

The problem of diagnosing vitamin B12 deficiency

Problematika diagnosticării deficitului de vitamina B12

**Ana Maria Alexandra Stănescu¹, Dumitru Matei¹, Daniela Miricescu^{1,2},
Daniela Oana Toader^{1,3}, Florica Șandru^{1,4}, Constantin Ștefani¹, Alexandra Totan^{1,2},
Camelia Cristina Diaconu^{1,5}**

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

²Disciplina de Biochimie, Facultatea de Medicină Dentară,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, România

³Obstetrică, Ginecologie și Neonatologie, INSC „Alessandrescu Rusescu”,
Clinica Polizu, București, România

⁴Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, România

⁵Spitalul Clinic de Urgență București, București, România

ABSTRACT

Vitamin B12 deficiency (cobalamin) is a common cause of megaloblastic anemia, with various neuropsychiatric symptoms. The prevalence is not known with certainty, but the incidence seems to increase with age. The diagnosis is usually based on the identification of a low serum level of vitamin B12 with clinical evidence of deficiency and with a good response to vitamin B12 replacement therapy. When confirming the diagnosis, consideration should be given to the etiology that may be due to nutritional deficiency, malabsorption and other gastrointestinal causes.

Keywords: vitamin B12, megaloblastic anemia, malabsorption

REZUMAT

Deficitul de vitamina B12 (cobalamina) este o cauză frecventă a anemiei megaloblastice, care se manifestă cu diferite simptome neuropsihiatrice. Prevalența sa nu este cunoscută cu certitudine, însă incidența pare să crească o dată cu vârsta. Diagnosticul se bazează de obicei pe identificarea unui nivel seric scăzut de vitamina B12, cu dovezi clinice de deficiență și cu un răspuns bun la terapia de suplimentare a vitaminei B12. O dată cu confirmarea diagnosticului, trebuie avută în vedere etiologia, care ar putea proveni din deficiență nutrițională, sindroame de malabsorbție și alte cauze gastrointestinale.

Cuvinte cheie: vitamina B12, anemie megaloblastică, malabsorbție

INTRODUCERE

Deficitul de vitamina B12 (cobalamina) este o cauză frecventă a anemiei megaloblastice, care se manifestă prin diferite simptome neuropsihiatrice. Diagnosticul deficienței de vitamina B12 se bazează, de obicei, pe măsurarea nivelului seric de vitamina B12. Screening-ul poate fi justificat la pacienții cu unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi rezechțiile gastrice, boala inflamatorie intestinală, utilizarea de metformin mai mult de patru

luni, utilizarea inhibitorilor pompei de protoni sau a blocaților receptorilor histaminei H2 pentru mai mult de 12 luni, adulți cu vârsta peste 75 de ani. O altă metodă de depistare a deficienței de vitamina B12 este măsurarea nivelului seric de acid metilmalonic și de homocisteină, care sunt crescute timpuriu în deficiența de vitamina B12 (1).

Prevalența nu este cunoscută cu certitudine, însă incidența pare să crească o dată cu vârsta. Pennypacker și colab. au arătat prezența deficitului de vitamina B12 (confirmat prin analize de laborator)

Corresponding author:

Șef Lucr. Dr. Daniela Miricescu

E-mail: miricescudaniela@yahoo.com

Article History:

Received: 15 November 2019

Accepted: 5 December 2019

la 15% dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani (2). Alte studii au arătat că vârstnicii instituționalizați cu comorbidități multiple și cu mobilitate redusă sunt mai predispuși la deficiența de vitamina B12 (între 30% și 40%) decât persoanele în vârstă neinstituționalizate (3,4). În Statele Unite și Anglia, prevalența deficitului de vitamina B12 este de aproximativ 6% la persoanele cu vârsta sub 60 de ani și aproape 20% la cei cu vârsta peste 60 de ani (5). Cu toate acestea, opțiunea de screening la persoanele vârstnice este controversată (6).

O prevalență a deficienței de vitamina B12 de 70% a fost raportată la copiii de vârstă școlară în Kenya și la adulții din Orientul de Est, iar o deficiență de 80% la copiii de vârstă preșcolară din India (5).

MECANISM ȘI CAUZALITATE

Vitamina B12 este obținută din surse dietetice, cum ar fi carne, ouă și produse lactate. Din cantitatea de vitamina B12 ingerată, doar 50-60% va fi absorbită (7). După absorbție, în ficat sunt păstrate cantități mari de vitamina B12, ceea ce înseamnă că orice reducere a aportului de vitamina B12 se va manifesta clinic după 5-10 ani (8).

