PRIKAZI SLUČAJEVA
CASE REPORTS

Opšta bolnica u Senti
Interno odeljenje - Gastroenterologija

NUTRITIVAN DEFICIT VITAMINA B-12 IZ MEDICINSKIH RAZLOGA*NUTRITIVE VITAMIN B-12 DEFICIENCY DUE TO MEDICAL REASONS***Ivana NAUMOV i Božanka NAUMOV**

Sažetak – Ukoliko deficit vitamina B-12 traje duže od pet godina, javljaju se hematološke, neurološke, psihičke i gastrointestinalne promene. Nedostatak cijankobalamina izaziva poremećaj u sazrevanju sve tri loze u koštanoj srži, demijelinizaciju kičmene moždine (funikularna mijeloza), perifernih nerava i mozga, gastrointestinalne smetnje i gubitak telesne težine. U radu je prikazan slučaj 62-godišnje pacijentkinje koja je 2005. godine operisala karcinom dojke i, po predlogu onkologa, otad nije uzimala B-vitamine, niti preko hrane niti medikamentozno. Pacijentkinja je najpre imala znake megaloblastne anemije, a potom i neurološke, psihičke i gastrointestinalne smetnje, uz rapidni gubitak telesne težine. Na osnovu detaljnog ispitivanja najpre je isključen recidiv malignog tumora dojke, a zatim je verifikovan deficit vitamina B-12, to jest megaloblastna anemija i promene na kičmenoj moždini. Zahvaljujući terapiji s preparatima vitamina B-12 sve tegobe su se povukle. U zaključku je podvučeno da se u slučajevima dugogodišnjeg deficita s cijankobalaminom moramo odlučiti za supstitucionu terapiju.

Ključne reči: Deficit vitamina B 12; Vitamin B 12; Žensko; Srednjih godina; Oboljenja koštane srži + dijagnoza; Demijelinizacija + dijagnoza; Gastrointestinalna oboljenja + dijagnoza; Gubitak telesne težine; Substituciona terapija; Megaloblastna anemija

Uvod

Vitamin B-12 (cijankobalamin) odgovoran je za pravilan rast i razvoj svih tkiva u organizmu. Poznato je da utiče na proces mijelinizacije nervnog tkiva, kao i na pravilno sazrevanje sve tri loze koštane srži. Vitamin B-12 unosi se u organizam putem hrane životinjskog porekla, kao i leguminoza. Resorbuje se pomoću koenzima „unutrašnjeg faktora“, koji stvaraju parijetale ćelije sluzokože korpusa želuca, a deponuje u jetri. Dnevne potrebe za tim vitaminom su 2,5–5 mikrograma, a depoi tog vitamina u jetri iznose 1–10 mg. Dnevno se gubi 1,3 mikrograma (izlučuje se putem žuči), od čega se 75% cijankobalamina reapsorbuje. Za razvoj deficita vitamina B-12 potrebno je oko pet godina. Ugroženi su striktni vegetarijanci, stariji ljudi s poremećajem resorpcije, kao i osobe kojima je redukovano unos tog vitamina iz medicinskih razloga. Nedostatak cijankobalamina izaziva megaloblastnu anemiju, oštećenje mozga, kičmene moždine kao i perifernih nerava, ali i gastroenterološke poremećaje [1–5]. Deficit vitamina B-12 izaziva poremećaj u sintezi DNK molekula u matičnim ćelijama svih krvnih loza, što rezultira hipercelularnom koštanoj srži s megaloblastnim tipom sazrevanja. U perifernoj krvnoj slici najčešće se nalazi pancitopenija, a ređe bicitopenija odnosno anemija [3,5,6]. Normalne vrednosti cijankobalamina u serumu jesu 200–600 pg/ml, a u tim slučajevima su snižene vrednosti. Referentne vrednosti za folnu kiselinu jesu 3–15 ng/ml, a u slučajevima megaloblastne anemije su takođe sniženih vrednosti. Smanjeno unošenje vitamina B-12 nastaje ili zbog njegovog nedostatka u ishrani ili zbog poremećaja apsorpcije tog vitamina u organizmu. Oboljenja u kojima je deficitarna apsorpcija jesu perniciozna anemija, resekcija želuca, oboljenja želuca, poremećaj u sintezi unutrašnjeg činioca želuca, inflamatorna bolest creva (IBD), resekcija ileuma i celijakna bolest, hronični pankreatitis i lekovi koji ometaju apsorpciju vitamina B-12 [6].

