



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

44-letni mężczyzna z dusznością, ogólnym osłabieniem i parestezjami

Marysia S. Tweet, MD¹

Kristen M. Polga, MD²

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

² Adviser to resident and Consultant in Primary Care Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

44-Year-Old Man With Shortness of Breath, Fatigue, and Paresthesia

Mayo Clin Proc 2010;85(12):1148-1151

Tłum. lek. Emilia Sopolirńska

44-letni mężczyzna zgłosił się do lekarza z powodu trwających od miesiąca duszności, ogólnego osłabienia i parestezji. Pacjent zauważył narastającą duszność podczas umieszczania towaru na półkach w pracy. Z powodu tego objawu zrezygnował z uprawiania joggingu. Ostatnio wystąpiło u niego również drętwienie i mrowienie opuszek palców rąk.

Pacjent negował bóle w klatce piersiowej, omdlenia, kołatanie serca, osłabienie mięśni, zaburzenia zwieraczy, zmiany masy ciała i zachorowania w ostatnim czasie. Nie przyjmował żadnych leków – ani przepisanych przez lekarza, ani dostępnych bez recepty, nie stosował też suplementów diety. Dotychczas nie był leczony z przyczyn internistycznych ani nie wymagał interwencji chirurgicznych. Nie palił tytoniu i nie zażywał substancji uzależniających, raz w miesiącu spożywał alkohol w niewielkich ilościach. Pacjent nie miał rodzeństwa, jego ojciec chorował na chorobę wieńcową, a matka na chorobę zwyrodnieniową stawów.

W badaniu przedmiotowym ciśnienie tętnicze wynosiło 101/58 mmHg, tętno było miarowe – 86/min. Pacjent był dobrze odżywiony, prawidłowo zorientowany w czasie i przestrzeni, nie miał gorączki. Zwracała uwagę bledłość skóry. W badaniu palpacyjnym szyja była niebolesna, o prawidłowej ruchomości i sile mięśniowej, nie stwierdzono szmeru nad tętnicami szyjnymi. Twardówki, tarczyca i węzły chłonne nie wykazywały odchyłań od normy. Tętno serca było prawidłowe, nie stwierdzono szmerów, rytmu cwałowego i tarcia osierdzia. Nad polami płucnymi nie wykazano patologicznych zjawisk osłuchowych. W badaniu palpacyjnym brzuch był miękki, niebolesny, nie stwierdzono patologicznych oporów ani powiększenia wątroby i śledziony. W badaniu neurologicznym nie zaobserwowano odchyłań w zakresie czynności nerwów czaszkowych II-XII, stwierdzono natomiast obustronne upośledzenie dyskryminacji czuciowej w obrębie opuszek palców rąk. Objaw Tinela [parestezja w obrębie palców unerwionych czuciowo przez nerw pośrodkowy występująca podczas opukiwania tego nerwu na wysokości kanału nadgarstka – przyp. tłum.] i próba Phalena [nasilenie parestezji w obrębie palców po kilku, kilkudziesięciu sekundach utrzymywania zgięcia

stawu promieniowo-nadgarstkowego – przyp. tłum.] były ujemne. W badaniu kończyn, łącznie z mięśniami kłębu kciuka, stwierdzono prawidłowe napięcie mięśni, brak zaników mięśniowych, prawidłową siłę mięśniową, symetryczne odruchy i negatywny objaw Babińskiego. Zaobserwowano ponadto niewielkiego stopnia żyłaki kończyn dolnych bez towarzyszących obrzęków oraz umiarkowaną niestabilność chodu podczas chodzenia tzw. stópkami.

1. Biorąc pod uwagę dane z wywiadu pacjenta oraz objawy stwierdzone w badaniu przedmiotowym, które rozpoznanie jest najbardziej prawdopodobne?

- Zespół cieśni nadgarstka
- Przepuklina krążka międzykręgowego w odcinku szyjnym kręgosłupa
- Niedokrwistość
- Dławica piersiowa
- Stwardnienie rozsiane

Objawy występujące u pacjenta (duszność, ogólne osłabienie i męczenie się, parestezja) mogą być spowodowane przez wiele chorób układu krążenia, pulmonologicznych, hematologicznych i metabolicznych.

