

NEUROANEMICKÝ SYNDRÓM V NEUROLOGICKEJ PRAXI

MUDr. Katarína Klobučníková, doc. MUDr. Jaroslav Pancák, PhD., prof. MUDr. Pavel Traubner, PhD.

I. neurologická klinika LF UK a FNsP, Bratislava

Vitamín B12 je dôležitý pre metabolizmus nukleových kyselín a reprodukciu buniek. Nedostatok vitamínu B12 sa prejavuje predovšetkým v tkanivách so živou proliferáciou a metabolizmom, ako je krvotvorné tkanivo, epitel gastrointestinálneho traktu alebo nervové bunky. Je známe, že perniciózna anémia je spôsobená poruchou vstrebávania vitamínu B12 pre poruchu syntézy vnútorného faktora v parietálnych bunkách žalúdočnej sliznice. Perniciózna anémia sa často spája s neurologickými prejavmi označovanými ako „kombinovaná degenerácia miechy“, ale aj s rôznymi psychickými poruchami. Autori prezentujú kazuistiku 62-ročnej pacientky s dvojmesačnou anamnézou relatívne rýchleho rozvoja neurologických a psychiatrických ťažkostí. Na základe klinického obrazu, laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení stav uzavreli ako neuroanemický syndróm s megaloblastovou pernicióznou anémiou. Po začatí liečby vitamínom B12 parenterálnou cestou došlo k rýchlemu a výraznému zlepšeniu klinického neurologického nálezu. Autori chcú upozorniť na stálu aktuálnosť neuroanemického syndrómu v medicínskej praxi.

Kľúčové slová: vitamín B12, neuroanemický syndróm, perniciózna anémia.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(3): 176–178

Úvod

Nedostatok vitamínov alebo iných esenciálnych živín môže byť aj v súčasnosti príčinou viacerých neurologických ochorení. Deficit vitamínu B12 s obrazom neuroanemického syndrómu patrí medzi klasické neurologické ochorenia. Napriek tomu chceme upriamiť pozornosť na túto problematiku hlavne preto, že včasná diagnóza a adekvátna substitučná liečba sú základným predpokladom na zabránenie ireverzibilného poškodenia centrálneho nervového systému.

Cyanokobalamín, alebo vitamín B12, je zložitý vitamín, ktorý obsahuje kobalt. Spolu s kyselinou listovou vstupuje ako koenzým do metabolizmu syntézy nukleových kyselín. Je nevyhnutný pre normálny rast a reprodukciu buniek hlavne krvotvorného tkaniva, epitelu gastrointestinálneho traktu a nervového tkaniva (8).

Vitamín B12 je produktom špecifických baktérií tráviaceho traktu a je prítomný v proteínoch zvieracieho pôvodu. Odporúčaná denná dávka vitamínu B12 pre dospelého človeka je 2 µg/deň. Celková zásoba vitamínu B12 v ľudskom organizme je 2–5 mg, pričom takmer polovica je uložená v pečeni. Vzhľadom na enterohepatálnu cirkuláciu a jeho minimálne straty cez gastrointestinálny trakt sa deficit vitamínu B12 pri malabsorpcii vyvinie až v priebehu 2–5 rokov.

Po požití stravy sa v žalúdku uvoľní vitamín B12 z ostatných proteínov v dôsledku nízkeho pH okoliťého prostredia. Uvoľnený vitamín B12 sa viaže na R proteín a následne sa komplex presúva do duodena a jejuna. Tu pankreatické enzýmy uvoľnia kobalamín, ktorý sa v 99 % naviaže na tzv. vnútorný faktor. Je to glykoproteín, ktorý je produkovaný parietálnymi bunkami žalúdočnej sliznice. Komplex kobalamín-vnútorný faktor je transportovaný do terminálneho

ilea, kde sa naviaže na špecifický receptor, cublin. Komplex je prenášaný cez črevný epitel. Aj keď nie sú presne jasné podrobnosti resorpčného procesu, predpokladá sa účasť pinocytózy (6). Kobalamín sa naviaže na ďalšie transportné proteíny, transkobalamín I, II a III a vstupuje do potrálneho obehu. Odtiaľ je vychytávaný predovšetkým pečťou, kostnou dreňou, ale aj inými tkanivami. Po vstupe do cytoplazmy buniek je kobalamín metabolizovaný na adenosyl alebo metyl koenzýmy, ktoré sú potrebné pre fyziologický metabolizmus nukleových kyselín, pravdepodobne na syntézu purínových a pyrimidínových báz (6).

