

Είναι το Schilling test απαραίτητο για την αιτιολογική διερεύνηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂;

Περίληψη

Στο παρόν άρθρο παρατίθεται μια συγκριτική αξιολόγηση των δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται για την αιτιολογική διερεύνηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂. Το Schilling test, αν και έπαψε να χρησιμοποιείται από το 2003, θεωρείται η «χρυσή σταθερά» (gold standard) ως λειτουργική δοκιμασία απορρόφησης της B₁₂, καθώς έχει πολύ υψηλή ειδικότητα στη διάγνωση της κακοήθους αναιμίας αφενός, και αφετέρου εξετάζει και το εντερικό σκέλος της απορρόφησης της βιταμίνης B₁₂. Έως ότου λοιπόν κάποια νέα μέθοδος καθιερωθεί και λάβει την αποδοχή της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας, η επαναφορά του Schilling test στην κλινική πράξη κρίνεται ιδιαίτερα χρήσιμη.

Hell J Nucl Med 2009; 12(1): 84-86 •

Δημοσιεύτηκε στο διαδίκτυο (περίληψη) στις 3-3-2009

Γενικότητες

Η βιταμίνη B₁₂ (κυανοκοβαλαμίνη) δεν παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό και μοναδική πηγή της είναι η διατροφή (κρέας, ψάρι, αυγό γαλακτοκομικά). Αποθηκεύεται στο ήπαρ όπου τα αποθέματα της στους ενήλικες φτάνουν τα 3-5mg, ενώ οι ημερήσιες ανάγκες είναι μόλις 1μg. Η βιταμίνη B₁₂ είναι αναγκαίο συνένζυμο σε σημαντικές μεταβολικές αντιδράσεις και πιο συγκεκριμένα στη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, του μεθυλτετραϋδροφυλλικού οξέος σε τετραϋδροφυλλικό οξύ και του μεθυλμαλονυλ-CoA σε σουκινυλ-CoA. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ έχει ως αποτέλεσμα να αναστέλλονται οι ανωτέρω αντιδράσεις και να αθροίζονται οι πρόδρομες ουσίες με συνέπεια την εμφάνιση κλινικής συμπτωματολογίας από το αιμοποιητικό σύστημα (αναιμία, μακροκυττάρωση, υπερκατάτμηση του πυρήνα των ουδετερόφιλων), το νευρικό (παραισθησίες, αταξία) και τη ψυχική σφαίρα (αλλαγή της προσωπικότητας, κατάθλιψη, ψύχωση) [1, 2].

Η απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂

Η απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂ γίνεται ως εξής: αρχικά η βιταμίνη B₁₂ που βρίσκεται στην τροφή ενωμένη με πρωτεΐνες μεταφοράς εισέρχεται στο στόμαχο όπου υπό την επίδραση του όξινου γαστρικού pH αποδεσμεύεται από αυτές και ενώνεται με τις λεγόμενες R-δεσμεύουσες πρωτεΐνες. Στο δωδεκαδάκτυλο πρωτεολυτικά ένζυμα που εκκρίνονται από το πάγκρεας αποδομούν τις R-δεσμεύουσες πρωτεΐνες και η βιταμίνη B₁₂ συνδέεται κατόπιν με τον ενδογενή παράγοντα ο οποίος παράγεται από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου. Το σύμπλεγμα: ενδογενής παράγοντας-βιταμίνη B₁₂ φτάνει μέχρι τον τελικό ειλεό, όπου δεσμεύεται από ειδικούς υποδοχείς των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου. Ακολούθως, εντός των εντερικών κυττάρων η B₁₂ συνδέεται με την τρανσκοβαλαμίνη II και εξέρχεται με αυτήν τη μορφή στην αιματική κυκλοφορία [3, 4]. Ένα μικρό ποσοστό, περίπου 1% από μεγάλες δόσεις βιταμίνης B₁₂, που παίρνουμε από το στόμα, απορροφάται με ένα μηχανισμό ανεξάρτητο από τον ενδογενή παράγοντα και από την ακεραιότητα του τελικού ειλεού [5].

Ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ στον οργανισμό μπορεί να συμβεί επομένως είτε λόγω μειωμένης πρόσληψης είτε λόγω διαταραχής σε κάποιο από τα προαναφερθέντα στάδια που οδηγούν στην απορρόφησης της (Πίνακας 1).

Η αιτιολογική διερεύνηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂

Η γνώση των αιτίων της ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂ είναι πολύ σημαντική στην κλινική πράξη για τον καθορισμό της αναγκαιότητας χορήγησης θεραπείας υποκατάστασης σε περίπτωση υποκλινικής ανεπάρκειας, καθώς και για τη χρονική διάρκεια της θεραπείας αυτής.

**Ηλίας Ε. Μαζοκοπάκης¹,
Χρήστος Μ. Καρεφυλάκης¹,
Χάρης Γιαννοπούλου²**

1. Παθολογική Κλινική Ναυτικού
Νοσοκομείου Κρήτης

2. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής
και PET/CT, Νοσοκομείου
«Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου: Βιταμίνη B₁₂
– Schilling test – Ολο-τρανσκο-
βαλαμίνη – Μεγαλοβλαστική
αναιμία

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Δρ Ηλίας Ε. Μαζοκοπάκης,
Ηρώων Πολυτεχνείου 38Α,
73 132, Χανιά Κρήτης,
Τηλ.: 28210 82754 , Φαξ: 28210 82550,
e-mail: emazokopakis@yahoo.gr

Υποβλήθηκε:

14 Δεκεμβρίου 2008

Έγινε δεκτή τροποποιημένη:

29 Ιανουαρίου 2009

Τα άτομα με υποκλινική ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ σε έδαφος δυσαπορρόφησης είναι ίσως τα μόνα που χρειάζονται αναμφισβήτητα θεραπεία. Η θεραπευτική αγωγή μπορεί να απαιτείται δια βίου ή για σύντομο χρονικό διάστημα [6, 7]. Στα πλαίσια αιτιολογικής διερεύνησης της ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂ χρησιμοποιούνται διάφορες δοκιμασίες των οποίων τα πλεονεκτήματα, τα μειονεκτήματα και οι μέθοδοι διεξαγωγής τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Η μελέτη της απορρόφησης της ραδιενεργού βιταμίνης B₁₂ σχεδιάστηκε το 1953 από τον ερευνητή Robert F. Schilling, προς τιμήν του οποίου έλαβε και την διεθνή ονομασία Schilling test [8]. Διενεργείται προκειμένου να διαφοροδιαγνωσθεί αν η ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ οφείλεται σε έλλειψη του ενδογενούς παράγοντα

Πίνακας 1. Αίτια ανεπάρκειας βιταμίνης B₁₂ [2-4]

1. Μειωμένη πρόσληψη: υποσιτισμός, χορτοφαγική δίαιτα
2. Διαταραχές της απορρόφησης <ul style="list-style-type: none"> α) Στόμαχος: ανεπαρκής αποδέσμευση της βιταμίνης B₁₂ της διατροφής από τις πρωτεΐνες μεταφοράς λόγω μειωμένης γαστρικής οξύτητας, ανεπαρκής έκκριση του ενδογενούς παράγοντα (κακοήθης αναιμία, γαστρίτιδα, λοίμωξη από H. pylori, γαστρεκτομή, συγγενής έλλειψη ενδογενούς παράγοντα) β) Παγκρεατική ανεπάρκεια γ) Λεπτό έντερο: φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (v. Crohn), σύνδρομο δυσαπορρόφησης (κοιλιοκάκη), λέμφωμα, αμυλοείδωση, βακτηριακή υπερανάπτυξη, σύνδρομο τυφλής έλικας, εκτομή ειλεού, παρασιτικές λοιμώξεις (λάμβλιες, βοθριοκέφαλος ο πλατύς)
3. Ενδογενείς διαταραχές μεταφοράς και μεταβολισμού της B ₁₂ : έλλειψη ή ανωμαλία της τρανσκοβαλαμίνης II, σύνδρομο Imerslund-Grasbeck, διαταραχή σύνθεσης μεθυλοκοβαλαμίνης
4. Φάρμακα: αναστολείς αντλίας πρωτονίων και ανταγωνιστές των H ₂ υποδοχέων ισταμίνης, μετφορμίνη, N ₂ O, ασπιρίνη, χολεστυραμίνη, νεομυκίνη, ζιδοβουδίνη

