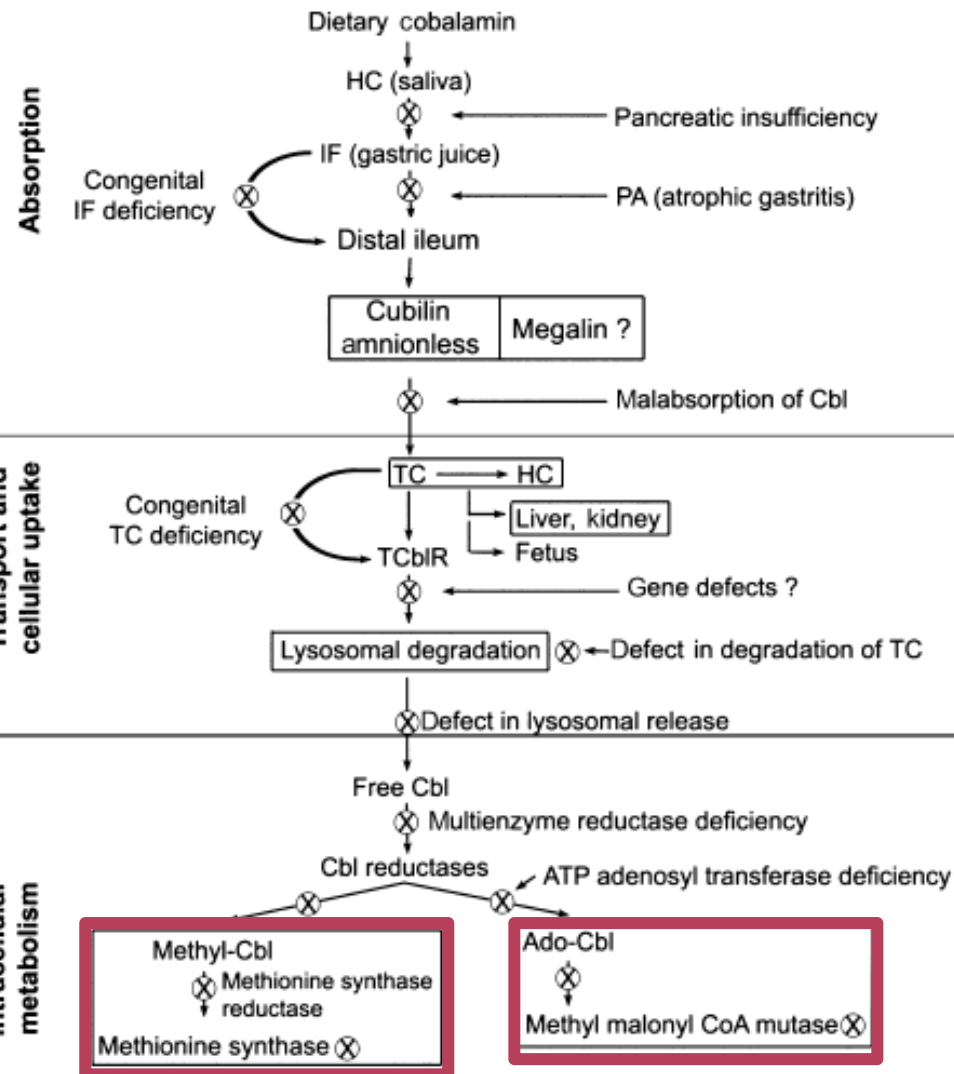


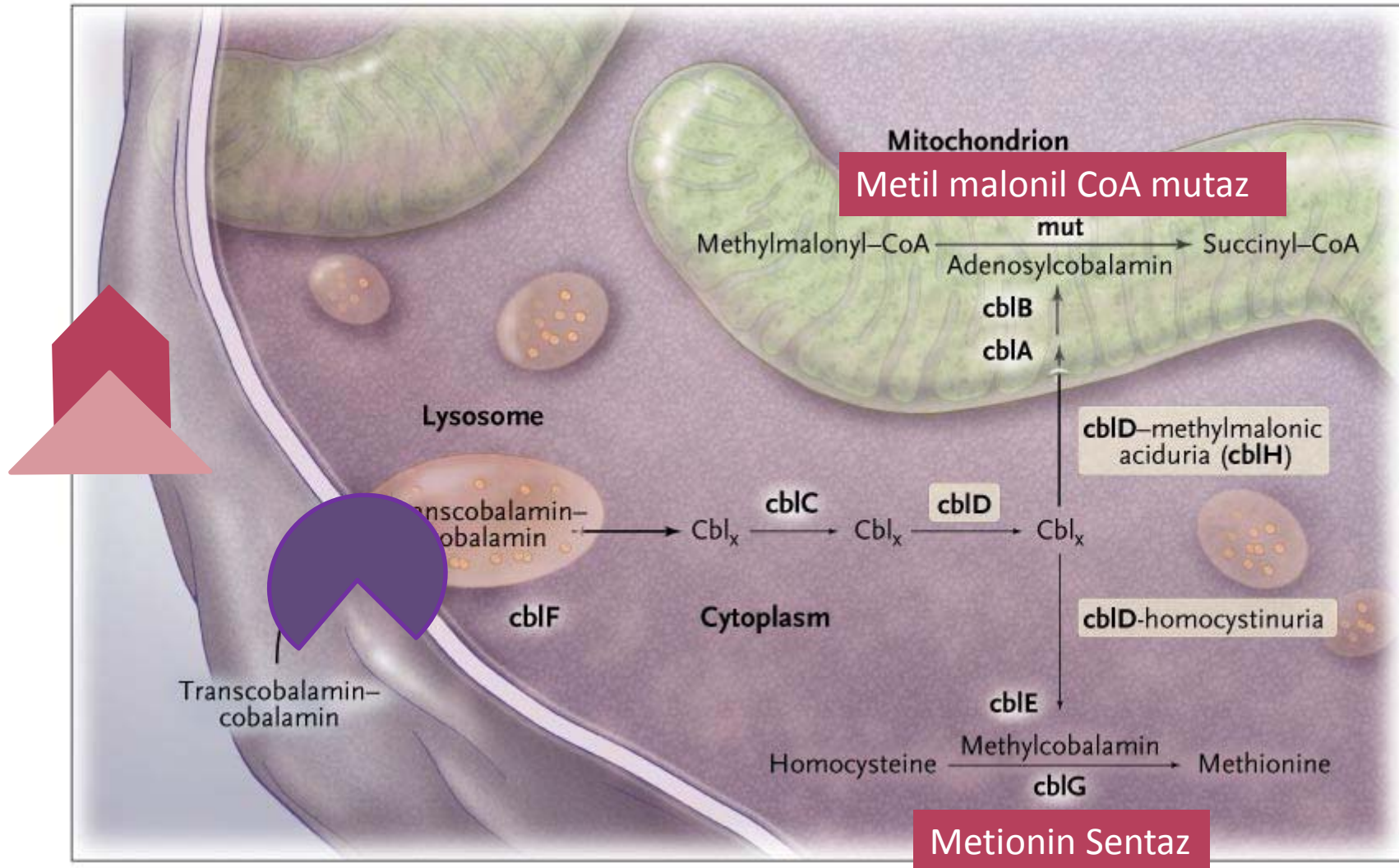
Vitamin B12 Doğuştan Hücree içi Metabolizma Bozuklukları

