

Neurologické prejavy deficitu vitamínu B12

MUDr. Ivan Martinka, doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Vitamín B12 má v ľudskom organizme významnú úlohu ako kofaktor dôležitých enzýmov intermediárneho metabolizmu. Nedostatok vitamínu B12 je spôsobený malabsorpciou v tráviacom trakte, nedostatočným príjmom v potrave alebo geneticky podmieneným deficitom enzýmu metylmalonyl-CoA (CoA – koenzým A) mutáza. Deficit vitamínu B12 sa prejavuje rôznymi hematologickými, neurologickými a psychiatrickými príznakmi. K neurologickým prejavom patria myelopatia, neuropatia a vzácne atrofia zrkového nervu. Myelopatia sa manifestuje ako subakútna kombinovaná degenerácia miechy (funikulárna myelóza) s charakteristickým postihnutím postranných a najmä zadných povrazcov miechy. Polyneuropatia je obvykle asociovaná so subakútnou kombinovanou degeneráciou miechy. Typicky ide o axonálnu, prevažne senzitivnú polyneuropatiu, klinicky sa najčastejšie manifestuje parestéziami končatín. Atrofia optického nervu sa prejavuje progredujúcou poruchou vízu. Cieľom našej práce je na základe súboru vybraných kazuistík poukázať na rôznorodú manifestáciu neurologických ochorení spôsobených deficitom vitamínu B12.

Kľúčové slová: deficit vitamínu B12, subakútna kombinovaná degenerácia miechy, polyneuropatia, substitúcia vitamínu B12

Neurological disorders in vitamin B12 deficiency

Vitamin B12 deficiency plays an important role in organism as the cofactor of important intermediary metabolism enzymes. The vitamin B12 deficiency is caused by malabsorption in the gastrointestinal tract, insufficient nourishment by food or genetic deficiency of methylmalonyl-CoA-mutase enzyme. The vitamin B12 deficiency usually presents with various haematological, neurological and psychiatric symptoms. Neurological manifestations include myelopathy, neuropathy and, rarely, optic nerve atrophy. Myelopathy in vitamin B12 deficiency presents as subacute combined degeneration of spinalcord (funicular myelosis), characterized by degeneration of the lateral and mainly posterior columns. The aim of our work is to point out variable clinical manifestations of the vitamin B12 deficiency on the basis of selected case reports series.

Key words: vitamin B12 deficiency, subacute combined degeneration of spinal cord, polyneuropathy, long-term substitution of vitamin B12

Via pract., 2017, 14(3): 135–139

Úvod

Vitamín B12 je vo vode rozpustný vitamín so zásadnou úlohou pre správnu funkciu nervového systému a hematopoézu. Pod pojem vitamín B12 patrí skupina komplexných chemických látok, kobalamínov, obsahujúcich vo svojej molekule kobalt. Do tejto skupiny patria okrem iných látok aj metylkobalamín s adenozylkobalamínom, ktoré v ľudskom organizme plnia úlohu dôležitých kofaktorov rôznych enzýmov. Vitamín B12 sa prirodzene vyskytuje predovšetkým v potrave živočíšneho pôvodu (mäso, vnútornosti, mlieko, vajcia, ryby, mušle) (1).

Ľudský organizmus je plne závislý od prísunu vitamínu B12 v potrave (2). Pri vstrebávaní vitamínu B12 je nutné pôsobenie kyslej žalúdočnej šťavy, ktorá oddeľuje tento vitamín od iných zložiek potravy, a pôsobenie pankreatických enzýmov, ktoré odlučujú vitamín B12 z väzby na bielkoviny potravy. Po uvoľnení z tejto väzby je vitamín B12 transportovaný do tenkého čreva. V duodene vytvára komplex s vnútorným faktorom (IF – intrinsic faktor). Vnútorný faktor je produkovaný parietálnymi bunkami sliznice žalúdka. Tvorba komplexu s IF je nevyhnutná v poslednej fáze ingescie vitamínu B12. Špeciálne receptory na povrchu enterocytov terminálneho ilea sú schopné viazať sa len s komplexom vitamín B12 – IF. Po absorpcii sa následne

vitamín B12 viaže na transkobalamín II, ktorý plní funkciu transportného proteínu. Vstup komplexu transkobalamín II – vitamín B12 do buniek je zabezpečovaný väzbou na špeciálne receptory na povrchu buniek. Endocytózou je tento komplex transportovaný do bunky, v lyzozómoch je vitamín B12 uvoľnený z väzby s transkobalamínom II a plní svoje funkcie v intermediárnom metabolizme. Pre správne vstrebávanie vitamínu je preto dôležitá dostatočná sekrécia žalúdočnej šťavy, správna funkcia parietálnych buniek sliznice, exokrinnej i endokrínnej časti pankreasu, neporušená funkcia enterocytov terminálneho ilea. Funkčný deficit kobalamínu môžu spôsobovať aj hereditárne poruchy transkobalamínu II (2, 3). Príčiny deficitu vitamínu B12 v ľudskom organizme sú uvedené v tabuľke 1 (4).

Jednotlivé formy vitamínu B12 plnia významnú úlohu kofaktorov 2 dôležitých enzýmov (3, 5).

