

:: Μεθυλμαλονική οξυαιμία που ανταποκρίνεται στην βιταμίνη B12

Αριθμός Orphanet: 28

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεθυλμαλονική οξυαιμία (MA) είναι μια ενδογενής διαταραχή του μεταβολισμού της βιταμίνης B12 (κοβαλαμίνη) η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενο κετοοξεωτικό κώμα ή παροδικά επεισόδια εμέτων, αφυδάτωση, υποτονία και νοητική υστέρηση, και ανταποκρίνεται στη βιταμίνη B12. Υπάρχουν τρεις τύποι: cblA, cblB και cblD-παραλλαγή 2 (cblDv2).

Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί περισσότεροι από 120 ασθενείς με cblA, 66 ασθενείς με cblB και 6 ασθενείς με cblDv2. Επιπολασμός 1 / 48.000- 1 / 61.000 έχει αναφερθεί για το σύνολο των τύπων MA διαφορετικής αιτιολογίας στη Βόρεια Αμερική, και 1 / 26.000 στην Κίνα, αλλά μόνο ένα υποσύνολο αφορά την MA –που ανταποκρίνεται στην βιταμίνη B12.

Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν στην παιδική ηλικία ή την πρώιμη παιδική ηλικία χαρακτηριστικά όπως λήθαργο, δυστροφία, επαναλαμβανόμενους εμέτους, αφυδάτωση, αναπνευστική δυσχέρεια, μυϊκή υποτονία, ηπατομεγαλία και κώμα. Μπορούν επίσης να παρουσιάζουν συμπτώματα αναιμίας (όχι μεγαλοβλαστικής), δυναμικά απειλητική για τη ζωή κετοξέωση ή / και υπεραμμωναιμία και αναπτυξιακή καθυστέρηση και νοητική υστέρηση με μεταβολικά εγκεφαλικά επεισόδια που επηρεάζουν το εγκεφαλικό στέλεχος. Η MA συχνά οδηγεί σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια κατά την εφηβεία ή την ενήλικη ζωή. Οι ασθενείς με cblB συνήθως επηρεάζονται πιο σοβαρά από ό, τι οι ασθενείς με cblA.

Η MA που ανταποκρίνεται στη βιταμίνη B12 προκαλείται από διαταραχή στην σύνθεση της αδενουλοκοβαλαμίνης (AdoCbl). Υπάρχουν τρεις διαφορετικές αλληλοσυμπληρωματικές ομάδες, cblA, B και dv2. Η cblA προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *MMAA* (4q31.1-2), η cblB στο γονίδιο *MMAB* (12q24.1) και η cblDv2 στο γονίδιο *MMADHC* (2q23.2). Η προηγουμένως αναφερόμενη διαταραχή cblH έχει δείχθει να είναι η cblDv2.

Η διάγνωση βασίζεται στην αύξηση του μεθυλμαλονικού οξέος στο αίμα και στα ούρα. Ο προληπτικός έλεγχος των νεογνών για προπιονυλκαρνιτίνη ή / και αυξημένο λόγο προπιονυλκαρνιτίνης προς ακετυλκαρνιτίνη σε αποξηραμένη κηλίδα αίματος με διαδοχική φασματομετρία μαζών (MS / MS) εφαρμόζεται συχνά, αλλά η ειδική ταυτοποίηση του μεθυλμαλονικού οξέος παραμένει υψίστης σημασίας.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνουν την MA με ομοκυστινουρία (βλέπε τον όρο αυτό), που προκαλείται από διαταραχή στην cblC, D και F, η οποία μπορεί να διαφοροποιείται από την παρουσία μεγαλοβλαστικής αναιμίας, ή την MA που δεν ανταποκρίνεται στη βιταμίνη B12 χωρίς ομοκυστινουρία (βλέπε τον όρο αυτό), η οποία επίσης μπορεί να εμφανισθεί νωρίς στη ζωή (<1



έως 4 εβδομάδες) με παρόμοια συμπτώματα. Ανάλυση αλληλοσυμπλήρωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιορίσει την ομάδα που εμπλέκεται, ή αλληλούχιση των αιτιολογικών γονιδίων για την ταυτοποίηση του παθογόνου γονιδίου.

Η προγεννητική διάγνωση είναι δυνατή με τη μέτρηση του μεθυλμαλονικού οξέος στο αμνιακό υγρό και τα ούρα της μητέρας στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης και από μελέτες της λειτουργικής δραστηριότητας της μωτάσης και το μεταβολισμό της κοβαλαμίνης σε καλλιεργημένα κύτταρα αμνιακού υγρού. Μοριακή διάγνωση είναι δυνατή εάν το γονίδιο που επηρεάζεται και η μετάλλαξη (εξ) στην οικογένεια είναι γνωστά.

Μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (1στα 4 ο κίνδυνος επανεμφάνισης / κύηση).

Η θεραπεία περιλαμβάνει διατροφή με περιορισμό της πρωτεΐνης, η έναρξη της οποίας θα πρέπει να γίνεται το συντομότερο, αμέσως μετά την επίλυση των απειλητικών για τη ζωή εκδηλώσεων, όπως η κετοξέωση ή η υπεραμμωναϊμία και ενδομυϊκές ενέσεις βιταμίνης B12, με ή χωρίς καρνιτίνη (κυρίως αποτελεσματική στην cblA). Καλή ανταπόκριση σε συμπληρώματα κοβαλαμίνης έχουν αναφερθεί στους περισσότερους ασθενείς με cblA και σχεδόν στους μισούς ασθενείς με cblB. Τα από του στόματος αντιβιοτικά μπορεί επίσης να είναι χρήσιμα για τη μείωση της παραγωγής του προπιονικού οξέος από τη χλωρίδα του εντέρου.

Η πρόγνωση ποικίλλει ανάλογα με την ομάδα αλληλοσυμπλήρωσης που εμπλέκεται, με τους ασθενείς cblA να έχουν την πιο ευνοϊκή πρόγνωση (οι περισσότεροι ασθενείς είναι καλά και έως τις ηλικίες των 30 ετών) ενώ οι ασθενείς cblB έχουν λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση. Η cblDn2 φαίνεται παρόμοια με την cblA, αν και ο αριθμός των ασθενών είναι μικρός. Μια επιπλοκή στους ασθενείς με μακροχρόνια επιβίωση είναι η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Ειδικός εμπειρογνώμων:

- Dr David ROSENBLATT
- Dr David WATKINS

Μετάφραση – Επιμέλεια:

- Κοσμά Κωνσταντίνα, MD. Κλινική Γενετίστρια
- Ελένη Μιχελακάκη, PhD. Εθνική Συντονίστρια του Ελληνικού Orphanet

Τελευταία ενημέρωση: Μάιος 2012

Μετάφραση: Σεπτέμβριος 2014





Το έγγραφο αυτό αποσκοπεί στην παροχή πληροφοριών. Σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να υποκαταστήσει την Ιατρική φροντίδα που παρέχεται από ειδικούς επιστήμονες και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν βάση για τη διάγνωση ή θεραπεία.

