

# Apatický kojenec s těžkým deficitem vitaminu B12

MUDr. Daniela Janečková<sup>1</sup>, MUDr. Martina Suková<sup>1</sup>, MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Elena Vodičková<sup>2</sup>,  
prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Oddělení klinické hematologie FN Motol, Praha

Sedmiměsíční, dosud výhradně kojená dívka byla přijata pro bledost, progredující apatii a hypotonii. Laboratorně zjištěna pancytopenie – normocytární anémie, trombocytopenie a neutropenie, elevace LDH. Aspirát kostní dřeně byl hypercelulární s nápadnou hypersegmentací neutrofilů a megaloblastoidií v červené řadě. Na základě sérových hladin byl potvrzen těžký deficit vitaminu B12 a železa. Léčba parenterálním vitaminem B12 vedla k rychlému zlepšení klinického stavu a úpravě parametrů krevního obrazu.

**Klíčová slova:** normocytární anémie, pancytopenie, apatie, neuroanemický syndrom, deficit vitaminu B12, sideropenie.

## Lethargic infant: severe deficiency of vitamin B12

7-months-old infant was admitted to the hospital for progression of lethargy, pallor and hypotonia. Pancytopenia with normocytic anemia, elevation of lactate dehydrogenase were diagnosed. Aspiration of bone marrow was hypercellular, revealed hypersegmented neutrophils and megaloblastoid cells. Severe deficiency of vitamin B12 and sideropenia were confirmed. After parenteral vitamin B12 administration quick improvement of clinical status and hematopoiesis was observed.

**Key words:** normocytic anemia, pancytopenia, lethargy, neuroanemic syndrome, vitamin B12 deficiency, sideropenia.

## Úvod

Vitamin B12 (kobalamin) patří mezi vitaminy rozpustné ve vodě. V lidském těle je esenciální pro vývoj centrální nervové soustavy a pro krvetvorbu. Jeho deficit u dospělého člověka může zůstat po dlouhou dobu klinicky zcela němý, avšak v kojeneckém období mohou být příznaky jeho nedostatku dramatické.

Vitamin B12 se v lidském těle účastní jako kofaktor přeměny homocysteinu na methionin za účasti methioninsyntázy a přeměny metilmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA pomocí metilmalonyl-CoA-mutázy. Nedostatek vitaminu B12 vede k poruše těchto metabolických procesů a k hromadění homocysteinu a metilmalonové kyseliny v těle a ke zvýšenému vylučování metilmalonové kyseliny močí (2).

Zdrojem vitaminu B12 ve stravě je hlavně maso, ryby, vejce, mléčné výrobky a fermento-

vaná strava rostlinného původu (kysané zelí). Pro kojené dítě je jediným zdrojem vitaminu B12 mateřské mléko. Zásoby vitaminu B12 se v těle uchovávají v játrech, u dospělého člověka pokrývají jeho potřebu obvykle na dobu 5–10 let. Lidský plod si v průběhu intrauterinního vývoje, díky aktivnímu transplacentárnímu transportu kobalaminu, vytvoří zásoby na dobu cca 3–5 měsíců (1).

Po perorálním užití se vitamin B12 uvolňuje ze stravy v kyselém prostředí žaludku a váže se na vnitřní faktor, se kterým je transportován do tenkého střeva. V distálním ileu se váže na receptor (cubilin) a endocytózou je vstřebán do enterocyту, kde je transportován přenašeči dále do plazmy. Krví je vitamin B12 přenášen navázaný na haptocorrin do jater a v podobě holotranskobalaminu (vazba na transkobalamin II) k ostatním orgánům. Do buněk se vstřebává

pomocí endocytózy a účastní se intracelulárního metabolismu jako kofaktor ve výše uvedených reakcích (2).

V kojeneckém věku je deficit vitaminu B12 u plně kojených dětí způsoben jeho nedostatkem v mateřském mléce. Mezi hlavní klinické symptomy deficitu vitaminu B12 v tomto věku patří neurologické příznaky – zpomalení psychomotorického vývoje (38%), apatie s možnou progresí až ke kvantitativním poruchám vědomí, atrofie mozku, mikrocefalie (23%), hypotonie, třes, sekundární epilepsie, chorea. Dalšími klinickými projevy jsou nechutenství (20%), neprospívání (48%) a postižení krvetvorby – anémie s megaloblastickou přestavbou v kostní dřeni (63%, makrocytární 28%), při těžkém deficitu i leukopenie a trombocytopenie (3).

