

©Borgis

*Katarzyna Albrecht¹, Alicja Siwicka¹, Michał Matysiak¹, Łukasz Dembiński²

Genetycznie uwarunkowana postać niedokrwistości Addisona-Biermera – opis przypadku dwuletniej dziewczynki

A 2 year-old girl with hereditary pernicious anemia – case study

¹Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Matysiak

²Klinika Pediatrii Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: dr hab. med. Piotr Albrecht

Słowa kluczowe

niedokrwistość megaloblastyczna,
niedobór witaminy B₁₂, niedokrwistość
Addisona-Biermera

Keywords

megaloblastic anemia, vitamin B₁₂
deficiency, pernicious anemia

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Katarzyna Albrecht
Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii
WUM
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel. +48 (22) 317-96-21
albrechtka@gmail.com

Streszczenie

Niedokrwistości megaloblastyczne spowodowane są zaburzeniami syntezy DNA w komórkach układu czerwonokrwinkowego prowadzącymi do powstawania prekursorów krwinek czerwonych i ich dojrzałych postaci. Choć u dzieci niedokrwistość megaloblastyczna występuje rzadko i wynika najczęściej z niedoboru kwasu foliowego, to nie można zapomnieć o roli niedoboru witaminy B₁₂ w jej powstawaniu. Spośród przyczyn niedoboru witaminy B₁₂ najczęstszą jest jej niedostateczna podaż w diecie (np. dieta wegańska), natomiast rzadszą przyczyną, zwłaszcza w populacji dziecięcej, jest niedobór lub niewystarczające wydzielanie czynnika wewnętrznego, czyli dziecięca postać choroby Addisona-Biermera.

W artykule przedstawiono przypadek dwuletniej dziewczynki skierowanej do Kliniki z uwagi na przypadkowo wykryte zmiany w morfologii krwi: niedokrwistość megaloblastyczną z wyraźną limfocytzą (85%) przy prawidłowej liczbie leukocytów. W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę limfadenopatia i hepatomegalia. Celem wykluczenia choroby rozrostowej oraz aplazji szpiku wykonano biopsję szpiku – wykluczono anemię aplastyczną oraz chorobę nowotworową układu krwiotwórczego. Obraz szpiku sugerował niedokrwistość megaloblastyczną. Oznaczono stężenie kwasu foliowego (36,5 nmol/L; n. 4,8-32) oraz wit. B₁₂ (61 pmol/L; n. 138-562). Wykluczono dietetyczne przyczyny niedoboru witaminy B₁₂ oraz celiakię. Zastosowano transfuzję KKCz oraz witaminę B₁₂ w iniekcjach domięśniowych z dobrym efektem klinicznym i morfologicznym. Nawrót zmian w morfologii i spadek stężenia witaminy B₁₂ po odstawieniu terapii skłonił nas do rozszerzenia diagnostyki, przebiegu której wykluczono obecność przeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym. Na podstawie badania genetycznego rozpoznano dziecięcą postać niedokrwistości Addisona-Biermera – mutacja w genie czynnika wewnętrznego Castle'a p.Ile410Serfs*2. Chcąc utrzymać prawidłowe stężenie witaminy B₁₂ bez stałych iniekcji, rozpoczęto doustną suplementację witaminy B₁₂ z czynnikiem Castle'a i kwasem foliowym. W ponad 7-miesięcznej obserwacji nie obserwowano spadków stężenia witaminy B₁₂.

Summary

Megaloblastic anemia are caused by disorders of DNA synthesis in erythroid cells. Although megaloblastic anemia in children is rare and often cause by folic acid deficiency, we cannot forget about the role of vitamin B₁₂. Among the causes of vitamin B₁₂ deficiency the most common is the insufficient supply in the diet (e.g. a vegan diet). Less frequent cause, especially in the pediatric population, is a shortage or inadequate secretion of intrinsic factor, which cause the pernicious anemia.

