

NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNE

- **zaburzenia syntezy kwasów nukleinowych w komórkach**
- **produkcja krwinek o większej objętości**
- **w szpiku obecne megaloblasty**

NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNE

- **PRZYCZYNY**
 - **1. Niedobór witaminy B12**
 - **2. Niedobór kwasu foliowego**

Witamina B12 i kwas foliowy w organizmie człowieka

	Witamina B12	Kwas foliowy
Główne źródło	Mięso, ryby	Świeże jarzyny, drożdże
Zapotrzebowanie dobowe	2-5ug	50-100 ug
Zapasy ustrojowe	3-5 mg (wątroba)	10-12mg (wątroba)
Miejsce wchłaniania	Jelito kręte	Dwunastnica i proksymalny odcinek jelita cienkiego

NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNE

- Przyczyny niedoboru wit. B12:

- 1. Zaburzenia wchłaniania:
- 2. Niedobory pokarmowe
- 3. Niedostateczne wykorzystanie

- Przyczyny niedoboru kwasu foliowego:

- 1. Zaburzenia wchłaniania:
- 2. Niedobory pokarmowe
- 3. Niedostateczne wykorzystanie
- 4. Zwiększone zapotrzebowanie

NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNE

Przyczyny niedoboru wit. B12 (1)

- **1. Zaburzenia wchłaniania:**
 - **a. niedostateczne wydzielania czynnika wewnętrznego**
 - niedokrwistość złośliwa (choroba Addisona-Biermera) - *gł. 40-65 r.ż.; przeciwciała przeciw czynnikowi wewnętrznemu/komórkom okładzinowym żołądka*
 - całkowita lub częściowa resekcja żołądka
 - **b. Niedostateczne uwalnianie wit B12 z pokarmów (częściowa resekcja żołądka, zaburzenie funkcji żołądka, przewlekła niewydolność trzustki, cholestyramina)**
 - **c. choroby jelita krętego (sprue, celiakia, resekcja, choroba Crohna)**
 - **d. Zwiększone zużycie:**
 - bakterie jelitowe: *mnogie uchyłki, zwężenie jelita cienkiego, zespół ślepej pętli*
 - bruzdogłowiec szeroki

NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNE

Przyczyny niedoboru wit. B12 (2)

- **2. Niedobory pokarmowe**
 - **wegetarianizm (niedostateczna podaż wit. B12 w diecie)**
- **3. Niedostateczne wykorzystanie (czynniki zaburzające metabolizm, wit. B12)**
 - **leki: Neomycyna, Kolchicyna, Nadtlenek azotu.**

NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNE

Przyczyny niedoboru kwasu foliowego (1)

- **1. Niedobory pokarmowe:**
 - brak świeżych surowych pokarmów roślinnych, nadmierne gotowanie jarzyn
 - niedożywienie u osób starszych
 - odżywianie parenteralne
- **2. Zaburzenia wchłaniania i przyswajania**
 - choroby jelita cienkiego (sprue, celiakia, resekcja)
 - choroba alkoholowa

NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNE

Przyczyny niedoboru kwasu foliowego (2)

- **3. Zwiększone zapotrzebowanie**
 - ciąża
 - wcześniactwo
 - przewlekłe niedokrwistości hemolityczne
 - choroby nowotworowe
 - hemodializy
- **4. Niedostateczne wykorzystanie**
 - Leki: metotreksat, kotrymoksazol, pochodne fenytoiny, fenobarbital, doustne środki antykoncepcyjne)

NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNE

obraz kliniczny (1)

- 1. Objawy niedokrwistości
- 2. Objawy związane z niedoborem wit. B12 lub niedoborem kwasu foliowego:
 - a. zaburzenia oun (typowe dla niedoboru wit.B12) - wynikają z demielinizacji neuronów rdzenia kręgowego oraz kory mózgowej; zmiany utrzymujące się ponad 1/2 roku nie cofają się
 - zmiany psychiczne (spowolnienie psychiczne i apatia, trudności w przeprowadzeniu prostych rachunków arytmetycznych, zaburzenia pamięci, drażliwość, depresja, stupor, urojenia, halucynacje, paranoja, tzw. "obłąd megaloblastyczny")
 - zwyrodnienie powrózkowe rdzenia kręgowego (zaburzenia czucia głębokiego, ataksja, parestezje, uczucie drętwienia, niestabilność chodu)

NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNE

obraz kliniczny (2)

- 1. Objawy niedokrwistości
- 2. Objawy związane z niedoborem wit. B12 lub niedoborem kwasu foliowego:
 - b. zmiany w przewodzie pokarmowym (w obu niedoborach)
 - brak apetytu (osłabienie wrażeń smakowych)
 - cechy stanu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej
 - cechy zapalenia języka
 - język „bawoli” - ciemnoczerwony lub blady z cechami zaniku brodawek
 - pieczenie, wygładzenie języka (język Huntera)
 - skłonność do biegunek lub zaparć
 - nudności

NIEDOKRWIŚCÍ MEGALOBLASTYCZNE

Diagnostyka (1)