Prikaz slučaja

Pacijentkinja stara 62 godine primljena je na Interno odeljenje Opšte bolnice u Senti krajem 2010. godine zbog ekstremne slabosti i malaksalosti, pečenja sluzokože usne šupljine i jezika, otežanog gutanja, slabosti u rukama i otežanog hoda, kao i gubitka telesne težine. Pri prijemu koža i vidljive sluzokože izrazito su blede, a turgor kože i mišića je smanjen. Indeks telesne mase (BMI): 18,5. Fizikalni pregled pokazao je uredan nalaz. Vidi se operativni ožiljak leve dojke, koja je operisana zbog malignog tumora 2005. godine, kao i ožiljak u desnom hipohondrijumu nakon operacije ciste jetre. Sa sobom donosi obimnu medicinsku dokumentaciju, iz koje izdvajamo psihijatrijski nalaz (depresija) i nalaze onkologa koji isključuje recidiv tumora dojke. Takođe ističemo nalaz vaskularnog hirurga (tromboflebitis leve potkolenice) i scintigrafiju skeleta bez nalaza sekundarnih depozita u kostima. Ultrazvučni pregled trbuha ukazuje na policističnu bolest jetre i bubrega i stanje nakon resekcije jetre. Komjuterizovana tomografija (CT) endokranijuma i grudnog koša bila je urednog nalaza. Stomatološki nalaz je bio aftozni stomatitis i glositis.

Na Internom odeljenju Opšte bolnice u Senti nastavljeno je detaljno ispitivanje. Urađeni laboratorijski nalazi ukazivali su na pancitopeniju: snižen broj leukocita (Le: $2,8 \times 10^9/L$), snižen broj trombocita (Thr: $40 \times 10^9/L$) i ekstremno snižen broj eritrocita (Er: $1,9 \times 10^{12}/l$), snižene vrednosti hemoglobina (Hb: 54 gr/L) i he-

matokrita (HTC: 0,17). Feremija je bila u fiziološkim granicama (Fe: 13,4 µg/L), MCV (srednji volumen eritrocita) povećan (10^8 fL), povišene vrednosti srednje vrednosti hemoglobina (MCH: 36 pg) i laktat dehidrogenaze (LDH: 589 U/L), a srednja vrednost koncentracije hemoglobina (MCHC) u granicama normale. Na **Slici 1** prikazan je hematološki nalaz megaloblastne anemije.

Mada boluje od policistične bolesti jetre i bubrega, laboratorijski nalazi hepatograma, uree, kreatinina, urične kiseline i jonograma bili su uredni. Nalazi ukupnih proteina i albumina sniženih vrednosti (ukupni proteini 48,0 gr/l, albumini 28,0 gr/l i globulini 20,0 gr/l), što nameće zaključak da su uzrokovani nutritivnim deficitom.

U **Tabeli 1** prikazane su patološke laboratorijske nalaze.

Tabela 1. Laboratorijski nalazi

Table 1. Laboratory findings

Laboratorijski nalazi/Laboratory findings	Dobijene vrednosti/Obtained values	Referentne vrednosti/Reference values
Leukociti/Leucocytes	2,8	3,5–10,0 10^9 /L
Eritrociti/Erythrocytes	1,9	3,8–5,8 10^{12} /L
Hemoglobin/Hemoglobin	54	110–165 g/L
Hematokrit/Hematocrit	0,17	0,34 l/L
MCV	108	80–97 fL
MCH	36	26,5–33,5 pg
MCH	340	315–350 g/L
LDH	589	258–458 U/L
Nivo vitamina B-12 u serumu Vitamin B-12 level in serum	150	200–60 pg/ml
Ukupni proteini/Total proteins	48	54–83 gr/L
Albumini/Albumins	28	35–52 gr/L
Globulini/Globulins	20	25–35 gr/L

Nalazi hepatitis B antigena (HBsAg) i specifičnih hepatitis C antitela (anti HCV) takođe su nereaktivni. Hormoni štitne žlezde i tumor markeri (kardioembrionalni antigen – CEA, alfa fetoprotein – alfa FP i Ca 19-9; Ca 74,5; Ca 125; Ca 15) u fiziološkim granicama. Na osnovu ultrazvučnog pregleda trbuha potvrđena je policistična bolest jetre i bubrega, dok je ultrazvučni pregled dojke ukazao na stanje posle operacije leve dojke zbog tumora, bez recidiva. Mamografiju je pacijentkinja odbila zbog bolnosti. Na osnovu ezofagogastroduodenoskopije, ciljane biopsije sluzokože i patohistološke ekspertize postavljena je dijagnoza hroničnog atrofičnog gastritisa, a *Helicobacter pylori* je bila negativna (imunološki test, brzi ureaza test i histološki test).

