

Poruchy metabolizmu vitamínu B12

MUDr. Katarína Fabriciová¹, MUDr. Darina Behúlová, PhD.², RNDr. Jozefína Škodová²,
MUDr. Darina Holešová², MUDr. Mária Ostrožlíková², Ing. Katarína Schmidtová³,
doc. MUDr. Viktor Kožich, PhD.⁴, doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.¹

¹I. detská klinika LF UK a DFNSP Bratislava

²Oddelenie laboratórnej medicíny DFNSP Bratislava

³Synlab Slovensko, s. r. o, Bratislava

⁴Genetické laboratórium Ústavu dedičných metabolických porúch, Praha

Vitamín B12 – kobalamín (Cbl), je vo vode rozpustný vitamín, ktorý je syntetizovaný nižšími organizmami. Rastliny a vyššie živočíchy ho schopnosť syntetizovať nemajú. Porucha metabolizmu Cbl následkom jeho deficitu alebo deficitu jeho konečných metabolitov – metylkobalamínu a adenosylkobalamínu – sa prejaví poruchou metabolizmu homocysteínu (Hcy) a metylmalonyl-koenzýmu A. Klinicky sa manifestuje rôznorodou neurologickou symptomatológiou, hematologickými zmenami (makrocytovou anémiou až pancytopeniou), príznakmi zo strany gastrointestinálneho traktu (glositídou, nechutenstvom, hnačkami), zmenami v imunitnom systéme. V práci autori uvádzajú príčiny poruchy metabolizmu Cbl, diferenciálnu diagnostiku jednotlivých príčin a ich liečbu. Referujú súbor pacientov s poruchou metabolizmu Cbl, vyšetovaných v priebehu posledných 5 rokov na I. DK LF UK a DFNSP.

Kľúčové slová: porucha metabolizmu vitamínu B12, kobalamín, holotranskobalamín, homocysteín, metylmalonová kyselina.

B12 vitamin metabolism disorders

Vitamin B12 – cobalamin (Cbl) is a water soluble vitamin, which is synthesized by lower organisms. It cannot be synthesized by plants and higher organisms. Problem in the metabolic pathway of Cbl can be caused by its deficiency or by the deficiency of its last metabolites – adenosylcobalamin and methylcobalamin. Both reasons are presented by errors in the homocysteine and methylmalonyl-coenzyme A metabolism. Clinical symptoms of the Cbl metabolism disorders are: different neurological disorders, changes in haematological status (megaloblastic anemia, pancytopenia), symptoms of gastrointestinal tract (glossitis, loss of appetite, diarrhea) and changes in the immune system. In the article the authors describe the causes of Cbl metabolism disorders, its different diagnosis and treatment. They introduce the group of patients with these disorders, who were taken care of in the 1st Paediatric Department of University Children Hospital for the last 5 years.

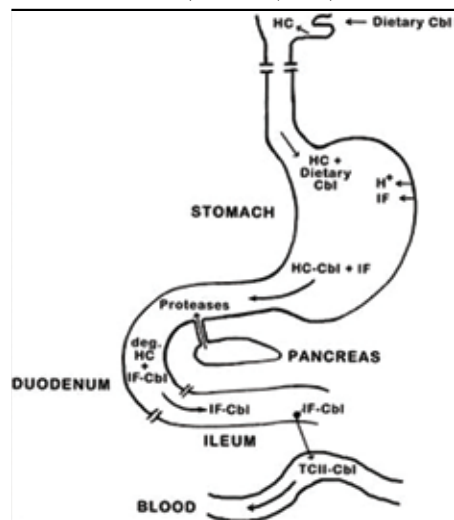
Key words: B12 vitamin metabolism disorder, cobalamin, holotranscobalamin, homocysteine, methylmalonic acid.