Πίνακας 2. Δοκιμασίες αιτιολογικής διερεύνησης της ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂ [2, 3, 10]

Δοκιμασία	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Schilling test	<ul style="list-style-type: none"> α) Υψηλή ειδικότητα σε περίπτωση που η ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ οφείλεται σε έλλειψη του ενδογενούς παράγοντα β) Είναι λειτουργική δοκιμασία και εξετάζει τόσο το γαστρικό όσο και το εντερικό σκέλος της απορρόφησης της B₁₂ 	<ul style="list-style-type: none"> α) Απαιτεί συλλογή ούρων 24ώρου β) Απαιτεί τη χρησιμοποίηση ενδογενούς παράγοντα γ) Ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε νεφρική ανεπάρκεια, σε ατελή συλλογή ούρων 24 ώρου, ή σε πρόσφατη λήψη βιταμίνης B₁₂ από το στόμα δ) Χορήγηση έστω και μικρής δόσης ραδιενεργού βιταμίνης B₁₂
Αντισώματα έναντι ενδογενούς παράγοντα (μέθοδος ELISA) Φυσιολογικά αρνητικά	<ul style="list-style-type: none"> α) Παθολογικά για κακοήθη αναιμία. β) Υψηλή ειδικότητα που πλησιάζει το 100% 	Σχετικά χαμηλή ευαισθησία (~70%)
Πεψινογόνο I και λόγος Πεψινογόνο I προς Πεψινογόνο II (μέθοδος RIA) φ.τ: Πεψινογόνο I: 110-150 ng/ml Πεψινογόνο II: 2-20 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> α) Απεικονίζει τη γαστρική λειτουργία και αυξάνεται σε γαστρική ατροφία β) Υψηλή ευαισθησία 	Χαμηλή ειδικότητα Μπορεί να βρεθεί αυξημένο και σε: δωδεκαδακτυλικό έλκος, σύνδρομο Zollinger-Ellison, οξεία γαστρίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια
Γαστρίνη (μέθοδος RIA) φ.τ (ενήλικες): <100pg/ml	<ul style="list-style-type: none"> α) Αυξάνεται σε περίπτωση υποχλωρυδρίας και γαστρικής ατροφίας β) Σχετικά υψηλή ευαισθησία 	Χαμηλή ειδικότητα Μπορεί να βρεθούν υψηλές τιμές και σε: γαστρίνωμα, σύνδρομο Zollinger-Ellison, υπερπλασία C-κυττάρων του άντρου, πεπτικό έλκος, καρκίνο μαστού
Αντισώματα έναντι των γαστρικών τοιχωματικών κυττάρων (μέθοδος εμμέσου ανοσοφθορισμού) Φυσιολογικά αρνητικά	Είναι δυνατόν να ανευρεθούν σε κακοήθη αναιμία	Πολύ χαμηλή ειδικότητα Ανιχνεύονται και σε: γαστρικό έλκος, καρκίνο στομάχου, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, σακχαρώδη διαβήτη, σιδηροπενική αναιμία, σύνδρομο Sjögren, υπερηλικες
Holo-τρανσκοβαλαμίνη (CobaSorb) Μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης B ₁₂ που είναι ενωμένη με την τρανσκοβαλαμίνη II πριν και μετά τη χορήγηση ενδογενούς παράγοντα	<ul style="list-style-type: none"> α) Αναμένεται να έχει πολύ υψηλή ειδικότητα σε περίπτωση κακοήθους αναιμίας β) Όπως και το Schilling test είναι λειτουργική δοκιμασία της απορρόφησης της βιταμίνης B₁₂ 	<ul style="list-style-type: none"> α) Χρειάζεται κατάλληλη υποδομή για τη μέτρηση της β) Είναι απαραίτητη η χορήγηση ενδογενούς παράγοντα γ) Βρίσκεται ακόμα σε ερευνητικό στάδιο
Γαστροσκόπηση	<ul style="list-style-type: none"> α) Υψηλή ειδικότητα για ατροφική γαστρίτιδα β) Λήψη βιοψιών 	<ul style="list-style-type: none"> α) Επεμβατική μέθοδος β) Απαιτείται η συνεργασία του ασθενούς