Na **Slici 2** prikazan je patohistološki nalaz hroničnog atrofičnog gastritisa.

Pasaža tankog creva i irigografija takođe su bez patološkog nalaza. Ginekološki nalaz i ginekološki ultrazvučni pregled takođe uredni. Neuropsihijatrijski nalaz depresije i parapareze. Hematološki nalaz ukazuje na pancitopeniju.

Na odeljenju je lečena transfuzijama deplazmatizovanih Er, infuzijama 20-procentnog albumina, infuzijama polijonskih preparata i glukoze kao i preparatima folne kiseline i antidepresivima. Opuštena je u relativno poboljšanom stanju.

Nakon operacije dojke i patohistološke ekspertize pacijentkinji je zabranjena hrana koja sadrži B-vitamine i preparati B-vitamina u bilo kom obliku, što je trajalo šest godina.

U tom periodu detaljno je ispitana i nije verifikovan recidiv tumora dojke niti sekundarni depoziti. U ambulanti su dopunjeni nalazi koji se ne rade u opštim bolnicama. Nalaz eritropoetina u serumu bio je umereno povišenih vrednosti, a nivo vitamina B-12 u serumu znatno snižen: 150 pg/ml (normalan nalaz 200–600 pg/ml). U međuvremenu, pacijentkinja ispušta predmete iz ruku, ne može da stoji sama, gubi ravnotežu i ne može više da hoda ni pomoću hodalice. Nalaz fizijatra ukazuje na paraparezu, osteoporozu i stanja iza fraktura obe podlaktice, desne potkolenice i osmog rebra s leve strane (stari prelomi). Urađena je magnetna rezonanca (MR) kičme, koja verifikuje degenerativne promene kičmene moždine (funikularna mijeloza) uzrokovane deficitom vitamina B-12, kao i osteoporozu i stanje iza frakture kičmenog pršljena – Th 9.

Na **Slici 3** prikazan je nalaz magnetne rezonance kičme, to jest degeneracija kičmene moždine (funikularna mijeloza).

Hematolog zbog osteoporoze kao i zbog antikoagulantne terapije nije mogao da uradi sternalnu punkciju, ali na osnovu laboratorijskih nalaza, perifernog razmaza krvi i patohistološkog nalaza gastrobiopsije smatra da je reč o megaloblastnoj anemiji. Konzilijarno – fizijatar, neurolog, hematolog i gastroenterolog donose odluku da se pristupi terapiji s vitaminom B-12. Ordiniran je ampularni preparat cijankobalaina, 500 mg jednom dnevno deset dana, zatim jedna ampula nedeljno mesec dana, a potom jedna ampula mesečno do daljeg i pacijentkinja se promptno oporavlja. Stoji stabilno, počinje znatno bolje da hoda i kontrolni nalazi krvne slike vidno se poboljšavaju, nije depresivna i nema gastrointestinalne smetnje i dobija osam kilograma telesne težine.

Slika 1. Periferni razmaz krvi – megaloblastna anemija (May-Grünvaid – Giemsa, x 100)

Fig. 1. *Peripheral blood smear – megaloblastic anemia (May-Grünvaid – Giemsa, x 100)*

Slika 2. Histološki nalaz hroničnog atrofičnog gastritisa (HE, x 150)

Fig. 2. *Histological finding of chronic atrophic gastritis (HE, x 150)*

Slika 3. Magnetna rezonancija kičme: degeneracija kičmene moždine (funikularna mijeloza)

Fig. 3. *Magnetic resonance of spine: degeneration of spinal cord (funicular myelosis)*

