

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Vitamino B12 stoka kūdikių ir vaikų amžiuje: atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga
Vitamin B12 Deficiency in Infants and Children: Case Analysis and Literature Overview

Viktorija Antonova-Šiaudvytė, 13 grupė

Klinikinės medicinos instituto

Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

Asist. Dr. Sonata Šaulytė Trakymienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

Mokslo tiriamojo darbo įteikimo data _____

(pildo atsakingas Katedros/Klinikos darbuotojas)

Registracijos Nr. _____

(pildo atsakingas Katedros/Klinikos darbuotojas)

2022

Studento elektroninio pašto adresas: viktorija.antonova@mf.stud.vu.lt

TURINYS

TITULINIS LAPAS	1
TURINYS	2
SANTRAUKA	3
SANTRUMPOS	4
ĮVADAS	4
DARBO TIKSLAS	5
METODAI	5
KLINIKINIAI ATVEJAI	5
Klinikinis atvejis nr.1	5
Klinikinis atvejis nr.2	9
LITERATŪROS APŽVALGA	13
VITAMINO B12 FUNKCIJOS IR LIGOS ETIOPATOGENEZĖ	13
Naujas patogenezinis požiūris – pseudo-TMA	14
VITAMINO B12 STOKOS PRIEŽASTYS	14
Absorbcijos priežastys	14
Mitybos priežastys	15
VITAMINO B12 STOKOS ANEMIJOS DIAGNOSTIKA	16
Klinikinis ištyrimas	16
Anemija	16
Neurologiniai požymiai	16
Laboratorinis ištyrimas	17
Bendrasis hematologinis tyrimas	17
Metabolitų tyrimai	17
Biocheminiai tyrimai	18
Kraujodaros ištyrimas	18
Vitamino B12 koncentracijos nustatymas	18
Diferencinė diagnostika	18
GYDYMAS	19
APTARIMAS	20
IŠVADOS	22
PASIŪLYMAI	22
LITERATŪROS ŠALTINIAI	24
PRIEDAI	27

SANTRAUKA

Vitaminas B12 yra vandenyje tirpus vitaminas. Žmogus vitaminą gauna iš gyvūninių kilmės produktų. Vitamino B12 trūkumas yra reta ir išgydoma kūdikių nesivystymo ir sulėtėjusios raidos priežastis. Išsivysčiusiose šalyse trūkumas pasireiškia kūdikiams, kurie maitinami tik krūtimi, kurių motinos serga anemija arba yra vegetarės ar veganės. Vitaminas įsisavimanas per gleivinę. Absorbicija gali sutrikti dėl įvairių gleivinę pažeidžiančių priežasčių, autoimuninių būklių ar skrandžio rūgštingumą slopinančių vaistų. Dauguma vaikų vitamino B12 trūkumo atvejų atsiranda dėl netinkamos mitybos. Šio vitamino trūksta vegetarams ir veganams, nes jo suvartojama labai mažai, o augalinės kilmės produktuose šio vitamino kiekiai yra nepakankami. Kūdikiams anemijos simptomai pasireiškia daug anksčiau nei motinoms. Stebimas lengvas nuovargis, silpnumas, dirglumas, odos blyškumas ir neurologiniai požymiai. Anemiją galima diagnozuoti kraujo tyrimu, jo mikroskopija, serumo fermentų ir biocheminiu kraujo tyrimu. Gydimui auksinio standarto nėra, geriamieji, purškiamieji ir parenteriniai preparatai yra veiksmingi normalizuojant vitamino B12 kiekį. Šiuo metu pediatrai susiduria su vis daugiau šeimų, kurios renkasi vegetarišką ar veganišką mitybą. Kadangi tokios dietos populiarėja, o nemaža dalis motinų pirmuosius 6 mėnesius kūdikius maitina tik pienu, galima tikėtis, kad vitamino B12 trūkumo atvejų dar daugės. Šiame darbe pateikti du ligos atvejai, kuriuose vaikams diagnozuota megaloblastinė anemija, pirmu atveju aprašoma nekomplikuota sunkaus laipsnio megaloblastinė anemija, antru atveju pateikta reta komplikacija-epilepsija vitamino B12 stokos fone.

Raktažodžiai: megaloblastinė anemija, vitaminas B12, pediatrija

SUMMARY

Vitamin B12 is a water-soluble vitamin. Humans get the vitamin from animal products. Vitamin B12 deficiency is a rare and treatable cause of delayed development in infants. In developed countries, deficiency occurs in babies who are breastfed, whose mothers are anaemic or are vegetarian or vegan. Vitamin is absorbed through the mucous membranes. Absorption may be impaired due to various mucosal disorders, autoimmune conditions or drugs that inhibit gastric acidity. Most cases of vitamin B12 deficiency in children are due to inadequate nutrition. Vegetarians and vegans are deficient in this vitamin because of low intake and plant-based products are deficient in this vitamin. Infants show symptoms of anaemia much earlier than mothers. Mild fatigue, weakness, irritability, skin pallor and neurological signs are observed. Anaemia can be diagnosed by blood examination, microscopy, serum enzymes and biochemical blood tests. There is no gold standard for treatment, oral, spray and parenteral products are effective in normalising vitamin B12 levels. Paediatricians are now seeing an increasing number of families opting for a vegetarian or vegan diet. As such diets

become more popular, and as many mothers are exclusively breastfeeding their babies for the first 6 months of life, the incidence of vitamin B12 deficiency can be expected to increase. Two cases of megaloblastic anaemia in children are presented in this paper, the first case describes uncomplicated severe megaloblastic anaemia and the second case presents a rare complication of epilepsy in the background of vitamin B12 deficiency.

Keywords: megaloblastic anaemia, vitamin B12, paediatrics

SANTRUMPOS

Cbl – Cobalaminas

LDH – Laktatdehidrogenazė

FRT – Feritinas

RBC – Eritrocitai

HGB – Hemoglobinas

HCT – Hematokritas

MCV – Vidutinis eritrocitų tūris

MCH – Vidutinis hemoglobino kiekis eritrocite

RDW-CV – Eritrocitų pasiskirstymo plotis, variacijos koeficientas

UG – Ultragarso tyrimas

VITS – Vaikų intensyvios terapijos skyrius

DNR – Deoksiribonukleorūgštis

RNR – Ribonukleino rūgštis

PPI – Protonų pompos inhibitoriai

KMI – Kūno masės indeksas

MMA – Metilmaloninė rūgštis

tHcy – Homocisteinas

MAHA – Mikroangiopatinė hemolizinė anemija

TTP – Trombozinė trombocitopeninė purpura

HUS – Hemolizinis ureminis sindromas

VEGDS – Videoezofagogastroduodenoskopija

KT – Kompiuterinė tomografija

IVADAS

Vitaminas B12, kitaip dar vadinamas kobalaminu (Cbl), yra vandenyje tirpus vitaminas, kurį sintezuoja tik mikroorganizmai (1). Dideli kiekiai Cbl gaunami vartojant žuvį, mėsą (ypač kepenis), pieno produktus, taip pat vėžiagyvius, mielių ekstraktus, ankštinių augalų (žirnių, pupelių ir kt.)

šakniagumbius ir maisto papildus (1, 2). Taip pat vitaminas B12 yra įprasta žmogaus pieno sudedamoji dalis, o priešgimdyminiu laikotarpiu vitaminas B12 aktyviai perduodamas vaisiui per placentą (3).

Vitamino B12 trūkumas yra reta ir išgydoma kūdikių nesivystymo ir sulėtėjusios raidos priežastis (4). Išsivysčiusiose šalyse šis trūkumas dažniausiai pasireiškia kūdikiams, kurie maitinami tik krūtimi, kurių motinos serga anemija arba yra vegetarės ir (arba) veganės, todėl kūdikiui gimus vitamino B12 atsargos yra mažos, o motinos piene šio vitamino kiekis nepakankamas. Kūdikis, kurio motina turi pakankamai vitamino B12, gimęs turi 25 mg vitamino B12 kepenų atsargų ir gauna 0,25 mg per parą iš motinos pieno, jei yra išimtinai maitinamas krūtimi. Motinų, kurioms trūksta vitamino B12, kūdikių kepenų atsargos gimimo metu yra daug mažesnės, o jų ligos pasireiškimas maitinant motinos pienui yra ryškesnis (4). Suaugusiųjų kepenyse yra svarbios vitamino B12 atsargos, todėl klinikiniai požymiai gali išsivystyti tik po kelerių metų nuo sumažėjusio suvartojimo ar absorbcijos, tačiau naujagimiai turi ribotas vitamino B12 atsargas, todėl, jei nėra šaltinio, simptomai pasireiškia per 2-12 mėnesių (3, 5), tuo tarpu suaugusiems gali prireikti 10 metų (19). Kūdikių vitamino B12 būklę galima pagerinti nėštumo ir žindymo laikotarpiu motinai skiriant B12 papildų (6).

Nežiūrint to, kad vitamino B12 stoka vaikams yra reta, dėl įvairių priežasčių ir įsitikinimų šių atvejų dažėja, o dėl vis dažniau pasirenkamos veganiškos mitybos ateityje šių atvejų gali būti daugiau. Šiame darbe pateikiame du vitamino B12 stokos kliniskus atvejus. Pirmasis klinikinis atvejis pasireiškė nekomplikuota sunkaus laipsnio megaloblastine anemija, antrame atvejyje aprašoma ne tik hematologinė vitamino B12 klinikinė išraiška, bet ir neurologinė reta komplikacija - epilepsija dėl vitamino B12 stokos.

