



Cykl „Przypadek kliniczny” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Michała Mysliwca,
Kierownika Kliniki Nefrologii i Transplantologii UM w Białymstoku

38-letnia kobieta z narastającym zmęczeniem i dusznością

Sherezade Khambatta, DO¹

Douglas L. Nguyen, MD¹

Christopher M. Wittich, MD, PharmD²

¹ Resident in Internal Medicine, Mayo School of Graduate Medical Education, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

² Adviser to residents and Consultant in General Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

38-Year-Old Woman With Increasing Fatigue and Dyspnea

Mayo Clin Proc 2010;85(4):392-395

Tłum. Alicja Jabłońska-Som

38-letnia kobieta zgłosiła się na szpitalny oddział ratunkowy z powodu zmęczenia i duszności pogłębiających się w ostatnich dwóch miesiącach. W chwili zgłoszenia nawet niewielki wysiłek powodował duszność. Pacjentka nie odczuwała bólu w klatce piersiowej, nie miała kaszlu, nie odkrztuszała wydzieliny, nie przyjmowała pozycji związanej z ortopnoe. Nie zgłaszała też napadowej duszności nocnej, gorączki lub dreszczy w ostatnim czasie. Przed 16 laty, z powodu otyłości, wykonano u niej operację omięcia żołądka z wytworzeniem pętli Roux-en-Y. Przed operacją chora ważyła około 100 kg, po zabiegu schudła, a jej waga ostatnio była stała i w chwili badania wynosiła około 57 kg. Z wywiadu wynikało, że od czasu zabiegu często miała zakażenia górnych dróg oddechowych, dróg moczowych i drożdżycę.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono błądność, niedożywienie, stan ogólny średni. Ciepłota ciała była prawidłowa. Podstawowe czynności życiowe były następujące: częstość akcji serca 110 uderzeń/min, częstość oddechów 16/min, ciśnienie tętnicze 110/70 mmHg. W pulsoksymetrii stwierdzono prawidłową saturację podczas oddychania powietrzem atmosferycznym. Osłuchowo stwierdzono skurczowy szmer wyrzutowy o nasileniu 2/6 wzdłuż lewego brzegu mostka. Nie stwierdzono nieprawidłowości osłuchowych nad polami płucnymi. W badaniu uszu, nosa i gardła stwierdzono zapalenie czerwieni wargowej i języka.

W pełnej morfologii krwi obwodowej stwierdzono (w nawiasach podano zakresy normy): stężenie hemoglobiny 6,1 g/dl (12,0-15,5 g/dl); hematokryt 18,1% (34,9-44,5%); MCV 104 fl (81,6-98,3 fl); leukocyty $1,1 \times 10^9/l$ ($3,5-10,5 \times 10^9/l$); płytki krwi $254 \times 10^9/l$ ($150-450 \times 10^9/l$). Stężenie azotu mocznikowego we krwi wynosiło 17 mg/dl (6-21 mg/dl), stężenie kreatyniny 0,7 mg/dl (0,6-0,9 mg/dl), a odsetek retikulocytów 2,11% (0,60-1,83%). W rozmazie leukocytów stwierdzono 66% limfocytów (16-52%), 19% monocytów (1-11%) i 11% neutrofilów (42-75%). Rozmaz krwi obwodowej uwidocznił głównie makrocyty, nieliczne mi-

krocyty hipochromiczne oraz dakriocyty. Nie stwierdzono schistocytów ani sferocytów.

1. Który z poniższych stanów jest najbardziej prawdopodobną przyczyną niedokrwistości u tej pacjentki?

- Niedobór żelaza
- Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna
- Niedoczynność tarczycy
- Zespół hemolityczno-mocznicowy
- Niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego

