

MARJATTA SINISALO
kliinisen hematologian dosentti,
osastonylilääkäri
TAYS, sisätautien vastuualue

PEKKA COLLIN
professori, ylilääkäri
TAYS, gastroenterologian
vastuualue

Raudanpuuteanemian syyt ja diagnostiikka

- Raudanpuuteanemia on oire, jonka syy on aina selvitettävä. Alustavat tutkimukset tehdään perusterveydenhuollossa, mutta jatkotutkimuksissa tarvitaan usein erikoisalojen konsultaatiota.
- Tärkein tutkimus on perusverenkuva. Plasman ferritiini on hyvä elimistön rautavarastojen mittari. Hankalissa tapauksissa on tarkasteltava useita mittareita.
- Imeytymishäiriö (ennen kaikkea keliakia), suolistoverenvuoto tai runsaat kuukautiset ovat tavallisimmat raudanpuutteen syyt.
- Aikuisen raudanpuuteanemian selvittelyssä on ensisijaisesti suljettava pois verenvuoto suolistosta. Mitä iäkkäämpi potilas, sitä suurempi on paksusuolisövän riski.

Raudanpuute on maailmanlaajuisesti yleisin anemian syy, mutta sen aiheuttaja vaihtelee alueittain suuresti. Sitä esiintyy enemmän siellä, missä on huono sosioekonominen tilanne ja matala lasten syntymäpaine. Maapallon väestöstä noin 30 % on aneemisia ja näistä puolella anemia johtuu raudanpuutteesta (1). Suurimpia riskiryhmiä maailmanlaajuisesti ovat alle 5-vuotiaat lapset ja äskettäin synnyttäneet naiset. Yhdysvalloissa aikuisväestöstä 1–2 %:lla oli

suolen alkuosassa 1–2 mg, ja päivittäinen raudantarve on noin 25 mg.

Rauta on elimistön aktiivisimmin kierrätettyjä aineita. Sillä ei ole aktiivista erityistä, ja suurin osa elimistön tarvitsemasta raudasta on peräisin vanhojen punasolujen kierrätysraudasta. Hepsidiini on maksan tuottama hormoni, jonka pitoisuus lisääntyy inflammatoristen sytokiiniin (esim. IL-6) vaikutuksesta. Se säätelee raudan imeytymistä ja kierrätystä. Hepsidiini ikään kuin sulkee ”rautaportit” ja estää raudan imeytymistä suolesta ja raudan vapautumista makrofageista. Tällä mekanismilla syntyy kroonisen taudin anemia, jota myös tulehdusanemiaksi kutsutaan.

Koska 1 ml verta sisältää 0,5 mg rautaa, jo muutaman millilitran vuoto vuorokaudessa voi johtaa negatiiviseen rautatasapainoon. Raudanpuuteanemia on monen mekanismin aiheuttama. Raudanpuutteessa kulutetaan ensin rautavarastot maksasta, pernasta ja luuytimeistä, jolloin plasman ferritiinipitoisuus pienenee. Tämän jälkeen plasman rautapitoisuus alkaa pienentyä ja transferrinin (raudan kuljettajaproteiini), erytroblastien transferrinireseptorien sekä liukoisen transferrinireseptorin (TfR) määrä lisääntyy. Hemisynteesi estyy: hemoglobiinitaso alenee ja punasoluista tulee mikrosytaarisia ja hypokromisia. Hepsidiinin tuotanto maksassa vähenee, se johtaa rautaporttien avautumiseen ja raudan imeytymisen ja hyväksikäytön lisääntymiseen.

Raudanpuutteen syyt

Raudanpuute voi johtua joko lisääntyneestä raudan tarpeesta, liian vähäisestä saannista tai

Raudanpuuteanemia on monen mekanismin aiheuttama.

raudanpuuteanemia, raudanpuutteessa ilman anemiaa oli naisista 11 % ja miehistä 4 % (2). Arviolta lähes 40 % naisista on jossain elämässä varrella raudanpuuteanemia.

