

Deficit vitamínu B₁₂

MUDr. Katarína Juríčková, MUDr. Gabriela Hrkčková, MUDr. Zuzana Kuková, MUDr. Anna Hlavatá, PhD., MPH, prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Vitamín B₁₂ má v ľudskom organizme významnú úlohu ako kofaktor dôležitých enzýmov intermediárneho metabolizmu. Nedostatok vitamínu B₁₂ môže spôsobiť malabsorpcia v tráviacom trakte, jeho nedostatočný príjem v potrave alebo geneticky podmienené ochorenia. Nedostatok vitamínu B₁₂ sa prejavuje predovšetkým v tkanivách s rýchlou proliferáciou a metabolizmom, ako je krvotvorné tkanivo, epitel gastrointestinálneho traktu alebo nervové bunky. Klinicky sa prejavuje rôznymi hematologickými, neurologickými či gastrointestinálnymi prejavmi. V nasledujúcom článku opisujeme kazuistiky dvoch detí, keď deficit vitamínu B₁₂ viedol k ich výraznej apatii, organomegálii a pancytopénii, príznakom imitujúcim maligne ochorenie.

Kľúčové slová: deficit vitamínu B₁₂, psychomotorický vývoj, pancytopénia, strava dieťaťa, substitúcia B₁₂

Vitamin B₁₂ deficiency

Vitamin B₁₂ in human body plays an important role as a cofactor in various important enzyme reactions of intermediary metabolism. Vitamin B₁₂ deficiency can be caused by malabsorption in gastrointestinal tract, by low dietary intake or by genetically caused diseases. Deficiency of vitamin B₁₂ is firstly observed in tissues with quick proliferation and metabolism, such as hematopoietic tissue, mucosa of gastrointestinal tract and nervous tissue. Therefore we can observe various hematological, neurological and gastrointestinal clinical manifestations. In following article we are describing case reports of two children with serious vitamin B₁₂ deficiency. This deficiency led to apathy, organomegaly and pancytopenia. Clinical signs imitating malignant diseases.

Key words: vitamin B₁₂ deficiency, psychomotor development, pancytopenia, child nutrition, substitution of vitamin B₁₂

Pediatr. prax, 2016, 17(5): 211–214

Úvod

Vitamín B₁₂ – kobalamín (Cbl), je vo vode rozpustný vitamín, ktorý je syntetizovaný nižšími organizmami. Rastliny a vyššie živočíchy ho schopnosť syntetizovať nemajú. Ľudský organizmus je úplne závislý od jeho exogénneho prísunu. Vitamín B₁₂ sa prirodzene vyskytuje predovšetkým v potrave živočíšneho pôvodu (červené mäso, vnútornosti, mlieko, vajcia, ryby). Porucha metabolizmu Cbl následkom jeho deficitu alebo deficitu jeho konečných metabolitov – metyl-kobalamínu a adenozykobilamínu – sa prejaví poruchou metabolizmu homocysteínu (Hcy) a metylmalonyl-koenzýmu A. Klinicky sa manifestuje rôznorodou neurologickou symptomatológiou, hematologickými zmenami (makrocytovou anémiou až pancytopéniou), príznakmi zo strany gastrointestinálneho traktu (glositídou, nechutenstvom, hnačkami), zmenami v imunitnom systéme. Najmä u starších detí sa pridružujú zmeny psychiky.

Znalosť vstrebávania a metabolizmu vitamínu B₁₂ v organizme má význam pre pochopenie možných príčin jeho deficitu v organizme. Cbl má zložitú cestu vstrebávania (obrázok 1): v dutine ústnej sa produkuje haptokorín (HC), na ktorý sa v žalúdku viaže Cbl uvoľnený z potravy pomocou HCl a pepsínu. Komplex sa transportuje do tenkého čreva, kde sa Cbl uvoľnený pomocou trypsínu a črevných proteáz viaže s intrinsic faktorom (IF), ktorý je syntetizovaný parietálnymi bunkami žalúdku. Komplex Cbl + IF sa vstrebáva cez kubilínový

receptor (CubR) do enterocyty. Z neho sa Cbl, naviazaný na transkobalamín (TC, v minulosti nazývaný transkobalamín II) dostane do krvi a k bunkám. TC+Cbl predstavuje metabolicky aktívny vitamín B₁₂, nazývaný aj holotranskobalamín (HoloTC). Iba táto aktívna časť celkového vitamínu B₁₂ vstupuje do bunkového metabolizmu. TC+Cbl je rýchlo vychytávaný z cirkulácie bunkami pomocou TC-receptora alebo filtrovaný v obličke a následne vstrebávaný v proximálnom tubule (1, 2).