Vitamín B12 má teda význam pre rast a proliferáciu buniek a preto sa jeho deficit prejaví predovšetkým v tkanivách s rýchlou proliferáciou. V krvotvornom tkanive nedostatok vitamínu B12 alebo kyseliny listovej spôsobuje megaloblastickú prestavbu kostnej drene s makrocytovou anémiou. Poškodený býva aj epitel gastrointestinálneho traktu a nervové tkanivo, ktoré má veľmi aktívny metabolizmus (4).

Deficit vitamínu B12

Prevalencia deficitu vitamínu B12 nie je presne známa. V závislosti od použitej vyšetrovacej metódy sa udáva prevalencia hladiny vitamínu B12 nižšej než ako 200 pg/ml u 3–16 % populácie. V geriatrickej populácii je prevalencia deficitu vitamínu B12 vyššia, a to 15–21 % (1).

Všeobecne možno povedať, že príčinou deficitu vitamínu B12 alebo kyseliny listovej môže byť:

1. nedostatočný príjem potravy (tzv. nutričné megaloblastické anémie),
2. chybná absorpcia z črevného obsahu,
3. chybné využitie kyseliny listovej,
4. nadmerná spotreba kyseliny listovej.

V súčasnosti rozlišujeme dve formy **perniciózne anémie** – kongenitálnu a získanú. Pri kongenitálnej forme môže ísť o vrodenú poruchu sekrécie vnútorného faktora, alebo o vrodenú selektívnu poruchu absorpcie vitamínu B12 v ileu. Táto môže byť spôsobená chýbaním receptorov pre komplex „vitamín B12 – vnútorný faktor“ v distálnom ileu. Začína sa prejavovať okolo 3. roku života a predpokladá sa autozomová recesívna dedičnosť (4).

Najčastejším prejavom hypovitaminózy B12 je získaná forma perniciózne anémie u dospelých a predstavuje až 80 % všetkých prípadov perniciózne anémie. Jej príčinou je chýbajúca sekrécia vnútorného faktora v dôsledku atrofickej gastritídy. Ochorenie sa rozvíja postupne a anémia sa začne prejavovať väčšinou až po 40. roku života. Zaraďuje sa medzi autoimúnne ochorenia, pretože v 90 % prípadov sa zistia protilátky proti parietálnym bunkám žalúdočnej sliznice a u 76 % sú prítomné protilátky proti vnútornému faktoru. Ďalšou príčinou môže byť porucha vstrebávania vitamínu B12 v jejune pre divertikulózu, tropickú sprue alebo pooperačný stav po chirurgickej resekcii žalúdka alebo ilea (7). Vzácné môže byť porucha uvoľňovania vitamínu B12 z proteínov v strave pre nedostatok tráviacej činnosti žalúdka. Preto achlorhydria starších ľudí môže prispievať ku rozvoju deficitu vitamínu B12 (4).

Klinický priebeh ochorenia môže byť zdĺhavý s dlhým subklinickým obdobím. Dá sa predpokladať, že väčšina pacientov je pravdepodobne asymptomatických. Len 20 % pacientov je mladších než 50 rokov a väčšinou sa jedná o pacientov starších než 60 rokov.

Pri plne rozvinutom klinickom obraze ochorenia sú prítomné hlavné príznaky: **anémia, glositída a neurologické príznaky.**

Anémia je makrocytová, s typickými oválnymi až bochníkovými megalocytmi v krvnom nátere. Erytrocyty sú väčšie, hrubšie a býva výrazná anizocytóza a poikilocytóza. Okrem anémie býva aj neutropénia a ľahká trombocytopenia. Na stanovenie diagnózy pernicioznej anémie je dôležitý nález megaloblastickej prestavby kostnej drene ako dôsledok deficitu vitamínu B12 (4).