Zespół cieśni nadgarstka może objawiać się parestezją, ale w obszarze unerwionym przez nerw pośrodkowy (*n. medianus*). W zaawansowanym stadium choroby dodatni jest wynik próby Phalena i objaw Tinela, stwierdza się też zanik mięśni kłębu kciuka. U pacjenta, którego przypadek jest omawiany, nie wykazano żadnego z tych objawów. W zespole cieśni nadgarstka nie występuje duszność. Stwierdzone u pacjenta objawy obustronne co prawda mogą występować w przebiegu ucisku nerwu pośrodkowego, jednak zazwyczaj są jednostronne.

Przepuklina krążka międzykręgowego w odcinku szyjnym kręgosłupa może powodować symetryczne parestezje, ale w badaniu neurologicznym nie stwierdzono istotnych odchyłań z wyjątkiem tych dotyczących czucia, ponadto pacjent nie doznał ostatnio żadnego urazu i nie rozpoznano u niego choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa. Inne dane z wywiadu i ba-

dania przedmiotowego też nie wskazywały na związek z tą chorobą. Rozpoznanie przepukliny krążka międzykręgowego nie tłumaczyłoby wystąpienia duszności i osłabienia.

Niedokrwistość może być przyczyną duszności i ogólnego osłabienia, a w niektórych przypadkach może również występować parestezja. Rozpoznanie to jest więc najbardziej prawdopodobne w diagnostyce różnicowej. Duszność może być objawem dławicy piersiowej, ale pacjent neguje bóle w klatce piersiowej i występowanie u siebie chorób układu krążenia. Obecność dławicy piersiowej także nie tłumaczyłaby parestezji.

W przebiegu stwardnienia rozsianego może występować ogólne osłabienie i męczenie się oraz wiele objawów neurologicznych, w tym parestezja. Choroba ta częściej rozwija się u kobiet w wieku 20-40 lat. Jej rzuty mogą trwać dni, tygodnie, a nawet miesiące. Chociaż stwardnienie rozsiane jest w tym przypadku prawdopodobne, to duszność, bladeść powłok skórnych i brak innych odchyłań w badaniu neurologicznym bardziej przemawiają za rozpoznaniem niedokrwistości.

Wyniki badań laboratoryjnych pacjenta przedstawiały się następująco (w nawiasach podano zakresy wartości referencyjnych): liczba krwinek białych $2,3 \times 10^9/l$ ($3,5-10,5 \times 10^9/l$); stężenie hemoglobiny (Hb) 5,1 g/dl (13,5-17,5 g/dl); wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej (MCV – *mean corpuscular volume*) 119 fl (81,2-95,1 fl); liczba płytek krwi $77 \times 10^9/l$ ($150-450 \times 10^9/l$); stężenie sodu 141 mEq/l (135-145 mEq/l); stężenie potasu 4,3 mmol/l (3,6-4,8 mmol/l); stężenie kreatyniny 0,9 mg/dl (0,9-1,4 mg/dl); stężenie glukozy 92 mg/dl (70-100 mg/dl). Stężenie hormonów tarczycy, białka C-reaktywnego (CRP – *C-reactive protein*), OB i aktywność kinazy kreatynowej mieściły się w zakresie normy. W badaniu elektrokardiograficznym stwierdzono prawidłowy rytm zatokowy.

2. Które z badań byłoby najbardziej pomocne w ustaleniu rozpoznania?

- Biopsja szpiku
- Oznaczenie stężenia kwasu foliowego w surowicy
- Oznaczenie stężenia witaminy B₁₂ w surowicy
- Oznaczenie stężenia kwasu metylomalonowego (MMA – *methylmalonic acid*) w surowicy
- Oznaczenie stężenia homocysteiny w surowicy

