

Neurologické komplikácie prehliadnutej hypovitaminózy B₁₂ pri Crohnovej chorobe

MUDr. Darina Petrleničová, PhD.¹, MUDr. Katarína Kračunová, PhD.², doc. MUDr. Peter Valkovič, PhD.¹

¹II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

²Neurologická klinika SZU a UNB, Bratislava

Pacienti s Crohnovou chorobou (CCH) po resekci terminálneho ilea predstavujú rizikovú skupinu pre malabsorpciu a následný rozvoj hypovitaminózy B₁₂. Neurologické prejavy zahŕňajú najmä periférnu polyneuropatiu, avšak progresiou patologického procesu môže dôjsť k vývoju závažných degeneratívnych zmien na mieche a mozgu. Typickým klinickým obrazom je tzv. subakútna kombinovaná degenerácia miechy. Prezentujeme kazuistiku pacientky s CCH so závažnými neurologickými prejavmi hypovitaminózy B₁₂. Chceme upozorniť na význam prevencie a skríningu u osôb v riziku deficitu vitamínu B₁₂.

Kľúčové slová: Crohnova choroba, vitamín B₁₂, subakútna kombinovaná degenerácia miechy.

Neurological complication of undetected vitamin B₁₂ deficiency in Crohn's diseases

Patient's with Crohn's disease (CD) who have terminal ileal resections are at risk for vitamin B₁₂ malabsorption. Neurological symptoms include peripheral polyneuropathy, but the progression of the pathological process may cause development of serious degenerative brain and spinal cord changes. Typical neurological manifestation is the subacute combined degeneration of the spinal cord. We present a case of a patient with CD and heavy vitamin B₁₂ deficiency neurological manifestation. We want to call attention to the importance of prevention and screening of individuals with the B₁₂ deficiency predisposition.

Key words: Crohn's disease, vitamin B12, subacute combined degeneration of the spinal cord.

Neurol. praxi 2014; 15(1): 36–38

Zoznam skratiek

Kbl – vitamín B₁₂

CCH – Crohnova choroba

SKDM – subakútna kombinovaná degenerácia miechy

EMG – elektromyografia

SSEP – somatosenzorické evokované potenciály

VEP – vizuálne evokované potenciály

MEP – motorické evokované potenciály

Úvod

Vitamín B₁₂ (Kbl, kobalamín) je nevyhnutný pre normálny rast a reprodukciu buniek, hlavne krvotvorného tkaniva, epitelu gastrointestinálneho traktu a nervového systému (Rowland 1995). Je skladovaný v pečeni. Za fyziologických okolností sú jeho rezervy značné, preto ku klinickej manifestácii deficitu Kbl dochádza až po 2–5 rokoch od začiatku jeho negatívnej bilancie (Dharmarajan et al. 2003). Klinické prejavy deficitu Kbl predstavujú heterogénnu skupinu syndrómov. Cieľom tejto práce je prehľad neurologických komplikácií nedostatku Kbl ako i kauzálnych príčin, ktoré k nim vedú. Exemplárne uvádzame kazuistiku pacientky po resekci terminálneho ilea pre Crohnovu chorobu s ťažkým neurologickým postihnutím v dôsledku hypovitaminózy B₁₂.

Metabolizmus a funkcia kobalamínu

Kbl ľudský organizmus nedokáže syntetizovať, zdrojom pre človeka sú živočíšne bielkoviny (Dharmarajan et al., 2003). Pôsobením pepsínu a HCl sa Kbl uvoľní z väzby s proteínmi potravy a väčšina sa následne viaže so žalúdočným R-proteínom. Komplex R-Kbl sa dostáva do duodena, kde sa pôsobením pankreatických enzýmov R-proteín uvoľňuje a Kbl sa naviaže na intrinsec faktor (IF) produkovaný parietálnymi bunkami sliznice žalúdka. Takto naviazaný Kbl je rezistentný proti proteolýze a dostáva sa v nezmenenej forme až do terminálneho ilea, kde je IF deštruovaný. Kbl sa po väzbe s transportnými proteínmi dostáva portálnym obehom do pečene, kde sa mení na svoje dve metabolicky aktívne formy: metylkobalamín a adenozykobalamín (Andrés et al. 2004). Metylkobalamín je kofaktorom konverzie homocysteínu na metionín, ktorý je potrebný pre produkciu fosfolipidov a pre metyláciu myelinového proteínu. Adenozykobalamín je esenciálny pre konverziu metylmalonyl-koenzýmu A na sukcinyl-koenzým A. Dôsledkom ich deficitu je zmena v metabolizme mastných kyselín a porucha neuronálnych fosfolipidov (Dharmarajan et al., 2001).