The article presents a case of 2-year-old girl admitted to the Hematology/Oncology Department due to accidentally detected megaloblastic anemia and lymphocytosis (85%) with normal number of leukocytes. Physical examination revealed lymphadenopathy and hepatomegaly. A proliferative disease and bone marrow aplasia were excluded by the bone marrow biopsy. The image of marrow suggested megaloblastic anemia. The laboratory test showed normal concentration of folate (36.5 nmol/L; n. 4.8-32), B₁₂ vitamin B₁₂ deficiency (61 pmol/L; n. 138-562). We excluded dietary causes of vitamin B₁₂ deficiency and celiac disease. The girl received a blood transfusion and vitamin B₁₂ intramuscular injection with a good clinical effect. Recurrence of changes in morphology and a decrease in vitamin B₁₂ levels after discontinuation of therapy entitled extension of diagnostics.

The presence of antibodies against parietal cells was excluded. Genetic tests revealed mutation in the intrinsic factor gene – p.Ile410Serfs*2. In order to maintain the proper concentration of vitamin B₁₂, without constant injection, an oral supplementation of vitamin B₁₂ with intrinsic factor and folic acid was started. 7-month follow-up showed no decline in concentrations of vitamin B₁₂.

WSTĘP

Niedokrwistości megaloblastyczne to grupa chorób, która przez ponad 100 lat (1849-1955) była przedmiotem intensywnych obserwacji i badań, zakończonych wyjaśnieniem większości problemów patogenetycznych, diagnostycznych i leczniczych. U podstaw tych niedokrwistości leżą niedobory witaminy (wit.) B₁₂ i/lub kwasu foliowego, pociągające za sobą również niehematologiczne skutki kliniczne (1).

Niedokrwistość megaloblastyczna to niedokrwistość spowodowana zaburzeniami syntezy DNA w komórkach układu czerwokrwińkowego, prowadzącymi do powstawania dużych prekursorów krwinek czerwonych (megaloblastów) i ich dojrzałych postaci (megalocytów i makrocytów).

U niemowląt i małych dzieci niedokrwistości megaloblastyczne spowodowane są głównie niedoborem kwasu foliowego, a czynnikami wywołującymi taki stan mogą być:

- zwiększone zapotrzebowanie na kwas foliowy (wcześnieactwo, szybki przyrost masy ciała, ciąża, zakażenia, wzmożona hemoliza krwinek czerwonych),
- niedostateczna podaż w pokarmach (karmienie wyłącznie mlekiem, stosowanie mleka koziego, ciężkie niedożywienie),
- zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego (celiakia, mukowiscydoza),
- zwiększona utrata kwasu foliowego (upośledzenie reabsorpcji cewkowej w okresie noworodkowym, uszkodzenie wątroby),
- wrodzone zaburzenia metabolizmu kwasu foliowego,
- inne (przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych, obecność pasożytów w przewodzie pokarmowym).

Choroba ta ma charakter przemijający i doskonale poddaje się leczeniu kwasem foliowym, nie dając nawrotów po wyleczeniu (2).

Rzadszą przyczyną niedokrwistości megaloblastycznej jest niedokrwistość z niedoboru wit. B₁₂. Stanowi ona kilka procent niedokrwistości ogółem i występuje z częstością 9-17 przypadków na 100 tys. rocznie. Częściej występuje u osób starszych po 60. r.ż., ale wystąpić może, o czym należy pamiętać, także u dzieci. Niedobór wit. B₁₂ nie zawsze prowadzi do jawnej niedokrwistości, dlatego spotyka się go częściej niż niedokrwistość.

Witamina B₁₂ jest syntetyzowana przez bakterie w przewodzie pokarmowym, ale w miejscu, gdzie nie może się już wchłaniać. Jedynym jej źródłem jest gotowa kobalamina dostarczana wraz ze spożywanym mięsem lub jego przetworami albo nabiałem. Dienne

zapotrzebowanie na wit. B₁₂ szacuje się w zależności od wieku na 1-5 µg. Dobowa utrata głównie z żółcią wynosi ok 1 µg (1, 2).

W przyswajaniu i transporcie kobalaminy odgrywają rolę trzy białka:

- transkobalamina I (TC I),
- czynnik wewnętrzny Castle'a (ang. *intrinsic factor* – IF),
- transkobalamina II (TC II).

Synteza transkobalaminy I odbywa się w gruczołach zewnątrzwydzielniczych (w tym w śliniankach) i prekursorach komórek mieloidalnych. Zawarta w ślinie TC I łączy się z wit. B₁₂, tworząc kompleks oporny na działanie kwasu solnego.

Czynnik wewnętrzny Castle'a jest wytwarzany w komórkach okładzinowych żołądka.

