

DEFICITUL DE VIT-B12 ȘI ACID FOLIC

A. Considerații generale :

Vitamina B12 (vit B12) și folații sunt esențiali pentru biosinteza nucleotidelor purinice și pirimidinice. Sinteza defectuoasă a ADN-ului în celule rapid proliferative, hematopoietice / epiteliale - GI /gonadale/fetale determină formarea celulelor megaloblastice cu valori crescute ale ADN-ului, care nu se divide, cu consecințe clinice asupra celulelor afectate.

Celulele megaloblastice au “disociere nucleo-citoplasmatică” (nucleu mare “imatur” cu citoplasma relativ matură).

Deficitul de vit B12 sau folati determină A megaloblastica, deficitul de vit.B12 poate avea fenomene neuropsihiatrice.

B. Epidemiologie :

1. Vit B-12 :

Doza zilnică recomandată de vit.B12: barbati / femei = 2,4 μg ; femeile gravide = 2,6 μg ; femeile care alăptează = 2,8 μg .

Cobalamina este prezentă în:

- alimente de origine animală (carnea > 10 $\mu\text{g}/100\text{g}$; pește, produse lactate, galbenus de ou, 1-10 $\mu\text{g}/100\text{g}$;
- dieta non-vegetarienilor (5 - 7 μg / zi);
- lacto-ovo-vegetarienii consumă < 0,5 μg / zi
- vegetarienii < 0,1 μg / zi

Vit B12 este depozitata (2000 - 5000 μg), 50 % în ficat.

Pierderi zilnice = 1 μg , modificări în aportul de vit B12 se manifesta clinic după 5-10 ani.

Ciclul zilnic al vit B12 (5 -10 μg / zi), se desfășoară prin circulația entero-hepatica, cu 75% reabsorbție, întreruperea acestui ciclu (resectia ileala) determină pierderi prin fecale; simptome clinice apare la ~ 3 - 4 ani.

2. Acidul folic (AF) :

Doza zilnică: barbati adulti / femei = 400 µg; femeile gravide = 600 µg pentru făt şi ţesuturile materne, femeile care alăptează = 500 µg.

Dieta echilibrata previne deficitul de AF.

Clasificarea deficitului de vit B12 si deficit de AF

1. Deficitul de vit B12 :

A. Deficit nutrițional de vit B12 : Vegetarieni, sărăcia. Copii alăptați de mame cu anemia pernicioasă

B. Evenimente intragastrice anormale (proteoliza inadecvată a alimentelor). Gastrită atrofică, cu hipoclorhidrie. Inhibitori de pompă de protoni, blocante H2

C. Pierderea / atrofia mucoasei gastrice (deficit FI) : Gastrectomie totală sau parțială, distrugerea caustică. Anemie pernicioasă a adultului și juvenilă.

D. Evenimente anormale în lumenul intestinului subțire :

- Protează pancreatică inadecvată, (insuficiență pancreatică), inactivarea proteazei pancreatice - (sindromul Zollinger-Ellison). Modificarea mediului luminal al vit B12 în caz de bacteriemie în sindroame de stază (anse oarbe, pungi de diverticuloză, stricturi, fistule, anastomoza), tulburări de motilitate intestinală (sclerodermie), hipogamaglobulinemie și *Diphyllobothrium latum* ;

E. Anomalii ale mucoasei ileale/receptorii FI vit B12 (receptori Cubam) :

- Receptori cubam absenți sau diminuați - bypass ileal / rezecție / fistula
- Funcție anormală a mucoasei / sprue tropical / nontropical, boala Crohn, ileita tuberculoasă, amiloidoză
- Defecte ale receptorilor Cubam - sindromul Imerslund Grasbeck ereditar
- Efecte ale medicamentelor - metformină, colestiramină, colchicină, neomicină

