



MEGALOBLASTNE ANEMIJE

MARINA DRAGIČEVIĆ JOJKIĆ,
KLINIKA ZA HEMATOLOGIJU,

UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR VOJVODINE,
MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET U NOVOM SADU

Definicija

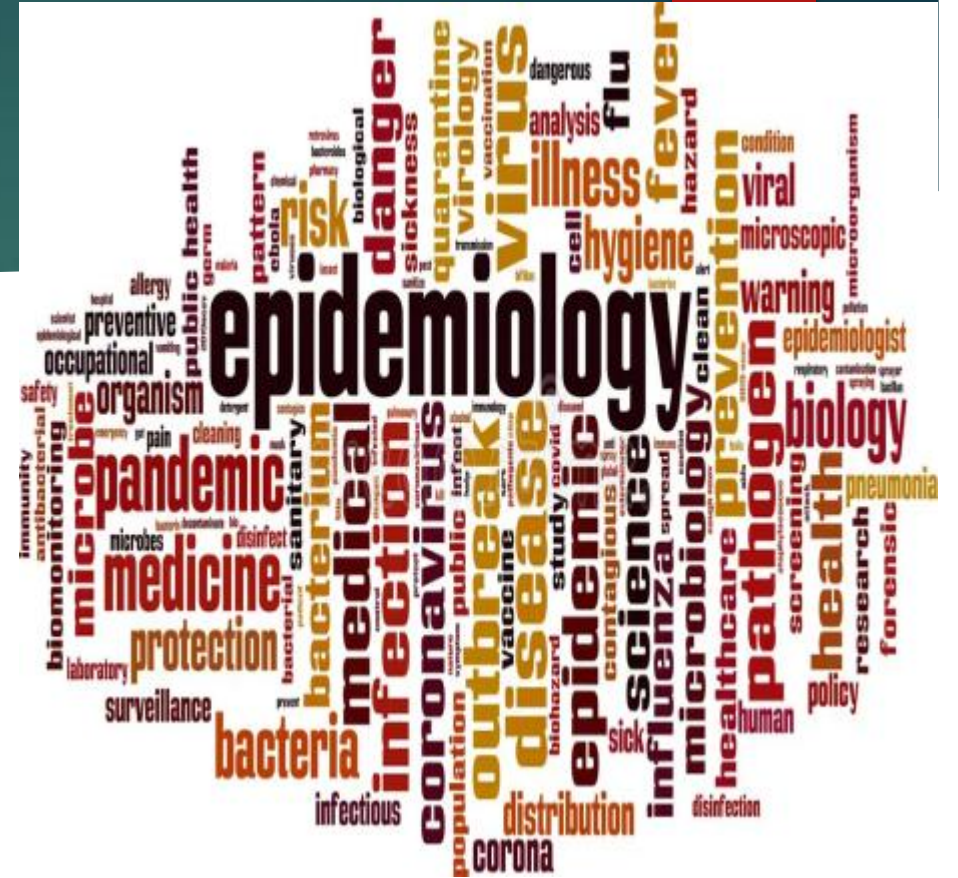
- Grupa makrocitnih anemija uzrokovane deficitom B₁₂ vitamina ili folne kiseline
- Megaloblasti - posledica asinhronog sazrevanja jedra i citoplazme usled oštećenja sinteze DNK
- Hiperplazija koštane srži, ali neefektivna hematopoeza!
- Zahvaćeni sistemi: hematopoezni, nervni i gastrointestinalni (ćelije koje se brzo dele!)



(c) Hematology.org

Epidemiologija

- Prevalencija nepoznata
- **Relativno čest uzrok makrocitnih anemija**
 - deficit folne kiseline
 - deficit vitamina B₁₂
 - lekovi
- Češće se dijagnostikuje u zemljama sa nižim socioekonomskim standardom



Izvori vitamina B₁₂ i folne kiseline



- Vitamin B₁₂: isključivo u namirnicama životinjskog porekla
 - * Malapsorpcija?
- Folna kiselina: lako se uništava kuvanjem

