
Έλλειψη B12, μεγαλοβλαστική αναιμία

*Κωνσταντίνος Τριανταφύλλου, Θεοδώρα Καλλή,
Σπύρος Δ. Λαδάς*

Το 10-15% των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών παρουσιάζει έλλειψη βιταμίνης B12.¹ Τα πιο συχνά αίτια αυτής της έλλειψης είναι η δυσαπορρόφηση της B12 της τροφής (>60%), η κακοήθης αναιμία (15%-20%) και η ανεπαρκής πρόσληψη.¹

Η απορρόφηση της B12 είναι μία πολύπλοκη διαδικασία. Η βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη) της τροφής εισέρχεται στο στόμαχο ισχυρά συνδεδεμένη με την πρωτεΐνη Ρ, όπου η πεψίνη και το υδροχλωρικό οξύ αποδεσμεύουν την κοβαλαμίνη.² Στη συνέχεια, το μεγαλύτερο μέρος της συνδέεται με την πρωτεΐνη R (η οποία παράγεται από τους σιελογόνους αδένες και από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου). Στο στόμαχο παράγεται επίσης ο ενδογενής παράγοντας (IF), που δεν συνδέεται με την κοβαλαμίνη παρουσία πρωτεΐνης R. Πέραν της προσλαμβανόμενης με την τροφή κοβαλαμίνης, απεκκρίνονται με τη χολή συμπλέγματα κοβαλαμίνης και πρωτεΐνης R στο δωδεκαδάκτυλο. Εκεί, τα παγκρεατικά ένζυμα λύνουν το δεσμό κοβαλαμίνης-πρωτεΐνης R και η ελεύθερη κοβαλαμίνη συνδέεται με τον ενδογενή παράγοντα.²

Το σύμπλεγμα ενδογενούς παράγοντα-κοβαλαμίνης φθάνει στα περιφερικά 80 εκατοστά του ειλεού, όπου συνδέεται με την κουμπιλίνη (υποδοχέας των κυττάρων του βλεννογόνου του ειλεού) και εισέρχεται στα κύτταρα. Η ελεύθερη κοβαλαμίνη μεταφέρεται στη συστηματική κυκλοφορία με τις τρανσκοβαλαμίνες I, II, III μέσω της πυλαίας.²

Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Μονάδα Έρευνας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

Όπως γίνεται κατανοητό από τα πιο πάνω, ο μεταβολισμός της βιταμίνης B12 είναι περίπλοκος και περιλαμβάνει πολλαπλές διαδικασίες. Διαταραχή σε οποιοδήποτε σημείο του μεταβολισμού οδηγεί σε ανεπάρκεια/έλλειψη της B12.

Η κυριότερη αιτία δυσσαπορρόφησης της βιταμίνης B12 είναι η ατροφική γαστρίτιδα.³ Από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι παράγοντας κλειδί στην παθογένεια της δυσσαπορρόφησης της βιταμίνης B12 είναι η μείωση της γαστρικής έκκρισης.³ Μείωση της γαστρικής έκκρισης παρατηρείται τόσο στην κακοήθη αναιμία όσο και στη χρόνια ατροφική γαστρίτιδα που οφείλεται στη λοίμωξη με το *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* (*H. pylori*).

Η κακοήθης αναιμία που προσβάλλει το 3% των ατόμων λευκή φυλής άνω των 60 ετών,^{5,6} χαρακτηρίζεται από την τύπου A χρόνια ατροφική γαστρίτιδα που κυρίαρχα προσβάλλει τα τοιχωματικά κύτταρα του σώματος του στομάχου, μειώνει τη γαστρική έκκριση προκαλώντας αχλωρυδρία ή υποχλωριδρία και υπεργαστραιμία και συσχετίζεται με ανοσολογικές διεργασίες που περιλαμβάνουν την παρουσία αντισωμάτων έναντι των τοιχωματικών κυττάρων ή/και έναντι του ενδογενούς παράγοντα.³

Η *H. pylori* λοίμωξη σχετίζεται με την τύπου B χρόνια ατροφική γαστρίτιδα που σε αντίθεση με την τύπου A προσβάλλει το άντρο του στομάχου, με διατήρηση της γαστρικής έκκρισης και χωρίς εμπλοκή ανοσολογικών διεργασιών.⁵