Pediatr. prax, 2012, 13(4): 166–170

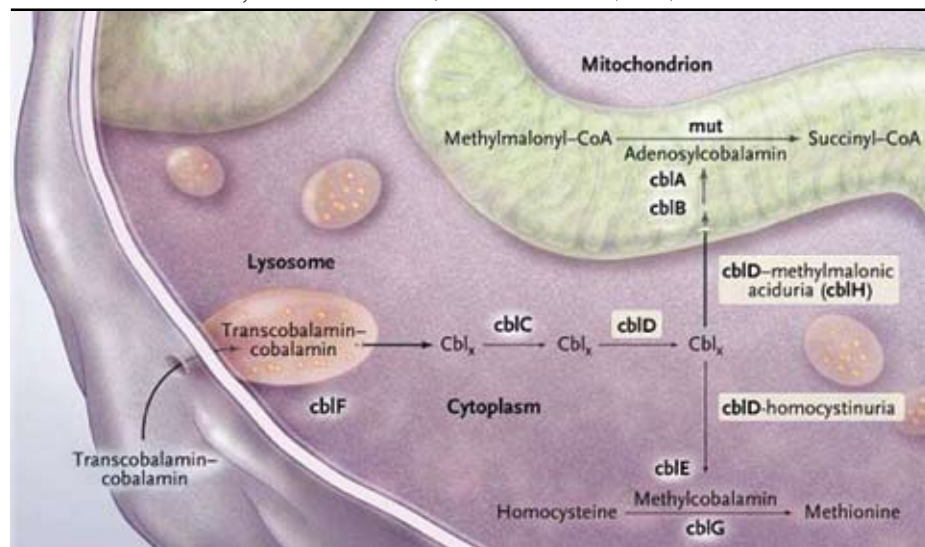
Vitamín B12 – kobalamín (Cbl) patrí do skupiny vo vode rozpustných vitamínov. Jeho denná potreba je 2 – 4 µg. Je syntetizovaný nižšími organizmami, rastliny a vyššie živočíchy ho schopnosť syntetizovať nemajú. Nachádza sa hlavne v potrave živočíšneho pôvodu – mäso, vajčička, mlieko (1). Má zložitú cestu vstrebávania (obrázok 1): v dutine ústnej sa produkuje haptokorín, na ktorý sa v žalúdku viaže Cbl z potravy. Komplex sa transportuje do tenkého čreva, kde sa Cbl viaže s intrinsickým faktorom (IF), ktorý je syntetizovaný parietálnymi bunkami žalúdka. Komplex Cbl + IF sa vstrebáva cez cubilínový receptor (CubR) do enterocyty. Z neho sa Cbl, naviazaný na transkobalamín II (TCII) dostane do

krvi a k bunkám (2). Cbl+TCII predstavuje metabolicky aktívny vitamín B12, nazývaný aj holotranskobalamín (HoloTC). Iba táto aktívna časť celkového vitamínu B12 vstupuje do bunkového metabolizmu. Receptor TCII sa nachádza na povrchu buniek, jeho expresia je potencovaná koncentráciou TCII a kortizolu v sére.

Obrázok 1. Proces vstrebávania Cbl v gastrointestinálnom trakte (Surtees R, 2001)



Obrázok 2. Intracelulárny metabolizmus Cbl (David S. Rosenblatt, 2009)



V bunke sa na metabolizme Cbl podieľa 7 enzýmov. Výsledné metabolity – metylkobalamín a adenozykobalamín sú kofaktormi enzýmov metabolizujúcich Hcy a metylmalonyl CoA (obrázok 2).

Metylkobalamín je donorom metylovej skupiny, ktorá má významnú úlohu pri metabolizme buniek CNS, pri tvorbe DNA. Adenozykobalamín vstupuje do metabolizmu mastných kyselín, potrebných na syntézu myelínových obalov nervovej bunky. Pri jeho deficite dochádza k syntéze patologického myelínu, ktorý svojou fragilitou priamo podmieňuje demyelinizáciu nervových vlákien (3).

Príčiny poruchy metabolizmu Cbl sú veľmi rôznorodé, prehľadne ich uvádza schéma 1.