Deficit folne kiseline



Deficit folne kiseline

- a) *Malnutricija* (alkoholizam, starije osobe sa osiromašenom ishranom)
- b) *Povećane potrebe* za folatima (trudnoća, hemolizna anemija, bolesnici na hroničnom programu HD, maligne bolesti)
- c) Bolesti u kojima postoji *malapsortivni sindrom* (celijačna bolest, spru i urođene bolesti metabolizma folata)

* obogaćivanje prehrambenih proizvoda folnom kiselinom čime je učestalost deficita folne kiseline smanjena - FORTIFIKACIJA

Deficit B₁₂ vitamina

a) *Nedovoljan unos* – vegeterijanci, malnutricija

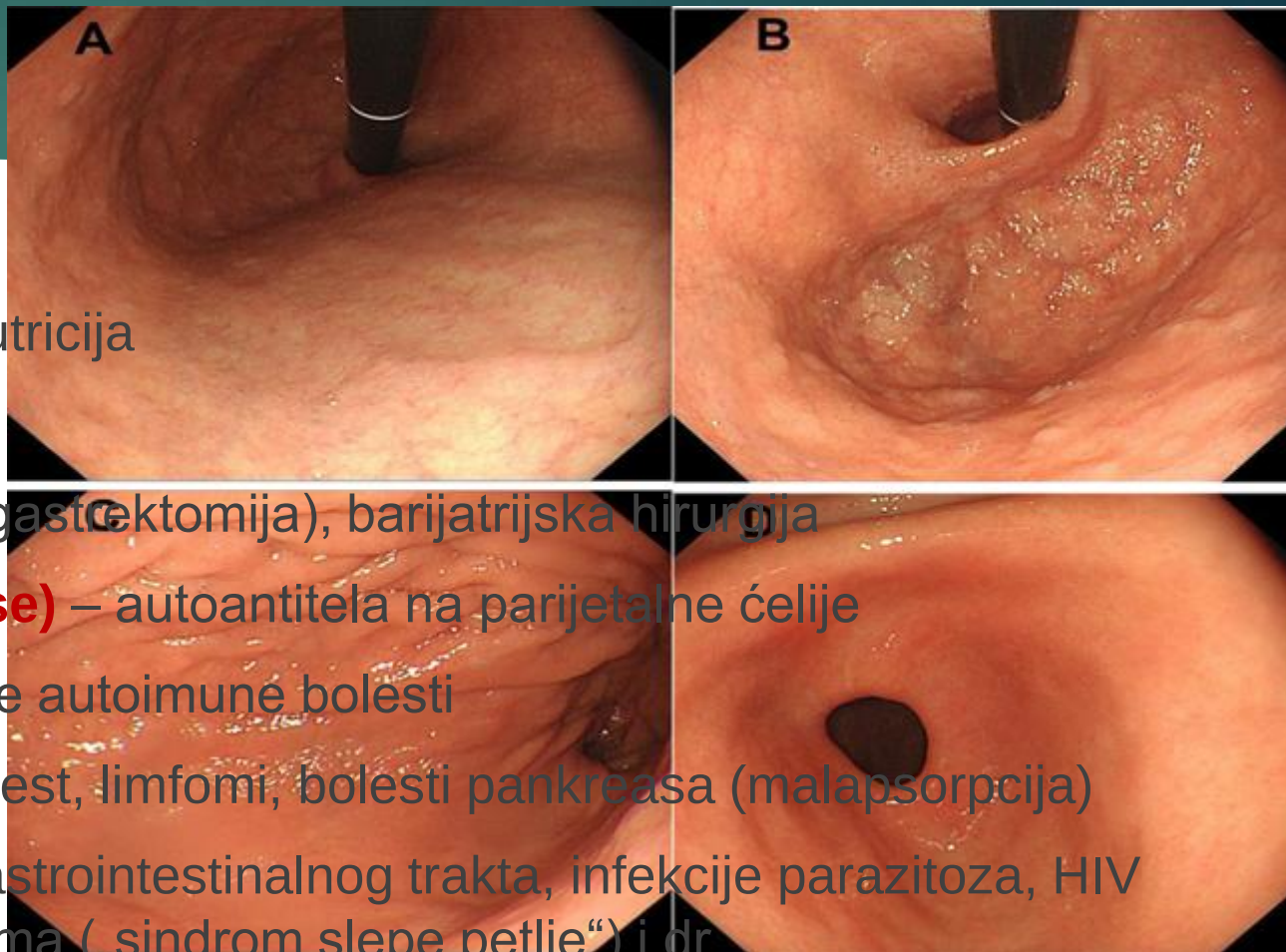
b) *Deficit unutrašnjeg faktora*

- Resekcija želuca (totalna ili parcijalna gastrektomija), barijatrijska hirurgija