RIA: radioimmunoassay – ραδιοανοσολογική εξέταση

να ή σε βλάβες του εντερικού επιθηλίου και ιδιαίτερα του ειλεού. Το Schilling test πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο της δοκιμασίας χορηγείται αρχικά από του στόματος βιταμίνη B₁₂ σημασμένη με ⁵⁷Co και μέσα σε μία ώρα δίνεται παρεντερικά και μία δόση σταθερής βιταμίνης B₁₂ (συνήθως 1mg) έτσι ώστε, λόγω περίσσειας μη ραδιενεργού βιταμίνης B₁₂, η ραδιενεργός βιταμίνη που θα απορροφηθεί, να μην αποθηκευτεί στο ήπαρ, αλλά να αποβληθεί στα ούρα του 24ώρου και εκεί να μετρηθεί. Φυσιολογικά το ποσοστό που απορροφάται από το έντερο και αποβάλλεται στα ούρα 24ώρου είναι μεγαλύτερο του 7% της χορηγηθείσας δόσης. Τιμές κάτω από 5% είναι ενδεικτικές δυσαπορρόφησης της B₁₂, ενώ οι μεγαλύτερες από 10% είναι σαφώς φυσιολογικές. Στο δεύτερο στάδιο της δοκιμασίας, στο οποίο προχωράμε εφόσον το αποτέλεσμα του πρώτου σταδίου είναι παθολογικό, μαζί με τη ραδιενεργό βιταμίνη B₁₂ χορηγούμε και ενδογενή παράγοντα. Εάν η αιτία των χαμηλών τιμών της βιταμίνης B₁₂ είναι η κακοήθης αναιμία, η σύγχρονη χορήγηση και των δύο θα πρέπει να δώσει φυσιολογικές τιμές. Αν η αιτία της διαταραχής είναι βλάβη του εντερικού επιθηλίου η δοκιμασία αποβαίνει και στο στάδιο αυτό παθολογική [9]. Το Schilling test σταμάτησε να χρησιμοποιείται το 2003 κυρίως λόγω της απόσυρσης του ενδογενούς παράγοντα από την παρασκευαστρια εταιρία [6].