W dwunastnicy po zneutralizowaniu pH proteazy trzustkowe degradują TC I i uwalnia się wolna kobalamina, z którą czynnik wewnętrzny tworzy kompleks, który następnie łączy się z receptorem nabłonkowym – kubiliną i w dystalnej części jelita cienkiego – *ileum terminale* – ulega endocytozie. Witamina B₁₂, podawana w bardzo dużych dawkach, może się wchłaniać bez udziału tego mechanizmu w jamie ustnej i w jelicie.

Transkobalamina II (osoczowy transporter kobalaminy, syntetyzowany w komórkach nabłonka jelit i śródbłonka) łączy się z uwalnianą w okolicy błony podstawnej enterocytów kobalamina, tworząc kompleks holotranskobalaminę II i dyfunduje do krwi. Część tego kompleksu jest wychwytywana przez komórki wątroby, gdzie jest magazynowana. We krwi ok. 25% kobalaminy występuje w formie związanej z TC II, a ok 75% z transkobalamina I. Jedynie forma związana z TC II jest dostępna biologicznie i może być wykorzystana przez komórki docelowe (1-3).

Zapotrzebowanie dzienne na wit. B₁₂ u dzieci wynosi odpowiednio: 0.-6. m.ż. – 0,4 µg, 7.-12. m.ż. – 0,5 µg, 1.-3. r.ż. – 0,9 µg, 4.-8. r.ż. – 1,2 µg, 9.-13. r.ż. – 1,8 µg, > 14. r.ż. – 2,4 µg.

Magazyny wit. B₁₂ u dzieci i młodych dorosłych wystarczają na 3-5 lat. Dzieci urodzone przez matki z niedoborem wit. B₁₂ i karmione wyłącznie mlekiem matki mogą być narażone na niedobór wit. B₁₂ znacznie wcześniej, a pierwsze objawy tego niedoboru mogą wystąpić w pierwszych 6-18 miesiącach życia.

Przyczynami niedoboru wit. B₁₂ mogą być:

1. Niedobór wit. B₁₂ w diecie i zaburzenia trawienia:
 - dieta wegańska,
 - karmienie dzieci mlekiem matek z niedoborem wit. B₁₂ lub będących na diecie wegańskiej,
 - alkoholizm,
 - zaburzenia wydzielania soków trzustkowych.

2. Niedobór i niewystarczające wydzielanie czynnika wewnętrznego IF:

- postać dziecięca choroby Addisona-Biermera (wrodzony, izolowany brak IF, dziedziczenie autosomalne recesywne (AR), 11q12.1, MIM 261000, prawidłowa czynność wydzielnicza żołądka, brak przeciwciał przeciw IF i komórkom okładzinowym żołądka – rozpoznanie około 1. r.ż.),
- postać młodzieńcza choroby Addisona-Biermera (izolowany brak IF, zanik błony śluzowej żołądka, achlorhydria, obecne przeciwciała przeciw IF i komórkom okładzinowym żołądka, często towarzyszące zaburzenia endokrynologiczne),
- wycięcie żołądka (brak czynnika wewnętrznego).

3. Zaburzenia wiązania wit. B₁₂ z czynnikiem wewnętrznym:

- niewydolność trzustki (brak proteaz uniemożliwia degradację TC I i uwolnienie kobalaminy),
- zespół Zollingera-Ellisona (zaburzenia degradacji TC I wynikające z niskiego pH w jelicie, co uniemożliwia aktywację trypsynogenu).

4. Zaburzenia wchłaniania i nieprawidłowości flory jelitowej:

- choroby zapalne jelita cienkiego,
- stan po NEC i stan po resekcji jelita cienkiego,
- przerost bakteryjny w jelitach (zużywanie kompetycyjne kobalaminy),
- rzadko celiakia, uszkodzenia popromienne, mastocytoza, tropikalna postać sprue,
- zespół Imerslund-Gräsbecka (autosomalne recesywne zaburzenie genetyczne charakteryzujące się złym wchłanianiem wit. B₁₂ i białkomoczem. Mutacje powodujące chorobę znajdują się w dwóch genach kodujących białka nabłonkowe: kubilinę i amnionless. Kubilina rozpoznaje kompleks czynnik wewnętrzny-kobalamina).