- **Perniciozna anemija (Biermer disease)** – autoantitela na parijetalne ćelije

*veća učestalost CA želuca i druge autoimune bolesti

c) *Gastrointestinalne bolesti* - Kronova bolest, limfomi, bolesti pankreasa (malapsorpcija)

d) *Redi uzroci* - resekcije drugih delova gastrointestinalnog trakta, infekcije parazitoza, HIV infekcija, prekomerni rast bakterija u crevima („sindrom slepe petlje“) i dr.



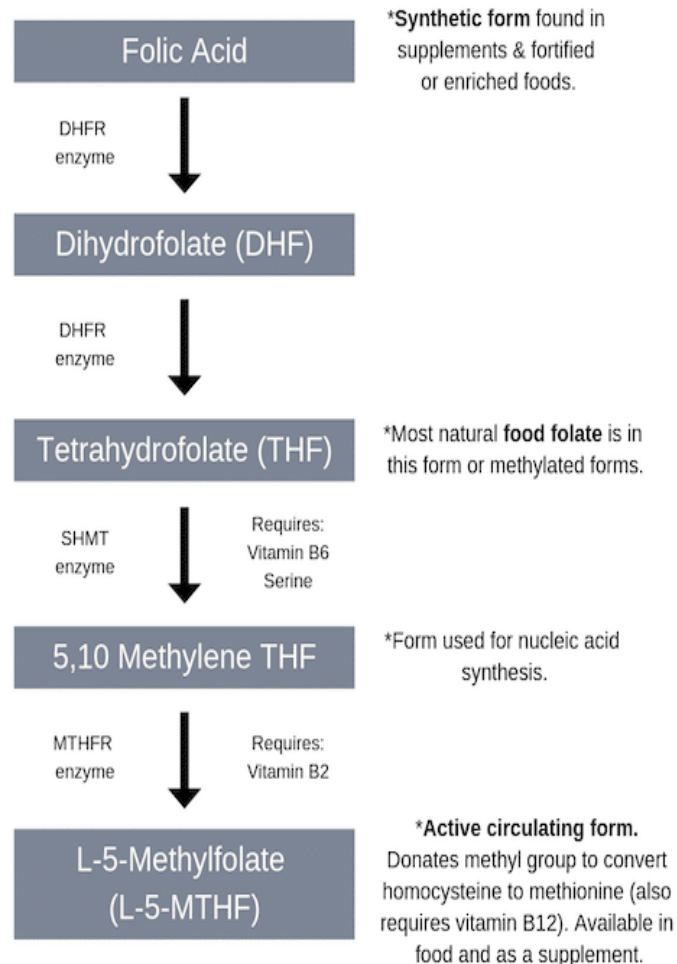
Lekovi



- antagonisti folne kiseline (metotreksat, pirimetamin, trimethoprim)
- antagonisti sinteze purina (azatioprin)
- antikonvulzivi (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin)
- inhibitori protonske pumpe - IPP
- kontraceptivi

