***122. ANÉMIE MEGALOBLASTOVÉ, PERNICIÓZNÍ ANÉMIE***

anémie z **nedostatku vit. B12** nebo **kyseliny listové**

**vit B12**  a **k. listová** se uplatňují v přenosu metylové skupiny, jež je nutná pro tvorbu thyminové baze DNA

*příčiny vzniku megaloblastických anémií*

 **nedostatečný přívod vit. B12 nebo kys. listové**

 **porucha vstřebávání**

 nedostatek vnitřního faktoru, protilátky proti vnitřnímu faktoru

 omezení resorpční plochy (celiakie, ulcerózní kolitida, píštěle, divertikulózy, resekce střeva)

 paraziti

 podávání inhibitorů resorpce (phenytoin, neomycin, kolchicin, pyrimidin, k. paraaminosalicylová

 selektivní malabsorpce vit. B12 s proteinurií

 **poruchy transportu vit. B12** 🡪 nedostatek transkobalaminu II

 **zvýšená spotřeba**

 těhotenství, růst

 anémie s hyperplazií erytropoézy

 **zvýšené ztráty**

 jaterní choroby

 dialýza

 **podávání:**

 inhibitoru dihydrofolátreduktázy (**methotrexát**)

 antagonistů pyrimidinu (**cytarabin**, **fluorouracil**)

 purinů (**merkaptopurin**, **azathioprin**)

**perniciózní anémie** (zhoubná chudokrevnost, m. Addison-Biermer)=nejčastěji se vyskytující megaloblastická anémie

*etiologie*

perniciózní anémie:

 genetické vlivy – autoimunitní onemocnění: protilátky proti parietálním buňkám žaludeční sliznice 🡪 protilátky vedou k atrofii sliznice, achlorhydrii a snížené produkci vnitřního faktoru

 vnitřní faktor – glykopeptid nutný ke vstřebání vit. B12 v ileu

 dva typy protilátek:

 brání vazbě vit. B12 na vnitřní faktor

 inhibují vazbu komplexu vit. B12 + vnitřní faktor na receptory ve sliznici ilea

megalblastické anémie:

 po totální nebo částečné resekci žaludku

 u cca 30% nemocných s celiakií (kombinace nedostatku vit. B12 a kys. listové)

 k malabsorpci vit. B12 může dojít po resekci terminálního ilea

 resorpci vit. B12 mohou inhibovat některé léky: antituberkulotika

 cytostatika – megaloblastická anémie při poruše syntézy DNA

*patogeneze*

 vit. B12 tvoří prostetickou skupinu enzymu homocysteinmethyltransferázy – demethyluje tetrahydrofolát a přenáší methylovou skupinu z homocysteinu na Met

 kys. listová – zdroj tetrahydrofolátu

 nedostatek obou vit → porucha syntézy thyminových bází a tvorby DNA 🡪 prodlužuje se S fáze buněčného cyklu, někdy ani není dokončena

 syntéza RNA a tvorba bílkovin (včetně Hb) není porušena

 výsledkem = velký objem buňky, ve které je přítomen Hb v normální koncentraci a ve větším množství, buněčné jádro je méně zralé s malou kondenzací chromatinu → vzniká tzv. **megaloblast**

 vznikající defektní krvinky mají současně zkrácenou dobu přežití – část se rozpadá ještě v kostní dřeni

 na anémii se kromě poruchy proliferace významně podílí i **inefektivní erytropoéza**

 porucha syntézy DNA bývá současně vyjádřena i v bílé a destičkové řadě → makrocytóza a hypersegmentace jader

 vit. B12 se uplatňuje také při demethylaci L-methylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA – toxickým působením methylmalonyl-CoA na myelin se vysvětlují neurologické příznaky při nedostatku vit. B12

*klinický obraz*

 velké zásoby obou vit. → anémie vzniká pomalu

 nemocní jsou adaptováni i na značně nízké hodnoty Hb (často hkt pod 20%)

 obecné anemické příznaky: únava, slabost, spavost, palpitace, dušnost, hučení v uších

 specifické příznaky: pálení jazyka, neurologická symptomatologie

 neurologická symptomatologie: parestezie v prstech končetin, poruchy hlubokého čití, vzácně až paraparéza DKK a areflexie a ataxií)

 somatický nález: bledost kůže a sliznic se žlutým (voskovým) nádechem, malinově červený jazyk s vyhlazenou špičkou a okraji

 u těžší anémie hepatosplenomegalie

*laboratorní vyšetření*

 *krevní obraz*

 hluboká anémie s nápadnou makrocytózou

 MCV > 100 fl (často i nad 130 fl), MHC často nad 40 pg

 nátěry periferní krve: makroovalocytóza s průměrem erytrocytů 10 – 12 μm

 u pokročilých forem i megalocyty

 snížený počet retikulocytů

 leukopenie s mírným posunem doleva v diferenciálním rozpočtu, makrocytózou a hypersegmentací jader neutrofilů

 snížený počet trombocytů

*kostní dřeň*

hyperplastická

zmnožení megaloblastické erytropoézy s posunem k méně zralým formám

granulocytární řada: obrovské metamyelocyty a tyčky

megakaryocyty bývají hypersegmentované

*biochemické vyšetření*

 snížená koncentrace vit. B12 nebo folátů v séru

 ověření deficitu vit. B12: měření stupně resorpce vit. značeného radioizotopem celotělovým měřením se současnou detekcí množství aktivity vyloučené močí (modifikovaný Schillingův test)

 koncentrace železa v séru normální nebo zvýšená

 koncentrace ferritinu v séru normální nebo zvýšená

 u těžší anémie zvýšená koncentrace přímého i nepřímého bilirubinu v séru

 u perniciózní anémie protilátky proti parietálním buňkám a vnitřnímu faktoru

 gastroskopie – atrofická gastritida s histaminorezistentní achlorhydrií

*diferenciální diagnóza*

 odlišit perniciózní anémii s atrofickou gastritidou od jiných příčin megaloblastické anémie

 **myelodysplastický sy** (MDS) – megaloblastická dřeň je výrazem poruchy tvorby DNA způsobené patologickým klonem

 terapeutický test s podáním vit. B12 – u nemocných s MDS dojde jen k částečné nebo přechodné úpravě snížené koncentrace vit. po jeho podání

 odlišit jiné **makrocytární anémie** – u jaterních chorob, při hypothyreóze, alkoholismu – makrocytóza je důsledkem poruchy metabolismu lipidů a bílkovin erytrocytární membrány, není megaloblastická přestavba kostní dřeně

*terapie*

 substituce vit. B12

 zpočátku 300 μg vit. B12 i.m. denně

 odpověď na léčbu se objeví po 5 – 7 dnech vzestupem počtu retikulocytů na 10 – 30% (tzv. retikulocytární krize)

 spolu se vzestupem Hb může dojít k poklesu zásob železa

 po úpravě anémie udržovací dávka 300 μg vit. B12 jednou měsíčně

 při nedostatku kys. listové jí podáváme dlouhodobě v dávce 10 – 20 mg denně