K typickým prejavom pernicioznej anémie patrí glositída. Tzv. Hunterov jazyk je bolestivý, s pálením na hrote a okrajoch. Podobá sa surovému mäsu, častejšie však býva vyhladený, akoby s nalakovaným povrchom pre atrofiu sliznice. Atrofia sa zistí aj v ďalších častiach gastrointestinálneho traktu. S tým súvisí porušená sekrécia žalúdočných žliaz, achylia a histaminrezistentná achlorhydria s poruchou sekrécie pepsínu a vnútorného faktora (4).

Neurologické prejavy deficitu vitamínu B12

Neurologické príznaky sú prítomné až u 40 % všetkých pacientov s deficitom vitamínu B12. Je dôležité, že neurologické prejavy môžu byť prvou alebo najzávažnejšou manifestáciou ochorenia. Zvyčajne sú prítomné príznaky myelopatie aj periférnej neuropatie. Patologicko-anatomicky ide o degeneratívne zmeny myelínového obalu dlhých miechových dráh a spongiformné zmeny neurónov v mozgovom kmeni a hemisférach (9). Demyelinizácia postihuje aj periférne nervy. Neskôr degenerácia postihuje aj ošové vlákna nervov. Tieto zmeny zahŕňa názov *subakútna kombinovaná degenerácia miechy a mozgu* (4).

Neuroanemický syndróm má tri možné neurologické prejavy, čo sa týka postihnutia miechových povrazcov: syndróm zadných miechových povrazcov (Lichtheimov syndróm), syndróm postranných miechových povrazcov (Risien-Russelov syndróm), alebo kombinácia postihnutia oboch systémov (Crouzonov syndróm). Postihnutie periférnych nervov s obrazom polyneuropatie s akroparestéziami horných aj dolných končatín býva menej časté (9). Ďalšími prejavmi môžu byť anosmia, dysgeusia, sfinkterové poruchy a poruchy erekcie. Optická atrofia v dôsledku optickej neuropatie je prítomná u menej než 1 % pacientov (8). K závažným prejavom deficitu vitamínu B12 patria psychické zmeny. Kognitívny deficit môže byť len veľmi mierny, alebo výrazný, až pod obrazom demencie. K ďalším psychickým zmenám patrí zvýšená dráždivosť, alebo apatia, spavosť, emočná nestálosť, zmätenosť, dezorientácia až demencia a depresívna psychóza (2, 5). Neurologické príznaky sa nemusia rozvíjať súbežne s anémiou. Avšak stupeň poškodenia nervového systému určuje, či bude chorobu možné vyliečiť, alebo či invalidizuje pacienta. V súčasnosti je aj vďaka včasnej

diagnostike a terapii väčšina pacientov samostatná v bežných denných činnostiach a len menej než 10 % pacientov býva imobilných (8).

Diagnostické možnosti deficitu vitamínu B12

Základom laboratórnej diagnostiky je určenie nízkej hladiny vitamínu B12 v sére (menej než 200 pg/ml). Schillingov test hovorí o miere absorpcie perorálne podaného značeného vitamínu B12. Tento test však môže byť v norme u pacientov – vegetariánov alebo abuzérov oxidu dusného. Niekedy len terapeutický test môže dokázať, či sú neurologické symptómy naozaj dôsledkom deficitu vitamínu B12 (1). Až 99 % pacientov máva zvýšenú hladinu homocysteínu a kyseliny methylmalonovej. Hyperhomocysteinémia je považovaná za rizikový faktor cerebrovaskulárnych ochorení, ochorení kardiovaskulárneho systému, ale aj venózneho trombozy (3). Hematologické vyšetrenie môže odhaliť typický obraz pernicioznej anémie, aj keď len 20 % pacientov s neurologickými príznakmi má ťažkú anémiu. MRI vyšetrenie mozgu a miechy zobrazí zmeny predovšetkým v zadných a bočných povrazcoch miechy. Kondukčné elektrofyziologické vyšetrenie periférnych nervov poukazuje na senzomotorickú neuropatiu, ktorá môže byť axonálna alebo demyelinizačná. Deficit vitamínu B12 musíme predpokladať pri každej senzomotorickej neuropatii, myelopatii, autonómnej neuropatii, demencii alebo optickej neuropatii.

