

# Pancytopenie u dítěte s těžkou malnutricí a nutričním deficitem vitaminu B<sub>12</sub> a kyseliny listové

MUDr. Lenka Kršňáková<sup>1</sup>, MUDr. Mgr. Tomáš Kuhn<sup>1,2</sup>, doc. MUDr. Michal Hladík, Ph.D.<sup>1,2</sup>,  
doc. MUDr. Hubert Mottl, CSc.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětského lékařství FN Ostrava

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

12letý chlapec s mnohočetnými komorbiditami byl přijat pro výraznou slabost, apatii, bledost. V krevním obraze dominovala pancytopenie – makrocytární anémie s těžkým poklesem hemoglobinu, leukopenie a trombocytopenie se zvýšenými markery hemolýzy. Kostní dřeň byla hypocelulární s dyserythropoetickými a myelodysplastickými rysy s absencí megakaryocytů. Současně byly přítomné velmi nízké sérové hladiny vitaminu B<sub>12</sub> a kyseliny listové, spolu s nízkými hladinami dalších vitaminů a nutričních parametrů. Léčba parenterálně podávaným vitaminem B<sub>12</sub> vedla rychle k postupnému obnovení funkce kostní dřeně a spolu s léčbou přidružené malabsorpce a karence dalších vitaminů k úpravě celkového stavu.

**Klíčová slova:** pancytopenie, makrocytární anémie, deficit vitaminu B<sub>12</sub>, apatie, malnutrice.

## Pancytopenia in child with severe malnutrition and nutritional vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency

12-years-old boy with multiple comorbidities was admitted to the hospital for major weakness, lethargy and palor. There was pancytopenia in the blood count – macrocytic anemia with deep decrease of hemoglobin, leucocytopenia and trombocytopenia and higher level of hemolysis parameters. Bone marrow was hypocellular with marks of dyserythropoiesis and myelopoiesis and with no megakaryocytes. There were also low levels of vitamin B<sub>12</sub> and folate and also low levels of other vitamins and nutritional parameters in the serum. After parenteral vitamin B<sub>12</sub>, other vitamins and makronutrients delivery quick improvement of clinical status and bone marrow function was reached.

**Key words:** pancytopenia, macrocytic anemia, vitamin B<sub>12</sub> deficiency, lethargy, malnutrition.

## Úvod

Pancytopenie je stav, kdy dochází k současnému poklesu všech krevních elementů pod dolní hranici normy. Základním vyšetřením k objasnění příčiny pancytopenie je vyšetření kostní dřeně.

Pancytopenie můžeme podle mechanismu vzniku rozdělit na stavy se sníženou buněčností kostní dřeně (např. aplastická anémie) a na stavy s normální nebo zvýšenou buněčností dřeně (např. myelodysplastický syndrom). Další možnou příčinou pancytopenie je infiltrace kostní dřeně (nejčastěji maligní lymfom) (1, 2). Příčiny pancytopenie shrnuje tabulka 1.

## Klinický případ

Naším pacientem je 12letý chlapec z 3. fyziologické gravidity, který byl narozen v termínu. Po porodu byl kříšen s následně diagnostikovanou atrézií choan. V prvních měsících věku mu byla diagnostikována a operovaná Fallotova tetralogie, v současnosti s nálezem reziduální stenózy plicnice. Psychomotorický vývoj je u pacienta výrazně opožděn. Strukturálně se jedná o agenezi corporis callosi a o Chiariho malformaci I. typu prokázané na CT mozku. Chlapec trpí také percepční nedoslýchavostí oboustranně, oboustrannou slabozrakostí a kongenitálním horizontálním

nystagmem. Genetické vyšetření prokázalo abnormity chromozomů, konkrétně se jedná o zlomy 5 chromozomů. Chlapec je dispenzarizován na kardiologii, neurologii, oftalmologii, ORL a gastroenterologii.

