

Neurologické prejavy deficitu vitamínu B₁₂

MUDr. Ivan Martinka

Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

Vitamín B₁₂ má v ľudskom organizme významnú úlohu ako kofaktor dôležitých enzýmov intermediárneho metabolizmu. Nedostatok vitamínu B₁₂ môže spôsobiť malabsorpcia v tráviacom trakte, nedostatočný príjem potravy alebo geneticky podmienený deficit enzýmu metilmalonyl-CoA mutázy. Deficit vitamínu B₁₂ sa prejavuje rôznymi hematologickými, neurologickými a psychiatrickými prejavmi. K neurologickým patria myelopatia, neuropatia a vzácné atrofia zrakového nervu. Myelopatia sa manifestuje ako subakútna kombinovaná degenerácia miechy (funikulárna myelóza) s charakteristickou degeneráciou postranných a zadných povrazcov. Neuropatia sa prejavuje ako prevažne senzitivná polyneuropatia, niekedy ako zmiešaná senzomotorická forma. Atrofia zrakového nervu je podstatne zriedkavejšia, najčastejšie sa prejavuje postupným zhoršovaním videnia bilaterálne. Cieľom našej práce je poukázať na problematiku neurologických ochorení spôsobených deficitom vitamínu B₁₂, poukázať na nutnosť zahrnúť tieto ochorenia do diferenciálno-diagnostickej úvahy.

Kľúčové slová: deficit vitamínu B₁₂, subakútna kombinovaná degenerácia miechy, polyneuropatia, substitúcia vitamínu B₁₂ parenterálna alebo orálna.

Neurological disorders in vitamin B₁₂ deficiency

Vitamin B₁₂ plays an important role in organism as cofactor of important enzymes of intermediary metabolism. Lack of vitamin B12 is caused by malabsorption in the gastrointestinal tract, insufficient nourishment by food or genetic deficiency of methylmalonyl-CoA mutase enzyme. Vitamin B₁₂ deficiency usually presents with various haematological, neurological and psychiatric manifestations. Neurological manifestations include myelopathy, neuropathy and, rarely, optic nerve atrophy. Myelopathy in vitamin B₁₂ deficiency presents as subacute combined degeneration of spinal cord (funicular myelosis), characterised by degeneration of the lateral and posterior columns. Neuropathy usually presents as polyneuropathy with predominantly sensory symptoms, sometimes are combined also with motor symptoms. Optic atrophy is rare condition, characterized by slow progressive worsening of vision. The aim of our work is to highlight the issue of neurological diseases caused by vitamin B₁₂ deficiency, identified the need to include these diseases in the differential diagnostic considerations.

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

Neurol. praxi 2013; 14(6): 287–291

Seznam zkratk

CoA – koenzým A

EEG – elektroencefalografia

EMG – elektromyografia

IF – intrinsic factor (vnútorný faktor)

MRI – magnetic resonance imaging (magnetická rezonancia)

SSEP – somatosenzorické evokované potenciály

VEP – vizuálne evokované potenciály

Úvod

Vitamín B₁₂, nazývaný aj kobalamín, je vo vode rozpustný vitamín so zásadnou úlohou pre správnu funkciu nervového systému a krvotvorby. Pod pojem vitamín B₁₂ patrí skupina komplexných chemických látok, kobalamínov, obsahujúcich vo svojej molekule kobalt. Do tejto skupiny patria v organizme prirodzene sa nevyskytujúce kyanokobalamín a hydroxycobalamín (vyrábajú sa priemyselne) a metylcobalamín s adenozylobalamínom, ktoré v ľudskom organizme plnia úlohu dôležitých kofaktorov rôznych enzýmov (Martinka et al., 2010). Vitamín B₁₂ sa prirodzene vyskytuje predovšetkým v potrave živočíšneho pôvodu (mäso, vnútornosti, mlieko, vajcia, ryby, mušle).