Na podstawie zmniejszonego stężenia hemoglobiny oraz makrocytozy (zwiększenie MCV) stwierdzonych w badaniach laboratoryjnych rozpoznano niedokrwistość megaloblastyczną. W diagnostyce różnicowej stanów przebiegających z makrocytozą (ich zestawienie przedstawiono w tabeli) należy wziąć pod uwagę: zespoły mielodysplastyczne, stosowane leki, w tym chemioterapeutyki wpływające na syntezę DNA, niedobór kwasu foliowego i witaminy B₁₂ oraz alkoholizm, niedoczynność tarczycy i choroby wątroby. Makrocytoza stwierdzona w rozmazie może również towarzyszyć przypadkom charakteryzującym się zwiększoną liczbą retikulocytów (niedokrwistość regeneratywna)¹

[retikulocyty jako większe krwinki zawyżają średnią wartość MCV – przyp. tłum.].

Przypadki niedokrwistości spowodowane niedoborem witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, lekami stosowanymi w chemioterapii lub mielodysplazją są wynikiem zaburzeń syntezy DNA i charakteryzują się dużymi, niedojrzałymi krwinkami czerwonymi oraz granulocytami z nadmiernie segmentowanym jądrem.^{2,3} Chociaż biopsja szpiku może ujawnić pierwotną chorobę rozrostową szpiku kostnego, w pierwszej kolejności należy rozważyć metody mniej inwazyjne.

Niedokrwistość megaloblastyczną może wywołać zarówno niedobór kwasu foliowego, jak i witaminy B₁₂. Ze względu na to, że parestezja wiąże się z niedoborem witaminy B₁₂, a nie kwasu foliowego, w opisywanym przypadku oznaczenie jej stężenia w surowicy jest najbardziej przydatnym badaniem na pierwszym etapie diagnostyki.

Oznaczenie stężenia MMA i homocysteiny pozwala stwierdzić, czy niedokrwistość megaloblastyczna wynika z niedoboru witaminy B₁₂, czy z niedoboru kwasu foliowego. W przypadku niedoboru witaminy B₁₂ zwiększone jest stężenie i MMA, i homocysteiny, natomiast przy niedoborze kwasu foliowego tylko stężenie homocysteiny. Niemniej przed wykonaniem tego badania u pacjenta, którego przypadek jest omawiany, bardziej uzasadnione jest oznaczenie stężenia witaminy B₁₂.

U pacjenta stwierdzono znacznie zmniejszone stężenie witaminy B₁₂ w surowicy (<70 ng/l; norma: 180-914 ng/l). Rozpoznanie potwierdziło zwiększone stężenie MMA (46 μmol/l; norma ≤0,40 μmol/l). Stężenie kwasu foliowego było prawidłowe. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono owalne makrocyty, znaczną anizocytozę [erytrocyty różnej wielkości – przyp. tłum.], znaczną polichromazję i nieznaczna poikilocytozę [erytrocyty różnego kształtu – przyp. tłum.], a także nieliczne dakrocyty [erytrocyty w kształcie spadającej kropli łyż – przyp. tłum.]. Wyniki badań immunologicznych potwierdziły obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi wewnętrznemu, natomiast wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego był ujemny.

3. Na podstawie wyników badań dodatkowych, który czynnik etiologiczny jest najbardziej prawdopodobną przyczyną niedokrwistości w prezentowanym przypadku?

- Zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym
- Niedokrwistość złośliwa
- Achlorhydria
- Niedobory pokarmowe
- Diphyllobothrium latum* (bruzdogłowiec szeroki)

Witamina B₁₂ jest transportowana we krwi po związaniu z białkiem [transkobalaminą II – przyp. tłum.]. W kwaśnym środowisku żołądka jest uwalniania z połączeń białkowych. Czynnik wewnętrzny, wytwarzany przez komórki okładzinowe i główne błony śluzowej dna i trzonu żołądka, wiąże się z witaminą B₁₂ w obrębie dwunastnicy. Kompleks czynnik wewnętrzny – wita-

mina B₁₂ wędruje następnie przez jelita i przyłącza się do receptorów w końcowym odcinku jelita cienkiego. Zaburzenie występujące na którymkolwiek z wyżej opisanych etapów może prowadzić do niedoboru witaminy B₁₂.