5. Polekowe zaburzenia wchłaniania (po długotrwałej ekspozycji):

- kwas paraaminosalicylowy, kolchicina, neomycyna, metformina, biguanidy, cholestyramina, preparaty potasu o powolnym uwalnianiu.

6. Wrodzone nieprawidłowości transportu witaminy lub metabolizmu wewnątrzkomórkowego:

- niedobór transkobalaminy II (wczesny, w 3.-5. tygodniu życia rozwój niedokrwistości megaloblastycznej z neutropenią, małopłytkowością, wymiotami, biegunką, zaburzeniem połykania, owrzodzeniami w jamie ustnej i skłonnością do zakażeń) – schorzenie niezmiernie rzadko występujące,
- niedobór transkobalaminy I (nie występuje w Polsce),
- hiperhomocysteinemia.

Objawami klinicznymi niedoboru wit. B₁₂ są:

- objawy ogólne (osłabienie, duszność, zmęczenie, poirytowanie),

- bladeść powłok skórnych, żółtaczką,
- objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, utrata apetytu, spadek masy ciała, zaparcie, biegunki, pieczenie języka) – mogą być spowodowane zmianami w komórkach nabłonka śluzówki jamy ustnej, żołądka i jelit,
- objawy neurologiczne, które mogą wystąpić bez zaburzeń hematologicznych, takie jak: defekty poznawcze, zaburzenia świadomości, drażliwość, zaburzenia propriocepcji, zaburzenia czucia skór nego, spastyczność, osłabienie siły mięśniowej, hiporeflexja.

Badania pomocnicze wskazujące na niedobór wit. B₁₂:

1. Morfologia krwi z rozmazem:

- podwyższenie MCV i MCH, niedokrwistość, obniżenie liczby erytrocytów,
- obniżenie liczby retikulocytów,
- małopłytkowość i neutropenia,
- anizocytoza i obecność owalnych makrocytów, hipersegmentacja jąder granulocytów (dostrzegalna jeszcze przed obniżeniem stężenia Hgb i stężenia wit. B₁₂).

2. Badania biochemiczne:

- podwyższenie LDH, co wynika z nieefektywnej erythropoezy,
- stężenie żelaza i kwasu foliowego w normie lub podwyższone,
- podwyższenie stężenia bilirubiny,
- obniżenie stężenia wit. B₁₂,
- podwyższenie stężenia homocysteiny i kwasu metylomalonowego.

3. Biopsja szpiku – szpik bogatokomórkowy ze względnie zwiększoną liczbą form młodych w układzie erytroidalnym, co wynika z rozpadu starszych form komórkowych. W rozwoju erytoblastów stwierdza się asynchronię w dojrzewaniu jądra i cytoplazmy z zahamowaniem dojrzewania oraz luźną „koronkową” strukturą chromatyny. Proces dojrzewania cytoplazmy i hemoglobinizacji przebiega prawidłowo. Występowanie olbrzymich metamielocytów o nieprawidłowym kształcie oraz megakariocytów z hipersegmentacyjnym jądrem i luźną chromatyną (1-4).

LECZENIE

Jak już wspomniano, niedobory wit. B₁₂ u dzieci występują rzadko. Główne przyczyny prowadzące do niedoboru to upośledzenie wchłaniania, niedobory pokarmowe oraz zaburzenia transportu. Dzieci z rodzin wegetariańskich powinny mieć prawidłowo zbilansowaną dietę i zazwyczaj wymagają suplementacji wit. B₁₂. Dzieci z wrodzonymi zaburzeniami prowadzącymi do niedoboru wit. B₁₂ muszą być leczone przez całe życie, w związku z tym należy wybrać leczenie, które zapewni prawidłowy rozwój i osiągnięcie prawidłowych wartości morfologii, ale w taki sposób, by nie dezorganizowało to życia codziennego dziecka i jego opiekunów. W leczeniu niedokrwistości z niedoboru wit. B₁₂ stosuje się preparaty parenteralne, choć ostat-

nie, niestety niezbyt liczne badania dowodzą podobnej skuteczności leczenia przy zastosowaniu preparatów doustnych, w bardzo dużych dawkach. Skuteczność taką obserwuje się zarówno w niedoborach wit. B₁₂, jak i w niedokrwistości Addisona-Biermera (5, 6). W przypadku tej ostatniej niekiedy jednak leczenie doustne nie przynosi pożądanych efektów.