Príčiny deficitu vitamínu B₁₂

Príčiny deficitu Kbl sú rôznorodé a vyplývajú z jeho komplexného metabolizmu (obrázok 1).

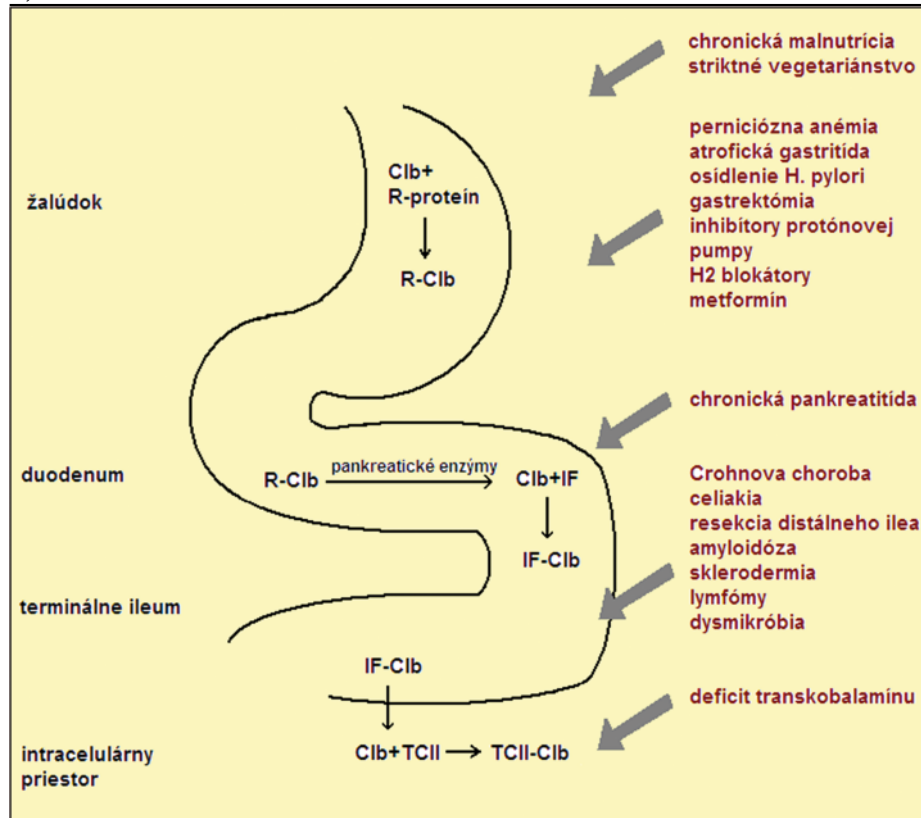
Najčastejším prejavom je získaná forma perniciózneho anémie, ktorá u dospelých predstavuje až 80 %, kým jej kongenitálna forma tvorí zvyšných 20 %. Jej príčinou je chýbajúca sekrecia IF v dôsledku atrofickej gastritídy. Ďalšou príčinou môže byť porucha vstrebávania vitamínu B₁₂ v jejune pre divertikulózu, tropickú sprue alebo pooperačný stav po chirurgickej resekci žalúdka či ilea. Vzácné sa môže vyskytnúť porucha uvoľňovania vitamínu B₁₂ z proteínov v strave pre nedostatočnú tráviacu činnosť žalúdka. Preto achlorhydria starších ľudí môže prispievať k rozvoju deficitu vitamínu B₁₂ (Klobučníková et al., 2008). Deficit Kbl je opisovaný u striktných vegetariánov a najmä vegánov (Andres et al., 2004).

U jednotlivcov s nízkou alebo hraničnou hodnotou sa počas inhalačnej anestézie vplyvom krátkodobej expozície oxidom dusnatým (NO) môže taktiež vyvinúť deficit B₁₂. NO oxiduje kobaltový ión vitamínu B₁₂ a tým vitamín inaktivuje. V súčasnosti sa preto pred operačnými výkonmi odporúča skrínung rizikových jedincov (Ahn et Brown, 2005).