Datorită mecanismelor complexe de absorbție, există mai multe modalități de dezvoltare a deficienței de vitamina B12. Cea mai frecventă cauză la ora actuală a deficienței vitaminei B12 este malabsorbția de cobalamină legată de alimente (1).

ASPECTE DIAGNOSTICE

Diagnosticul se bazează de obicei pe identificarea unui nivel seric scăzut de vitamina B12 cu dovezi clinice de deficiență, care răspunde la terapia de înlocuire a vitaminei B12 (12). Se recomandă urmărirea deficienței de vitamina B12 în special la pacienții cu macrocitoză, însă poate fi întâlnită și în alte afecțiuni precum deficitul de folat și tulburări mielodisplazice (13).

Testele de măsurare și cuantificare a nivelului de vitamina B12 din organism sunt disponibile și ieftine. Testul de screening are dezavantajul că nu există un prag de diagnosticare a deficienței vitaminei B12, în general fiind acceptată valoarea < 150 pmol/l (200 pg/ml) (14). Ținând cont de faptul că simptomele neurologice asociate deficitului de vitamina B12 pot să apară la valori peste 150 pmol/L (200 pg/ml), s-a propus ca pragul de diagnostic să fie cuprins între 220 și 258 pmol/l (298-350 pg/ml),



FIGURA 1. Posibile cauze ale deficienței de vitamina B12 (9,10,11).

având indicatori mai stabili ca nivelurile crescute ale homocisteinei serice și MMA (15).

Un nivel fals scăzut de vitamina B12 poate fi legat de perturbarea metabolismului vitaminei B12, dar poate să nu fie asociat cu deficiența de vitamina B12 tisulară, putând exista diferențe semnificative între concentrația tisulară și cea sanguină (de obicei în deficiența de folat, mielom multiplu sau deficiență de transcobalamină) (12).

Nivelul seric de vitamina B12 fals normal poate apărea în prezența bolilor hepatice, tulburări mieloproliferative, deficiență congenitală de transcobalamină II și supraagregare bacteriană intestinală (12). Chiar dacă nivelul seric al vitaminei B12 este normal, se poate suspecta deficiența dacă există o creștere compensatorie a nivelului de homocisteină și MMA care precede scăderea nivelului seric de vitamina B12 (16). Creșterea nivelului seric al homocisteinei și MMA (> 3 abateri standard peste media la subiecții normali) are o sensibilitate de 95,9% și, respectiv, 98,4% pentru a diagnostica deficiența de vitamina B12 (17). Creșterea nivelului de homocisteină înainte de creșterea MMA este un indicator precoce al deficitului de vitamina B12, însă trebuie avut în vedere faptul că homocisteina poate crește și în cazul deficienței de vitamina B6 și a folatului (18).

În plus față de creșterea nivelului de homocisteină și MMA, o scădere a nivelului de holotranscobalamină serică este, de asemenea, considerată un marker precoce al deficitului de vitamina B12. Holotranscobalamină este compusă din vitamina B12 atașată unei proteine de transport, transcobalamină II. Este o fracție biologic activă a vitaminei B12 care poate fi ușor preluată de toate celulele și reprezintă doar 6%- 20% din vitamina B12 totală din ser (19).

S-a raportat că nivelul seric al MMA și al homocisteinei crește odată cu vârsta, iar prevalența nivelului crescut de MMA și de homocisteină este mai mare decât prevalența nivelului seric scăzut de vitamina B12 sau deficiența de vitamina B12 la vârstnici, punându-se sub semnul întrebării utilizarea screeningului la vârstnici (20).

FACTORI RESPONSABILI

O dată cu confirmarea diagnosticului trebuie avută în vedere etiologia care ar putea proveni din deficiență nutrițională, sindroame de malabsorbție și alte cauze gastrointestinale (21).

Sursele dietetice de vitamina B12 sunt în principal carnea și produsele lactate. În dietele occidentale, o persoană obține zilnic aproximativ 5 până la 15 mcg de vitamina B12, mult mai mult decât can-

titatea recomandată zilnic, de 2 mcg. De obicei, există o rezervă de vitamina B12 în organism care poate dura 2-5 ani. Chiar și așa, deficiența poate apărea în cazul alcoolismului cronic, la persoanele vârstnice cu o dietă dezechilibrată și la persoanele vegetariene (21,22).

Malabsorbția, în mod clasic, se evidențiază prin anemia pernicioasă, o boală autoimună care afectează celulele parietale gastrice. Prin distrugerea celulelor parietale gastrice se reduce producerea factorului intrinsec și, ulterior, se limitează absorbția de vitamina B12. Prezența anticorpilor cu celule parietale se evidențiază și în alte afecțiuni autoimune, nefiind specifică (23).