1. Metylkobalamín je kofaktor 5-metyltetrahydrofolát-homocysteín metyltransferázy. Tento enzým katalyzuje premenu homocysteínu na metionín. Význam tejto reakcie spočíva najmä v regenerácii aktívnej formy kyseliny listovej tetrahydrofolátu, ktorý má význam pre syntézu DNA. Deficit tohto enzýmu spôsobuje inefektívnu tvorbu buniek, ktorá sa prejavuje najmä v tkanivách typických

Tabuľka 1. Príčiny deficitu vitamínu B12 v organizme

■ Alimentárny deficit u dlhoročných striktných vegetariánov/vegánov

■ Malabsorbcia

1. Atrofická gastritída typ A, typ B (podmiernená infekciou *H. pylori*)
2. Stav po gastrektómii
3. Ochorenia tenkého čreva, najmä ilea, celiakia, Crohnova choroba a ďalšie zápalové ochorenia tenkého čreva
4. Stav po resekcii ilea
5. Ochorenia pankreasu
6. Patologické osídlenie tenkého čreva baktériami – tzv. Overgrowth syndróm

■ Medikamentózne indukovaný deficit

1. Antiepileptiká (karbamazepín, fenytoín)
2. Inhibítory protónovej pumpy (omeprazol)
3. H2-antihistaminiká (cimetidín, ranitidín)
4. Metformín
5. Antibiotiká (neomycín, chloramfenikol)
6. Cholestyramín

■ Hereditárne príčiny deficitu

1. Hereditárne poruchy vstrebávania vitamínu B12 (nedostatok intrinsic faktoru)
2. Porucha intermediárneho metabolizmu kobalamínov (deficit transkobalamínu II, adenozyltransaminázy, metionínsyntázy, kobalamínreduktázy)

■ Zvýšená potreba vitamínu B12

1. Hypertyreoidizmus
2. Obdobie rastu
3. Prítomnosť parazitov v tenkom čreve (*Ancylostoma duodenale*)

rýchlou regeneráciou buniek (kostná dreň, gastrointestinálny trakt). Najvýznamnejším prejavom deficitu tohto enzýmu je makrocytová anémia (3, 5).

- Adenozylkobalamín je kofaktor metylmalonyl-CoA-mutázy. Tento enzým katalyzuje premenu metylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA. Je to kľúčová reakcia v metabolizme vyšších mastných kyselín a tým aj v syntéze myelínovej pošvy. Pri narušenej funkcii tohto enzýmu dochádza buď k zastaveniu syntézy vyšších mastných kyselín, alebo k tvorbe abnormálnych lipidov myelínovej pošvy. To spôsobuje fragilitu myelínu a následne demyelinizáciu. Porucha funkcie tohto enzýmu sa prejavuje širokým spektrom príznakov vyplývajúcich z dysfunkcie viacerých častí centrálného či periférneho nervového systému (3, 5).

Kazuistiky

Na Neurologickej klinike SZU a UN Bratislava sme v rokoch 2007 – 2016 diagnostikovali a liečili skupinu 23 pacientov s neurologickými ochoreniami spôsobenými deficitom vitamínu B12. V našej práci prezentujeme kazuistiky troch pacientov, u ktorých došlo k variabilným neurologickým prejavom hypovitaminózy B12. Cieľom bolo poukázať na rozmanitosť klinických prejavov a nálezov pri paraklinických vyšetreniach pri hypovitaminóze B12.

Kazuistika 1

55-ročný pacient (v čase vzniku príznakov), bez závažnejšej osobnej a rodinnej anamnézy. Začiatkom roku 2008 sa začal sťažovať na instabilitu postoja a chôdze, závraty nerotačného charakteru zvyrazňujúce sa v šere, parestézie horných i dolných končatín, pocit zvierania trupu ako v obruči, náhle vznikajúce nepríjemné senzácie typu elektrických výbojov vyžarujúcich do dolných končatín. V priebehu ďalších mesiacov sa pridali pocit neobratnosti rúk, poruchy artikulácie, sexuálna dysfunkcia, sfinkterové ťažkosti (imperatívne močenie, občasná inkontinencia moču). Od leta 2008 pozoroval aj poruchy novopamäti a spomalenie psychomotorického tempa. V októbri 2008 bol hospitalizovaný na rajónnom neurologickom oddelení bez zistenia etiopatogenézy klinických ťažkostí. Magnetická rezonancia (MR) mozgu zobrazila len niekoľko nešpecifických ložísk v bielej hmote mozgu. Výsledky vyšetrenia cerebrospinálneho likvoru boli v medziach normy. MR vyšetrenie cervikálnej miechy zobrazilo myelopatiu krčnej miechy. Tento nález bol pre súčasne zachytenú protrúziu disku C6/7 interpretovaný ako cervikálna myelopatia diskogénnej etiológie. Po prepustení subjektívne i objektívne ťažkosti progredovali, zvy-