Dawkowanie lecznicze witaminy B₁₂ przedstawia się następująco: 0,2 µg/kg m.c. domięśniowo lub podskórną przez 2 dni; następnie 1000 µg/dobę przez 2-7 dni, następnie 100 µg/tydzień przez miesiąc, następnie 100 µg/miesiąc jako leczenie podtrzymujące.

LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI ADDISONA-BIERMERA

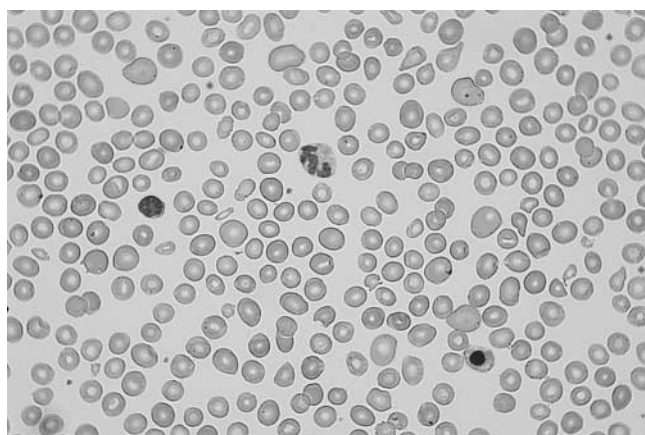
Leczenie musi trwać całe życie, a dawkowanie jest następujące: 250 µg 2 x w tygodniu domięśniowo lub podskórną przez 2-4 tygodnie, a następnie stosuje się tą samą drogą leczenie podtrzymujące: 100-250 µg raz w miesiącu (7).

Biorąc pod uwagę rzadkość choroby Addisona-Biermera u dzieci, przedstawiamy poniżej taki przypadek.

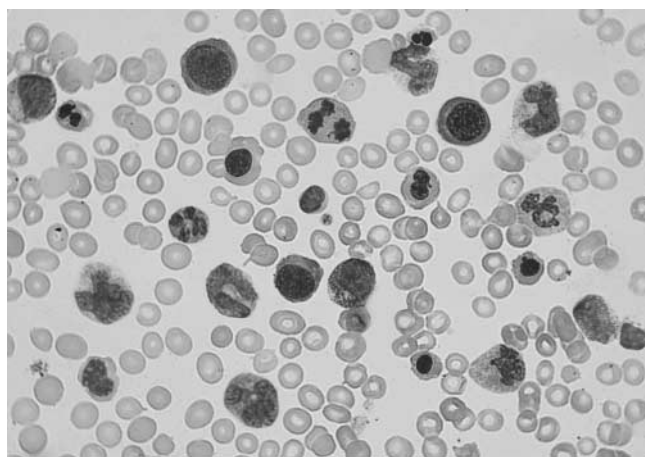
OPIS PRZYPADKU

Dwuletnią dziewczynkę skierowano do Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM z rejonowego Oddziału Pediatricznego z uwagi na stwierdzone nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej oraz przewagę limfocytów w rozmazie. Choroba rozpoczęła się tydzień przed hospitalizacją, kiedy to z powodu gorączki i zapalenia jamy ustnej rozpoczęto u niej leczenie klarytromycyną. Z uwagi na brak poprawy stanu ogólnego, dziewczynka została skierowana do Izby Przyjęć Szpitala Pediatricznego WUM. W wykonanej morfologii stwierdzono wówczas obniżenie stężenia Hb do 7,0 g/dl, liczby erytrocytów do 2,0 x 10⁶/µL, Płt 112 x 10³ µL oraz 6,7 x 10³ µL krwinek białych, z przewagą limfocytów – 85% potwierdzoną w rozmazie ręcznym. W oparciu o to badanie wysunięto podejrzenie choroby rozrostowej i skierowano dziewczynkę do Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM. Przy przyjęciu do Kliniki była ona w stanie ogólnym dość dobrym. W badaniu przedmiotowym zwracała uwagę: bledź powłok skórných, powiększenie węzłów chłonných szyjnych i podżuchwowych, obecność na śluzówkach jamy ustnej pojedynczych nadżerek, nieznaczne rozpułchnienie i przekrwienie dżiąseł oraz hepatomegalia (+ 3 cm). Osłuchowo, nad sercem, stwierdzono głośny szmer skurczowy 3/6 według skali Levine'a. W wykonanej ponownie w dniu przyjęcia morfologii stwierdzono: Hb 6,6 g/dl, Er 1,8 x 10⁶/µL, krwinki białe 6,6 x 10³ µL, w tym granulocyty 0,6 x 10³/µL, limfocyty 85%, Płt 107 x 10³/µL, zaś MCV 110 fL. W badaniach biochemicznych: CRP 1,5 mg %, D-dimery 957 µg/L, układ krzepnięcia w normie, LDH 2210 U/L, stężenie bilirubiny i badanie ogólne moczu bez zmian. W wykonanym rozmazie ręcznym krwi obwodowej nie obserwowano komórek blastycznych (ryc. 1). Z uwagi na brak obecności komórek blastycznych w rozma-