DARBO TIKSLAS

Pristatyti ir išanalizuoti du vitamino B12 stokos atvejus bei apžvelgti naujausią literatūrą apie vitamino B12 stokos patofiziologiją, priežastis, diagnostikos būdus ir gydymo taktiką.

METODAI

Atvejų aprašymui atlikti yra gauti pacientų tėvų rašytiniai sutikimai. Publikuotų mokslinių straipsnių paieška atlikta naudojantis tarptautine duomenų baze *Pubmed*, įrodymais pagrįstos medicinos duomenų baze *UpToDate* ir specializuota *Google Scholar* informacijos paieškos sistema. Paieškoje naudoti raktiniai žodžiai bei junginiai: B12 anemija, pediatrija, gydymas, mityba. Iš viso atrinkti ir analizuoti 48 straipsniai. Straipsnių publikavimo laikotarpis nebuvo ribojimas.

KLINIKINIAI ATVEJAI

Klinikinis atvejis nr.1

(2015-05-17) 11 metų mergaitė atsiųsta ištyrimui ir gydymui dėl sunkaus laipsnio anemijos.

Ligos anamnezė: kelis mėnesius jaučia bendrą silpnumą, gydyta geriamą geležimi ambulatoriškai, be efekto.

Gyvenimo anamnezė: gimė išnešiota, iki šiol buvo sveika, greturinių ligų neatžymi.

Šeimos anamnezė: mama ir tėtis sveiki, paveldimų ligų neatžymi.

Apžiūra: blyški; skundėsi bendru silpnumu, epizodiniu pykinimu, sumažėjusiu apetitu; serga I laipsnio eroziniu refluksiniu ezofagitu. Ambulatoriškai atliktuose kraujo tyrimuose (**lentelė 1**):

- Bendras kraujo tyrimas: Eritrocitų kiekio sumažėjimas, sumažėjęs hemoglobinas ir hematokritas, padidėjęs MCV, MCH ir RDW-SD.
- Biocheminis kraujo tyrimas: Padidėjęs homocisteinas, sumažėjęs haptoglobinas, padidėjęs LDH, feritinas ir tiesioginis bilirubinas.
- Mikroskopuojant aptikti segmentuoti neutrofilai, sumažėjęs limfocitų kiekis, anizocitozė ir **šistocitai**.

1 lentelė. Tyrimų rezultatai ir diagnostinių pamatinių biologinių verčių intervalai pagal amžių, bendras kraujo tyrimas, mikroskopija ir biocheminis kraujo tyrimas

Tyrimas	Rezultatas	Interpretacija	Pamatinių biologinių verčių intervalai ar klinikinių sprendimų ribos (6-12m.)
<i>BKT</i>			
RBC (*10e12/l)	1,94	↓	3,9-5,8
HGB (g/l)	68	↓	120-145
HCT (%)	19,5	↓	32-44
MCV (fl)	100,5	↑	76-88
MCH (pg)	35,1	↑	25-31
RDW-CV (%)	19,2	↑	11,5-15
<i>Mikroskopija</i>			
Segmentuoti (%)	83	↑	38-50
Limfocitai (%)	9	↓	30-40
Eritrocitų anizocitozė (b)	3		
Hipochromija (b)	2		
Šistocitai	1		
<i>Biocheminis kraujo tyrimas</i>			
Homocisteinas (mkmol/l)	21,8	↑	4,44-13,56
Haptoglobinas (g/L)	< 0,08	↓	0,3-2,0

LDH (U/L)	5058	↑	125-243
Bilirubinas (tiesioginis) (mkmol/l)	6,73	↑	<5,3
Feritinas FRT (mkg/l)	249,00	↑	10-200

Atlikta kaulų čiulpų aspiracinė biopsija: mielogramoje rasta saikinga **limfocitozė**, prislopinta **granulopoezė**, **neutrofilų hipersegmentacija**, matoma daug **megaloblastų** ir **megakariocitų su hipersegmentuotais branduoliais**.

Atliktuose instrumentiniuose tyrimuose (širdies ir tarpuplaučio UG, skydliaukės UG, pilvo UG, krūtinės ląstos rentgenografija) pakitimų nenustatyta.

VEGDS metu rastas I laipsnio erozinis refluksinis ezofagitas.

Kiti tyrimai: Antikūnai prieš parietalines skrandžio ląsteles – neigiami.

Klinikinė diagnozė: Megaloblastinė anemija, sunkaus laipsnio. I laipsnio erozinis refluksinis ezofagitas.

Gydymas ir jo eiga: Pradėtas gydymas Cianokobalamini 500 mcg x1/d. N10 į/m ir Ac. folici 1 mg x1 k/d. 10 d. p/os.

Po 10 dienų buvo pakartotas kraujo tyrimas (**lentelė 2**) gydymo atsakui įvertinti:

- Bendras kraujo tyrimas: padidėjo eritrocitų skaičius ir hemoglobinas, eritrocitų indeksai be esminių pokyčių.
- Biocheminiame kraujo tyrime normalizavosi haptoglobinas ir homocisteinas.

2 lentelė. Tyrimų rezultatai ir diagnostinių pamatinių biologinių verčių intervalai pagal amžių, bendras kraujo tyrimas ir biocheminis kraujo tyrimas

Tyrimas	Rezultatas	Interpretacija	Pamatinių biologinių verčių intervalai ar klinikinių sprendimų ribos (6-12m.)
<i>BKT</i>			
RBC (*10e12/l)	2,38	↓	3,9-5,8
HGB (g/l)	81	↓	120-145
HCT (%)	25,1	↓	32-44
MCV (fl)	105,5	↑	76-88
MCH (pg)	34	↑	25-31
RDW-CV (%)	20,6	↑	11,5-15
<i>Biocheminis kraujo tyrimas</i>			
Homocisteinas (mkmol/l)	9,37		4,44-13,56

LDH (U/L)	1711	↑	125-243
Bilirubinas (tiesioginis) (mkmol/l)	5,73	↑	<5,3
Feritinas FRT (mkg/l)	103		10-200

Po stacionarinio gydymo pacientė išrašyta gydytis į namus, buvo rekomenduojama vartoti B12 į/m 1-2 k. per mėnesį po 500 mcg ir Ac. folici 1 mg x1 k/d., vaikų onkohematologo kontrolė.

Vaikų onkohematologo kontrolė po 1 mėn. Skundų neišsako, jaučiasi gerai. Atlikti tyrimai pateikti lentelėje 3.

3 lentelė. Tyrimų rezultatai ir diagnostinių pamatinių biologinių verčių intervalai pagal amžių, bendras kraujo tyrimas, leukograma ir biocheminis kraujo tyrimas

Tyrimas	Atsakymas	Pamatinis biologinių verčių intervalas arba klinikinių sprendimų ribos
<i>BKT</i>		
Kraujas	VENINIS	
WBC (*10e9/l)	4,85	6-12m. 4,0-10,5
RBC (*10e12/l)	4,83	6-12m. 3,9-5,8
HGB (g/l)	131	6-12m. 120-145
HCT (%)	41,5	6-12m. 32,0-44,0
MCV (fl)	85,9	6-12m. 76-88
MCH (pg)	27,1	6-12m. 25-31
MCHC (g/l)	316	310-370
RDW-CV (%)	14,5	6-12m. 11,5-15
PLT (*10e9/l)	231	140-450
LYMPH limfocitai (%)	41,6	6-12m. 30-40
MONO monocitai (%)	4,3	2-10
EOS eozinofilai (%)	6,6	0-5
RET retikulocitai (%)	0,36	6-12m. 1,0-1,9
RET retikulocitai (*10e12/L)	0,0174	6-12m. 0,042-0,070
LFR silpnos fluorescencijos retikulocitai (%)	98,7	86,8-98,5

MFR vidutinės fluorescencijos retikulocitai (%)	1,3	1,5-11,3
<i>Mikroskopija</i>		
Lazdeliniai (%)	2	0-5
Segmentuoti (%)	42	6-12m. 38-50
Limfocitai (%)	44	6-12m. 30-40
Monocitai (%)	4	2-10
Eozinofilai (%)	7	0-5
Bazofilai (%)	1	0-1
<i>Biocheminis kraujo tyrimas</i>		
Baltymai ir azotinės medžiagos		
FRT Feritinas (mkg/l)	17,59	5 mėn. - 15m. 7-140
Fermentai, pigmentai		
Laktatdehidrogenazė LDH (U/L)	240	6m.- 12m. <332

Ligos eiga 2015-05 – 2021-09: Etiologinė vitamino B 12 stokos priežastis nenustatyta. 2021-03 atlikta naujos kartos (viso egzomo) sekoskaita:

Kelių-keliasdešimties genų koduojančių sekų tyrimas naujos kartos sekoskaita - ištyrus genų ABCD4, AMN, CBLIF, CUBN, DHFR, LMBRD1, MMAA, MTHFD1, MTR, MTRR, SLC19A2, SLC46A1, TCN2, UMP, kuriuose pokyčiai siejami su genetinėmis megaloblastinės anemijos ir kobalamino sintezės sutrikimų ligomis, koduojančias ir aplinkines sekas, patogeninių variantų nenustatyta.