razňovala sa najmä porucha postoja a chôdze. V máji 2009 bol pacient prijatý na našu kliniku za účelom diagnostického doriešenia progredujúcich polymorfných neurologických ťažkostí. V objektívnom neurologickom náleze sme zistili spomalenie psychomotorického tempa, dyzartriu, ataxiu postoja, chôdze aj končatín, šlachovo-okosticovú hyperreflexiu na dolných končatinách, bilaterálne pozitívny Babinského príznak, poruchu pohybovitu a polohocitu, poruchu taktilnej, algickej i vibračnej citlivosti na horných i dolných končatinách s maximom v akrálnej distribúcii, pozitívny Rombergov príznak, globálnu slabosť horných i dolných končatín. Kontrolným MR mozgu sa potvrdil stacionárny nález viacpočetných chronických nešpecifických lézií v bielej hmote hemisfér bilaterálne. Na MRI krčnej miechy regredovala diskopatia C6/7 (zobrazilo sa len difúzne vyklenovanie bez kompresie nervových štruktúr), preukázala sa však progresia myelopatie s hyperintenzitou signálu hlavne v dorzálnych častiach cervikálnej a hornej hrudnej miechy, až s náznakom incipientnej fokálnej atrofie miechy (obrázok 1). Elektromyografickým (EMG) vyšetrením (štúdie vodivosti nervov dolných končatín) sa zistili len ľahko patologické nálezy: predĺžená distálna motorická latencia (DML) n. tibialis I. dx. a znížená amplitúda n. fibularis I. dx. Najvýraznejším nálezom v rámci laboratórneho skríningu bol nález makrocytovej anémie ľahkého stupňa (hemoglobín: 102 – 105 g/l, stredný objem erytrocytu – MCV:109 – 113). Vzhľadom na charakter subjektívnych ťažkostí (parestézie, poruchy rovnováhy, neistá chôdza), objektívny nález (ataxia, pozitívny Rombergov príznak, poruchy citlivosti rôznych modalít, šlachovo-okosticová hyperreflexia, pozitívny Babinského príznak bilat.), nález makrocytovej anémie a MR obraz cervikálnej myelopatie sme predpokladali neurologické ochorenie na podklade hypovitaminózy B12. Toto podozrenie sa potvrdilo nálezom výrazne zníženej hladiny vitamínu B 12 v sére (59 ug/l; dolná hranica normy 160 ug/l). Stav sme diagnostikovali ako subakútnu kombinovanú degeneráciu miechy a ľahkú senzitivno-motorickú polyneuropatiu. Pri pátraní po príčinách deficitu vitamínu B12 sme zrealizovali gastrofibroskopické vyšetrenie s nálezom chronickej atrofickkej antrumgastritídy, ktorá sa potvrdila aj histologicky. Zistili sme aj pozitívny titer autoprotilátok proti parietálnym bunkám žalúdka v sére. U pacienta sme ordinovali intenzifikovanú liečbu parenterálne podávaným vitamínom B12 (denne 1 000 ug i. m. (intramuskulárne)) s postupným prechodom na udržiavaciu dávku 300 ug i. m. 1-krát mesačne. Pri tejto kauzálnej liečbe sa stav pacienta výrazne zlepšil. Subjektívne došlo k výraznému ústupu porúch rovnováhy, k ústupu

Obrázok 1. MRI cervikálnej miechy (sagitálna projekcia v T2 vážení): kontinuálna vysoko intenzitná lézia v zadných povrazcoch krčnej miechy



parestézií a zánikových porúch citlivosti a zlepšila sa novopamäť. Objektívne sa upravila dyzartria, ataxia postoja a chôdze, vymizol obojstranne Babinského príznak, zmiernili sa poruchy taktilnej citlivosti, polohocitu a pohybovitu.

Kazuistika 2

72-ročná pacientka s anamnézou arteriovej hypertenzie, primárnej hypotyreózy, ischemickej choroby srdca, glaukómu. Od septembra 2008 pocitovala krčovitě sťahy v nohách a parestézie rúk bilaterálne. Pocity parestézií postupne progredovali na celé dolné končatiny, pridali sa aj pocit zmenenej dotykovej citlivosti na dolných končatinách. Stav sa zhoršoval koncom roku 2008. Vtedy sa objavila progredujúca porucha rovnováhy, pacientku ťahalo do strán a dopredu, často padala. Postupne nebola schopná samostatnej chôdze. V januári 2009 bola prijatá na našu kliniku. V objektívnom neurologickom náleze dominovala výrazná ataxia postoja a chôdze s výrazne pozitívnym Rombergovým príznakom. Zistili sme aj globálnu šlachovo-okosticovú hyporeflexiu, hypotrofiu svalstva rúk i nôh bilaterálne, taktilnú dysestéziu celých dolných končatín, poruchu polohocitu a pohybovitu na dolných končatinách. MR vyšetrením mozgu sa zistili viacpočetné ložiská nešpecifického charakteru v bielej hmote mozgu supratentoriálne bilaterálne. Na MR spinálneho kanála sa zobrazili viacetážové diskopatie a osteochondrotické zmeny s maximom v C a LS oblasti. V celom vyšetrenom rozsahu chrbtice a miechy sa nepotvrdil obraz myelopatie. EMG vyšetrením (vodivostné štúdie) sa potvrdili známky zmiešanej motoricko-senzitivnej polyneuropatie (znížená rýchlosť vedenia n. tibialis a n. suralis bilaterálne, predĺžené latencie F vlny nn. tibiales, znížená amplitúda senzitivného nervového akčného potenciálu – SNAP nn. surales). Somatosenzorické evokované potenciály (SSEP) boli u pacientky z dolných končatín nevybavné.