Porucha metabolizmu Cbl môže byť spôsobená:

1. deficitom Cbl v organizme,
2. deficitom enzýmov, podieľajúcich sa na intracelulárnom metabolizme Cbl.

Deficit Cbl

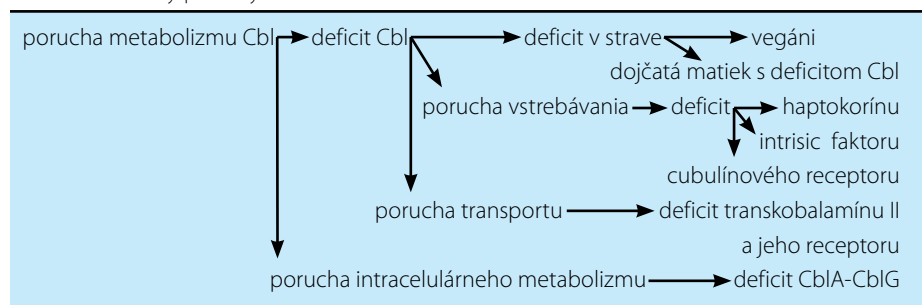
a) nedostatočný príjem Cbl v potrave

- nedostatočný príjem v materskom mlieku u detí matiek, ktoré majú deficit Cbl. Takto vzniknutým deficitom sú ohrozené najmä deti vegánok a deti matiek s poruchou vstrebávania Cbl. Deficit Cbl u týchto detí sa manifestuje zväčša už v skorých mesiacoch života, následkom nedostatočne vytvorených zásob počas intrauterinného vývoja (4, 5, 6)
- vegáni a prísní vegetáriani

b) porucha vstrebávania Cbl

- pri ochoreniach gastrointestinálneho traktu (gastritída, Crohnova choroba, celiakia, resekcia žalúdka alebo tenkého čreva)
- pri užívaní liekov, inhibujúcich protónovú pumpu
- vzácnne sa vyskytujúce dedične podmienené poruchy vstrebávania – deficit IF alebo CubR. Deficit CubR (Imerslund-Grasbeck syndróm) je ochorenie spojené s neselektívnou proteinúriou. Pri oboch autozómovo recesívne dedičných ochoreniach sa symptómy zväčša manifestujú až po prvom roku života detí – po vyčerpaní zásob Cbl vybudovaných počas intrauterinného obdobia. Porucha vstrebávania Cbl v gastrointestinálnom trakte plodu totiž

Schéma 1. Príčiny poruchy metabolizmu Cbl



Tabuľka 1. Diferenciálna diagnostika poruchy metabolizmu Cbl

	celk B12	HoloTC	Hcy	MMA	makrocyt anémia	proteíny v moči	test vstrebávania
deficit v strave	↓	↓	↑	↑	áno	nie	N
porucha vstrebávania pri ochorení GIT	↓	↓	↑	↑	áno	nie	patol
Deficit CubR	↓	↓	↑	↑	áno	áno	patol
Deficit TCII	N, ↓	↓	↑	↑	ano	nie	N
DMP CblA,B,D1	N	N	N	↑	nie	nie	N
DMP CblE,G,D2	N	N	↑	N	áno	nie	N
DMP CblC,F,D	N	N	↑	↑	áno	nie	N

Vysvetlivky: DMP – dedičná metabolická porucha, N – norma, patol – patologický

neovplyvný prestup vitamínu B12 transplacentárne od matky (7).

c) porucha transportu Cbl

- dedične podmienený deficit TCII a jeho receptora (8, 9)

Klinické príznaky poruchy metabolizmu Cbl

Klinické príznaky poruchy metabolizmu Cbl závisia od príčiny, dĺžky trvania a veku pacienta, kedy porucha vznikne.