K nám pacient přichází pro apatii, výraznou únavu, slabost, malátnost, občasné zvracení a subfebrilie. V klinickém obraze dominovala bledost a výrazná distenze břicha, krvácivé projevy nebyly přítomné. Při fyzikálním vyšetření byla přítomná tachykardie (120 tepů/min) a holosystolický šelest podél sternu vlevo. Ve vstupním krevním obraze prokázaná pancytopenie (hemoglobin 18 g/l,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lenka Kršňáková, lenka.krsnakova@fnol.cz

Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1 790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2021; 22(3): 200–203

Článek přijat redakcí: 24. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 27. 1. 2021

Tab. 1. Příčiny pancytopenie

Nutriční deficit	Megaloblastová anémie (anémie z nedostatku vitamínu B <sub>12</sub> nebo kyseliny listové)
	Anémie z nedostatku železa
	Kombinovaná anémie z nedostatku železa a vitamínu B <sub>12</sub> nebo kyseliny listové
Maligní příčiny	Akutní lymfoblastická leukemie
	Akutní myeloblastická leukemie
Další příčiny	Aplastická anémie
	Imunitní trombocytopenická purpura
	Anémie chronických chorob
	Hypersplenismus
	Hemolytická anémie
	Myelodysplastický syndrom
	Viscerální leishmanióza
	Malárie
	Gaucherova choroba
	Niemann-Pickova choroba

erytrocyty  $0,5 \times 10^{12}/l$ , retikulocyty  $0,5 \times 10^{12}/l$ , MCV 108 fl, MCH 37 pg, RDW 31 %, leukocyty  $2,21 \times 10^9/l$ , trombocyty  $13 \times 10^9/l$ , s pozitivními markery hemolýzy (elevace LDH, celkového bilirubinu), velmi nízkou hladinou vitamínu B<sub>12</sub> a kyseliny listové. Vyšetření kostní dřeně prokázalo její nízkou celularitu s dyserythropoetickými a myelodysplastickými rysy, s nepřítomností megakaryocytů. V diferenciální diagnostice jsme zvažovali anémii z nutričního deficitu, hemolytickou anémii, infiltraci kostní dřeně a vrozené selhání kostní dřeně (Fanconioho anémii). Ultrazvukovým vyšetřením břicha jsme vyloučili hepatosplenomegalii.

Během hospitalizace byla mimo jiné zjištěna i malnutrice s nízkým albuminem, prealbuminem (0,10 g/L (norma 0,20–0,40)) a cholinesterázou (49,1  $\mu$ kat/l (norma 87,0–140,0)), karence vitamínů A (0,22  $\mu$ mol/l (norma 0,91–2,51)), D (< 10,0 nmol/l (norma 50–110)),

E (5,29  $\mu$ mol/l (norma 13,92–23,2)) a stopových prvků (zinek 6,7  $\mu$ mol/l (norma 9,8–18)). Dynamika laboratorních výsledků u našeho pacienta je uvedena v tabulce 2.

Vzhledem ke klinickému stavu a laboratornímu nálezu pacient dostal celkem dvě transfuzní jednotky erytrocytů a tři transfuze destiček. Dále byly pacientovi nasazeny parenterálně a perorálně vitaminy a současně jsme začali s postupnou realimentací. 5. den od počátku léčby došlo nejdříve k nárůstu retikulocytů až k retikulocytární krizi, pak postupně ke vzrůstu elementů všech krevních řad, přechodně s trombocytózou ( $856 \times 10^9/l$ ) s následnou úpravou (viz Tab. 2). Vývoj restituce kostní dřeně dokumentují Obrázky 1–4.

Realimentace se zkomplikovala vznikem refeeding syndromu s poklesem draslíku, hořčíku, fosforu, celkové bílkoviny (46,2 g/l) a albuminu (30 g/l) a vznikem otoků kolem

kotníků, nártů, otoku scrota a vznikem výpotku v břišní dutině. Následnou iontovou substitucí byl upraven pacientův klinický stav i laboratorní nález.

Byla provedena duodenogastroskopie s biopsií a následným histologickým vyšetřením, které bylo negativní, a rychlým ureázovým testem, který vyloučil přítomnost *H. pylori* jako příčinu malabsorpce.