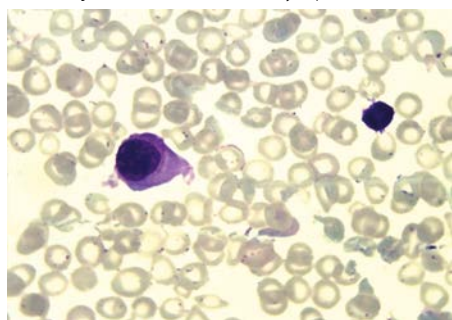
Anamnéza matek takto postižených dětí je často typická – asymptomatické vegetariánky/



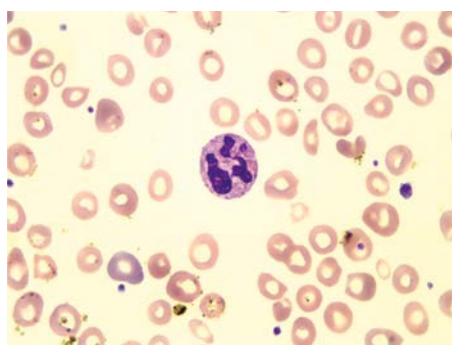
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Daniela Janečková  
Daniela.Janeckova@fnmotol.cz, Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha  
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2016; 17(3): 173–176  
Článek přijat redakcí: 31. 5. 2015  
Článek přijat k publikaci: 18. 4. 2016

**Obr. 1.** Známky dyserythropoezy – megaloblasty, nepravidelnost jádra a cytoplazmy, excentricky uložená jádra, hluchá místa v cytoplazmě



**Obr. 2.** Hypersegmentace jádra obrovitých forem neutrofilů



veganky s dlouhodobým nutričním deficitem. Jinou příčinou deficitu vitamínu B12 u matek je porucha vstřebávání vitamínu B12 u onemocněné žaludku (perniciózní anémie, atrofická gastritida, infekce *Helicobacter pylori*, achlorhydrie při léčbě inhibitory protonové pumpy, resekce žaludku) nebo onemocnění střeva (celiakie, nespecifické záněty střevní, stav po resekcii ilea). U velké části matek je anamnéza zcela negativní.

U těžkých karečních deficitů kojených dětí projevujících se anemií je nutno uvažovat o kombinaci s deficitem železa.

V naší práci popisujeme kazuistiku plně kojeného dítěte s těžkým deficitem vitamínu B12, který se projevil pancytopenií a neurologickou symptomatologií.

## Klinický případ

Dítě z třetí fyziologické gravidity se narodilo v 38. gestačním týdnu, porodní hmotnost 3 150 g, délka 47 cm, dobrá poporodní adaptace. Matka pacientky podstoupila 2 roky před těhotenstvím bandáž žaludku, udávala váhový úbytek 90 kg od operačního výkonu. Do 6 měsíců věku nebylo dítě závažněji nemocné, psychomotorický vývoj byl udáván v širší normě. V 7 měsících věku bylo dítě dosud kojené, odmítalo příkrmy, přítomno bylo časté ublinkávání.

**Tab. 1.** Vývoj laboratorních hodnot pacientky

	Vstupní laboratoř	Po 5 dnech – před zahájením substituce vitamínu B12 (po transfuzi erymasy)	5 dnů od zahájení substituce vitamínu B12	Po 2 měsících od zahájení substituce vitamínu B12
Hemoglobin (g/l)	58	99	84	111
MCV (fl)	82	83,4	85,1	77,7
Leukocyty ( $\times 10^9/l$ )	10,4	1,8	7,1	9,0
Trombocyty ( $\times 10^9/l$ )	111	14	81	248
Retikulocyty (%)	nevyšetřeno	2,41	14,03	0,42
Celkový vitamin B12 (ng/l)	nevyšetřeno	46	1 201	543
Fe ( $\mu\text{mol/l}$ )	nevyšetřeno	5,3	nevyšetřeno	nevyšetřeno
Feritin ( $\mu\text{mol/l}$ )	nevyšetřeno	219,8	nevyšetřeno	56,9
LDH ( $\mu\text{kat/l}$ )	nevyšetřeno	51,99	25,37	5,41
Homocystein ( $\mu\text{mol/l}$ )	nevyšetřeno	28,12	nevyšetřeno	12,99
Bilirubin celkový ( $\mu\text{mol/l}$ )	nevyšetřeno	40,7	24,7	2,4
Bilirubin přímý ( $\mu\text{mol/l}$ )	nevyšetřeno	15,1	nevyšetřeno	nevyšetřeno
AST/ALT ( $\mu\text{kat/l}$ )	nevyšetřeno	1,6/1,25	0,73/0,78	0,54/0,5