Δεδομένα από μελέτες περιγράφουν συσχέτιση *H. pylori* λοίμωξης και δυσσαπορρόφησης της βιταμίνης B12. Έχει αναφερθεί επίσης ότι η *H. pylori* λοίμωξη προδιαθέτει ή ακόμη και προκαλεί κακοήθη αναιμία.⁷⁻⁹

Ο μηχανισμός με τον οποίο η λοίμωξη προκαλεί δυσσαπορρόφηση της βιταμίνης B12 δεν είναι ξεκάθαρος. Υποστηρίζεται ότι το τροποποιημένο ενδογαστρικό pH που προκαλείται από την ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου εξαιτίας της λοίμωξης είναι υπεύθυνο για μία σοβαρή μορφή δυσσαπορρόφησης βιταμίνης B12.¹⁰

Παρότι, με την πρώτη ματιά, η παρατήρηση ότι ασθενείς με κακοήθη αναιμία παρουσιάζουν μειωμένο επιπολασμό *H. pylori* λοίμωξης⁷ φαίνεται να βρίσκεται σε αντίθεση με την αιτιολογική συσχέτιση κακοήθους αναιμίας και *H. pylori* λοίμωξης, επιπρόσθετα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο επιπολασμός της λοίμωξης μεταβάλλεται με την αλλαγή του μικροπεριβάλλοντος του στομάχου. Σε ασθενείς με κακοήθη αναιμία έχει δειχθεί μία ετήσια ορομετατροπή αναφορικά με την *H. pylori* λοίμωξη της τάξεως του 6%.⁷ Συνεπώς ο μειωμένος επιπολασμός του *H. pylori* σε αυτούς τους ασθενείς πιθανά οφείλεται στην αχλωρυδρία που δημιουργεί εχθρικό περιβάλλον για την ανάπτυξη και τον αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου με το μικρόβιο.⁴ Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στην υπόθεση ότι οι ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη αναπτύσσουν χρόνια ατροφική γαστρίτιδα τύπου B, με αποτέλεσμα την απώλεια των τοιχωματικών κυττάρων και τη δυσσαπορρόφηση της βιταμίνης B12 από τις τροφές, που τελικά οδηγεί σε κακοήθη αναιμία, εάν η λοίμωξη δεν αντιμετωπισθεί και η γαστρίτιδα εξελιχθεί.

Υποστηρικτικές της πιο πάνω υπόθεσης είναι οι μελέτες που αναφέρονται συνοπτικά πιο κάτω.

Ο Annibale και συνεργάτες μελέτησαν 49 ασθενείς με μεγαλοβλαστική αναιμία οφειλόμενη σε έλλειψη βιταμίνης Β12. Σε 28 από αυτούς (57%) η μόνη ιστολογική αλλοίωση που παρατηρήθηκε στο στομάχο ήταν *H. pylori* γαστρίτιδα.¹¹

Στην πρώτη από τις δύο μελέτες που έγιναν στην Τουρκία, μελετήθηκαν 138 ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης Β12 και μεγαλοβλαστική αναιμία, οι 77 ασθενείς είχαν *H. pylori* λοίμωξη αποδεδειγμένη με ιστολογική εξέταση. Η εκρίζωση του *H. pylori* οδήγησε σε βελτίωση των τιμών της βιταμίνης Β12 του ορού και διόρθωση της αναιμίας και της μακροκυττάρωσης στο 40% των πασχόντων σε διάστημα 2-3 μηνών.¹²

Στη δεύτερη μελέτη, μελετήθηκαν 65 ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη και ελάχιστη ή καθόλου ατροφική γαστρίτιδα οι οποίοι έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης. Η εκρίζωση ήταν επιτυχής στο 50% των ασθενών. Παρότι σε κανέναν ασθενή δε βελτιώθηκε η μακροκυττάρωση, η αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης Β12 ήταν σημαντικότερη στους ασθενείς με επιτυχή εκρίζωση. Παρόλο που οι ασθενείς αυτοί δεν παρουσίαζαν ή είχαν μικρού βαθμού ατροφική γαστρίτιδα, εντούτοις βρέθηκε σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης Β12 με την πυκνότητα του ελικοβακτηριδίου, τη φλεγμονή και τη δραστηριότητα των ουδετερόφιλων.¹³