Vstrebávanie a metabolizmus

Vitamín B₁₂ nie je v organizme v dostatočnej miere produkovaný baktériami, preto je ľudský organizmus plne závislý od prísunu tohto vitamínu v potrave (Nielsen et al., 2012). Znalosť vstrebávania a metabolizmu vitamínu B₁₂ v organizme má význam pre pochopenie možných príčin jeho deficitu v organizme. Väčšina v potrave požívaného vitamínu B₁₂ je viazaná s proteínmi, preto je nutné jeho uvoľnenie z tejto väzby pôsobením proteáz nachádzajúcich sa v žalúdku i tenkom čreve. Pri vstrebávaní vitamínu B₁₂ je nutné aj pôsobenie kyslej žalúdočnej šťavy, ktorá oddeľuje tento vitamín od iných zložiek potravy. Po uvoľnení z väzby s proteínmi potravy 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, jeho vylučovanie je riadené histamínom, gastrínom a pentagastrínom. Tvorba komplexu s vnútorným faktorom 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 je komplex vitamín B₁₂-IF transportovaný do portálnej cirkulácie. Následne sa 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 endokrinnej časti pankreasu, neporušená funkcia enterocytov terminálneho ilea. Funkčný deficit kobalamínu môžu spôsobovať aj hereditárne poruchy funkcie transkobalamínu II. (Nielsen et al., 2012; Martinka et al., 2010). S metabolizmom vitamínu B₁₂ úzko súvisia aj príčiny jeho nedostatku (tabuľka 1) (Wolters et al., 2004).

Funkcie v organizme

Jednotlivé formy vitamínu B₁₂ plnia významnú úlohu kofaktorov 2 dôležitých enzýmov (Stabler, 2013; Martinka et al., 2010):

- Metylkobalamín je kofaktor 5-metyltetrahydrofolát-homocysteín metyltransferázy. Tento enzým katalyzuje premenu homocysteínu späť na metionín. Význam tejto reakcie spočíva najmä v regenerácii tetrahydrofolátu, ktorý je aktívnou formou kyseliny listovej. Tetrahydrofolát je kľúčový v syntéze tymínu, a tým aj DNA. Deficit vitamínu B₁₂ nepriamo vedie k poruchám syntézy DNA a ineffectívnej tvorbe buniek. Tá sa prejavuje predovšetkým v tkanivách typických rýchlou regeneráciou buniek a vysokým reprodukčným potenciálom (kostná dreň, gastrointestinálny trakt). Najvýznamnejším prejavom deficitu tohto enzýmu je makrocytová anémia. Porucha funkcie tohto enzýmu prispieva nepriamo aj k poruche myelinizácie. Metionín je nutný na syntézu s-adenozyl-metionínu. Táto látka je potrebná na metyláciu fosfolipidov myelínovej pošvy. Nedostatok vitamínu B₁₂ spôsobuje nepriamo nedostatočnú regeneráciu metionínu a tým aj insuficientnú metyláciu fosfolipidov myelínovej pošvy.
- Adenozylkobalamín je kofaktor metylmalonyl-CoA-mutázy. Tento enzým katalyzuje premenu metylmalonylCoA 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. Preto sa porucha funkcie tohto enzýmu prejavuje širokým spektrom príznakov vyplývajúcich z dysfunkcie viacerých častí centrálného či periférneho nervového systému.

Prejavy deficitu vitamínu B₁₂ – subjektívne príznaky, klinický obraz

Deficit vitamínu B₁₂ môže viesť k poškodeniu centrálného alebo periférneho nervového systému, prípadne k ich súčasnému poškodeniu. Nedostatok vitamínu B₁₂ sa môže manifestovať ako encefalopatia, myelopatia alebo neuropatia (Heckmann et al, 2004).

- Najčastejšie opisovaným prejavom deficitu vitamínu B₁₂ je subakútna kombinovaná degenerácia miechy (v minulosti známa aj ako funikulárna myelóza) (Stabler, 2013; Healton, 1991). Prejavy myelopatie sa manifestujú v rôznej intenzite. Typicky bývajú postihnuté zadné povrazce v oblasti krčnej či hrudnej miechy. Fakultatívne dochádza aj k postihnutiu laterálnych povrazcov a v nich prebiehajúcich kortikospinálnych dráh.