V diferenciálnej diagnostike je potrebné vylúčiť tabes dorsalis, sclerosis multiplex, expanzívny proces alebo iné štrukturálne zmeny v spinálnom kanáli. Klinický obraz môže imitovať aj paraneoplastické ochorenie. Preto je potrebná kompletná biochemická, sérologická a likvorová diagnostika v kombinácii s neurozobrazovacími (magnetická rezonancia spinálneho kanála) a elektrofyziologickými metódami.

Terapia neuroanemického syndrómu

Štandardná terapia spočíva v intramuskulárnom podávaní vitamínu B12. Počas prvého týždňa je odporúčaná dávka 1000 µg denne. Nasledujúci mesiac sa podáva 1000 µg vitamínu B12 jedenkrát do týždňa, následne sa podáva vitamín B12 intramuskulárne jedenkrát do mesiaca počas celého života. Niektorí autori však považujú za dostatočnú aj perorálnu liečbu vitamínom B12 (1), aj keď všeobecne sa táto forma nepovažuje za dostatočne spoľahlivú. Úprava hematologických parametrov môže byť zjavná už o 48 hodín od začatia terapie. Parestézie sa často upravujú ako prvé z neurologických príznakov, a to do dvoch týždňov. Kortikospinálne abnormality sa upravujú pomalšie. Približne polovica pacientov má napriek liečbe určitý deficit a jeho stupeň závisí od dĺžky trvania symptómov pred začatím liečby (8).

Kazuistika

Referujeme 62-ročnú pacientku s negatívnou rodinnou anamnézou, ktorá ako štrnásťročná prekonala reumatickú horúčku. Posledných desať rokov sa lieči na hypertenziu. Rok pred vznikom aktuálnych ťažkostí, cca mesiac po infekte horných dýchacích ciest u pacientky vznikla purpura a trombocytopenia. Rajónny hematológ stav hodnotil ako autoimúnnu trombocytopenickú purpuru (AITP). Začal liečbu kortikoidmi, pričom došlo ku stabilizácii klinického stavu a miernej úprave laboratórnych hodnôt. Pacientka užívala dlhodobo nízku dávku kortikoidov (2,5 mg Prednisonu každý druhý deň) a kyselinu listovú. Cca o 10 mesiacov začala mať pacientka akútne paresť horných aj dolných končatín, spojené s postupným zhoršovaním jemnej motoriky horných končatín a chôdze pre neistotu a slabosť dolných končatín. Pacientka udávala zníženú citlivosť na trupe, ktorej horná hranica sa otupne posúvala smerom nahor až do jugulárnej oblasti a naviac udávala aj pocit pálenia jazyka a nechutenstvo. Ku klinickému obrazu sa pridali stavy nepokoja až výraznej agitovanosti. Pre tieto ťažkosti bola pacientka hospitalizovaná na rajónnej neurológii, kde stav hodnotili ako progredujúcu ataktickú paraparézu bližšie neurčenej etiológie. Ambulantne doplnené MRI spinálneho kanála poukázalo na intramedulárne lokalizované zóny zvýšeného signálu v T2 vážení prevažne v dorzálnych častiach miechového povrazca v oblasti Th1–Th11. Vzhľadom na progresiu ťažkostí a klinického obrazu (pacientka už bola výrazne ataktická, neschopná samostatnej chôdze) bola pacientka prijatá na našu kliniku.

V objektívnom náleze pri prijatí bola prítomná glositída (obrázok 1), kvadruparéza – na horných končatinách zmiešaného typu, na dolných končatinách centrálného typu, taktilná hypestéza od úrovne C6 bilat. nadol, porucha proprioceptívnej citlivosti na dolných končatinách. Pri vyšetrení postoja a chôdze boli prítomné známky senzorickej ataxie s pozitívnym Rombergovým príznakom, pacientka nebola prakticky schopná samostatnej chôdze.