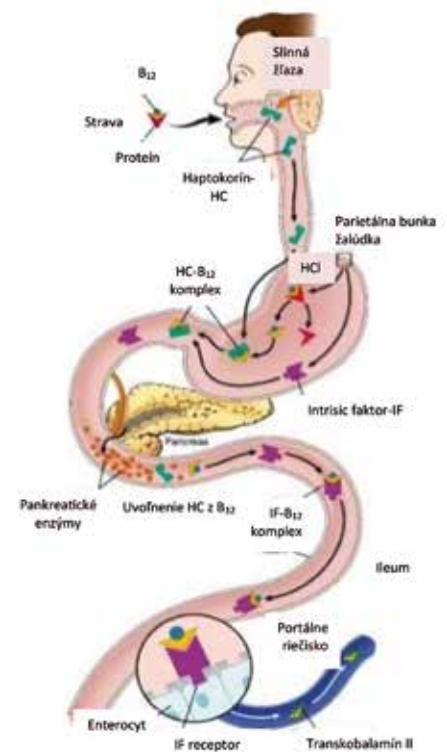
Na správne vstrebávanie vitamínu je dôležitá dostatočná sekrécia žalúdočnej šťavy, správna funkcia parietálnych buniek žalúdku, exokrinné i endokrinné časti pankreasu, neporušená funkcia enterocytov terminálneho ilea. Funkčný deficit kobalamínu môžu spôsobovať aj hereditárne poruchy jeho absorpcie a metabolizmu (3) (obrázok 2).

Kazuistika 1

11-mesačný chlapec bol odoslaný na naše pracovisko pre závažnú anémiu a neprospievanie. Dieťa bolo z 2. fyziologickej gravidity, donosené, s primeranou pôrodnou dĺžkou a hmotnosťou. Popôrodná adaptácia bola bez ťažkostí, novorodenecký ikterus nebol prolongovaný.

Matka dieťaťa bola ešte pred tehotenstvom liečená pre hyperfunkciu štítnej žľazy. Po operačnom riešení bola nastavená na substitučnú terapiu. Bola sledovaná aj hematológom pre sideropenickú anémiu.

Obrázok 1. Vstrebávanie vitamínu B₁₂



Počas tehotenstva istý čas užívala feroterapiu, ktorú ale bez kontroly laboratórnych parametrov ukončila. Staršia dcéra bola zdravá a dobre prospievala.

Náš pacient napriek tomu, že už mal 11 mesiacov, bol najmä dojčený, nemliečne príkrmy netoleroval.

Vo vstupných laboratórnych vyšetreniach bola v krvnom obraze závažná megaloblastová anémia sprevádzaná miernou leukopéniou a trombocytopéniou (tabuľka 1). V biochemických parametroch bola hyperbilirubinémia, mierna elevácia aminotransferáz a výrazne zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (tabuľka 2). V klinickom obraze dominovala celková schvatenosť, hypotonus, pri vyšetrení brucha mierna organomegália (potvrdená tiež sonograficky), doznievajúca respiračná infekcia. Vzhľadom na stav imitujúci onkologické ochorenie sme u pacienta indikovali punkciu kostnej drene, ktorá nepreukázala malígne bunky. V rámci diferenciálnej diagnostiky sme stanovili nízku koncentráciu celkového vitamínu B₁₂ v sére, ako aj aktívneho vitamínu B₁₂, tzv. holotranskobalamínu. V plazme bola výrazná hyperhomocysteinémia, v moči extrémna metylmalonová acidúria (tabuľka 3). Resorpčným testom vitamínu B₁₂ sme zistili jeho dobré vstrebávanie. Pacient bol nastavený na perorálnu substitučnú liečbu vitamínom B₁₂ (2x týždenne 300 µg), kyselinou listovou a pyridoxínom.