zie krwi obwodowej, wykonano biopsję szpiku, celem wykluczenia choroby rozrostowej oraz aplazji szpiku, a także z uwagi na makrocytozę oznaczono stężenie kwasu foliowego, które było prawidłowe (36,5 nmol/L; n. 4,8-32) oraz stężenie wit. B₁₂. Było ono znacznie obniżone (61 pmol/L; n. 138-562). Wynik biopsji szpiku wykluczył anemię aplastyczną oraz chorobę nowotworową układu krwiotwórczego. Szpik był bogatokomórkowy. Erytropoeza normo-megaloblastyczna. Obecne były formy megaloidalne i paraerytoblasty. Układ czerwonych krwinek odsetkowo prawidłowy stanowił 24% komórek. Układ granulocytny reprezentowany był przez formy na różnych etapach rozwoju, z zaznaczonym przesunięciem w lewo. Obserwowało się olbrzymie pałeczki i metamielocyty. Układ siateczkowo-śródbłonkowy bez zmian. Wniosek: obraz szpiku może odpowiadać niedokrwistości megaloblastycznej (ryc. 2).



Ryc. 1. Rozmaz krwi obwodowej – przedstawia anizocytozę i poikiocytozę. Obecne makrocyty, megalocyty, ciała Howella-Jolly'ego, granulocyty z hipersegmentacją jądra i erytoblast ortochromatyczny



Ryc. 2. Rozmaz szpiku – w szpiku kostnym obecne promegaloblasty i różne etapy rozwoju megaloblastów, widoczne ciała Howella-Jolly'ego oraz olbrzymie pałeczki i metamielocyty

Mając na względzie obraz szpiku, a także znacznie obniżone stężenie wit. B₁₂, rozpoznano u dziewczynki niedokrwistość megaloblastyczną z niedoboru wit. B₁₂. W wywiadzie nie stwierdzono u dziewczynki cech diety niedoborowej, a trzydniowy dzienniczek żywieniowy nie

wykazał odchylenie od przyjętych zaleceń (dieta prawidłowo zbilansowana). U matki dziewczynki w wykonanych badaniach morfologii krwi obwodowej oraz stężenia wit. B₁₂ nie stwierdzono zmian.

Pozostało zatem ustalenie przyczyny niedokrwistości megaloblastycznej z niedoboru wit. B₁₂ u naszej pacjentki. Podejrzewając celiakię jako potencjalną, aczkolwiek bardzo rzadką przyczynę niedoboru wit. B₁₂, wykonano u niej oznaczenie stężenia immunoglobulin oraz transglutaminazy tkankowej w klasach IgG i IgA. Uzyskano słabo dodatni wynik w kierunku transglutaminazy tkankowej w klasie IgA. Rzadkość występowania niedoboru witaminy B₁₂ w celiakii spowodowana jest tym, że największe nasilenie zmian zanikowych obserwuje się w tym schorzeniu w dwunastnicy, natomiast rzadko zmiany zanikowe dotyczą żołądka i *ileum terminale*, miejsc biorących udział w procesie wchłaniania wit. B₁₂. Zdecydowanie częstszą postacią niedokrwistości jest niedokrwistość z niedoboru żelaza lub kwasu foliowego. W celu pogłębienia diagnostyki gastroenterologicznej i wykluczenia celiakii dziecko skierowano do Klinik Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM.