Operacja omięcia żołądka (*gastric bypass*) w wywiadzie jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia niedokrwistości z niedoboru żelaza.¹ W badaniach laboratoryjnych w takim przypadku powinna pojawić się mikrocytoza, natomiast w rozmazie krwi obwodowej tej pacjentki dominowały makrocyty, więc niedobór żelaza wydaje się mało prawdopodobną przyczyną anemii. Przyczyną autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej jest reakcja IgG lub IgM z antygenami białkowymi na powierzchni czerwonych krwinek.² W przebiegu tej choroby w rozmazie krwi obwodowej występują charakterystyczne sferocyty, których obecności nie stwierdzono u naszej pacjentki. Niedokrwistość makrocytowa może rozwinąć się w przebiegu niedoczynności tarczycy, jednak u pacjentki nie stwierdzono żadnych objawów ciężkiej niedoczynności tarczycy (np. nadmiernej masy ciała, zaparc, nietolerancji zimna, suchej skóry ani obrzęku śluzowatego). Zespół hemolityczno-mocznicowy to niedokrwistość hemolityczna spowodowana angiopatią, której towarzyszy upośledzenie czynności nerek i małopłytkowość. Najczęstszą przyczyną jest zakażenie szczepem *Escherichia coli* produkującym toksynę Shiga (zwłaszcza typem O157:H7). Zespół ten wiąże się też ze stosowaniem niektórych leków, najczęściej cytostatyków, dostępnych bez recepty preparatów zawierających chininę oraz kłopidogrelu.³ U naszej pacjentki stwierdzono prawidłową liczbę płytek krwi i brak cech upośledzenia

czynności nerek, nie stwierdzono też żadnego z opisanych czynników ryzyka. Rozpoznanie zespołu hemolityczno-mocznicowego jest zatem mało prawdopodobne. Niedobór witaminy B₁₂ i kwasu foliowego często współwystępują, dlatego na podstawie danych klinicznych trudno rozróżnić te dwa stany, jednak oba prowadzą do rozwoju niedokrwistości megaloblastycznej, która jest najbardziej prawdopodobna u tej pacjentki.¹

Pacjentkę przyjęto do szpitala w celu przetoczenia krwi i przeprowadzenia dalszej diagnostyki. Podczas przeprowadzania szczegółowego wywiadu ustalono, że podczas ostatnich dwóch lat zauważała ona pogłębiającą się „niezdarność”. Zgłosiła drętwienie nóg, problemy z utrzymaniem równowagi i trudności z poruszaniem się w ciemnościach lub po nierównym terenie. Odczuwała także ostre bóle w kończynach dolnych oraz mrowienie połączone z drętwieniem kończyn górnych i dolnych.

Stwierdzono utratę czucia lekkiego dotyku w kończynach dolnych i upośledzenie czucia proprioceptywnego aż do kostek. Stwierdzono hiperestezję na podszewkach obu stóp. Odruchy były żywe, a odruchy podeszwowe zgięciowe (objaw Babińskiego). Chód oceniono jako niepewny, stwierdzono też trudności w chodzeniu po linii (tzw. chodzenie tip-topkami). Objaw Romberga był dodatni. Test palec-nos pacjentka wykonywała powoli i z namaszczeniem, nie zawsze trafiając palcem do nosa. Pacjentka miała również trudności z prawidłowym wykonaniem testu pięta-kolano.

2. Który z poniższych stanów jest najbardziej prawdopodobną przyczyną wystąpienia niepokojących objawów neurologicznych u tej pacjentki?

- Niedobór witaminy B₁₂
- Niedobór kwasu foliowego
- Stwardnienie rozsiane
- Ataksja mózdkowa
- Obustronna dysfunkcja przedsionkowa

Przyczyną objawów neurologicznych niedoboru witaminy B₁₂ jest podostra degeneracja grzbietowych i bocznych szlaków rdzeniowych spowodowana upośledzeniem wytwarzania mielin. Neuropatia jest symetryczna i zwykle w większym stopniu obejmuje kończyny dolne niż górne. Rozpoczyna się zazwyczaj parezjami i ataksją czuciową spowodowaną utratą czucia wibracji i pozycji. Następnie może pojawić się znaczne osłabienie. Warto zauważyć, że u opisywanej pacjentki występowała niedokrwistość makrocytowa, co również wskazywałoby na niedobór witaminy B₁₂.⁴ Niedobór kwasu foliowego może wywoływać niedokrwistość, jednak nie wyjaśnia powodów wystąpienia objawów neurologicznych.