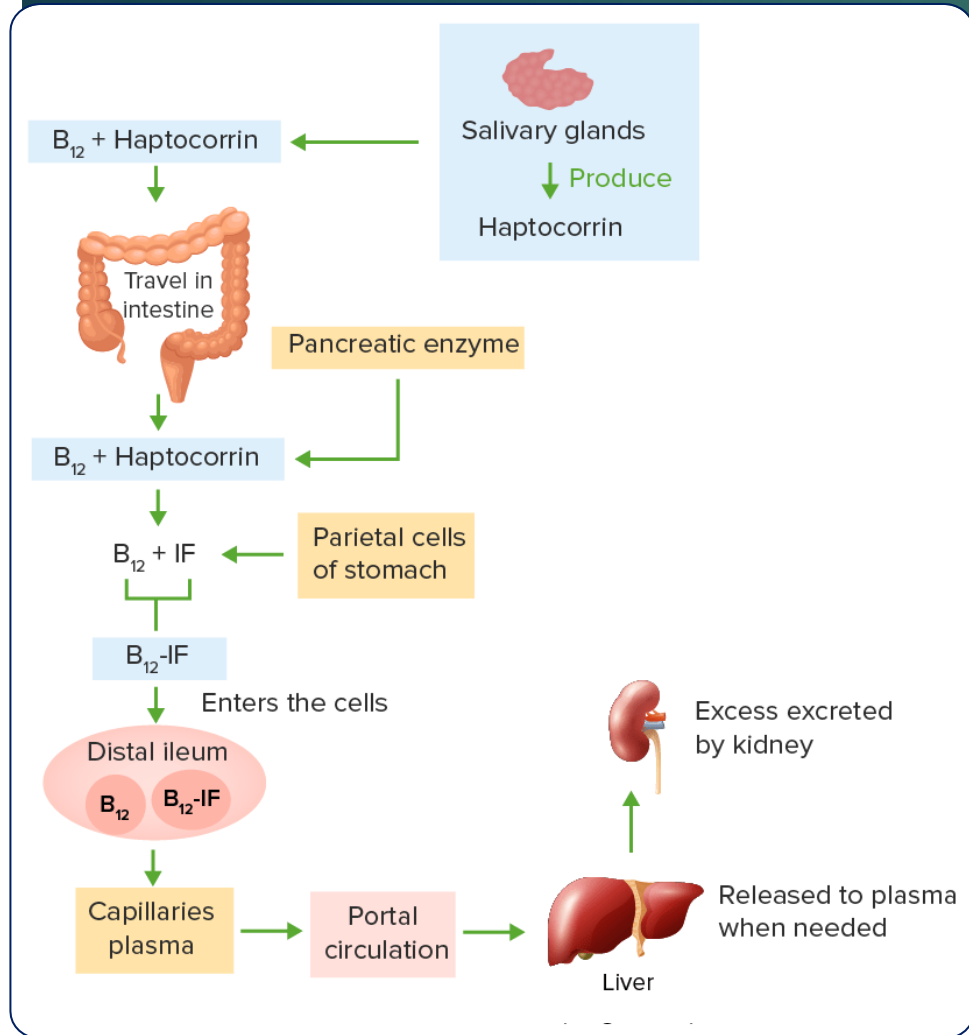
Metabolizam folne kiseline

Folate Metabolism



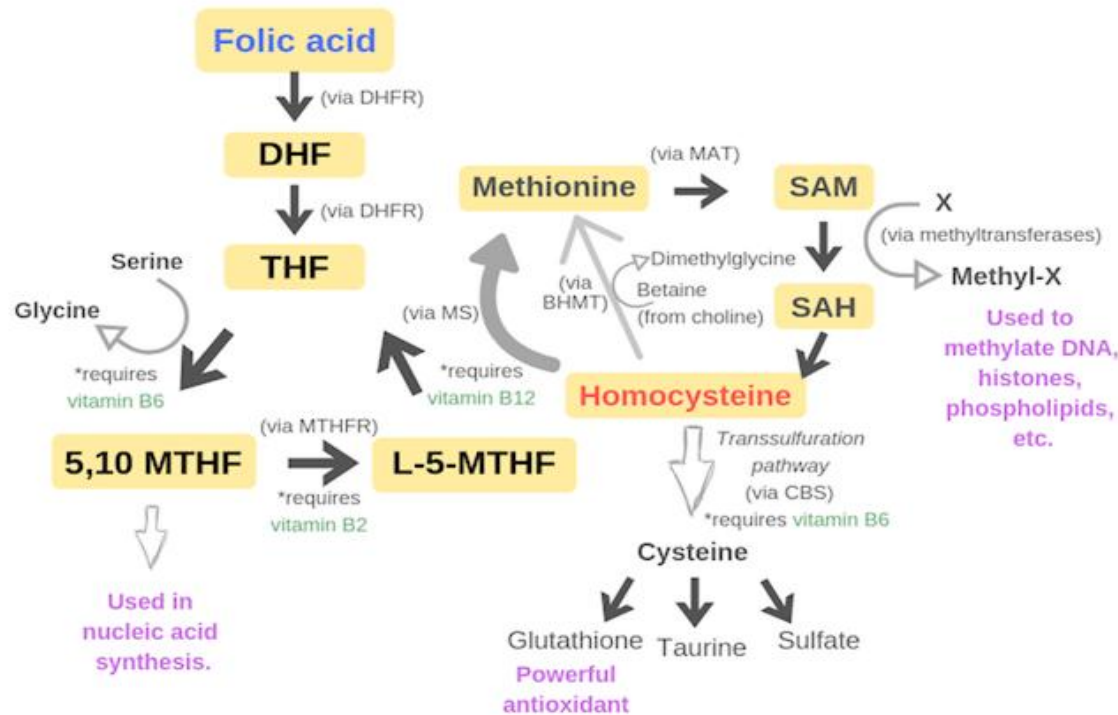
- Učestvuje u sintezi nukleinskih kiselina - **prenosi monokarbonske grupe (metil i formil grupe)**
- Aktivni oblik – tetrahidrofolat (THF) se stvara uz prisustvo kofaktora vitamina B₁₂
- Skladišti se u jetri
- Zalihe traju oko 3 meseca
- Preporučeni dnevni unos 400 mcg
- Preporučeni dnevni unos kod trudnica 600 mcg