Neurologické komplikácie deficitu vitamínu B₁₂

Deficit Kbl môže viesť k vážnym neurologickým komplikáciám ako polyneuropatia (predominantne axonálne-senzorická, distálne symetrická), kraniálna neuropatia (anosmia, strata chuti, zhor-

Obrázok 1. Metabolizmus a príčiny deficitu kobalamínu v organizme (upravené podľa Perkin, Murray-Lyon 1998; Andrès et al., 2004)



šenie zraku), encefalopatia (kognitívne poruchy, zmeny osobnosti, depresia, psychóza) a subakútna kombinovaná degenerácia miechy (SKDM).

U mladších jedincov (deti, adolescenti) s deficitom Kbl boli opísané abnormálne pohyby (tremor, chorea, myoklonus) a epileptické záchvaty spravidla rezistentné na antikonvulzíva. Vyskytujú sa zväčša v nadväznosti na iniciáciu suplementačnej terapie vitamínom B₁₂. Presný patomechanizmus ich vzniku ako aj ich pôvod stále nie sú jasné, vymiznú spontánne (Celik et al., 2003).

Prvými príznakmi hypovitaminózy vitamínu B12 sú zväčša parestézie a areflexia zapríčinené poškodením periférneho nervstva. Lézie v mieche (SKDM) sa rozvíjajú neskôr, predominantne sú postihnuté zadné a bočné povrazce, v ojedinelých prípadoch i predné miechové povrazce. Sprvu sú zmeny reverzibilné, avšak u neliečených pacientov dochádza s progresiou k degenerácii kortikospinálnych dráh a zadných povrazcov miechy, čo vedie až k paraplégii (Okada et al., 2006). Z histologického hľadiska ide o vakuolárnu degeneráciu bielej hmoty, obzvlášť v cervikálnej a torakálnej mieche. Vakuolizácia je vlastne spongiformná demyelinizácia, ktorá selektívne postihuje najdlhšie vlákna s najtenšími myelínovými pošvami (Lee et al., 2008). Vzniká na podklade deficitu adenozylnkobalamínu vedúceho k akumulácii metylmalonyl-koenzýmu A. Spôsobuje zníženie normálnej syntézy myelínu a inkorporáciu abnormálnych

masných kyselín do neuronálnych lipidov (Senol et al., 2008). SKDM sa prejavuje poruchou vo všetkých modalitách citlivosti, stupňujúcimi sa parestéziami, slabosťou, ataxiou, stratou sfinkterových funkcií a poruchami chôdze (Olavo et al., 2006). U mladších jedincov v klinickom obraze dominuje anémia, apatia, postupná mentálna degradácia a mimovôľové pohyby (Celik et al., 2003). Až u 1/3 pacientov môže byť SKDM jedinou manifestáciou deficitu Kbl, pričom sa môže prejavovať len nenápadnými akroparestéziami či Lhermittovým príznakom. V dôsledku toho pacienti s hraničnými alebo normálnymi hematologickými nálezmi bývajú nediagnostikovaní. Pritom vďaka objasneniu kauzálnej príčiny SKDM je toto ochorenie nielen dobre liečiteľné, ale profylaktickým podávaním vitamínu B₁₂ sa mu dá predísť. V súčasnosti sa s touto diagnózou stretávame zriedkavejšie ako v minulosti. Napriek tomu sa stále (s prevalenciou asi 70%) vyskytujú prípady, kedy sa u pacientov s hypovitaminózou B₁₂ ako prvé objavia neurologické symptómy, ktorých následky môžu byť pri oneskorení stanovenej správnej diagnózy tragické (Thomas, 1998).

Diagnóza

Laboratórna diagnostika

Typickým nálezom je znížená hladina vitamínu B₁₂ (pod 150 pmo/L) v sére, čo však nemusí byť pravidlom. Hladina vitamínu B₁₂ v sére môže

byť normálna, kým jeho skutočný mebolický deficit je prítomný. Oveľa senzitívnejšou metódou je vyšetrenie hladín jeho metabolických markerov, homocysteínu (HCY) a kyseliny metylmalónovej (MMK) v sére a v moči. Deficit Kbl vedie k elevácii ich hladín, ešte pred objavením laboratórneho deficitu Kbl či iných hematologických abnormalít. Pomocným je aj v klinickej praxi dobre overený Schillingov test, ktorým sa dá zistiť znížená absorpcia vitamínu v tenkom čreve pri normálnych hodnotách Kbl v sére.

Je dôležité si uvedomiť, že hematologické abnormality pri deficite Kbl sa môžu rozvinúť až po tých neurologických. Nie všetci pacienti s anémiou majú neurologický deficit a naopak, niektorí pacienti s neuropsychiatrickou manifestáciou laboratórne nevykazujú znaky anémie alebo makrocytózy (Fritsch et al., 2003).