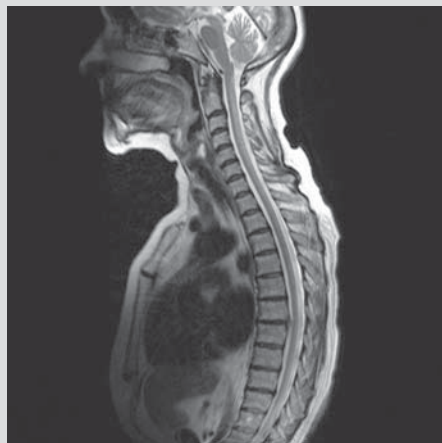
Predpokladli sme možnosť expanzívneho procesu v spinálnom kanáli, dif. dg. sme zvažovali možnosť myelitídy, neuroanemického syndrómu, alebo tabes dorsalis. Menej pravdepodobnou sa javila možnosť polyradikuloneuritídy. Už v úvode hospitalizácie sme v krvnom obraze konštatovali stredne ťažkú až ťažkú makrocytovú anémiu a trombocytopeniu (Leu $3,60 \times 10^9/l$, Ery $2,48 \times 10^{12}/l$, HGB 103 g/l, HCT 0,295, MCV 119+ fl, MCH 41,5+ pg, MCHC 349 g/l, PLT $65,0 \times 10^9/l$). Pri biochemickom vyšetrení séra sme zistili fyziologickú hodnotu hladiny kyseliny listovej, ľahkú hyperbilirubinémia a výrazne zníženú hladinu vitamínu B12 (50,0 pmol/l). Hemokoagulačné vyšetrenie poukázalo na hraničný hypokoagulačný stav. Na základe klinického obrazu

Obrázok 1. Glositída

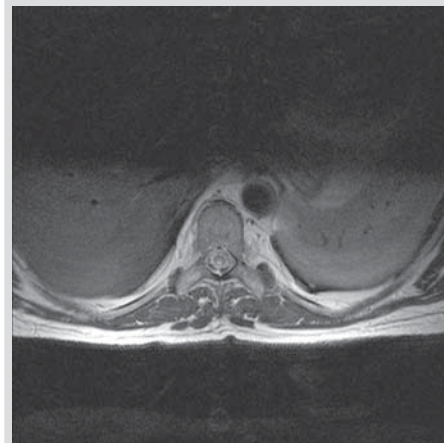


a laboratórných výsledkov sme predpokladali najskôr možnosť neuroanemického syndrómu. Tento predpoklad podporil hematológ, ktorý stav hodnotil ako megaloblastovú anémiu z deficitu vitamínu B12 a autoimúnnu trombocytopenickú purpuru. Pri histologickom vyšetrení kostnej drene konštatoval známky jej megaloblastickej premeny. Z diferenciálne-diagnostických dôvodov sme doplnili kontrolné MRI vyšetrenie celého mozgu spinálneho kanála s odstupom cca 3 mesiace od predchádzajúceho vyšetrenia, ktoré nevykázalo progresiu nálezů a pretrvával patologický, v T2 vážení hyperintenzitný signál intramedulárne prevažne v zadných povrazcoch miechy s maximom v C a Th oblasti (obrázok 2, 3). Supratentoriálne bol popisovaný obraz mikrovaskulárnej leukoencefalopatie. Elektrofyziológické vyšetrenie vrátane transkraniálnej magnetickej stimulácie nepotvrdilo léziu centrálnych pyramídových dráh a až na spomalený senzitivný neurogram n. ulnaris vľavo distálne bol nález v norme, bez iných známk polyneuropatie alebo polyradikuloneuritídy. Na vylúčenie zápalovej etiológie sme vyšetrili likvor, kde bola hraničná hyperproteinorachia (587 mg/l) a hranične zvýšené gamaglobulíny (11,9%). Hodnoty elementov boli v norme. Nebola prítomná porucha hematolikorovej bariéry, ani intratekálna syntéza IgG podľa Reibera. Vyšetrenie likvoru aj séra na boreliózu a neurosyfilis tieto ochorenia nepotvrdilo.

Obrázok 2. MRI vyšetrenie spinálneho kanála



Obrázok 3. MRI vyšetrenie spinálneho kanála



Onkologickým skríningom sme nezistili onkologické ochorenie.