Charakteristickým symptómom, na ktorý sa pacienti sťažujú, je progresívna porucha rovnováhy v stojí a pri chôdzi, ktorá sa zvyrazňuje v šere a pri zavretých očiach. Častým prejavom bývajú aj parestézie. V najťažších prípadoch pacienti nie sú schopní chodiť 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 (Martinka et al., 2012). Pre postihnutie zadných povrazcov v oblasti hrudnej a krčnej miechy svedčí ataxia postoja, chôdze, porucha pohybcitu, polohocitu a vibračnej citlivosti na dolných končatinách, pozitívny Rombergov príznak (Stabler, 2013; Takahashi et al., 2006; Healton et al., 1991). Môže byť pozitívny Lhermitteov príznak. Postihnutie laterálnych povrazcov sa klinicky prejavuje šlachovo-okosticovou hyperreflexiou, pozitívou pyramídových príznakov pod úrovňou lézie, vzácne sa môže rozvinúť spastická paraparéza dolných končatín (Stabler, 2013; Bednařík et al., 2010).

- Ďalším prejavom deficitu vitamínu B₁₂ je neuropatia, obvykle je asociovaná so subakútnou kombinovanou degeneráciou miechy. Väčšinou ide o klinický obraz polyneuropatie. Ide o distálnu symetrickú čisto senzorickú alebo zmiešanú senzo-motorickú polyneuropatiu s prevahou postihnutia senzitivných nervových vlákien (Huang et al., 2011; Puri et al., 2005). Z hľadiska charakteru ide väčšinou o axonálnu neuropatiu (Puri et al., 2005; Fine et al., 1990). Najčastejšie symptómy, na ktoré sa pacienti sťažujú, sú parestézie a zánikové poruchy taktilnej a termickej citlivosti v akrálnej distribúcii (tzv. ponožkový či rukavičkový typ poruchy citlivosti) (Stabler, 2013; Martinka et al., 2012; Bednařík et al., 2010). V rámci progresie ochorenia sa môžu vyššie spomenuté symptómy objavovať aj v proximálnejších úsekoch končatín, niekedy pacienti referujú aj symptómy z oblasti trupu (sťažujú sa na pocity zvierania na hrudi či v oblasti brucha). Polyneuropatie s postihnutím hlbkej citlivosti spôsobujú poruchy rovnováhy a instabilitu v stojí 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 pohybcitu (Stabler, 2013; Martinka et al., 2012; Healton, 1991).

- Atrofia optického nervu sa prejavuje progresívnym pomalým znižovaním zrakové ostrosti (Stabler, 2013)
- Menej častými 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 (Hvas et al., 2006; Lindenbaum et al., 1988). Ťažký a dlhodobý nedostatok vitamínu B₁₂ vedie až k obrazu demencie (Lindenbaum et al., 1988).
- Zriedkavo sa vyskytujú aj príznaky spôsobené dysfunkciou autonómneho nervového systému: napríklad sexuálna dysfunkcia, inkontinencia moču či stolice (Stabler, 2013)
- Deficit vitamínu B₁₂ sa môže prejavovať aj inými ako neurologickými symptómami: ide o kardiovaskulárne symptómy (synkopy, dyspnoe, ortopnoe, palpitácie, 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, subfebrility ustupujúce po substitúcii vitamínu B₁₂ (Stabler, 2013)

Tabuľka 1. Príčiny deficitu vitamínu B₁₂ v organizme

Alimentárny deficit u dlhoročných striktných vegetariánov/vegánov

Malabsorbcia

1. Perniciózna anémia – atrofická gastritída typ A
2. Aτροφická gastritída typ B (podmienená infekciou H. pylori)
3. Stav po gastrektómii
4. Ochorenia tenkého čreva, najmä ilea, coeliakia, Crohnova choroba a ďalšie zápalové ochorenia tenkého čreva
5. Stav po resekcii ilea
6. Ochorenia pankreasu
7. Patologické osídlenie tenkého čreva baktériami – tzv. overgrowth syndrom