Kehityksmaissa raudanpuutteen syynä on useimmiten riittämätön ravinnon ja raudan saanti tai suolistolaiset. Korkean elintason maissa korostuu suolistosyvän osuus raudanpuutteen aiheuttajana (1).

Raudan aineenvaihdunta ja anemian kehittyminen

Elimistön kokonaisrautamäärä on 35–50 mg/kg, eli keskikokoinen ihminen kantaa muutamia grammoja rautaa mukanaan. Suurin osa (2/3) siitä on hemoglobiinissa, loput varastoissa. Ravinnosta imeytyy rautaa pääasiassa ohut-

KIRJALLISUUTTA

- 1 Kassebaum N, Jasraraia R, Naghavi M ym. A systemic analysis of global anemia burden from 1990-2010. *Blood* 2014;123:615-24.
- 2 Looker A, Dallman P, Carrol M, Gunter E, Johnson C. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973-6.
- 3 THL. Finravinto-tutkimus 2012. <http://www.slideshare.net/THLfi/susanna-raulio-ravitsemussuomessa04102013>
- 4 Rämetsä M, Parkkila S, Harila-Saari A. Rauta-aineenvaihdunta ja raudanpuuteanemia. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, Savolainen E-R, toim. Veritaudit, 4.painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015.
- 5 Camaschella C. Iron deficiency anemia *N Eng J Med* 2015;372:1832-43.
- 6 Ioannou G, Rockey D, Bryson C, Weiss N. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med* 2002;113:276-80.
- 7 Berns J. Iron balance in nondialysis, peritoneal dialysis, and home hemodialysis patients *UpToDate* 2015. <http://www.uptodate.com/contents/iron-balance-in-nondialysis-peritoneal-dialysis-and-home-hemodialysis-patients>
- 8 Collin P, Jussila A. Pitäisikö ulosteesta veritestiä? *Suom Lääkäril* 2010;65:2456.
- 9 Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H ym. Anti-endomysial and anti-human recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease. A biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:85-91.
- 10 Nordic guidelines for diagnosis and management of von Willebrand disease (VWD). Guidelines of the Nordic Hemophilia Council. http://nordichemophiliacouncil.org/document/NHC_VWD_Guidelines_rev_Final_121212.pdf

SIDONNAISUUDET

Marjatta Sinisalo: Luentopalkkiot (MSD), laitokselle maksettu kongressituki (Pfizer).
Pekka Collin: Konsultointipalkkiot (Cellimmune, MSD).

raudan menetyksestä verenvuotoina. Raudan tarve on lisääntynyt kasvuiässä sekä raskauden ja imetyksen aikana. Liian vähäinen raudan saanti on korkean elintason maissa harvinainen raudanpuuteanemian syy aikuisilla, joskin Finravinto 2013 -tutkimuksen mukaan suomalaisten työikäisten raudansaanti jää hiukan alle suositusten (3).

Hyvin tiukka vegaaniruokavalio sisältää vähän rautaa ja kasvisten rauta imeytyy huonommin kuin eläinkunnasta saatava hemirauta. Toisaalta kasvisten runsas C-vitamiinipitoisuus parantaa raudan imeytymistä, eikä raudanpuute ole yleistä kasvissyöjillä. Lapsilla ja murrosiän kasvupyrähdyksessä maitotuotteiden runsas käyttö voi johtaa siihen, että ravinnossa ei ole riittävästi rautaa; pikkulapsilla maito voi joskus harvoin aiheuttaa suolinukkavaurion, ns. maitoanemian (4). Vaikeassa anoreksiassa voi muiden ravintoaineiden puutoksen lisäksi olla raudanpuutetta. Raudan imeytyminen voi häiriintyä lääkeaineiden (esim. kalsium, protonipumpun estäjät), sairauksien tai leikkausten (esim. lihavuusleikkaukset) takia. Imeytymishäiriöistä tärkein on keliakia. Harvinaisena sairautena raudan imeytymistä voi vähentää kongenitaalinen hepsidiinin säätelyhäiriö (5).