V skorom detskom veku sa pri deficite Cbl môžu manifestovať neurologické príznaky skôr ako hematologické zmeny (4, 5). U dospelých pacientov s poruchou vstrebávania Cbl býva často prvým rozpoznaným príznakom makrocytová anémia, u starších dospelých pacientov môžu psychiatrické príznaky predbehnúť zmeny v krvnom obraze (10, 11). Pri poruchách intracelulárneho metabolizmu na úrovni CblA, CblB a čiastočne CblD pre neprítomný deficit metylkobalamínu makrocytová anémia úplne chýba. **Z neurologických príznakov** sa u dojčiat najčastejšie vyskytujú zmeny svalového tonusu – hypotonický syndróm, zaostávanie v psychomotorickom vývine, extrapyramídové príznaky, myoklonické kŕče, porucha rozvoja reči, atrofia zrkovitého nervu. U starších detí mentálna retardácia, ADHD. MRI vyšetrenie mozgu a miechy môže zobraziť zmeny predovšetkým v zadných a bočných povrazcoch miechy. EMG vyšetrenie periférnych nervov poukazuje na senzomotorickú neuropatiu, ktorá môže byť axonálna alebo demyelinizačná (3).

Z gastrointestinálnych príznakov dominuje ne-

chutenstvo, hnačky, sprevádzané neprospevaním, glositída. **K psychiatrickej symptomatológii**, častejšej u starších pacientov, patrí zvýšená dráždivosť, apatia, emočná nestálosť, zmätenosť, dezorientácia až demencia a depresívna psychóza (10).

Diagnostika

Pri podozrení na poruchu metabolizmu Cbl je potrebné vyšetrenie koncentrácie celkového vitamínu B12, koncentrácie jeho aktívnej zložky – HoloTC, vyšetrenie MMA v moči a Hcy v krvi, krvného obrazu s objemom erytrocytov, vyšetrenie proteínov v moči. Normálna sérová koncentrácia celkového vitamínu B12 a HoloTC nevylučujú poruchu jeho metabolizmu: pri zachytení zvýšenej koncentrácie Hcy v plazme a/alebo MMA v moči je potrebné uvažovať o poruche metabolizmu Cbl na intracelulárnej úrovni (12). Na podklade výsledkov vyšetrení je možné predpokladať úroveň poruchy metabolizmu Cbl a určiť ďalší diagnostický postup. Diferenciálno-diagnostické uvažovanie je uvedené v tabuľke 1.

Pri zachytení deficitu Cbl u dojčeného dieťaťa je potrebné vyšetriť koncentráciu Cbl u matky. V súčasnosti sa v európskych krajinách upustilo od vyšetrenia rádioizotopového Schillingovho testu na potvrdenie poruchy vstrebávania Cbl v gastrointestinálnom trakte (13). Na našom pracovisku používame jednoduchý test vstrebávania: vyšetříme koncentrácie celkového vitamínu B12 a HoloTC v sére. Potom podáme 1 mg Cbl per os (vo forme cyanokobalamínu) a kontrolujeme koncentrácie HoloTC v sére po 3 hodinách.

Pri dostatočnom vstrebávaní sa hodnota HoloTC evidentne zvyší, často až nad referenčné hodnoty (norma v sére od 19 – 119 pmol/l). Test vstrebávania je potrebné realizovať pred začatím i. m. podávania preparátov Cbl! Na posúdenie závažnosti neurologických zmien je vhodné realizovať EMG, MRI CNS a predĺženej miechy.

Liečba

Liečba spočíva v podávaní preparátov Cbl i. m. alebo per os spolu s kyselinou listovou (potrebné kvôli spoločnej metabolickej ceste oboch vitamínov) (13).

V SR je registrovaný cyanokobalamín na i. m. podanie. Používame ho aj pri perorálnej liečbe porúch metabolizmu Cbl následkom deficitu v strave. Na liečbu dedičných metabolických porúch intracelulárneho metabolizmu sa v literatúre odporúča preparát hydroxokobalamín pre jeho lepšiu využiteľnosť bunkou. Na Slovensku nie je registrovaný, pre našich pacientov ho zabezpečujeme formou mimoriadneho dovozu. Metylkobalamín na perorálne podanie je dostupný len ako výživový doplnok, naše skúsenosti s liečbou týmto preparátom u dvoch pacientov sú dobré.