Zaburzenia wchłaniania witaminy B₁₂ występują głównie u pacjentów, u których nastąpiła utrata receptorów nabłonka jelita, co jest charakterystyczne dla chorób zapalnych jelit i po resekcji końcowego odcinka jelita cienkiego. Pacjent, którego przypadek jest omawiany, nie jest obciążony takim wywiadem.

Niedokrwistość złośliwa [inaczej niedokrwistość Addisona-Biermera – przyp. tłum.] jest spowodowana wytwarzaniem autoprzeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym i głównym żołądka oraz czynnikowi wewnętrznemu. W omawianym przypadku takie rozpoznanie jest najbardziej prawdopodobne ze względu na zmniejszone stężenie witaminy B₁₂ w surowicy, zwiększone stężenie MMA w surowicy i obecność autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi wewnętrznemu.

Achlorhydria, czyli zmniejszona kwasność soku żołądkowego, również może prowadzić do niedoboru witaminy B₁₂. Zwiększenie pH soku żołądkowego powoduje upośledzenie uwalniania witaminy B₁₂ z kompleksów białkowych, co z kolei uniemożliwia zwiążanie jej przez czynnik wewnętrzny. Tak dzieje się u pacjentów przyjmujących leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego (np. inhibitory pompy protonowej). Achlorhydria może mieć też związek ze starzeniem się, a niedobory witaminy B₁₂ często stwierdza się u osób w podeszłym wieku. W opisywanym przypadku wiek pacjenta i negatywny wywiad w kierunku stosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego przemawiają za inną niż achlorhydria etiologią niedoboru witaminy B₁₂.

Niedobory pokarmowe występują rzadko. Niedobór witaminy B₁₂ może spowodować zarażenie *Diphyllobothrium latum* lub inne stany, w których wzrasta zapotrzebowanie na witaminę B₁₂ (np. zespół rozrostu bakteryjnego).² Człowiek jest żywicielem ostatecznym dla *Diphyllobothrium latum* i może się zarazić, spożywając niedogotowane ryby, szczególnie sandacza amerykańskiego i szczupaka.⁴ Dane z wywiadu nie sugerują takiej etiologii choroby u pacjenta.

Mężczyznę poinformowano o rozpoznaniu. Podczas rozmowy z jego rodziną okazało się, że ojciec pacjenta wymagał suplementacji witaminy B₁₂ z powodu jej niedoboru.

4. Która z metod leczenia będzie najlepsza w omawianym przypadku?

- Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych
- Podanie witaminy B₁₂ domięśniowo i przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych
- Podanie witaminy B₁₂ dożylnie i przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych
- Zastosowanie omeprazolu, amoksycyliny, klarytromycyny i przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych
- Zastosowanie omeprazolu, amoksycyliny, klarytromycyny, witaminy B₁₂ i przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych

Zmniejszone stężenie hemoglobiny oraz współistniejąca duszność są wskazaniami do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych z jednoczesnym rozpoczęciem suplementacji witaminy B₁₂ w celu uzupełnienia jej niedoboru i terapii objawów neurologicznych. Witamina B₁₂ jest dostępna w formie doustnej, domięśniowej i donosowej [preparaty do podawania donosowego nie są dostępne na rynku polskim – przyp. tłum.]. Teoretycznie można również przygotować roztwór dożylny w 0,9% NaCl, ale suplementacja tą drogą nie jest stosowana. Zalecanym leczeniem jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z domięśniowym podaniem witaminy B₁₂. Zastosowanie omeprazolu, amoksycyliny i klarytromycyny jest wskazane u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem *Helicobacter pylori*, które prowadzi do zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, co może być przyczyną niedoboru witaminy B₁₂ [na skutek achlorhydrii – przyp. tłum.].⁵ W opisywanym przypadku dane kliniczne nie wskazują na zakażenie *Helicobacter pylori*, a przyczynę niedokrwistości wyjaśnia obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi wewnętrznemu.

Pacjentowi przetoczono koncentrat krwinek czerwonych. Dodatkowo zastosowano witaminę B₁₂ domięśniowo w dawce 1000 µg/24 h w schemacie: przez pierwszy tydzień codziennie, przez kolejny miesiąc raz w tygodniu, następnie przewlekłe jeden raz w miesiącu.