Yleisin syy aikuisen raudanpuutteeseen on verenvuoto (taulukko 1), miehillä tavallisimmin suolistossa ja naisilla joko suolisto- tai gynekologista vuotoa. Suolistosyövän löytymisen suhteellinen riski raudanpuuteanemian yhteydessä oli kahden vuoden seurannassa miehillä ja postmenopausaalisilla naisilla 31-kertainen (95 %:n LV 9-107), kun taas premenopausaalisien naisten riski ei ollut lisääntynyt (6). Harvinaisessa kohtauksellisessa yöllisessä hemoglobiuriassa (PNH) rautaa voidaan menettää intravaskulaarisen hemolyyysin seurauksena virtsaan.

Funktionaalilla raudanpuutteella tarkoitetaan tilannetta, jossa elimistössä on rautaa, mutta sitä ei pystytä käyttämään hyväksi hematopoeesissa. Tällaisia tilanteita esiintyy esimerkiksi kroonisissa infektioissa sekä syöpätautien ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, kun hepsidiinin määrä lisääntyy ja estää raudan vapautumista. Myös erytropoeesia stimuloivien aineiden (ESA, ”EPO”) käytön yhteydessä voi syntyä tilanne, jossa rautaa ei saada riittävän nopeasti kiihtyneen punasolumuodostuksen käyttöön.

Raudanpuutteen tutkiminen

Tärkein tutkimus on perusverenkuva. Mikrocytaariset (pienentynyt MCV) ja hypokromiset (pienentynyt MCH) punasolut ovat merkki raudanpuutteesta, eikä muita tutkimuksia yleensä tarvita. Maailmanlaajuisesti talassemia on myös kohtalaisen yleinen syy mikrocytoosiin ja hypokromiaan. Siinä punasolujen määrä on usein normaali tai lievästi suurentunut (”paljon pieniä punasoluja”). Talassemia on syytä muistaa, jos potilas on kotoisin endeemiseltä alueelta (alfatalassemioissa Kaakkois-Aasia ja Länsi-Afrikka, beetatalassemioissa vyöhyke Välimeren ympäriltä Arabian niemimaan ja Intian kautta Kaakkois-Aasiaan.) Polysytemia vera -taudissa, jossa on ongelmana liiallinen punasolujen muodostus, esiintyy raudanpuutetta kiihtyneen erytropoeesin ja myös hoitojen seurauksena (venesektiot). Veressä näkyy runsaasti raudanpuutteisia punasoluja, mutta ei anemiamia (erytrocyttien määrä lisääntynyt, mikrocytoosi, hypokromia, hemoglobiini normaali). Raudanpuute hillitsee liiallista punasolujen muodostusta, eikä tällaista raudanpuutetta tule korjata.

Plasman ferritiini on hyvä elimistön rautavarastojen mittari. Se kuuluu kuitenkin akuutin vaiheen reaktion proteiineihin, joten suurentuneilla pitoisuuksilla on rajallinen arvo raudanpuutteen arvioinnissa. Normaalit tai lievästi suurentuneet pitoisuudet eivät välttämättä sulje pois raudanpuutteen mahdollisuutta. Pienentynyt ferritiinipitoisuus sen sijaan tarkoittaa aina raudanpuutetta. Plasman liukoisen transferrinireseptorin (TfR) pitoisuus ei ole riippuvainen akuutin vaiheen reaktioista, joten se on käyttökelpoinen raudanpuutteen diagnostiikassa, myös silloin kun potilaalla on krooninen tulehdustila. Tilanteissa, joissa erytropoeesi on voimakkaasti kiihtynyt (polysytemia vera, perinnöllinen pallosoluisuus, talassemia, sirppisoluanemia, hemolyyysi, akuutti vuoto), myös TfR:n määrä lisääntyy ilman raudanpuutettakin. Aiemmin käytettiin myös plasman rautapitoisuuden määrittäystä raudanpuutteen arvioinnissa, mutta se on hyvin herkkä ulkoisille tekijöille.