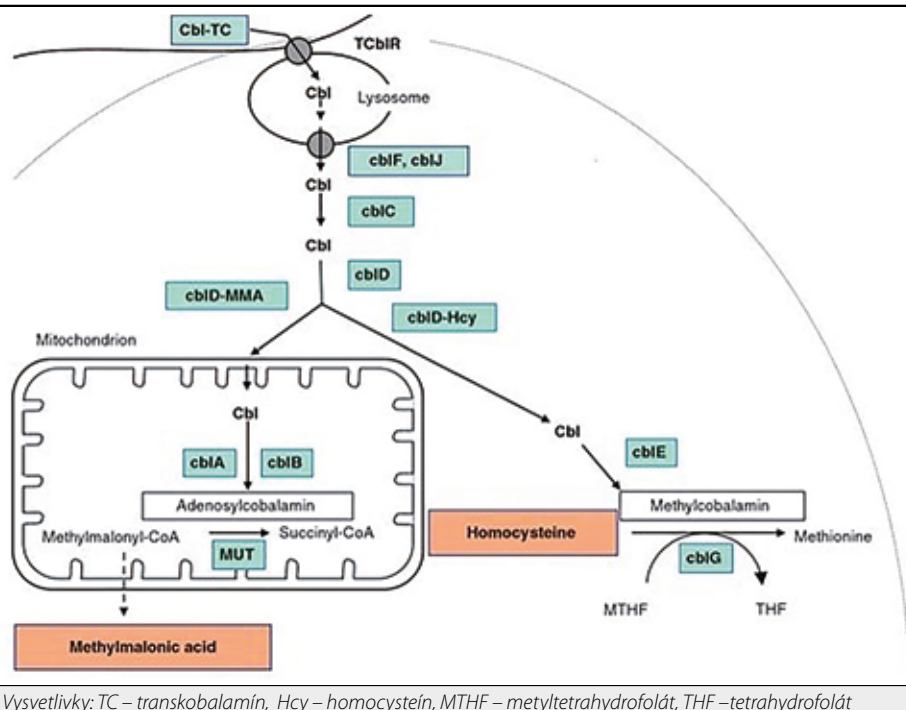
Vzhľadom na závažnú anémiu bola jednorazovo podaná transfúzia erytrocytov. Do diéty sme zaradili nemliečne príkrmy. Na uvedených opatreniach sa pacientov stav postupne zlepšil. Začal tolerovať per os príjem, prospieval, hladina vitamínu sa rýchlo upravila. Metabolity (hyperhomocysteinémia, metylmalonová acidúria) sprevádzajúce deficit B₁₂ sme už nedetegovali. Dieťa už v ďalšom sledovaní substitučnú liečbu nepotrebovalo. U pacienta sme predpokladali deficit vitamínu B₁₂ v dôsledku nedostatočného príjmu v neadekvátnej strave k veku dieťaťa. U matky vyšetrené hodnoty vitamínu B₁₂ a holotranskobalamínu boli nízke, čo prispelo k výraznému deficitu, keďže dieťa bolo živé najmä materským mliekom. Po 4 mesiacoch došlo k úprave hladiny laktátdehydrogenázy. V krvnom obraze sa občas vyskytla ľahká normochrómna normocytová anémia. Organomegália sa upravila. Dieťa naďalej prospievalo, prestalo zaostávať v psychomotorickom vývoji, ostalo bez kognitívneho či neurologického deficitu.

Kazuistika 2

7-mesačné eutrofické dieťa bolo hospitalizované na našom pracovisku pre závažnú anémiu a vracanie. išlo o donosené dieťa z 2 gravidity, s fyziologickými pôrodnými mierami a primeranou popôrodnou adaptáciou. Pre novorodenec kú žltičku vyžadovalo fototerapiu.

Matka pacientky sa liečila pre autoimunitnú tyreoiditídu a vitiligo. Dva roky pred pôrodom bola sledovaná pre anémiu z nedostatku vitamínu B₁₂

Obrazok 2. Intracelulárny metabolizmus vitamínu B₁₂ (Cbl) a jeho jednotlivé poruchy (upravené podľa Baumgartner MR, Fowler B, 2014)



Vysvetlivky: TC – transkobalamín, Hcy – homocystein, MTHF – metyltetrahydrofolát, THF – tetrahydrofolát

Tabuľka 1. Vstupné hodnoty krvného obrazu u pacienta 1

Vstupné hodnoty – krvný obraz pacient 1				
parameter	Hgb	MCV	Leu	Tr
hodnota	6,6	103	5,94	129
referenčná norma	10,5 – 13,5 g/dl	75 – 87 fl	6,0 – 17,0 10 ⁹ /l	140 – 440 10 ⁹ /l