Reguliariai vartoja B12 į/m 1-2 k per mėnesį po 500 mcg IM. Nuo diagnozės pradžios 4 kartus stebėtas nepakankamas hematologinis atsakas nežiūrint reguliarios B12 terapijos IM:

2017 m. vasario mėn. (Hgb 76, LDH 4181 U/L)

2018 m. gegužės mėn. (Hgb 77 g/l, LDH 4517 U/L)

2020 m. sausio mėn. (Hgb 97 g/l LDH 1296 U/L)

2021 m. rugsėjo mėn. (Hgb 102 g/l, LDH 497 U/L).

Suintensyvinus terapiją B12 iki 1000 mcg. 1 k. per savaitę injekcijomis į raumenis, gaunamas pakankamas hematologinis atsakas. Gretutinių ligų nėra.

Klinikinis atvejis nr.2

(2016-06-04) 8 mėnesių berniukas atsiųstas ištyrimui dėl mažakraujystės.

Ligos anamnezė: Mama atžymėjo, kad maždaug prieš 2 mėn. pastebėjo, jog kūdikis tapo vangsnis, mažai domėjosi aplinka, sunkiai valgė, atpylinėjo. Vaikas galvą laikė nuo 3mėn amžiaus, ~6mėn

amžiuje pasidarė vangesnis, sulėtėjo raida. Prieš tris mėnesius gydytas stacionare dėl norovirusinio gastroenterito, **Hb tuomet 95 g/l**, stebėta **makrocitozė**.

Gyvenimo anamnezė: Kūdikis maitinamas motinos pienu, papildomo maitinimo netoleravo. II vaikas šeimoje (pirmam vaikui 4m.). Nėštumas ir gimdymas normalūs. Gimė išnešiotas, 3200g, apgar 10b.

Šeiminė anamnezė: Mama vegetarė virš 10 m. Epilepsiją šeimoje neigė.

Apžiūra: Atvykus buvo pastebėta atsilikusi psichomotorinė vaiko raida: nesėdėjo, beveik nesivartė, dilbiais rėmėsi sunkiai, žaislą akimis sekė nepastoviai, į rankas neėmė daikto, garsų neskleidė, stebėtas raumenų hipotonusas. Veido ir kūno oda - balkšvai gelsva. Tiriant pacientą buvo pastebėtas raumenų tonuso sutrikimas.

Ambulatoriškai atliktuose tyrimuose (**lentelė 4**) makrocitinės anemijos požymiai (mažas eritrocitų kiekis, sumažėjęs Hgb ir Hct, padidėję MCV, MCH ir RDW-SD, biocheminiame tyrime LDH, tiesioginis bilirubinas, folio r., Fe ir FRT sumažėjimas, haptoglobino padidėjimas, limfocitozė ir anizocitozė). Kraujo dujos: pCO₂ (mmHg) - 30,6, pO₂ (mmHg) - 91,3.

4 lentelė. Tyrimų rezultatai ir diagnostinių pamatinių biologinių verčių intervalai pagal amžių, bendras kraujo tyrimas, mikroskopija ir biocheminis kraujo tyrimas

Tyrimas	Rezultatas	Interpretacija	Pamatinių biologinių verčių intervalai ar klinikinių sprendimų ribos (6mėn-2m.)
<i>BKT</i>			
RBC (*10e12/l)	2,62	↓	3,9-5,1
HGB (g/l)	88	↓	110-130
HCT (%)	25	↓	30-44
MCV (fl)	95,4	↑	76-83
MCH (pg)	33,6	↑	25-31
RDW-CV (%)	25,6	↑	11,5-15
<i>Mikroskopija</i>			
Limfocitai (%)	80	↑	30-40
Eritrocitų anizocitozė (b)	2		
<i>Biocheminis kraujo tyrimas</i>			
Haptoglobinas (g/L)	<0,08	↓	0,3-2,0
LDH (U/L)	694	↑	125-243
Bilirubinas (tiesioginis) (mkmol/l)	6,4	↑	<5,3
Folio r. (nmol/l)	53,73	↑	7,0-46,4

Fe (mmol/l)	26,5	↑	4,5-22,5
Feritinas FRT (mkg/l)	261,40	↑	3,3-127

Klinikinė diagnozė: Vitamino B12 stokos anemija, vidutinio sunkumo laipsnio. Raumenų tonuso sutrikimas anemijos fone.

Ligos eiga, gydymas ir jo eiga: Trečią stacionarinio gydymo parą atsirado rankų, kojų ir galvos tremoras, sąmonės praradimų nebuvo. Tremoro kupiravimui skirtas Diazepamas, Midazolamas, Deksametazonas, efekto negauta, tremorui tęsiantis, vaikas perkeltas į Intensyvios terapijos skyrių. Tremoro kupiravimui skirtas Klonazepamas. Pacientas gydytas VITS 2 paras, tremoras palapsniui išnyko, gydymui grąžintas į Onkohematologijos skyrių, kur buvo gydomas Vit B12 100 mcg x 1 k/d į/m.

Skyriuje atliktas pakartotinis kraujo tyrimas (**lentelė 5**), kuriame išlieka makrocitinės anemijos požymiai (mažas eritrocitų kiekis, sumažėjęs Hgb, padidėjęs MCV ir RDW-SD, biocheminiame tyrime LDH ir FRT sumažėjimas).

5 lentelė. Tyrimų rezultatai ir diagnostinių pamatinių biologinių verčių intervalai pagal amžių, bendras kraujo tyrimas ir biocheminis kraujo tyrimas

Tyrimas	Rezultatas	Interpretacija	Pamatinių biologinių verčių intervalai ar klinikinių sprendimų ribos (6mėn-2m.)
<i>BKT</i>			
RBC (*10e12/l)	3,77	↓	3,9-5,1
HGB (g/l)	105	↓	110-130
MCV (fl)	85,7	↑	76-83
RDW-CV (%)	22,3	↑	11,5-15
<i>Biocheminis kraujo tyrimas</i>			
LDH (U/L)	428	↑	125-243
Feritinas FRT (mkg/l)	309	↑	3,3-127

Atliktuose instrumentiniuose tyrimuose smegenų UG rastas platus subarachnoidinis tarpas.

Galvos KT subarachnoidiniai tarpai neženkliai praplėsti. Rutininė būdravimo EEG n.y.

Kiti tyrimai: Diagnozuotas mitybos nepakankamumas, kalbinės raidos neprogresavimas.

Vaikas tapo aktyvesnis, labiau domėjosi aplinka, kalbinamas šypsojosi, po truputį maitinamas papildomai, maistą toleravo. Vidaus organai – be pataloginių pakitimų. Būklė tapo patenkinama, todėl pacientas buvo išrašytas namo.

Rekomenduojamas gydymas Vit. B12 100 mcg x 3 k/sav į/m ir vaikų onkohematologo kontrolė.

Galutinė klinikinė diagnozė: Vitamino B12 stokos anemija, vidutinio sunkumo laipsnio. Raumenų tonuso sutrikimas anemijos fone. Epilepsija, nepatikslinkta.

Pakartotinių profilaktinių vizitų metu kraujo tyrimai normos ribose. Gydymas pakeistas iš Vit. B12 100 mcg x 3 k/sav į/m į Sol. Cyanocobalaminum 200 mcg N6 infuzijomis vieną kartą per mėnesį, tačiau 2016-08-09 pastebėta atsilikusi raida, stebimas seilėtekis, bei atsirado traukuliai, kurių metu trumpai įsitempė kūnas, trūktelėjo rankos (infantiliniai spazmai). Priepuoliai dažnėjo, kartojosi serijomis, 3-4k/d po 2min. Pacientas nešliaužė, savarankiškai nesėdėjo. Ant pilvo gulint rėmėsi alkūnėmis arba delnais. Garsų skleidė nedaug, raumenų tonusas vidutinis, sausgysliniai refleksai simetriški, kraujo tyrimuose n.y. Atliktas vaiko raidos vertinimas, kurio metu diagnozuotas mišrus specifinis raidos sutrikimas. Kiek geriau išsivystę stambiosios motorikos gebėjimai:

Smulkioji motorika – 64 % (atitinka 7 mėn. amžių);

Kalbos supratimas – 73 % (atitinka 8 mėn. amžių);

Ekspresyvioji kalba – 55 % (atitinka 6 mėn. amžių);

Stambioji motorika – 82 % (atitinka 9 mėn. amžių);

Girdimasis dėmesys ir atmintis – 73 % (atitinka 8 mėn. amžių);

Regimasis dėmesys ir atmintis – 64 % (atitinka 7 mėn. amžių);

Savarankiškumo įgūdžiai – 55 % (atitinka 6 mėn. amžių);

Socialinė adaptacija – 55 % (atitinka 6 mėn. amžių).

Taip pat aptikta antrinė arterinė hipertenzija (dėl AKTH vartojimo). Atvira ovalioji anga.