Diskusija

Vitamin B-12 i folna kiselina utiču na rast svih tkiva u organizmu, uključujući i tumorsko, te je razumljiv postupak onkologa da redukuju cijankobalamin i u hrani i medikamentozno kod bolesnika obolelih od malignih oboljenja [1,10]. Dnevna potreba za vitaminom B-12 je mala, a deficit u hrani ili resorpciji koji traje duže od pet godina izaziva ozbiljne hematološke, neurološke i gastroenterološke promene, smatra Pavlović [2]. Što se gastroenteroloških poremećaja tiče, pacijenti se žale na „pečenje” jezika, smetnje pri gutanju, mučninu, povraćanje, osećaj težine u trbuhu, smanjen apetit i gubitak TT, podvlači Teodorović [4]. Belić [6] ističe kriterijume za postavljanje dijagnoze megaloblastne anemije i zalaže se za supstitucionu terapiju u ograničenom periodu ili doživotno. Takođe, nedostatak tog vitamina izaziva demijelinizaciju u mozgu i kičmenoj moždini, što je posledica enzimske disfunkcije u izgradnji fosfolipida. Najčešći poremećaj je degeneracija kičmene moždine, to jest funikularna mijeloza (malaksalost, parestezije, spasticitet, pareze i paralize) i nekontrolisanje sfinktera, navodi Meadows [7]. Deficit vitamina B-12 oštećuje mozak, što rezultira neraspoređenjem, poremećajem pažnje, depresijom, promenama ličnosti, paranoidnom psihozom i demencijom, upozorava Silver [8]. U supstitucionoj terapiji prevashodno se ordiniraju parenteralni preparati cijankobalamina, ali se koriste i *per os* forme tog vitamina. Najčešće se ta terapija predlaže doživotno kod osoba s ozbiljnim hematološkim, neurološkim i gastroenterološkim oštećenjima, upozoravaju Garsia [9] i Kuzuminski [11]. Annibale [12] ističe da je perniciozna anemija makrocitna anemija s deficitnim unutrašnjim činiocem i atrofičnim gastritisom, kao i s nalazom sniženih vrednosti pepsinogena i patološkim Šillingovim testom. U tim slučajevima terapija preparatima vitamina B-12 je doživotna. Langan [13] podvlači da je

deficit cijankobalamina glavni uzrok megaloblastne anemije s raznim varijantama neuropsihijatrijskih simptoma, kad se verifikuju povišene vrednosti homocisteina i to naročito kod starije populacije. Faktori rizika za nastanak deficita vitamina B-12 jesu vegetarijanska ishrana, duža upotreba metformina i blokatori protonske pumpe. Autor se zalaže za to da supstituciona terapija u peroralnoj formi bude 1–2 mg dnevno i da je ona efektivnija od intramuskularne forme preparata. Haan [14] ističe da su MR, CT endokranijuma i cerebrospinalne analize potrebne za dijagnostiku diseminovane demijelizacije nervnog tkiva, što je slučaj kod funikularne mijeloze. Forke [15] takođe prikazuje zanimljiv slučaj 64-godišnje pacijentkinje s funikularnom mijelozom i neuobičajenom destrukcijom tarzusa u slučaju deficita vitamina B-12. Autor naglašava da su se tegobe povukle zahvaljujući terapiji tim vitaminom. Warmuth [16] ističe značaj magnetne rezonancije u dijagnosticiranju degeneracije kičmene moždine u slučaju deficita cijankobalamina. Tomczyk [17] od neuroloških promena u slučaju deficita vitamina B-12 navodi funikularnu mijelozu i senzornu neuropatiju. Kod tih pacijenata u 93% slučajeva nalazimo patološke promene sluzokože želuca, a pomoću Šilingovog testa treba proveriti apsorpciju tog vitamina. Bolaman [18] imao je u svom ispitivanju grupu od 26 ispitanika koje je lečio peroralnim preparatom vitamina B-12 (1000 mikrograma dnevno) i 34 pacijenata koja su dobijala u ampularnoj formi preparat u istoj dozi. Autor ističe da su bolji rezultati postignuti s tabletarnom primenom leka. Atanassova [19] prikazuje neuobičajeni slučaj 44-godišnje pacijentkinje s encefalomijeloneuropatijom, funikularnom mijelozom kičmene moždine (lateralne i posteriorne kolumne), atrofičnim gastritisom i pernicioznom anemijom uzrokovanim ekstremno niskim vrednostima vitamina B-12 u serumu. Autor takođe ističe da su se zahvaljujući terapiji tim vitaminom sve tegobe povukle. Lechner [20] ističe da u slučaju malapsorpcionog sindroma, atrofičnog gastritisa i nedostatka „unutrašnjeg” činioca peroralna terapija vitaminom B-12 nema efekta nego samo dugotrajna parenteralna supstitucija.

Zaključak

Na osnovu prikaza medicinske dokumentacije pacijentkinje s evidentnim deficitom vitamina B-12, kao i na osnovu podataka iz nama dostupne literature mogu se doneti sledeći zaključci:

- neophodno je pratiti nivo vitamina B-12 kod obolelih od malignih oboljenja, posebno ako nutritivni deficiti B-vitamina traju duže od pet godina;
- svakako u tom periodu pratiti tok osnovne bolesti, odnosno da li pacijent ima recidiv tumora i metastatske promene;
- takođe je neophodno izvršiti supstituciju preparatima cijankobalamina kod bolesnika s megaloblastnom anemijom, neurološkim, psihičkim i gastrointestinalnim tegobama.

