

## 27. Megaloblastové anémie

Jaroslav Čermák

### 27.1. Úvod

Megaloblastová anémie vzniká v důsledku defektní syntézy DNA v rychle se dělících buňkách. Dochází k poruše maturace, k imbalanci zrání buněk a k porušení buněčného dělení. Současně jsou zralější prekurzory erythropoezy destruovány v kostní dřeni ještě před vyplavením do cirkulace. Nejčastější příčinou megaloblastové anémie jsou nedostatek vitamínu B12 a kyseliny listové. Vitamin B12 (kobalamin) je kofaktorem tvorby methionin syntetázy konvertující přeměnu homocysteinu na methionin přenosem metylové skupiny, kofaktorem této reakce je tetrahydrofolát. Methionin slouží jako donor metylové skupiny v řadě metylačních reakcí, včetně metylace DNA nutné pro funkčnost thymidinové báze. Vymizení aktivity methionin syntetázy či snížená hladina dihydrofolát reduktázy způsobuje defektní maturaci DNA a megaloblastové změny, přičemž syntéza RNA a proteinů je jen málo dotčena /1/. Příčina neurologických změn včetně částečné demyelinizace není zcela jasná. Důvodem může být snížená hladina S-adenosylmethioninu a tím chybění metylačních reakcí nutných pro tvorbu myelinu, či zvýšená hladina metylmalonilové kyseliny vedoucí k tvorbě abnormálních strukturálních komponent myelinu či cytotoxickými reakcemi vyvolanými nedostatkem kobalaminu/2/.

### 27.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice megaloblastové anémie je odlišení klasické perniciózní anémie s atrofickou gastritidou od jiných příčin megaloblastových anemií, včetně myelodysplastického syndromu (MDS) a od makrocytárních anemií z jiné příčiny.

#### Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (nízký), ↑ MCV, ↑ MCH, normální MCHC
  - morfologické změny makroovalocyty, megaloblasty, Howell-Jollyho tělíska, Cabotovy prsténce, hypersegmentace neutrofilů /3/.
- Serologická vyšetření
  - vyšetření hladiny vitamínu B12 a folátů v séru a v erytrocytech /4/
  - jaterní testy + LD (zvýšení LD, přímého a nepřímého bilirubinu), Fe, feritin

- vyšetření protilátek proti vnitřnímu faktoru a parietálním buňkám žaludeční sliznice /5/.

### Sternální punkce:

- morfologie: hyperecelularita s hyperplazií červené řady a megaloidními rysy, makrocytóza v granulocytární řadě, velké hyperlobulární megakaryocyty
- cytochemie (barvení na Fe) ,cytogenetika, event.vyšetření genových mutací – k odlišení MDS

### Další vyšetření:

- gastroscopie (k vyloučení/potvrzení atrofické gastritidy)
- další vyšetření GIT (kolonoskopie, střevní pasáž, CT – vyloučení mechanické příčiny zábrany resorpce vitaminů z GIT)
- speciální vyšetření: zvýšení hladiny homocysteinu a kyseliny metylmalonilové (MMA) v séru, zvýšení MMA chybí při deficitu folátů, vyšetření hladiny holotranskobalaminu (k vyloučení poruchy transportu vitamínu B12 /4/. Nejčastější příčiny megaloblastových anémií jsou shrnuty v tabulce 27.1.

**Tabulka 27.1.** Nejčastější příčiny megaloblastových anémií.

• Nedostatečný přívod vitamínu B <sub>12</sub> či kyseliny listové
• Porucha vstřebávání: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) nedostatek vnitřního faktoru, protilátky proti vnitřnímu faktoru</li> <li>b) celiakální sprue, Crohnova choroba, resekce střeva, píštěle, divertikly, striktury, parazité</li> <li>c) inhibitory resorpce (fenylhydantoin, PAS, pyrimidin, neomycin)</li> <li>d) selektivní malabsorpce B<sub>12</sub> s proteinurií</li> </ul>
• Poruchy transportu a resorpce při nedostatku transkobalaminu I a II
• Zvýšená spotřeba (gravidita, růst, anémie s hyperplazií erytropoézy)
• Zvýšené ztráty (jaterní choroby, dialýza)
• Inhibitory dihydrofolát reduktázy (MTX, pyrimethamin) antagonisté pyrimidinů (ARA-C) či purinů (6-MP)

U nemocných s atrofickou gastritidou jsou nutné pravidelné gastroscopické kontroly k včasnému odhalení nádorové přestavby žaludeční sliznice.

### 27.3.Léčba

- **Podávání vitamínu B12**

Iniciální dávka vitamínu B12 je 1000 µg denně či obden po dobu 2 týdnů, a následně 1x týdně do normalizace hodnot hematokritu a poté 1 x měsíčně. U nemocných s neurologickými příznaky je doporučeno podávat dávku 1000 µg obden prologovaně až do vymizení neurologických příznaků /3/. Je možné i perorální podávání vitamínu B12 v dávce 1000-2000 µg denně /6/, u lehčích forem mohou být dávky i nižší, perorální podání vitamínu B12 je indikováno u nemocných s krvácivými chorobami, naopak není indikováno u nemocných s neurologickými příznaky, perorální přípravek však t.č. nemá v ČR úhradu. Ukazatelem správně vedené léčby je tzv. retikulocytární krize, spočívající ve vzestupu počtu retikulocytů na 10-30 % po 5-7 dnech léčby. Současně je třeba kontrolovat stav zásob Fe, výrazné zvýšená proliferace může vést k depleci železa, méně často se může vyskytnout hypokalemie.

- **Podávání kyseliny listové**

Dávka folátu činí 1-5 mg denně, obvyklá dávka u megaloblastové anémie činí 5mg denně po dobu 4 měsíců /3/ a může být zvýšena až na 15mg denně u malabsorpčních stavů. Při současném prokázaném deficitu vitamínu B12 je namísto kombinovaná léčba, samotné podávání folátu může korigovat anémii, ale neovlivní neurologické příznaky, naopak může dojít k jejich zhoršení /7/.

### 27.4. Literatura

- 1) Antony AC: Megaloblastic Anemias In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE et al.: Hematology: Basic Principle and Practice 6th ed, Philadelphia, Elsevier 2013; 473-504.
- 2) Combe MA, McLeod JG: The peripheral neuropathy of vitamin B12 deficiency. J Neurol Sci 1984; 66: 117-126.
- 3) Devalia V., Hamilton MS, Molloy AM et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014; 166: 496-513.
- 4) Thorpe SJ, Heath A, Blackmore S et al.: International standard for serum vitamin B (12) and serum folate: international collaborative study to evaluate a batch of lyophilized serum for B(12) and folate content. Clin Chem Lab Med 2007; 45: 380-386.
- 5) Toh BH, van Driel IR, Gleeson PS: Pernicious anemia. N Engl J Med 1997; 337, 1441-1448.
- 6) Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R et al.: Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database Systematic Review. CD004655.
- 7) Varetla-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM: Cobalamin, folic acid, and homocysteine. Nutr Rev 2009; 67: suppl.1, S69-72.