Po rozpoznaniu niedokrwistości megaloblastycznej i wykluczeniu aplazji szpiku i choroby rozrostowej układu krwiotwórczego dziewczynka otrzymała 1 j. KKCz oraz rozpoczęła leczenie niedokrwistości za pomocą wit. B₁₂ w iniekcjach domięśniowych. Przez 2 kolejne dni otrzymała łącznie 20 µg wit. B₁₂. W 3. dniu hospitalizacji stan ogólny dziewczynki znacznie się poprawił. W 6. dobie dziewczynkę wypisano do domu z poprawiającymi się wartościami morfologii. W dniu wypisu w morfologii: WBC 5,4 x 10⁹/µL, Er 3,4 x 10⁹/µL, Hgb 10,5 g/dl, Płt 132 x 10⁹/µL, MCV 98 fL. Normalizacji uległo stężenie bilirubiny oraz aktywność LDH. Dziewczynka otrzymała jeszcze przez 4 kolejne tygodnie 100 µg wit. B₁₂/tydzień. Po dwumiesięcznym okresie leczenia domięśniowym preparatem wit. B₁₂, w wykonanych badaniach parametry morfologii uległy normalizacji, a MCV powróciło do normy (po 1 miesiącu leczenia Er 4,2 x 10⁹/µL, Hgb 11,7 g/dl, MCV 89,4 fL, Płt 585 x 10⁹/µL, krwinki białe 10 x 10⁹/µL, po 2 miesiącach Er 4,15 x 10⁹/µL, Hgb 11,4 g/dl, MCV 78,4 fL, Płt 354 x 10⁹/µL, krwinki białe 8 x 10⁹/µL).

Dwa miesiące po zakończeniu leczenia niedokrwistości megaloblastycznej przeprowadzono diagnostykę gastrologiczną celem wykluczenia bądź potwierdzenia celiakii. Wykonana wówczas morfologia była prawidłowa. W oddziale gastroenterologii wykonano gastroskopię z biopsją, a także test ureazowy w kierunku zakażenia *Helicobacter pylori*, którego wynik był ujemny. Badanie histopatologiczne pobranego w czasie biopsji wycinka, pomimo nieznacznego skrócenia kosmków w opuszcze, nie uprawniało do rozpoznania celiakii. Także wykonane oznaczenie IgAEMA dało wynik ujemny. Wykluczono więc celiakię jako przyczynę niedokrwistości megaloblastycznej. Dziewczynkę kontrolowano jeszcze gastrologicznie po trzech miesiącach. W czasie kontroli stężenie przeciwciał

w klasie IgA oraz IgG przeciwko transglutaminazie tkankowej było ujemne, a parametry morfologii prawidłowe. Po 6 miesiącach od początku choroby, podczas badań kontrolnych w wykonanej morfologii krwi obwodowej zwracało uwagę podwyższenie MCV do 94,9 fL, a w rozmazie krwi obwodowej obserwowano megalocyty oraz granulocyty z hipersegmentacją jąder. Oznaczono więc stężenie wit. B₁₂, które znów było niskie (< 61 pmol/L). Dziewczynce ponownie włączono do leczenia wit. B₁₂ domięśniowo. Biorąc po uwagę wywiad chorobowy oraz wyniki badań pomocniczych, w tym diagnostyki gastroenterologicznej, wysunięto podejrzenie dziecięcej postaci niedokrwistości Addisona-Biermera. Pobrano przeciwciała przeciwko czynnikowi wewnętrznemu oraz przeciwko komórkom okładzinowym, których wynik był ujemny. Pod wpływem leczenia domięśniowymi preparatami wit. B₁₂ doszło do stopniowej normalizacji stężenia hemoglobiny oraz MCV. Dzięki uprzejmości Profesora Jean-Louis Gueant z Uniwersytetu w Nancy wykonano badanie genetyczne, które potwierdziło rozpoznanie dziecięcej postaci niedokrwistości Addisona-Biermera (wykazanie obecności mutacji w genie czynnika wewnętrznego Castle'a p.Ile410Serfs*2). Przy prawidłowych wartościach morfologii oraz po uzyskaniu normalizacji stężeń wit. B₁₂ w surowicy krwi rozpoczęto próbę podawania wit. B₁₂ z czynnikiem Castle'a i kwasem foliowym doustnie (Nutri Advanced Intrinsic B₁₂ Folate™ – preparat sprawdzony z Wielkiej Brytanii na koszt rodziców). Leczenie to trwa już 7 miesięcy. Co 2 miesiące wykonywane są morfologia krwi obwodowej z rozmazem oraz oznaczenie stężenia wit. B₁₂, które na tym leczeniu utrzymuje się na średnim poziomie 500 pmol/L.