Zobrazovacie metódy

MRI mozgu a miechy vizualizuje abnormality v postihnutých oblastiach, ktorými sú predilekčne zadné a bočné povrazce miechy. Prejavujú sa nešpecifickým zvýšením signálu v T2-vážení a znížením signálu v T1-vážení (Locatelli et al., 1999). Ak sa v skorých štádiách SKDM začne substitúcia vitamínu B₁₂, dôjde k remyelinizácii a úprave týchto zmien do pár mesiacov. Práve preto je MRI miechy v skorom štádiu ochorenia v nadväznosti na vyšetrenie hladiny vitamínu B12, HCY a MMK v krvi vhodnou diagnostickou metódou (Lee et al., 2008).

Elektrofyziológické metódy

EMG u väčšiny pacientov s deficitom Kbl potvrdí senzomotorickú polyneuropatiu prevažne axonálneho typu. SSEP bývajú predĺžené, čo je odrazom spomalenej odpovede senzorickej kôry. Aj VEP bývajú predĺžené, a to i bez klinických symptómov poškodenia zraku. Napriek postihnutiu centrálnych motorických dráh môžu byť MEP normálne. Všetky uvedené abnormality sa po skoršej terapii vitamínom B12 upravia (Hemmer et al., 1998).

Diferenciálna diagnostika

Diferenciálne-diagnosticky prichádza do úvahy celý rad ochorení, najmä infekčné choroby (tabes dorsalis, HIV), sarkoidóza, sclerosis multiplex, lymfómy, paraneoplastické či cieвне postihnutie miechy.

Terapia

Skorá substitúcia vitamínu B₁₂ je kauzálnym prístupom a moduluje zvratnosť patologických zmien a úpravu neurologického deficitu. Neurologická reštitúcia, obzvlášť pri ťažšom po-

škodení, môže trvať aj celé mesiace a až v 50 % nemusí byť úplná (Rowland, 1995).

Liečba deficitu Kbl pri príčinách nespôsobených diétnou chybou spočíva v intramuskulárnom podávaní 1 000 ug vitamínu B₁₂ denne počas jedného týždňa a následne raz za týždeň počas jedného mesiaca. Pacienti by potom mali dostávať udržiavaciu dávku 1 000 ug raz za mesiac, najlepšie po celý zvyšok života. U pacientov s nutričným nedostatkom kobalamínu je možné podávať vitamín B₁₂ perorálne alebo dokonca intranazálne. Zatiaľ však tieto formy náhrady Kbl nedosiahli plné uplatnenie v praxi pre ich nedostatočný účinok a nízku validitu (Andres et al., 2004).

Kazuistika

Dvadsaťtriročná pacientka s Crohnovou chorobou s postupným vznikom ťažkej poruchy chôdze, pocitov stuhnutosti a parestézií dolných končatín. Ťažkosti sa vyvinuli subakútne v nadväznosti na brušnú operáciu v celkovej anestézii. Išlo o resekciu caeca a terminálneho ilea. Následne bola empiricky liečená vitamínom B₁₂ v schéme 1 000 ug i.m. dvakrát týždenne v priebehu dvoch týždňov, potom už len raz za týždeň. Po iniciácii terapie sa objavili choreiformné hyperkinézy horných končatín so spontánnym ústupom a úplným vymiznutím do troch týždňov od podania prvej dávky Kbl. Pri prijatí na našu kliniku sa pacientka nachádzala vo vážnom klinickom stave, nebola schopná chôdze ani s oporou. Objektívne neurologicky bola prítomná kachexia, známky encefalopatie (up-beat nystagmus a horizontálne diagonálny nystagmus pri dotahovaní bilaterálne, hypermetrické horizontálne sakády, neocerebelárny syndróm) a syndróm postihnúť zadných a laterálnych povrazcov (deficit hlbokéj citlivosti, stredne ťažká spastická paraparéza). Taktiež boli u pacientky prítomné klinické známky difúznej neuropatie s postihnutím tenkých vlákien (termoalgická hypestéza). Hladina vitamínu B₁₂ v sére bola na dolnej hranici normy, avšak vzhľadom na uvedený fakt o empirickej substitúcii Kbl mohol byť takto jeho kauzálny pôsobiaci deficit