Τέλος στην Αργεντινή, ο Trimarchi και συνεργάτες¹⁴ μελέτησαν 29 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, με ή χωρίς *H. pylori* λοίμωξη. Έδειξαν ότι οι *H. pylori* θετικοί ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές βιταμίνης Β12 ορού και αυξημένο MCV σε σχέση με ασθενείς χωρίς ελικοβακτηρίδιο, παρότι η τιμή του αιματοκρίτη δεν διέφερε στις δύο ομάδες ασθενών.

Εκτός από την υπόθεση της ατροφικής γαστρίτιδας, το *H. pylori* πιθανά εμπλέκεται και με άλλο μηχανισμό στην παθογένεια της κακοήθους αναιμίας. Από το 1991 έχει δειχθεί ανοσοϊστοχημικά ότι η *H. pylori* λοίμωξη διεγείρει αντισώματα εναντίον των κυττάρων του βλεννογόνου του άντρου του στομάχου.¹⁵ Μέσω μηχανισμού αντιγονικού μιμητισμού το ελικοβακτηρίδιο μπορεί να επάγει κυτταρική και χημική ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή, η οποία στρέφεται (διασταυρούμενη αντίδραση) έναντι των ιδίων του κυτταρικών αντιγόνων.^{16,17}

Σε ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη ανευρίσκονται σε υψηλά ποσοστά αντισώματα έναντι του ενδογενούς παράγοντα, των τοιχωματικών κυττάρων και των αντιγόνων Lewis (x,y),^{8,9,18} όπως επίσης και αντισώματα έναντι της Η+ Κ+ ΑΤΡάσης που είναι τα συχνότερα ανευρισκόμενα αυτοαντισώματα στην κακοήθη αναιμία.¹⁹ Το μικρόβιο διεγείρει CD4 Th1 λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν με διασταυρούμενη αντίδραση επιτόπους που είναι κοινοί για τις πρωτεΐνες του ελικοβακτηριδίου και της Η+ Κ+ ΑΤΡάσης οδηγώντας έτσι σε γαστρική αυτοανοσία μέσω μοριακής μίμησης. Επιπλέον η *H. pylori* λοίμωξη οδηγεί σε κυτταρική διήθηση (μακροφάγα και ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα), είναι δε γνωστό ότι βακτηριδιακοί λιποπολυσακχαρίτες προκαλούν

ανοσοδιέγερση. Τέλος, έχει αποδειχτεί ότι κατά την *H. pylori* λοίμωξη υπερπαράγονται προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Συνεπώς, μια υπερβολική ανοσολογική απόκριση του ξενιστή στην *H. pylori* λοίμωξη θα μπορούσε να προκαλέσει τις καταστροφικές για το γαστρικό βλεννογόνο βλάβες της πανγαστρίτιδας που παρατηρούνται στους ασθενείς με κλασική κακοήγη αναιμία.^{20,21} Οι διαφορές του ξενιστή αναφορικά με το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας ή άλλα γονίδια που εμπλέκονται στους μηχανισμούς της ανοσοδιέγερσης, θα μπορούσαν να εξηγήσουν γιατί μόνο μια μειοψηφία ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη αναπτύσσει τελικά δυσασπορρόφηση κοβαλαμίνης ή κακοήγη αναιμία.^{17,20}

Υπέρ του συνδυασμού των δύο παραπάνω υποθέσεων για αιτιολογική συσχέτιση *H. pylori* λοίμωξης και έλλειψης βιταμίνης B12 συνηγορούν τα ευρήματα από 160 ασθενείς με τεκμηριωμένη ατροφική γαστρίτιδα.²² Το 20% των ασθενών παρουσίαζαν μακροκυττάρωση ενώ περισσότεροι από το 50% παρουσίαζαν σιδηροπενία. Όταν οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε ηλικιακές ομάδες παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση του MCV και μείωση των επιπέδων κοβαλαμίνης με την αύξηση της ηλικίας. Επιπλέον, ενώ ο επιπολασμός της *H. pylori* λοίμωξης ήταν 87,5% στην ομάδα με ηλικία μικρότερη των 20 ετών, έπεφτε στο 12,5% στην ομάδα με ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών.