Forma a dávka preparátu, taktiež dĺžka liečby závisia od typu poruchy metabolizmu Cbl. Pri poruchách metabolizmu Cbl následkom deficitu spôsobeného nedostatkom vitamínu v strave bez poruchy jeho vstrebávania býva substitučná liečba len dočasná, ak sa upraví strava pacienta. V prípade vážnejších klinických symptómov začíname liečbu i. m. – na rýchlejšie dosaturovanie deficitu – u malých detí 300 µg, u starších 1 000 µg 5 dní po sebe, potom 1 mesiac podávame 1-krát v týždni rovnakú dávku a pokračujeme v podávaní per os. Potrebné je optimálne upraviť stravu. V prípade pretrvávania extrémov v stravovacích zvykoch (vegáni, prísní vegetariáni) je potrebná pravidelná kontrola sérových koncentrácií HoloTC a eventuálne dlhodobá perorálna substitúcia.

Pri poruchách vstrebávania je zaužívaný názor o potrebe podávania Cbl i. m. Interval podávania je vhodné upraviť tak, aby sérová koncentrácia HoloTC pred ďalšou dávkou neklesla pod normu. Literárne údaje sa zhodujú s našimi skúsenosťami – interval i. m. podania by nemal byť dlhší ako 1 mesiac. V prípadoch len parciálnej poruchy vstrebávania sa môže deficit Cbl suplementovať vysokými perorálnymi dávkami. Bolo dokázané, že pri podaní 1 – 2 mg Cbl per os sa u zdravých pacientov aj u pacientov s poruchou vstrebávania približne 10 µg Cbl vstrebalo nešpecifickou difúziou (14, 15).

Pri **dedičných metabolických poruchách transportu alebo intracelulárnych poruchách metabolizmu Cbl** je liečba veľmi variabilná – od podania 1 mg i. m. denne až po podávanie 2 – 10 mg per os, dávka a forma je volená podľa reakcie klinických symptómov. Odporúča sa preferovať hydroxokobalamín pred cyanokobalamínom.

Efekt liečby

Úprava hematologických parametrov sa pri správnej liečbe dostaví rýchlo (8, 16). Neurologické symptómy v prípade nie dlhotrvajúcej poruchy metabolizmu následkom deficitu Cbl reagujú na liečbu výborne. Naopak, v prípade dlhotrvajúceho závažného deficitu môže dôjsť až k trvalému poškodeniu CNS, nereagujúcemu na substitučnú liečbu (5).

U pacientov s vrodenu dedičnou metabolickou poruchou na úrovni bunky alebo transportu Cbl sa ani adekvátnou terapiou nemusia zabrániť neurologickej symptomatológii, ktorá môže mať pri vážnych deficitoch enzýmov progresívny charakter.

Súbor pacientov

V priebehu posledných 5 rokov sme na našej klinike zachytili 13 pacientov s poruchou metabolizmu Cbl. **Najviac pacientov malo poruchu metabolizmu Cbl pre jeho deficit:** u 7 detí bol deficit vitamínu spôsobený nedostatočným príjmom v dôsledku dojčenia matiek s deficitom Cbl.

Najzávažnejší stav bol u 7-mesačného dieťaťa, ktoré bolo odoslané na našu kliniku pre závažnú metabolickú acidózu s metylmalonovou acidúriou a pancytopeniou. U dieťaťa bol pri prijatí výrazný hypotonický syndróm, hypomímia, myoklonické kŕče. Laboratórne bola prítomná metylmalonová acidúria (MMA v moči 1000 µmol/mmol kreatinínu) a makrocytová anémia (MCV Er: 97,5 fl). Hcy sa pred podaním Cbl nevyšetřil, HoloTC v sére bol 3 pmol/l (norma 19 – 119). V rámci diferenciálnej diagnostiky sa potvrdila vážna deficiencia Cbl aj u matky. V raji bola asi dva roky sledovaná pre makrocytovú anémiu. Výraznú únavnosť, bolesti končatín a depresívnu náladu dávala do súvisu s náročným popôrodným obdobím. U matky boli dokázané protilátky proti parietálnym bunkám žalúdka. Po začatí substitučnej liečby sa u dieťaťa objem erytrocytu upravil v priebehu mesiaca, psychomotorický vývoj sa na veku primeranú úroveň dostal až v období druhého roku života. Matka je liečená cyanokobalamínom i. m. 1 x 1000 µg/mesiac.