Výsledky vyšetrenia cerebrospinálneho likvoru boli v medziach normy. V laboratórnom skríningu sa zistila ľahká makrocytová anémia (hemoglobín 110 g/l; MCV 106,1 – 110,6 fl) a výrazná hypovitaminóza B12 (94,6 ug/l). Na základe anamnézy (progredujúca porucha rovnováhy, parestézie a dysestézie dolných končatín), klinického obrazu (hyporeflexia ršo, ataxia postoja a chôdze s pozitívnym Rombergovým príznakom, porucha polohocitu na dolných končatinách), EMG nálezu senzitivno-motorickej polyneuropatie, nálezu hypovitaminózy B12 a makrocytovej anémie sme diagnostikovali u pacientky deficitom vitamínu B12 podmienenú prevažne senzitivnu polyneuropatiu. Gastroskopickým vyšetrením sa zistili difúzne slizničné zmeny v antré žalúdka a v bulbe duodena. Histologicky sa potvrdila chronická duodenitída a gastritída. Titer protilátok proti parietálnym bunkám žalúdka bol vysoko pozitívny. Ordinovali sme parenterálnu substitúciu vitamínu B12. Pri tejto liečbe sa stav pacientky výrazne zlepšil, bola schopná samostatnej chôdze, zmiernili sa parestézie končatín.

Kazuistika 3

72-ročný pacient bol v januári 2011 hospitalizovaný na našej klinike pre asi mesiac trvajúce zhoršenie svalovej slabosti horných i dolných končatín a progresívne chudnutie (za mesiac schudol asi 10 kilogramov), pocit tlaku a ťažoby v epigastriu. V neurologickom náleze dominovala globálna svalová slabosť a šlachovo-okosticová areflexia. MR vyšetrenie spinálneho kanála zobrazilo multietážové degeneratívne diskopatie bez priamej kompresie miechy a radikulárnych štruktúr, bez obrazu myelopatie. EMG vyšetrením sa zistila demyelinizačná, prevažne motorická polyneuropatia. Laboratórny skríning bol v norme až na nález makrocytózy erytrocytov (MCV 104 fl) bez anémie. Potvrdil sa deficit vitamínu B12 (129 pmol/l). Stav sme uzavreli ako prevažne motorickú polyneuropatiu podmienenú nedostatkom vitamínu B12. Gastroskopickým vyšetrením sme potvrdili známky chronickej gastritídy. Začali sme intramuskulárnu suplementáciu vitamínu B12. Vzhľadom na krátke trvanie subjektívnych ťažkostí došlo pri substitučnej liečbe k úplnej úprave klinického stavu.

Diskusia

Subjektívne príznaky, klinický obraz

Deficit vitamínu B12 môže viesť k lézii centrálného alebo periférneho nervového systému, prípadne k ich súčasnému poškodeniu. Nedostatok vitamínu B12 sa môže manifestovať ako encefalopatia, myelopatia alebo neuropatia (6, 7).

Najčastejšie opisovaným prejavom deficitu vitamínu B12 je **subakútna kombinovaná degenerácia miechy** (v minulosti známa aj ako funikulárna myelóza) (5, 8). Typicky bývajú postihnuté zadné povrazce v oblasti krčnej a hrudnej miechy. Fakultatívne dochádza aj k postihnutiu laterálnych povrazcov a v nich prebiehajúcich kortikospinálnych dráh. Charakteristickým symptómom je progresívna porucha rovnováhy v stoji a pri chôdzi, ktorá sa zväzňuje v šere a pri zavretých očiach. Častým prejavom bývajú aj parestézie končatín a trupu. V najťažších prípadoch pacienti nie sú schopní chôdze bez pomoci druhej osoby alebo sú pripútaní na lôžko. Ojedinele môže byť prejavom lézie laterálnych povrazcov porucha hybnosti končatín pod úrovňou lézie, pocity stuhnutosti končatín (1). Pri postihnutí zadných povrazcov miechy zisťujeme neurologickým vyšetrením ataxiu postoja a chôdze zväzňujúcu sa pri zavretých očiach, pozitívny Rombergov príznak, poruchu pohybovosti, polohocitu a vibračnej citlivosti na dolných končatinách, niekedy býva pozitívny Lhermiteov príznak (5, 8, 9). Postihnutie laterálnych povrazcov sa klinicky prejavuje šlachovo-okosticovou hyperreflexiou, pozitívou pyramídových príznakov pod úrovňou lézie, vzácne sa môže rozvinúť spastická paraparéza dolných končatín (5, 10).

Ďalším prejavom deficitu vitamínu B12 je **polyneuropatia**, obvykle je asociovaná so subakútnou kombinovanou degeneráciou miechy. Najčastejšie ide o distálnu symetrickú čisto senzitivnu alebo zmiešanú senzomotorickú polyneuropatiu s prevahou postihnutia senzitivných nervových vlákien (11, 12), z hľadiska charakteru ide väčšinou o axonálnu neuropatiu (12, 13). Typické symptómy sú parestézie a zánikové poruchy taktilnej a termickej citlivosti v akrálnej distribúcii (tzv. ponožkový či rukavičkový typ poruchy citlivosti) (1, 5, 10). V rámci progresie ochorenia sa môžu vyššie spomenuté symptómy objavovať aj v proximálnejších úsekoch končatín, ojedinele aj v oblasti trupu (pocity zvierania na hrudi či v oblasti brucha). Polyneuropatie s postihnutím hlbokaj citlivosti spôsobujú poruchy rovnováhy a instabilitu v stoji a pri chôdzi. Objektívne zisťujeme u pacientov s polyneuropatiou hypo- až areflexiu myotatických reflexov a symetrickú poruchu vibračnej, taktilnej a termickej citlivosti s maximom postihnutia akrálne na končatinách. Často je prítomná porucha polohocitu a pohybovosti (1, 5, 8).