F. Anomalii în transportul vit B12 plasmatică – deficiență congenitală TCII, legătură defectuoasă a RTCII-vitB12 (rară)

G. Anomalii metabolice – Erori enzimatice înnăscute (rare)

H. Tulburări dobândite: inhalarea oxidului de nitrat.

2. Deficiența de folați :

A. Cauze nutriționale :

- Dietă incompletă - sărăcie și foamete, boli psihiatrice / boli cronice, hrănire a sugarilor cu lapte de capră, diete de slăbire
- Dieta incompletă și cerințele sporite:
- Fiziologice - sarcină și alăptare, prematuritate, hiperemeza gravidică, copilarie
- Patologice - Boli hematologice intrinseci (hemoliza cu eritropoieza compensatoare), hematopoieza anormală, infiltrarea MO cu boli maligne ; - Boli dermatologice - psoriazis

B. Malabsorbția folaților :

• Cu mucoasă intestinală normală :

- Droguri: sulfasalazine, pirimetamină, inhibitorii pompei de protoni
- Malabsorbție deficitară ereditară de AF (rar)

• Cu anomalii ale mucoasei – sprue tropical / nontropical, enterita regională

C. Utilizare celulară inadecvată :

- Transport defectiv de AF în lichidul cerebrospinal - deficit cerebral de AF
- Deficit ereditar enzimatic

D. Medicamentele : Antagonistii AF (metotrexat), alcool, sulfasalazină, triamteren, pirimetamină, trimetoprim-sulfametoxazol, difenilhidantoina, barbiturice

3. Anemii megaloblastice neprovocate de deficitul de vit B12 sau de AF

A. Tulburări congenitale ale sintezei ADN-ului, aciduria orotică, sindromul Lesch-Nyhan, anemia diseritropoietica congenitală

B. Tulburări dobândite ale sintezei ADN-ului: deficit de tiamină, tumori maligne-eritroleucemie, medicamentele antineoplazice care inhiba sinteza ADN-ului.

C. Fiziologia Vit B12 :

1. Transportul și absorbția normală :

Cele doua coenzime (deoxiadenosilcobalamin și metilcobalamin) din produsele alimentare sunt eliberate de proteina transportoare, prin digestia peptică la pH gastric scazut înainte de absorbție.

Vit B12 eliberată, se leagă de proteina salivară / gastrică R (haptocorrin) digerată de proteazele pancreatice, vit B12 este transferată factorului intrinsec (FI) gastric.

Complexul FI-vit B12 se leaga de receptorii FI-vit B12(receptori Cubam) la nivelul mucoasei ileale.

În interiorul enterocitelor, vit B12 este transferată Transcobalaminei (TC)-II și eliberată în sânge.

Complexul TC-II-vit B12- se leaga de receptorii TC-II, internalizati prin endocitoza mediata de receptori.

2. Procesarea celulară normală :

Peste 95% din vit B12 intracelulară se leaga de deoxiadenosilcobalamin sau metilcobalamin.

Deoxiadenosilcobalamina mitocondrială este coenzima pentru mutaza metilmalonil-CoA (convertește metilmalonil-CoA la succinil-CoA, astfel produsele metabolismului propionat (metilmalonil-CoA) sunt metabolizate)).

Metilcobalamina citoplasmatică este coenzima pentru metionin-sintetază (catalizează transferul grupărilor metil de la metilcobalamină la homocisteină formând metionina; grupul metil- al 5-metiltetrahidrofolat (metil-THF) contribuie la regenerarea metilcobalaminei formând astfel THF, care susține metabolismul carbonului în interiorul celulelor).

Când metionina este adenilată la adenosilmetionina-S, poate dona grupul metil pentru reacția de metilare care implică > 80 proteine, fosfolipide, neurotransmitatori, ARN și ADN-ul.

D. Patogeneza deficitului de vit B12 :

- **Deficiențele nutriționale de vit B12:** (vegetarieni și sărăcia).
- **Eliberare inadecvată a vit B12 din proteinele alimentare .**
- **Secreția absentă sau inadecvată a FI:** (Gastrectomia totală sau parțială).