Stwardnienie rozsiane jest zapalną, autoimmunologiczną chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, występującą najczęściej u młodych kobiet rasy białej (takich jak nasza pacjentka). Choroba charakteryzuje się występowaniem licznych ognisk demielinizacji. Do najpowszechniejszych objawów

stwardnienia rozsianego należą mrowienie i drętwienie, utrata czucia delikatnego dotyku oraz niestabilność chodu (obecne u pacjentki). Nie występowały u niej jednak okresy zaostrzeń i remisji, zaburzenia widzenia, zaburzenia oddawania moczu ani stolca, ani zjawiska bólowe charakterystyczne dla tej choroby. Co więcej, stwardnienie rozsiane nie wywołuje zaburzeń obrazu morfologii krwi obwodowej podobnych do tych stwierdzonych u naszej pacjentki.⁵

Ataksja mózdkowa charakteryzuje się dysmetrią, która objawia się trudnościami w testach polegających na precyzyjnym wskazywaniu punktów. U pacjentki stwierdzono trudności w wykonywaniu testu palec-nos oraz testu pięta-kolano. Co więcej, zaobserwowano niestabilność chodu. Typowy chód w ataksji mózdkowej to jednak chód na szerokiej podstawie i o skróconej długości kroków, opisywany w literaturze jako np. „chód pijanego marynarza” lub potykanie. U pacjentów z dysfunkcją mózdku zwykle występuje mowa skandowana.⁶ Nasza pacjentka nie miała objawów potwierdzających takie rozpoznanie. Obustronna dysfunkcja przedsionkowa jest rzadką przyczyną ataksji i prowadzi do wyraźnych zaburzeń chodu w sytuacji złej widoczności i braku bodźców wspomagających czucie proprioceptywne. Objawia się jako trudności w chodzeniu w ciemności lub po nierównym gruncie. U pacjentów z tą chorobą często stwierdza się dodatni objaw Romberga. Zwykle też występuje oscylopsja (wrażenie drgania obrazu) lub zawroty głowy, jednak u naszej pacjentki nie stwierdzono żadnego z tych objawów.⁷

Przegląd historii choroby naszej pacjentki ujawnił, że niedokrwistość pojawiła się u niej dawno. Pacjentka potwierdziła, że nie była poddawana chemioterapii ani radioterapii, nie zgłosiła też ekspozycji na szkodliwe substancje chemiczne, natomiast przez kilka miesięcy, lecząc się ambulatoryjnie, otrzymywała doustnie preparaty żelaza. Od czasu pojawienia się objawów neurologicznych otrzymywała też domięśniowo preparaty witaminy B₁₂, mimo to objawy narastały. Steżenia w surowicy żelaza, transferyny, ferrytyny, witaminy B₁₂ i kwasu foliowego były prawidłowe. Steżenie tyreotropiny (TSH) również było prawidłowe. W celu wykluczenia hemolizy zlecono oznaczenie haptoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej, hemosyderyny w moczu i bilirubiny. Wyniki okazały się prawidłowe. Bezpośredni i pośredni odczyn Coombsa, wykonane w kierunku choroby związanej z autoprzeciwciałami, również przyniosły wyniki ujemne. Wyniki badań w kierunku niedokrwistości Fanconiego i napaadowej nocnej hemoglobinurii, jak również badań serologicznych w kierunku zakażenia HIV, wirusem Epsteina-Barr, cytomegalowirusem, parwowirusem i wirusami hepatotropowymi były ujemne. Z uwagi na leukopenię z dominacją limfocytów zlecono wykonanie cytometrii przepływowej krwi obwodowej oraz immunofenotypowania w poszukiwaniu choroby nowotworowej. Nie stwierdzono zwiększonej liczby blastów ani klonalnej proliferacji limfocytów B. Badanie rozmazu krwi obwodowej z barwieniem metodą Wrighta-Giemsa nie wykazało morfologicznych cech ostrej białaczki ani chłoniaka. W tomografii

komputerowej jamy brzusznej, klatki piersiowej i miednicy mniejszej nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych.

Po wykonaniu tych badań zdecydowano się na biopsję szpiku kostnego w celu ustalenia przyczyny niedokrwistości i leukopenii. W badaniu szpiku kostnego stwierdzono szpik normokomórkowy i obecność komórek wszystkich trzech linii hematopoetycznych. Komórki prekursorowe układu czerwono-krwinkowego były zwakuolizowane, wykryto 10% pierścieniowatych syderoblastów. Nie stwierdzono ewidentnych morfologicznych cech zespołu mielodysplastycznego (MDS – *myelodysplastic syndrome*) ani choroby limfoproliferacyjnej. Stwierdzono niewielki wzrost odsetka limfocytów T-cytotoksycznych. Zasoby żelaza w szpiku kostnym były prawidłowe.

