

## :: Homocystynuria bez acydurii metylomalonowej

Orpha number: 622

**Synonym(y):** S-metylotransferaza 5-metylotetrahydrofolianu homocysteiny (ang. 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine S-methyltransferase); Niedobór syntazy metioninowej; Niedobór metylokobalaminy; Niedobór transferazy N5-metylohomocysteiny

### **Definicja choroby:**

Homocystynuria bez acydurii metylomalonowej jest wrodzonym błędem metabolizmu witaminy B<sub>12</sub> (kobalaminy), charakteryzującym się niedokrwistością megaloblastyczną, encefalopatią, a czasami opóźnieniem rozwoju, związanym z homocystynurią i hiperhomocysteinemią. Istnieją trzy typy homocystynurii bez acydurii metylomalonowej; *cbIE*, *cbIG* oraz *cbID*-wariant 1 (*cbIDv1*).

### **Epidemiologia:**

Nieznana jest częstość występowania. Dotychczas zgłoszono około 30 przypadków *cbIE*, około 38 przypadków *cbIG* oraz 5 przypadków *cbIDv1*.

### **Opis kliniczny:**

Homocystynuria bez acydurii metylomalonowej ujawnia się głównie we wczesnym dzieciństwie brakiem prawidłowego przyrostu masy ciała, niedokrwistością megaloblastyczną, opóźnieniem rozwoju, hipotonią, napadami padaczkowymi i atrofią mózgu z zaburzeniami istoty białej. Niektórzy pacjenci przez pierwsze miesiące życia mogą mieć ostre objawy z wymiotami, trudnościami w karmieniu i letargiem. Rozwijają się u nich homocystynuria, hiperhomocysteinemia i czasami hipometioninemia. W *cbIE* opisano także łagodny fenotyp kliniczny i postać choroby o późnym początku przy braku objawów neurologicznych. Natomiast w wypadku *cbIG* obserwuje się prezentację w wieku dorosłym z ataksją, otępieniem lub psychozą.



## ***Etiologia:***

Zaburzenia te spowodowane są funkcjonalnym niedoborem enzymu cytoplazmatycznego metylotransferazy homocysteinowej (MS), która katalizuje remetylację homocysteiny w celu utworzenia metioniny. *cbIG* jest spowodowany mutacjami genu *MTR* (1q43), który koduje MS, natomiast *cbIE* jest spowodowany mutacjami genu *MTRR* (5p15.3-15.2), który koduje reduktazę syntazy metioniny, białko pomocnicze potrzebne do utrzymania kobalaminy związanej z MS w jej aktywnej postaci. Zaburzenie *cbIDv1* powoduje zmniejszenie ilości koenzymu kobalaminy wymaganego do aktywności MS.

## ***Metody diagnostyczne:***

Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu zwiększonych poziomów homocysteiny w moczu oraz homocysteiny lub homocystyny w osoczu oraz obecności niedokrwistości megaloblastycznej. Często poziom metioniny w osoczu jest niski. Analiza komplementacji genetycznej lub identyfikacji mutacji w genach *MTR*, *MTRR* lub *MMADHC* mogą potwierdzić rozpoznanie.

## ***Rozpoznanie różnicowe:***

Rozpoznanie różnicowe obejmuje stwardnienie rozsiane, szczególnie w przypadku *cbIG*. Postacie homocystynurii bez acydurii metylomalonowej można zróżnicować na podstawie analizy komplementacji w hodowanych komórkach. W przeciwieństwie do pacjentów z klasyczną homocystynurią z powodu niedoboru syntazy cystatynianu, metionina nie jest podwyższona.

## ***Diagnostyka prenatalna:***

Prenatalne rozpoznanie jest możliwe dzięki identyfikacji podwyższonej homocysteiny w płynie owodniowym lub badaniom biochemicznym hodowanych amniocytów. Można przeprowadzić analizę mutacji, gdy mutacje wywołujące chorobę zostały zidentyfikowane w rodzinie. Przeprowadzono leczenie kobalaminą matki chorego płodu i wydaje się, że udało się zapobiec rozwojowi choroby.

## ***Poradnictwo genetyczne:***

Wszystkie trzy rodzaje niedoboru metylokobalaminy dziedziczone są autosomalnie recesywnie.



**Postępowanie i leczenie:**

Leczenie polega na codziennym podaniu w zastrzyku domięśniowo 1 mg hydroksykobalaminy (OHCbl), z czasem zmniejszając częstotliwość zastrzyków do jednej dawki, 1-3 razy w tygodniu. Kilku pacjentów z *cbIG* wymagało dodatkowego leczenia folianami i betainą.

**Rokowanie:**

Po wdrożeniu leczenia parametry biochemiczne szybko się normalizują, a objawy kliniczne pod postacią hipotonii, letargu ulegają poprawie w ciągu 24-48 godzin. Poprawiają się także parametry hematologiczne. Poprawa stanu psychomotorycznego jest powolna i często niepełna.

**Recenzent-ekspert:** dr D.S. Rosenblatt, dr D. Watkins

Aktualizacja: marzec 2012

Tłumaczenie: kwiecień 2017

*This publication is part of the project / joint action '677024 / RD-ACTION' which has received funding from the European Union's Health Programme (2014-2020).*



---

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.

---