În anemia pernicioasă, distrugerea autoimuna a celulelor fundusului gastric determină atrofie gastrică, absența FI și aclorhidrie, urmate de malabsorbție și deficit de vit B12 .

Vârsta medie pentru anemie pernicioasă este de 60 ani.

Sunt prezenți Atc anti-FI ~ 60% ser; și ~75% suc gastric, iar 30% au istoric familial pozitiv.

Se asociază cu boli autoimune (Graves, Hashimoto, vitiligo, boala Addison, hipoparatiroidism, miastenia gravis, diabet zaharat – tip I, hipogamaglobulinemie).

- **Evenimente anormale care împiedică absorbția vit B12 :** Gastrinom/ sindromul Zollinger-Ellison.
- **Tulburări ale receptorilor FI sau ale mucoasei.**

Ileonul terminal în porțiunea finală are o mare densitate de receptori Cubam, îndepărtarea / by pass / disfuncția duce la malabsorbție a vit B12.

- **Deficit dobândit de vit B12.**

Oxidul de azot neutralizează ireversibil vit B12.

E.Fiziologia folatilor :

• Absorbția normală de AF :

Aproximativ ~ 50% din folatul alimentar (poliglutamați) este bio disponibil după hidroliză la monoglutamat.

Suprafața luminală (duoden/jejun) prin proteina transportoare a AF facilitează transportul de AF în enterocite, eliberat apoi în plasmă ca metil -THF.

Nivelul de AF seric este determinat de aportul de AF din dietă și circulația enterohepatică.

• Transportul normal de folati : Asimilarea celulară rapidă de metil –THF / AF este prin receptori de suprafață de mare afinitate ai AF.

Receptori AF- mediază endocitoza, prin transportorii de AF sunt exportati folatii din endozomi acidifiati în citoplasma celulară, din placenta la fetus, din plexurile coroide în lichidul cerebrospinal.

• Metabolism intracelular și interacțiunea Vit B12 – folati :

Metil-THF trebuie convertit în THF (prin metionin sintetazei), THF poate fi poliglutamat și păstrat pentru metabolismul grupării carbonului.

Vit B12 este un - cofactor pentru reacție. THF este convertit la 10 – formil - THF prin biosinteza de novo a purinelor, și la metilen-THF.

Odata cu inactivarea metionin-sintetazei în deficitului de vit - B12, metil -THF nu este poliglutamat, se pierde extracelular, rezultand deficit de THF intracelular.

Metilen - THF este folosit de timidilatsintetază pentru a sintetiza timidina și AND - ul, sau după conversia la metil-THF pentru sinteza metioninei.

Deficitul de vit B12 - poate răspunde la înlocuirea cu AF, acesta poate fi convertit la THF (prin dihidrofolat reductazei); alternativ, 5 – formil - THF (acid folinic) evita metionin - sintetaza și poate fi convertit la metilen -THF pentru sinteza ADN.

Când metionin sintetaza este inhibată (deficit de vit - B12 sau de AF), există o acumulare de aminoacizi din grupul tiol, homocisteina, nocive asupra organismului.

Receptorii AF din celulele tubulare renale proximale leaga si intorc folatii luminali in sange.

F. Patogeneza deficitului de AF :

- **Cauze nutriționale (aport scăzut sau necesități crescute)**
- **Sarcina și nou – născutul**

Deficitul de AF din perioada maternității predispune la prematuritate, greutate scăzută și dezvoltarea anomaliilor fetale (defecte de tub neural/buza de iepure, palatoschizis/defecte endocardice), inclusiv anomalii comportamentale în copilărie.

Deficiența de AF la nivel cerebral: este cauzată de anticorpii antifolat care se leagă de receptorii de AF de pe plexul coroid și împiedică transportul de AF în lichidul cefalorahidian.

Acești auto-anticorpi umani se dezvoltă împotriva folatilor legați de proteinele aflate în laptele de vacă.

Prezentare neonatală (~ 6 luni) :

- agitație / insomnie
- reducerea dezvoltării capului
- retard psihomotor
- hipotonie / ataxie
- spasticitate, dischinezie
- epilepsie
- simptome de autism.