Holter EKG: Visą parą dominuoja sinusinė bradikardija. ŠSD svyravo 64-174 k/min, vidutinis paros ŠSD - 102 k/min (<). Visą naktį ir pusę dienos dominuoja sinusinė bradikardija. Vidutiniai valandiniai dienos ŠSD 82-96-108-129 k/min. Vidutiniai valandiniai nakties ŠSD 87-96 k/min. Sinusinės aritmijos epizodai, 5 pavienės skilvelinės ekstrasistolės. 2sav. buvo gydytas Vigabatriniu, dozę didinant iki 200 mg/kg/p, tačiau klinikinio efekto nebuvo, serijiniai infantiliniai spazmai tęsėsi. Pradėtas gydymas Synacthen Depot. Trečią gydymo dieną priepuolių nebebuvo. Taikant gydymą AKTH, atsirado antrinė arterinė hipertenzija, taikytas simptominis gydymas.

Buvo tęsiamas gydymą Sol. Cyanocobalaminum 200 mcg infuzijomis vieną kartą per mėnesį. Tai pat skirtas Vigabatrini ir Tab. Captoprili. Epilepsijos priepuoliai nesikartojo. Pagerėjo psichoemocinė ir motorinė raida, vaikas pradėjo sėdėti. Pagerėjus būklei pacientas išrašytas namo.

LITERATŪROS APŽVALGA

VITAMINO B12 FUNKCIJOS IR LIGOS ETIOPATOGENEZĖ

Sveikiems pacientams su maistu gaunamas vitaminas B12 jungiasi su baltymu, vadinamu R-faktoriumi, kurį išskiria seilių liaukos (7). Kai junginys patenka į plonąją žarną, kasos fermentai Cbl išskaido iš R-faktoriaus ir leidžia jam prisijungti prie vidinio faktoriaus. Naujai susidaręs Cbl ir vidinio faktoriaus kompleksas gali prisijungti prie terminalinės ileumo žarnos dalies receptorių ir absorbuotis (7, 8). Naujausioje literatūroje minima, kad vitaminas B12 gali įsisavinti visose vietose, kur yra gleivinė. Šiuo atveju įsisavinimas vyksta pasyviuoju būdu, kai Cbl nesusijungia su vidiniu faktoriumi (47).

Vitaminas B12 yra įvairių formų, įskaitant ciano-, metil-, deoksiadenozil- ir hidroksi kobalaminą (1). Visos, išskyrus ciano-, kobalaminos formos reikalingos kaip **metionino** sintazės kofaktoriai. Metionino sintazė yra būtina purinų ir pirimidinų sintezei. Reakcija priklauso nuo **metilkobalamino** kaip kofaktoriaus ir taip pat nuo folatų. Reakcijos metu **metiltetrahidrofolato** metilo grupė perkeliama į **homocisteiną** ir susidaro **metioninas** ir **tetrahidrofolatas** (1, 47).

Antrosios reakcijos metu kobalaminas dalyvauja **metilmalonil-CoA** paverčiant į **sukcinat-CoA** (9). Keletas kofaktorių, gaunamų iš vitamino B12, yra būtini homocisteino vartimui metioninu ir **metilmalonil-CoA**, sukcinil-CoA, o kai šių kofaktorių nėra, kraujyje aptinkamas nenormaliai padidėjęs **homocisteino** kiekis ir su šlapimu išsiskiria per didelis **metilmaloninės** rūgšties kiekis. Manoma, kad **metilmalonilo-CoA** kaupimasis lemia neurologinį poveikį, kai trūksta vitamino B12 (9). Vitamino B12 trūkumas sulėtina šią reakciją ir sukelia pirmtakų junginių, įskaitant metilmalonil-CoA, kaupimąsi organizme (20).

Vitaminas B12 yra labai svarbus neurologinei funkcijai, **mielinizacijos procesui** (5). Vitaminas B12 yra esminis kofaktorius, dalyvaujantis **mielino** skaidyme ir **katecholaminų** sintezėje. Vitamino B12 trūkumas lemia neįprastų riebalų rūgščių, kurios tampa neuronų mielino apvalkalų struktūros dalimi ir sukelia neurologinius sutrikimus, sintezę, todėl pakinta nervų signalų perdavimas. Mielino sintezė sutrikimas gali sukelti barorefleksų disfunkciją, paveikti simpatinę kraujagyslių ir autonominės nervų sistemos reguliaciją. Taip pat buvo pasiūlytas priežastinis ryšys tarp sinkopės ir posturalinės ortostatinės tachikardijos sindromo esant vitamino B12 trūkumui (20).

Vitaminas B12 taip pat yra svarbus **eritrocitų gamybai** ir **DNR sintezei** (3, 47). Dėl vitamino B12 trūkumo raudonųjų kraujo kūnelių yra mažiau nei įprastai, organizmo audiniai ir organai negauna pakankamai deguonies. Mažesnė vitamino B12 koncentracija kraujyje gali slopinti eritropoezę ir atsiranda makrocitinė anemija (3). Megaloblastinės būklės atsiranda dėl sutrikusios DNR sintezės. DNR sintezė slopinama, o RNR sintezė tęsiasi, todėl susidaro didelė eritrocito ląstelė su dideliu branduoliu, ko pasekoje padidėja vidutinis eritrocitų tūris (MCV). Megaloblastinei anemijai būdinga tai, kad kraujo kūneliai yra didesni nei įprastai ir negali išeiti iš kaulų čiulpų, kad patektų į kraujotaką

ir tiekų deguonį, eritrocitai kaupiasi kaulų čiulpuose (vystosi megaloblastozė) ir stebima **makrocitozė periferiniame kraujyje** (6). Sukelta neefektyvi eritropoezė sukelia priešlaikinę eritroblastų žūtį (hemolizę) kaulų čiulpuose ir makrocitų žūtį periferinėje kraujotakoje, dėl to išsivysto megaloblastinė anemija ir eritropoezė tampa neveiksminga. Dėl hemolizės dažnai nustatomas šiek tiek padidėjęs **netiesioginio bilirubino kiekis**, tačiau didelis bilirubino kiekis nustatomas retai (17).

Naujas patogenezinis požūris – pseudo-TMA

Įdomu tai, kad sunkus vitamino B12 trūkumas gali pasireikšti panašiai į trombozinę mikroangiopatiją (**TMA**) - pacientams pasireiškia vadinamoji pseudotrombozinė mikroangiopatija (ekstramedulinė hemolizė) (44). Trombozinė mikroangiopatija yra sunki, bet reta būklė, kuriai būdinga mikroangiopatinė hemolizinė anemija (**MAHA**), trombocitopenija ir galimi organų funkcijos sutrikimai. Šis procesas susijęs su dideliu mirtingumu ir jos etiologinis ir klinikinis spektras apima trombozinę trombocitopeninę purpurą (**TTP**), hemolizinį ureminį sindromą (**HUS**), Covid-19 sukeltą TMA ir kitas. Pseudo-TMA būdinga anemija, **trombocitopenija**, **šistocitozė**, ženkliai padidėjęs **LDH** kiekis, **retikulocitopenija**. Atsižvelgiant į tai, kad pasireiškimo būdai sutampa, pirminės TMA ir pseudo-TMA diferencinė diagnostika tebėra iššūkis (44).

Kobalamino trūkumas gali sukelti tiek intramedulinę, tiek ekstramedulinę hemolizę (45). Intramedulinė hemolizė yra dažnesnė ir atsiranda dėl makrofagų sunaikintų megaloblastinių ląstelių kaulų čiulpuose. Priešingai, ekstramedulinė hemolizė esant kobalamino trūkumui atsiranda dėl eritrocitų fragmentacijos kapiliaruose. Tiek intramedulinės, tiek ekstramedulinės hemolizės atveju LDH koncentracija serume būna labai didelė, o haptoglobino - maža. Izoliuotos intramedulinės hemolizės atveju periferiniame tepinėlyje šistocitų nesitikima. Kai pastebimi šistocitai, reikėtų pagalvoti apie kitas mikroangiopatinės hemolizinės anemijos rūšis, visų pirma TTP. TTP nuo pseudotrombozinės mikroangiopatijos būtina atskirti pagal įprastinius tyrimus. Pseudotrombozinės mikroangiopatijos atveju retikulocitų skaičius turėtų būti mažas. Netiesioginio bilirubino kiekis bus mažesnis nei paprastai nustatoma hemolizinių anemijų metu, nes sunaikinus nesubrendusius eritroblastus išsiskiria mažiau hemoglobino nei sunaikinus subrendusius eritrocitus. LDH kiekis ir trombocitų kiekis TTP atveju paprastai būna mažesnis (45).

VITAMINO B12 STOKOS PRIEŽASTYS

Absorbcijos priežastys

Vitamino B12 trūkumas turi kelias pagrindines etiologijas, dėl kurių gali sutrikti bet kuri vitamino B12 absorbcijos ir pernašos grandis (3). Įrodyta, kad keli endogeniniai ir egzogeniniai veiksniai mažina vitamino B12 absorbciją, įskaitant genetines ar įgytas ligas, dėl kurių sumažėja

vidinio faktoriaus gamyba. Absorbicija gali sutrikti dėl atrofino gastrito, ilgalaikės lėtinės H. pylori infekcijos, bakterijų pertekliaus plonojoje žarnoje, uždegiminės žarnyno ligos, skrandžio šuntavimo operacijos, visiškos ar dalinės skrandžio rezekcijos (18). Viena iš trūkumo priežasčių gali būti perniciozinė anemija - autoimuninė būklė, kai gaminami antikūnai prieš glikoproteiną, kurį išskiria skrandžio parietalinės ląstelės, vadinamu vidiniu faktorimi. Antikūnai prisijungia prie vidinio faktoriaus ir slopina jo poveikį, todėl B12 negali būti absorbuojamas distalinėje ileumo dalyje (23).