Dr. Elif İnce
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Hematoloji

Vitamin B12 Emilimi



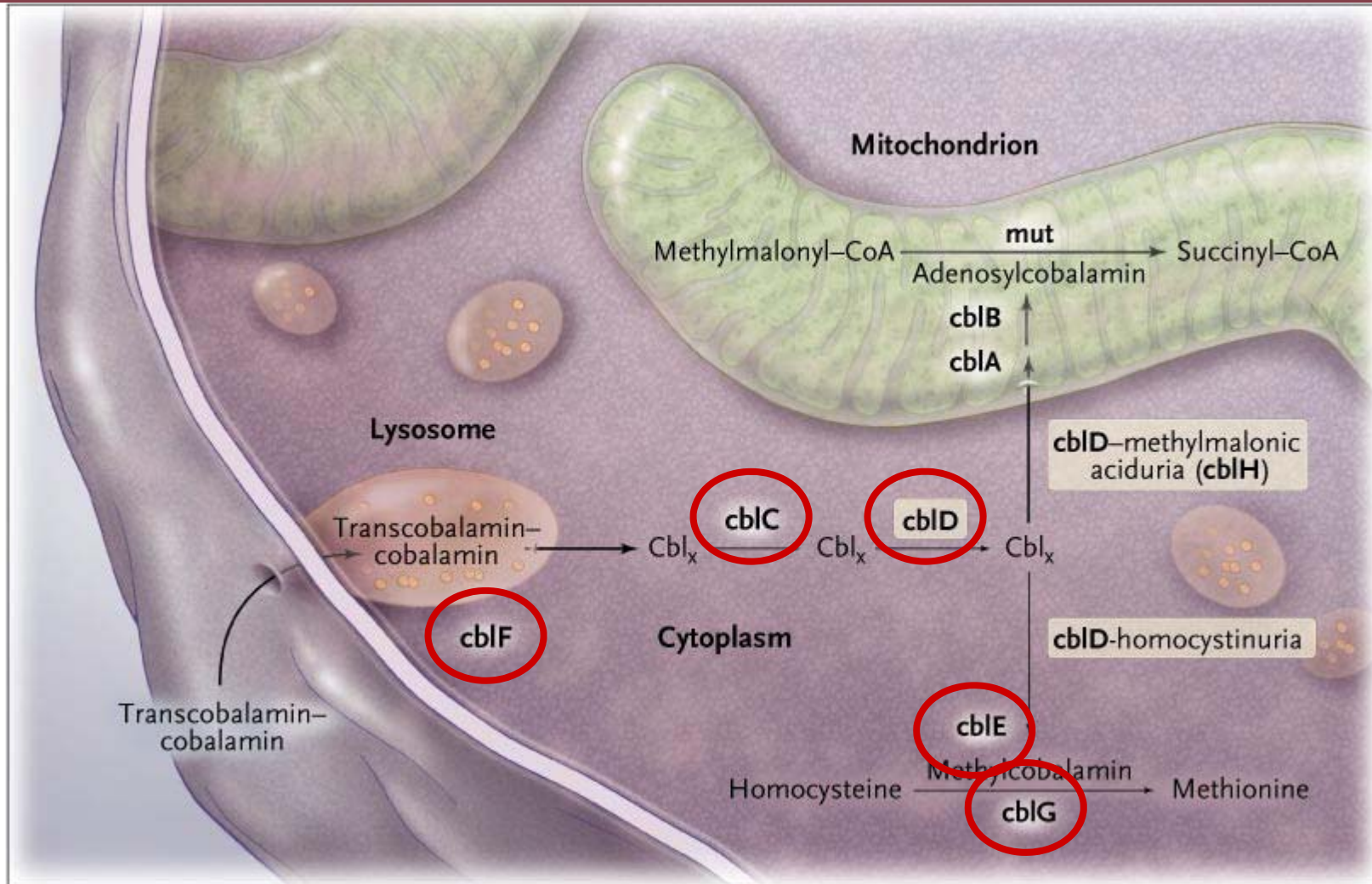
Vitamin B12 Hücre İçi Metabolizması



Vitamin B12 Hücre İçi Metabolizma Bozuklukları

- Hepsi otozomal resesif geçer
- Metilkobalamin ve/veya adenzil kobalamin eksikliği ile sonuçlanır
- Klinik bulguları birbirine benzer
 - Nörolojik Bulgular ve megaloblastik anemi
- Nörolojik bulgular genellikle anemiden daha ağırlıklı ve ilk bulgu olabilir