Hgb – hemoglobín, MCV – stredný objem erytrocytu, Leu – leukocyty, Tr – trombocyty

Tabuľka 2. Vstupné hodnoty – biochemické parametre u pacienta 1

Vstupné hodnoty – biochemické parametre pacient 1				
parameter	Bil-C	AST	ALT	LD
hodnota	68,7	2,64	2,08	72,89
referenčná norma	0 – 17,1 µmol/l	0,0 – 1,05 µkat/l	0,0 – 0,9 µkat/l	2,00 – 5,00 µkat/l

Bil-C – celkový bilirubín, AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alanínaminotransferáza, LD – laktátdehydrogenáza

Tabuľka 3. Hodnoty vitamínu B₁₂ a jeho metabolizmu u pacienta 1 a 2

Hodnoty vitamínu B ₁₂ a jeho metabolizmu				
parameter	S-vit. B ₁₂	S-aktiv. vit. B ₁₂	homocystein	U-metylmalonát
hodnota pac. 1	< 129	6	128,1	2 268,1
hodnota pac. 2	37	< 5	110	937,8
referenčná norma	216 – 891 pmol/l (pac. 1) 168 – 1 115 pmol/l (pac. 2)	19 – 119 pmol/l	3,3 – 8,3 µmol/l	0 – 10 µmol/ mmolkrea

vit. B – vitamín B₁₂, aktiv. vit. B₁₂ – aktívny vitamín B₁₂ tzv. holotranskobalamín, S – sérový, U – močový

pravdepodobne na podklade atrofickej gastritídy. Do úpravy hladín hemoglobínu mala intramuskulárne podávaný vitamín B₁₂. Následne počas gravidity a v šestonedelí pre anémiu vyžadovala feroterapiu, avšak vitamín B₁₂ už nedostávala.

Naša pacientka bola ako 4-mesačná konzervatívne liečená pre epidurálny hematóm parietálnej vľavo po páde na hlavu, keď bol neurologický náález bez topickej symptomatológie. Postupne prestávala piť materské mlieko, mala ťažkosti s prehĺtaním, neskôr odmietala príkrmy, objavila sa u nej porucha motility hlasiviek. Pre progresiu

vracania s odstupom troch mesiacov od úrazu hlavy dieťa znovu vyžadovalo hospitalizáciu na chirurgickom pracovisku, kde CT vyšetrenie vylúčilo opätovné zakrvácanie do mozgu.

Pri prijatí na naše pracovisko mala klinicky vyjadrený anemický syndróm. Bola bledá, spavá, netolerovala per os príjem, vracala, mala miernu hepatosplenomegáliu, opakovane sa vyskytli stavy zahľadania. EEG vyšetrenie bolo bez epileptiformnej aktivity. Laboratórne sme zaznamenali makrocytovú anémiu ťažkého stupňa, leukopéniu, neutropéniu (tabuľka 4), závažný deficit vitamínu

Tabuľka 4. Vstupné hodnoty krvného obrazu u pacienta 2

Vstupné hodnoty – krvný obraz pacient 2				
parameter	Hgb	MCV	Leu	Neu
hodnota	6,7	95,7	5,21	0,64
referenčná norma	10,5 – 13,5 g/dl	70 – 86 fl	6,0 – 17,5 10 ⁹ /l	2,0 – 8,10 10 ⁹ /l

Hgb – hemoglobín, MCV – stredný objem erytrocytu, Leu – leukocyty; Neu – neutrofilly

Tabuľka 5. Vstupné hodnoty – biochemické a imunologické parametre u pacienta 2

Vstupné hodnoty – biochemické a imunologické parametre pacient 2						
parameter	AST	ALT	LD	IgA	IgG	IgM
hodnota	1,65	1,61	42,59	0,06	<0,64	0,28
referenčná norma	0,0 – 1,00 μ kat/l	0,0 – 0,8 μ kat/l	2,00 – 5,00 μ kat/l	0,1 – 1,31 g/l	3,0 – 10,0 g/l	0,3 – 1,00 g/l

AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alanínaminotransferáza, LD – laktátdehydrogenáza, IgA – imunoglobulín A, IgG – imunoglobulín G, IgM – imunoglobulín M