Metabolizam B₁₂ vitamina



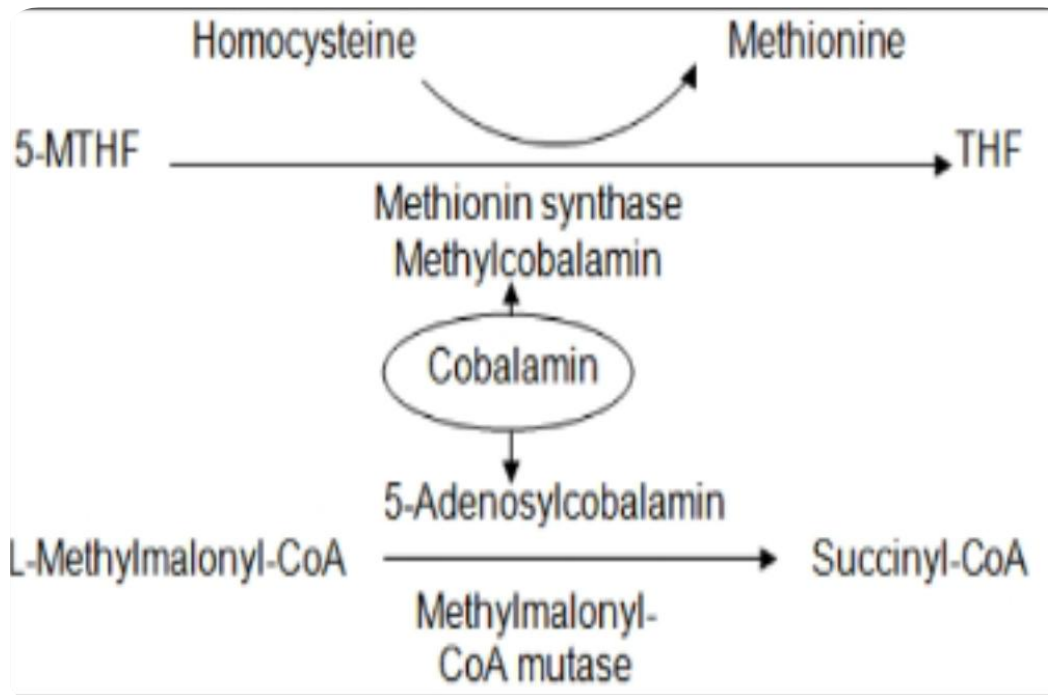
- Dva metabolički aktivna oblika:
 - **Metilkobalamin** je kofaktor enzima metionin sintetaze: N-metil THF → metabolički aktivni THF
 - **Adenozilkobalamin** je kofaktor enzima metilmalonil-CoA – sintetaze: metilmalonil-CoA → sukcinil-CoA
- Oko 2 mg vitamina B₁₂ se skladišti u jetri, oko 2 mg u drugim organima
- Zalihe oko 3 godine
- Dnevna potreba - 5 mcg