Atrofia optického nervu sa prejavuje progresívnym pomalým znižovaním zrakovej ostrosti (5).

Zriedkavejšími prejavmi deficitu vitamínu B12 sú rôzne **neuropsychiatrické symptómy**. Encefalopatia sa môže manifestovať bradypsychizmom, depresiou, poruchami kognitívnych funkcií (najmä poruchy novopamäti) až psychotickými epizódami vrátane halucinácií (14, 15, 16). Ťažký a dlhodobý nedostatok vitamínu B12 vedie až k obrazu demencie (15, 16).

Sporadicky boli opísané aj príznaky spôsobené **dysfunkciou autonómneho nervového systému**: napríklad sexuálna dysfunkcia, inkontinencia moču či stolice (5).

Deficit vitamínu B12 sa môže prejavovať aj **non-neurologickými symptómami**: kardiovaskulárne symptómy (synkopy, dyspnoe, ortopnoe, palpácie, anginózne bolesti na hrudníku – sú väčšinou prejavom ťažkej anémie), gastrointestinálne symptómy (meteorizmus, pocit plného žalúdka, hnačky, respektíve obštipácia, pálenie jazyka), úbytok hmotnosti, únava, malátnosť, intolerancia záťaže, subfebrilita ustupujúce po substitúcii vitamínu B12 (5).

Pacient v 1. kazuistike mal mnohopočetné neurologické prejavy deficitu vitamínu B12: dominantné bolo postihnutie zadných a laterálnych povrazcov miechy prejavujúce sa ataxiou postoja a chôdze, parestéziami končatín, poruchami hybnosti, pozitívnymi pyramídovými príznakmi a kvadruhyperreflexiou. Boli prítomné aj symptómy spôsobené ľahkou senzi-motorickou polyneuropatiou (parestézie), dysfunkciou autonómneho nervového systému (sfinkterové ťažkosti, sexuálna dysfunkcia), ako aj encefalopatiou (spomalené psychomotorické tempo, porucha novopamäti). U pacientky 2 klinický obraz tiež imponoval ako prejav subakútny kombinovanej degenerácie miechy (dominovala ataxia postoja a chôdze s výrazne pozitívnym Rombergovým príznakom), postihnutie miechy sa však na MRI miechy opakovane nepotvrdilo. Klinické príznaky u tejto pacientky vyplývajú z ťažkej senzitivnej polyneuropatie (nevýbavné SSEP z dolných končatín) s predominantným postihnutím vlákien pre hlbokú citlivosť. U pacienta 3 bola príčinou jeho ťažkostí opäť polyneuropatia, ale s dominantným postihnutím motorických nervových vlákien.

Diagnostika

Anamnéza a klinický obraz

Typické subjektívne príznaky a klinický obraz pri neurologických ochoreniach spôsobených nedostatkom vitamínu B12 boli uvedené vyššie.

V anamnéze zároveň pátrame aj po možnej príčine deficitu vitamínu B12 (neobvyklé stravovacie návyky – vegáni, vegetariáni (16); malabsorbčný syndróm (7), operácie žalúdka alebo tenkého čreva, ochorenia pankreasu, gastritída; užívanie niektorých liekov), pýtame sa aj na prípadné komorbitné hematologické ochorenie (perniciózna anémia, anémia nejasnej etiológie) (17). Suspektná osobná anamnéza môže byť veľmi nápomocná pri diagnostike, avšak ani u jedného pacienta v kazuistikách sa nezistili anamnestické indície svedčiace o ťažkom deficite B12.

Zobrazovacie vyšetrenia

MR krčnej a hrudnej miechy je kľúčovým zobrazovacím vyšetrením pri podozrení na myelopatiu spôsobenú deficitom vitamínu B12. Pri subakútnej kombinovanej degenerácii miechy sa zobrazuje hyperintenzívny signál v T2 vážení v oblasti zadných povrazcov cervikálnej alebo torakálnej miechy (9, 18, 19), v určitých prípadoch sa táto hyperintenzita zobrazí až po podaní kontrastnej látky (prejav poruchy hematolikorovej bariéry) (17). U pacientov s chronickým deficitom vitamínu B12 možno pozorovať fokálnu atrofiu miechy (17). MRI nález sa môže oneskoriť za rozvojom klinických prejavov, maximálne je vyjadrený o 3 – 5 mesiacov po vzniku prvých symptómov (9). V prípade úspešnej liečby môže byť nález reverzibilný (s výnimkou atrofie) (18, 19, 20).

Typické postihnutie zadných povrazcov miechy sme zaznamenali len u pacienta 1. U pacientky 2 svedčil klinický obraz o typickej funikulárnej myelóze, MRI vyšetrenie však opakovane nepotvrdilo postihnutie miechy.

MR mozgu. V prípade encefalopatie môžu byť prítomné zmeny v bielej hmote, ktoré pri progresii ochorenia splývajú (10). U väčšiny pacientov s deficitom vitamínu B12 je MR nález v norme (14).