Copiii afectați răspund la doze mari de acid folinic și dieta fără lapte de vacă.

Malabsorbția ereditară de AF se datorează mutației la nivelul transportorului AF (intestinul / plexului coroid).

Prezintă anemie megaloblastica, diaree cronică, anomalii neurologice (convulsii / retard mintal).

- Răspunde la doze mari de acid folinic parenteral.

- **Sprue (celiac) tropical și nontropical.**

Răspunde la administrare orală (5 mg /zi) de AF timp de ~4-6 luni și 250 mg de tetraciclină de 2 ori/zi la ~60% dintre pacienți.

- **Sprue tropical cronic** (> 3 ani) asociat cu malabsorbția de vit B12 și deficiență de fier / piridoxina / tiamina.

- **Medicamente :**

- a. Trimetoprim, pirimetamina, sau metotrexat inhibă dihidrofolat reductaza.

- b. Sulfasalazina inhibă transportorii de AF (AH cu corpi Heinz).

- c. Pirimetamina / inhibitorii pompei de protoni inhibă transportorii de AF

- d. Contraceptivele orale cresc catabolismul AF.

- e. Anticonvulsivantele reduc absorbția și induc enzimele microzomale hepatice.

- f. Antineoplazicele și antiretrovirale antinucleoside perturbă sinteza ADN-ului independent de folati/vit-B12.

G. Manifestare clinică a deficitului de AF / vit. B12 :

- a.** Vit B12 se dezvoltă insidios, iar pacienții cu deficit de AF, hrăniți necorespunzător au deficiențe multiple de vitamine.
- b.** Condiția de bază care predispune la deficitul de AF se va manifesta cu ~6-luni înainte, și domină tabloul clinic.
- c.** Deficiența nutrițională de vit B12 se manifestă cu pancitopenie, hepatosplenomegalie ușoară, febră și trombocitopenie, cu manifestări neuropsihiatrice dezvoltate în evoluție.
- d.** Megaloblastoza cu hemoliză intramedulară determină paloare și icter.

Manifestările clinice :

Pot fi dominate de condiția de bază care a cauzat **deficitul de vit B12 sau de AF** :

Sunt următoarele modificări “sistemice” :

- Pancitopenie hematologica cu MO megaloblastică.
- Insuficiență cardiacă congestivă secundara anemiei.
- Modificări GI, glosită cu limbă roșie cu suprafață netedă, depapilată.
- Hiperpigmentare dermatologica a pielii și încărunțire prematura.
- Infertilitate, sterilitate, epiteliu cervical megaloblastic imitând displazia de col uterin
- Deficiente psihiatrice
- Manifestarea neurologică sugerează asocierea deficitului de vit B12 sau boala sistemica adițională (alcoholism).

• **Deficitul de vit - B12 prezintă:**

- Manifestări hematologice dominante.
- Boala neurologica: demielinizare neuniforma, clinic cu anomalii cerebrale si degenerescenta combinată subacută a maduvei spinarii.
- Coloana dorsală (segemente toracice) cu implicarea contiguă a tractului corticospinal, spinotalamic și spinocerebelar și neuropatie periferică.
- Paresteziile cu pierderea funcției senzitive in degetul aratator; diminuarea sensibilității vibratorii; S Romberg; incontinență urinară și intestinală, pareza nervilor cranieni, demență / psihoză/ tulburari de dispozitie.

Pacienții cu **hiperhomocisteinemie cronică** (deficit prelungit de vit. B12 / AF), prezintă :

- **Boala ocluziva vasculară** (accidente vasculare cerebrale, IR in stadiu uremic, tromboangeita obliterantă, ateroscleroza aortica, tromboembolism arterial și venos).
- **Boala vasculară ocluzivă a placentei :**
 - cu complicatii ale sarcinii (preeclampsie, dezlipire de placentă, infarct placentar, avort recurent)
 - dezvoltare anormala a sarcinii (nastere prematura, defecte ale tubului neural, cardiace congenitale, retard de crestere intrauterina).
- **Osteopenia cu fracturi osoase**

Manifestările clinice ale pacienților cu deficiențe de lungă durată netratate pot fi :

- fracturi de șold și degenerescenta maculara legata de vârstă
- atac cerebral
- functie cognitiva scăzută la adulti
- tulburări ale auzului pentru sunetele de frecventa joasă la adultul vârstnic.

