

:: Niedobór transkobalaminy

Orpha number: ORPHA 859

Definicja choroby:

Niedobór transkobalaminy (transcobalamin, TC) jest zaburzeniem transportu kobalaminy. Zaburzenie to zazwyczaj objawia się w pierwszych kilku miesiącach życia i charakteryzuje się niedokrwistością megaloblastyczną, opóźnieniem wzrastania, wymiotami, osłabieniem i pancytopenią.

Epidemiologia:

Dotychczas opisano ponad 40 przypadków niedoboru TC na świecie.

***Obraz kliniczny:**

Niedobór TC jest dziedzicznym zaburzeniem, które zazwyczaj objawia się w pierwszych miesiącach życia. U chorych występuje jedno lub więcej z następujących objawów: utrata masy ciała, opóźnienie wzrastania, biegunka, wymioty, letarg, drażliwość, bladość, owrzodzenie błon śluzowych jamy ustnej i upośledzony rozwój. Można także obserwować mioklonie, osłabione odruchy kończyn dolnych i chodzenie na palcach. Opisano też występowanie w pierwszym roku życia ciężkich zakażeń (np. zakażenie wywołane przez *Pneumocystis carinii*, pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wywołane przez *Escherichia coli*, zakażenia dróg moczowych, posocznicę wywołaną przez *Salmonella*, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i nieżyt żołądkowo-jelitowy). W rzadkich przypadkach, choroba może przebiegać bezobjawowo. W jednym przypadku zaobserwowano trwałe skutki neurologiczne po dekompensacji metabolicznej oraz neuropatię obwodową.

Etiologia:

Niedobór transkobalaminy wywołany jest mutacjami w *TCN2* (22q12.2), genie kodującym transkobalaminę, tj. białko transportujące kobalaminę (witaminę B12). Kobalamina odgrywa ważną rolę w metabolizmie zarówno homocysteiny i kwasu metylomalonowego jako koenzym syntazy metioninowej i mutazy metylomalonylo-CoA, odpowiednio. Syntaza metioninowa pomaga utrzymać odpowiedni poziom metioniny i jej pochodnej, S-adenozylometioniny, potrzebnych do syntezy neuroprzekaźników i metylacji DNA, RNA, lipidów i białek. Kobalamina także przeciwdziała akumulacji homocysteiny.

Metody diagnostyczne:

Rozpoznanie niedoboru transkobalaminy obejmuje m.in. wyniki badań laboratoryjnych wykazujących pancytopenię (lub izolowaną niedokrwistość megaloblastyczną albo łączne występowanie niedokrwistości i leukopenii) oraz akumulację homocysteiny i kwasu metylomalonowego. Stężenie metioniny może być obniżone. Na ogół stężenie kobalaminy w surowicy nie jest obniżone (większość kobalaminy we krwi



obwodowej jest związana z haptokoryną). Obserwuje się obniżenie zdolności wiązania nienasyconego B12 (badanie należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia witaminą B12) i poziomu holo-TC (aktywnej witaminy B12). Rozpoznanie potwierdza się badaniem ilościowym transkobalaminy całkowitej w surowicy lub osoczu lub przez badanie genetyczne w kierunku mutacji w *TCN2*. Rozpoznanie po urodzeniu można postawić na podstawie badania surowicy noworodków metodą tandemową spektrometrią mas w celu wykrycia obecności C3 pochodnych karnityny pochodzących z kwasu metylomalonowego.

***Rozpoznanie różnicowe:**

Rozpoznanie różnicowe obejmuje dziedziczne choroby wchłaniania kobalaminy w przewodzie pokarmowym (zespół Imerslund i Gräsbecka i wrodzony niedobór czynnika wewnętrznego); wrodzone wady komórkowego metabolizmu kobalaminy, w szczególności postaci powodujące współwystępowanie homocystynurii i kwasicy metylomalonowej (cblC, cblD, cblF, cblJ i cblX); niedokrwistość złośliwą (zob. te hasła).

Rozpoznanie prenatalne:

Rozpoznanie prenatalne można postawić albo przez badania genetyczne *TCN2* lub przez inkubację amniocytów w pożywce pozbawionej jakichkolwiek źródeł egzogennej transkobalaminy, do której dodano znakowaną radioaktywnie kobalaminę. Mierzy się ilość znakowanej kobalaminy związanej z transkobalaminą.

Poradnictwo genetyczne:

Dziedziczenie jest autosomalne recesywne. Należy zaproponować poradnictwo genetyczne parom ze zwiększonym ryzykiem (tj. w których obie osoby są nosicielami mutacji wywołującej chorobę) informując ich, że prawdopodobieństwo urodzenia chorego dziecka wynosi 25%.

***Postępowanie i leczenie:**

Leczenie niedoboru transkobalaminy obejmuje utrzymanie bardzo wysokiego poziomu TC w surowicy (1 000 – 10 000 pg/ml) przez domięśniowe podawanie hydroksykobalaminy. Leczenie doustne lub leczenie cyjanokobalaminą zamiast hydroksykobalaminą może dać gorsze wyniki. Podawanie domięśniowo hydroksykobalaminę co najmniej raz w tygodniu jest zalecane wraz z monitorowaniem parametrów biochemicznych i hematologicznych w celu sprawdzenia skuteczności leczenia. Zaleca się monitorowanie aż do osiągnięcia wieku dorosłego tych bezobjawowych dzieci, u których stwierdza się nieprawidłowe wydzielanie metabolitów.

Rokowanie:

Niedobór transkobalaminy jest ciężką zagrażającą życiu i szybko postępującą chorobą. Leczenie rozpoczęte wcześniej jest bardzo skuteczne i cofa kliniczne i hematologiczne objawy choroby. Przy braku leczenia mogą się rozwinąć niedobór immunologiczny (znaczna hipogammaglobulinemia z brakiem



wytwarzania swoistych przeciwciał po stymulacji antygenowej) i zaburzenia neurologiczne (poważne upośledzenie umysłowe, ataksja i deficyty piramidowe).

Recenzenci-Eksperci:

dr David ROSENBLATT, dr David WATKINS

Aktualizacja: grudzień 2013

Tłumaczenie: grudzień 2014

Streszczenie to zostało przetłumaczone dzięki wsparciu finansowemu UE „Development of the European portal of rare diseases and orphan drugs – Orphanet Europe”



Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.