Medikamentózne indukovaný deficit

1. Antiepileptiká (karbamazepín, fenytoín)
2. Inhibitory 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 faktora)
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 (ankylostoma duodenale)

Diagnostika neurologických ochorení spôsobených hypovitaminózou B₁₂

1. Anamnéza a klinický obraz

Typické subjektívne príznaky a klinický obraz pri rôznych neurologických ochoreniach spôsobených nedostatkom vitamínu B₁₂ boli diskutované v predchádzajúcej stati.

V anamnéze zároveň pátrame aj po možnej príčine deficitu vitamínu B₁₂ (neobvyklé stravovacie návyky – vegáni, vegetariáni, malabsorbčný syndróm, operácie žalúdka alebo tenkého čreva, ochorenia pankreasu, gastritída, užívanie niektorých liekov), pýtame sa aj na prípadné konkomitantné hematologické ochorenie (perniciózna anémia, anémia nejasnej etiológie)

2. Zobrazovacie vyšetrenia

MRI krčnej a hrudnej miechy

Je kľúčovým zobrazovacím vyšetrením pri podozrení na myelopatiu pri deficite vitamínu B₁₂. Pri subakútnej kombinovanej degenerácii miechy sa zobrazuje hyperintenzívny signál v T2 vážení v oblasti zadných povrazcov cervikálnej alebo torakálnej miechy (Gursoy et al., 2013; Kalita et al., 2008; Takahashi et al., 2006). Niekedy sa táto hyperintenzita zobrazí až po podaní kontrastnej látky (prejav poruchy hematolikorovej bariéry). U pacientov s chronickým deficitom vitamínu B₁₂ možno pozorovať fokálnu atrofiu miechy. MRI nález sa môže oneskoriť za rozvojom klinických prejavov, je maximálne vyjadrený o 3 – 5 mesiacov po vzniku prvých symptómov (Bednařík et al., 2010). V prípade úspešnej liečby môže byť nález reverzibilný (s výnimkou atrofie) (Gursoy et al., 2013; Ahmed et al., 2010; Senol et al., 2008).

MRI mozgu

V prípade encefalopatie môžu byť prítomné zmeny v bielej hmote, ktoré pri progresii ochorenia splyvajú (Bednařík et al., 2010). U väčšiny pacientov s deficitom vitamínu B₁₂ je nález v norme (Hvas et al., 2006). MRI mozgu má však dôležitý diferenciálny diagnostický význam.

3. Neurofyziologické vyšetrenia

EMG vyšetrenie

U pacientov s prejavmi polyneuropatie sa zisťuje prevažne axonálna polyneuropatia s možným podielom demyelinizačnej zložky (Huang et al., 2011; Puri et al., 2005; Hemmer et al., 1998; Fine et al., 1990). Najčastejšími nálezmi pri kondukčných štúdiách býva zníženie amplitúdy CMAP a SNAP (ten môže byť až nevýbavný), môže sa zistiť aj spomalenie rýchlosti vedenia a/alebo predĺženie latencie F vln (Huang et al., 2011; Puri

et al., 2005; Fine et al., 1990). Vodivosť senzitívnymi nervovými vláknami býva typicky postihnutá výraznejšie ako vodivosť motorickými vláknami. Často sa stretávame aj s čisto senzitívnou neuropatiou, pri ktorej chýbajú klinické aj elektrofyziologické známky postihnutia motorických nervových vlákien (Hemmer et al., 1998)

Pri natívnej EMG možno vo vyšetrených svaloch zaznamenať známky denervácie (spontánna aktivita, častejšie však známky neurogénnej prestatby motorických jednotiek) (Fine et al., 1990).

