

Poruchy metabolismu kobalaminu

Vitamin B12

- Kobalamin (vitamin B12) je ve vodě rozpustný vitamin
- Chemicky je tvořen korinovým kruhem v centru s kobaltovým iontem
- Kobalamin je syntetizován výlučně mikroorganismy, člověk ho musí přijímat ve stravě
 - ve formě **metylkobalaminu** je kofaktorem methioninsyntházy (cytoplasmatický enzym)
 - ve formě **deoxyadenosylkobalaminu** je kofaktorem methylmalonyl-CoA mutázy (mitochondriální enzym podílející se na metabolismu sukcinyl-CoA, valinu, threoninu, mastných kyselin s lichým počtem uhlíků)

Poruchy resorpce a transportu kobalaminu

- Ve slinách se kobalamin váže na **R binder (haptocorrin)** glykoprotein, který je *ve střevě natráven*
- V žaludku je produkován vnitřní faktor (intrinsic factor, IF), který váže kobalamin po natrávení haptocorrinu
- V terminálním ileu vstupuje komplex kobalamin-IF do enterocyty
- V krvi je kobalamin vázan na transkobalamin, v portální žíle je pomalu z vazby uvolňován do jaterního parenchymu, kde je skladován

Deficit vnitřního faktoru

- AR dědičnost
- Hlavním projevem je megaloblastová anémie a pak řada nespecifických příznaků
- Nástup převážně mezi prvním a pátým rokem života
- IF je imunologicky detekovatelný
- Porucha funkce IF spočívá ve snížené afinitě ke kobalaminu, receptoru enterocyty nebo jeho zvýšená náchylnost k proteolýze
- Léčba intramuskulárním podáváním hydroxykobalaminu v dávce 1 mg denně

Porucha transportu kobalaminu enterocyty (Imerslundové-Gräsbeckův syndrom)

- AR dědičnost
- Megaloblastová anémie, proteinurie, neurologické odchylky (spasticita, atrofie mozku)
- Nástup převážně mezi prvním a pátým rokem života
- Receptor pro komplex IF-kobalamin má dvě složky: cubilin, amnionless lokalizované v endocytovém aparátu enterocyty, mutace se může nacházet v genech pro každý z nich
- Léčba podáváním hydroxykobalaminu

Deficit haptocorrinu

- Málo popsanych případů, bez anémie
- Role haptocorrinu není jasná, ale mohla by spočívat v odstraňování toxických analogů kobalaminu, nebo v ochraně metylkobalaminu před fotolýzou

Deficit transkobalaminu

- AR dědičnost
- Projevy v prvních měsících života ve formě bledosti, neprospívání, svalové slabosti
- Megaloblastová anémie a neurologické projevy, poruchy imunity se projevují později
- Léčba perorálním nebo systémovým podáním hydroxykobalaminu nebo cyanokobalaminu v kombinaci s folátem

Poruchy intracelulárního využití kobalaminu

- Na základě biochemického fenotypu a genetické analýzy byla identifikována řada poruch intracelulárního metabolismu kobalaminu, označených jako *mutované kobalaminy (A-H)*

Kombinovaný deficit adenosylkobalaminu a methylkobalaminu

- Typický biochemický nálezn kombinované methylmalonové acidurie a homocystinurie
- Léčba podáváním hydroxykobalaminu
- Deficit kobalaminu F
 - Pravděpodobně porucha transportu komplexu IF-kobalamin přes lyzozomální membránu enterocyty
 - Kobalamin nemůže být metabolizován ani na **adenosylkobalamin** ani na **methylkobalamin**

- Deficit kobalaminu C
 - AR dědičnost
 - *Nejčastější dědičná porucha metabolismu kobalaminu*
 - Časný začátek
 - Multisystémové onemocnění (ledviny, játra, myokard)
- Deficit kobalaminu D
 - Porucha syntézy **adenosylkobalaminu**, **methylnkobalaminu** nebo obou
 - X-vázaná dědičnost

Deficit adenosylkobalaminu

- Deficit kobalaminu A (porucha redukce Co^{2+} na Co^{1+}) a kobalaminu B (deficit adenosyltransferázy)
- **acidóza**, methylmalonová acidurie
- Často acidotická krize v prvním roce života
- V důsledku acidózy vzniká hypotonie, letargie, zvracení, anémie, leukopenie, trombocytopenie
- Léčba omezením bílkovin a podáváním hydroxykobalaminu

Deficit methylnkobalaminu

- Deficit kobalaminu E (deficit methioninsyntázy reduktázy) a kobalaminu G (deficit aktivity apoenzymu methioninsyntázy)
- **Megaloblastová anémie**, neurologické postižení
- Rozvíjí se hyperhomocysteinémie, homocystinurie
- Léčba hydroxykobalaminem nebo methylnkobalaminem

Perniciózní anémie

Funikulární degenerace

- jedná se o degenerativní onemocnění velice často sdružené s Perniciózní anémií postihující zadní a hlavně postranní míšní provazce
- jeho příčina tkví v deficitu vitamínu B12, který při perniciózní anémii nemůže být vstřebán jelikož je autoimunita namířena proti parietálním buňkám žaludeční sliznice antra a těla, které vylučují vnitřní faktor důležitý pro ochranu před natrávením vitamínu. Pokud vnitřní faktor chybí nedochází k ochraně vitamínu a tudíž ani jeho vstřebávání v terminálním ileu.
- chybění vitamínu B12, vede k funikulární myelóze poměrně složitým mechanismem. Jelikož chybí vitamín B12, nedochází mimo jiné ke zpětné reakci přeměny homocysteinu na methionin. Díky tomu nemá tělo dost methioninu pro tvorbu S-adenosil-methioninu, který přenáší methylové zbytky na ethanolamin a tím tvoří cholin, který je zase esenciální pro tvorbu lecithinu. Nakonec, lecithin je jednou z důležitých složek sfyngomyelinu, který je součástí stavby myelinových pochv. Jelikož se myelin v průběhu života proměňuje, dochází k jeho celkovému úbytku, jelikož se nedokáže efektivně dostavovat z uvedených příčin. Proto při funikulární myelóze dochází k řadě neurologickým symptomům jako je centrální paraparéza dolních končetin.
- léčba je jednoduchá. Při rozpoznání příčiny se substituuje vitamín B12