Deficit folne kiseline



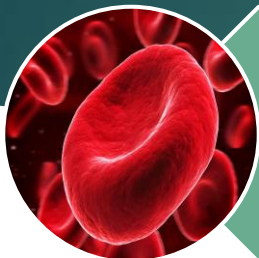
- Poremećaj u sintezi timidina i purina
- Poremećaj u sintezi metionina iz homocisteina koji učestvuje u reakcijama metilacije i sinteze DNK, RKN, proteina i fosfolipida

Deficit B₁₂ vitamina



- Deficit *metilkobalamina* dovodi do deficita metabolički aktivnog oblika folne kiseline u tkivima
- Deficit *adenozilkobalamina* dovodi do demijelinizacije usled sinteze defektnih masnih kiselina koje ulaze u sastav membrane neurona

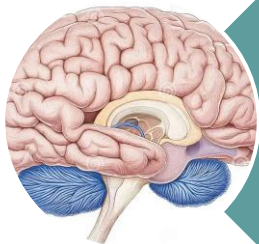
Klinička slika



anemijski sindrom
subikterus ili ikterus
hemoragijski sindrom retko



bolan i gladak jezik – Hanterov glositis
gubitak apetita, težina u stomaku nakon obroka i dijarealni
sindrom



simetrične parestezije (trnjenje, bockanje, peckanje)
nestabilnost pri hodu
teškoće sa ravnotežom
poremećaj pamćenja
preosetljivost i drugi psihijatrijski poremećaji

Dijagnoza

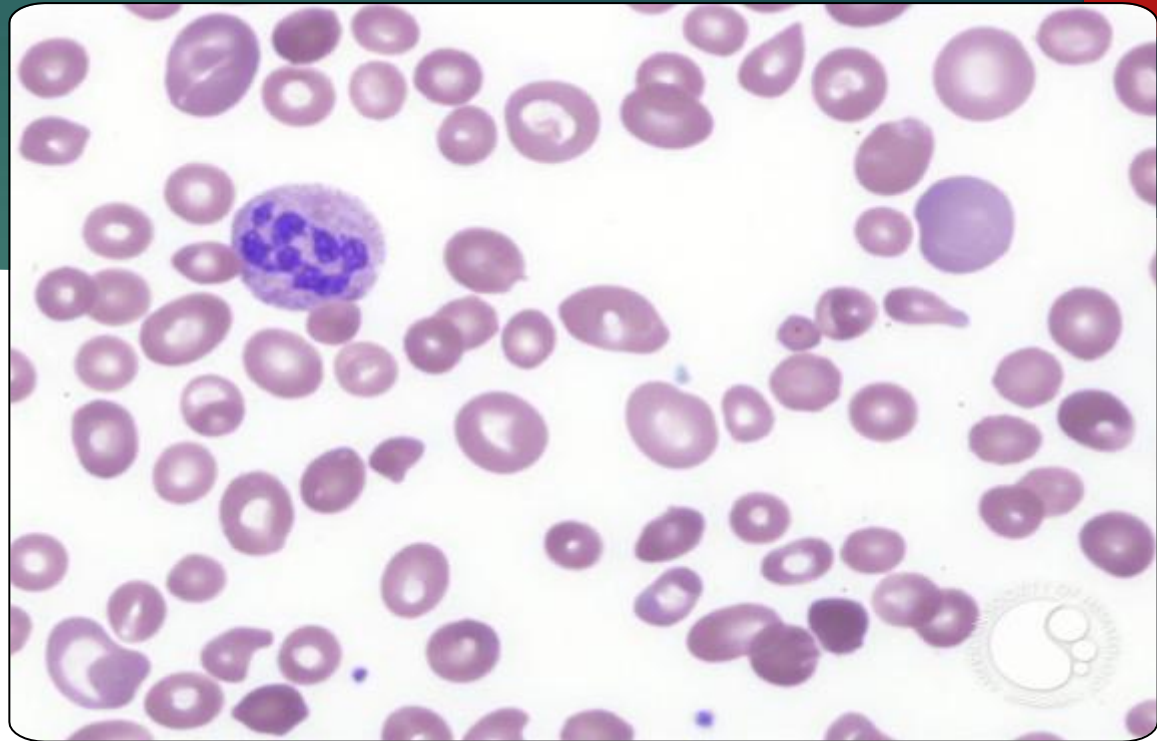
- **Anamneza:** navike u ishrani (vegetarijanci, vegani), konzumiranje alkohola, putovanja u tropske krajeve, uzimanje lekova, operacije na gastrointestinalnom traktu
- **Klinički pregled:**
 1. bledilo kože ili sluznica (ili blago ikterična koža)
 2. Hunterov glositis: gladak, crven, bolan
 3. Neurološki i/ili psihijatrijski poremećaji*