B₁₂ (tabuľka 3), hypomaglobulinémiu, miernu hepatopatiu s vysokou aktivitou laktátdehydrogenázy v sére (tabuľka 5). Aj u tejto pacientky sme vyšetrením kostnej drene vylúčili prítomnosť malígných buniek. V rámci vyšetrenia metabolizmu vitamínu B₁₂ bola u dieťaťa zaznamenaná nízka sérová koncentrácia jeho aktívnej formy – holotranskobalamínu, hyperhomocysteinémia, v moči metylmalónová acidúria (tabuľka 3). U jeho matky sme stanovili nízku koncentráciu sérového vitamínu B₁₂, stredne závažnú hyperhomocysteinémiu. Resorpčným testom sme u pacientky preukázali adekvátny vzostup hodnôt vitamínu B₁₂ a holotranskobalamínu po perorálnom podaní. Dieťa bolo nastavené na substitučnú liečbu. Nízka koncentrácia hemoglobínu s klinickým korelátom vyžadovala jednorazové podanie transfúzie erytrocytov. Pre agamaglobulinémiu boli podané intravenózne imunoglobulíny s následnou pyretickou reakciou, prechodným vzostupom zápalových parametrov, ako aj absolútneho počtu neutrofilov. Nasadili sme perorálnu antibiotickú liečbu. Klinický stav dieťaťa sa postupne upravil. Bolo čulé, obnovil sa perorálny príjem, vracanie ani stavy zahľadania sa už neopakovali. Začalo prospievať.

Vzhľadom na nález deficitu B₁₂, hypomaglobulinémiu až agamaglobulinémiu, neutropéniu pri uvedenom klinickom stave pacientky sme predpokladali diagnózu deficitu transkobalamínu. Molekulárno-genetickým vyšetrením génu *TCN2* na zahraničnom pracovisku bola zatiaľ identifikovaná jedna mutácia v heterozygotnom stave. Pre predpokladané autozómovo-recesívne dedičné ochorenie prítomnosť jednej mutácie nie je dostatočná. Vyšetrenia pokračujú na proteínovej úrovni.

Pacientka je naďalej pravidelne sledovaná. Na perorálnej substitučnej liečbe kyanokobalamínom 2x týždenne 300 μ g došlo k rýchlym úpravám hodnôt celkového a aktívneho vitamínu B₁₂, ako aj jeho metabolitov – metylmalonátu v moči a homocysteínu v plazme. Laktátdehydrogenáza

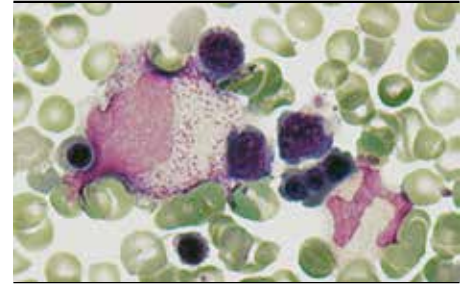
po dvoch mesiacoch klesla k hornej hranici normy. Anémia sa upravila, mierna leukopénia pretrvávala štvrt' roka, pričom počet neutrofilov varíruje v pásme neutropénie a normálnych hodnôt.

V rámci imunologického statusu aj po hospitalizácii ešte vyžadovala jednorazové podanie imunoglobulínov. Stále pretrvávajú nižšie koncentrácie IgA a IgM.

Klinicky dieťa prospieva, nemáva akútne infekcie, organomegália sa upravila, má veku primeraný psychomotorický vývoj.

Diskusia

V príspevku uvádzame kazuistiky dvoch pacientov, u ktorých došlo k závažným klinickým ťažkostiam na základe výrazného deficitu vitamínu B₁₂. Jednou z najčastejších príčin nedostatku kobalamínu je jeho nedostatok v prijímanej strave. Je známe, že dojčené deti matiek s deficitom vitamínu B₁₂ majú jeho neadekvátny príjem v materskom mlieku (4). Takto vzniknutým deficitom sú ohrozené najmä deti vegetariánok 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 (1). Významnú úlohu hrá aj druh živočíšnej potravy, ktorý je zaradený do jedálneho poriadku matky a neskôr aj u dieťaťa. Najvýznamnejší zdroj vitamínu B₁₂ v našich podmienkach predstavuje hovädzia pečeň 84 μ g/100 g. Z mäsa najviac vitamínu B₁₂ obsahuje hovädzie 6 μ g/100 g. Bohatým zdrojom sú tiež ryby ako makrela 19 μ g/100 g, či losos 15 μ g/100 g, z exotických potravín sú to najmä mušle 98,8 μ g/100 g a kraby 11 μ g/100g (prepočítané na 100 g podľa: USDA National Nutrient Database for Standard Reference, 2015). Pri vegetariánskej strave alebo inom alternatívnom stravovacom režime, v ktorom je z diéty vylúčené mäso či všetky živočíšne produkty, bola zaznamenaná zvýšená prevalencia deficitu vitamínu B₁₂ od 11 – 90 % v rôznych populáciách. Deti, u ktorých bol ten-

