

HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

KLINIKA PEDIATRII, ŻYWIENIA I CHORÓB METABOLICZNYCH IP-CZD

DARIUSZ ROKICKI, MILENA GRECZAN, MAGDALENA KACZOR

AGATA RAWIAK, DOROTA WESÓŁ-KUCHARSKA

HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

Homocysteina (HCY) – aminokwas siarkowy powstającym z metioniny pochodzącej z białek zwierzęcych, jedyne źródło homocysteiny dla człowieka

Norma w surowicy $< 15 \mu\text{mol/l}$

Hiperhomocysteinemia:

- Łagodna HCY: $15 - 30 \mu\text{mol/l}$
- Umiarkowana HCY: $30 - 100 \mu\text{mol/l}$
- Ciężka HCY $> 100 \mu\text{mol/l}$
- Stanowi niezależny czynnik chorób naczyniowych oraz wad cewy nerwowej u płodu

HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

Tab. VII. Podstawowe mechanizmy neurotoksyczności homocysteiny[29] *Basic mechanisms of neurotoxicity of homocysteine [29]*

Mechanizmy neurotoksyczności hHcy / Mechanisms of hHcy neurotoxicity

- 1 Zwiększenie stresu oksydacyjnego:
 - zwiększenie produkcji podtlenku i nadtlenu wodoru
 - zmniejszenie aktywności peroksydazy glutationu
 - zmniejszenie biodostępności tlenu azotu
 - redukcja stężeń witamin C, A i E
- 2 Pobudzenie komórek:
 - aktywacja NMDA i mGluRs
 - metabolity homocysteiny (kwas homocystynowy i cystynowy), agoniści receptorów jono- i metabotropowych glutaminianu
 - częściowi agoniści receptora glicynowego
 - aktywacja kinazy białka C i zwiększenie śródkomórkowego stężenia IP3
- 3 Promowanie apoptozy:
 - upośledzenie transmetylacji DNA
 - indukcja stresu oksydacyjnego poprzez zwiększenie aktywności NF-kappaB
 - wzrost śródkomórkowego stężenia wapnia
 - zwiększona odpowiedź na stres poprzez zwiększoną ekspresję białek chaperonowych i niechaperonowych
- 4 Promowanie procesów prowadzących do rozwoju choroby Alzheimera:
 - zwiększenie toksyczności A β
 - zwiększenie fosforylacji białka tau
 - zwiększenie ekspresji HERP prowadzące do apoptozy
- 5 Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych:
 - uszkodzenie endotelium
 - uszkodzenie endogennego tkankowego aktywatora plazminogenu
 - zwiększenie agregacji płytek krwi
 - aktywacja czynników V, Va, X
 - hamowanie naturalnych antykoagulantów
 - indukcja czynników tkankowych

HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

PRZYCZYNY HIPERHOMOCYSTEINEMII

nabyte

- Niedoczynność tarczycy
- Cukrzyca
- **Niedobór witaminy B12, kwasu foliowego, wit B6**
- Zaburzenia wchłaniania
- **Niewydolność nerek**
- Choroby nowotworowe
- Leki (m.in.: Mtx, fenytoina, karbamazepina, tlenek azotu, L-DOPA, Leki antykoncepcyjne)

wrodzone

- Polimorfizm genu **MTHFR** (c.677C>T) – 7% populacji!!!
- Deficyt MTHFR
- **Homocystynuria klasyczna**
- Zaburzenia wchłaniania B12
- Wrodzone zaburzenia przemian kobalaminy

HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

Łagodna HCY:
15 – 30 $\mu\text{mol/l}$

- 5 – 10% populacji
- Nabyte przyczyny: niehigieniczny tryb życia, używki, dieta wegańska, łagodny niedobór kwasu foliowego, witaminy B12 lub B6
- Polimorfizm w genie MTHFR c.677C>T

Umiarkowana HCY:
30 – 100 $\mu\text{mol/l}$

- < 1% populacji
- Niedobór kwasu foliowego, witaminy B12, zaburzenia wchłaniania
- Uszkodzenie nerek

Ciężka HCY
> 100 $\mu\text{mol/l}$

- < 0,02% populacji
- Niedobór witaminy B12
- Wrodzone przyczyny: homocystynuria klasyczna, wrodzone zaburzenia kobalaminy

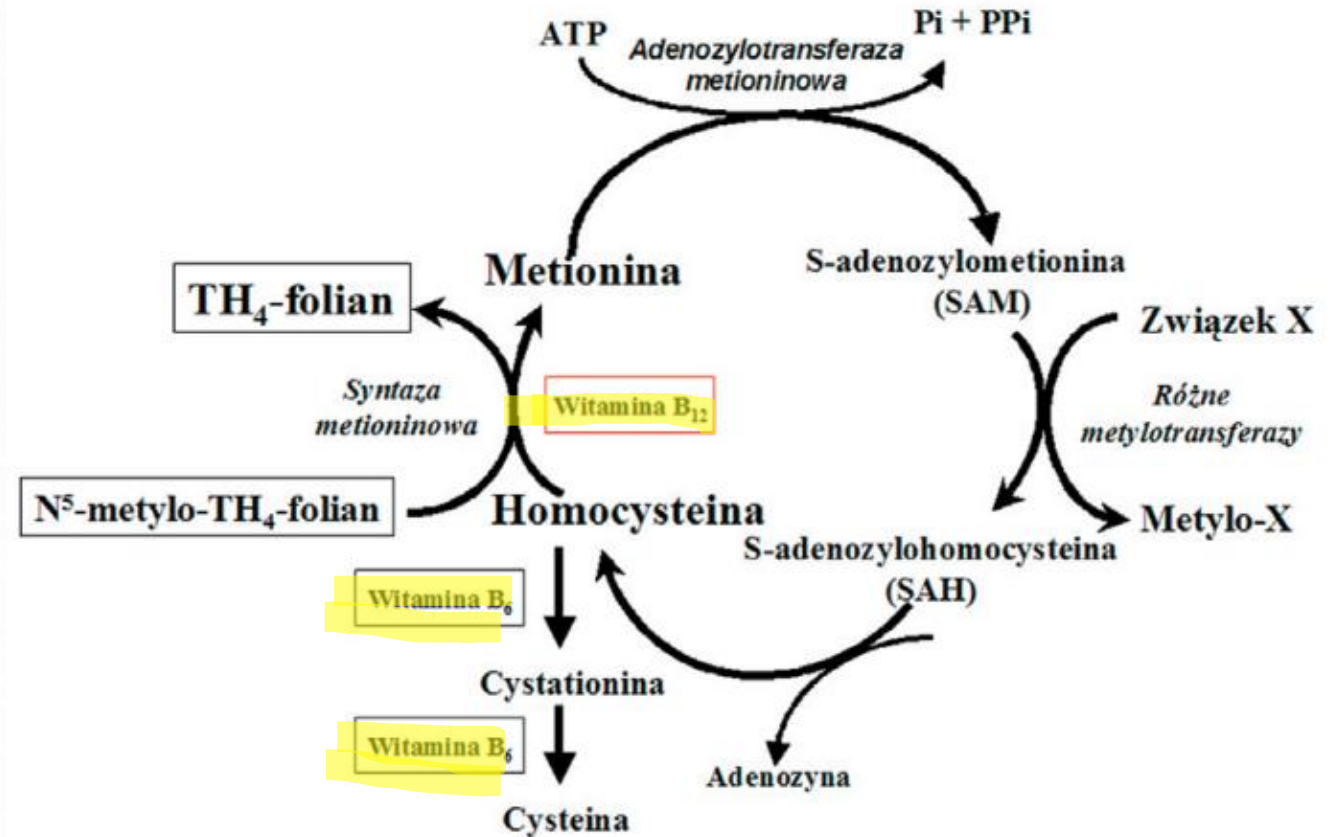
HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY PRZEMIANY METABOLICZNE HOMOCYSTEINY

transulfracja

- HCY → cystationiny → cysteiny
- podwyższone HCY i Met
- homocystynuria klasyczna (deficyt syntezy β -cystationiny)

remetylacja

- HCY → metioniny
- podwyższone HCY, ale prawidłowa Met
- deficyty MTHFR
- wrodzone zaburzenia przemiany kobalaminy



HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

Homocystynuria klasyczna

- deficyt **syntezy β -cystationiny (CBS)**, kolatorem **wit. B6**
- Dziedziczenie AR, gen: CBS -160 wariantów odpowiadających za chorobę
- Częstość występowania nieprawidłowego wariantu w populacji:
1:200 – 1: 355.000 urodzeń, częstość choroby: 1:8000 – 1:900.000
- Obniżenie aktywności enzymu w ok 50% można łagodzić suplementacją witaminy B6 (postać pirydoksynozaależna)

Objawy

- **OKO**: podwinięcie soczewki (dyslokacja w dół) – w 1. dekadzie życia
- **KOŚCI**: szewska lub kurza klatka piersiowa, koślawość kolan, skolioza, osteoporoza (2. dekada życia)
- **OUN**: opóźnienie rozwoju/NI (w postaciach nieleczonych lub późno wykrytych), padaczka (ok 20%), zaburzenia psychiczne: niepokój, depresja, psychozy, zaburzenia obsesyjno - kompulsywne
- **NACZYNIA**: epizody zakrzepowo – zatorowe: udar mózgu, zawał serca, zakrzepica naczyń nerkowych i trzewnych – wzrasta wraz z wiekiem
- **Szczupła budowa ciała**, marfanoidalny wygląd ciała (ale sztywna tkanka łączna, z ograniczeniem ruchomości czynnej i biernej w stawach)

transulfuracja

- HCY \rightarrow cystationiny \rightarrow cysteiny
- podwyższone HCY i Met
- homocystynuria klasyczna (deficyt syntezy β -cystationiny)

remetylacja

- HCY \rightarrow metioniny
- podwyższone HCY, ale prawidłowa Met
- deficyty MTHFR
- wrodzone zaburzenia przemiany kobalaminy

HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

Homocystynuria klasyczna

Diagnostyka

- Oznaczenie Met > 50-100 $\mu\text{mol/l}$ (nieleczeni)
- Oznaczenie HCU: > 100 $\mu\text{mol/l}$ (nieleczeni)
- Aktywność enzymu w fibroblastach (rzadko wykonywane)
- Badania genetyczne (dla niektórych wariantów jest korelacja gen-fenotyp)
- Sprawdzenie B6-zależności
 - podaż B6: 100 mg \rightarrow 200 mg \rightarrow 300 mg (<3rż) lub 500 mg
 - obniżenie Met i/ lub HCU o min 30% wartości wyjściowej (wg programu lekowego po 24 godz, wg rekomendacji po 2 tyg wartość HCU < 50 $\mu\text{mol/l}$)

Leczenie

- Dieta z ograniczaniem metioniny (białka naturalnego)
- Betaina: 100 mg/kg/d (max 6 g/dobę)
- Suplementacja B6: 100 – 200 mg/ dobę
- Ew suplementacja wit. B12 i kwasu foliowego (wyrównywanie niedoboru)
- Profilaktyka pierwotna/ wtórna zakrzepicy
- **Wczesne rozpoznanie i leczenie w istotny sposób zapobiega powikłaniom** (dyslokacji soczewki, zaburzeniom rozwoju czy zmianom zakrzepowo – zatorowym)

transsulfracja

- HCY \rightarrow cystationiny \rightarrow cysteiny
- podwyższone HCY i Met
- homocystynuria klasyczna (deficyt syntezy β -cystationiny)

remetylacja

- HCY \rightarrow metioniny
- podwyższone HCY, ale prawidłowa Met
- deficyty MTHFR
- wrodzone zaburzenia przemiany kobalaminy

HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

Zaburzenia remetylacji

Zaburzony metabolizm kwasu foliowego i/ lub witaminy B12 (kobalaminy) – wrodzony lub nabyty

- Biochemiczne markery zaburzeń remetylacji: **podwyższone HCY**, przy prawidłowym stężeniu **Met**
- **Kwas metylomalonowy** w moczu (profil kwasów organicznych met. GCMS) – podwyższony lub prawidłowy
- **Makrocytoza (MCV)** oraz niedokrwistość makrocytarna – późny marker

Objawy zaburzeń remetylacji (przyczyny wrodzone i niedoborowe są bardzo podobne)

- Zaburzenia hematologiczne
- Zahamowanie rozwoju psychoruchowego i fizycznego
- Objawy z p. pokarmowego, przewlekła biegunka (deficyt transcobalaminy typu II)
- Neurologiczne: drętwienia, parastezje, zaburzenia chodu, zaburzenia czucia głębokiego (uszkodzenia sznura tylnego RK), neuropatia, mielopatia, brak odruchów głębokich ze ścięgna Achillesa
- Encefalopatia, padaczka
- Zaburzenia psychiatryczne: zaburzenia pamięci, depresja, halucynacje,
- Zaburzenia węchu, smaku, widzenia
- Możliwy białkomocz, atypowy HUS

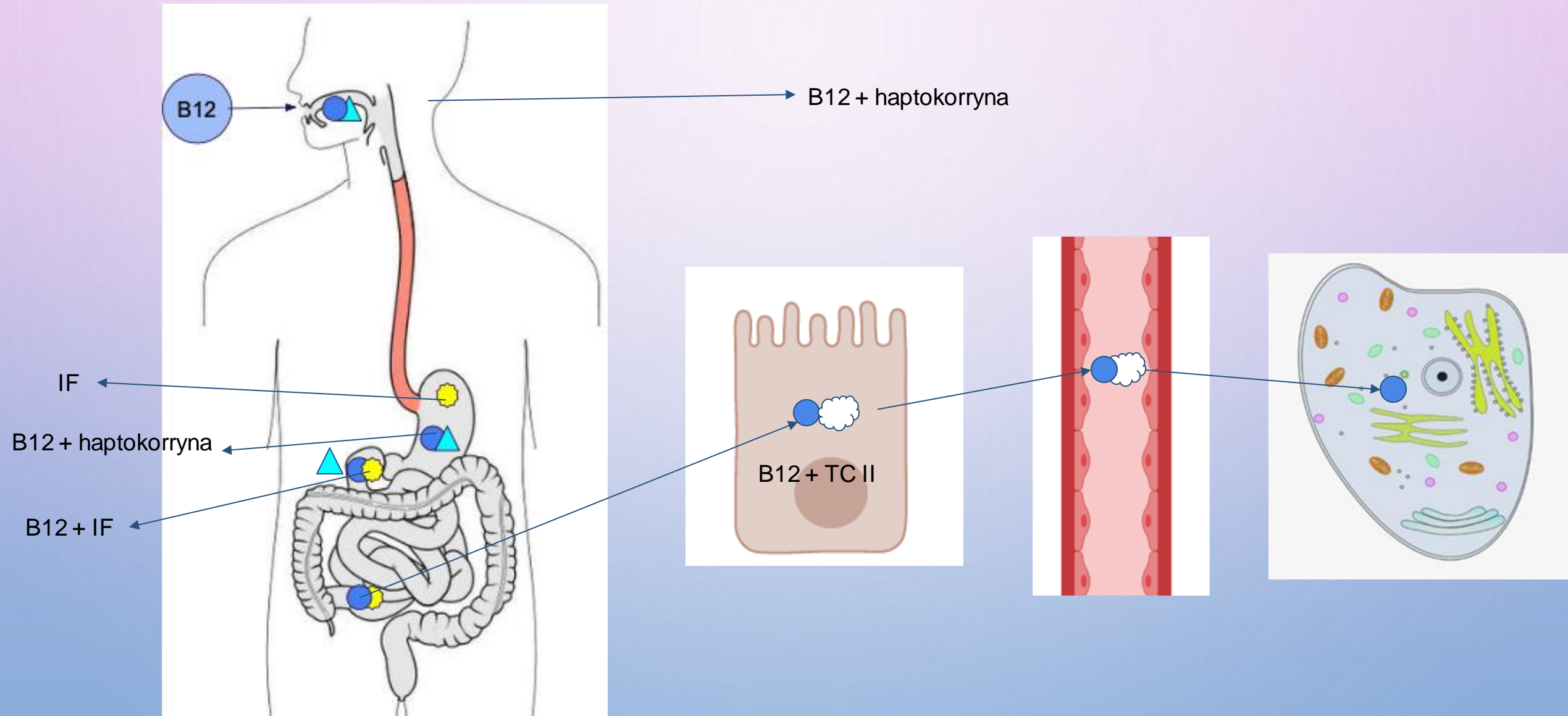
transulfuracja

- HCY → cystationiny → cysteiny
- podwyższone HCY i Met
- homocystynuria klasyczna (deficyt syntezy β -cystationiny)

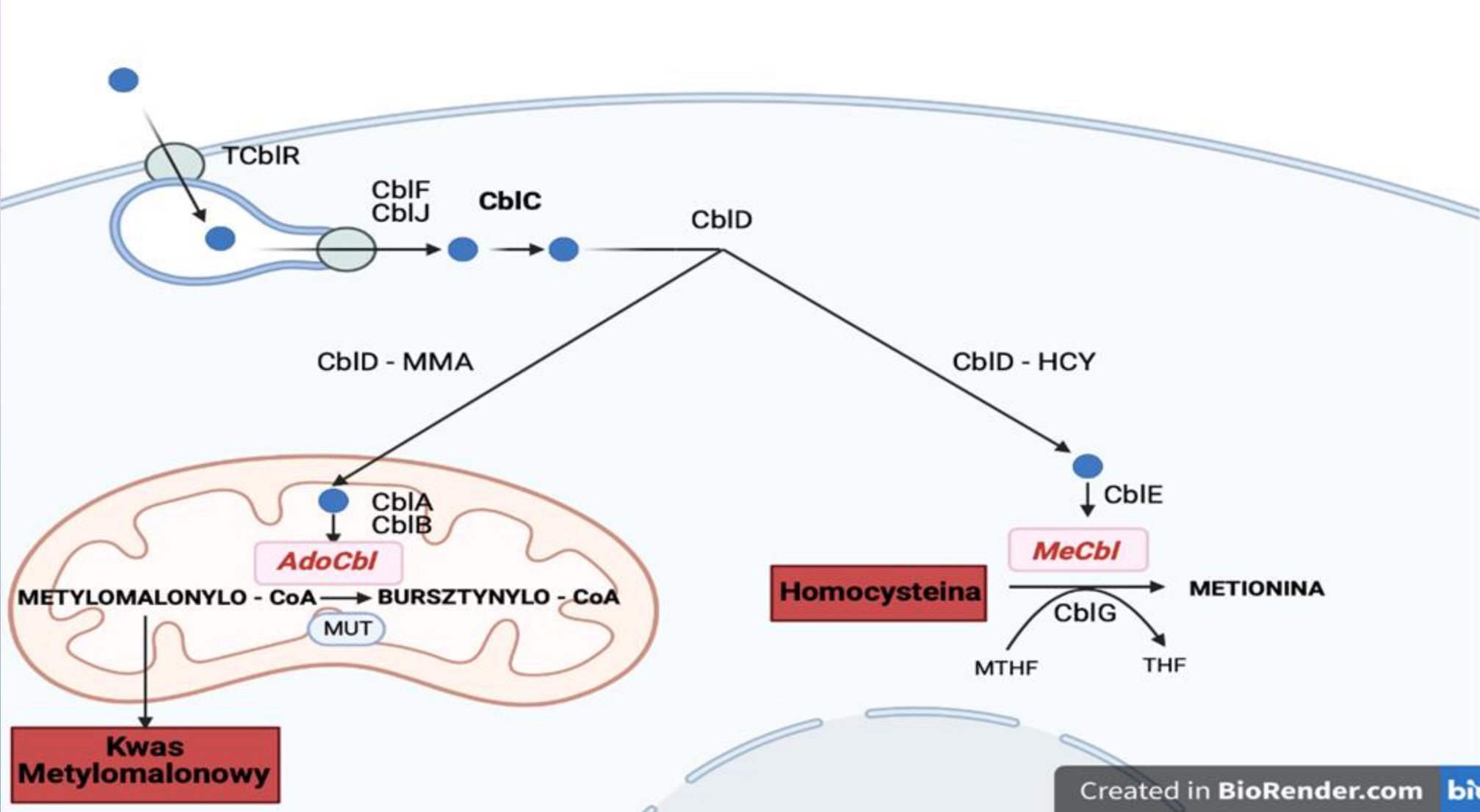
remetylacja

- HCY → metioniny
- podwyższone HCY, ale prawidłowa Met
- deficyty MTHFR
- wrodzone zaburzenia przemiany kobalaminy

HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY WCHŁANIANIE I TRANSPORT WITAMINY B12

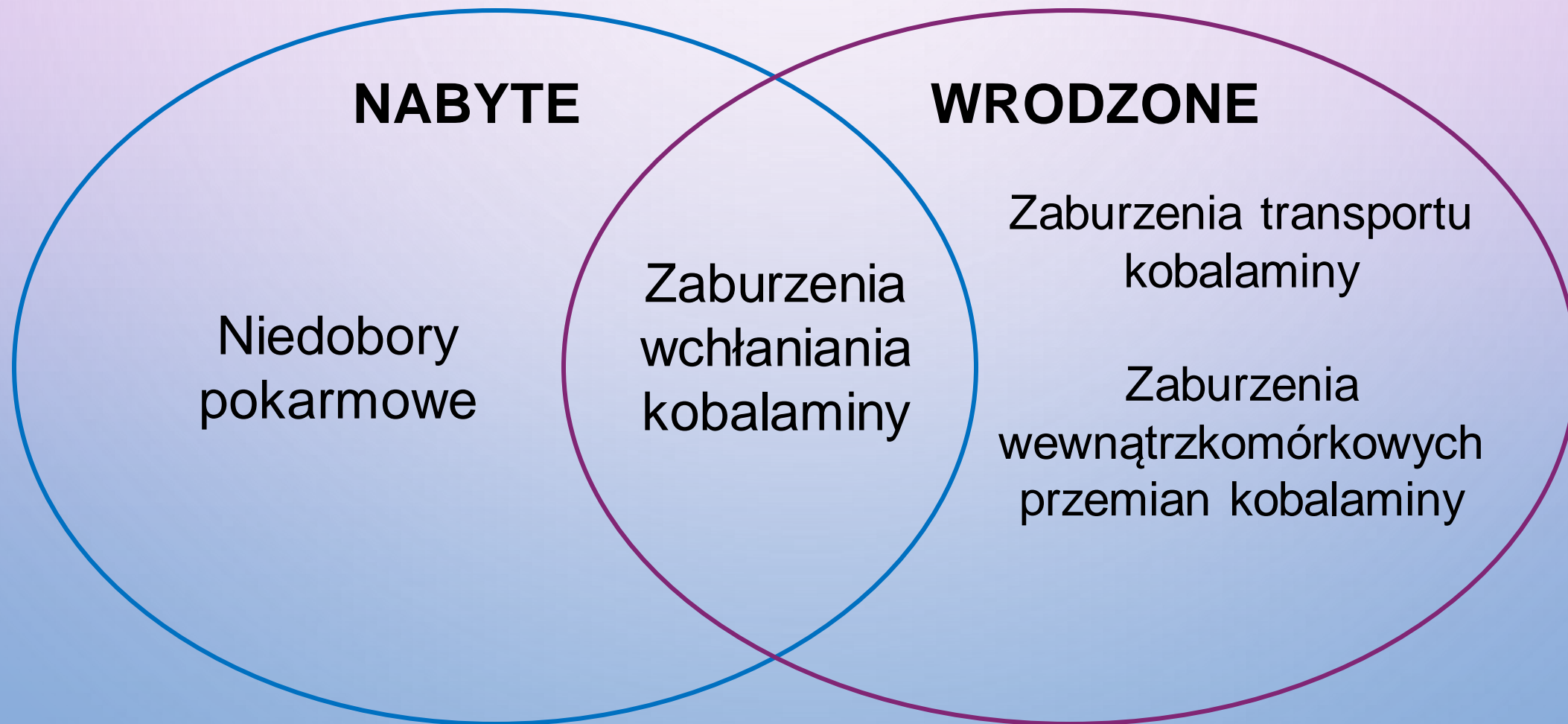


HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY WEWNĄTRZKOMÓRKOWE PRZEMIANY B12



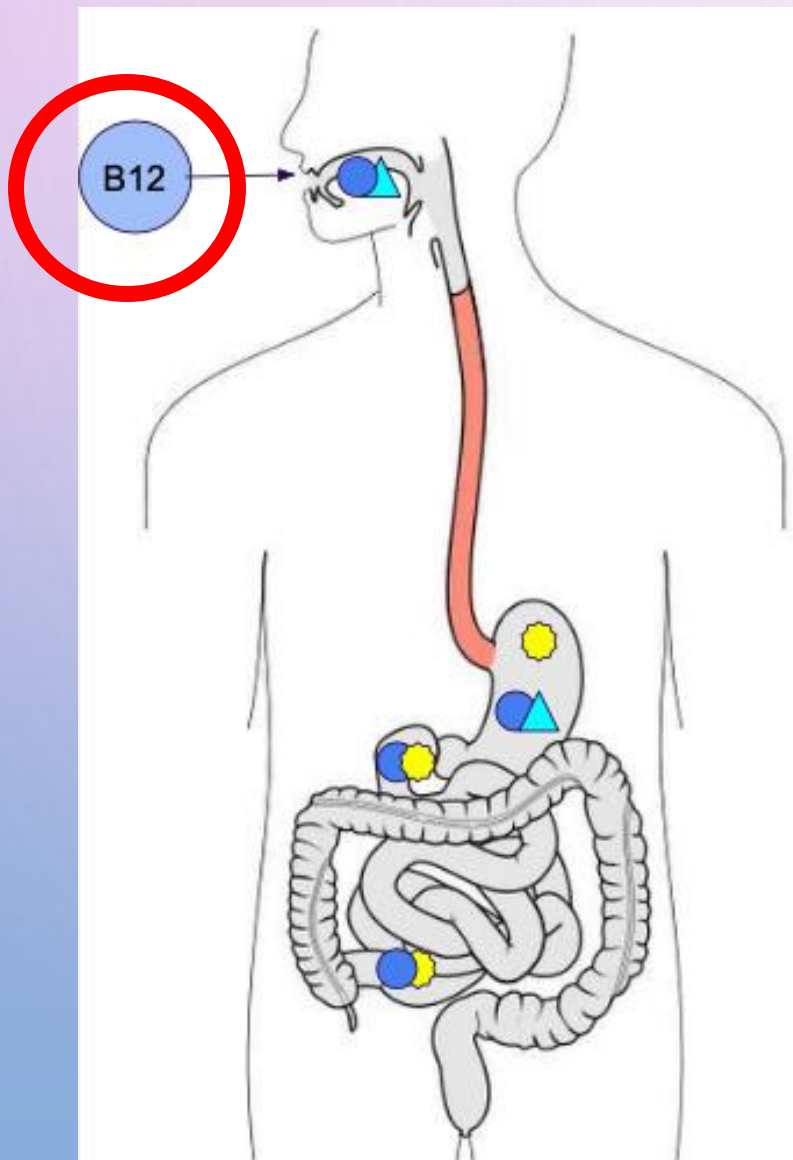
Hiperhomocysteinemie wrodzone a niedobór kobalaminy