5. Które badanie najlepiej służy monitorowaniu efektów leczenia?

- Oznaczenie stężenia hemoglobiny
- Oznaczenie stężenia hemoglobiny i potasu w surowicy
- Wykonanie pełnej morfologii krwi
- Wykonanie pełnej morfologii krwi i oznaczenie stężenia potasu w surowicy
- Wykonanie pełnej morfologii krwi oraz oznaczenie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy

W celu ustalenia skuteczności terapii badania kontrolne powinny obejmować oznaczenie stężenia hemoglobiny. Podanie witaminy B₁₂ w dużych dawkach stymuluje szpik kostny i może spowodować znaczny wzrost erytropoezy. W związku z tym należy też kontrolować morfologię krwi, zwracając szczególną uwagę na liczbę płytek krwi. W razie nadpłytkowości do leczenia można włączyć kwas acetylosalicylowy.

Należy też monitorować stężenie potasu w surowicy, ponieważ w trakcie erytropoezy dochodzi do jego znacznego wykorzystania, co może prowadzić do zagrażającej życiu hipokaliemii. Oznaczenie stężenia kreatyniny nie jest zalecane. Reasumując, w monitorowaniu efektów leczenia najbardziej przydatne będzie badanie morfologii krwi i oznaczenie stężenia potasu.

W omawianym przypadku kontrolne parametry morfologii krwi mieściły się w zakresie normy. Wyniki badania serologicznego w kierunku zakażenia *Helicobacter pylori* były negatywne. Dodatkowo stwierdzono hipergastrynię (stężenie gastryny

1102 pg/ml [norma <100 pg/ml]) i łagodne zmiany w esofago-gastroduodenoskopii. Po wdrożeniu leczenia duszność, osłabienie i parestezja całkowicie ustąpiły. Pacjent będzie wymagał suplementacji witaminy B₁₂ do końca życia.

Dyskusja

Pacjenci z niedoborem witaminy B₁₂ często w pierwszej kolejności zgłaszają się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Ze względu na ryzyko powstania długotrwałych zaburzeń neurologicznych istotne jest, aby lekarze mieli możliwość zdiagnozowania niedoboru witaminy B₁₂. Jedynie szybko przeprowadzona diagnostyka i leczenie przyczynowe tego niedoboru mogą odwrócić postępujące zaburzenia ze strony układu nerwowego.

Niedobór kwasu foliowego może prowadzić do niedokrwiłości megaloblastycznej, podobnej do tej spowodowanej niedoborem witaminy B₁₂. Podawanie samego kwasu foliowego powoduje ustąpienie niedokrwiłości, ale może maskować współistniejący niedobór witaminy B₁₂, a ponadto nie zapobiega progresji zaburzeń neurologicznych.⁶ Warto zaznaczyć, że pacjenci z niedoborem witaminy B₁₂ mogą mieć objawy neurologiczne bez towarzyszącej niedokrwiłości. U pacjenta, którego przypadek jest omawiany, stwierdzono pancytopenię, charakterystyczną dla zaawansowanego stadium niedokrwiłości złośliwej. Wśród pacjentów z niedokrwiłością z niedoboru witaminy B₁₂ ciężkość leuko- i trombocytopenii może być różna.¹

U pacjentów z chorobą wątroby, chorobą mieloproliferacyjną i po długotrwałej lub nadmiernej ekspozycji na tlenek azotu stężenie witaminy B₁₂ w surowicy może być prawidłowe. Jeżeli niedobór witaminy B₁₂ jest bardzo prawdopodobny, a jej stężenie w surowicy mieści się w granicach normy, zaleca się oznaczenie stężenia MMA i homocysteiny w celu potwierdzenia rozpoznania.