U pacientov 1 a 2 sa zistili nešpecifické viacpočetné zmeny v bielej hmote mozgu. Nie je však možné rozlíšiť, či sú uvedené zmeny mikrovaskulárneho pôvodu alebo či sú spôsobené dlhodobým deficitom vitamínu B12.

Neurofyziologické vyšetrenia

Elektromyografia (EMG). U pacientov s prejavmi polyneuropatie sa zisťuje prevažne axonálna polyneuropatia s možným podielom demyelinizačnej zložky (11, 12, 13, 22). Vodivosť senzitivnými nervovými vláknami býva typicky postihnutá výraznejšie ako vodivosť motorickými vláknami. Často sa stretávame aj s čisto senzitivnou neuropatiou, pri ktorej chýbajú klinické aj elektrofyziologické známky postihnutia motorických nervových vlákien (22).

U všetkých troch pacientov sa zistili abnormality vo vodivostných štúdiách rôzneho stupňa. U pacienta 1 sa zistilo len ľahké postihnutie periférnych nervov, u zvyšných dvoch pacientov bola polyneuropatia dominantným nálezom.

Somato-senzorické evokované potenciály. Abnormality pri tomto vyšetrení bývajú často prvým neurofyziologickým prejavom deficitu vitamínu B12 (17). Obvykle bývajú predĺžené latencie L3-P27, čo je spôsobené kombináciou poruchy centrálnej zložky vedenia vzruchu a poškodenia periférnych nervov (22, 23). Pri ťažkých formách senzitivnej neuropatie sú SSEP z dolných končatín nevybavné (17), ako tomu bolo aj u pacientky 2.

Laboratórne vyšetrenia

Vyšetrenie krvného obrazu. Typicky sa zisťuje anémia a/alebo trombocytopenia (5). Zmeny krvného obrazu nemusia byť vyjadrené v období manifestácie neurologického postihnutia (17). Hodnota MCV priamo koreluje s pravdepodobnosťou anémie podmienenej deficitom vitamínu B12. Pri hodnotách medzi 80 – 100 fl je pravdepodobnosť anémie z deficitu vitamínu B12 menej ako 25 %, pri hodnotách nad 130 fl sa blíži k 100 % (17). Hladina retikulocytov v krvi môže byť normálna alebo znížená (22). U pacientov 1 a 2 bola v laboratórnom skríninigu makrocytová anémia ľahkého stupňa, u pacienta 3 sa zistila makrocytóza bez anémie.

Vyšetrenie hladiny vitamínu B12. Zisťuje sa zníženie pod dolnú hranicu normy (160 pmol/l). Pri hraničných hodnotách nám deficit vitamínu B12 môže potvrdiť stanovenie hladín kyseliny metylmalónovej a homocysteínu v sére (7, 25). Pri deficite vitamínu B12 sú výrazne zvýšené sérové hladiny oboch týchto metabolitov, zatiaľ čo pri deficite kyseliny listovej sa zaznamenáva len zvýšená koncentrácia homocysteínu (25). Stanovenie hladiny kyseliny metylmalónovej v sére však zatiaľ nie je na Slovensku súčasťou rutínnej praxe. Hladina vitamínu B12 vo fyziologickom rozmedzí nevyklučuje jeho deficit. Jeho hladina môže byť ovplyvnená ďalšími kobalamínmi a aj stavmi, ktoré zvyšujú hladiny transportných proteínov (transkobalamínov) (17). Kobalamín viazaný na transkobalamín II je najdôležitejšou fyziologickou frakciou, na celkovej laboratórne stanovenej hladine kobalamínu sa však podieľa len z 10 – 30 % (17). Pri myeloproliferatívnych a pečňových ochoreniach sa zvyšujú hladiny transkobalamínov I a III (haptokorínov) a tým vedú k falošnej normalizácii hladiny B12 v sére (17). Falošne nízke hladiny sa objavujú v tehotenstve, po kontraceptívach a pri deficite folátov (10). Falošne normálna alebo až zvýšená hladina vitamínu B12 v sére môže byť navodená aj iatrogénne. Pacientovi

často býva podaná prechodná substitúcia vitamínov skupiny B bez stanovenia bazálnej hladiny B12 pred jeho substitúciou (17). U všetkých troch pacientov sa zistil deficit vitamínu B12, u pacientov 1 a 2 bol ťažký (pod 100 pmol/l).

Vyšetrenie protilátok proti parietálnym bunkám žalúdka (APCA – anti parietal cells antibodies). Pozitívny titer APCA potvrdzuje diagnózu pernicioznej anémie. Význam ich stanovenia spočíva v potvrdení príčiny deficitu vitamínu B12 (26, 27). Sú veľmi senzitivné (vyskytujú sa u 90 % pacientov s pernicioznou anémiou), ale málo špecifické (objavujú sa až u 10 % populácie vo veku nad 70 rokov) (26).

Vyšetrenie protilátok proti vnútornému faktoru. Podobne ako APCA sa vyskytujú pri pernicioznej anémii. Sú viac špecifické ako APCA, ale menej senzitivné (pozitívne len asi u 60 % pacientov s pernicioznou anémiou) (26, 27).

Vyšetrenie iných typov protilátok. Napríklad vyšetrenie protilátok pri celiakii (protilátky proti endomýziu, gliadínu, transglutamináze).