Vitamino B12 malabsorbicija taip pat gali būti jatrogeninė, pvz.: dėl skrandžio rūgštingumą slopinančių vaistų (23). Protonų pompos inhibitoriai (PPI) yra stipriausi skrandžio rūgšties sekrecijos inhibitoriai, galintys kelis kartus padidinti skrandžio pH. Jų veikimo mechanizmo esmė - skrandžio gleivinės parietalinėse ląstelėse esančio fermento slopinimas. Dėl to PPI gali pakeisti Cbl biologinį prieinamumą ir absorbiciją (42, 13).

Pacientams, kurių vidinio faktoriaus gamyba normali, bet koks galinės klubinės žarnos pažeidimas, pavyzdžiui, chirurginė rezekcija dėl Krono ligos, sutrikdo vitamino B12 absorbiciją ir sukelia jo trūkumą. Kiti plonosios žarnos pažeidimai, pavyzdžiui, uždegimas dėl celiakijos taip pat gali sukelti vitamino B12 trūkumą (18, 31).

Mitybos priežastys

Dauguma vaikų vitamino B12 trūkumo atvejų atsiranda dėl netinkamos mitybos, ypač besivystančiose šalyse, o kai kurių dietų metu maistinių medžiagų suvartojimas gali labai sumažėti, pvz., atsisakius gyvūninės kilmės maisto produktų mityboje trūksta vitamino B12 (18). Šio vitamino trūksta vegetarams ir veganams, nes jo suvartojama labai mažai, o augalinės kilmės produktuose šio vitamino kiekiai yra nepakankami. Dažnai trūkumas pasitaiko krūtimi maitinamiems vegetariškai gyvenančių motinų kūdikiams arba paaugliams, kurių mityba yra ribota (18). Veganiška ar vegetariška mityba yra pasirenkama dėl kelių priežasčių. Dažniausiai tai būna etinės, moralinės, religinės ar aplinkosaugos priežastys. Tai gali būti nepritarimas maisto gamybos būdai, pavyzdžiui, intensyviam ūkininkavimui. Kadangi vegetariškų produktų paklausa vis didėja, ankstesnių vegetariškos mitybos tyrimų rezultatų beveik neįmanoma pritaikyti dabartinei situacijai. Normalaus svorio ir ūgio vystymasis yra įmanomas subalansuotos vegetariškos mitybos, į kurią įeina tam tikri gyvūninės kilmės maisto produktai, atveju. Neseniai atliktoje vegetariškos ir visavaldės vaikų mitybos tyrimų apžvalgoje nustatyta, kad abiejų to paties amžiaus vaikų grupių fizinis išsivystymas iš esmės buvo panašus pagal ūgį, svorį ir kūno masės indeksą (KMI). Tyrimai taip pat parodė, kad veganiškai besimaitinantys vaikai Cbl trūkumą gali kompensuoti vartodami maisto papildus arba vitaminais praturtintus maisto produktus, pavyzdžiui, sojų gėrimus (18, 20). Šiuo metu pediatrai susiduria su vis daugiau šeimų, kurios renkasi vegetarišką ar veganišką mitybą, bei kurioms kyla daugybė su sveikata susijusių klausimų, bei yra ir medicininės priežiūros poreikis. Kadangi tokios

dietos populiarėja, o nemaža dalis motinų pirmuosius 6 mėnesius kūdikius maitina tik pienu, galima tikėtis, kad Cbl trūkumo atvejų dar daugės (16).

VITAMINO B12 STOKOS ANEMIJOS DIAGNOSTIKA

Auksinio megaloblastinės anemijos diagnozavimo standarto nėra, todėl tinkamas klinikinis ir laboratorinis įvertinimas leidžia nustatyti teisingą diagnozę.

Klinikinis ištyrimas

Anemija

Anemija paprastai pasireiškia lengvu nuovargiu, silpnumu, dirglumu, odos blyškumu ir liežuvio spenelių atrofija. Kitas svarbus simptomas - sunkus nujunkymas, viduriavimas ir vėmimas, pavartojus kitokio maisto nei motinos pienas. Svarbu ir tai, kad kūdikiams simptomai pasireiškia daug anksčiau nei motinoms, o tai gali sukelti sunkumų diagnostikos procese, suklaidinti gydytojus bei ieškoti klaidingų ligos priežasčių. Žindomiems kūdikiams kobalamino trūkumo simptomai paprastai pasireiškia praėjus 2-12 mėnesių po gimimo. Pavėluota diagnozė gali būti susijusi su specifinių simptomų nebuvimu, ypač subklinikinių formų atveju (16).

Neurologiniai požymiai

Neurologinių požymių paprastai galima tikėtis kūdikiams, kurie maitinami tik krūtimi ir kurie gauna nepakankamą vitamino B12 kiekį (21). Hipotonija ir neurologinės raidos sulėtėjimas yra dažniausiai pasitaikantys požymiai kūdikiams. Vitamino B12 trūkumas taip pat gali sukelti galvos svaigimą ir sinkopę (20). Manoma, kad neurologiniai pažeidimai atsiranda per pirmuosius 6 kūdikių gyvenimo mėnesius, kai smegenų mielinizacija yra labai aktyvi. Dėl vitamino B12 trūkumo pakinta mielino vientisumas, sutrinka ilgųjų skaidulų trakto funkcija ir atsiranda aksoninė neuropatija, kuri sukelia progresuojantį mieguistumą ir sulėtėjusį vystymąsi, o vėliau - neuromotorinį vystymosi atsilikimą, mitybos sutrikimus, traukulius, nevalingus judesius, hipotermiją ir komą (14). Vitamino B12 trūkumo neurologinius požymius diagnozuoti yra sunku (18). Dažniausi požymiai yra galūnių dilgčiojimo pojūtis, apatinių galūnių silpnumas, smegenų degeneracijos požymiai, mielopatija, neuropatija, demencija, retai smegenėlių ataksija, traukulių priepuoliai pasireiškia retai. Negydomiems kūdikiams gali pasireikšti drebulys ir kiti nevalingi judesiai, kurie dažnai apibūdinami kaip mioklonija. Smegenų MRT atskleidžia smegenų atrofiją ir uždelstą mielinizaciją (18, 21). Iš tikrųjų kobalamino trūkumo sukelti neurologiniai sutrikimai gali pasireikšti be jokių hematologinių sutrikimų, nesant anemijos ar padidėjusio MCV (12).

Gydymas vitaminu B12 per kelias dienas koreguoja šiuos medžiagų apykaitos sutrikimus (40). Vitamino B12 papildai normalizuoja hematologinius ir medžiagų apykaitos sutrikimus, tačiau

norint išvengti neurologinių pasekmių, tokių kaip mokymosi ar elgesio sutrikimai, antrinė epilepsija ar protinis atsilikimas, būtinas ankstyvas gydymas (4). Nepaisant greitos vitamino B12 kiekio korekcijos taikant skubų gydymą ir ankstyvo klinikinio pagerėjimo, nervinio laidumo atsistatymas gali būti lėtas. Ilgalaikis vitamino B12 trūkumas gali sukelti smegenų demielinizaciją, tačiau tikslus vitamino B12 mechanizmas nervų sistemos medžiagų apykaitoje nėra iki galo išaiškintas (13).

Laboratorinis ištyrimas

Bendras hematologinis tyrimas

Vitamino B12 stokos anemija yra makrocitinės anemijos forma, kuriai būdingas sutrikęs eritrocitų branduolio vystymasis, o tai lemia megaloblastinę kraujodarą kaulų čiulpuose ir makrocitus periferiniame kraujyje. Megaloblastinės anemijos skiriamasis požymis yra padidėjęs vidutinis eritrocitų tūris. Kraujo kūnelių dydžio matavimas pateikiamas atliekant bendrą kraujo tyrimą (BKT). Tai yra dažnai susiję su subrendusių kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimu (citopenija), sumažėjusiu hemaglobinu (**Hb**) ir hematokritu (**Hct**), padidėjusia vidutiniu hemoglobino koncentracija eritrocituose (**MCHC**), vidutiniu hemoglobino kiekiu eritrocite (**MCH**) ir eritrocitų pasiskirstymo plotu (**RDW**) (13). Padidėjęs MCV ir (arba) MCH rodo makrocitozę. Kai kuriais atvejais, nustačius makrocitozę, gali neprireikti tolesnių tyrimų ar gydymo (24, 25, 34), tačiau vitamino B12 trūkumo diagnozė neturėtų remtis neįprastu hemoglobino, hematokrito ar MCV kiekiu, ypač lengvais atvejais. Taip pat reikėtų pažymėti, kad anemija gali būti normocitinė, kai kartu pasireiškia geležies trūkumas (20).