Testul Schilling distinge malabsorbția înrudită cu factorul intrinsec, putând fi utilizat în diagnosticul anemiei pernicioase. Acest test poate determina dacă este necesară suplimentarea parenterală sau orală de vitamina B12; cu toate acestea, la ora actuală, atât administrarea orală, cât și cea intramusculară au aceeași eficacitate (21,24).

Gastrita atrofică este o cauză majoră a deficienței de vitamina B12, în special la vârstnici. Gastrectomia subtotală, utilizată în trecut pentru ulcerul peptic, poate duce și ea la deficiența de vitamina B12 (20).

Blocanții receptorilor de histamină H2 și ai inhibitorilor pompei de protoni utilizați pentru ulcer pot provoca, de asemenea, alterarea vitaminei B12 din alimente, provocând malabsorbție și eventuală epuizare a depozitelor de vitamina B12 (25). Utilizarea îndelungată a omeprazolului poate determina scăderea nivelului seric de vitamina B12 (26,27). Deficiențele congenitale de transport-proteine, incluzând deficiența de transcobalamină II, sunt o altă cauză rară de deficiență de vitamina B12.

Pacienții cu dovezi ale deficienței de vitamina B12 și simptome gastrointestinale cronice, cum ar fi dispepsia, boala ulcerului peptic recurent sau diareea pot justifica evaluarea unor afecțiuni precum boala Whipple, sindromul Zollinger-Ellison sau boala Crohn.

CONCLUZII

Deficiența de vitamina B12 este relativ frecventă în populație, aceasta crescând o dată cu vârsta. Semnele și simptomele deficienței de vitamina B12 sunt în general ușoare, fiind greu de recunoscut. Anemia pernicioasă, deși rară, este asociată cu deficiența severă. Atât terapia orală, cât și cea parenterală sunt eficiente și, în general, nu au efecte secundare. O problemă care trebuie studiată amănunțit este reprezentată de standardizarea nivelului vitaminei B12 pentru diagnosticare.

BIBLIOGRAFIE

1. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on vitamin B12 deficiency in adults. *Q J Med* 2009;102:17-28.
2. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40:1197-204.
3. Matthews JH. 12 Cobalamin and folate deficiency in the elderly. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:679-97.
4. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009; 102:17-28.
5. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 2014; 349:g5226.
6. Green R. Screening for vitamin B12 deficiency: Caveat emptor. *Ann Intern Med*. 1996; 124:509-11.
7. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008; 112:2214-21.
8. Andrès E, Loukili NH, Noel E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Can Med Assoc J* 2004;171:251-9.
9. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(2):145-150.
10. Rus-Hrincu F, Totan A, Stănescu AMA et al. DUOX2, a new player on the scene of thyroid hormones. *Practica Medicală* 2019; 14,3(67):270-272.
11. Gheorghe G, Ceobanu G, Ilie M, et al. Gastrointestinal and neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arch Balk Med Union* 2019; 54(3):555-560.
12. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: Measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000; 46:1277-83.
13. Oosterhuis WP, Niessen RW, Bossuyt PM et al. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60:9-18.
14. Conclusions of a WHO technical consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008; 29:S238-44.
15. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: A critical vitamin in the elderly. *Prev Med* 2004; 39:1256-66.
16. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990; 34:99-107.
17. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96:239-46.
18. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1197-204.
19. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:1478-88.
20. Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency. *J Am Geriatr Soc* 1995 ;43:1290-7.
21. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: A guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 1999; 159:1289-98.
22. Popa AR, Vesa CM, Uivarosan D et al. Cross Sectional Study Regarding the Association Between Sweetened Beverages Intake, fast-food Products, Body Mass Index, Fasting Blood Glucose and Blood Pressure in the Young Adults from North-western Romania. *Rev Chim (Bucharest)* 2019; 70(1):156-160.
23. Diaconescu D, Stoian AP, Socea LI et al. Hepatorenal Syndrome: A review. *Arch Balk Med Union* 2018; 53(2):239-245.
24. Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet*. 1998; 352:1721-2.
25. Stănescu AMA, Goanta AM, Ignatescu R et al. Aspecte comparative la om si animal în diagnosticul sindromului metabolic și disfuncției metabolice asociate obezității. *Practica Medicală* 2017; 12,4(53):250-255.
26. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE et al. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med*. 1998;104:422-30.
27. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med*. 1994; 120:211-5.