Monimutkaisissa tilanteissa on hyvä arvioida raudanpuutetta useamman mittarin antamien tulosten pohjalta.

Plasman pieni rautapitoisuus, suuri transferrinipitoisuus, vähäinen transferriniin kyllästeyssyste ja lisääntynyt ferritiini viittaavat funktionaaliseen raudanpuutteeseen. Rautaa voidaan

TAULUKKO 1.

Raudanpuutteen syyt.

	Toimenpiteet	Huomioitava
Suolistoverenvuoto	Anamneesi, tähystystutkimukset	Usein syytä tehdä kolonoskopia, ellei gastroskopiassa aivan selvää löydöstä
Imeytymishäiriöt	Erityisesti keliakia (yli 1 % suomalaisväestöstä)	Huomioitava anamneesin perusteella myös muut raudanpuutteen syyt
Runsaat kuukautiset	Anamneesi, huomioitava myös suolistoverenvuoto	Keliakiavasta-aineet syytä tutkia aina
Raskaus		Huomioitava samanaikaisen keliakian mahdollisuus
Puutteellinen ruokavalio	Suolistoverenvuoto aina huomioitava	Herkästi tähystystutkimukset
Krooniset infektiot	Anamneesi, huomioitava suolistoverenvuoto	
Kohtauksellinen yöllinen hemoglobiuria (PNH)	Anamneesi, tutkimukset erikoissairanhoidossa.	Harvinainen

katsoa olevan riittävästi, jos plasman ferritiinipitoisuus on yli 100 µg/l ja transferriniin saturatio yli 20 %. Korkeampia raja-arvoja käytetään esimerkiksi kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (ferritiini 300 µg/l, saturatio 30 % (7)). Hepsidiinipitoisuus voidaan myös määrittää, mutta sen käyttö ei ole vakiintunut. Hepsidiinin määrittämisestä saattaa olla hyötyä tilanteissa, jossa raudanpuute on monitekijäinen. Sen pitoisuus on suoraan verrannollinen ferritiinin määrään ja se pienenee raudanpuutteessa. Luuydinnäytteen rautavärijäystä pidetään ns. kultaisten standardina raudanpuutteen arvioinnissa.

Erityisesti vanhuksilla paksusuolen syöpä on tavallinen raudanpuuteanemian syy.

sa, mutta se ei kuulu raudanpuuteanemian tutkimuksiin muulloin kuin tilanteissa, jossa on myös muiden verisolujen poikkeavuuksia.

Suolistoverenvuoto raudanpuutteen syynä

Anamneesi, johon kuuluu myös sukuhistoria, on erityisen tärkeä raudanpuutteen selvittelyssä. Selvittelyssä ei pidä luottaa siihen, että kasvisruokavalio, pukamalöydös, aiemmin todettu divertikuloosi tai antikoagulanttihoito

selittävät raudanpuutteen, vaan suolisto pitää tutkia näissäkin tapauksissa.

Oireet usein paljastavat, voiko syy olla ylhäällä vai alempana suolistossa. Hälyttävät oireet edellyttävät pikaista tutkimusta; näitä ovat ruoan takertuminen ruokatorveen, verioksennus, nopea laihtuminen ja veriulosteet.

Vatsan kaikukuvaus ei kuulu anemiatilaa tutkimukseen, vaikka sitä näkee paljon tehtävän. Ulosteen veren määrittäminen ei myöskään ole tarpeen raudanpuuteanemian selvityksissä. Negatiivinen tulos voi ainoastaan viivästyttää tarpeellisia jatkoselvityksiä (8).