Na objasnenie etiológie nízkej hladiny vitamínu B12 sme indikovali gastrofibroskopické vyšetrenie, kde sa potvrdila predpokladaná atrofia slizníc žalúdka a duodena s drobnými eróziami v antre. Vyšetrenie autoprotilátok proti parietálnym bunkám bolo negatívne, avšak toto vyšetrenie bolo realizované už po dlhodobej liečbe kortikoidmi, čo mohlo ovplyvniť výsledok. Preto nevylučujeme autoimúnnu etiológiu ťažkostí, čo podporuje aj prítomnosť ďalšieho autoimúnného ochorenia (AITP). Deficit perorálneho príjmu vitamínu B12 považujeme za málo pravdepodobný pri primeranej a pestrej strave pacientky. Tiež sme vylúčili možnosť malabsorpcie v oblasti gastointestinálneho traktu, keďže nebol prítomný stav po operácii žalúdka alebo ilea.

Po začatí liečby vitamínom B12 intramuskulárne v dávke 300 µg/deň došlo v krvnom obraze v priebehu niekoľko dní k reaktívnej retikulocytóze, úprave hladiny hemoglobínu a počtu erytrocytov. Naďalej pretrvávali nižšie hodnoty trombocytov aj napriek pokračovaniu v nízkych dávkach kortikoidov. Počas cca 2–3 týždňov terapie došlo k postupnému výraznému zlepšeniu celkového stavu pacientky.

Ustúpila ataxia, zlepšila sa motorika, pacientka bola schopná samostatnej chôdze. Pretrvávali len mierne parestézie končatín akrálné. Pacientke bola odporúčená celoživotná parenterálna liečba vitamínom B12 s pravidelnými hematologickými a neurologickými kontrolami.

Záver

V súčasnej neurologickej praxi sa stretávame s neuroanemickým syndrómom zriedkavejšie. Touto kazuistikou sme chceli upozorniť na mierne atypický priebeh ochorenia, keď došlo k relatívne rýchlemu rozvoju ataxie až poruchám chôdze, v úvode aj s prechodnou psychiatrickou symptomatológiou, najskôr po dlhšom asymptomatickom období.

Keďže zlepšenie, alebo ústup neurologických príznakov nezávisí od veľkosti substitučnej dávky vitamínu B12, ale od včasného začatia adekvátnej liečby, je význam skorého rozpoznania tohto ochorenia nanajvýš dôležitý.

MUDr. Katarína Klobučníková

I. neurologická klinika LF UK a FNŠP
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: klobucnikova@gmail.com

Literatúra

- Andres E, Noel E, Kaltenbach G, Perrin AE, Vinzio S, Goichot B, Schlienger JL, Blickle JF. Vitamin B12 deficiency with normal Schilling test or non-dissociation of vitamin B12 and its carrier proteins in elderly patients. A study of 60 patients. *Rev Med Interne* 2003; (4): 218–223.
- Behrens MI, Díaz V, Vásquez C, Donoso A. Dementia caused by vitamin B12 deficiency. Clinical case. *Rev med Chil* 2003 Aug; 131(8): 915–919.
- Boushley CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefit of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995 Oct 4; 274(13): 1049–1057.
- Dieška D, et al. Vnútroľné liečarstvo 1. Martin: Osveta; 1986, 59–63.

- Durand C, Mary S, Brazo P, Dollfus S. Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report. *Encephale* 2003 nov-Dec; 29(6): 560–565.
- Ganong WF. *Přehled lékařské fyziologie*. Jinočany: Nakladatelství a vydavatelství H&H; 1995, 415–416.
- Gasteyger C, Guisti V. Nutritional follow-up after gastric bypass. *Rev Med Suisse*, 2006, 29; 2(59): 844–847.
- Merritt's textbook of neurology, 9th edition. Lewis P. Rowland. Williams&Wilkins, 1995, North providence Rd, Suite, Media, USA. 945–948.
- Varsik P, et al. *Neurologia II. Patogenéza a klinika nervových chorób*. Bratislava: Lufema, 1999, 462 s.