Hipergastrynemia u pacjentów z niedokrwiłością złośliwą może prowadzić do hiperplazji komórek enterochromafinowych i rozwoju rakowiaków żołądka. Częstość występowania potwierdzonych endoskopowo rakowiaków żołądka u pacjentów z niedokrwiłością złośliwą wynosi 1-7%.⁷ Niedokrwiłość złośliwa zwiększa również 3-5-krotnie ryzyko rozwoju gruczolakoraka żołądka. W tej grupie pacjentów częściej też stwierdza się nowotwory jeli-ta grubego.¹ Mimo zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych układu pokarmowego u tych pacjentów nie opracowano zaleceń dotyczących wykonywania badań przesiewowych.

W omawianym przypadku dzięki prawidłowej suplementacji witaminy B₁₂ parestezja ustąpiła, ale u ok. 50% pacjentów

Tabela. Diagnostyka różnicowa makrocytozy

Nieprawidłowa synteza DNA
• Niedobór witaminy B ₁₂
• Niedobór kwasu foliowego
• Leki (w tym chemioterapeutyki) wpływające na syntezę DNA (np.: metotreksat, azatiopryna, hydroksymocznik)
Zaburzenia gospodarki lipidowej
• Niedoczynność tarczycy
• Choroby wątroby
Choroby szpiku kostnego
• Zespoły mielodysplastyczne
• Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów
Inne
• Alkoholizm
• Szpiczak mnogi
• Retikulocytoza
• Niedokrwiłość Fanconiego

obserwuje się nieodwracalne zmiany neurologiczne mimo właściwego leczenia.² Sprawą dyskusyjną pozostaje droga podaży witaminy B₁₂ u pacjentów z objawami neurologicznymi w przebiegu niedokrwiłości złośliwej. Według wyników badań podaż witaminy B₁₂ drogą doustną (w dużych dawkach) jest tak samo skuteczna jak wstrzyknięcia domięśniowe,^{8,9} ponieważ wchłanianie witaminy B₁₂ na drodze biernej dyfuzji odpowiada za 1-2% całkowitej absorpcji i nie jest upośledzone u pacjentów z niedokrwiłością złośliwą. Dane te są jednak ograniczone i trzeba przeprowadzić dalsze badania dotyczące tego zagadnienia.

Podsumowując, wczesne rozpoznanie i uzupełnienie niedoboru witaminy B₁₂ prowadzi do ustąpienia niedokrwiłości i odwracalnych objawów ze strony układu nerwowego oraz pozwala zapobiec postępowi zmian neurologicznych.

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

Adres do korespondencji: Marysia S. Tweet, MD, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail: tweet.marysia@mayo.edu

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

1. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994;69(2):144-150.
2. Marks PW, Zukerberg LR. Case 30-2004: a 37-year old woman with paresthesias of the arms and legs. *N Engl J Med* 2004;351:1333-1341.
3. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med* 2005;353(5):498-507.
4. Mani CV, Acostamadiedo JM, Alvarez S. 73-year old man with hepatomegaly and weight loss. *Mayo Clin Proc* 1998;73(9):899-902.
5. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. *Helicobacter pylori* – is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349-1353.
6. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention

and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD004514.

7. Jordan PH, Barroso A, Sweeney J. Gastric carcinoids in patients with hypergastrinemia. *J Am Coll Surg* 2004;199(4):552-555.
8. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systemic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006;23(3):279-285.
9. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25(12):3124-3134.

**Komentarz:**

prof. dr hab. med.
Janusz Kłoczko
Klinika Hematologii
Uniwersytetu Medycznego
w Białymstoku

W przedstawionym przypadku u pacjenta występują typowe objawy zaawansowanej niedokrwistości Addisona-Biermera i przy prawidłowym, prezentowanym przez autorów artykulu postępowaniu rozpoznanie i leczenie nie powinno być trudne. Przy takich objawach, jak duszność i zmęczenie utrudniające codzienne czynności, bladość skóry oraz obecność parestezji, należy w pierwszej kolejności wykonać badanie morfologii krwi (zawsze z rozmazem). Za podstawę rozpoznania niedokrwistości przyjmuje się obniżone stężenie hemoglobiny. Mniejsze znaczenie ma liczba erytrocytów, która w pewnych niedokrwistościach może być w granicach normy.