K celkovému zlepšení motoriky přispěla intenzivní rehabilitace.

Vzhledem k dosažení vysokých hladin vitamínu B<sub>12</sub> v séru po čtyřech iniciálních dávkách vitamínu a k úpravě krevního obrazu bylo možné interval podávání prodloužit na dva týdny.

Pacient byl po 3 týdnech hospitalizace propuštěn domů s následnou dispenzarizací hematologem s aplikací vitamínu B<sub>12</sub> a s domluvenou sociální podporou.

## Diskuze

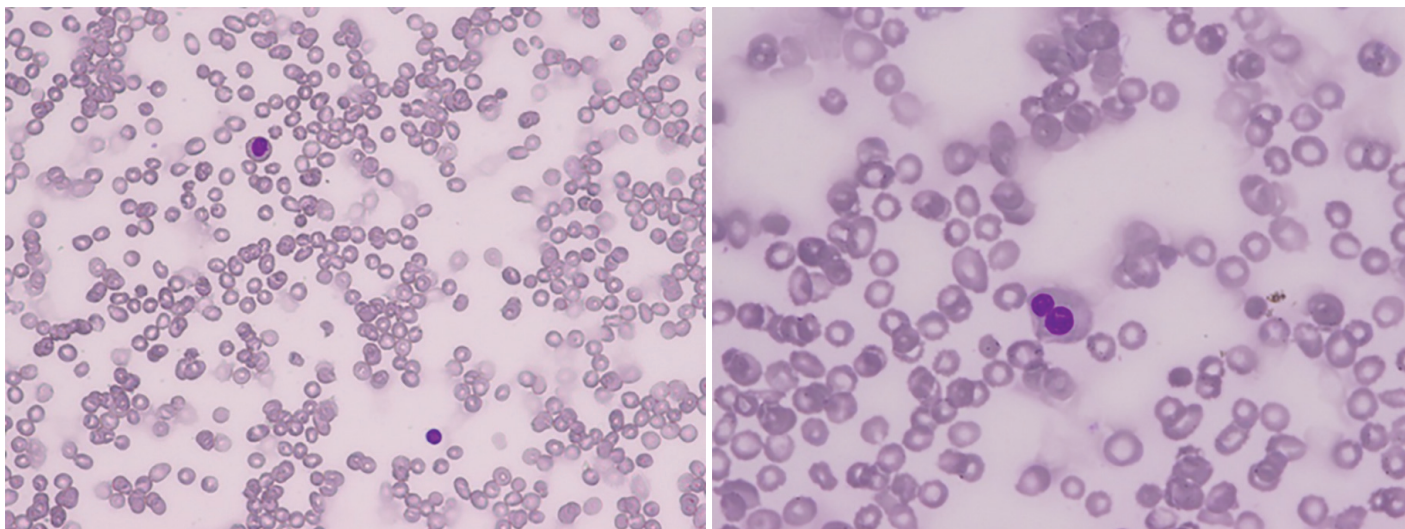
Deficit vitamínu B<sub>12</sub> je známou příčinou megaloblastové anémie a jednou z nejčastějších nenádorových příčin pancytopenie jak u dětí, tak u dospělých (3, 4, 5, 6, 7). Vitamin B<sub>12</sub> má dvě důležité složky – metylkobalamin, který je nezbytný k syntéze DNA a RNA – funguje jako koenzym přeměny methyl-hydrofolátu na tetrahydrofolát za současné přeměny homocysteinu na methionin, tetrahydrofolát je pak nezbytný k tvorbě thyminu jakožto součást DNA; a adenosylkobalamin, který se zúčastňuje metabolismu a syntézy fosfolipidů důležitých v procesu myelinizace.