Μελετώντας τον Πίνακα 2 μπορούμε να επισημάνουμε ότι οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται μετά την κατάργηση του Schilling test χαρακτηρίζονται άλλες από χαμηλή ευαισθησία και άλλες από χαμηλή ειδικότητα. Υψηλές τιμές πεψινογόνου, γαστρίνης και αντισωμάτων έναντι των γαστρικών τοιχωματικών κυττάρων ανευρίσκονται και σε άλλες παθήσεις του πεπτικού όπως δωδεκαδακτυλικό έλκος, σύνδρομο Zöllinger-Ellison, οξεία γαστρίτιδα ή και σε νεφρική ανεπάρκεια, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, κ.α., γεγονός που περιορίζει την ειδικότητα των προσδιορισμών αυτών για την ακριβή αιτιολογική ανίχνευση ανεπάρκειας της B₁₂. Γι' αυτό το λόγο εξάλλου δεν υφίσταται ομοφωνία στη διεθνή επιστημονική κοινότητα ως προς την υιοθέτηση κάποιας εξ' αυτών. Ένα επιπλέον ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι οι παραπάνω δοκιμασίες με εξαίρεση το Schilling test και τη μέτρηση της όλο-τρανσκοβαλαμίνης [10], η οποία όμως ακόμα δεν έχει καθιερωθεί μέσα από κλινικές μελέτες, εστιάζουν μόνο στο σκέλος της απορρόφησης που αφορά το στόμαχο και δε λαμβάνουν υπόψιν τους τα γεγονότα που λαμβάνουν χώρα πέραν αυτού.

Από τα παραπάνω μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τουλάχιστον μέχρι την καθιέρωση κάποιας νέας, αξιόπιστης μεθόδου, η επαναφορά του Schilling test στην κλινική πράξη είναι επιβεβλημένη.

Βιβλιογραφία

1. Carmel R, Melnyk S, James I. Cobalamin deficiency with and without neurologic abnormalities; difference in homocysteine and methionine metabolism. *Blood* 2003; 101: 3302-3308.
2. Antony AC. Megaloblastic anaemias. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ et al, eds. *Hematology. Basic principles and practice*. 3rd ed New York Churchill-Livingstone, 2000:446-485.
3. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency. An update. *Haematologica* 2006; 91: 1506-1512.
4. Oh R, Brown DL. Vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67: 979-986.
5. Elia M. Oral or parenteral therapy for B₁₂ deficiency. *Lancet* 1998; 352: 1721-1722.
6. Carmel R. The disappearance of cobalamin absorption testing: a critical diagnostic loss. *J Nutr* 2007; 137: 2481-2484.
7. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and sub-clinical cobalamin deficiency: Advances and controversies. *Curr Hematol Rep*. 2006; 5: 23-33.
8. Schilling RF. Intrinsic factor studies II. The effects of gastric juice on the urinary excretion of radioactivity after the oral administration of radioactive vitamin B₁₂. *J Lab Clin Med* 1953; 42: 860-866.
9. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. A guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1289-1298.
10. Hvas AM, Morkbak AL, Nexø E. Plasma holotranscobalamin compared with plasma cobalamins for assessment of vitamin B₁₂ absorption; optimization of a non-radioactive vitamin B₁₂ absorption test (CobaSorb). *Clin Chim Acta* 2007; 376: 150-154.



Scientific View

Is Schilling test necessary for the etiological diagnosis of B₁₂ insufficiency?

Elias E. Mazokopakis, Christos M. Karefilakis,
Charis Giannopoulou

Abstract

In the following article a comparative evaluation of the tests used for the causative investigation of vitamin B₁₂ deficiency is presented. Although Schilling test since 2003 is not available in the market, it is considered the gold standard as a functional test of vitamin B₁₂ absorption, as it not only has a high specificity for the diagnosis of pernicious anaemia but also examines both gastric and intestinal stage of vitamin B₁₂ absorption. Consequently restoration of Schilling test in the clinical setting is necessary for the etiological diagnosis of B₁₂ insufficiency at least until a new and better vitamin B₁₂ absorption test is approved.

Hell J Nucl Med 2009; 12(1): 84-86

Published on line (abstr.): 3 March 2009

Keywords: Vitamin B₁₂ - Schilling test - Holotranscobalamin - Megaloblastic anaemia

Correspondence address:

Elias Mazokopakis, MD, PhD
Iroon Polytechniu 38A, Chania 73 132, Crete, Greece
Tel.: +302821082754, Fax: +302821082550
e-mail: emazokopakis@yahoo.gr