Zaburzenia remetylacji - przyczyny



HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

NABYTE PRZYCZYNY NIEDOBORU



1. NIEDOBORY DIETETYCZNE

- DIETA WEGAŃSKA
- NOWORODKI I NIEMOWLĘTA KARMIONE PIERSIĄ PRZEZ MATKI Z NIEDOBOREM B12

2. ZABURZENIA WCHŁANIANIA

A. NIEDOBÓR IF

- NIEDOKRWISTOŚĆ ADDISONA - BIERMERA
- STAN PO RESEKCJI CZĘŚCI ŻOŁĄDKA

B. POLEKOWO: IPP, H2B, METFORMINA,

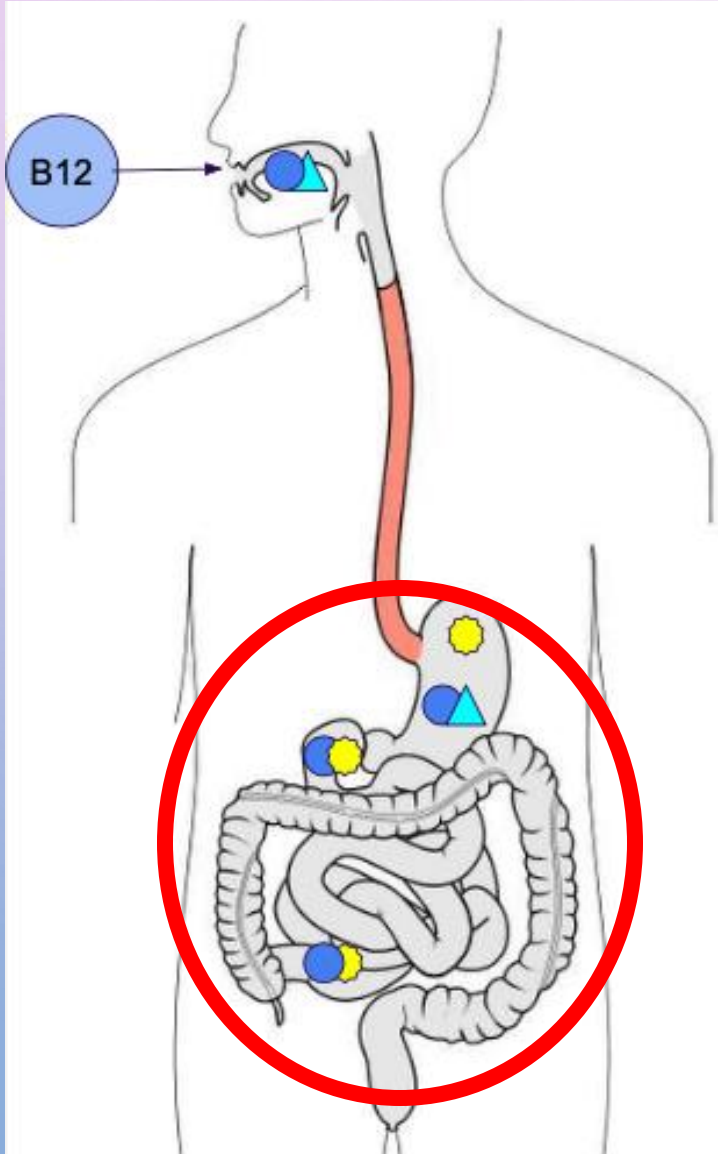
CHOLESTYRAMINA, KOLCHICYNĄ, LEKI

P/PADACZKOWE

C. STAN PO RESEKCJI ILEUM TERMINALE

HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

NABYTE PRZYCZYNY NIEDOBORU



1. NIEDOBORY DIETETYCZNE

- DIETA WEGAŃSKA
- NOWORODKI I NIEMOWLĘTA KARMIONE PIERSIĄ PRZEZ MATKI Z NIEDOBOREM B12

2. ZABURZENIA WCHŁANIANIA

A. NIEDOBÓR IF

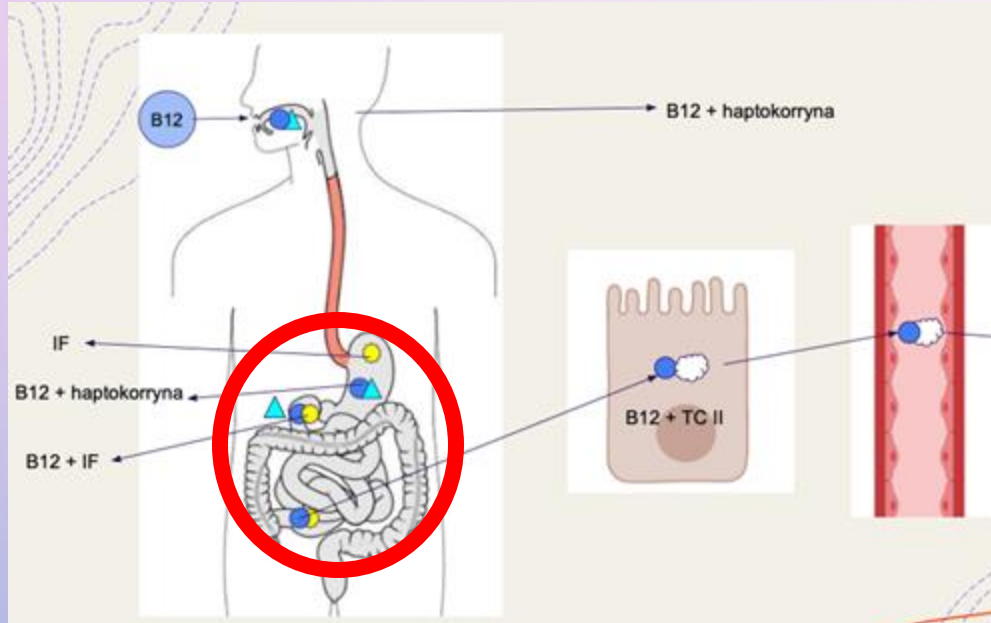
- NIEDOKRWISTOŚĆ **ADDISONA - BIERMERA**
- STAN **PO RESEKCJI CZĘŚCI ŻOŁĄDKA**

B. POLEKOWO: IPP, H2B, METFORMINA, CHOLESTYRAMINA, KOLCHICYNA, LEKI P/PADACZKOWE

C. STAN PO RESEKCJI ILEUM TERMINALE

HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

WRODZONE PRZYCZYNY NIEDOBORU



1. ZABURZENIA WCHŁANIANIA B12

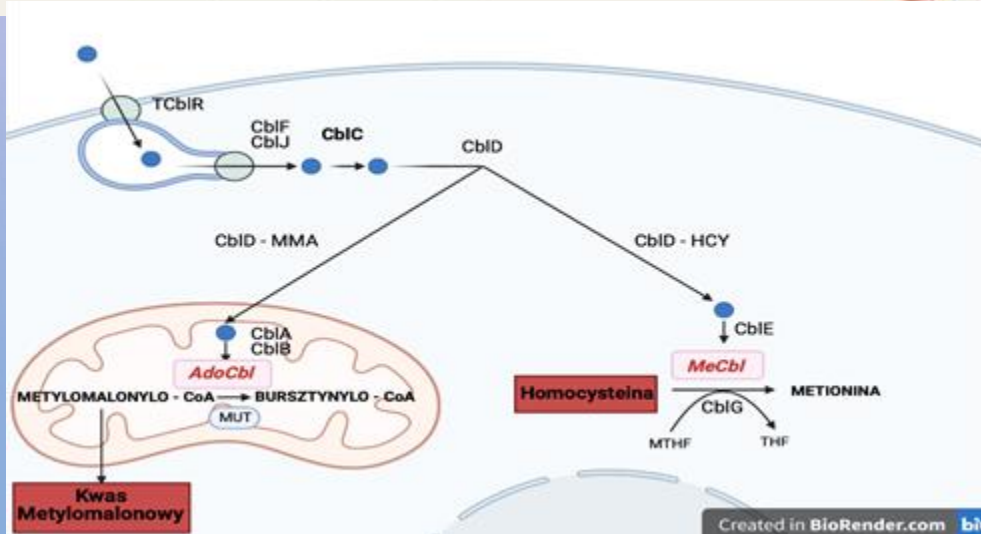
- DEFICYT HAPTOKORRYNY
- WRODZONY DEFICYT IF
- Z. IMMERSLUND'A – GRASBECK'A

2. ZABURZENIA TRANSPORTU KOBALAMINY

- DEFICYT TRANSKOBALAMINY II
- DEFICYT TCBLR

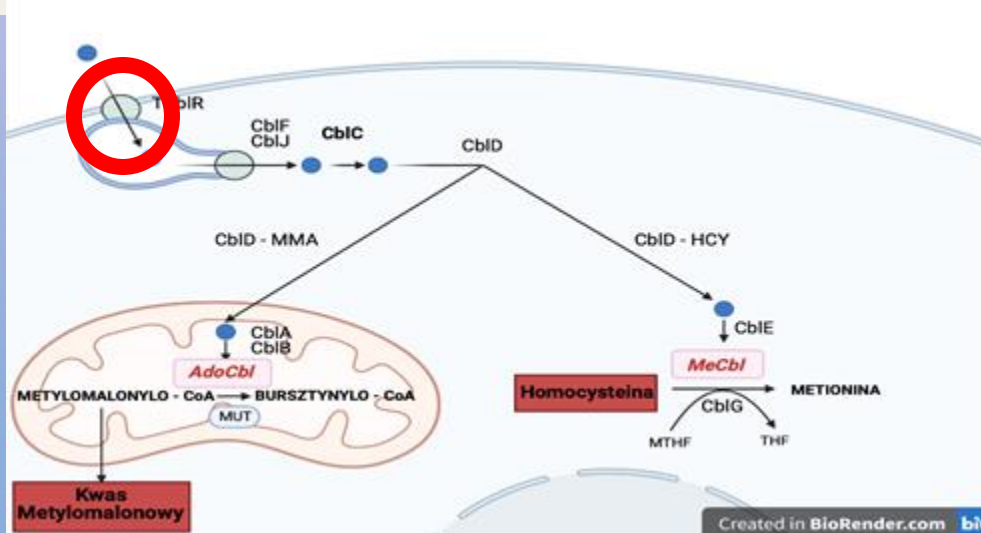
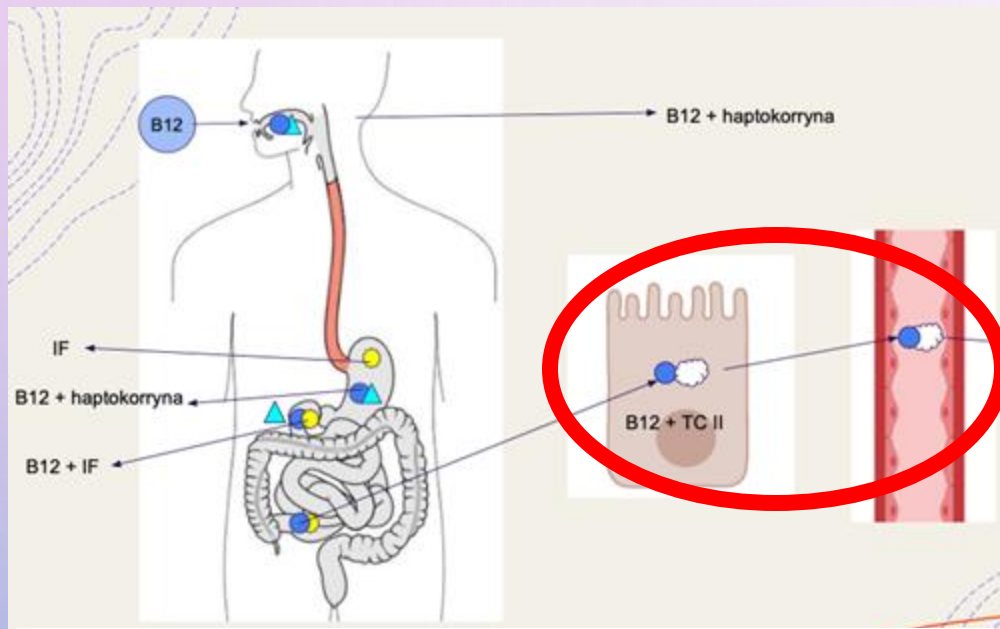
3. ZABURZENIA WEW-KOM PRZEMIAN