Metabolitų tyrimai

Atliekant diagnostinius biomarkerių tyrimus, mažas **holotranskobalamino** kiekis kraujyje arba šlapime gali rodyti vitamino B12 trūkumą ir jo atsargų išsekimą. Šis laboratorinių tyrimų rezultatas anksčiausiai parodo vitamino B12 trūkumą net ir tais atvejais, kai klinikiniai ir hematologiniai simptomai dar nepasireiškia. Padidėjęs metilmaloninės rūgšties (**MMA**) kiekis, paprastai kartu su dideliu homocisteino (**tHcy**) kiekiu, rodo funkcinį vitamino B12 trūkumą. MMA laikoma specifiniu kobalamino apykaitos rodikliu, o tHcy padidėja esant vitamino B12 trūkumui kartu su folatų ir vitamino B6 trūkumu. Kai kurie autoriai teigia, kad vitamino B12 koncentracijos serume matavimas matuojant MMA yra tinkama vitamino B12 koncentracijos vertinimo strategija. MMA koncentracija yra labai jautrus kobalamino apykaitos rodiklis, ypač esant subklinikiems sutrikimams, kai kobalamino kiekis serume ar raudonojo kraujo parametrai yra normos ribose. Šis diagnostinis tyrimas gali būti brangus. Vien tik vitamino B12 kiekio matavimas paprastai neleidžia nustatyti trūkumo diagnozės (19, 14).

Biocheminiai tyrimai

Pacientams, sergantiems megaloblastine anemija, laktatdehidrogenazė (**LDH**) koncentracija ženkliai padidėja, todėl LDH koncentracijos nustatymas serume gali būti naudojamas kaip atrankos priemonė prieš atliekant bet kokią kitą diagnostinę procedūrą. Yra žinoma, kad ženklus LDH padidėjimas serume sergant megaloblastine anemija yra susijęs su megaloblastų intrameduline destrukcija ir dideliu LDH kiekiu megaloblastuose (36). Kitas diagnostinis tyrimas yra haptoglobino koncentracija serume. Kadangi **haptoglobinas** suriša laisvą hemoglobiną, mažas haptoglobino kiekis arba jo nebuvimas rodo intravaskulinę hemolizę (37). Taip pat, kaip minėta anksčiau, dėl neefektyvios eritropoezės susidaryto nesubrendę eritrocitai, atsiranda hemolizė ir netiesioginė **hiperbilirubinemija** (38).

Kraujodaros ištyrimas

Mielogramoje megaloblastozė pasireiškia dideliais raudonaisiais kraujo kūneliais (**makrocitais**), **eritrocitų intarpais** (Howello – Jolly kūneliai, Kebo žiedai, bazofilinis eritrocitų taškuotumas) ir **hipersegmentuotais neutrofilais**, kurie aptinkami periferinio kraujo tepinėlyje. Dėl neefektyvios eritropoezės dažnai pasitaiko **retikulocitopenija**, **anizocitozė ir makroovalocitų** (poikilocitozė), o vėlesnėse stadijose - **leukopenija ir trombocitopenija**. Jei periferiniame tepinėlyje pastebimi šie pakitimai, vitamino B12 kiekis gali būti mažas ir anemijos priežastis gali būti vitamino trūkumas (41, 12, 36).

Įvertinus kaulų čiulpus, matyti hiperceliuliozė su nenormaliu eritrocitų pirmtakų brendimu ir proliferacija. Eritroblastuose pastebimas branduolių brendimo nepakankamumas, išlieka atviras arba netvirtas chromatinas ir normali subrendusi citoplazma (35).

Vitamino B12 koncentracijos nustatymas

Šiuo metu nepakankamai vitamino B12 būklei nustatyti rekomenduojama taikyti sudėtinį kriterijų: sumažėjęs vitamino B12 kiekis kraujyje ir pasidėjusi MMA (šlapime pakitusi vertė: > 103 μmol/l, serume pakitusi vertė: > 0,3 μmol/l) arba padidėsiu tHcy (22, 6, 33).

Reikėtų nepamiršti, kad yra aprašyta atvejų, kai folio rūgšties ir vitamino B12 kiekis serume būna normalus, tačiau plazmos homocisteinas padidėjęs, metioninas sumažėjęs, o MMA - normali. Tai rodo specifinį homocisteino virtimą metioninu defektą ir geriausias būdas netipinių atvejų diagnozei patvirtinti yra periferinio kraujo tepinėlis (43).

Diferencinė diagnostika

Vitamino B12 trūkumas, susijęs su pseudo-TMA, gali pasireikšti kaip TTP - hemolizine anemija, šistocitozė ir trombocitopenija. Vitamino B12 trūkumas paprastai pasireiškia padidėjusiu

MCV ir palyginti mažu retikulocitų skaičiumi, o TTP gali būti arba nebūti padidėjusio MCV ir padidėjusio retikulocitų skaičiaus. Didesnis MCV būdingas megaloblastinėms anemijoms. Vitamino B12 trūkumo atveju būdinga disociacija tarp LDH ir bilirubino koncentracijos: paprastai būdingas ženkliai padidėjęs LDH kiekis ir nedidelis bilirubino kiekis, lyginant su TMA (15).

GYDYMAS

Tiek geriamieji, tiek parenteriniai preparatai yra veiksmingi normalizuojant vitamino B12 kiekį vaikams, kuriems trūksta maistinio vitamino B12 (26). Siūloma, kad geriamieji preparatai būtų laikomi pirmos eilės vitamino B12 trūkumo gydymo priemone vaikams (26).

Didelė geriamojo vitamino B12 dozė yra veiksmingai naudojama vitamino B12 trūkumui gydyti. Geriamasis vitamino B12 papildas, kurio paros dozė yra 500 µg, duoda patenkinamą atsaką pacientams, sergantiems vitamino B12 trūkumu, o 1000 µg paros dozė duoda sėkmingus ilgalaikius rezultatus pacientams, sergantiems vidinio faktoriaus trūkumu (26). Taip pat yra siūlomos 1 mg vitamino B12 į raumenis 4 dienas, po to – didelės geriamosios dozės kūdikiams su hematologiniais ir neurologiniais požymiais (14). Kita rekomendacija yra poodinė injekcija 0,2 µg/kg dozės 2 dienas, po to - 1000 µg/d 2-7 dienas ir vėliau kas savaitę po 100 µg dozės mėnesį, kol hematokritas tampa normalus, o paskui kas mėnesį visą gyvenimą arba 6 mėnesius, jei yra neurologinių požymių. Eritrocitų perpylimas taip pat rekomenduojamas vaikams, sergantiems sunkia anemija (32). Šiuo metu standartinis vitamino B12 trūkumo kūdikystėje ir vaikystėje gydymas nėra tiksliai nustatytas, o idealus papildomo vitamino B12 kiekis nėra aiškus, kaip vieną iš galimų gydymo schemų pateikiame **Priede 1 lentelėje 6 ir 7** (10).

Vitamino B12 injekcijos į raumenis buvo naudojamos kaip standartinis vitamino B12 trūkumo gydymas, tačiau į raumenis atliekamos injekcijos yra skausmingos, gali sukelti komplikacijų, sukelia slaugytojams našta, daug kainuoja sveikatos sistemai, be to, dauguma pacientų mieliau renkasi geriamąjį gydymą nei injekcijas (27). Parenterinis vitaminas B12 greitai ir patikimai atkuria vitamino B12 atsargas, tačiau dviejuose atsitiktinių imčių kontroliuojamuosiuose tyrimuose ir Cochrane apžvalgoje teigiama, kad gydymas geriamuoju vitaminu B12 yra toks pat veiksmingas kaip ir vartojamas į raumenis. Vieno tyrimo metu autoriai padarė išvadą, kad kasdien geriamas 2 mg ciankobalamino vartojimas per burną gali būti netgi geresnis nei gydymas 1 mg į raumenis kas mėnesį (27). Be to, buvo įrodyta, kad per 4 mėnesius trukusį geriamąjį gydymą serumo kobalamino vertės nuolat didėjo. Priešingai, parenterinio gydymo grupėje vidutinis kobalamino kiekis serume padidėjo per mėnesį, antrą mėnesį sumažėjo, o ketvirtą intramuskulinio gydymo mėnesį išliko toks pat (26). Esant neurologinėi simptomatikai pagrįsta alternatyva gali būti iš pradžių pradėti gydymą į raumenis, o paskui pereiti prie palaikomojo geriamojo gydymo. Manoma, kad geriamasis vitaminas B12 gali būti gydymo pasirinkimas vaikams, kuriems trūksta vitamino B12, bet neurologinių simptomų nėra

(27, 28, 29, 30). Klinikinių atvejų tyrimai rodo, kad pradėjus gydymą vitaminu B12, kūdikio būklė iš karto pagerėja per 5-7 dienas (16).

Kitas, taip pat efektyvus gydymo metodas yra purškiamas B12 preparatas. Po liežuvio purškiamas preparatas laikomas lengvesniu ir patogesniu metodu, palyginti su vitamino B12 trūkumu sergančių vaikų gydymu į raumenis ar per burną. Farmakologiniu požiūriu po liežuvio esančio purškalo biologinis prieinamumas yra veiksmingesnis nei geriamojo gydymo (46).