Copii născuți de mame cu deficit de vit B12 / AF in timpul sarcinii pot prezenta performanta neurocognitiva redusa și anomalii comportamentale.

H. Diagnostic :

Există trei etape consecutive :

- **Recunoasterea** A megaloblastice sau prezentarea neurologica potențial legată de vitB12.
- **Constatarea deficitului** de AF / vit . B12 cu relevanță în tabloul clinic.
- **Identificarea bolii de bază** și mecanismul care ar putea provoca deficitul .

I. Examine paraclinice :

1.Megaloblastoza :

Hemograma completa (pancitopenie): Anemie macrocitară, cu creșterea MCV - ului (Hb ~ 5g/dl); reticulocitopenie.

Neutropenie și trombocitopenie (rar neutrofile < 1000 / μ L sau trombocite < 50000/ μ L).

Hemoliza intramedulara (LDH și BI crescute).

► 2. Frotiu periferic :

- Macro - ovalocite
- Neutrofile polimorfonucleare hipersegmentate
- Megalotrombocite
- Eritroblaști nucleati
- A. megaloblastica poate fi mascata de asocierea cu deficitul de Fe / talasemie

3.Nivelul AF și a vit B12 se corelează cu manifestările clinice sugestive.

Daca rezultatele testelor pentru deficit de AF / vit.B12 sunt normale sau ambigue, se utilizează nivelul metaboliților.

4. Nivelul metaboliților - homocisteina si acid metilmalonic (AMM) :

Pentru confirmarea deficitului de vit B12: homocisteina serica și AMM crește proporțional cu severitatea deficitului.

AMM seric crescut în > 95%, cu confirmare a deficitului de vit B12.

Homocisteina serica ridicata în ambele deficite.

Creșterea ambilor metaboliți nu poate diferenția între deficitul pur de vit B12-sau deficit combinat (vit B12 / AF).

5. Examinarea MO :

Hiperplazie triliniara cu hematopoieza megaloblastică .

- Megaloblastoza cu megaloblasti cu nuclei cu structura fina, reticulara, imatur și citoplasma hemoglobinizata.
- Leucopoieza megaloblastica:metamielocite,gigante,leucocite polimorfonucleare hipersegmentate.
- Megacariocite megaloblastice cu hipersegmentare complexa.

J. Determinarea cauzelor deficitului de vitamine :

Sunt importante istoricul / examinarea fizică și testele de laborator : Atc anti-FI sunt prezenți la ~ 60% pacienți cu anemia pernicioasă.

Examen parazitar.

Atc antitransglutaminaza tisulară de tip IgA, lipaza, gastrina, biopsie intestinală , radiografie de contrast (stază /strictură/fistule).

Pentru pacienții tineri (FI gastric /aclorhidria, ADN-ul pentru mutațiile receptorilor cubam / transportorii de AF, sau Atc antireceptor seric pentru AF.

K. Diagnosticul diferențial - anemie macrocitară

Anemie macrocitara

Hemograma completa, frotiu periferic si nr. Rt

Raspuns la hemoliza, Rt. > 2%

- AH imuna (Atc la cald si aglutinine la rece)
- Hemoliza infectioasa (malaria)
- Deficit de G6FDH
- Distrugerea mecanica a E (valve cardiace, CID)
- Hemoglobinuria paroxistica nocturna (HPN)

Nr. Rt. > 2%

Raspuns la pierderi de sange

Nr. Rt. Normal sau scazut, < 0,5%

Macroците subtiri

- Post-splenectomie
- Boala de ficat/alcoolism
- Anemie aplastica/hipoplastica
- SMD (sindrom 5q-)
- Anemie mieloftizica
- Hipotiroidism
- Fumatul, BPCO
- Hiperglicemie severa, leucocitoza

Rt-N, < 0,5%

Macro - ovalocite

- Cobalamina sau deficit de AF
- Tulburari ale sintezei AND-ului induse de droguri (anti-neoplazice imunosupresoare, antiretrovirale)
- Eritroleucemia (rar)
- Tulburari ereditare ale sintezei AND-ului (rar).