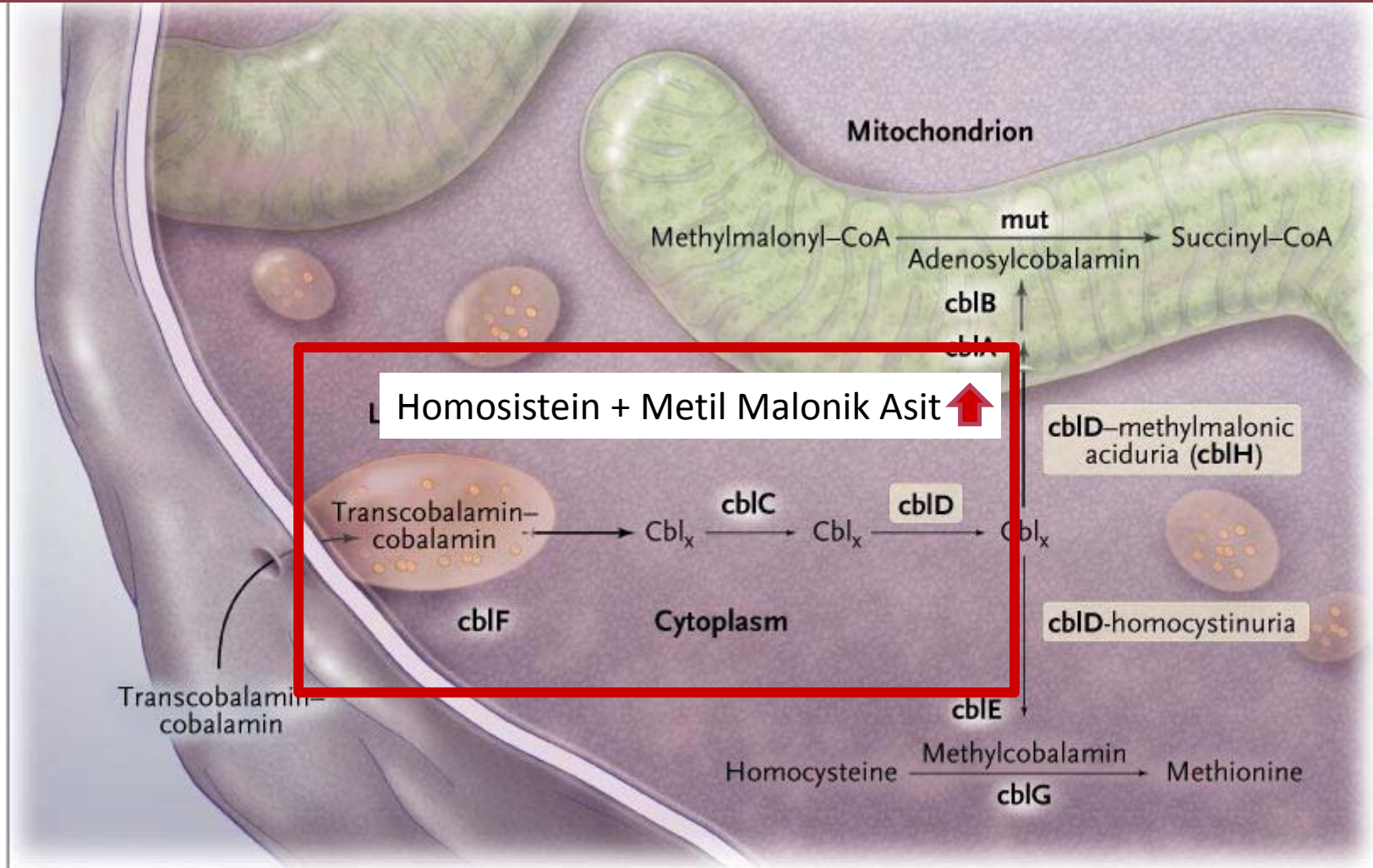
Vitamin B12 Hücre İçi Metabolizma Bozuklukları



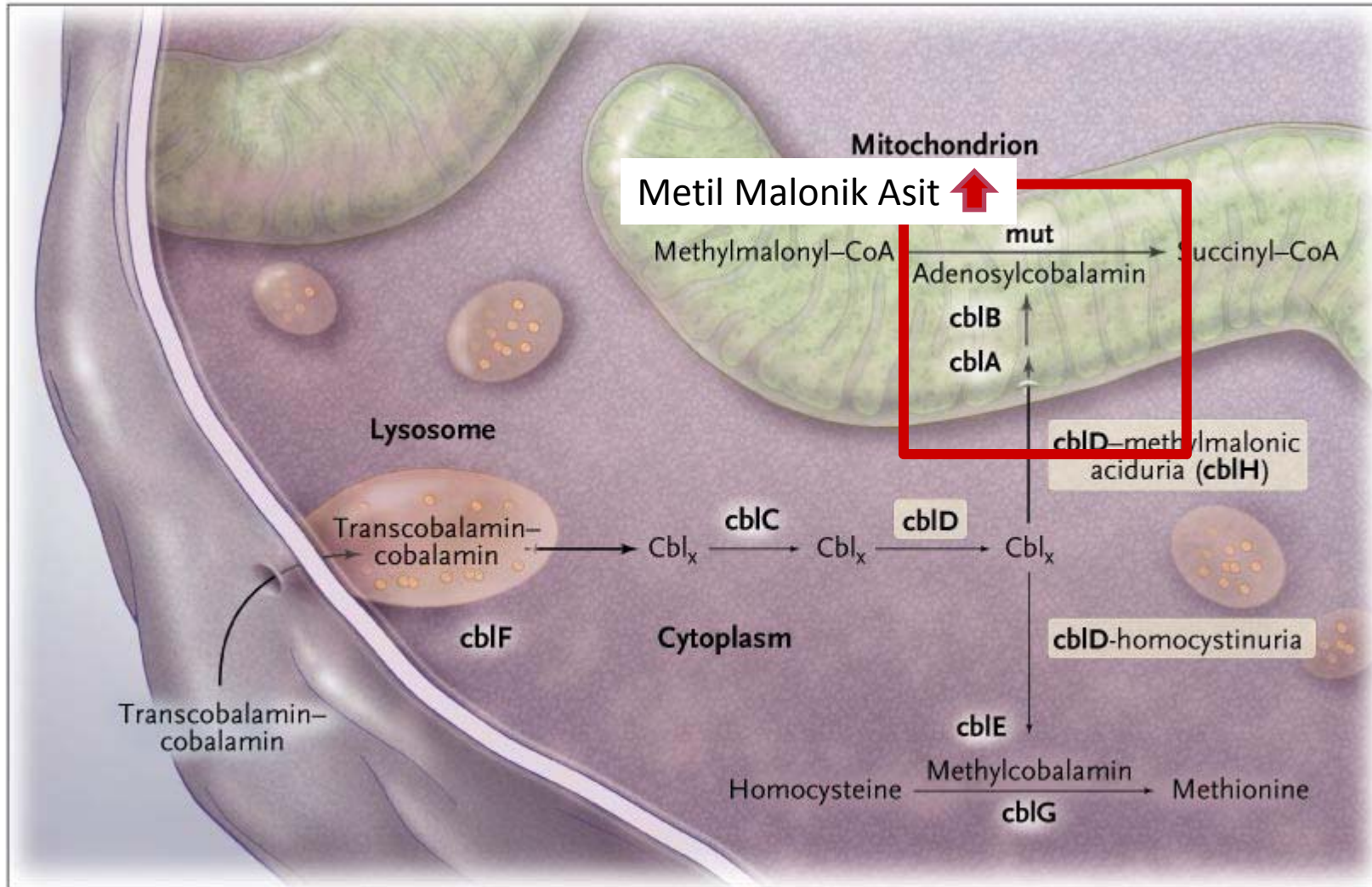
Vitamin B12 Hücre İçi Metabolizma Bozuklukları-Tanı

- Serum kobalamin düzeyi (Cbl F dışında normal)
- Homosistein ve metilmalonik asit düzeyleri