Obrázok 3. Obrázok z kostnej drene druhej pacientky, výrazne stimulovaná erytropoéza

to spôsob stravovania od narodenia, majú vyšší výskyt deficitu B₁₂ ako tie, ktoré až neskôr prebrali alternatívne stravovacie návyky (5). Českí autori uvádzajú súbor 40 dojčených detí, keď deficit Cbl bol spôsobený jeho nedostatkom v materskom mlieku. Celý súbor bol rozdelený na dve skupiny, pričom v skupine s ťažkým deficitom (autormi stanovená hladina Cbl menej ako 100 ng/l), zo 17-tich detí malo 94 % makrocytovú anémiu, 88 % zaostávanie v psychomotorickom vývoji, všetky okrem jedného boli hypotonické. Priemerná koncentrácia Cbl bola 69 ± 17 ng/l (N: 200 – 900 ng/l), prvé klinické symptómy sa objavili okolo 5,4 ± 2,8 mesiaca a priemerný vek detí v čase diagnózy bol 8,3 ± 4 mesiace. Hlavnou príčinou nedostatku Cbl u matiek bola chronická gastritída, 1 matka mala vegetariánsku a 1 vegánsku diétu (6). Obe nami prezentované deti boli najmä dojčené, pričom u oboch matiek bol dokázaný deficit vitamínu B₁₂. U matky druhej pacientky taktiež stredne závažná hyperhomocysteinémia. Matka prvého pacienta konzumovala vegetariánsku stravu, druhá matka jedla aj mäso. Okrem zníženej konzumácie potravín bohatých na Cbl je ďalšou častou príčinou jeho deficitu perniciózna anémia s prítomnými protilátkami proti parietálnym bunkám a následnou atrofickou gastritídou. Vie sa, že u človeka, u ktorého sa vyskytlo jedno autoimunitné ochorenie, sa môže počas života vyvinúť ďalšie (7). U oboch matiek našich pacientov sa vyskytli autoimunitné ochorenia. V prvom prípade autoimunitná tyreoiditída, avšak protilátky proti parietálnym bunkám či intrinsic faktorom boli negatívne. Matka druhej pacientky mala tiež autoimunitnú tyreoiditídu na substitučnej liečbe, vitiligo a atrofickú gastritídu, ktorá v danom čase nebola liečená, informácie o prítomnosti protilátok sme nemali dostupné.

Okrem deficitu vitamínu B₁₂ z materského mlieka sa u našich pacientov prehlboval jeho nedostatok ich neadekvátnou výživou vzhľadom na vek. V prípade 11-mesačného, ani 7-mesačného dieťaťa už samotné materské mlieko nepokrýva jeho nutričné nároky pre správny psychomotorický vývoj (8).

U oboch detí bolo neporušené vstrebávanie vitamínu B₁₂, ktoré sme vyšetrili pomocou resorpčného testu, kedy stanovujeme hladinu vitamínu B₁₂ a holotranskobalamínu pred a po perorálnej substitúcii vitamínom B₁₂.

Pacientov sme nastavili na perorálnu substitúciu vitamínom B₁₂ dvakrát týždenne 300 µg, po čom sa ich klinický stav v priebehu dní výrazne zlepšil. Začali tolerovať adekvátnu stravu, prospievať a napredovať v psychomotorickom vývoji. Laboratórne parametre sa postupne upravovali. Rýchlu úpravu klinických ťažkostí po nasadení substitúcie u Cbl deficitných pacientov z jeho nízkeho príjmu opisujú viacerí autori. Dôležité je však skoré stanovenie diagnózy, aby nedošlo k ireverzibilným zmenám manifestujúcimi sa rôznym stupňom najmä neurologického poškodenia (6, 9, 3, 5). V prípade prvého pacienta došlo k rýchlemu nasýteniu organizmu vitamínom a už po troch týždňoch sa u neho metabolity prítomné pri deficite vitamínu B₁₂ (homocysteín v plazme a metylmalonát v moči) upravili do fyziologických hladín.