3. Wskaż najbardziej prawdopodobną przyczynę nieprawidłowości obrazu szpiku kostnego u tej pacjentki:

- Leki
- Etanol
- Zespół mielodysplastyczny (MDS)
- Niedokrwistość syderoblastyczna z ataksją sprzężoną z płcią
- Zaburzenia gospodarki metalami

Leki najczęściej wywołujące niedokrwistość syderoblastyczną to izoniazyd i chloramfenikol. Donoszono też o występowaniu tej choroby w przebiegu leczenia takimi lekami przeciwbakteryjnymi, jak kwas fusydowy, linezolid czy tetracyklina; mogą ją też wywoływać hormony (np. progesteronowa terapia zastępcza), leki chelatujące miedź (np. penicylamina) oraz leki cytostaticzne. Zmiany zwykle ustępują po odstawieniu leków. Nasza pacjentka nie przyjmowała jednak żadnego z tych leków. Niedokrwistość syderoblastyczna może występować u nawet 25% alkoholików z niedokrwistością. Alkohol upośledza biosyntezę hemu w prekursorach układu czerwono-krwinkowego, jednak nasza pacjentka nie zgłosiła nadużywania alkoholu. Syderoblasty pierścieniowate mogą być objawem niedokrwistości w przebiegu zespołu mielodysplastycznego. U pacjentów z tym zespołem szpik kostny jest zwykle bogatokomórkowy i najczęściej widoczna jest dysplazja jednej lub większej liczby linii komórkowych. W rozpoznawaniu zespołu mielodysplastycznego pomocne są także nieprawidłowości stwierdzane w analizie cytogenetycznej i cytometrii przepływowej;⁸ w przypadku naszej pacjentki wyniki obu tych badań były prawidłowe. Niedokrwistość syderoblastyczna z ataksją sprzężoną z płcią jest rzadką przyczyną wrodzonej niedokrwistości syderoblastycznej. Charakteryzuje się stosunkowo łagodną niedokrwistością, zwiększoną ilością protoporfiryny w erytrocytach oraz niepostępującą ataksją rdzeniowo-mózdkową. Rozpoznanie to u naszej pacjentki jest mało prawdopodobne ze względu na duże nasilenie niedokrwistości, przebieg deficytów neurologicznych i rzadkie występowanie tej choroby.

Zatrucie ołowiem hamuje kilka enzymów kluczowych dla syntezy hemu i w ten sposób może wywołać niedokrwistość sy-

deroblastyczną. U dorosłych przyczyną zatrucia ołowiem jest zwykle ekspozycja zawodowa (w fabrykach baterii, barwników, amunicji, farb, chłodziac samochodowych, przewodów, kosmetyków oraz wyrobów ceramicznych glazurowanych ołowiem). Pacjentka zanegowała taką ekspozycję.

Niedobór miedzi może wywoływać niedokrwistość z neutropenią i wakuolizacją prekursorów oraz obecnością syderoblastów pierścieniowatych w szpiku kostnym. W piśmiennictwie poświęca się coraz więcej uwagi deficytom neurologicznym w przebiegu niedoboru miedzi. Prawdopodobną przyczyną zaburzeń u 10 spośród 25 pacjentów Mayo Clinic z mielopatią spowodowaną niedoborem miedzi była operacja ominięcia żołądka.⁹ Cynk jest stosunkowo mało toksyczny, ale w bardzo dużych dawkach może wywoływać objawy ze strony przewodu pokarmowego lub prowadzić do niedoboru miedzi z jego wszystkimi objawami.⁹

Ponieważ wciąż nie znaleziono przyczyny zaburzeń występujących u naszej pacjentki, zlecono badania w kierunku zatrucia metalami ciężkimi. W surowicy stwierdzono nieprawidłowo wysokie stężenia cynku i wyjątkowo niskie stężenia miedzi. Pacjentce podawano we wlewach miedź rozpuszczoną w roztworze glukozy w dawce 4 mg/24 h. Po dwóch dniach stwierdzono poprawę niedokrwistości i leukopenii. Następnie zalecono dwie dawki preparatu multiwitaminowego i doustną suplementację miedzi, tak by pacjentka otrzymywała doustnie miedź w dawce 6 mg/24 h.

Po przeprowadzeniu dokładniejszego wywiadu okazało się, że pacjentka przeżyła dwa epizody kamicy moczowej po operacji bariatrycznej. Ostatni epizod kamicy był powikłany uroepsą, wymagał kilkudniowej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Po każdym epizodzie chirurgicznie usuwano kamienie z dróg moczowych.