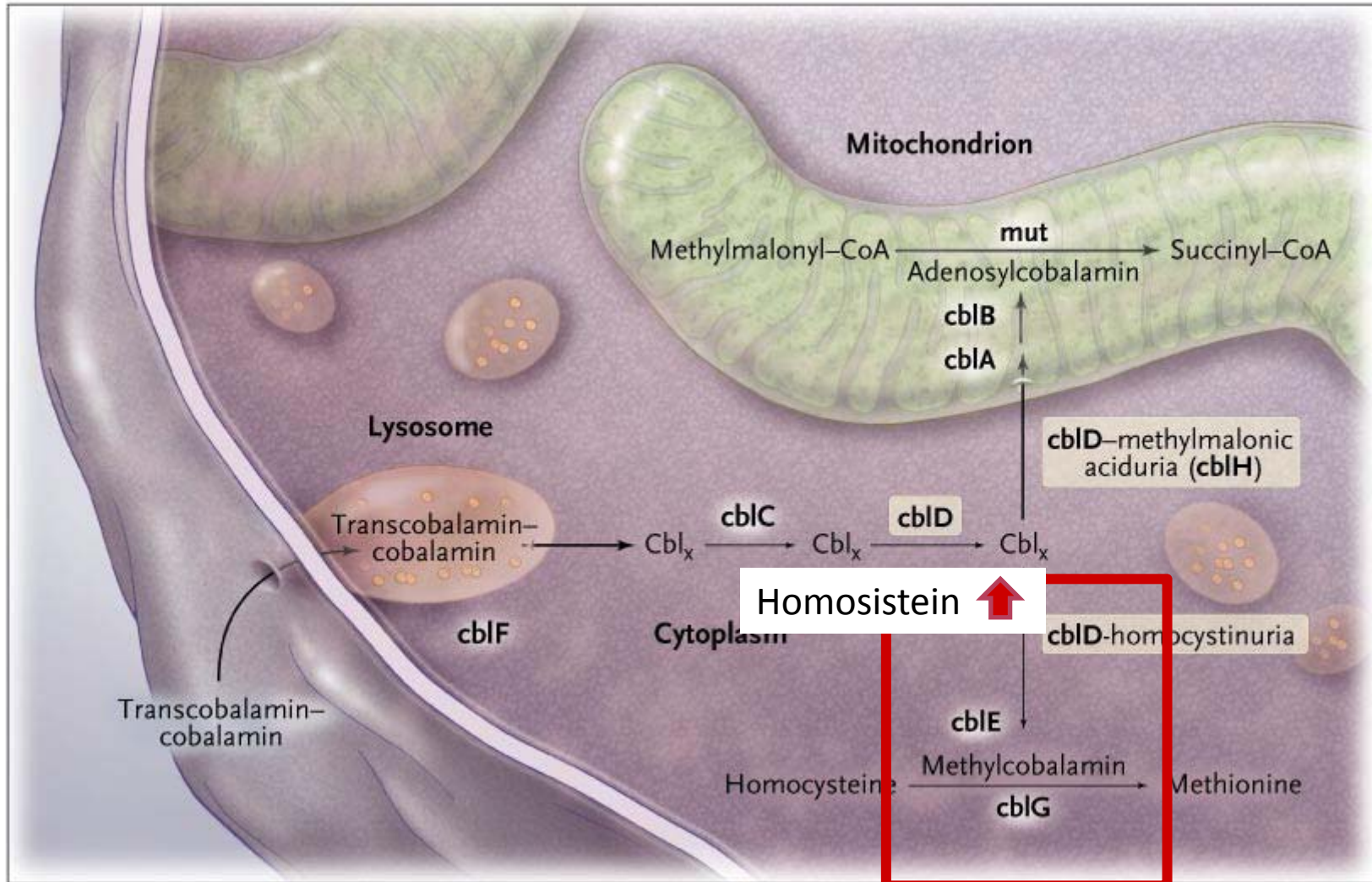
Vitamin B12 Hücre İçi Metabolizma Bozuklukları-Tanı