- NIEDOBÓR CBLA, B, C, D, E, F, G, H, J, X



HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

WRODZONE PRZYCZYNY NIEDOBORU



1. ZABURZENIA WCHŁANIANIA B12

- DEFICYT HAPTOKORRYNY
- WRODZONY DEFICYT IF
- Z. IMMERSLUND'A – GRASBECK'A

2. ZABURZENIA TRANSPORTU KOBALAMINY

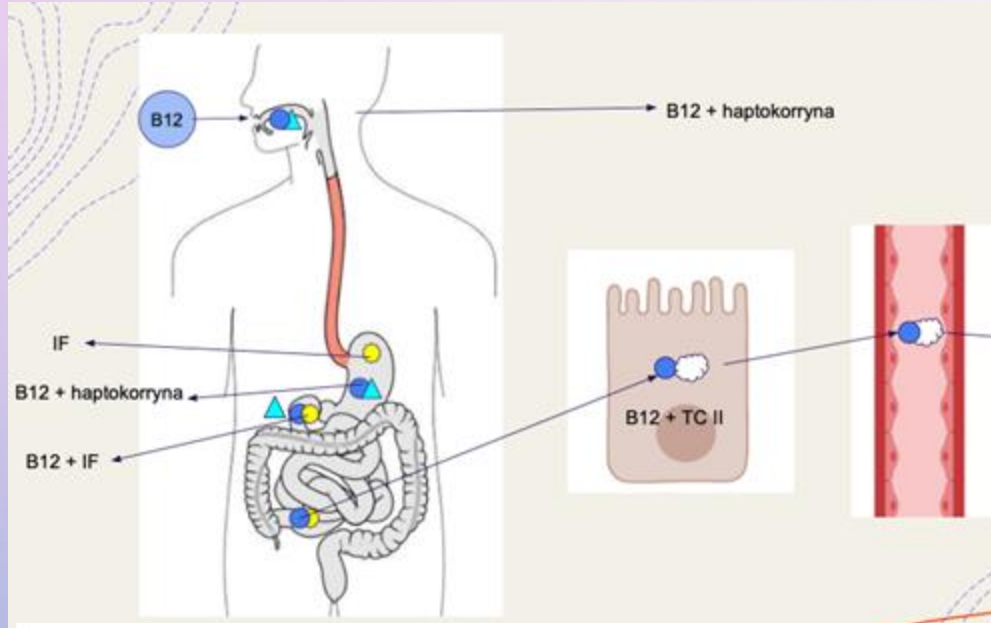
- DEFICYT TRANSKOBALAMINY II
- DEFICYT TCBLR

3. ZABURZENIA WEW-KOM PRZEMIAN

- NIEDOBÓR CBLA, B, C, D, E, F, G, H, J, X

HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

WRODZONE PRZYCZYNY NIEDOBORU



1. ZABURZENIA WCHŁANIANIA B12

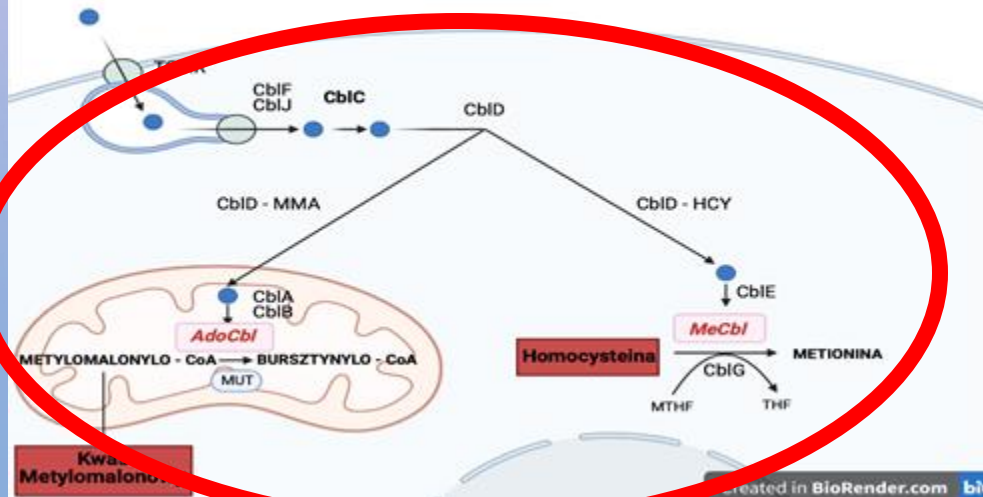
- DEFICYT HAPTOKORRYNY
- WRODZONY DEFICYT IF
- Z. IMMERSLUND'A – GRASBECK'A

2. ZABURZENIA TRANSPORTU KOBALAMINY

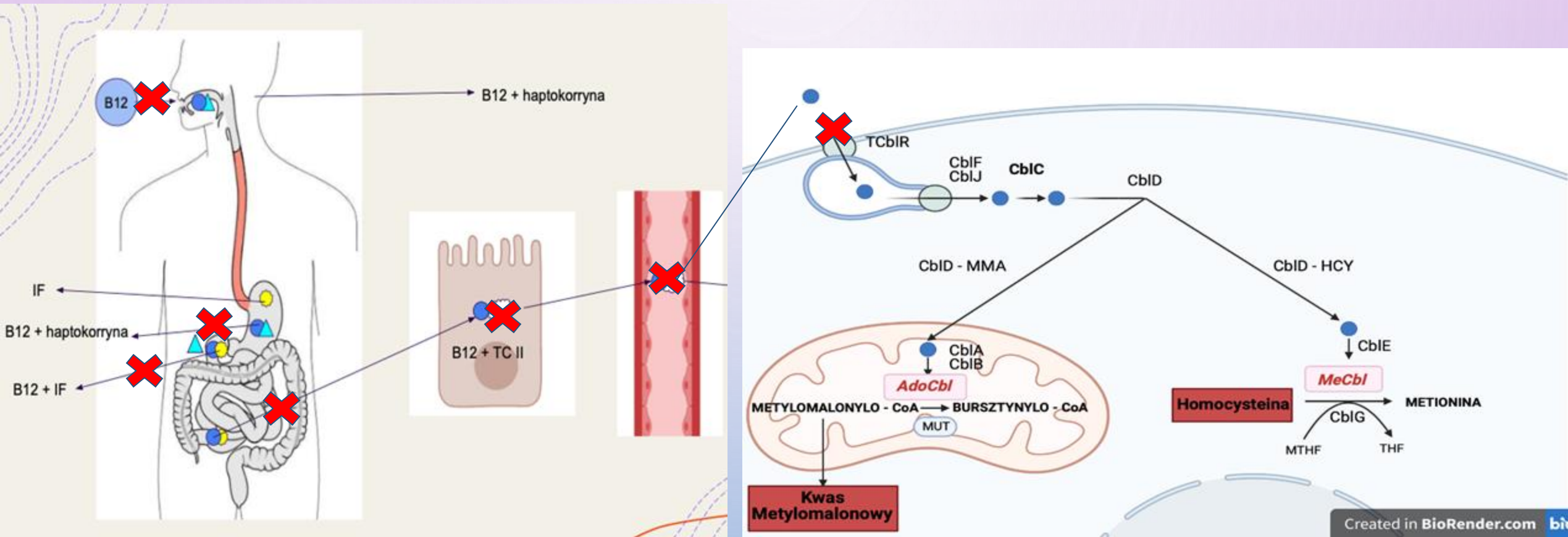
- DEFICYT TRANSKOBALAMINY II
- DEFICYT TCBLR

3. ZABURZENIA WEW-KOM PRZEMIAN

- NIEDOBÓR CBLA, B, C, D, E, F, G, H, J, X



HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY NIEDOBÓR POKARMOWY, ZABURZENIA TRANSPORTU I WCHŁANIANIA



HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

NIEDOBÓR POKARMOWY, ZABURZENIA TRANSPORTU I WCHŁANIANIA

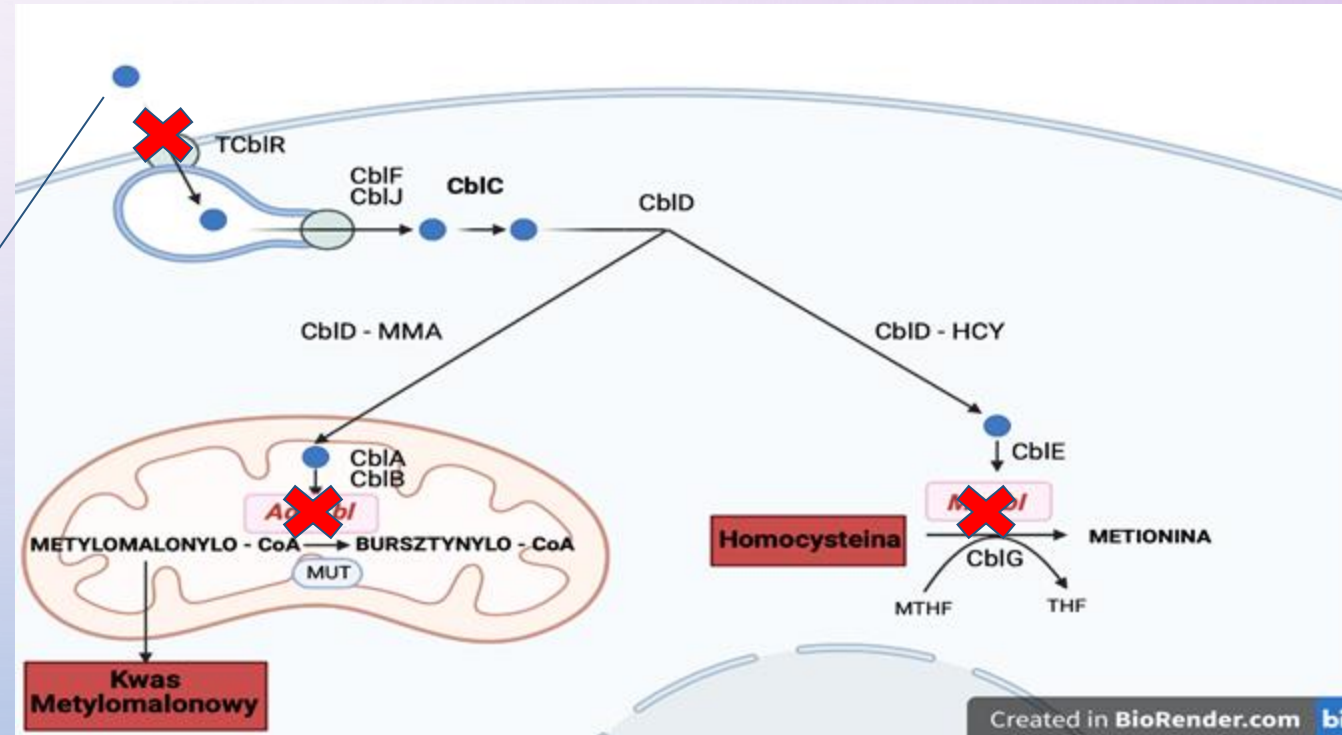
↓ B12 w surowicy

↑ MMA

↑ C3, ↑ C3/C2

↑ HCY

↓ Met



HIPERHOMOCYSTEINEMIE WRODZONE A NIEDOBÓR KOBALAMINY

NIEDOBÓR POKARMOWY B12 - ODMATCZYNY

Am J Epidemiol. 2017 Feb 1; 185(3): 212–223.