4. Wskaż rodzaj kamieni w drogach moczowych, które najczęściej pojawiają się po operacjach bariatrycznych:

- Kamienie z fosforanu wapnia
- Kamienie ze szczawianu wapnia
- Kamienie struwitowe
- Kamienie cysteinowe
- Kamienie z kwasu moczowego

Kamienie z fosforanu wapnia (hydroksyapatytu) najczęściej występują w nerkowej kwasicy cewkowej typu 1 lub pierwotnej nadczynności przytarczyc. Kamienie ze szczawianu wapnia są najczęstszą postacią kamieni u wszystkich pacjentów z kamicy moczową. Hiperoksaluria jest czynnikiem ryzyka formowania się kamieni szczawianowych w drogach moczowych. Wapń w diecie zmniejsza wchłanianie szczawianów w jelitach, tworzy bowiem ze szczawianami sole nierozpuszczalne w świetle jelita. Po operacjach bariatrycznych zwiększa się wchłanianie szczawianów i nasila ich wydalanie z moczem, a przyczyną tego zjawiska jest łączenie się wapnia z kwasami tłuszczowymi w świetle jelita.

Kamica nerkowa może się pojawić nawet u 6% pacjentów poddanych operacjom bariatrycznym.¹⁰

Fosforan magnezowo-amonowy i węglan wapnia są głównymi składnikami kamieni struwitowych. Kamienie struwitowe formują się wyłącznie w warunkach nasilonego wytwarzania amoniaku i wzrostu pH moczu. Do takiej sytuacji dochodzi w zakażeniach górnych dróg moczowych mikroorganizmami wytwarzającymi ureazę, np. z rodzaju *Proteus*. Cystynuria jest rzadką chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, w której występuje kamica nerkowa. Pierwsze kamienie w drogach moczowych tworzą się u tych chorych zwykle w dzieciństwie. Wzrost stężenia kwasu moczowego w osoczu (powyżej 6,8 mg/dl) proporcjonalnie zwiększa ryzyko rozwoju kamicy nerkowej. Ta postać kamicy najczęściej występuje u pacjentów z dną moczanową.

Niedokrwistość u pacjentki zaczęła ustępować, w związku z czym można było ją wypisać ze szpitala. Otrzymała zalecenie stałego doustnego przyjmowania preparatów miedzi i preparatów multiwitaminowych.

5. Którego z poniżej wymienionych suplementów diety nie powinno się stosować u pacjentów po operacjach bariatrycznych?

- Witaminy B₁₂
- Fumaranu żelaza
- Tiaminy
- Węglań wapnia
- Kwasu foliowego

Niedobór witaminy B₁₂ jest znanym powikłaniem operacji bariatrycznych. Rok po zabiegu stwierdza się go u nawet 1/3 pacjentów. Ilość kwasu solnego po operacji może być zbyt mała, by odszczepić witaminę B₁₂ z białek mięsa. Ponadto pacjent spożywa mniej mięsa, ponieważ źle je toleruje, zmniejszona może też być dostępność czynnika wewnętrznego, niezbędnego do absorpcji witaminy B₁₂. Nie ustalono optymalnej dawki i drogi podania witaminy B₁₂ u takich osób. Najczęściej za wystarczające uznaje się: doustną dawkę witaminy B₁₂ 500 µg/24 h lub wstrzyknięcie co miesiąc 1000 µg. Dawki te zapewniają stałe stężenie witaminy B₁₂ przez dłuższy czas.¹¹

Zabiegi z zakresu chirurgii bariatrycznej dość często wywołują niedobór żelaza i jego skutek – niedokrwistość mikrocytową. Pacjenci powinni przyjmować preparaty wielowitaminowe zawierające żelazo, ale także doustne preparaty fumaranu żelaza (jeżeli je tolerują). Aby uzupełnić lub utrzymać zapasy żelaza, konieczne może być jego pozajelitowe podawanie.¹² Jeśli po zabiegu pojawiają się uporczywe wymioty, może dojść do niedoboru tiaminy, której skutkiem jest encefalopatia Wernickego (oftalmoplegia, ataksja i encefalopatia). Jeśli pacjent nie wymiotuje nadmiernie, wystarcza zwykle suplementacja tiaminy w preparacie multiwitaminowym. Objawy encefalopatii Wernickego szybko ustępują po dożylnym lub domięśniowym podaniu tiaminy.