Vitamin B12 Hücre İçi Metabolizma Bozuklukları-Tanı



Vitamin B12 Hücre İçi Metabolizma Bozuklukları-Tanı

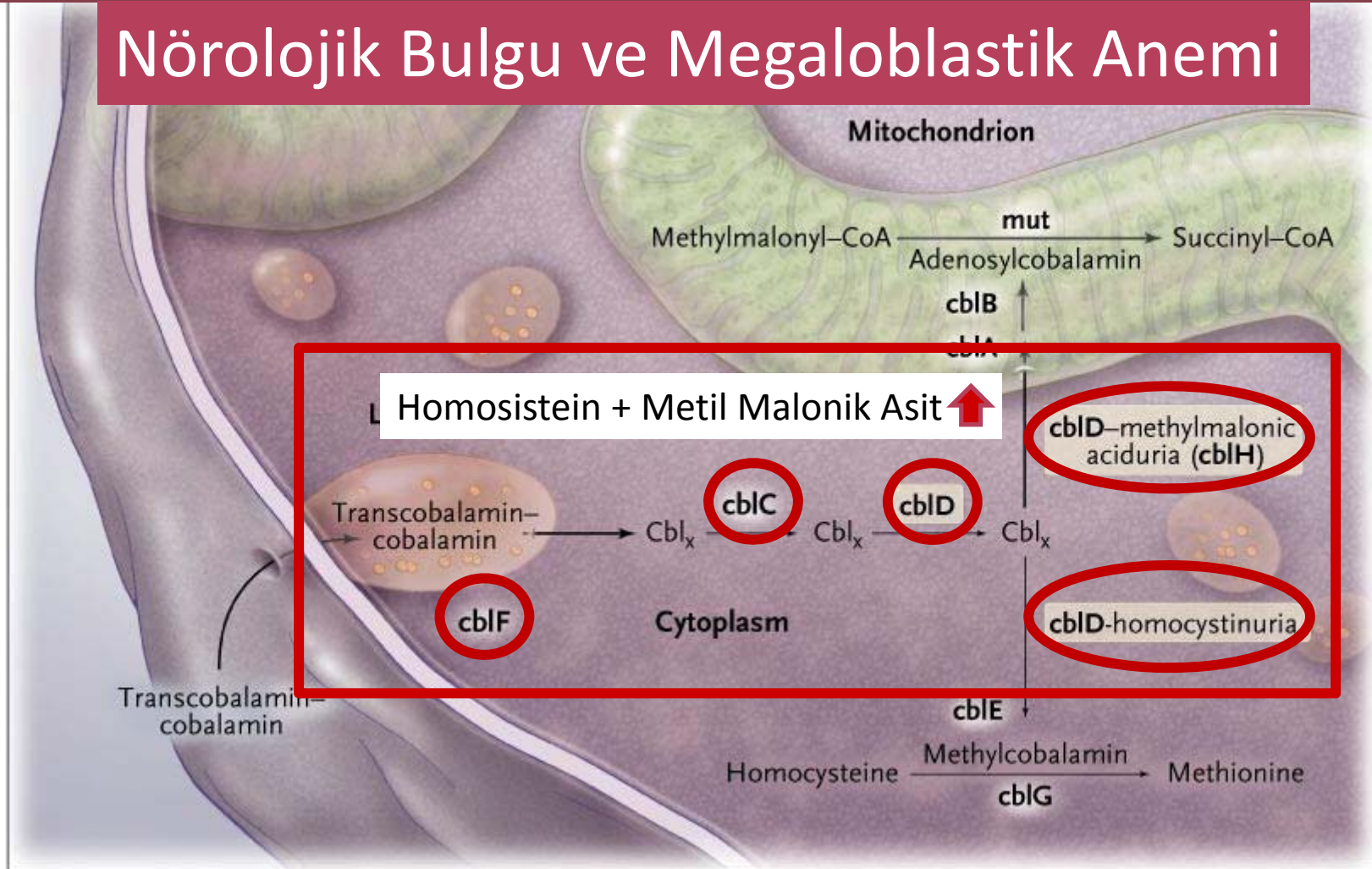


Vitamin B12 Hücre İçi Metabolizma Bozuklukları-Tanı

- Serum kobalamin düzeyi (Cbl F dışında normal)
- Homosistein ve metilmalonik asit düzeyleri
- Fibroblast kültürü ile metilkobalamin ve adenozil kobalamin sentezinin değerlendirilmesi ve komplementasyon analizi
- Genetik mutasyon incelemesi

Vitamin B12 Hücre İçi Metabolizma Bozuklukları-Ortak yolak

Nörolojik Bulgu ve Megaloblastik Anemi



Kobalamin F Eksikliği

- **Sorumlu gen:** *LMBRD1* geni
- **Görevi:** TC II-Cbl kompleksinin lizozom içinde parçalanmasını takiben Cbl'nin lizozomal membrandan transportu
- Sonuçta Ado-Cbl ve Me-Cbl dönüşemez
- Nörolojik bulgular ve megaloblastik anemi

TABLE 3 Summary of the Commonly Reported Clinical Features in all 14 Patients With Confirmed Cobalamin Deficiency

Clinical Feature	Patients (N = 14), n
Failure to thrive	8 ^a
Developmental delay	6
Low cobalamin level at presentation	6
Small for gestational age	5 ^a
Feeding difficulties	5 ^a
C3 elevation	5 ^a
Glossitis/stomatitis	5
Cardiac defects	5 ^a
Hypotonia	3
Seizures	2
Dental abnormalities	4 ^a
Dysmorphic features	1 ^a
Micrognathia/retrognathia	1 ^a
Cranial anomalies	1 ^a

^a Present in patient 1.



Kobalamin F Eksikliği

TANI

- Tam kan sayımı ve kemik iliği incelemesi
- **Serum kobalamin düzeyi düşük**
- Homosistinüri ve Metilmalonik asidüri
- Fibroblast kültürü
- Genetik tanı

TEDAVİ

- Parenteral OH Cbl

Kobalamin C Eksikliği

- En sık görülen doğuştan kobalamin metabolizma bozukluğudur
- **Sorumlu gen:** Kromozom1p de *MMACHC* geni
- **Görevi:** Cbl lizozomdan salınımı sonrasında kobalaminin merkezindeki kobaltın +3 den +2' ye oksidatif reduksiyonundan sorumlu
- Klinik tablo heterojen, yaşa göre farklılık gösterir

Kobalamin C Eksikliği

- **Erken başlangıçlı grupta:**
 - hipotoni, beslenme güçlüğü, letarji, nöbet, ilerleyici nörolojik bozukluk, mental retardasyon, Mikrosefali, hidrosefali görülebilir
 - **Pansitopeni, ağır megaloblastik anemi**
 - Multisistem tutulum; Renal, hepatik, kardiyak, intertisiyal pnömoni, HÜS
 - Retinopati; hiperpigmente halka ile çevrili perimakular hipopigmentasyon, nistagmus, görme kusurları

Kobalamin C Eksikliği

- **Geç başlangıçlı grupta;**
 - nörolojik bulgular belirgin; spastisite, myelopati, delirium, demans, psikoz, konfüzyon, oryantasyon bozuklukları ve yürüme bozuklukları
 - Makrositik anemi yalnız üçte birinde gözlenir

Kobalamin C Eksikliği Tanı

- Homosistüneri ve metilmalonik asidemi
- Plazma metiyonin düzeyleri normal veya düşüktür
- Pansitopeni, makrositoz, hipersegmente nötrofiller, kemik iliği aspirasyonunda megaloblastik değişiklikler
- Fibroblast kültürü metilkobalamin ve adenozil kobalamin sentezi bozuk
- Genetik tanı

Kobalamin C Eksikliği Tedavi

- **Vitamin B12 desteđi:** Önce 1 mg/gün, klinik düzelme ile haftada 2 kez parenteral OHCbl
- **Betain:** homosisteinin betain-homosistein metiltransferaz ile metonine dönüşümünü sağlamada substrat oluşturmak
 - Oral betain 250 mg/kg/gün
- **Folik asit:** Remetilasyonu artırmak

