została skierowana na Oddział Ginekologii i Położnictwa z powodu anemii wykrytej podczas rutynowo wykonywanych badań. Wyniki morfologii krwi obwodowej były następujące: Hb 5,2 g/l [12,0-17,0], RBC  $2,7 \cdot 10^6/\mu\text{L}$  [4,50-6,50], MCV 90 fl [82,0-92,0], HCT 23,5% [40,0-54,0], poziom żelaza prawidłowy. Pacjentka nie zgłaszała żadnych niepokojących objawów poza tymi związanymi z fizjologicznym przebiegiem ciąży. W badaniu fizykalnym oraz w badaniach dodatkowych nie stwierdzono nieprawidłowości. Chora otrzymała koncentrat krwinek czerwonych, a po wyrównaniu parametrów układu czerwono krwinkowego została wypisana do domu. Przyczyna wystąpienia tak znacznej anemii u ciężarnej nie została wykryta. Przy wypisie zalecono przyjmowanie preparatów żelaza.

W 9 tygodniu ciąży pacjentka zgłosiła się ponownie do lekarza pierwszego kontaktu, skarżąc się na znaczne osłabienie, błądliwość, zawroty głowy i ogólne złe samopoczucie. Morfologia wykazała następujące wyniki: Hb 4,9 g/l, RBC  $2,6 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ , MCV 92 fl. Pacjentka została skierowana do szpitala gdzie po raz drugi podano jej koncentrat krwinek czerwonych oraz wykonano badania biochemiczne surowicy krwi, które wykazały podwyższone poziomy wapnia całkowitego i zjonizowanego oraz obniżone stężenie fosforu. Ciężarna została przekazana do innej kliniki w celu przeprowadzenia dokładniejszej diagnostyki w celu ustalenia przyczyny anemii oraz wyjaśnienia pozostałych nieprawidłowości.

Wykonana na oddziale morfologia krwi obwodowej wykazała następujące nieprawidłowości: RBC  $3,14 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 9,4 g/dl, HCT 27,7%, przy braku odchyżeń od normy innych parametrów, w tym prawidłowej wartości poziomu **Fe**, wartości MCV, MCH i MCHC. Badania biochemiczne ujawniły wysoki poziom wapnia zjonizowanego (2,26 mmol/l przy zakresie norm: [0,98-1,13]) oraz całkowitego (4,36 mmol/l przy zakresie norm: [2,15-2,55]) w surowicy krwi przy obniżonej wartości poziomu fosforu (0,71 mmol/l przy zakresie norm: [0,81-1,45]). Zlecono badania pozio-

mu parathormonu, którego wynik wynosił 285,50 pg/ml [15,00-65,00].

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej wykazało poszerzenie układu miedniczki nerek prawej, obecność kamieni w kielichach obu nerek oraz wzmożone echo struktur korowych obu nerek. Badanie ultrasonograficzne tarczycy i przytarczyc ujawniło obecność licznych izoechogenicznych guzków w obrębie tarczycy. Na podstawie objawów klinicznych oraz wykonanych badań rozpoznano nadczynność przytarczyc oraz wysunięto podejrzenie obecności guza przytarczyc. Zlecono odpowiednie leczenie. W 36 tygodniu ciąży zalecono rozwiązanie ciąży drogą cesarskiego cięcia jednak wysoki poziom wapnia w surowicy krwi uniemożliwił wykonanie tej procedury. Poród drogą cesarskiego cięcia odbył się w 37 tygodniu ciąży. W dniu porodu wyniki pacjentki były następujące: RBC  $2,54 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 7,8 g/dl, HCT 23,4%, wapń całkowity 3,54 mmol/l, wapń zjonizowany 1,81 mmol/l, fosfor 0,68 mmol/l. Pacjentka urodziła zdrowego syna o masie urodzeniowej 2940 g oraz długości ciała 53 cm. Noworodek otrzymał 10 punktów w skali *Apgar*. Badanie morfologii krwi noworodka pobranej tuż po urodzeniu nie wykazały nieprawidłowości, badania biochemiczne surowicy ujawniły podwyższony poziom wapnia zjonizowanego (1,83 mmol/l), wapnia całkowitego (3,35 mmol/l) przy prawidłowym stężeniu fosforu. Od 3 doby po porodzie zaczęto obserwować spadek stężenia wapnia i wzrost poziomu fosforu w surowicy krwi noworodka. W 9 dobie wyniki badań były następujące: wapń 1,62 [2,15-2,55], fosfor 2,66 [0,81-1,45]. Obserwowane nieprawidłowości wynikały ze stłumienia wydzielania parathormonu przez przytarczycę dziecka spowodowane wysokim stężeniem wapnia we krwi matki w okresie ciąży.

Pacjentka została przeniesiona na Oddział Endokrynologii gdzie oczekuje na zabieg chirurgicznego usunięcia przytarczyc.

## Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa przyczyn niedokrwistości u kobiety ciężarnej powinna obejmować przede wszystkim anemię z niedoboru żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12. Należy też wziąć pod uwagę obecność anemii jako jednego z objawów innych chorób przewlekłych przede wszystkim niewydolności nerek, niedoczynności tarczycy, nadczynności przytarczyc oraz nacieczenia szpiku kostnego przez chorobę nowotworową. Niedokrwistość może być też efektem nadmiernej hemolizy oraz zatrucia glinem.

## Leczenie

U pacjentki w leczeniu zastosowano 2 j. KKCz, Hemofer, witaminę B6, kwas foliowy, kalcytoninę, pamidrolan disodowy oraz furosemid.

## Dyskusja

Przytarczycy wydzielają 84-aminokwasowy jednołańcuchowy polipeptyd nazywany parathormonem (PTH). Główną funkcją PTH jest utrzymanie prawidłowego poziomu wapnia, [7]. Podwyższony poziom wapnia hamuje wydzielanie PTH, a obniżony powoduje prawie natychmiastowe uwolnienie PTH. Oprócz PTH, kalcytonina ma również rolę w homeostazie wapnia, [7]. Etiologia nadczynności przytarczyc jest różnorodna. Występuje kilka opisów przypadków sugerujących związek między chorobą, a napromienianiem lub przyczyną genetyczną. Główny patologiczny mechanizm związany jest z powstaniem: gruczolaka lub raka, [8]. Należy pamiętać, iż pierwotna nadczynność przytarczyc jest szybko postępującą chorobą, tylko wtedy, gdy poziom hiperkalcemii jest bardzo wysoki lub czas hiperkalcemii jest przedłużony. Oznaczanie stężenia wapnia w surowicy, stężenia hormonów ustanawia diagnozę, [9]. Należy pamiętać, iż hiperkalcemia może być maskowana przez hypoalbuminemię, co sprawia trudności diagnostyczne. Dlatego do postawienia diagnozy należy uwzględnić podwyższony poziom c-AMP, podwyższony poziom PTH, hipofosfatemię, charakterystyczne zmiany w USG oraz podokostnową resorpcję kości czaszki, przedramion i palców, złamanie kości, zapalenie trzustki, rozproszonych zwapnień przerzutowych w tkankach miękkich, kamicę nerkową, [10, 11].

Homeostaza wapnia w ciąży:

Płód podczas ciąży wymaga dostarczenia od 25 do 30 g wapnia, aby doszło do prawidłowej mineralizacji kości. Wapń jest aktywnie transportowany przez łożysko, a krew płodu uzyskana podczas kordocentezy posiada wyższą koncentrację wapnia w porównaniu z poziomem w krwi matki od 0,5 do 1 mEq/l, co skutkuje zahamowaniem wydzielania PTH płodowego, aż po dzień porodu. U matki chorej na nadczynność przytarczyc, ten gradient jest jeszcze bardziej podwyższony, w wyniku czego u płodu dochodzi do jeszcze większego tłumienia wydzielania PTH i do stanu hypokalcemii i tężyczki po porodzie, [12]. Często to właśnie hipokalcemia u noworodka po porodzie umożliwia zdiagnozowanie nadczynności przytarczyc u matki.

Leczenie nadczynności przytarczyc w ciąży obejmuje nawodnienie roztworem soli fizjologicznej [13], podanie siarczanu magnezu [14], doustnie fosforanów [15], diuretyków [16], kalcytoniny, kłodronianu. U pacjentów z łagodnymi objawami hiperkalcemii, u których rozpoznano hiperkalcemię w 3. trymestrze ciąży można opóźnić operację usunięcia przytarczyc do czasu po porodzie, [17]. Gdy występuje słaba kontrola hiperkalcemii w drugim trymestrze, usunięcie przytarczyc jest wskazane, [18]. Usunięcie przytarczyc podczas ciąży powinno być traktowane jako podstawa terapii. Operacyjne usunięcie przytarczyc chociaż tradycyjnie wykonywane w 2. trymestrze, może być wybrane jako uzasadnione leczenie również w późniejszym okresie ciąży. Operacja chirurgiczna przynosi w tym przypadku znacznie większe korzyści, niż leczenie farmakologicz-

ne u kobiety z nadczynnością przytarczyc podczas ciąży, [19].

Jest wiele przyczyn anemii u pacjentów z nadczynnością przytarczyc. Parathormon wydzielany w nadmiernej ilości prowadzi do stopniowej anemii. Dzieje się to za sprawą kilku mechanizmów. Po pierwsze PTH zaburza erytropoezę, poprzez regulacje w dół receptorów erytropoetyny na erytroidalnych komórkach progenitorowych w szpiku kostnym. W tym przypadku fizjologiczne stężenie EPO nie może już utrzymać prawidłowej liczby krwinek czerwonych. W pierwotnej nadczynności przytarczyc, efekt ten obserwuje się gdy występuje bardzo wysokie stężenie PTH. We wtórnej nadczynności przytarczyc, np. podczas przewlekłej niewydolności nerek, efekt ten jest bardziej widoczny, ponieważ dodatkowo synteza erytropoetyny jest zaburzona - [20, 21, 22]. Dodatkowo przyczyną niedokrwistości, bezpośrednio związaną z wyższym poziomem wapnia jest zwłóknienie szpiku co również odpowiedzialne jest za anemię. Badania wykazały, iż u pacjentów z ciężką niedokrwistością i nadczynnością przytarczyc, poprawa hematokrytu nastąpiła albo przez subtotalną operację usunięcia przytarczyc albo dzięki terapii kalcytriolem - [23, 24, 25].