Somatosenzorické evokované potenciály (SSEP)

Abnormality pri tomto vyšetrení bývajú často prvým neurofyziologickým prejavom deficitu vitamínu B₁₂, a to často i u úplne asymptomatických pacientov. Abnormality pri vyšetrení evokovaných potenciálov sú spôsobené kombináciou poruchy centrálnej zložky vedenia vzruchu a poškodenia periférnych nervov. Pri vyšetrení somatosenzorických evokovaných potenciálov sa zaznamenávajú predĺžené latencie L3-P27 (Misra et al., 2007; Hemmer et al., 1998). Pri ťažkých formách senzitívnej neuropatie sú SSEP z dolných končatín nevýbavné.

Vizuálne evokované potenciály (VEP)

Vizuálne evokované potenciály môžu byť abnormálne aj u pacientov bez subjektívnych či objektívnych známk poruchy zraku. Najčastejšie sa zisťuje predĺženie latencie vlny P100 (unilaterálne či bilaterálne), abnormality sa môžu upraviť pri adekvátnej substitučnej liečbe (Misra et al., 2007).

Elektroencefalografia (EEG)

Nález môže byť normálny alebo vykazuje nespecifické známky spomalenia základnej aktivity.

Vyšetrenie VEP a EEG však nebývajú rutinnou súčasťou pri diagnostike pacienta so supponovaným deficitom vitamínu B₁₂.

4. Laboratórne vyšetrenia

Vyšetrenie krvného obrazu

Typicky sa zisťuje anémia a/alebo makrocytóza (MCV nad 96 fl). Zmeny krvného obrazu nemusia byť vyjadrené v období manifestácie neurologického postihnutia. Hodnota stredného objemu erytrocytu (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 115–129 fl dosahuje 50%, pri hodnotách nad 130 fl sa blíži k 100%. Trombocytopenia býva prítomná asi u 50% pacientov. Hladina retikulocytov v krvi môže byť normálna alebo znížená (Andrés et al., 2006).

Krvný náter

Častým nálezom býva makroovalocytóza, poikilocytóza, anizocytóza, bazofilné bodkovanie erytrocytov, Howell-Jollyho telieska. Súčasne s anémiou možno zaznamenať aj hypersegmentáciu polymorfonukleárov (viac ako 5% neutrofilov s 5 lalokmi alebo 1% so 6 lalokmi). Trombocyty majú často bizarný tvar či veľkosť (Andrés et al., 2006).

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. Pri deficite vitamínu B₁₂ sú výrazne zvýšené sérové hladiny oboch týchto metabolitov, zatiaľ čo pri deficite kyseliny listovej sa zaznamenáva len zvýšená koncentrácia homocysteínu v sére (Savage et al., 1994). Stanovenie hladiny kyseliny metylmalónovej v sére však, žiaľ, nie je na Slovensku súčasťou rutínnej praxe.

Hladina vitamínu B₁₂ vo fyziologickom rozmedzí nevylučuje jeho deficit. Jeho hladina môže byť ovplyvnená ďalšími kobalamínmi a aj stavmi, ktoré zvyšujú hladiny transportných proteínov (transkobalamínov). Kobalamín viazaný na transkobalamín II je najdôležitejšou fyziologickou frakciou, na celkovej laboratórne stanovenej hladine kobalamínu sa však podieľa len z 10–30%. Pri myeloproliferatívnych a pečenej ochoreniach sa zvyšujú hladiny transkobalamínov I a III (haptokorínov), a tým vedú k falošnej normalizácii hladiny B₁₂ v sére. Falošne nízke hladiny sa, naopak, objavujú v tehotenstve, po kontraktívach a pri deficite folátov (Bednařík et al., 2010). Falošne normálna alebo až zvýšená hladina vitamínu B₁₂ v sére môže byť navodená aj iatrogénne. Pacientovi je podaná prechodná substitúcia vitamínov skupiny B bez stanovenia bazálnej hladiny B₁₂ pred jeho substitúciou.