36-ročný pacient – vegán – s trpnutím končatín a pálením dlaní, bol po vylúčení tumoru miechy odoslaný na vyšetrenie pre supponovaný deficit Cbl. HoloTC v sére bol pod referenčné hodnoty (15 pmol/l), pacient okrem miernej hyperhomocysteinémie (Hcy 21,4 µmol/l) mal ľahko zvýšený objem erytrocytov. Po per os substitučnej liečbe metylkobalamínom (pacient odmietal podávanie cyanokobalamínu i. m.) sa rýchlo normalizovali laboratórne parametre a v priebehu 2 mesiacov odznelo trpnutie končatín.

So sekundárnou poruchou vstrebávania sledujeme pacienta po resekcií terminálneho ilea následkom kongenitálneho volvulu čreva. Substitučnú liečbu sme začali i. m., v súčasnosti si normálne hodnoty HoloTC udržiava pri podávaní 1 000 µg cyanokobalamínu per os trikrát v týždni.

V skupine dedičných metabolických porúch Cbl máme jednoznačne dodiagnostikovaného pacienta so vzácnou poruchou intracelulárneho metabolizmu Cbl na úrovni CblE. Pacient bol od dvoch rokov sledovaný neurológom pre poruchy psychomotorického vývinu neskôr pre ADHD, dysgrafiú, dyslexiu, mentálnu retardáciu. Od 11 rokov bol sledovaný hematológom pre makrocytovú anémiu, ktorá zle reagovala na liečbu kyselinou listovou. Vo veku 13 rokov bol odoslaný na diferenciálnu diagnostiku na onkologickú kliniku, tu zistená hyperhomocysteinémia 172 µmol/l. Hodnota vitamínu B12, HoloTC v sére a MMA v moči boli v norme. Na základe vyšetrenia intracelulárneho metabolizmu bola supponovaná porucha na úrovni CblE, ktorá sa potvrdila aj molekulovo-genetickým vyšetrením. V liečbe sme porovnávali efekt i. m. podávaného hydroxokobalamínu a per os podávaného metylkobalamínu. Dostupnými vyšetreniami – hemoglobín v sére, objem erytrocytov, koncentrácia homocysteínu – sme nezaznamenali rozdielny efekt liečby.

Dedičnú metabolickú poruchu Cbl sme zachytili aj u troch pacientov – súrodencov. Doteraz sa nám však napriek viacerým vyšetreniam aj na zahraničných pracoviskách nepodarilo poruchu diagnosticky doriešiť. U prvého dieťaťa sa ochorenie manifestovalo apnoickými pauzami vo veku 2 mesiacov života, neskôr extrapyramídovou symptomatológiou, vo veku 1 roka života myoklonicko-astatickými záchvatmi s EEG korelátom, zle reagujúcimi na antikonvulzívnu liečbu. Laboratórne u tohto dieťaťa bola mierna hyperhomocysteinémia – Hcy 21 µmol/l, mierna metylmalonová acidúria (MMA v moči: 80 µmol/mmol kreat), deficit celkového vitamínu B12. V období diagnostiky sme