PMID: [28108470](#)

doi: [10.1093/aje/kww212](#)

Maternal vitamin B12 in pregnancy and risk of preterm birth and low birth weight: A systematic review and individual participant data meta-analysis

[Tormod Rogne](#), [Myrte J Tielemans](#), [Mary Foong-Fong Chong](#), [Chittaranjan S Yajnik](#), [Ghattu V Krishnaveni](#), [Lucilla Poston](#), [Vincent W V Jaddoe](#), [Eric A P Steegers](#), [Suyog Joshi](#), [Yap-Seng Chong](#), [Keith M Godfrey](#), [Fabian Yap](#), [Raquel Yahyaoui](#), [Tinku Thomas](#), [Gry Hay](#), [Marije Hogeveen](#), [Ahmet Demir](#), [Ponnusamy Saravanan](#), [Eva Skovlund](#), [Marit P Martinussen](#), [Geir W Jacobsen](#), [Oscar H Franco](#), [Michael B Bracken](#), and [Kari R Risnes](#)

Current Medical Science
DOI <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2260-7> 40(5):801-809,2020

801

Vitamin B₁₂ Deficiency in Newborns and their Mothers—Novel Approaches to Early Detection, Treatment and Prevention of a Global Health Issue*

Gwendolyn Gramer^{*}, Georg F. Hoffmann
University Hospital Heidelberg, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, Division of Neuropediatrics and Metabolic Medicine, Dietmar Hopp Metabolic Center, Im Neuenheimer Feld 669, Heidelberg 69120, Germany

- 10 - 50% KOBIEŃ W WIEKU ROZRODCZYM
- RYZYKO IUGR
- RYZYKO WCZEŚNIACTWA
- RYZYKO WADY CEWY NERWOWEJ
- RYZYKO UTRATY CIAŻY

Hiperhomocysteinemie wrodzone a niedobór kobalaminy

NIEDOBÓR POKARMOWY B12 - ODMATCZYNY

- 4 - 6 MIESIĄC
- TRUDNOŚCI W KARMIENIU, NIECHĘĆ DO POKARMÓW STAŁYCH
- BIEGUNKI/ZAPARCIA
- OPÓŹNIENIE ROZWOJU PSYCHORUCHOWEGO
- ZABURZENIA RUCHOWE, DRŻENIA, MIOKLONIE
- HIPOTONIA
- OSŁABIENIE ODRUCHÓW ŚCIĘGNISTYCH
- MRI OUN: OPÓŹNIONA MIELINIZACJA, ZMIANY ZANIKOWE

↓ B12 w surowicy

↑ MMA

↑ C3, C3/C2

↑ HCY

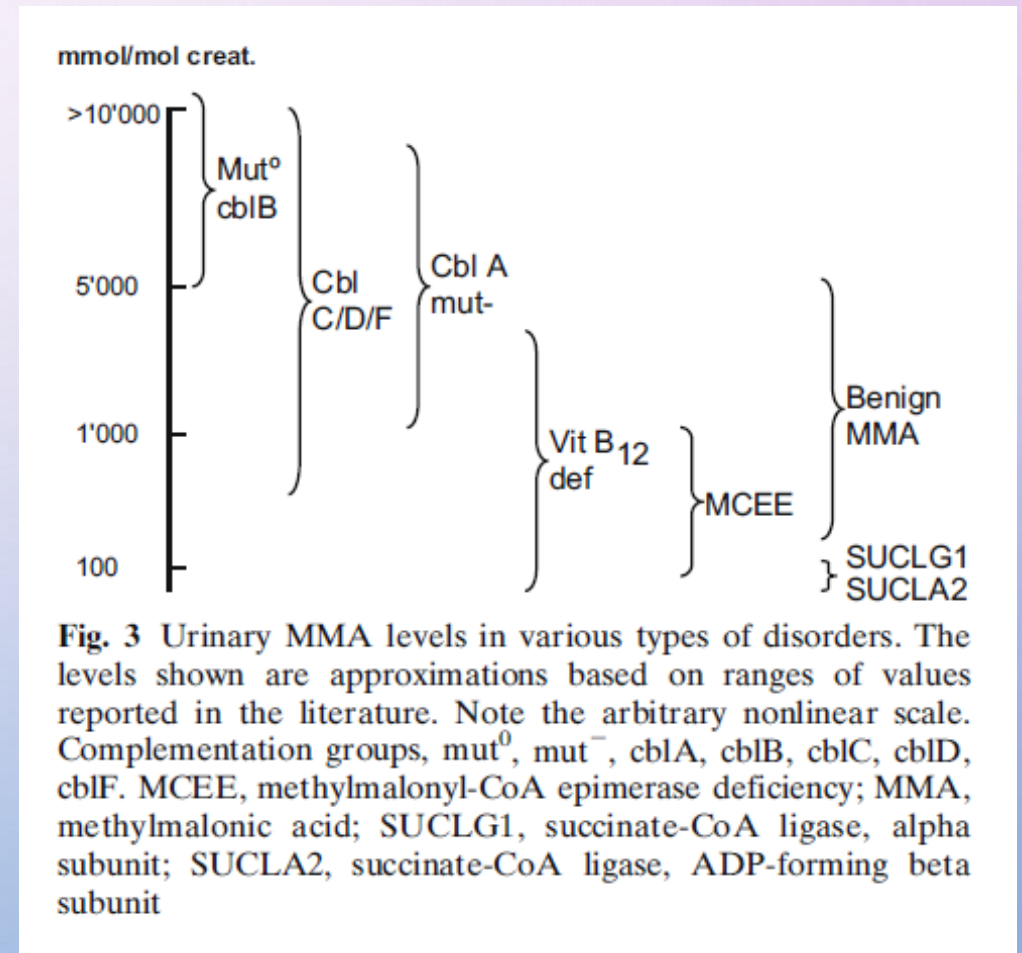
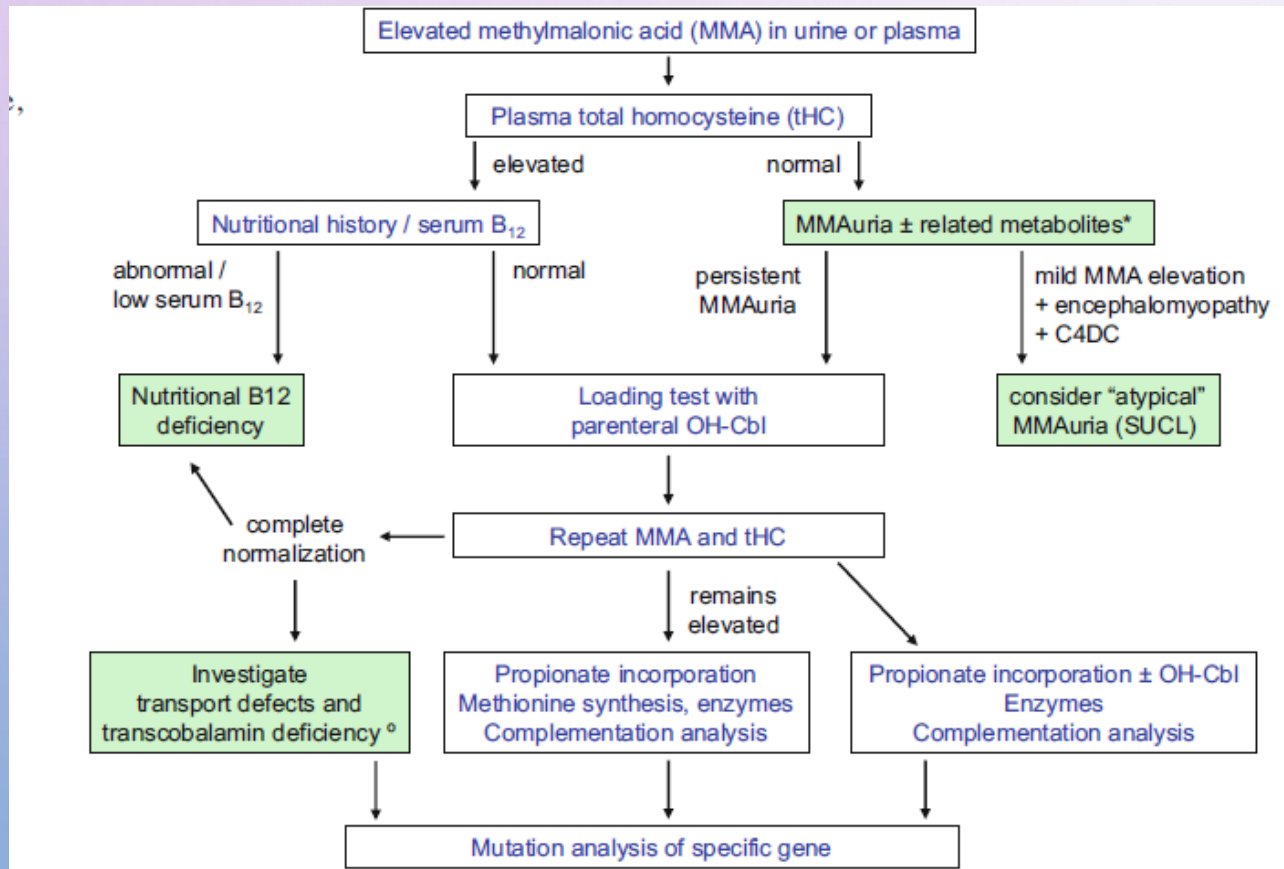
↓ Met

+/- niedokrwistość
makrocytarna

Hiperhomocysteinemie wrodzone a niedobór kobalaminy

NIEDOBÓR POKARMOWY B12 - ODMATCZYNY

- DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA MMA



Hiperhomocysteinemie wrodzone a niedobór kobalaminy

NIEDOBÓR POKARMOWY B12 – ODMATCZYNINY – POSTĘPOWANIE

(OPRACOWANIE WŁASNE)

1. **MMA > 100** -> cyjanokobalamina **100 µg i.m.**

Kontrolny GCMS minimum **po 7 dniach**

2. **MMA 50 – 100**

<40kg -> doustnie 100 µg/ dawka 4- 6 tygodni → kontrolny GCMS

- Jeśli niemowlę jest karmione piersią można rozważyć podanie domięśniowe matce witaminy B12 (bez sprawdzania deficytu u matki)

>= 40kg -> doustnie 500ug/dawkę areozol lub tabletki 4-6 tygodni,

Kontrola w Poradni Metabolicznej/ gastrologicznej ?