Vyšetrenie protilátok proti parietálnym bunkám žalúdka (APCA – anti parietal cells antibodies)

Sú veľmi senzitívne (vyskytujú sa u 90% pacientov s pernicióznou anémiou), ale málo špecifické (objavujú sa až u 10% populácie vo veku nad 70 rokov). Význam ich stanovenia spočíva v stanovení príčiny deficitu (Toh et al., 2012; Lewerin et al., 2008).

Vyšetrenie protilátok proti vnútornému faktoru

Sú viac špecifické ako APCA, ale menej senzitívne (pozitívne len asi u 60% pacientov s pernicióznou anémiou). Význam vyšetrenia je rovnaký ako u protilátok proti parietálnym bunkám (Toh et al., 2012; Lewerin et al., 2008).

Vyšetrenie iných typov protilátok

Například vyšetření protilátek při celiakii (protilátky proti endomýziu, gliadinu, transglutamináze).

5. Vyšetření cerebrospinálního moku

Nález je při neurologických onemocněních podmieněných deficienciou vitamínu B₁₂ normálny. Má dôležitý diferenciálno-diagnostický význam.

6. Neuropsychologické vyšetrenie

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

7. Oftalmologické vyšetrenie

V prípade atrofie n. optici sa pri vyšetrení perimetra zisťujú centroekálne skotómy, na očné pozadí atrofie papil zrakových nervov, vyšetrením očného vízu sa manifestuje jeho obojstranný pokles (Bednařík et al., 2010).

8. Vyšetrenia zamerané na zistenie etiologie deficitu vitamínu B₁₂

Gastrofibroskopické vyšetrenie (GFS)

Je dôležité na potvrdenie gastritídy: typ A pri pernicioznej anémii alebo typ B podmieněný infekciou H. pylori (Toh et al., 2012).

Biopsia črevnej sliznice

Na potvrdenie coeliakie alebo zápalových ochorení tenkého čreva.

CT brucha

Na vylúčenie možnej patológie pankreasu.

Vyšetrenie autoprotilátok

Detailnejšie boli tieto vyšetrenia spomenuté vyššie.

Diferenciálna diagnóza

V rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné odlíšiť všetky ochorenia charakterizované súčasným postihnutím periférneho a centrálného nervového systému: syfilis, borelióza, Friedreichova ataxia, deficit vitamínu E, metachromatická leukodystrofia, adrenomyeloneuropatia, mitochondriálne encefalomyeloneuropatie, neuronálna ceroid lipofuscinóza a ďalšie (Bednařík et al., 2010).

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 megadávky vitamínu B₁₂. Prvých päť dní sa odporúča 1 000 µg intramuskulárne denne na do-

plnenie celotelových zásob, neskôr 500–1 000 µg 1krát týždenne počas 2–3 mesiacov. V prípade potvrdenej malresorpcie je nutná doživotná liečba (obvykle 1 µg raz za mesiac) (Bednařík et al., 2010).

Ak pacient injekcie netoleruje alebo ich aplikácia nie je možná z iných dôvodov, je možná i perorálna substitúcia, pretože 1% podaného vitamínu B12 sa vstrebaáva difúziou. Aj pri pernicioznej anémii alebo malresorpcii sa pri podaní 1 000 µg denne vstrebe potrebných 10 µg, ak v úvode doplníme zásoby vitamínu B12 v organizme niekoľkými injekciami (Castelli et al., 2011; Wellmer et al., 2006).

Prognóza

Pri začatí substitúcie v krátkom časovom intervale od vzniku príznakov môžu byť ťažkosti plne reverzibilné (Martinka et al., 2012), môže dôjsť aj k úprave nálezu na MRI miechy (Ahmed et al., 2010; Senol et al., 2008). Pri neskorom určení diagnózy môžu nastať v mozgu, mieche a periférnych nervoch ireverzibilné zmeny, čo vysvetľuje, prečo neskoro indikovaná substitučná liečba vitamínom B₁₂ zlepší klinickú neurologickú symptomatológiu len čiastočne (Brocadello et al., 2007). Tieto ireverzibilné zmeny v nervovom systéme nastávajú asi po 6 mesiacoch bez kausalnej liečby deficitu vitamínu B12.