Kasvaimestakin tapahtuu vuotoa herkemmin, jos antikoagulanttihoito on yli viitearvojen. Erityisesti iäkkäillä potilailla paksusuolen syöpä on tavallinen raudanpuuteanemian syy. Joskus on tarpeen selvittää, tapahtuuko vuoto ohutsuoletta. Sitä voidaan tutkia radiologisesti (TT, magneettienterografia), kapseliendoskopialla tai ohutsuolitähystyksellä (tuplapalloendoskopia). Näiden käytöstä on aina etukäteen syytä neuvotella gastroenterologian erikoislääkärin kanssa.

Runsaat kuukautiset raudanpuutteen syynä

Naisilta on arvioitava kuukautisvuodon määrä. Kannattaa käyttää konkreettisia arvioita (mm. siteiden vaihtoväli, lakanoiden sotkeentuminen, hyytymät), sillä runsaus on kovin subjektiivista ja jos kuukautiset ovat aina olleet runsaat, se on potilaille normaalitila.

Gynekologinen vuoto raudanpuutteen syynä on sitä tavallisempaa, mitä nuorempi potilas on. Nuorilla naisilla on syytä muistaa von Willebrandin tauti runsaiden kuukautisten aiheuttajana; se on tutkimuksissa löytynyt 5–25 %:lta runsaasti vuotavista naisista. Mitä nuorempi nainen, sitä todennäköisempää sen löytyminen on. Keskivaikea ja vaikea von Willebrandin tauti voidaan sulkea pois trombosyyttien funktiotutkimuksella (esim. PFA-100, mikäli se on saatavilla) (10). Sukuhistoria on tässäkin tärkeä, ja jos suvussa on jo tiedossa von Willebrandin tautia, kannattaa määrittää suoraan von Willebrandin taudin aktiivisuus (VWF RCo) verestä.

Anemiaan johtavan kuukautisvuodon takia kannattaa konsultoida gynekologia.

Keliakia raudanpuutteen syynä

Keliakia on tavallinen tauti ja tavallinen syy raudanpuutteeseen. Oireettomuus ei sulje pois keliakiaa, ja se on huomioitava myös subkliinisessä raudanpuutteessa (mikrosytoosi). Keliakia-vasta-aineet on hyvä määrittää, vaikka ohutsuolen koepala olisi normaali, sillä koepalan tulkinnaan liittyy yllättävän paljon virhelähteitä (9).

Keliakia tulee myös aina sulkea pois, vaikka ilmeinen syy anemiaan olisikin runsaat kuukautiset. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
The causes and diagnosis of iron deficiency anaemia

MARJATTA SINISALO
M.D., Ph.D., Head of Department
Internal Medicine, Tampere
University Hospital

PEKKA COLLIN
Professor, Chief Physician
Department of Gastroenterology,
Tampere University Hospital

The causes and diagnosis of iron deficiency anaemia

Iron deficiency anaemia is a global health problem and its causes vary from insufficient dietary intake to loss of blood due to worm colonization to chronic blood loss or malabsorption. It is not a haematological disorder, even though it can be detected on the basis of an abnormal blood count. Hypochromic microcytic anaemia in Western countries is a sign of iron deficiency, and other examinations are often not necessary. The aetiology of iron deficiency should always be evaluated. Intestinal haemorrhagia, which is the main cause of iron deficiency in the elderly, should always be ruled out. The same is also true for coeliac disease, which is a common disorder and may be totally asymptomatic. The diagnostic workup should be started in primary care.

Von Willebrand's disease should be remembered in cases with mucosal bleeding symptoms, especially in young women with menorrhagia.

Examination for occult blood in stool is not usually necessary. A negative result does not exclude bleeding from the gut and diagnostic workup for and diagnosis of colorectal cancer, for instance, may be delayed.