U osób otyłych po zabiegu bariatrycznym mogą pojawić się problemy z gęstością mineralną kości, zwłaszcza po takich procedurach, które prowadzą do zaburzeń wchłaniania pokarmów z przewodu pokarmowego. Po zabiegach omięcia żołądka dość często dochodzi do względnej hipochlorhydrii. Ponieważ wchłanianie węglanu wapnia w większym stopniu zależy od wydzielania kwasu solnego w żołądku niż wchłanianie cytrynianu wapnia, lepszym suplementem diety jest cytrynian wapnia w dawce 1,5 g/24 h, a nie węglan wapnia.¹³

Organizm nie tworzy dużych zapasów kwasu foliowego, ponieważ witamina ta jest rozpuszczalna w wodzie. Niedobór kwasu foliowego powoduje niedokrwistość makrocytową, leukopenię, małopłytkowość, zapalenie języka i zwiększa stężenia homocysteiny. Po operacjach bariatrycznych konieczne jest podawanie kwasu foliowego w postaci preparatów multiwitaminowych. Za wystarczającą uważa się w takich sytuacjach dawkę 400 µg/24 h.¹¹

Pacjentce zalecono doustne przyjmowanie miedzi w dawce 6 mg/24 h (oprócz preparatu multiwitaminowego). W badaniu krwi wykonanym 2 miesiące później stwierdzono ustąpienie niedokrwistości i leukopenii (hemoglobina 13,1 g/dl; leukocyty 6,0 x 10⁹/l, 72% neutrofilów). Parestezje nie ustąpiły, ale też nie nasiliły się.

Omówienie

Operacje bariatryczne powodują utratę masy ciała i są zabiegami wywołującymi zaburzenia wchłaniania lub restrykcyjnymi bądź też łączą obie te metody. Mimo że po tych zabiegach obserwuje się zbyt małe stężenia makro- i mikroelementów, nie uzgodniono, jak powinna wyglądać ich suplementacja. Pacjenci wymagają uważnego monitorowania pod kątem objawów niedoborów żywieniowych.¹⁴

Wzrost częstości wykonywania zabiegów omięcia żołądka spowodował, że coraz częściej rozpoznaje się nabyty niedobór miedzi (niegdyś rzadką chorobę). Innymi czynnikami ryzyka niedoboru miedzi są: nadmiar cynku w diecie, niedobory podaży w diecie, żywienie pozajelitowe i zespoły złego wchłaniania. Konsekwencje kliniczne niedoboru miedzi są liczne, ponieważ jest ona niezbędna do rozwoju i funkcjonowania szpiku kostnego oraz układu nerwowego. Najczęstszym objawem niedoboru miedzi jest niedokrwistość hipochromiczna mikrocytową, choć donoszono także o niedokrwistości syderoblastycznej i makrocytowej. Uzupełnienie niedoborów miedzi powoduje szybkie ustępowanie niedokrwistości i neutropenii.⁹

Do licznych objawów neurologicznych niedoborów miedzi należą ataksja czuciowa, zaburzenia czucia proprioceptywnego i parestezje. Przyczyną ataksji czuciowej jest dysfunkcja słupa grzbietowego rdzenia kręgowego. Stan ten często objawia się zaburzeniami chodu. Objawy kliniczne i wyniki badań neuroobrazowych bardzo przypominają objawy podostrej złożonej degeneracji rdzenia kręgowego u pacjentów z niedoborem witaminy B₁₂.

Suplementacja miedzi może zapobiec narastaniu deficytów neurologicznych, ale nie zawsze powoduje ich ustępowanie.^{9,15}

Możliwość wystąpienia niedoboru miedzi należy rozważyć u pacjentów po operacji ominięcia żołądka, u których z niejasnych przyczyn dochodzi do rozwoju niedokrwistości i objawów neurologicznych. Objawy niedoboru miedzi mogą przypominać objawy niedoboru witaminy B₁₂. W przypadku niedoboru miedzi objawy narastają mimo adekwatnej suplementacji witaminy B₁₂ i uzyskania jej prawidłowego stężenia

Piśmiennictwo:

1. Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle JE, Herron DM, Kini S. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? *Obes Surg* 2005;15(2):145-154.
2. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69(4):258-271.
3. Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2001;8(5):286-293.
4. Scherer K. Images in clinical medicine: neurologic manifestations of vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2003;348(22):2208.
5. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(13):938-952.
6. Mariotti C, Fancellu R, Di Donato S. An overview of the patient with ataxia. *J Neurol* 2005;252(5):511-518.
7. Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Luxon LM. Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients. *J Neurol* 1998;245(6-7):314-321.
8. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med* 1999;340(21):1649-1660.

w surowicy. Leczenie niedoboru miedzi powoduje szybką normalizację obrazu morfologicznego krwi i może zapobiec progresji zaburzeń neurologicznych.