Dijagnoza

➤ *Krvna slika*

- makrocitna anemija
- ↑MCV, obično preko 110 fl
- ↓rtci
- n ili ↓lkci i trci



- *Razmaz periferne krvi* - anizopoikilocitoza i makroovalociti, hipersegmentacija jedra granulocita
- *Aspirat koštane srži* - hipercelulnost, megaloblasti

Dijagnoza



➤ *Laboratorijska ispitivanja*

- ↑ ukupni i ↑ indirektni bilirubin
- ↑ laktat dehidrogenaza (LDH)
- ↓ ili n folna kiselina
- ↓ vitamin B₁₂
- ↓ holotranskobalamin
- ↓ ili n feritin
- ↑ homocistein i ↑ metilmalonična kiselina (MMA) kod deficita vitamina B₁₂
- ↑ homocistein kod deficita folne kiseline
- imunološka ispitivanja: antiparijetalna antitela i antitela na unutrašnji činilac

➤ *EGDS* (sa biopsijama - potvrda dijagnoze perniciozne anemije i ranog otkrivanja malignih tumora želuca)

Diferencijalna dijagnoza makrocitoze

- alkoholizam
- hipotireoidizam
- aplastične anemije
- malignih bolesti
- mijelodisplastični sindrom
- anemija sa retikulocitozom (hemolizna anemija zbog sekundarnog deficita folata)