Wnikliwa analiza wyniku morfologii krwi ze szczególnym uwzględnieniem oceny średniej objętości krwinki czerwonej (MCV – *mean corpuscular volume*) pozwala na wstępne ukierunkowanie dalszego postępowania diagnostycznego. Wartości MCV <80 fl (niedokrwistość mikrocytarna) z dużym prawdopodobieństwem wskazują na niedobór żelaza, wartości prawidłowe, tj. 80-100 fl (niedokrwistość normocytarna), obserwowane są w niedokrwistości chorób przewlekłych, hemolizie, utracie krwi i aplazji szpiku, a wysokie, tj. >100 fl (niedokrwistość makrocytarna) – w erytropoezie megaloblastycznej.

Najczęstszą przyczyną makrocytozy jest niedokrwistość megaloblastyczna spowodowana niedoborem witaminy B₁₂ (kobalaminy) lub niedoborem kwasu foliowego. W Polsce niedobór kwasu foliowego, którego główną przyczyną jest niedożywienie, występuje znacznie rzadziej niż niedobór witaminy B₁₂. Najczęstszą przyczyną niedoboru witaminy B₁₂ (70-80%) jest choroba Addisona-Biermera, w której patogenezie uczestniczą przeciwciała przeciwko komórkom okładzinowym i głównym żołądka oraz czynnikowi wewnętrznemu (IF – *intrinsic factor*).

Podstawą rozpoznania niedokrwistości Addisona-Biermera jest obecność niedokrwistości makrocytarnej, niskie stężenie kobalaminy oraz obecność przeciwciał przeciwko IF. U znacznej części chorych obserwuje się również umiarkowaną leukopenię lub małopłytkowość. W Polsce ze względu na trudności w dostępie do badań oraz ich koszt z reguły nie

oznacza się stężenia kwasu metylomalonowego (MMA) i homocysteiny, pomocnych w różnicowaniu niedokrwistości megaloblastycznych. Starannie przeprowadzone wywiad oraz badanie przedmiotowe mogą wykazać obecność zmian narządowych w obrębie układu pokarmowego (zanik komórek nabłonka śluzówki jamy ustnej, żołądka i jelit) oraz układu nerwowego (zwyrodnienie sznurów tylnych i bocznych rdzenia kręgowego oraz uszkodzenie nerwów obwodowych). W niedoborze witaminy B₁₂ zmiany w układzie nerwowym mogą wyprzedzać wystąpienie jawnej niedokrwistości. Do panelu badań wykonywanych rutynowo w diagnostyce niedokrwistości Addisona-Biermera wciąż należy biopsja szpiku kostnego. Pozwala ona na potwierdzenie istnienia oraz ocenę nasilenia odnowy megaloblastycznej, szczególnie gdy jest niemożliwe oznaczenie autoprzeciwciał przeciwko IF. Pozwala również na wykluczenie innych chorób układu krwiotwórczego, w których przebiegu występuje makrocytoza i megaloblastoza, w tym zespołów mielodysplastycznych (MDS – *myelodysplastic syndrome*). Do badań wykonywanych rutynowo należy również gastroscopia z pobraniem materiału do badania histopatologicznego, umożliwiającą wykazanie zmian zanikowych błony śluzowej żołądka, obecności zakażenia *Helicobacter pylori*, jak również wykluczenie procesu nowotworowego. Tylko pewne, oparte na obiektywnych wynikach badań dodatkowych rozpoznanie niedokrwistości Addisona-Biermera upoważnia do włączenia leczenia witaminą B₁₂ zgodnie z zasadami podanymi przez autorów publikacji, z koniecznością substytucji do końca życia chorego.