V prípade druhej pacientky napriek zlepšeniu klinického stavu a vzostupu hemoglobínu, pretrvávali nízke hladiny neutrofilov a imunoglobulínov, čo podporilo našu úvahu o deficite transkobalamínu (TC) (OMIM #275350, ORPHA859). Ide o raritné autozómovo recesívne ochorenie vyskytujúce sa najmä v ranom detstve s klinickými príznakmi ako neprospevanie, slabosť, hypotónia, hnačky, bleďosť, anémia až pancytopenia, agamaglobulinémia (10, 11). Niekedy môže imitovať neonatálnu leukémiu (12), či kombinovaný imunodeficit (13). Nedávna práca aktualizujúca poznatky o transkobalamínovom deficite, ktorá vznikla vďaka medzinárodnej spolupráci, vyhodnocuje laboratórne výsledky a klinický priebeh 30 pacientov s TC deficitom. 24 z nich bolo symptomatických v čase diagnostiky. Z nich 21 malo hematologické zmeny, 16 neprosievalo, 7 malo neurologický nález ako slabosť, hypotóniu, zaostávanie v psychomotorickom vývoji, u 4 sa vyskytli imunologické zmeny. U 7 pacientov bola realizovaná punkcia kostnej drene – trikrát s nálezom myelodysplastického syndrómu a šesťkrát s megaloblastickou prestavbou (11). Podozrenie na diagnózu vzniká, ak sa u pacienta vyskytne megaloblastová anémia, deficit vitamínu B₁₂ (odlišuje deficit TC a poruchu intracelulárneho metabolizmu B₁₂), elevácia plazmatického homocysteínu a stanovením metylmalónovej acidúrie. Konfirmujúcim vyšetrením je stanovenie syntézy TC v kultivovaných fibroblastoch pacienta alebo molekulovo-genetickým vyšetrením *TCN2* génu (11, 14). U našej pacientky sa vyskytli spomínané klinické aj laboratórne príznaky. V kostnej dreni bola zachytená znížená myelo-

poéza s megaloblastickou prestavbou a výrazne stimulovanou erytropoézou (obrázok 3). Zlepšenie však nastalo už pri perorálnej substitučnej liečbe kyanokobalamínom 2x týždenne 300 µg. Liečba je veľmi individuálna. U väčšiny reportovaných pacientov bola nutná aspoň v začiatku intramuskulárna aplikácia kyanokobalamínu či hydroxokobalamínu (2) v rôznej frekvencii (od každodenného podávania až po 3x za mesiac) a rôznych dávok (od 300 µg po 5 mg). Odporúčané monitorované parametre sú koncentrácie hemoglobínu, holotranskobalamínu a metabolitov prítomných pri Cbl deficite – metylmalonátu v moči a homocysteínu v plazme (10, 11). U našej pacientky sa koncentrácia hemoglobínu udržala vo fyziologickom rozmedzí napriek len jednorazovému podaniu transfúzie erytrocytov. Po troch týždňoch bola hladina holoTC a homocysteínu v referenčnej norme, v moči sa nedetegovala exkrécia metylmalonátu. Pre predpokladaný deficit transkobalamínu pokračujeme napriek vyhovujúcim koncentráciám vitamínu B₁₂ zatiaľ v jeho perorálnej substitúcii (2 x týždenne 300 µg), ktorá bude nutná celoživotne v prípade potvrdenia sa TC deficitu. V prípade zhoršenia sa klinického stavu bude potrebné vitamín podávať intramuskulárne.

U pacientov s deficitom TC boli mutácie v *TCN2* géne identifikované na 22 chromozóme. Ide o mutácie izolované v jednotlivých rodinách. Nebola identifikovaná široko rozšírená jedna mutácia. U našej pacientky sme našli mutáciu p.Leu 376Ser (c.1127T>C), ale iba na jednej alele. Vzhľadom na to, že ide o autozómovo-recesívne ochorenie, je nutné ho potvrdiť druhou mutáciou respektíve funkčnou analýzou na proteínovej úrovni, ktorá prebieha na zahraničnom pracovisku.