APTARIMAS

Abu aprašyti klinikiniai atvejai yra klasikiniai vitamino B12 stokos atvejai, pasireiškę dviejomis dažniausiomis klinikinėmis išraiškomis – hematologine ir neurologine. Pirmuoju atveju pasireiškė nekomplikuota sunkaus laipsnio megaloblastinė anemija su šistocitais, antruoju – megaloblastine anemija ir neurologinė simptomatika (epilepsija vitamino B12 stokos fone).

Pirmu atveju teisingai diagnozei nustatyti trukdė šistocitų aptikimas mielogramoje, kadangi tai yra mikroangiopatinės hemolizinės anemijos požymis (39). Kiti rasti rodikliai leido įtarti ir patvirtinti vitamino B12 anemiją:

- Odos blyškumas, bendras silpnumas, sumažėjęs apetitas, fizinio krūvio netoleravimas.
- RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, RDW-CV pokyčiai bendrame kraujo tyrime.
- Homocisteino, haptoglobino, LDH, tiesioginio bilirubino pokyčiai biocheminiame kraujo tyrime.
- Segmentuotų neutrofilų, limfocitozės, prislopintos granulopoezės, megaloblastų ir megakariocitų su hipersegmentuotais branduoliais mielogramoje aptikimas.

Šiame atvejyje galime pastebėti klasikinę B12 anemiją su pseudo-TMA požymiais: hemolizine be retikuliocitozės.

Antru atveju diagnozę leido įtarti ir patvirtinti:

- Vangumas, valgymo sutrikimas, atpilinėjimas, sulėtėjusi raida, papildomo maitinimo netoleravimas, raumenų hipotonusas, balkšva veido ir kūno oda, traukuliai, tremoras ir mamos vegetariška mityba.
- RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, RDW-CV pokyčiai bendrame kraujo tyrime.
- Haptoglobino, LDH, tiesioginio ir netiesioginio bilirubino pokyčiai biocheminiame kraujo tyrime.
- Limfocitozė, anizocitozė mielogramoje.

Vitamino B12 trūkumas yra reta ir išgydoma kūdikių nesivystymo ir sulėtėjusios raidos priežastis. Vitaminas B12 gali įsisavinti visose vietose, kur yra gleivinė. Jis yra svarbus eritropoezei ir DNR

sintezei, yra esminis kofaktorius, dalyvaujantis mielino dangalo, katecholaminų sintezėje, dalyvauja metionino sintezėje, homocisteino koncentracijos palaikyme.

Vitamino B12 trūkumas gali atsirasti dėl absorbcijos sutrikimo virškinimo trakte, autoimuninių būklių, skrandžio rūgštingumą slopinančių vaistų ir įvairių kitų būklių, kurios pažeidžia gleivinės vientisumą. Dauguma vaikų vitamino B12 trūkumo atvejų atsiranda dėl netinkamos mitybos atsisakius gyvūninės kilmės maisto produktų. Taip atsitiko antrame aprašytame atvejuje, o pirmojo atvejo metu etiologinės priežasties nustatyti nepavyko.

Ausinio megaloblastinės anemijos diagnozavimo standarto nėra, todėl tinkamas klinikinis ir laboratorinis įvertinimas leidžia nustatyti teisingą diagnozę. Kliniškai anemiją galima įtariama pasireiškus nuovargiui, silpnumui, dirglumui, odos blyškumui, hipotonijai, mieguistumui, neurologinės raidos sulėtėjimui, nevalingiems judesiams, hipotermijai ir komai. Laboratoriškai diagnozė patvirtinama padidėjus vidutiniam eritrocitų tūriui, citopenijai, sumažėjusiu hemaglobinu ir hematokritu, padidėjusia vidutiniu hemoglobino koncentracija eritrocituose, vidutiniu hemoglobino kiekiu eritrocite ir eritrocitų pasiskirstymo plotu. Taip pat randamas mažas holotranskobalamino kiekis, padidėjęs metilmaloninės rūgšties kiekis, didelis homocisteino kiekis, laktatdehidrogenazės koncentracijos padidėjimas, haptoglobino koncentracijos padidėjimas. Mielogramoje makrocitozė, eritrocitų intarpai ir hipersegmentuoti neutrofilai, retikulocitopenija, anizocitozė ir makroovalocitai. Kaulų čiulpuose hiperceliuliozė su nenormaliu eritrocitų pirmtakų brendimu ir proliferacija. Vitamino B12 trūkumas gali pasireikšti kaip hemolizine anemija, šistocitozė ir trombocitopenija. Vitamino B12 trūkumas paprastai pasireiškia padidėjusiu MCV ir palyginti mažu retikulocitų skaičiumi, o TTP gali būti arba nebūti padidėjusio MCV ir padidėjusio retikulocitų skaičiaus. Didėsnis MCV atitinka megaloblastines anemijas. Vitamino B12 trūkumas paprastai pasireiškia didesniu LDH kiekiu ir mažesniu bilirubino kiekiu, lyginant su TMA. Abiejuose pristatytuose atvejuose yra pastebimi minėti klinikiniai ir laboratoriniai požymiai, tačiau pirmu atveju teisingą diagnozę nustatyti trukdė aptikti šistocitai.

Gydymui tiek geriamieji, tiek parenteriniai preparatai ar purškiamieji preparatai yra veiksmingi normalizuojant vitamino B12 kiekį vaikams, kuriems trūksta maistinio vitamino B12. Siūloma, kad geriamieji preparatai būtų laikomi pirmos eilės vitamino B12 trūkumo gydymo priemonė. Nors rekomenduojama pradėti gydymą geriamaisiais preparatais, pirmo pristatyto atvejo gydymas buvo pradėtas injekcijomis į raumenis kasdien po 500 mcg. Gydymui namuose paciente vartojo injekcijas 1-2 k. per mėnesį, vėliau dozė buvo didinama iki 1000 mcg. 1 k. per savaitę injekcijomis į raumenis. Antras pacientas taip pat buvo pradėtas gydyti injekcijomis 100 mcg x 1 k/d į/m, retinant iki 3k/sav, o vėliau pakeistas į 200 mcg infuzijomis vieną kartą per mėnesį.

Šiuo metu pediatrai susiduria su vis daugiau šeimų, kurios renkasi vegetarišką ar veganišką mitybą. Kadangi tokios dietos populiarėja galima tikėtis, kad anemijos atvejų dar daugės.

IŠVADOS

- Vitamino B12 stoka – aktuali ir dažnėjanti liga vaikams
- Vitamino B12 stokos dažniausia klinikinė simptomatika – hematologinė ir neurologinė
- Pristatyti klinikiniai atvejai yra klasikiniai vitamino B12 stokos pavyzdžiai
- Parenterinis, enterinis ir purškiamas gydymas yra vienodai efektyvus
- Retikulocitopenija ir ženklus LDH padidėjimas – skiriamieji vitamino B12 stokos pseudo-TMA

PASIŪLYMAI

1. Būtina surinkti paciento anamnezę (vaiko, mamos mitybos ypatumus, žarnyno ligas, vartojamus vaistus, mitybą nėštumo ir žindymo metu).
2. Siūloma reguliariai profilaktiškai atlikti hematologinius (bendro kraujo, homocisteino koncentracijos) tyrimus ir neurologinį (vaiko raidos) vertinimą rizikos grupės pacientams: ilgalaikis veganizmas ar vegetarizmas, PPI vartojimas, Krono liga, celiakija, atrofinis gastritas, skrandžio rezekcijos, H. pylori infekcija, skrandžio šuntavimo operacijos, perniciozinė anemija.
3. Įtarus vaiko B12 anemiją siūloma kreiptis į vaikų onkohematologą tolimesniai ištyrimui.
4. Diagnostikos patvirtinimui siūloma atlikti BKT, homocisteino koncentracijos, LDH, vitamino B12 koncentracijos, bilirubino kiekio tyrimus, kaulų čiulpų aspiracinę biopsiją, kraujo tepinėlio mikroskopavimą.
5. Naujoje literatūroje siūloma, kad geriamieji preparatai būtų laikomi pirmos eilės vitamino B12 trūkumo gydymo priemonė vaikams. Esant kitiems paciento norams parinkti tinkamą gydymą kitais (parenteriniais, enteriniais ar purškiamais) metodais.

Parenteriniam gydymui dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį arba orientuojantis pagal vaiko amžių.

- Dozavimas pagal svorį: 20 mcg/kg/dozė (max 1000 mcg);
- Dozavimas pagal amžių: <3 m. amžiaus: 125 mcg; 4-6 m. amžiaus: 250 mcg; 6-10 m. amžiaus 375 mcg; >10 m. amžiaus: 500 mcg.

Kitas gydymo variantas yra 1000 mcg x 1 kasdien, retinant gydymą iki 1000 mcg x 1 į raumenis kartą per mėnesį, kol reikia palaikomojo gydymo.

Pasirenkant geriamuosius preparatus rekomenduojama vartoti 1000 mcg x 1 p/os kasdien, retinant gydymą iki 1000 mcg x 1 p/os kas keturias savaites (kol bus baigtas 3 mėnesių gydymo kursas).

6. Vertinant gydymo tinkamumą siūloma stebėti:

- Retikulocitų skaičius ir homocisteinas po 1 sav.