- **1. Morfologia krwi:**
 - niedokrwistość makrocytowa, hiperchromiczna (spadek wartości Hb, Hct, E oraz wzrost MCV, MCH),
 - małopłytkowość (nie zawsze, zwykle umiarkowana)
 - leukopenia (nie zawsze, zwykle umiarkowana spowodowana granulocytopenią)
 - retykulocyty - niskie
- **2. Rozmaz krwi obwodowej /wyraźne zmiany morfologii krwinek/:**
 - megaloowalocytoza i hiperchromia erytrocytów, anizocytoza i poikilocytoza,
 - hipersegmentacja jąder granulocytów (ponad 5% granulocytów z liczbą segmentów 5 i więcej)
 - obecność patologicznych płytek (megatrombocytów)

NIEDOKRWIŚCI MEGALOBLASTYCZNE

Diagnostyka (2)

- **3. Mielogram:**
 - szpik bogatokomórkowy
 - wzmożona odnowa w układzie czerwonokrwinkowym
 - megaloblastyczny tor dojrzewania erytroblastów (komórki duże, zaburzona proporcja jądra do cytoplazmy - zazwyczaj na korzyść cytoplazmy, dysproporcja między dojrzewaniem jądra i cytoplazmy, nieregularny kształt jądra, jądra płatowe, odpryski jądra),
 - w układzie granulocytarnym: olbrzymie metamielocyty i pałki
 - w układzie płytkotwórczym: wielopłatowość jąder megakariocytów; w ciężkich postaciach może być zmniejszona liczba megakariocytów.

NIEDOKRWISTOSCI MEGALOBLASTYCZNE

Diagnostyka (3)

- **4. Badania biochemiczne:**
 - hiperbilirubinemia (pośrednia)- *w wyniku nieznacznego stopnia hemolizy,*
 - podwyższona aktywność LDH
 - Fe w surowicy w normie lub podwyższone
- **5. Badanie czynności wydzielniczej żołądka i stanu jego błony śluzowej:**
 - gastroskopia
 - bad. hist.-pat. wycinka błony śluzowej
 - badanie obecności przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym żołądka i czynnikowi wewnętrznemu

NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNE

Zasady diagnostyki

- **1. Rozpoznanie niedokrwistości megaloblastycznej**
- **2. Ustalenie rodzaju niedoboru**
- **3. Ustalenie przyczyny niedoboru**

Rozpoznanie NIEDOKRWISTOŚCI Z NIEDOBORU WIT. B12

- **1. Stwierdzenie niedokrwistości megaloblastycznej**
- **2. Kliniczne objawy niedoboru wit. B12**
- **3. Niskie stężenie wit. B12 w surowicy** (poniżej 130 pg/ml - potwierdza je podwyższony poziom kwasu metylmalonowego oraz homocysteiny we krwi i w moczu)

Rozpoznanie NIEDOKRWISTOŚCI ZŁOŚLIWEJ (Addisona-Biermera)

- **1. Stwierdzenie niedokrwistości z niedobru wit. B12**
- **2. Histamino-oporna achlorhydia soku żołądkowego (sonda Key'a - niskie MAO)**
- **3. Brak wchłaniania izotopowo znakowanej wit. B12 po podaniu doustnym z korekcją po podaniu razem z czynnikiem wewnętrznym (Test Schillinga)**
- **4. Obecność przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym żołądka oraz czynnikowi wewnętrznemu (IF) i kompleksowi IF-B12**

Rozpoznanie NIEDOKRWISTOŚCI Z NIEDOBORU KWASU FOLIOWEGO

- 1. Stwierdzenie niedokrwistości megaloblastycznej
- 2. W wywiadzie okoliczności sprzyjające niedoborowi kwasu foliowego
- 3. Nie występują zaburzenia neurologiczne
- 4. Niskie stężenie kwasu foliowego w surowicy i erytrocytach przy prawidłowym stężeniu wit. B12
- 5. Zwiększone wydalanie FIGLU (kwasu formiminoglutaminowego) z moczem, zwłaszcza po obciążeniu histydyną.
- 6. Podwyższone stężenie homocysteiny
- 7. Kwas metylmalonowy w normie

LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNYCH (1)

- **1. Podawanie wit. B12 domięśniowo w dawce 1000 (100) ug codziennie przez około 7 dni, następnie 100 ug 2 x w tygodniu przez 2 tygodnie, dalej 1 x w tygodniu 100ug przez miesiąc**
- **2. Kontrola retykulocytów (potwierdzenie skutecznego leczenia) oraz gospodarki żelaza (po 7-10 dniach leczenia witaminą B12 substytucja Fe), kontrola i ewentualna substytucja potasu.**
- **3. Leczenie podtrzymujące 1 x w miesiącu 100 ug wit. B12 do końca życia.**

LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNYCH (2)

- **1. Ac. Folicum 5 (1) mg dziennie doustnie przez co najmniej 3 miesiące oraz dłużej w zależności od potrzeby**
- **2. Przełom retykulocytarny po 5-7 dniach.**
- **3. Ustąpienie niedokrwistości po 1-2 miesiącach leczenia**
- **3. Leczenie podtrzymujące w zależności od przyczyny.**

MONITOROWANIE LECZENIA NIEDOKRWISTOŚCI MEGALOBLASTYCZNYCH

- **W 5-8 dniu po podaniu wit. B12 tym większy wzrost odsetka retikulocytów im głębsza była niedokrwistość**
- **normalizacja bilirubiny pod koniec pierwszego tygodnia leczenia**
- **zniknięcie hipersegmentacji jąder granulocytów nieco później**
- **normalizacja poziomu Hb po dwóch miesiącach leczenia**