3. **MMA 20 – 50**

< 40kg -> 50-100 µg/ dawka ew Innovitum B 15 kropli codziennie, 2- 4 tygodni lub do włączenia produktów mięsnych

- Jeśli niemowlę jest karmione piersią można rozważyć podanie domięśniowe matce witaminy B12

>= 40 kg -> aerezol 500 µg/ dawka lub tabletki gdy stosowana dieta zawierająca mięso bez kontroli, jeśli pacjent stosuje dietę wegańska/ wegetariańską – konieczna profilaktyka niedoboru B12

Hiperhomocysteinemie wrodzone a niedobór kobalaminy

NIEDOBÓR POKARMOWY, ZABURZENIA WCHŁANIANIA - DOROŚLI

Objawy hematologiczne

- Makrocytoza, niedokrwistość megaloblastyczna
- hipersegmentacja neutrofilii

Przewód pokarmowy

- Zanikowe zapalenie błony śluzowej j. ustnej i języka
- Zaparcia/ biegunki

Objawy neuropsychiatryczne

- neuropatia n. II
- SCD (subacute combined degeneration)
- neuropatia obwodowa
- objawy psychiatryczne

Leczenie

- **cyjano/Hydroksokobalamina i.m.:** 1000 ug i.m. 3 x w tygodniu przez 2 tygodnie
następnie 1000 ug i.m. co 3 miesiące (objawy neurologiczne – co 2 miesiące)
- **Cyjankobalamina doustnie :** 1000 – 2000 ug dziennie
- Subkliniczny niedobór kobalaminy: 50 ug dziennie



Przypadki kliniczne

Przypadek 1 - pacjent O.D.

CI, PI cc (brak postępu porodu), m.c. ur. 2780g (<3c), obw. głowy 36 cm (85c). Suplementacja żelazem w III trymestrze z powodu niedokrwistości (makrocytarnej). Okres adaptacyjny niepowikłany.

Chłopiec **karmiony piersią**, rozwijał się prawidłowo do ok **6 m.ż.**
Mama na diecie ubogiej w mięso

w 6 m.ż **obniżone napięcie mięśniowe** - intensywna rehabilitacja bez poprawy

trudności z rozszerzaniem diety, **odmawianie przyjmowania pokarmów stałych**

regres w rozwoju (gorszy podpór na przedramionach), dziecko **apatyczne**

w 8 m.ż. oceniany przez neurologa - skierowany do szpitala

Klinika Neurologii w
Białymstoku

- * znaczne opóźnienie rozwoju,
- * obniżone napięcie mięśniowe,
- * **fascykulacje języka**
- * **problemy ze ssaniem i połykaniem - założono zgłębnik n-ż**

- * Niedokrwistość makrocytarna
HGB 8.9, MCV 100
- * **MMA w GC/MS 3000**
- * podwyższona homocysteina
- * **obniżone st. wit. B12 - 109**
- * podwyższony stosunek
C3/C2 w profilu acylokarnityn
- * Metionina na dgn

MRI OUN:

- * znaczne **zaniki korowo - podkorowe**
głównie nadnamiotowo
- * **poszerzony układ komorowy**

Włączono do leczenia **wit. B12 i.m. 1 x 100ug**

* zaobserwowano **drżenie kk górnej prawej (mioklonie?)**

włączono do leczenia **Tegretol** bez poprawy ↓

* wg rodziców dziecko bardziej aktywne

* Wysunięto podejrzenie **WWM**

* Przekazano pacjenta do **KPŻiChM IP CZD** celem pogłębienia diagnostyki metabolicznej

KPŻiChM IP CZD

- * Chłopiec nawiązuje kontakt wzrokowy, wodzi za przedmiotami, gaworzy
- * Napięcie mm. znacznie obniżone, odruchy głębokie wygórowane. Trakcja nieobecna, unosi kk dolne ponad poziom, kk górne wkłada do ust. W pronacji - brak podporu, na chwilę unosi głowę.
 - W trakcie badania cały czas utrzymuje się drżenie prawej kończyny górnej
- * Kontynuowano leczenie **wit. B12 i.m. (Cyjanokobalamina) 500 ug przez 5 dni**

- * poprawa w zakresie aktywności dziecka, lepsza tolerancja karmienia doustnego, zmniejszenie nasilenia drżenia kkg prawej
- * normalizacja HCY, wit. B12, Metioniny, znaczny spadek MMA w GC/MS do 67mmol/mol (po 13 dniach od włączenia B12)

Wypisany do domu --> niedobór pokarmowy witaminy B12 vs wrodzone zaburzenia wchłaniania/transportu lub przemian kobalaminy.

Kontrola po 1 mies. (w 9 m.ż.)

- * karmiony przez zgłębnik n-ż. ale stopniowe rozszerzanie diety doustnie
- * drżenia kończyny górnej prawej ustąpiły,
- * chłopiec zaczął obracać się z pleców na brzuch, posadzony siedzi

- * w badaniach lab. bez nieprawidłowości (normalizacja MMA)
- * w badaniach u matki - makrocytoza w morfologii, niedobór B12, podwyższony MMA w GC/MS
- * **zdiagnozowano pokarmowy niedobór wit. B12 wtórny do deficytu u matki**
- * wypisany do domu z zal. suplementacji p.o. B12 i kw. foliowego

Przypadek 2 - pacjent K.L.

- CIV, PI (w wywiadzie 3 poronienia w 11 t.c.), urodzona w 39Hbd z m.c. 2900g (10c); oceniona na 10 pkt. w skali Apgar
- Ciąża powikłana niedokrwistością - leczona żelazem, oznaczono wit. B12 - obniżona, jednokrotnie otrzymała wit. B 12 i.m.
- Po porodzie dziecko karmione wyłącznie piersią z dobrą tolerancją, rozwijała się prawidłowo do ok. 4 tygodnia życia

Od **4 tyg.** intensywne wymioty -
rozpoznano refluks żołądkowo -
jelitowy -->
włączono Omeprazol bez
poprawy

Od ok. **2 m.ż.** leczona
preparatami żelaza z
powodu niedokrwistości
Hgb 9.7 mg/dl

w **3 m.ż.** z powodu znacznej
anemizacji (**Hgb 5.6 mg/dl**)
przyjęta do Oddziału Pediatrii
w Gnieźnie

* w morfologii
pancytopenia
Neut. 0.15
HGB 5.6
PLT 40 tys.
*dziecko w dobrym stanie
ogólnym

Z podejrzeniem procesu
rozrostowego szpiku
przekazana do Kliniki
Hematologii w Poznaniu

* Biopsja szpiku - wykluczono proces
rozrostowy
* Wielokrotnie UKKCz --> dalsza
anemizacja (BTA ujemny)
* Zaburzenia krzepnięcia
INR 2
(FFP, osocze)

* Stopniowe pogorszenie stanu ogólnego -
dziecko apatyczne
* znacznie **obniżone napięcie mięśniowe,**
automatyzmy oralne "mielenie językiem"
* seria napadów drgawkowych --> włączono
Gardenal i Clonazepam
* USG OUN - ukł. komorowy dyskretnie
poszerzony

KPŻiChM IP CZD

Dziecko przekazano do Kl. Pediatrii z podejrzeniem WWM

Przy przyjęciu w stanie średnio - ciężkim, hiporeaktywna, nie przebudzała się trakcie badania, oddech Cheyne' a - Stokesa, nasiloną hipotonią mięśniową, zachowane odruchy głębokie. Liczne bezdechy.

Trudności ze ssaniem i połykaniem --> założono zgłębnik nosowo - żołądkowy

- * W morfologii nadal pancytopenia
- * Zab. krzepnięcia (INR 2)
- * Ujemne parametry zapalne
 - * wit. B12 83 pg/ml
 - * HCY 200 umol/l
 - * MMA 520 mmol/mol



- * Podejrzenie **acydarii metylomalonowej**
- * **wlew 10% glukozy**
- * **ograniczenie białka --> Anamix MMA/PA**