Tab. 2. Dynamika laboratorních hodnot

	Vstupní laboratoř	Po transfuzi erytrocytů (2. den hospitalizace)	Po transfuzi erytrocytů, před zahájením substituce (3. den hospitalizace)	8. den od zahájení substituce	1 měsíc po zahájení substituce
Hemoglobin (g/l)	18	42	36	70	111
Erytrocyty ( $\times 10^6/l$ )	0,5	1,3	1,1	2,3	3,8
MCV (fl)	108	91	91	97	93
Leukocyty ( $\times 10^9/l$ )	2,21	1,00	0,96	4,82	9,91
Absolutní počet neutrofilů ( $\times 10^9/l$ )	nevyšetřeno	nevyšetřeno	0,25	2,28	6,27
Trombocyty ( $\times 10^9/l$ )	13	8	5	199	373
Retikulocyty (%)	nevyšetřeno	nevyšetřeno	0,30	14,40	0,70
Vitamin B <sub>12</sub> (pmol/l) (133...675)	nevyšetřeno	nevyšetřeno	< 37	> 1 107	200
Kyselina listová (ng/l) (7...45)	nevyšetřeno	nevyšetřeno	3,9	> 54,1	> 54,1
LDH ( $\mu$ kat/l)	nevyšetřeno	13,58	11,13	nevyšetřeno	nevyšetřeno
Bilirubin celkový ( $\mu$ mol/l)	nevyšetřeno	28,6	16,8	nevyšetřeno	nevyšetřeno
Celková bílkovina (g/l)	56,8	nevyšetřeno	nevyšetřeno	nevyšetřeno	nevyšetřeno
Albumin (g/l)	40	nevyšetřeno	34	nevyšetřeno	44



**Obr. 1. a 2.** Kostní dřeň před substitucí B<sub>12</sub>

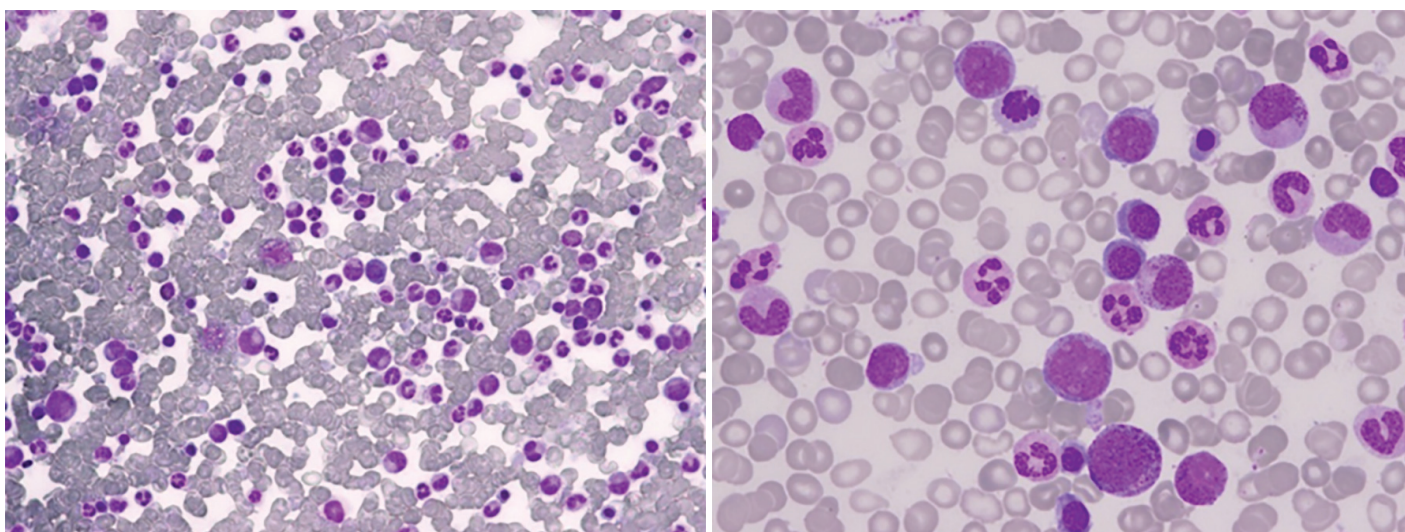


Dřeň – významně hypocelulární; červená řada početně snižena, relativně 30 %, významné dyserythropoetické změny, porucha vyzrávání, plazmoaderná asynchronie, odštěpky jader; myeloidní řada – relativně i absolutně snižena (22,8 %), zastoupena od stadia myelocyty, chybí mladší stadia, známky myelodysplazie; destičková řada nezastižena, blasty nepřítomny.