- Hgb normalizuojasi po 4-6 sav.
- MCV normalizuojasi iki 8 sav.
- Neurologinis pagerėjimas po 6 sav. – 3 mėn.

7. Rekomenduojama onkohematologo kontrolė kas mėnesį, atsižvelgiant į gydymo eigą.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Khera S, Pramanik S, Patnaik S. Transcobalamin deficiency: vitamin B12 deficiency with normal serum B12 levels. *BMJ Case Reports*. 2019;12(10): e232319.
2. Allen L. Causes of Vitamin B12 and Folate Deficiency. *Food and Nutrition Bulletin*. 2008;29(2_suppl1): S20-S34.
3. Çoban S, Yılmaz Keskin E, İğde M. Association between Maternal and Infantile Markers of Cobalamin Status During the First Month Post-Delivery. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2018;85(7):517-522.
4. Bousselamti A, El Hasbaoui B, Echahdi H, Krouile Y. Psychomotor regression due to vitamin B12 deficiency. *Pan African Medical Journal*. 2018;30.
5. Thimmappa N, S. B. V, G. P, B. K. S. Evaluation of clinical, biochemical and hematological parameters in macrocytic anemia. *International Journal of Advances in Medicine*. 2019;6(2):489.
6. Yaramis A. A variety of abnormal movements in 13 cases with nutritional cobalamin deficiency in infants. *Medical Hypotheses*. 2020; 142:109796.
7. SEGERDAHL E. Pernicious Anemia of Pregnancy. A clinical and hematological study. *Acta Medica Scandinavica*. 2009;108(6):483-501.
8. Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(4):563.
9. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in Health and Disease. *Nutrients*. 2010;2(3):299-316.
10. Antony AC. Vitamin B 12 (Cobalamin) and Folate Deficiency. *Concise Guide to Hematology*: Springer; 2019. p. 37-48.
11. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Vitamin B12. [Updated 2021 Oct 18].
12. Katakam P, Hegde A, Venkataramaiahappa M. Vitamin B12 deficiency: unusual cause of jaundice in an adolescent. *BMJ Case Reports*. 2018; bcr-2017-222302.
13. Azzini E, Raguzzini A, Polito A. A Brief Review on Vitamin B12 Deficiency Looking at Some Case Study Reports in Adults. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):9694.
14. Rudloff S, Bühner C, Jochum F, Kauth T, Kersting M, Körner A Et al. Vegetarian diets in childhood and adolescence. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2019;6(1).
15. Buess C, Germann A, Maloney E, Mohammed A. Vitamin B12 Deficiency with Pseudothrombotic Microangiopathy and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Similarities and Differences. *Kansas Journal of Medicine*. 2020;13(1):46-48.
16. Dubaj C, Czyż K, Furmaga-Jabłońska W. Vitamin B12 deficiency as a cause of severe neurological symptoms in breast fed infant – a case report. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020;46(1).

17. Van Vlaenderen J, Christiaens J, Van Winckel M, De Bruyne R, Vande Velde S, Van Biervliet S. Vitamine B12 deficiency in children: a diagnostic challenge. *Acta Gastro Enterologica Belgica*. 2021;84(1):121-124.
18. Stredny C, Frosch O, Singhi S, Furutani E, Durbin A, Grace R Et al. Vitamin B12 Deficiency Presenting with Neurological Dysfunction in an Adolescent. *Pediatric Neurology*. 2016; 62:66-70.
19. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med*. 2000;51:357-375.
20. Mine Serin H. Neurological Symptoms of Vitamin B12 Deficiency: Analysis of Pediatric Patients. *Acta Clinica Croatica*. 2019.
21. Akyay A, Soylu E, Ünsal S, Demiroglu H, Bahçeci S. Hearing status in vitamin B12-deficient children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2021.
22. Rizzo G, Laganà A, Rapisarda A, La Ferrera G, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients*. 2016 Nov 29;8(12):767.
23. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Sep 15;96(6):384-389.
24. Kauffmann T, Evans DS. Macrocytosis. [Updated 2021 Dec 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
25. Wong E, Molina-Cruz R, Rose C, Bailey L, Kauwell G, Rosenthal J. Prevalence and Disparities in Folate and Vitamin B12 Deficiency Among Preschool Children in Guatemala. *Maternal and Child Health Journal*. 2021;26(1):156-167.
26. Sezer R, Akoğlu H, Bozaykut A, Özdemir G. Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Hematology*. 2018;23(9):653-657.
27. Verma D, Chandra J, Kumar P, Shukla S, Sengupta S. Efficacy of oral methylcobalamin in treatment of vitamin B12 deficiency anemia in children. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017;64(12): e26698.
28. Dundar N, Arican P, Bozkurt O, Cavusoglu D, Gencpinar P, Haspolat S Et al. Various neurological symptoms with vitamin B12 deficiency and posttreatment evaluation. *Journal of Pediatric Neurosciences*. 2020;15(4):365.
29. Sezer R, Bozaykut A, Akoğlu H, Özdemir G. The Efficacy of Oral Vitamin B12 Replacement for Nutritional Vitamin B12 Deficiency. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2018;40(2): e69-e72.
30. Wang H, Li L, Qin L, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu T. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(3).
31. Brito A, Habeych E, Silva-Zolezzi I, Galaffu N, Allen L. Methods to assess vitamin B12 bioavailability and technologies to enhance its absorption. *Nutrition Reviews*. 2018;76(10):778-792.
32. Chen P, Ramachandran P, Josan K, Wang J. Pancytopenia and TTP-like picture secondary to pernicious anaemia. *BMJ Case Reports*. 2020;13(7): e235288.

33. Reinson K, Künnapas K, Kriisa A, Vals M, Muru K, Õunap K. High incidence of low vitamin B12 levels in Estonian newborns. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018; 15:1-5.
34. Pathak P, To L. Macrocytosis. *Pathology*. 2012;44: S36.
35. Htut T, Thein K, Oo T. Pernicious anemia: Pathophysiology and diagnostic difficulties. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2021;14(2):161-169.
36. Kumar D, Mirji D. Evaluation of serum LDH levels in the diagnosis and in monitoring the response to the treatment in children with megaloblastic anaemia. *Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research*. 2019;6(5):217-220.
37. ZETTERSTRÖM R, FRANZÉN S. Megaloblastic Anemia in Infancy: Megaloblastic Anemia Occurring in an Infant of a Mother Suffering from Pernicious Anemia of Pregnancy. *Acta Paediatrica*. 1954;43(4):379-385.
38. Erdol S, Ozgur T. Vitamin B12 deficiency associated with hyperbilirubinemia and cholestasis in infants. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2018;34(3).
39. Tefferi A, Elliott M. Schistocytes on the Peripheral Blood Smear. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004;79(6):809.
40. Hasbaoui BE, Mebrouk N, Saghir S, Yajouri AE, Abilkassem R, Agadr A. Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. :6.
41. Tanyildiz H. Vitamin B12 Deficiency Mimicking Acute Leukemia in a Child. *Journal of Clinical Case Reports*. 2014;4(10).
42. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2013 Jun;4(3):125-33. doi: 10.1177/2042098613482484. PMID: 25083257; PMCID: PMC4110863.
43. Li H, Sieff C. Characteristic peripheral blood smear findings in disorders of cobalamin metabolism. *Blood*. 2016;128(21):2584-2584.
44. Hassouneh R, Shen S, Lee O, Hart R, Rhea L, Fadden P. Severe Vitamin B12 Deficiency Mimicking Microangiopathic Hemolytic Anemia. *Journal of Hematology*. 2021;10(4):202-205.
45. Gladstone E. Pernicious Anemia Presenting With Pancytopenia and Hemolysis: A Case Report. *Journal of Medical Cases*. 2019;10(3):81-83.
46. Koksall A, Koksall T, Duyan Camurdan A. Sublingual spray treatment of vitamin B12 deficiency in children. *Electronic Journal of General Medicine*. 2022;19(4): em382.
47. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-2611.
48. Andrès E, Abrar Z, Vogel T, Kaltenbach G. New modes of vitamin B12 (cobalamin) administration: efficacy and safety of oral and nasal therapies. *Hématologie*. 2018;24(4):264-278.

PRIEDAI

Priedas 1

6 lentelė. Viena iš galimų gydymo schemų

Laikotarpis	Dozavimas
Pirma savaitė	1000 mcg x 1 į raumenis kasdien
Antra savaitė	1000 mcg x 1 į raumenis du kartus per savaitę
Trečia – šešta savaitės	1000 mcg x 1 į raumenis kartą per savaitę
Nuo septintos savaitės	1000 mcg x 1 į raumenis kartą per mėnesį, kol reikia palaikomojo gydymo

7 lentelė. Gydymas geriamaisiais preparatais

Laikotarpis	Dozavimas
Pirma savaitė	1000 mcg x 1 p/os kasdien
Antra savaitė	1000 mcg x 1 p/os kas antrą dieną
Trečia savaitė	1000 mcg x 1 p/os du kartus per savaitę
Ketvirta savaitė	1000 mcg x 1 p/os vieną kartą per savaitę
Penkta – šešta savaitė	1000 mcg x 1 p/os kas antrą savaitę
Nuo septintos savaitės	1000 mcg x 1 p/os kas keturias savaites (kol bus baigtas 3 mėnesių gydymo kursas)