Błędem często popełnianym przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej jest ustalanie rozpoznania niedokrwistości tylko na podstawie wyniku morfologii krwi obwodowej bez dochodzenia jej przyczyn (powodem może być brak odpowiedniego szkolenia lekarzy POZ w tym kierunku, konieczność ograniczenia kosztów badań dodatkowych, długie kolejki do specjalistów). W konsekwencji podaje się pacjentowi kwas foliowy, który w przypadku niedoboru witaminy B₁₂ może na krótko poprawić parametry morfologii krwi, podczas gdy neurologiczne konsekwencje niedoboru witaminy B₁₂ się nasilają. Innym błędem jest łącznie podawanie „na wszelki wypadek” witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, a często również preparatów żelaza. Dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach takiego leczenia pacjent z powodu braku poprawy jest kierowany do specjalisty hematologa. Powoduje to znaczne opóźnienie w ustaleniu właściwego rozpoznania, a w przypadku istnienia zespołu mielodysplastycznego (w morfologii krwi obserwuje się niedokrwistość makrocytarną, leukopenię i małopłytkowość) może dodatkowo nasilać istniejącą hiperchromatozę z toksycznym uszkodzeniem narządów. Nieuzasadnione stosowanie ww. leków naraża chorego na niepotrzebne uciążliwości związane z kosztami ich zakupu oraz na ryzyko

wystąpienia różnorodnych działań niepożądanych. Oparcie diagnozy tylko na wynikach morfologii krwi uniemożliwia również zastosowanie właściwej strategii postępowania, innej w przypadku niedoboru kwasu foliowego, innej w niedoborze witaminy B₁₂ w niedokrwistości Addisona-Biermera z obecnością zmian neurologicznych i bez nich, a innej (np. pod względem czasu leczenia) w przypadku jej przejściowego niedoboru. Kolejnym spotykanym błędem jest zaprzestanie suplementacji witaminy B₁₂ u pacjenta z rozpoznaną niedokrwistością Addisona-Biermera, wynikające z przekonania, że skoro wyniki badań morfologii krwi przez lata są prawidłowe i nie ma objawów niedoboru witaminy B₁₂, to dalsze leczenie jest niepotrzebne. Powoduje to nawrót niedokrwistości w różnym czasie – w okresie od kilku miesięcy do kilku lat – co gorsza jednak, prowadzić może do nieodwracalnego uszkodzenia układu nerwowego i trwałych zmian w przewodzie pokarmowym.

Należy podkreślić za autorami artykułu, że wczesne rozpoznanie niedoboru witaminy B₁₂ i włączenie leczenia prowadzi do ustąpienia niedokrwistości oraz zapobiega rozwojowi zmian neurologicznych. Podstawą rozpoznania niedokrwistości Addisona-Biermera jest wykazanie megaloblastycznego charakteru niedokrwistości (makrocytoza w krwi obwodowej i obecność erytropoezy megaloblastycznej w szpiku kostnym), obniżonego stężenia kobalaminy we krwi oraz obecności autoprzeciwciał przeciw czynnikowi wewnętrznemu (IF). Patogenezę, diagnostykę oraz leczenie niedokrwistości (w tym również megaloblastycznej) szczegółowo omówiono w najnowszym tomie „Wielkiej Interny – Hematologia”.¹

Piśmiennictwo:

1. Sulek K. Układ czerwonokrwinkowy. W: Wielka Interna. Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk. Tom: Hematologia, red. A. Dmoszyńska, wyd. MEDICAL TRIBUNE POLSKA, Warszawa 2011.

Piśmiennictwo ze str. 113:

1. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009;151:631-638.
2. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148:284-294.
3. Weenig RH, Gibson LE, el-Azhary R. The role of the hospital dermatologist in the diagnosis and treatment of calciphylaxis and nephrogenic systemic fibrosis. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:163-167.
4. Leung N, Shaikh A, Cosio FG, et al. The outcome of patients with nephrogenic systemic fibrosis after successful kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(3):558-562.
5. Schondorf R, Benoit J, Wein T, et al. Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *J Auton Nerv Syst* 1999;75:192-201.
6. Low PA, Sandroni P, Joyner M, et al. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:352-358.
7. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008;52:818-827.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
9. Thomas CM, Thomas J, Smeeton F, et al. Heparin-induced hyperkalemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:e7-e8.
10. Gheno G, Cinetto L, Savarino C, et al. Variations of serum potassium level and risk of hyperkalemia in inpatients receiving low-molecular-weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:373-377.
11. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, et al. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:733-735.
12. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-2783.
13. Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73:940-946.