nemali možnosť vyšetrovať HoloTC. Po nasadení liečby cyanokobalamínom i. m. sa rýchlo upravila hodnota homocysteínu, neskôr objem erytrocytu, pretrvávajú hranične pozitívna MMA v moči napriek vysokým denným dávkam hydroxokobalamínu per os a intermitentne i. m. Po jednom mesiaci intenzívnej liečby ustúpila neurologická symptomatológia. T. č. po 3 rokoch liečby sa objavuje ľahké zhoršenie neurologického nálezu – únavnosť, odmietanie dlhšej chôdze, bolesti končatín – pri akútnych infekciách alebo výraznejšie predĺženému intervalu i. m. podania. Na úrovni biochemickej je v tejto rodine vylúčená porucha vstrebávania, aj porucha intracelulárneho metabolizmu Cbl. U mladšieho brata sme mali možnosť sledovať koncentrácie HoloTC už od narodenia. Vo veku 4 mesiacov pri hranične zníženom HoloTC aj celkovom vitamíne B12 sa manifestovala extrapyramídová symptomatológia a apnoické paúzy. Na podklade výsledkov vyšetrení u oboch detí sme predpokladali deficit TCII, jeho koncentrácia v sére však bola v norme. Prichádza do úvahy funkčná porucha tohto transportného proteínu, teoreticky aj porucha jeho receptoru. Pomoc pri diagnostickom závere v tejto rodine očakávame od molekulovo-genetickej diagnostiky.

Záver

Na poruchu metabolizmu Cbl je potrebné myslieť u pacientov so širokou škálou neurologickej symptomatológie, s makrocytovou anémiou, pancytopeniou a pri ochoreniach zažívacieho traktu. Najmä u starších pacientov môže byť zmena psychiky prvým prejavom poruchy metabolizmu Cbl.

Najčastejšie príčiny poruchy metabolizmu Cbl sú spôsobené jeho nedostatočným príjmom. Tento problém má jednoduché a efektívne riešenie – substitučnú liečbu. Pre úspech liečby je mimoriadne dôležité skoré rozpoznanie deficitu, aby sa zabránilo trvalému neurologickému poškodeniu. Výrazne rizikovou skupinou z hľadiska neurologického poškodenia sú dojčené deti matiek s poruchou vstrebávania Cbl – matky s chronickou gastritídou, nedodiferencovanou makrocytovou anémiou, po operáciách žalúdka a tenkého čreva, Crohnovou chorobou. Ešte pred graviditou by u matiek s týmito diagnózami bolo žiaduce vylúčenie deficitu Cbl, v prípade potreby začatie substitučnej liečby nielen kvôli zdravotnému stavu matky, ale aj jej dieťaťa.

Je na mieste pripomenúť, že normálna koncentrácia Cbl v sére nevylučuje dedičnú poruchu intracelulárneho metabolizmu Cbl. V rámci dife-

renciálnej diagnostiky je potrebné stanoviť Hcy v plazme a MMA v moči. Tieto vzácne dedičné metabolické poruchy Cbl môžeme u našich pacientov na Slovensku predpokladať, ale na presné dodiagnostikovanie je potrebná spolupráca so zahraničnými pracoviskami.

Podakovanie:

Profesorovi Dr. Brianovi Fowlerovi a Laboratóriu metabolickej jednotky Univerzitnej detskej nemocnice v Bazileji za vyšetrenie intracelulárneho metabolizmu Cbl u 3 pacientov.

Profesorku Dr. Ebbe Nexu z Univerzitnej nemocnice Aarhus v Dánsku za cenné rady a vyšetrenie sérových koncentrácií haptokorínu a TCII u 4 pacientov.

Literatúra

1. Surtees R. Cobalamin and folate responsive disorders. In: Baxter P. Vitamin responsive conditions in paediatric neurology 2001. Mac Keith Press: 97–108.
2. Vepreková L, Zeman J. Dedičné metabolické poruchy sprevádzané megaloblastovou anémiou. In: Starý J. Detská hematologie. Galén 2005.
3. Martinka I, Kosoň P, Sosková M, Borský I, Jurčaga F. Neurologické prejavy deficitu vitamínu B₁₂ – kazuistika. Neurologia 2010; 5(3): 173–177.
4. Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hruha E, Zeman J. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B(12)

Prvá lyžička Vášho bábätka

- ✓ Ideálny na začiatok
- ✓ Od ukončeného 4. mesiaca
- ✓ Bez pridanej soli a cukru*
- ✓ S nízkym obsahom alergénnych zložiek
- ✓ Zo starostlivo vybraných zložiek v BIO kvalite

*obsahuje prirodzené sa vyskytujúci sodík a cukry



Prvá brokolica



Prvá tekvica



Prvá mrkva



Potravina na osobitné výživové účely.