maskovaný. MR mozgu, krčnej a hrudnej miechy vizualizovalo patologické zmeny signálu v putamene, subtalamičky, v mozočkových pedunkuloch a v bielej hmote v zadnej časti cervikálnej miechy. EMG vyšetrením sa potvrdila axonálna motoricko-senzitívna polyneuropatia dolných končatín, MEP na dolných končatinách boli predĺžené vpravo, vľavo prítomné neboli. BAEP a VEP boli v norme, SSEP mali nízku amplitúdu vlny P40. EEG vyšetrením bola zistená porucha v kortiko-subkortikálnych okruhoch bilaterálne. Základné laboratórne parametre v cerebrospinálnom moku boli v norme. Vyšetrenia antineuronálnych a antigangliozidových protilátok a antifosfolipidového systému boli v norme. Psychologickým vyšetrením bola odhalená organická deteriorácia a výrazná dekoncentrácia pozornosti, ťažkosti s retenciou pamäti a spomalené psychomotorické tempo. Po úprave terapeutickú schému podávania Kbl na 1 000 ug i.m. obdeň počas 2 týždňov a následne raz týždenne došlo u pacientky v priebehu troch mesiacov k čiastočnej úprave neurologického deficitu a úplnému vymiznutiu patologických zmien na MR krčnej a hrudnej miechy. MRI mozgu zobrazilo výraznú regresiu v rozsahu a intenzite predtým opisovaných zmien signálu. Psychologickým vyšetrením sa objektívne zlepšenie kognitívnych funkcií v performančnom výkone a psychomotorickom tempe.

Záver

Neurologické komplikácie deficitu vitamínu B₁₂ sú rozmanité a ich rozvoj závisí práve od včasnej diagnostiky a liečby ich kauzálnej príčiny. Vyšetrovanie hladín vitamínu B₁₂ a včasných ukazovateľov jeho deficitu, HCY a MMK, by malo byť rutinnou skríningovou metódou u jedincov s rizikom vývoja hypovitaminózy B₁₂. Včasná diagnostika a liečba sú totiž limitujúcimi faktormi pri prognóze neurologického postihnúť.

Literatúra

1. Ahn SC, Brown AW. Cobalamin Deficiency and Subacute Combined Degeneration After Nitrous Oxide Anesthesia: Case report. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86: 150–153.

2. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004; 171(3): 251–259.
3. Celik M, Barkut IK, Oncel C, Forta H. Involuntary movements associated with B₁₂ deficiency. Park and Relat Disord 2003; 10: 55–57.
4. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approches to vitamin B₁₂ deficiency: Early treatment may prevent devastating complications. Postgrad Med 2001; 110(1): 99–105.
5. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamine B₁₂ deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. Geriatrics 2003; 58(3): 30–38.
6. Fritsch J, Sturzenegger. Spinal MRI Supporting Myelopathic Origin of Early Symptoms in Unsuspected Cobalamin Deficiency. Eur Neurol 2003; 49: 146–150.
7. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lücking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 822–827.
8. Klobučníková K, Pancák J, Traubner P. Neuroanemický syndróm v neurologickej praxi. Neurol. praxi 2008; 9(3): 176–178.
9. Lee WJ, Hung YH, Wang PY. Reversible Myelopathy on Magnetic Resonance Imaging Due To Cobalamin Deficiency. J Chin Med Assoc 2008; 71(7): 368–372.
10. Locatelli ER, Laureno R, Ballard P, Mark AS. MRI in Vitamin B₁₂ Deficiency Myelopathy. Can J Neurol Sci 1999; 26: 60–62.
11. Okada S, Kuwako T, Nakajo H, Ishihara M, Uchiyama F, Obo R, Yokose N, Hamamoto M. Two Cases of Subacute Combined Degeneration: Magnetic Resonance Findings. J Nippon Med Sch 2006; 73(6): 328–331.
12. Olavo M, Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, Campbell WW, Quezado ZMN. Potential Outcome Factors in Subacute Combined Degeneration. J Gen Intern Med 2006; 21: 1063–1068.
13. Rowland LP. Merritt's textbook of neurology, 9th edition. Williams and Wilkins, North Providence Rd, Suite, Media 1995: 945–948.
14. Senol MG, Sonmez G, Ozdag F, Saracoglu M. Reversible myelopathy with vitamin B12 deficiency. Singapore Med J 2008; 49(11): 330–332.
15. Thomas J. Subacute Combined Degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 807.

Článok doručen redakci: 27. 11. 2012

Článok prijat k publikaci: 8. 1. 2013

MUDr. Darina Petrleňová, PhD.

II. neurologická klinika LF UK a UNB
Nemocnica akad. L. Déřera
Limbová 5, 833 05 Bratislava
darina.petrleňova@gmail.com