V 7 měsících věku byla dívka přijata na dětské oddělení v místě bydliště pro protrahovaný respirační infekce, progredující apatii, bledost a hypotonii. V iniciační laboratoři dominovala výrazná normocytární anémie (hgb 5,8 g/dl, MCV 82 fl) s mírnou trombocytopenií (PLT  $111 \times 10^9/l$ ), leukocyty  $10,4 \times 10^9/l$ , Coombsův test negativní. Pacientce byla podána transfuze erymasy s adekvátním efektem. Pro progresi trombocytopenie (pokles PLT na  $34 \times 10^9/l$  během 3 dnů) byla pacientka odeslána na naše pracoviště s podezřením na hemoblastózu.

V klinickém obraze dítěte dominovala výrazná hypotonie, apatie a bledost. Kůže byla bez krvácivých projevů, povšechně byly hmatné drobné lymfatické uzliny, břicho bez organomegalie, anguli infectiosi, ragády kolem uší. V neurologickém nálezu dominovala centrální hypotonie a hyporeflexie, vzpřimovací manévry opožděné na úrovni I. trimenonu, meningeální příznaky byly negativní. Obvod hlavičky dítěte byl 42,5 cm (75. percentil), dívka vážila 6,5 kg a měřila 65 cm (poměr váhy k výšce – 25. percentil). V krevním obraze byla již vyjádřena leukopenie s neutropenií (leukocyty  $1,8 \times 10^9/l$ , neutrofily  $0,225 \times 10^9/l$ ), hemoglobin po substituci 9,9 g/dl, trombocytopenie  $14 \times 10^9/l$ , dále byla zachycena mírná hepatopatie (AST 1,67  $\mu\text{kat/l}$ , ALT 1,25  $\mu\text{kat/l}$ , celkový bilirubin 40,7  $\mu\text{mol/l}$ , přímý bilirubin 15,1  $\mu\text{mol/l}$ ), výrazná elevace LDH 51,99  $\mu\text{kat/l}$ , normální kyselina močová.

Aspirace kostní dřeně neprokázala leukemickou infiltraci, byla hypercelulární s nápadnou hypersegmentací neutrofilů, dyserythropoézou a megaloblastoidií v červené řadě

(viz obr. 1 a 2). Při závažném neurologickému stavu byla provedena i lumbální punkce, která vyloučila neuroinfekci (0/3 leukocytů, Pandy negativní). Vzhledem k nálezu v kostní dřeni, klinickému stavu včetně neurologického nálezu jsme doplnili vyšetření celkové hladiny vitamínu B12, která byla výrazně snižena (46 ng/l, norma 223–1 132 ng/l), zároveň hyperhomocysteinémie a methylmalonová acidurie bez dalších odchylek typických pro poruchy cyklu methioninu. U pacientky byla diagnostikována také sideropenie (Fe 5,3  $\mu\text{mol/l}$ , sTfR 11,07 mg/l, ferritin 219,8  $\mu\text{g/l}$ ).

Vyšetření matky potvrdilo normocytární anémii s deficitem vitamínu B12 a sideropenií (hgb 96 g/l, MCV 82,4 fl, Fe 3,2  $\mu\text{mol/l}$ , ferritin 6,0  $\mu\text{g/l}$ , celková hladina vitamínu B12 183 ng/l, norma 223–1 132). Příčina deficitu vitamínu B12 a železa u pacientky byla tedy kareční – při nutriční karenci matky – po bandáži žaludku velmi málo jedla, maso do jídelníčku zařazovala zřídka, převážně kuřecí.

Vzhledem k těžkému neurologickému stavu a pancytopenii pacientka zahájila substituci vitamínu B12 parenterálně:  $3 \times 300 \mu\text{g}$  i. m. a 24 hodin. Deficit železa byl korigován perorálním preparátem železa (Aktiferin). Paralelně zahájila substituci vitamínu B12 a železa i matka pacientky. U pacientky došlo během několika dnů k výraznému zlepšení klinického stavu, zlepšení krvetvorby signalizovala rychle se objevivší retikulocytóza a úprava hodnot leukocytů a trombocytů (tab. 1).