L.Tratament :

La pacientul decompensat, imediat după determinarea nivelului AF/ vit B12/nivelul metabolitilor (puncția MO) se administrează transfuzie cu o unitate de E și diuretice pentru a evita EPA.

Administrarea unei doze de vit B12 si folati (1 mg folati și 1 mg vit B12 parenteral)

Dozajul medicamentelor :

Substituția vit B.12: 1 mg IM / SC cianocobalamina / zi (saptamana -1), 1 mg de două ori pe săpt. (săptămâna 2), 1 mg / sapt timp de 4 săptămâni, apoi 1 mg / luna pentru restul vieții.

După umplerea rapidă a depozitelor de vit B.12 în prima lună, se administrează 2 mg de vit B12-oral pe zi (1% absorbit zilnic prin difuziune pasivă).

Pacienții cu malabsorbția vit B.12 necesita minim 1 mg vit B.12/zi administrata oral.

Vegetarienii / pacienții săraci: înlocuirea rapidă a depozitelor de vit B.12 prin administrare orală 2 mg / zi timp de 3 luni, apoi zilnic 5 - 10 micrograme / zi pe tot parcursul vieții.

Deficitul subclinic de vit B.12, se poate aștepta până la apariția simptomelor, sau tratament preventiv timp de 6 luni pe cale orală cu vit.B.12 - 2 mg / zi, apoi reexaminare asupra disfuncțiilor cognitive.

Acidul folic 1-5 mg /zi asigură un necesar suficient.

M. Profilaxia deficitului de vit B12 si AF :

Profilaxia cu vit B12 sau AF :

A. Profilaxia cu vit B12:

Copii cu deficit de vit.B12 datorat mamelor

Vegetarienii, dieta săracilor (alimente bogate în B.12 sau 5 -10 µg vit.B12 / pe zi oral)

Post - gastrectomie (1 µg / zi, oral pe parcursul vieții și Fe)

Malabsorbția vit B.12 indiferent de mecanism (1-2 µg vit B.12 / zi oral)

B. Suplimentarea periconceptionala cu acid folic *:

Femeile sănătoase aflate în perioada fertilă (400 µg de AF / zi)

Femeile cu copii cu defect anterior de tub neural (4 µg / zi de AF)

Femeile în perioada fertilă care iau anticonvulsivante (1 µg AF/zi).

C. Suplimentarea cu AF administrat zilnic *:

Copii prematuri

Mamele care alăptează

Hemoliza cronică / boli mieloproliferative (1 µg / zi)

Pentru a reduce toxicitatea metotrexatului (1 µg / zi).

N. Cauzele răspunsului incomplet :

- Diagnostic gresit
- Deficienta asociată netratată (deficienta de fier / tiroidiana)
- Infecții (paravirusul B.19)
- Uremie
- Medicamente care perturba ADN-ul (antiretrovirale / antimetaboliți)

O. Prognostic :

Răspunsul la administrarea de vit B. 12 este ameliorarea stării generale, hematopoieza megaloblastică revine la normal în 12 ore.

Neutrofilele polimorfonucleare hipersegmentate rămân 14 zile.

Rt ating un varf în 5 - 8 zile.

Hemoleucograma se normalizează în 3 luni.

Anomaliile neurologice se îmbunătățesc la ~ 90% dintre pacienții cu degenerare combinată subacută, majoritatea semnelor / simptomelor sunt reversibile < 3 luni.