Kobalamin C Eksikliği

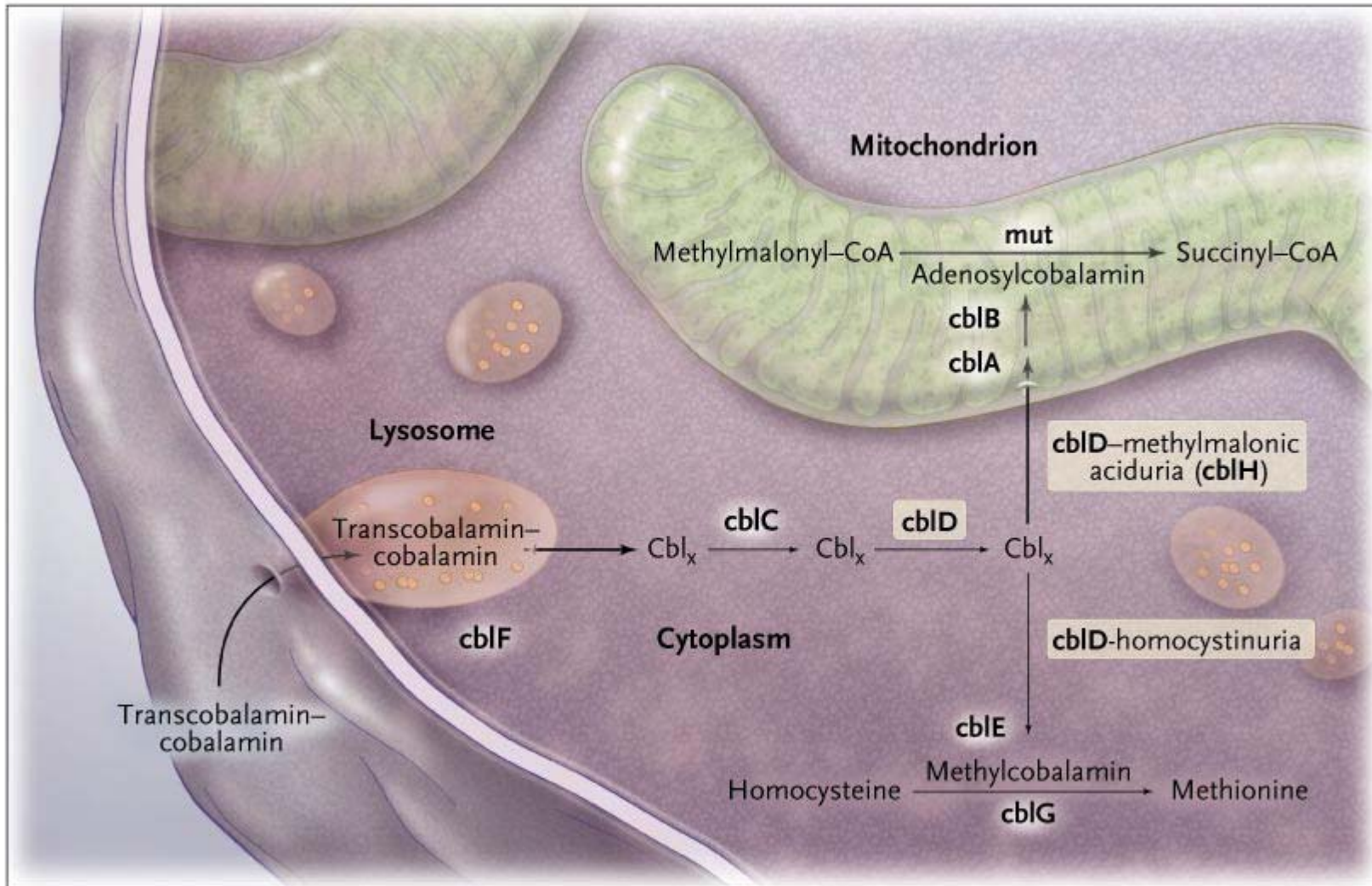
Prognoz

- Erken başlangıçlı olanların 1/3 ü ilk 1 ay içinde kaybediliyor
 - Hayatın ilk yılında tanı alan 44 hastadan 13 hasta kaybetmiş, 1 hasta nörolojik olarak normal, diğerlerinde orta veya ağır tutulum
- Geç başlangıçlı hasta grup daha iyi seyirli
 - Hafif veya orta derecede nörolojik tutulum mevcut
- Tedaviyle nörolojik ve retinal bulguların tam düzelmesi yok, o nedenle erken tanı ve tedavi

Kobalamin D Eksikliği

- **Gen:** Kromozom 2 üzerinde *MMADHC*
- Görevi: kobalamini stoplazmik ve mitokondrial hedeflere yönlendirdiği düşünülüyor
- 1970 yılında sadece 2 kardeşte tarif edilmiş
- Büyük kardeş 14 yaşında davranış problemleri ve hafif mental retardasyon nedeni ile tanı almış, ataksi ve nistagmus varmış, hematolojik bulgu yok
- Diğer kardeş asemptomatik
- Homosistinüri + MMA