K úpravě anémie došlo v průběhu následujících 2 měsíců. Vzhledem k vysokým sérovým hladinám vitamínu B12 po podání

3 iniciačních dávek a vzhledem k plnému zavedení a dobré toleranci příkrmů nebyla již pacientka dále léčena vitaminem B12. Železem byla pacientka substituována 4 měsíce. Po 2 měsících dispenzarizace na hematologii byla pacientka předána do sledování praktického lékaře a neurologa v místě bydliště. Neurologický deficit se upravoval pomalu. Psychomotorický vývoj pacientky byl opožděn, chodit začala v 18 měsících věku.

## Diskuze

Případ těžkého neuroanemického syndromu u 7měsíčního kojence demonstruje klasický obraz karenčního deficitu vitamínu B12. Do obrazu patří jak neurologická symptomatologie (hypotonie, psychomotorický regres až porucha vědomí), kožní změny (ragády kolem uší, anguli infectiosi), tak postižení krvevorbny, v tomto případě těžkého deficitu plně vyjádřené až do obrazu pancytopenie. Oproti typickému hematologickému obrazu (makrocytární anémie) byla anémie normocytární - nález odpovídající současnému deficitu železa. Příčinou stavu byl těžký karenční deficit vitamínu B12 vznikající již intrauterinně, pokračující karencí při výživě výhradně mateřským mlékem vitamin B12 deficitní matky.

Metabolické odchylky, porucha krvevorbny a neprospívání jsou úpravou hladiny vitamínu B12 plně reverzibilní, ale poškození vyvíjející se nervové tkáně je reverzibilní jen částečně. Proto by mělo být na deficit vitamínu B12 pomýšleno vždy při opoždění psychomotorického vývoje plně kojených dětí zejména v typickém období 3–5 měsíců věku. V takovém případě by měla být vždy vyšetřena i matka.

Deficit vitamínu B12 u kojenců je na rozdíl od dospělých méně známou nosologickou jednotkou. Kromě nutričního deficitu musíme diferenciatně diagnosticky zvažovat i poruchu vstřebávání vitamínu B12 a sice vrozenou (porucha vnitřního faktoru, porucha receptoru enterocytů cubilinu při Imerslund-Gräsbeck syndromu) nebo získanou (nekrotizující enterokolitida, resekce tenkého střeva, bakteriální přerůst, infekce *Diphyllobothrium latum*), poruchu transportu (deficit transkobalaminu II) a poruchu intracelulární přeměny kobalaminu (kobalamin A–G). Poruchu vstřebávání vitamínu B12 vyloučíme provedením perorálního absorpčního testu s vitaminem B12 (např. preparát Milgamma), kdy nabereme bazální hladinu celkového vitamínu B12 a jeho aktivní formu (holotranskobalamin) a následně nabereme hladiny hodinu po podání vitamínu B12. Kromě vyšetření hladin celkové a aktivní formy vitamínu B12 jsou vhodná vyšetření krevního obrazu s diferenciatním rozpočtem a retikulocyty, plazmatická hladina homocysteinu, LDH, transamináz, hladina metylmalonové kyseliny v moči. U nutričního deficitu obvykle stačí perorální substituce vitaminem B12 (1).

Klinické příznaky typické pro deficit vitamínu B12 a trvající metabolické změny při normální hladině vitamínu B12 svědčí pro poruchu jeho intracelulárního metabolismu a je zapotřebí podrobné vyšetření metabolických vad.

#### Závěr

U plně kojených dětí s vyjádřenou anémií, neurologickou symptomatologií a hepatopatií je deficit vitamínu B12 na podkladě nutriční

karence v diferenciální diagnostice na prvním místě. Proto je u žen s rizikem deficitu vitamínu B12 (veganky, výrazné hubnutí, onemocnění žaludku či tenkého střeva) nutné na něj po-

mýšlet již v těhotenství a v případě prokázání deficitu začít se suplementací co nejdříve, neboť neurologický deficit u dítěte nemusí být plně reverzibilní.

#### LITERATURA

1. Honzik T, et al. Nutriční deficit vitamínu B12 u kojených dětí, Postgraduální medicína, 5/2008, dostupný z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nutricni-deficit-vitaminu-b12-u-kojenych-deti-367850>.

2. Nathan DG, et al. Hematology of Infancy and Childhood 7th edition, USA. Saunders Elsevier 2009: 468–494.

3. Honzik T, et al. European Journal of Paediatric Neurology, Volume 14, Issue 6, November 2010, 488–495, do-

stupný z: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379809002220](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379809002220).