Vyšetrenie cerebrospinálneho moku

Nález je pri neurologických ochoreniach podmienených deficitom vitamínu B12 normálny. Má dôležitý diferenciálno-diagnostický význam.

Neuropsychologické vyšetrenie

Je užitočné na potvrdenie predpokladaného kognitívneho deficitu, hlavne na verifikáciu porúch novopamäti (17).

Vyšetrenia zamerané na zistenie etiológie deficitu vitamínu B12

Gastrofibroskopické vyšetrenie (GFS). Je dôležité na potvrdenie gastritídy: typ A pri pernicioznej anémii alebo typ B podmienený infekciou *Helicobacter pylori* (26).

Biopsia črevnej sliznice. Má význam pre potvrdenie celiakie alebo zápalových ochorení tenkého čreva.

CT (CT – computed tomography; počítačová tomografia) brucha. Služi na vylúčenie možnej patológie pankreasu.

Vyšetrenie autoprotilátok. Detailnejšie boli tieto vyšetrenia spomenuté vyššie.

U všetkých troch pacientov sa zistili známky gastritídy, u pacientov 1 a 2 sa potvrdila perniciozna anémia s vysokým titrom APCA protilátok ako príčina deficitu B12.

Diferenciálna diagnóza

V rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné odlišiť všetky ochorenia charakterizované súčasným postihnutím periférneho a centrálného ner-

vového systému: syfilis, borelióza, Friedreichova ataxia, deficit vitamínu E, metachromatická leukodystrofia, adrenomyeloneuropatia, mitochondriálne encefalo-myelo-neuropatie, neuronálna ceroid lipofuscinóza (9). V prípade manifestácie izolovanej neuropatie, myelopatie či encefalopatie je diferenciálna diagnostika omnoho rozsiahlejšia.

Liečba deficitu vitamínu B12

Liečba je dlhodobá. V prvé týždne sa odporúčajú vysoké dávky vitamínu B12. Prvých päť dní sa odporúča 1 000 µg intramuskulárne denne na doplnenie celotelových zásob, neskôr 500 – 1 000 µg raz týždenne počas 2 – 3 mesiacov. V prípade potvrdenej malabsorpcie je nutná doživotná liečba (obvykle 300 µg za mesiac) (10). Ak pacient injekcie netoleruje alebo ich aplikácia nie je možná z iných dôvodov (napríklad antikoagulačná liečba), je možná i perorálna substitúcia, pretože 1 % podaného vitamínu B12 sa vstrebáva difúziou (28, 29). U našich pacientov sme ordinovali parenterálnu substitúciu vitamínu B12 intramuskulárnymi injekciami vo vyššie uvedenej schéme.

Prognóza

Pri začatí substitúcie v krátkom časovom intervale od vzniku príznakov môžu byť ťažkosti plne reverzibilné (1). Môže dôjsť aj k úprave nálezu na MR miechy (20, 21). Pri neskorom určení diagnózy nastávajú v mozgu, mieche a periférnych nervoch ireverzibilné zmeny. Preto neskoro indikovaná substitučná liečba vitamínom B12 zlepši klinickú neurologickú symptomatológiu len čiastočne (30). Tieto ireverzibilné zmeny v nervovom systéme nastávajú asi po šiestich mesiacoch bez kauzálnej liečby deficitu vitamínu B12. U pacientov 1 a 2 bolo trvanie klinických príznakov pomerne dlhé a neurologický deficit bol závažný. Pri substitučnej liečbe došlo síce k výraznému, ale len parciálnemu zlepšeniu. U pacienta 3 sme deficit vitamínu B12 ako príčinu zhoršenia hybnosti diagnostikovali rýchlo, preto v jeho prípade došlo po substitučnej liečbe k úprave ad integrum.

Záver

Deficit vitamínu B12 je zriedkavou príčinou neurologických ochorení. Môže však viesť k ťažkému poškodeniu centrálného a/alebo periférneho nervového systému a k úplnej invalidizácii pacienta s následnými závažnými zdravotnými a socioekonomickými dôsledkami. Preto je u každého pacienta s poruchami postoja a chôdze (zvýrazňujúcimi sa v šere a pri zavre-

tých očiach), parestéziami končatín, poruchami citlivosti a jemnej motoriky, ale aj s poruchami pamäti a spomalením psychomotorického tempa potrebné myslieť na deficit vitamínu B12 ako príčinu neurologického ochorenia. Na takto podmienené ochorenie je potrebné myslieť najmä u určitých rizikových skupín obyvateľstva (ľudia so zvláštnymi stravovacími návykmi, starší ľudia, pacienti s ochoreniami tráviaceho traktu v anamnéze, pacienti s anémiou nejasného pôvodu v anamnéze). Dôležité je včasné stanovenie diagnózy, pretože pri dlhom časovom intervale medzi vznikom prvých príznakov a začiatkom liečby môžu u pacienta vzniknúť ireverzibilné zmeny v nervovom tkanive s reziduálnym neurologickým deficitom rôzneho stupňa. Pri skorom začiatku liečby je prognóza pacientov veľmi dobrá a možnosť úplného uzdravenia pacienta je vysoko reálna.

Substitučná liečba musí byť v prvých týždňoch dostatočne intenzívna, aby sa dosiahla rýchla saturácia organizmu vitamínom B12. Substitúcia vitamínu B12 je dlhodobá liečba.