Prawidłowe odpowiedzi: 1. e, 2. a, 3. e, 4. b, 5. d

Adres do korespondencji: Christopher M. Wittich, MD, PharmD, Division of General Internal Medicine, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail: wittich.christopher@mayo.edu

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

9. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc* 2006;81(10):1371-1384.
10. Durrani O, Morrisroe S, Jackman S, Averch T. Analysis of stone disease in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery. *J Endourol* 2006;20(10):749-752.
11. Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, et al. Are vitamin B12 and folate deficiency clinically important after Roux-en-Y Gastric bypass? *J Gastrointest Surg* 1998;2:436-442.
12. Varma S, Baz W, Badine E, et al. Need for parenteral iron therapy after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4(6):715-719.
13. Tondapu P, Provost D, Adams-Huet B, et al. Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2009;19(9):1256-1261.
14. McMahon MM, Sarr MG, Clark MM, et al. Clinical management after bariatric surgery: value of a multidisciplinary approach. *Mayo Clin Proc* 2006;81(10 suppl):S34-S45.
15. Kumar N, Gross JB Jr, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 2004;63(1):33-39.



Komentarz:

prof. dr hab. med. Andrzej Hellmann¹
dr n. med. Krzysztof Lewandowski²

¹ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Katedra Analityki Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Předstawiony przypadek 38-letniej kobiety z narastającym zmęczeniem i dusznością został zaprezentowany bardzo dokładnie i poprawnie dydaktycznie. Sposób postępowania nie wymaga dostosowania do polskich realiów – wszystkie badania dodatkowe niezbędne w procesie różnicowania są u nas dostępne. Postawienie właściwego rozpoznania było możliwe dzięki podejściu do problemów pacjentki obejmującemu szerszy punkt widzenia niż perspektywę tylko jednej specjalizacji, tj. uwzględnieniu jej

problemów hematologicznych, neurologicznych, gastrologicznych oraz nefrologicznych.

Należy się spodziewać, że w najbliższym czasie liczba zabiegów bariatrycznych wykonywanych w Polsce będzie wzrastać. Dlatego prezentowana praca wzbogaca naszą wiedzę o tym, że u pacjentów może pojawić się niedobór miedzi, który tłumaczy objawy hematologiczne (niedokrwistość syderoblastyczna, leukopenia) oraz zmiany neurologiczne.

Kilka zagadnień wymaga jednak komentarza. Pomimo że w odpowiedzi na pytanie pierwsze autorzy wskazali na niedobór witaminy B₁₂ jako najbardziej prawdopodobną przyczynę przedstawionych objawów hematologicznych, to ich uważna analiza pozwala na stwierdzenie, że także i ta możliwość jest mało prawdopodobna. Niedobór witaminy B₁₂ rzadko doprowadza do agranulocytozy, a tak skrajne wartości są nawet nietypowe. Brak tej witaminy upośledza wszystkie podstawowe szeregi hematopoezy. Objawy niedoboru dotyczą zatem zarówno liczby neutrocytów, jak i płytek krwi. Dziwi więc tak duża dysproporcja pomiędzy nimi. Ponadto można byłoby oczekiwać, że przy tak głębokiej niedokrwistości wywołanej niedoborem cyjanokobalaminy średnia objętość krwinek czerwonych będzie wyższa niż podane 104 fl. Wreszcie w rozmazie krwi bardzo charakterystyczne jest występowanie licznych owalocytów oraz hipersegmentacji. O ile przy tak niewielkiej liczbie neutrocytów odnalezienie postaci z nadmiernie upłatomionymi jądrami może być kłopotliwe, to jednak wśród krwinek czerwonych dominującą po-

stacją poikilocytów winny być owalocyty, o obecności których nie wspomniano.