Leč enje

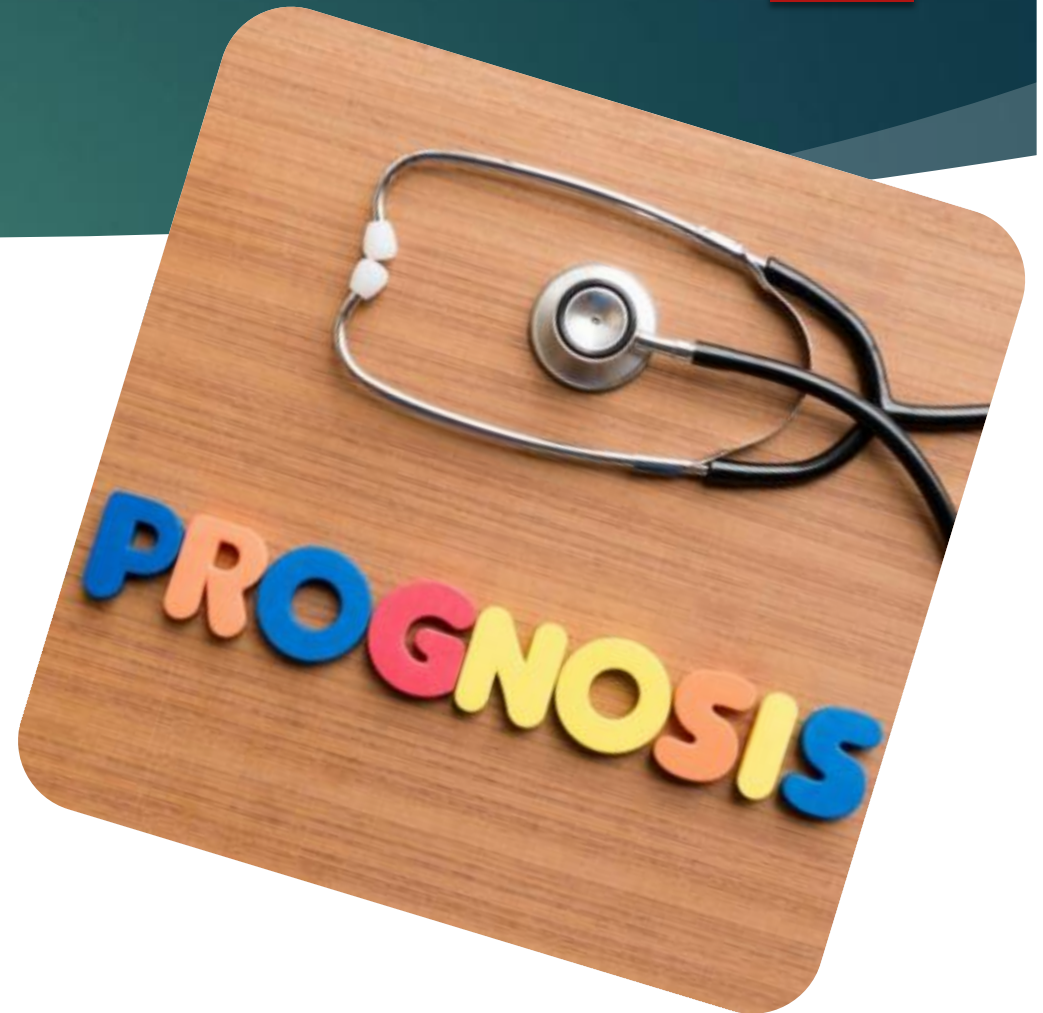


Lečenje

- *Transfuzija dekantiranih eritrocita* ukoliko je hemoglobin ispod 70 g/l (80 g/l)
- *Deficit folne kiseline*
 - Dnevna doza od 1 do 5 mg
 - * Velike doze folne kiseline mogu delimično korigovati anemiju u slučaju deficita kobalamina ali i pogoršati neurološke smetnje zbog čega se prvo mora korigovati deficit kobalamina
- *Deficit kobalamina*
 - OHB12 1000 µg dnevno dve nedelje, potom 1000 µg jednom nedeljno do korekcije anemije, a potom 1000 µg mesečno, ili ređe, do kraja života
 - Efekat terapije se prati vrednostima krvne slike, bilirubina, LDH, feremije i broja retikulocita - retikulocitna kriza
 - * Hipokalijemija (redovno kontrolisati K, nadoknada pp)
 - * Peroralna primena kobalamina, oko 1% se resorbuje bez učešća unutrašnjeg faktora

Prognoza

- Normalizacija krvne slike
- Neurološke smetnje mogu perzistirati uprkos adekvatnoj terapiji
- Kombinovani deficit: prvo nadoknaditi vitamin B12 a potom uključiti folnu kiselinu u terapiju (visoke doze folne kiseline mogu da koriguju anemiju, ali da pogoršaju neurološke smetnje!)
- Redovne endoskopske kontrole
- Druge autoimune bolesti kod bolesnika sa pernicioznom anemijom



Slučaj



- 28 godina, 3. trimestar trudnoće
- Žali se na:
 - Umor
 - Malaksalost
 - nedostatak daha pri naporu
- Ima **loš apetit**, hrani se neredovno
- Nema neuroloških tegoba

Slučaj

- Objektivni pregled: bledilo kože i sluznica, blagi glositis, neurološki nalaz uredan
- Laboratorija: Hb: 92 g/L, MCV: 110 fL , retikulociti: niski
- Razmaz PK: makroovalociti, hipersegmentisani neutrofili
- Dodatno:
 - Folna kiselina: 2 nmol/ml (7 - 36 nmol/ml)
 - Vitamin B₁₂: 178 pmol/ml (150 - 800 pmol/ml)

Megaloblastna anemija usled deficita folne kiseline