Literatúra

- Martinka I, Špalek P, Hančinová V, Cibulčík F, Jurčaga F, Benetin J. Neurologické prejavy deficitu vitamínu B12 – súbor 10 pacientov a literárny prehľad. *Neurologia*. 2012; 7: 131–137.
- Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexo E, Moestrup SK. Vitamin B (12) transport from food to the body's cells – a sophisticated, multistep pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9: 345–354.
- Martinka I, Kosoň P, Sosková M, Borský I, Jurčaga F. Neurologické prejavy deficitu vitamínu B12 – kazuistika. *Neurologia*. 2010; 5: 173–177.
- Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Altersassozierte Veränderungen im Vitamin – B12 – und Folsäurestoff wechsel: Prävalenz, Aetiopathogenese und pathophysiologische Konsequenzen. *Z Gerontol Geriat*. 2004; 37: 109–135.
- Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013; 368: 149–160.
- Heckmann JG, Weber M, Lang C, Strauss S, Tomandl B, Neundörfer B. Funikuläre Myelose. *Med Klin*. 2004; 99: 47–48.
- Petrleničová D, Kračunová K, Valkovič P. Neurologické komplikácie prehladnutej hypovitaminózy B12 pri Crohnovej chorobe. *Neurol praxis*. 2014; 15(1): 31–33.
- Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine*. 1991; 70: 229–245.
- Takahashi H, Ito S, Hirano S, Mori M, Suganuma Y, Hattori T. Subacute combined degeneration of the spinal cord in vegetarians: vegetarian's myelopathy. *Intern Med*. 2006; 705–706.
- Bednařík J, Urban. Toxická a karencní postižení centrálního nervového systému. In: Bednařík J, Ambler Z, Růžička E. *Klinická neurologie, část speciální II*. Praha: Triton; 2010.
- Huang DR, Chang WN, Tsai NM, Lu CH. Serial nerve conduction studies in vitamin B12 deficiency-associated polyneuropathy. *Neurol Sci*. 2011; 32: 183–186.
- Puri V, Chaudhry N, Goel S, Gulati P, Nehru N, Chowdhury D. Vitamin B12 deficiency: a clinical and electrophysiological profile. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2005; 45: 273–284.
- Fine EJ, Soria E, Paroski MW, Petryk D, Thomasula L. The neurophysiological profile of vitamin B12 deficiency. *Muscle Nerve*. 1990; 13: 158–164.

- Hvas AM, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Hematologica*. 2006; 91: 1506–1512.
- Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Podell RE, Margell PD, Stabler SP, Allen RH. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 1988; 318: 1720–1728.
- Minár M, Petrleničová D, Blažiček P, Valkovič P. Závažné neuropsychiatrické komplikácie alternatívnej výživy. *Lek Obz*. 2014; 63(9): 365–368.
- Martinka I. Neurologické prejavy deficitu vitamínu B₁₂. *Neurol prax*. 2013; 14(6): 292–295.
- Gursoy, AE, Kolkusa M, Babacan-Yıldız G, Celebi A. Subacute combined degeneration of the spinal cord due to different etiologies and improvement of MRI findings. Case. *Rep Neurol Med*. 2013; 2013: 159–164.
- Kalita J, Misra UK. Vitamin B12 deficiency neurological syndromes: correlation of clinical, MRI and cognitive evoked potentials. *J Neurol*. 2008; 255: 353–359.
- Ahmed A, Kothari MJ. Recovery of neurologic dysfunction with early intervention of vitamin B12. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010; 11: 198–202.
- Senol MG, Sonmez G, Ozdag F, Saracoglu M. Reversible myelopathy with vitamin B12 deficiency. *Singapore Med J*. 2008; 49: 330–332.
- Hemmer B, Glocker F, Schumacher M., Deuschl G, Lucking C. Subacute combined degeneration of the spinal cord electrophysiological and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65: 822–828.
- Misra UK, Kalita J. Comparison of clinical and electrodiagnostic features in B12 deficiency neurological syndromes with and without antiparietal cell antibodies. *Postgrad Med J*. 2007; 83: 124–127.
- Andres E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, Maloisel F, Weitten T, Kaltenbach G, Blicklé JF. Current hematological findings in cobalamin deficiency: a study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol*. 2006; 28: 50–56.
- Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med*. 1994; 96: 239–246.
- Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012; 42: 269–267.
- Lewerin C, Jacobsson S, Lindstedt G, Nilsson-Ehle H. Serum biomarkers for atrophic gastritis and antibodies against *Helicobacter pylori* in the elderly: implications for vitamin B12, folic acid and iron status and response to oral vitamin therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43: 1050–1056.
- Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, Riley MG. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel group study. *Clin Ther*. 2011; 33(3): 358.e2–371.
- Wellmer J, Sturm UK, Hermann W, Hoever J, Klockgether T, Linnebank M. Orale Vitamin B12-Substitution bei funikulärer Myelose. *Nervenarzt*. 2006; 77: 1228–1231.
- Brocadello F, Levedianos G, Piccione F, Manara R, Pesenti FF. Irreversible subacute sclerotic combined degeneration of spinal cord in a vegan subject. *Nutrition*. 2007; 23: 622–624.

MUDr. Ivan Martinka

Neurologická klinika SZU a UNB
Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
ivan.martinka@gmail.com