Najważniejsze dla postawienia rozpoznania u opisywanej pacjentki okazało się badanie szpiku kostnego. Wykazanie obecności syderoblastów pierścieniowych szybko i istotnie zawężyłoby listę możliwych rozpoznań. Na biopsję szpiku zdecydowano się dopiero po przeprowadzeniu całego szeregu badań wirusologicznych, immunofenotypowych oraz obrazowych. Tymczasem, zgodnie ze standardami International Council for Standardization in Hematology (ICSH), niewyjaśniona cytopenia jest wskazaniem do przeprowadzenia badania cytologicznego szpiku kostnego, które, także zgodnie z tymi wytycznymi, jeśli wykonywane jest po raz pierwszy, powinno być uzupełnione o reakcję wykrywania żelaza pozahemowego w barwieniu metodą Perlisa, pozwalającym na wykrycie m.in. syderoblastów pierścieniowych. Taka kolejność postępowania zaoszczędziłaby wiele czasu, a także byłaby uzasadniona pod względem efektywności kosztów.

Warto również zaznaczyć, że zmniejszenie liczby neutrocytów zostało wykryte dopiero w stadium głębokiej agranulocytozy ($0,12 \times 10^9/l$). W przytoczonym opisie podano, że od czasu przeprowadzenia zabiegu pacjentka często miewała infekcje, w tym także grzybicze. Mogło to sugerować, że neutropenia utrzymywała się od dłuższego czasu i była objawowa. W trakcie prowadzonego ambulatoryjnie leczenia preparatami żelaza niewątpliwie przeprowadzono badanie morfologiczne krwi, jednak problem neutropenii, która prawdopodobnie już wtedy była obecna, nie został wyjaśniony. Jednym z testów mających ustalić etiologię neutropenii, przeprowadzonym w czasie hospitalizacji pacjentki, było badanie krwi metodą cytometrii przepływowej. Skupiono się jednak na wykluczeniu klonalności wśród limfocytów B. Rozrost nowotworowy tej grupy komórek, choć może, to jednak rzadko bywa przyczyną agranulocytozy,

a jedną z najczęstszych postaci klinicznych przebiegających z tym objawem jest białaczka włochatokomórkowa (najczęściej towarzyszy jej splenomegalia). W tym miejscu warto nadmienić, że znacznie częstszą przyczyną długotrwałe utrzymującej się neutropenii jest klonalna proliferacja limfocytów T. W celu potwierdzenia takiego rozpoznania, oprócz badania immunofenotypowego, należałoby wykonać badania molekularne reanżacji łańcuchów receptora T.

W warunkach fizjologicznych w diecie dostarczane jest 2-3 mg miedzi, z czego wchłania się około 50%. U osób bez zaburzeń genetycznych czynniki środowiskowe czy dietetyczne na ogół nie są w stanie wywołać klinicznie jawnego niedoboru miedzi. Dotychczas uważano, że do niedoboru miedzi może prowadzić tylko ciężki zespół złego wchłaniania lub długotrwałe żywienie pozajelitowe bądź przyjmowanie dużych ilości soli cynku. Do listy tej należy dołączyć chirurgiczne leczenie otyłości z wykonaniem ominięcia żołądka.

Można oczekiwać, że w najbliższych latach częściej będziemy diagnozować niedobór miedzi. Może to mieć związek także ze zwiększonym spożyciem suplementów diety i mikroelementów zawierających cynk. Warto pamiętać o takiej ewentualności podczas diagnostyki niedokrwistości i neutropenii, zwłaszcza przy współistnieniu objawów neurologicznych. Nieuwzględnianie jej w różnicowaniu jest zasadniczym problemem podczas diagnozowania pacjentów z niedoborem miedzi.

Piśmiennictwo:

1. Lee SH, Erber WN, Porwit A, et al. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int J Lab Hem* 2008;30(5):349-364.
2. Bain BJ, Clark DM, Wilkins B. *Bone Marrow Pathology*. Oxford, Blackwell Science; 2010:501-502.
3. Bottomley SS. Sideroblastic anemias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe Clinical Hematology*, 11th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2004:1024-25.

Piśmiennictwo ze str 102:

1. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD003054.
2. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2007;334:299.
3. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005061.
4. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al; DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-1105.
5. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-1136.
6. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821-826.
7. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC et al; DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551-1562.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009;32:S13-S61.

Piśmiennictwo do komentarza ze str 103:

1. Swanson A, et al. How can we keep impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose from progressing to diabetes? *J Fam Pract* 2010;59(9):532-533.
2. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010 Apr 22;362(16):1477-90. Epub 2010 Mar 14.
3. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010 Apr 22;362(16):1463-76. Epub 2010 Mar 1.
4. Zinman B, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:103-11.
5. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2010, tom 11, supl. A.
6. Paulweber B, et al. A European Evidence-Based Guideline for the Prevention of Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42(Suppl. 1):S3-S36.