## Wnioski

Pomimo że większość przypadków anemii w ciąży wynika z niedoborów żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12 musimy zawsze pamiętać o pozostałych przyczynach niedokrwistości, także tych najrzadszych jak pierwotna nadczynność przytarczyc. Trzeba mieć też na uwadze fakt że niedokrwistość może być powikłaniem innej choroby lub wynikać z kilku przyczyn. Z tego powodu każdy przypadek niedokrwistości u kobiety w ciąży wymaga indywidualnego podejścia.

## Bibliografia

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*, wolumen 2, strona 1441. Medycyna Praktyczna Kraków, 2006.
2. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*, wolumen 2, strona 1442. Medycyna Praktyczna Kraków, 2006.
3. Boxer M., Ellman L., Geller R., Wang C.A. Anaemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*, 1997, 137:588–590.
4. Sikole A. Pathogenesis of anaemia in hyperparathyroidism. *Medical Hypotheses*, 2000, 54:236–238.
5. Bogin E., Massry S.G., Levi J., Djaldelli M., Bristol G., Smith J. Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J. Clin Invest*, 1982, 69:1017–1025.
6. Rao D.S., Shih M., Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N. Engl J. Med*, 1993, 328:171–175.
7. Schnatz P.F., Curry S.L. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv*, 2002, 57(6):365–376.

8. Ruda J.M., Hollenbeak C.S., Stack B.C. Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 132(3):359–372.
9. Furioli J., Wipff P. Hypocalcemic seizures in two newborn siblings revealing hyperparathyroidism in the mother. *Ann Pediatr (Paris)*, 1990, 37(7):451–3. Service de Pédiatrie-Néonatalogie, Centre Hospitalier, Mantes-La-Jolie.
10. Kao P.C. Parathyroid hormone assay. *Mayo Clin Proc*, 1982, 57:596–599.
11. Stewart A.F. Biochemical evaluation of patients with malignancy-associated hypercalcemia: evidence for humoral and non-humoral groups. *N. Engl J. Med*, 1980, 303:1377–1381.
12. Kohlmeier L., Marcus R. Calcium disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1995, 24(1):15–39. Aging Study Unit, Veterans Administration Medical Center, Palo Alto, California, USA.
13. Thomason J.L., Sampson M.B., Farb H.F., Spellacy W.N. Pregnancy complicated by concurrent primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *Obstet Gynecol*, 1981, 57:34–36.
14. Rajala B., Abbasi R.A., Hutchinson H.T., Taylor T. Acute pancreatitis and primary hyperparathyroidism in pregnancy: treatment of hypercalcemia with magnesium sulfate. *Obstet Gynecol*, 1987, 70:470–472.
15. Montoro M.N., Collea J.V., Mestman J.H. Management of hyperparathyroidism in pregnancy with oral phosphate therapy. *Obstet Gynecol*, 1980, 55:431–434.
16. Shangold M.M., Dor N., Welt S.I., Fleischman A.R., Crenshaw M.C. Jr. Hyperparathyroidism and pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surg*, 1982, 37:217–228.
17. Maselly M.J., Lawrence A.M., Brooks M. et al. Hyperparathyroid crisis. *Surgery*, 1981, 90:741–746.
18. Carella M.J., Gossain V.V. Hyperparathyroidism and pregnancy: case report and review. *J Gen Intern Med*, 1992, 7:448–453.
19. Goldsmith R.E., Zalme E., Weinstein A.S. Clinical experience with primary hyperparathyroidism: evaluation of treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1966, 52:221–238.
20. Boxer M., Ellman L., Geller R., Wang C.A. Anaemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*, 1977, 137:588–590.
21. Zingraff J., Druke T., Marie P., Man N.K., Jungers P., Bordier P. Anaemia and secondary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*, 1978, 138:1650–1652.
22. Meytes D., Bogin E., Ma A., Dukes P.P., Massry S.G. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest*, 1981, 67:1263–1269.
23. Bhadada S.K., Bhansali A., Ahluwalia J., Chanukya G.V., Behera A., Dutta P. Anaemia and marrow fibrosis in patients with primary hyperparathyroidism before and after curative parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70:527–532.
24. Hunter D., Turnbull H. Hyperparathyroidism: generalised osteitis fibrosa. *Br J Surg*, 1931, 19:203–284.
25. Rao D.S., Shih M.S., Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med*, 1993, 328:171–175.

## Komentarz:

Masowa suplementacja preparatami żelaza - zbędna. Leczyć prawidłowo rozpoznane przypadki niedokrwistości z udowodnionego niedoboru żelaza a w innych szukać przyczyny - do skutku. Właściwość takiego postępowania udowadnia - pośrednio - opisany przypadek.

prof. dr hab. n. med. Marian St. Gabryś