Kobalamin D Eksikliği

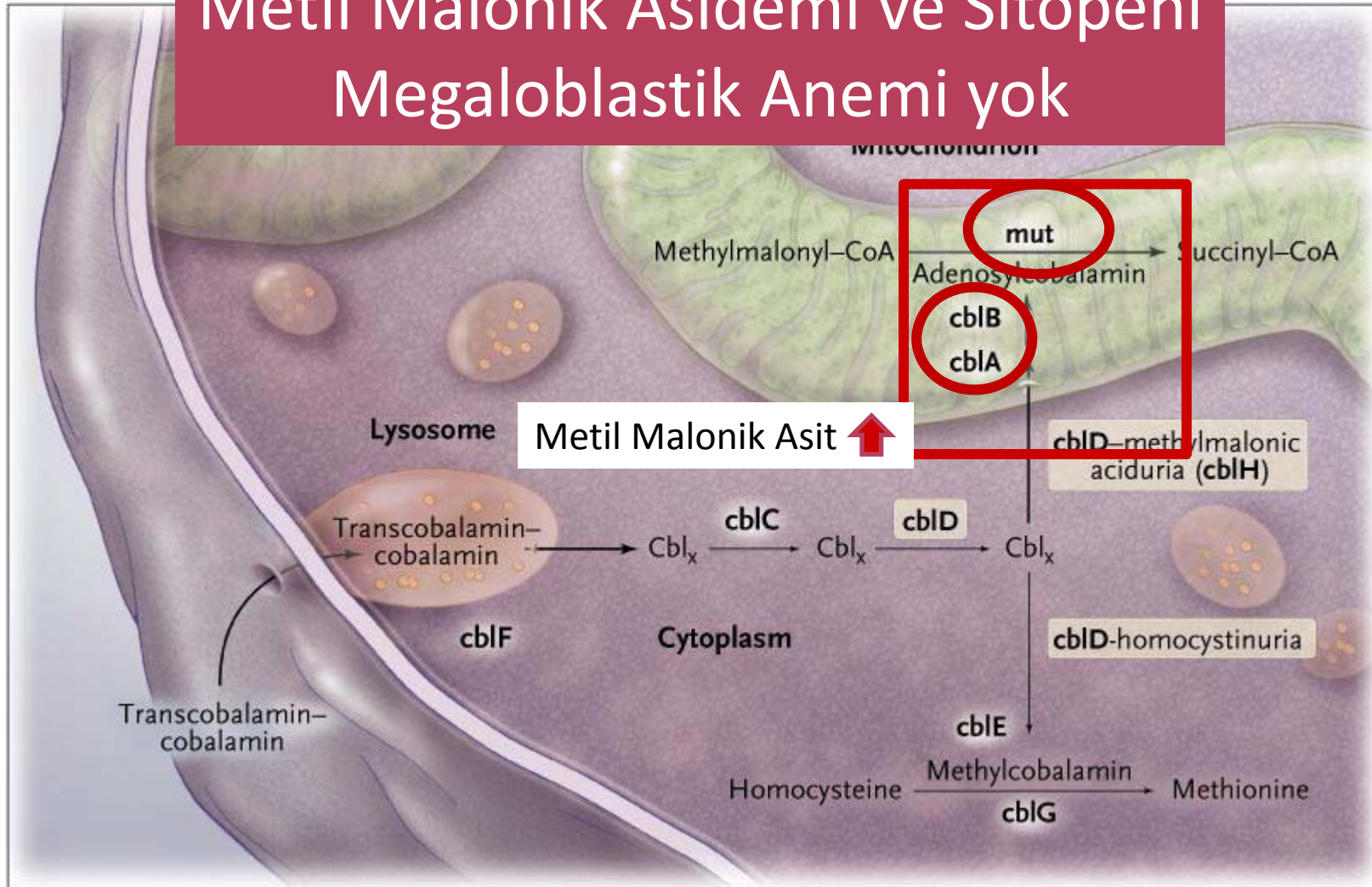


Kobalamin D Eksikliği Tedavi

- **Vitamin B12 desteđi:** Önce hergün 1 mg/gün, klinik düzelme ile haftada 2 kez parenteral OHCbl
- **Betain:** homosisteinin betain-homosistein metiltransferaz ile metonine dönüşümünü sağlamada substrat oluşturmak
- **Folik asit:** Remetilasyonu artırmak
- Oral betain 250 mg/kg/gün ve haftada iki kez sistemik OHCbl

Vitamin B12 Hücre İçi Metabolizma Bozuklukları-Mitokondri Yolağı

Metil Malonik Asidemi ve Sitopeni
Megaloblastik Anemi yok



Kobalamin A ve B Eksikliği

- **Gen:** *MMAA* ve *MMAB* genleri
- Cbl A; mitokondride Kobaltın +2 den + 1'e reduksiyonunda defekt var
- Cbl B' de ise Ado-Cbl sentezinde intramitokondriyal katalizden sorumlu olan adenzil transferaz enziminde defekt var
- Cbl cevap veren metilmalonik asidemi ile karakterizedir

Kobalamin A ve B Eksikliği

- Bulgular metilmalonik asit birikimine bağlıdır
- Çoğu yenidoğan döneminde veya hayatın ilk bir yılında asidotik kriz ile başvurur
- Kusma , dehidratasyon, takipne, letarji, gelişme geriliği, hipotoni, ensefalopati
- Kemik iliğinin etkilenmesine bağlı anemi, lökopeni , trombositopeni
- Hiperamonyemi, hiperglisinemi, ketonüri olabilir

Kobalamin A ve B Eksikliği

TANI:

- Tanı fibroblast kùltùrlerinde adenzil kobalamin sentezlenememesi, genetik

TEDAVİ:

- Protein kısıtlamasına ve OHCbl 1mg oral veya haftada 1 veya 2 im tedavisine cevap verir
- Bazı hastalarda Cbl tedavisine direnç görùlmeye başlamıştır
- AdoCbl eksikliklerinde Cbl ile prenatal tedavi raporlanmıştır
- Cbl A hastaların %90 Cbl tedavisi ile düzelir, Cbl B hastalarının ise yalnızca % 40 Cbl tedavisine yanıt verir ve uzun dönem prognozları kötüdür

Metil Malonil CoA Mutaz Eksikliği (mut)

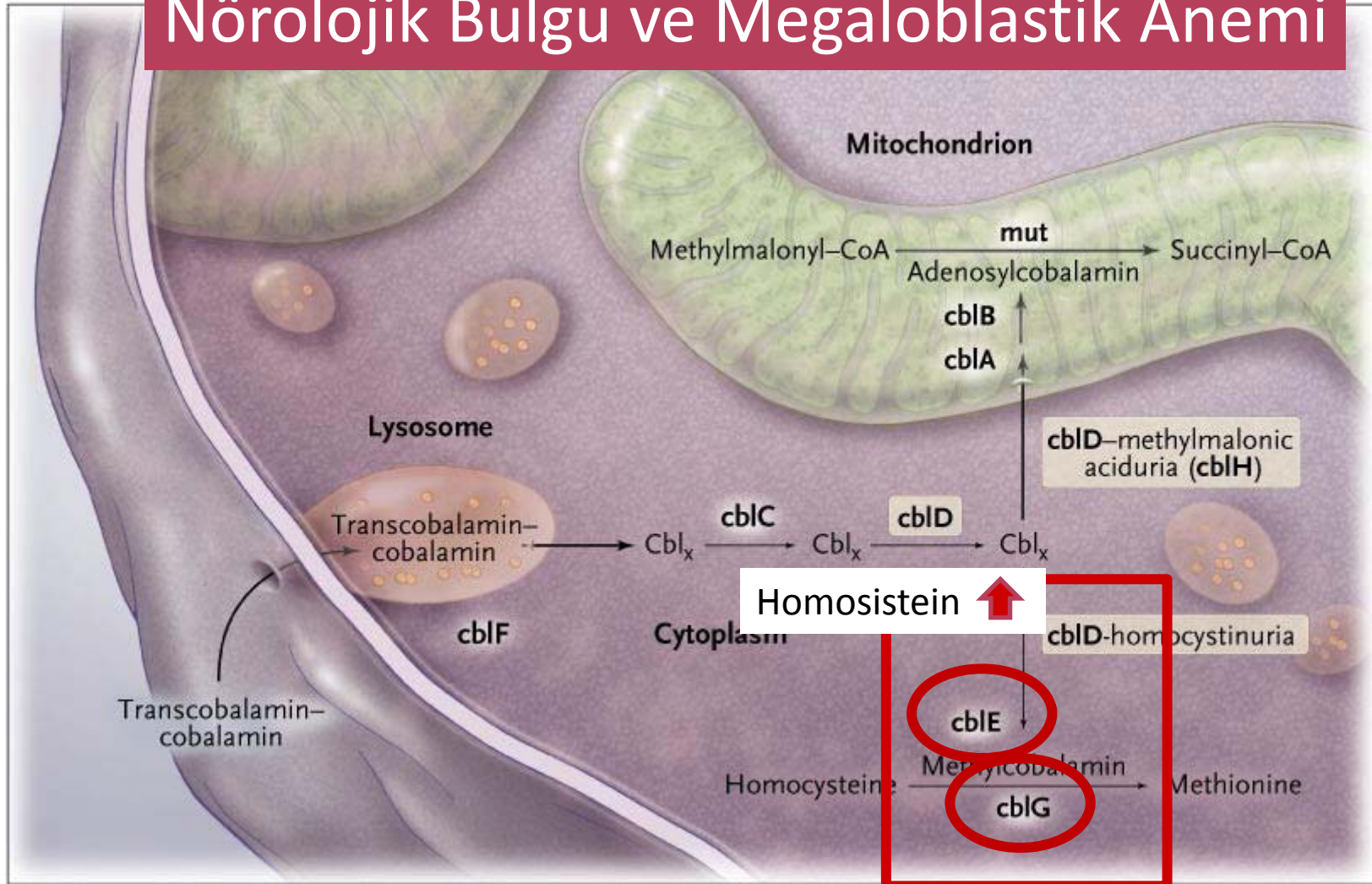
- **Gen:** *MUT* geni 6. kromozomda
- Vitamin B12 tedavisine cevap vermeyen metilmalonik asidüridir
- Bebek doğuştan normal ama ilk proteinle beslenme sonrasında semptomatik
- Letarji, büyüme geriliği, hipotoni, solunum sıkıntısı, tekrarlayan kusma ve dehidratasyon
- Metilmalonik asidin kemik iliğini baskılaması ile sitopeniler
- Hipoglisemi ve idrarda keton