HiPP

Pre to najcennejšie v živote.

www.hipp.sk

deficiency. What have we learned? Eur J Paediatr Neurol 2010; 14: 488–95.

5. Honzík T, Adamovičová M, Magner M, Jahnová H, Hrubá E, Houšťková H, Zeman J. Nutriční deficit vitamínu B12 u kojenců dětí: Zdravotnické noviny z 5. S. 2008.

6. Taskesen M, Yarami SA, Selahattin Katar S, Gozuo Pirinccioglu A, Soker M. Neurological presentations of nutritional vitamin B12 deficiency in 42 breastfed infants in Southeast Turkey. Turk J Med Sci 2011; 41(6): 1091–1096.

7. Tanner SM, Li Z, Perko JD, Oner C, Cetin M, Altay C, et al. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 4130–3.

8. Teplitsky V, Hummer D, Zoldan J, Pitlik S, Shohan M, Mittelman M. Hereditary partial transcobalamin II deficiency with neurologic, mental and hematologic abnormalities in children and adults. Isr Med Assoc J. 2003; 5(12): 868–72.

9. Ratschmann R, Minkov M, Kie A, Hung CH, RuperT, Muhl A, Fowler B, Nexo E, Bodamer O. Transcobalamin II deficiency

at Birth. Molecular Genetics and metabolism 2009; 98(3): 285–288.

10. Dali-Youcef N, Andre E. An update on cobalamin deficiency in adults. Q J Med 2009; 102: 17–28.

11. Andrés E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni M, Perrin EA, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blic-ké JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004; 171–3.

12. Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, Baumgartner MR, Bodamer OA, Burlina AB, Das AM, DeKlerk JB, Gökçay G, Grünwald S, Guffon N, Maier EM, Morava E, Geb S, Schwahn B, Walter JH, Wendel U, Wijburg FA, Müller E, Köler S, Hörster F. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. J Inher Metab Dis. 2008; 31(3): 361–7.

13. Bor VM, Cetin MS, Altay C, Nexo E. Nonradioactive Vitamin B₁₂ Absorption Test Evaluated in Controls and in Patients with Inherited Malabsorption of Vitamin B₁₂: Clinical Chemistry 2005; 51(11): 2151–2155.

14. Wang XH. Vitamin B12, folate, and Alzheimer's disease. Drug Development Research 2002; 56(2): 111–122.

15. Ninan TK, ThomH, Russell G. Oral vitamin B12 treatment of cobalamin – responsive methylmalonic aciduria. J. Inher. Metab. Dis. 1992; 15: 939–940.

16. Debra L, Smith MS. Practical management of combined methylmalonic aciduria and homocystinuria. Journal of Child Neurology 2002; 17(5): 353–356.

MUDr. Katarína Fabriciová

I. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
dfn.fabriciova@gmail.com

**SOLEN rozširuje portfólio tlačovín
pre lekárov o knižnú produkciu**

edícia MEDUCA

**Neviete, komu zveriť
vydanie svojej knihy?**



ZAISTÍME VÁM:

KVALITNÚ REDAČNÚ A EDITORSKÚ PRÁCU, RECENZIE, GRAFIKU, TLAČ,
PUBLICITU A PREDAJ VRÁTANE ELEKTRONICKEJ VERZIE

Pre viac informácií píšite a volajte: redakcia@solen.sk, 02/ 5413 1380, 02/ 5413 1381
Lovinského 16, 811 04 Bratislava, www.solen.sk

SOLEN
MEDICAL EDUCATION