Literatura

1. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 334 -51.
2. Pavlović MD, Pavlović MA. Deficit vitamina B-12 u neurologiji. *Srp Arh Celok Lek.* 2003;131(9-10):412-8.
3. Anthony NC. Megaloblastic anemias. In: Hoffman R, et al. *Hematology: basic principles and practice.* New York: Churchill Livingstone Inc; 2000. p. 446-79.
4. Teodorović J, Jereb B. *Gastroenterologija (I-III).* Novi Sad: Excelsior; 1997. str. 189-95.
5. Stefanović S. *Hematologija.* Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989. str. 211-34.
6. Belić A. Megaloblastne anemije. U: Pejin D, i sar. *Interna medicina (I-III).* Novi Sad: Futura; 2006. str. 1399-404.
7. Meadows ME, Kaplan RF, Bromfield EB. Cognitive necessary with B-12 vitamin therapy: a longitudinal neuropsychological assessment. *Neurology.* 1994;44:1764-5.
8. Silver H. Vitamin B-12 levels are low in hospitalized psychiatric patients. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2000;37:41-5.
9. Garcia A, Paris P, Day A, Freedman M. Is low dose oral cobalamin enough to normalize cobalamin function in older people? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:401-4.
10. Miller JW. Vitamin B-12 deficiency tumor necrosis alpha and epidermal growth factor a novel function for vitamin B-12. *Nutr Rev.* 2002;60:142-4.
11. Kuzuminski AM, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood.* 1998;92:1191-8.
12. Annibale B, Lahner E, Fave GD. Diagnosis and management of pernicious anemia. *Cur Gastroenterol Rep.* 2011;13:518-24.
13. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B-12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2011;83(12):1425-30.
14. Haan J, Haupts M, Uhlenbrock D. Magnetic resonance imaging (MRI), cranial computerized tomography (CCT), evoked potentials and cerebrospinal fluid (CSF) analysis in five patients with funicular myelosis. *Neurosurg Rev.* 1987;10(3):209-11.
15. Forke I, Matzen PF, Kloppel R. Funicular myelosis: an unusual case of unilateral destruction of the tarsus. *Z Orthop Grenzgeb.* 1998;138(1):87-9.
16. Warmuth-Metz M, Naumann M, Solymosi I. MRI in funicular myelosis. *Rofo.* 1999;170(6):591-3.
17. Tomczyk A, Helewski K, Glowacka M, Konecki J, Stepien M. Neurlogical picture and selected diagnosis indices of vitamin B-12 malabsorption syndrome. *Wad Lek.* 2011;54(5-6):305-10.
18. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Serturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single center, prospective randomized, open-label study. *Clin Ther.* 2003;25(12):3124-34.

19. Atanassova PA, Chalakova SE, Illieva EM, Sotirova KN, Massaldjieva RI. A case of encephalomyeloneuropathy in vitamin B-12 deficiency. *Folia Med (Plovdiv)*. 2004;46(4):52-4.

20. Lachner K, Fodinger M, Grisold W, Puspok A, Silaber C. Vitamin B-12 deficiency: new data on an old theme. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117(17):579-91.

Summary

Introduction. Cyanocobalamin deficiency lasting for more than five years results in impaired maturation of all three strains of the bone marrow and demyelination and degeneration of the spinal cord (funicular myelosis) as well as degeneration of the brain and peripheral nerves. The patients suffer from neurological and gastrointestinal discomforts, megaloblastic anaemia and they lose weight and undergo psychic changes. **Case report.** The paper presents the case of a 62-year-old female patient, who was operated for malignant tumour in her left breast in 2005. According to the recommendations of the oncologists, she avoided consumption of B vitamin by either food or medicaments in the last six years. At first, the patient had signs of expressed anemia followed by severe neurological, psychic, and gastrointestinal disorders followed by a considerable weight loss. The thorough examination first excluded recurring malignant tumour of the breast as well as metastatic lesions, and the consulting team decided to introduce vitamin B-12 vials into therapy, which resulted in the withdrawal of all discomforts. **Discussion.** The results of other authors regarding the cases of cyanocobalamin deficiency in the organism have been compared within the discussion. **Conclusion.** It has been concluded and emphasized that the substitution therapy of vitamin B-12 must be opted for in cases of long lasting deficiency of B-12 vitamin.

Key Words: Vitamin B 12 Deficiency; Vitamin B 12; Female; Middle Aged; Bone Marrow Diseases + diagnosis; Demyelinating Diseases + diagnosis; Gastrointestinal Diseases + diagnosis; Weight Loss; Dietary Supplements; Anemia, Megaloblastic

Rad je prihvaćen za štampu 13. XII 2012.

UDK: 616-02:577.164.1