Barvení na železo – 37 % sideroblastů s pozitivním barvením, index sideroblastů 73, (zvýšený). Železo ve fagocytech nenalezeno, železo v intersticiálním prostoru nenalezeno.

**Závěr** – hypoplastická dřeň s dyserythropoetickými a myelodysplastickými rysy, může být způsobena těžkou hypovitaminózou (vitamin B<sub>12</sub>, kyselina listová), nelze vyloučit myelodysplastický syndrom.

**Obr. 3. a 4.** Kostní dřeň 2 týdny po zahájení substituce



Dřeň – bohaté buněčnosti početně  $62 \times 10^9/L$ , trilineární hematopoéza; červená řada mírně zmnožená, normoblastová ještě s mírnými projevy dysplázie, karyorexe; myeloidní řada početně v normě, plynule vyzrávající, bez závažných morfologických odchylek; destičková řada zastoupena megakaryocyty mladšího vzhledu, s odštěpováním trombocytů, destiček dost.

**Závěr:** výrazná úprava buněčnosti i vyzrávání krvetvorných buněk, regenerující dřeň při anémii na podkladě deficitu vitamínu B<sub>12</sub>.

U makrocytů (megaloblastů) dochází k opožděné maturaci jádra vůči cytoplasmě, která dozrává normálně (tzv. jádroplazmová maturační asynchronie). V nepřítomnosti vitamínu B<sub>12</sub> se tvoří jen krátké (Okazakiho) fragmenty DNA, je narušen normální metabolismus buněk a prodlužuje se jejich setrvání v S-fázi mitózy. Syntéza bílkovin a RNA porušená není, proto cytoplazma dozrává normální rychlostí (8).

Vitamin B<sub>12</sub> (kobalamin) se nachází v masě, rybách a vejcích. Jeho nedostatek při

normálním stravování je vzácný, ale může se vyskytnout u vegetariánů a veganů. Mezi nejčastější příčiny nedostatku kobalaminu patří jeho malabsorpce (například po ileocekální resekci, nejčastěji u Crohnovy nemoci), syndrom bakteriálního přerůstání (například u syndromu slepé klíčky, enterokolických píštěl aj. (9)), perniciózní anémie (autoimunitní onemocnění s výskytem protilátek proti vnitřnímu intrinsic faktoru, jeho komplexu s vitaminem B<sub>12</sub> nebo proti parietálním buň-

kám žaludku). Vzácnou příčinou mohou být tasemnice *Diphyllobothrium latum*, která v tenkém střevě spotřebovává kobalamin (10).

Diagnostika se opírá o klinický obraz, laboratorní diagnostiku a vyšetření kostní dřeně. Mezi příznaky anémie z nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> patří anemický syndrom, avšak při pozvolném rozvoji anémie dochází díky homeostatickým mechanismům k adaptaci organismu i na nízké hladiny hemoglobinu. Kromě anemické bledosti kůže a sliznic se ob-

jevují i slámový kolorit kůže způsobený vyšší hladinou bilirubinu pocházejícího z předčasněho rozpadu megaloblastových erytrocytů. Mezi další příznaky patří tzv. Hunterova glositida s vyhlazením jazyka a atrofii papil, gastrointestinální příznaky jako průjem, nauzea, snížená chuť k jídlu, což společně může vést ke ztrátě hmotnosti. Závažným příznakem je tzv. neuroanemický syndrom zahrnující parestezie, dysestezie a poruchy hlubokého citu způsobené demyelinizací zadních míšních provazců, nebo i spastickou ataxii a sfinkterové poruchy při demyelinizaci předních a postranních míšních provazců. Současná leukopenie může vést k poruše buněčné imunity a tím k vyšší náchylnosti

k infekcím, trombocytopenie pak ke krvácivým stavům (11).