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 socio-ekonomickými dôsledkami. Preto je potrebné u každého pacienta s poruchami stoja a chôdze (zvýrazňujúce sa v šere a pri zavretých očiach), parestéziami končatín, poruchami citlivosti a jemnej motoriky, ale aj s poruchami pamäti a spomalením psychomotorického tempa, myslieť na deficit vitamínu B₁₂ ako príčinu neurologického ochorenia. Na takto podmieněné ochorenie je potrebné myslieť u určitých rizikových skupín obyvateľstva (ľudia so zvláštnymi stravovacími návykmi, starší ľudia, pacienti s gastrektómiou, gastritídou, malabsorbným syndrómom, pacienti s anémiou v anamnéze). Dôležité je včasné stanovenie diagnózy, lebo 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

1. Ahmed A, Kothari MJ. Recovery of neurologic dysfunction with early intervention of vitamin B12. J Clin Neuromuscul Dis 2010; 11: 198–202.
2. Andrés E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, Maloel 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.
3. Bednařík J, Urban. Toxická a karenní postižení centrálního nervového systému. In: Bednařík J, Ambler Z, Růžicka E. Klinická neurologie, část speciální II. Triton, Praha. 2010.
4. 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.
5. 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.
6. Damasceno A, Franca MC Jr, Nucci A. Chronic acquired sensory neuron diseases. Eur J Neurol 2008; 15: 1400–1405.
7. Fine EJ, Soria E, Paroski MW, Petryk D, Thomasula L. The neurophysiological profile of vitamin B12 deficiency. Muscle Nerve 1990; 13: 158–164.
8. Gursoy, AE, Kolukisa M, Babacan-Yildiz 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.
9. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. Medicine 1991; 70: 229–245.
10. Heckmann JG, Weber M, Lang C, Strauss S, Tomandl B, Neundörfer B. Funikuläre Myelose. Med Klin 2004; 99: 47–48.
11. 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.
12. Huang DR, Chang WN, Tsai NM, Lu CH. Serial nerve conduction studies in vitamin B12 deficiency-associated polyneuropathy. Neurol Sci 2011; 32: 183–186.
13. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. Hematologica 2006; 91: 1506–1512.
14. Kalita J, Misra UK. Vitamin B12 deficiency neurological syndromes: correlation of clinical, MRI and cognitive evoked potentials. J Neurol 2008; 255: 353–359.
15. Lindenbaum J, Heaton 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.
16. 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.
17. Martinka I, Špalek P, Hančinová V, Cibulčík F, Jurčaga F, Benetín J. Neurologické prejavy deficitu vitamínu B12- súbor 10 pacientov a literárny prehľad. Neurológia 2012; 7: 131–137.
18. Martinka I, Kosoň P, Sosková M, Borský I, Jurčaga F. Neurologické prejavy deficitu vitamínu B12- kazuistika. Neurológia 2010; 5: 173–177.
19. 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.

20. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø 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.
21. 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.
22. 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.
23. Senol MG, Sonmez G, Ozdag F, Saracoglu M. Reversible myelopathy with vitamin B12 deficiency. *Singapore Med J* 2008; 49: 330–332.
24. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368: 149–160.
25. Takahashi H, Ito S, Hirano S, Mori M, Suganuma Y, Hattori T. Subacute combined degeneration of the spinal cord in vegetarians: vegetarians myelopathy. *Intern Med* 2006; 705–706.
26. Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 269–267.
27. Wellmer J, Sturm UK, Hermann W, Hoever J, Klockgether T, Linnebank M. Orale Vitamin B12-Substitution bei funikulärer Myelose. *Nervenarzt* 2006; 77: 1228–1231.
28. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Altersassoziierte Veränderungen im Vitamin- B12- und Folsäurestoffwechsel: Prävalenz, Ätiopathogenese und pathophysiologische Konsequenzen. *Z Gerontol Geriatr* 2004; 37: 109–135.

Článek doručen redakci: 30. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 17. 9. 2013

MUDr. Ivan Martinka

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