Τα ευρήματα της μελέτης αμφισβητούν την κοινή πεποίθηση ότι η κακοήγη αναιμία αποτελεί νόσημα της μεγάλης ηλικίας. Προτείνεται ότι η νόσος ξεκινά πολλά χρόνια πριν την εμφάνιση της έλλειψης βιταμίνης B12 με αυτοάνοσο μηχανισμό που πιθανά διεγείρεται από την *H. pylori* λοίμωξη.²²

Συμπερασματικά, τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα για συσχέτιση της *H. pylori* λοίμωξης και έλλειψης βιταμίνης B12/μεγαλοβλαστικής αναιμίας είναι ιδιαίτερα ανεπαρκή. Προέρχονται από μικρές μελέτες, χωρίς τεκμηρίωση του μεγέθους του δείγματος και χωρίς μακροχρόνια παρακολούθηση. Αν και οι πιθανολογούμενοι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί είναι ιδιαίτερα ελκυστικοί, απαιτούνται ισχυρότερα δεδομένα για την τεκμηρίωση της αιτιολογικής συσχέτισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. International Life Sciences Institute. Present Knowledge in Nutrition. 6th edition 1990. North America: International Life Sciences Institute, ILSI, 1990.
2. Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004;171:251-259.
3. Cohen H, Weinstein WM, Carmel R. Heterogeneity of gastric histology and function in food cobalamin malabsorption: absence of atrophic gastritis and achlorhydria in some patients with severe malabsorption. Gut 2000;47:638-645.
4. Stopeck A. Links between *Helicobacter pylori* infection, cobalamin deficiency, and pernicious anemia. Arch Intern Med 2000;160:1229-1230.

5. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr* 1999;19:357-377.
6. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-1448.
7. Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection in the development of pernicious anemia. *Clin Infect Dis* 1997;25:1020-1022.
8. DeLuca VA Jr. Is pernicious anemia caused by *Campylobacter pylori* gastritis? *J Clin Gastroenterol* 1989;11:584-585.
9. Appelmek BJ, Faller G, Claeys D, et al. Bugs on trial: the case of *Helicobacter pylori* and autoimmunity. *Immunol Today* 1998;19:296-299.
10. Shuval-Sudai O, Granot E. An association between *Helicobacter pylori* infection and serum vitamin B₁₂ levels in healthy adults. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:130-133.
11. Annibale B, Capurso G, Delle Fave G. Consequences of *Helicobacter pylori* infection on the absorption of micronutrients. *Digest Liver Dis* 2002;34(Suppl):s72-7.
12. Kaptan K, Beyan C, Ural A, et al. *Helicobacter pylori*-is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349-1353.
13. Serin E, Gumurdulu Y, Ozer B, et al. Impact of *Helicobacter pylori* in the development of vitamin B₁₂ deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter* 2002;6:337-341.
14. Trimarchi H, Forrester M, Schropp J, et al. Low Initial Vitamin B12 Levels in *Helicobacter pylori*-positive patients on chronic hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2004;96:28-32.
15. Negrini R, Lisato L, Zanella I, et al. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1991;101:437-445.
16. Appelmek BJ, Negrini R, Moran AP, Kuipers EJ. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* and the host. *Trends Microbiol* 1997;5:70-73.
17. D'Elis MM, Bergman MP, Amedei A. *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity. *Microbes Infect* 2004;6:1395-1401.
18. Annibale B, Lahner E, Negrini R, et al. Lack of specific association between gastric autoimmunity hallmarks and clinical presentations of atrophic body gastritis. *World J Gastroenterol* 2005;11:5351-5357.
19. Claeys D, Faller G, Appelmek BJ, et al. The gastric H⁺, K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology* 1998;115:340-347.
20. Presotto F, Sabini B, Cecchetto A, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric autoimmune diseases: Is there a link? *Helicobacter* 2003;8:578-584.
21. Faller G, Ruff S, Reiche N, et al. Mucosal production of antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis. *Helicobacter* 2000;5:129-132.
22. Chaim H, Ronson A, Souroujon M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006;107:1673-1679.