KPŻiChM IP CZD

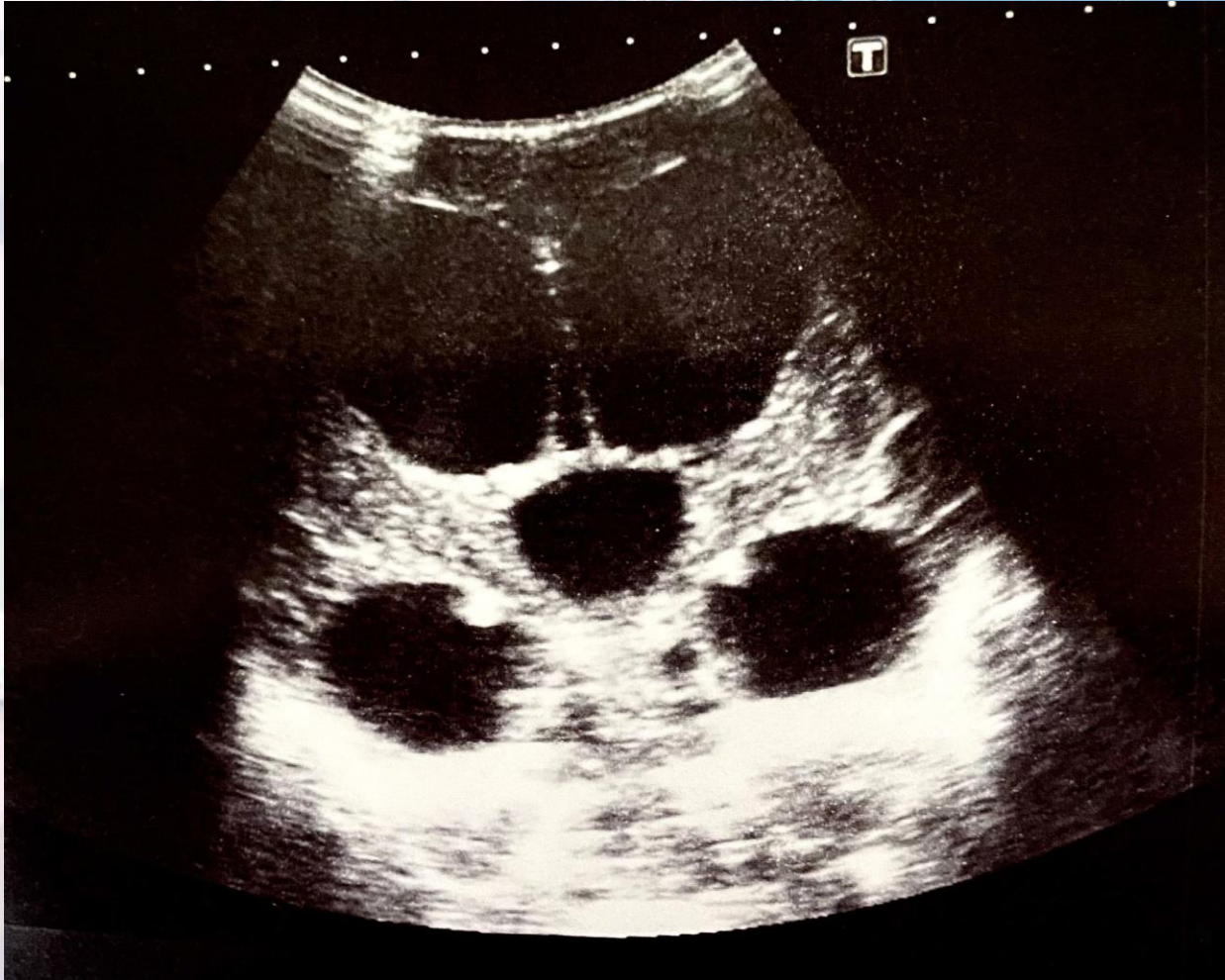
W MRI OUN:

- * Struktury mostu i śródmózgowia o podwyższonym sygnale.
- * Hipoplazja robaka mózdzku, zmiany zanikowe w obydwu półkulach mózdzku.
- * Układ komorowy znacznie poszerzony
- * Ciało modelowate ścięczałe

Witamina B12 i.m. 3 x 1000ug, kw. foliowy --> **po 2 dniach widoczna poprawa**, dziecko bardziej aktywne, spontanicznie wybudzające się

- w GC/MS niewykrywalny MMA
- normalizacja HCY

Stopniowe rozkarmianie doustne, w 14 dobie hospitalizacji usunięto zgłębnik nosowo - żołądkowy.
W profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi - bez wzrostu propionylkarnityny (C3) --> powrót do karmienia mlekiem matki/mieszanką mleczną



Ponowne pogorszenie stanu
ogólnego (18 doba hospitalizacji) -
zmniejszenie aktywności, narastanie
obwodu głowy z
38 cm --> 41.5 cm

Implantacja zastawki
komorowo - otrzewnowej

● Dziewczynka wypisana ze szpitala w stanie ogólnym dobrym, zjadająca pokarmy doustnie w 33 dobie hospitalizacji z rozpoznaniem deficytu wit. B12 wtórnego do niedoboru u matki.

Suplementacja p.o. wit. B12, kw. foliowego i żelaza

● Kontrola po ok. 4 miesiącach - w morfologii bez nieprawidłowości, GC/MS, HCY - prawidłowe.

Dziecko uśmiechające się, nawiązujące kontakt wzrokowy, znaczna poprawa napięcia mięśniowego

● Kontrolny MRI w 8 m.ż.:

* znacznie **opóźniona mielinizacja**, odpowiada noworodkowi

* znaczna poprawa obrazu w porównaniu do badania poprzedniego. Regresji uległ nieprawidłowy sygnał pólkul i pnia mózgu.

Podsumowanie

Deficyt wit. B12 może dawać bardzo **szerokie spektrum objawów**, często niespecyficznych:

- * zaburzenia karmienia (odmawianie przyjmowania pokarmów stałych, wymioty, ulewania)
- * nasilona hipotonia mięśniowa
- * opóźnienie w rozwoju psycho-ruchowym/regres
- * objawy neurologiczne (drgawki, ruchy mimowolne)
- * wodogłowie

O ile hematologiczne manifestacje niedoboru kobalaminy są całkowicie odwracalne, tak niektóre zaburzenia neurologiczne, w przypadku opóźnienia leczenia, mogą mieć **charakter przewlekły**.

Diagnostyka deficytu kobalaminy nierzadko, z uwagi na bardzo niejednorodny obraz kliniczny, może stanowić wyzwanie. Dodatkowo ze względu na fakt, iż **objawy neurologiczne mogą wyprzedzać nieprawidłowości hematologiczne**.

Prawidłowa morfologia krwi oraz stężenie wit. B12 w surowicy nie wykluczają deficytu kobalaminy

Wydalenie kwasu metylomalonowego w GC/MS oraz stężenie HCY w surowicy to wczesne i czułe markery deficytu witaminy B12.

Brak wytycznych, schematów dawkowania witaminy B12 u dzieci z ciężkimi deficytami --> leczenie indywidualne, na podstawie nasilenia objawów neurologicznych, stanu ogólnego

Brak doniesień na temat toksyczności cyjanokobalaminy --> zastosowanie wysokich dawek, rzędu 1000ug i.m. jest bezpieczne

Możliwym działaniem niepożądanym są mioklonie, nawet przy niewielkich dawkach cyjanokobalaminy i.m.

PODSUMOWANIE

DIAGNOSTYKA HIPERHOMOCYSTEINEMII

Homocysteina

Aminokwasy w surowicy (metionina), SAM/SAH

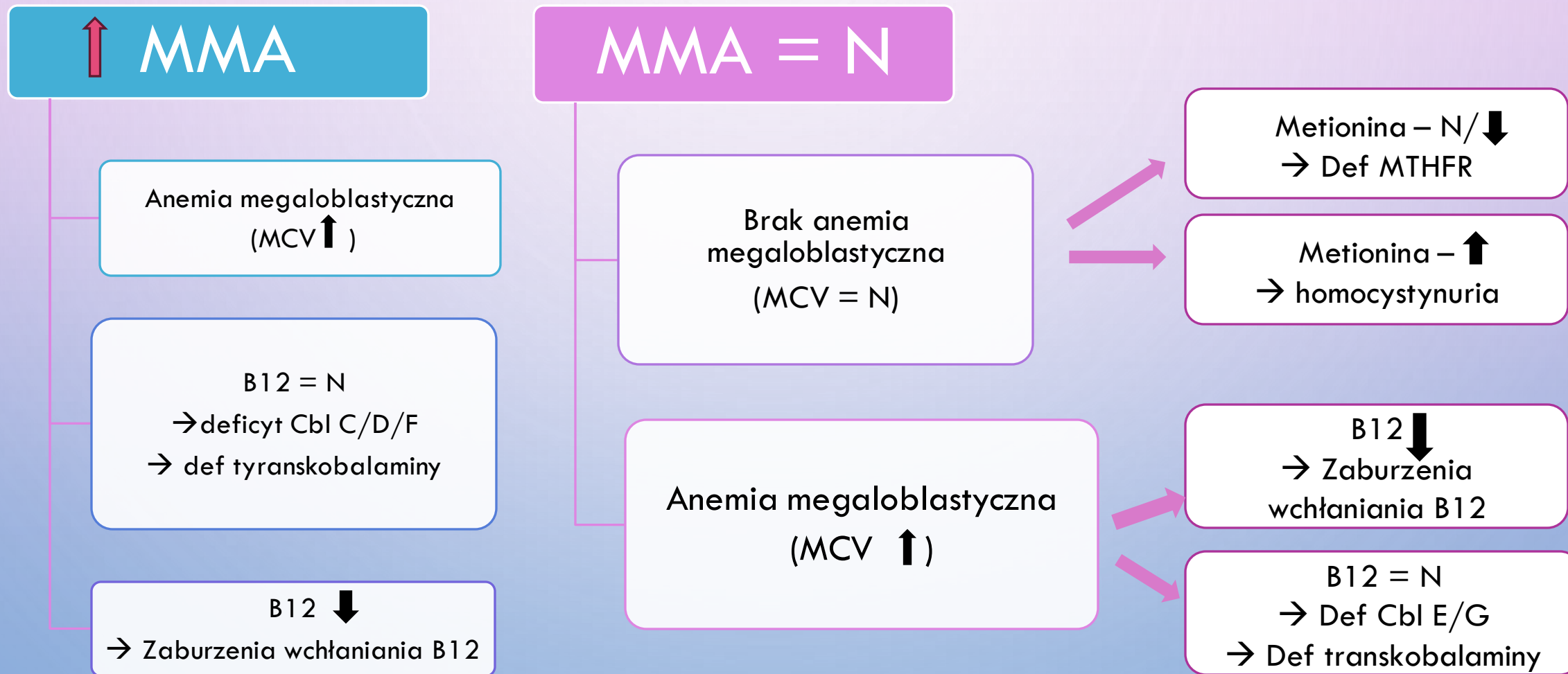
Witamina B12, kwas foliowy w surowicy

Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS

Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi MS/MS

Morfologia, mocznik, kreatynina, ALT, ASPT

PODSUMOWANIE DIAGNOSTYKA HIPERHOMOCYSTEINEMII



An aerial photograph of a forest with a red tent and a yellow tent. The forest is dense with green trees, and the tents are prominent in the center. The image is overlaid with a semi-transparent blue and purple gradient.

Dziękuję