

## Дефицит транскобаламина

Номер статьи: ORPHA 859

### Резюме

Дефицит транскобаламина (ТС) представляет собой нарушение транспортировки кобаламина, которое в большинстве случаев проявляется в течение первых нескольких месяцев жизни и характеризуется мегалобластной анемией, задержкой прибавки в весе, рвотой, слабостью и панцитопенией.

В настоящее время в литературе описано более 40 случаев ТС.

ТС представляет собой наследственное нарушение, которое, как правило, проявляется в первые несколько месяцев жизни. У пациентов появляется один или более из следующих признаков: потеря в весе, задержка прибавки в весе, диарея, рвота, сонливость, раздражительность, бледность, язвы слизистой оболочки ротовой полости и задержка развития. Может наблюдаться миоклония, снижение рефлексов нижних конечностей и ходьба на цыпочках. Также сообщается о тяжёлых инфекциях (*Pneumocystis carinii*, пневмококковый менингит, *Escherichia coli*, инфекции мочевыводящих путей, сепсис вследствие заражения видами *Salmonella*, асептический менингит и гастроэнтерит) в первый год жизни. В редких случаях заболевание может быть бессимптомным. В одном случае наблюдался метаболический криз и периферическая нейропатия.

ТС вызывается мутациями гена *TCN2* (22q12.2), который отвечает за экспрессию транскобаламина, транспортера кобаламина (витамина В12). Кобаламин играет важную роль в метаболизме гомоцистеина и метилмалоновой кислоты, выступая в качестве кофактора для метионинсинтазы и метилмалонил-КоА-мутазы соответственно. Метионинсинтаза помогает поддерживать концентрации метионина и его производного, S-аденозилметионин, который требуется для синтеза нейротрансмиттеров и метилирования ДНК, РНК, липидов и белков. Также предотвращает накопление гомоцистеина.

Диагностика ТС включает в себя данные лабораторных исследований, выявляющих панцитопению (или изолированную мегалобластную анемию или сочетание анемии и лейкопении) и накопление гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Концентрация метионина может быть пониженной. Концентрация кобаламина в сыворотке крови, как правило, не столь низкая (наибольшая доля циркулирующего кобаламина связывается гаптокоррином). Наблюдается снижение ненасыщенной В12-связывающей способности (испытание должно быть выполнено перед началом лечения с применением витамина В12) и уровня голо-ТС. Диагноз подтверждается при количественном определении общего транскобаламина в сыворотке крови или плазме или методом генетического скрининга *TCN2*. Постнатальный диагноз может быть поставлен при скрининге сыворотки крови новорожденных методом tandemной масс-спектрометрии с целью определения наличия производных С3-карнитина из метилмалоновой кислоты.

В ходе дифференциальной диагностики следует исключить наследственные нарушения абсорбции кобаламина в ЖКТ (болезнь Иммерслунда-Гресбека и врождённый наследственный дефицит



фактора); врождённые нарушения клеточного метаболизма кобаламина, особенно те, что приводят к комбинированной гомоцистинурии и метилмалоновой ацидурии (cblC, cblD, cblF, cblJ и cblX); и пернициозную анемию (см. эти термины).

Пренатальная диагностика может быть проведена либо методом генетического скрининга *TCN2*, либо методом инкубации амниоцитов в среде с недостатком любых экзогенных источников транскобаламина, содержащей меченый радиоактивный кобаламин с последующим измерением транскобаламин-связанного кобаламина.

Заболевание является аутосомно-рецессивным. Генетическое консультирование должно быть предоставлено парам, находящимся в группе риска (оба члена являются носителями мутации, вызывающей заболевание). У таких пар шанс рождения ребёнка, страдающего данным заболеванием, составляет 25%.

Лечение ТС включает в себя поддержание очень высокой концентрации кобаламина в сыворотке крови (1000–10000 пг/мл) посредством внутримышечного (ВМ) введения гидроксокобаламина. Лечение при помощи перорального введения или приёма цианкобаламина вместо гидроксокобаламина может привести к неблагоприятному исходу. Рекомендовано лечение при помощи ВМ введения гидроксокобаламина по меньшей мере один раз в неделю в сопровождении мониторинга биохимических и гематологических параметров с целью обеспечения эффективности лечения. Бессимптомным детям, страдающим патологическим выделением метаболитов, рекомендуется наблюдение до зрелого возраста.

ТС представляет собой тяжёлое и быстро прогрессирующее заболевание, лечение которого длится на протяжении всей жизни. Лечение, начатое при ранних проявлениях, высокоэффективно и вызывает обратное развитие клинических и гематологических проявлений заболевания. В случае отсутствия лечения у пациентов может развиваться иммунологический дефицит (выраженная гипогаммаглобулинемия при отсутствии выработки специфических антител после антигенной стимуляции) и неврологические заболевания (тяжёлая умственная отсталость, атаксия и пирамидная недостаточность).

Рецензент документа оригинала:

- Др. Дэвид Розенблат, Др. Дэвид Уоткинс (Dr David ROSENBLATT, Dr David WATKINS)

Последнее обновление: 12 2013

Переведено: ООО «БП ИНВАРИАНТ» и МРБООИ СПИПОРЗ

Рецензент документа перевода: Семенова Н.А.

Переведено: 12 2014

*Данная статья была переведена при финансовой поддержке ООО «Шайер Рус» и Межрегиональной благотворительной общественной организации инвалидов «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям»*





---

Настоящий документ представлен исключительно в информационных целях. Материал никоим образом не предназначен для замены профессиональной медицинской помощи квалифицированными специалистами и не должен быть использован в качестве основы для диагностики или лечения.

---