Záver

V našom príspevku sme chceli pripomenúť, že deficit vitamínu B₁₂ môže imitovať príznaky malígneho ochorenia a treba na neho myslieť v rámci diferenciálnej diagnostiky ťažkej anémie až pancytopenie, vysokej laktátdehydrogenázy či organomegálie. Chceme upozorniť, že u detí môže dôjsť k jeho výraznému deficitu, ak je jeho zdrojom len materské mlieko matky, ktorá sama trpí nedostatkom vitamínu B₁₂. Dôležitá je podrobná anamnéza, pri ktorej dôraz treba klásť na informácie ohľadom stravovacích návykov. Matky s deficitom vitamínu B₁₂ musia užívať dostatočnú substitučnú liečbu s kontrolou sérovej koncentrácie holoTC, aby neohrozili psychomotorický vývoj svojich detí. Nielen nedostatočný príjem vitamínu B₁₂ v strave či autoimunitné ochorenia spôsobujú jeho deficit. V diferenciálnej diagnostike by sme sa mali zamyslieť aj nad

geneticky podmienenými poruchami – deficit Cbl prenášača – TC deficit, či intracelulárneho metabolizmu vitamínu B₁₂.

Pre vyvíjajúci sa organizmus oboch detí bolo rozhodujúce odhalenie diagnózy, úprava výživy a rýchla substitučná liečba. Na adekvátnej terapii došlo u pacientov k zlepšeniu hematologických parametrov či neurologického statusu. Obe deti sa primerane vyvíjajú, zabránilo sa ich trvalému neurologickému poškodeniu.

Literatúra

1. Fabriciová K, Behúlová D, Škodová J, Holešová D, Ostrožlíková M, Schmidtová K, Kožich V, Bzdúch V. Poruchy metabolizmu vitamínu B₁₂. *Pediatr. prax.* 2012;13:166–170.
2. Obeid R, Fedosov SN, Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015;59:1364–1372. doi:10.1002/mnfr.201500019
3. Martinka I. Neurologické prejavy deficitu vitamínu B₁₂. *Neurol. prax.* 2013;14:292–295.
4. Halicioğlu O, Asik Akman S, Sutcuoğlu S, Atabay B, Turker M, Akbay S, Yaprak I. Nutritional B₁₂ Deficiency in Infants of Vitamin B₁₂ – Deficient Mothers. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2011;81:328–334. doi:10.1024/0300-9831/a000080
5. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D. How prevalent is vitamin B₁₂ deficiency among vegetarians? *Nutr. Rev.* 2013;71:110–117. doi:10.1111/nure.12001
6. Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hruha E, Zeman J. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency-what have we learned? *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPJ Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* 2010;14:488–495. doi:10.1016/j.ejpn.2009.12.003
7. Bylund DJ, Nakamura RM. Organ-specific autoimmune diseases. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011, p. chap 53.
8. Kovács L. Výživa a jej poruchy. In: Kovács L, et al. *Pediatric. Arete*, Bratislava; 2010:159–179.
9. Klobučníková K, Pancák J, Traubner P. Neuroanemický syndróm v neurologickej praxi. *Neurol. prax.* 2008; 9:176–178.
10. Prasad C, Rosenblatt DS, Corley K, Cairney AEL & Rupa CA. Transcobalamin (TC) deficiency – Potential cause of bone marrow failure in childhood. *J. Inher. Metab. Dis.* 2008;31:287–292.
11. Trakadis YJ, Alfares A, Bodamer OA, Buyukavci M, Christodoulou J, Connor P, Glamuzina E, Gonzalez-Fernandez F, Bibi H, Echenne B, Manoli I, Mitchell J, Nordwall M, Prasad C, Scaglia F, Schiff M, Schrewe B, Touati G, Tchan MC, Varet B, Venditti CP, Zafeiriou D, Rupa CA, Rosenblatt DS, Watkins D, Braverman N. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. *J. Inher. Metab. Dis.* 2013;37:461–473. doi:10.1007/s10545-013-9664-5
12. Schiff M, Baulny HO de, Bard G, Barlogis V, Hamel C, Moat SJ, Odent S, Shortland G, Touati G, Giraudier S. Should transcobalamin deficiency be treated aggressively? *J. Inher. Metab. Dis.* 2010;33:223–229. doi:10.1007/s10545-010-9074-x
13. Arlet JB, Varet B, Besson C. Favorable long-term outcome of a patient with transcobalamin II deficiency. *Ann Intern Med.* 2002;704–705.
14. Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2011;157:33–44. doi:10.1002/ajmg.c.30288

MUDr. Katarína Juríčková
2. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
katarina.juricek@gmail.com