Leczenie niedokrwistości Addisona-Biermera trwa całe życie, a rokowanie przy prawidłowym jej leczeniu jest dobre. Z uwagi na dobrą tolerancję i skuteczność terapeutyczną leczenia doustnego u naszej pacjentki zamierzamy utrzymać to leczenie i objąć dziewczynkę dalszą okresową kontrolą hematologiczną.

OMÓWIENIE

Prezentując przypadek naszej pacjentki z niedokrwistością Addisona-Biermera, chcieliśmy zwrócić uwagę na trudności diagnostyczne przy jej rozpoznaniu. Stwierdzona przy przyjęciu niedokrwistość z limfocytotą i podwyższonym MCV wymagała wykonania rozmazu krwi obwodowej oraz biopsji szpiku celem wykluczenia choroby rozrostowej układu krwiotwórczego i aplazji szpiku. Po ich wykluczeniu, konieczne było oznaczenie stężeń wit. B₁₂ i kwasu foliowego – przyczyn niedokrwistości megaloblastycznej. Stwierdzenie znacznego niedoboru witaminy B₁₂ wymagało ustalenia jego przyczyny. Po wykluczeniu najczęstszych przyczyn niedoboru witaminy B₁₂, jakimi są: dieta niedoborowa, dieta wegetariańska oraz karmienie piersią przez matkę wegetariankę, na podstawie prześledzenia dzienniczka żywieniowego oraz oznaczenie stężenia wit. B₁₂ i morfologii u matki, wysnuto podejrzenie celiakii jako przyczyny zaburzeń wchłaniania. Przepro-

wadzone badania (oznaczenie poziomu immunoglobulin w klasach IgG i IgA oraz przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej, z późniejszą diagnostyką endoskopową i powtórными oznaczeniami przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej) pozwoliły na wykluczenie celiakii jako rzadkiej, ale potencjalnie możliwej przyczyny niedokrwistości megaloblastycznej. Po zaprzestaniu leczenia domięśniowego witaminą B₁₂ nastąpił nawrót obniżenia stężenia witaminy B₁₂ poniżej normy oraz wzrost MCV. To skłoniło nas do wysunięcia podejrzenia dziecięcej postaci choroby Addisona-Biermera. Oznaczone przeciwciała przeciwko komórkom okładzinowym oraz czynnikowi Castle'a

były ujemne, co jest charakterystyczne dla dziecięcej postaci tej choroby. Przypuszczenie nasze zostało potwierdzone badaniem genetycznym.

Ustalenie rozpoznania dziecięcej postaci choroby Addisona-Biermera u naszej pacjentki oraz dane z piśmiennictwa (5-7) pozwoliły, po ustabilizowaniu się wartości morfologii i stężenia wit. B₁₂ w surowicy krwi, na podjęcie próby zmiany stosowanego leczenia z parenteralnej podaży wit. B₁₂ na preparat doustny zawierający dodatkowo czynnik wewnętrzny Castle'a. Ponad siedmiomiesięczna obserwacja napawa optymizmem i wskazuje, że jest to metoda leczenia skuteczna, łatwa i akceptowalna zarówno przez pacjentkę, jak i jej rodziców.

PIŚMIENNICTWO

1. Dmoszyńska A (red.): Wielka Interna. Hematologia. Niedokrwistości megaloblastyczne. Medical Tribune, Warszawa 2011: 255-265.
2. Krauze A: Niedokrwistość. [W:] Matysiak M (red.): Hematologia w praktyce pediatrycznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; 108-111.
3. Rosenblatt DS, Whitehead VM: Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999; 36: 19-34.
4. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS: Vitamin B₁₂ deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10-17.
5. Lenee AL, Carlos RF: Treatment of vitamin B₁₂-deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1268-1272.
6. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP: Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92(4): 1191-1198.
7. Harper JL, Coppes MJ: Pediatric Megaloblastic Anemia. Medscape. Updated: Oct 14, 2015; <http://emedicine.medscape.com/article/959918> (data dostępu: 14.12.2015).

otrzymano/received: 06.10.2016
zaakceptowano/accepted: 27.10.2016