V laboratoři nacházíme pokles hemoglobinu a erytrocytů, které mohou být provázené poklesem leukocytů a trombocytů. Přítomná je velmi nízká hladina vitamínu B<sub>12</sub>, event. i kyseliny listové. Dále může být přítomná elevace markerů hemolýzy, tj. LDH, bilirubinu, urobilinogen v moči, snížený haptoglobin.

Důležité je vyšetření kostní dřeně, ve které nacházíme snížení buněčnosti a dále dyserythropoetické a myelodysplastické změny. Vyšetření kostní dřeně musí být provedeno ještě před prvním podáním vitamínu B<sub>12</sub>, protože po aplikaci dochází k její rychlé regeneraci.

Gastroskopie s biopsií je důležitá k vyloučení hypovitaminózy způsobené *H. pylori*.

Léčba spočívá v substituci vitamínu B<sub>12</sub> parenterálně s postupným prodlužováním intervalů jeho podání a v tomto případě jeho dostatečný příjem v potravě.

## Závěr

Nutriční nedostatek vitamínu B<sub>12</sub> je nepříliš častou, ale přitom jednou z nejčastějších nemaligních příčin pancytopenie u dětí. Vždy je nutno vyloučit jiné příčiny pancytopenie včetně maligních. Důležitá je včasná substituce vitamínu, která vede k úpravě krvetvorby. Pokud dojde k nervovému poškození, nemusí vždy dojít k plné úpravě stavu.

## LITERATURA

- Kadlčková E, Rohoň P, Navrátil M, et al. Případ diferenciální diagnostiky pancytopenie. *Transfúze Hematol.* 2014; 20(3): 59–66.
- Pražský B. Diferenciální diagnostika pancytopenie. ZAM: Zdravotnictví a medicína [online]. Praha: Mladá fronta a.s., 15. 10. 2012 [cit. 2020-10-08]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/diferencialni-diagnostika-pancytopenie-467123>.
- Janečková D, Suková M, Šrámková L, et al. Apatický kojenec s těžkým deficitem vitamínu B<sub>12</sub>. *Pediatr. praxi* 2016; 17(3): 173–176.
- Memon S, Shaikh S, Nizamani MA. Etiological spectrum of pancytopenia based on bone marrow examination in children. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18(3): 163–167.
- Yokuş O, Gedik H. Etiological causes of pancytopenia: A report of 137 cases. *Avicenna J Med.* 2016; 6(4): 109–112.
- Zeeshan R, Irshad B, Aslam MA, et al. A Spectrum of Hematological Disorders in Children with Pancytopenia Based on Bone Marrow Examination in a Tertiary Care Hospital. *Cureus.* 2019; 11(7): e5124.
- Zeb Jan A, Zahid B, Ahmad S, et al. Pancytopenia in children: A 6-year spectrum of patients admitted to Pediatric Department of Rehman Medical Institute, Peshawar. *Pak J Med Sci.* 2013; 29(5): 1153–1157.
- Anémie III: Megaloblastové anémie. [online]. Laboratorní listy 2016; (12) [cit. 2020-10-11]. Dostupné z: [http://labin.cz/wp-content/uploads/lab.-listy\\_1612\\_Megaloblastové-anémie.pdf](http://labin.cz/wp-content/uploads/lab.-listy_1612_Megaloblastové-anémie.pdf)
- Bureš J, Cyraný J, Kohoutová D, et al. Syndrom bakteriálního přerůstání. *Folia Gastroenterol Hepatol* [online]. 2009; 7(2): 61–72. [cit. 2020-10-08]. Dostupné z: <http://www.pro-fo-ia.org/files/1/2009/2/Bures.pdf>.
- Anemia, Megaloblastic. NORD: National Organization for Rare Disorders [online]. Danbury, Connecticut: NORD - National Organization for Rare Disorders, c2020 [cit. 2020-10-08]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/anemia-megaloblastic/>
- Raida L. Perniciózní anémie. *Prakt. Léč.* 2008; 88(7): 380–384 [online]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2008-7/perniciozni-anemie-127>.