Metil Malonil CoA Mutaz Eksikliği (mut)-Tedavi

- Protein kısıtlaması
- Valin, izolösin, metionin ve treonin den fakir mama
- Prognoz oldukça kötü
- Beyinde infarktlar ve renal disfonksiyon

Vitamin B12 Hücre İçi Metabolizma Bozuklukları-Stoplazma Yolağı

Nörolojik Bulgu ve Megaloblastik Anemi



Metionin Sentaz (CblG)

Metionin Sentaz Redüktaz (CblE) Eksikliği

- **Gen:** *MTR* ve *MTRR*
- Cbl E' de metiyonin sentetaz redüktaz enzimin aktivitesinde azalma, Cbl G' de metiyonin sentetazın kendisindedir
- En yaygın klinik bulgu megaloblastik anemi ve nörolojik bulgulardır
- Beslenme güçlüğü, kusma, gelişme geriliği, nistagmus, hipotoni veya hipertoni, körlük diğer klinik bulgulardır
- Serabral atrofi gözlenebilir
- Çoğu hastalar hayatın ilk yılında semptomatiktir
- 21 y bir hasta multiple skleroz ile tanı almıştır

Metionin Sentaz (CblG) Metionin Sentaz Redüktaz (CblE) Eksikliği

TANI

- Artmış homosistein, homosistinüri
- Hipometioninemi
- Metil malonik asidüri yok
- Fibroblast kültürü
- Genetik inceleme

Metionin Sentaz (CbIG)

Metionin Sentaz Redüktaz (CbIE) Eksikliği

TEDAVİ

- Her iki bozuklukta OHCbl ile tedavi edilebilir
- Metabolik anormallikler hemen daima düzelmesine rağmen nörolojik bulguları düzeltmek güç
- Betain tedavide kullanılabilir
- Tedaviye rağmen çoğu Cbl G hastasında yanıt iyi değildir

Doğuştan olan Kobalamin Metabolizması Bozuklukları-Genetik Özellikler

Table I. Inborn errors of intracellular cobalamin metabolism.

Disorder	Gene involved*	Chromosomal location size/exons	Protein involved	Disease phenotype	Biochemical abnormality
cblA	<i>MMAA</i>	4q31.21 39 kb/6ex	46.5 kDa 418 aa	AdoCbl deficiency in cells/AdoCbl formation in cell free extracts	Methylmalonic aciduria
cblB	<i>MMAB</i>	12q24.11 19.8 kb/9ex	27.4 kDa 250 aa	No AdoCbl formation in cells or in cell extracts	Methylmalonic aciduria
cblC	<i>MMACHC</i>	1p34.1 10.8 kb/5ex	31.7 kDa 282 aa	Lack of AdoCbl and MeCbl synthesis	Homocysteinuria Methylmalonic aciduria
cblD	<i>MMADHC</i>	2q23.2 18 kb/7ex	32.8 kDa 296 aa	Lack of AdoCbl and MeCbl synthesis 1No MeCbl, normal AdoCbl	Homocysteinuria Methylmalonic aciduria
cblE	<i>MTRR</i>	5q15.2 32 kb/14ex	77.7 kDa 698 aa	Methionine synthase reductase deficiency	Low MeCbl Low MS activity Elevated HCY
cblF	<i>LMBRD1</i>	6q13 121 kb/31ex	61.4 kDa 540 aa	Defective lysosomal exit	Lack of MeCbl and AdoCbl
cblG	<i>MTR</i>	1q42.3 1400.3 kb/31ex	140 kDa 1265 aa	Decreased methionine synthase	Homocysteinuria Lack of MeCbl
MUT ^o	<i>MUT</i>	6p12.3	83 kDa	^o Lack MUT protein	Methylmalonic aciduria
MUT [~]		30 kb/13ex	750 aa	[~] Partial MUT activity	

Doğuştan olan Kobalamin Metabolizması Bozuklukları-Klinik Özellikler

	Komplementasyon Grup								
	CbIA	CbIB	CbIC	CbID	CbID 1	CbID 2	CbIE	CbIF	CbIG
Megaloblastik Anemi	-	-	+	+	+	-	+	+	+
Metilmalonik asidüri	+	+	+	+	-	+	-	+	-
Homosistinüri	-	-	+	+	+	-	+	+	+

Yani Megaloblastik Anemi varsa...

- Vitamin B12 veya folik asit düzeyi düşükse → Tanı
- Vitamin B12 eksikliğini düşündüren klinik bulgunuz var (hematolojik ve/veya nörolojik) fakat vitamin B12/folik asit düzeyleri normale
 - Mutlaka homosistein ve MMA bakın
 - Yüksek bulunması durumunda ayırıcı tanınızda doğuştan olan kobalamin veya folik asit metabolizma bozuklukları bulunsun

Doğuştan olan Folat Metabolizması Bozuklukları

- **Herediter Folat Malabsorbsiyonu**
- Folatın hücre içine alım defektleri
- **MTHFR eksikliği**
- **Glutamat Formiminotransferaz Eksikliği**
- Amino-4-İmidazolkarboksamid Ribonukleotid Transformilaz Eksikliği

Herediter Folat Malabsorbsiyonu

- Gen: *SLC46A1* geni
- Nadir (20 kadar hasta)
- Barsak mukozasından ve koroid peksusdan folik asit geçişi olmaz
- Megaloblastik anemi, ishal, oral ülserler, büyüme geriliği, progresif nörolojik deteriasyon
- Megaloblastik anemi hemen ilk aylarda (2-6 ay) ortaya çıkar ve folik asit düzeyi düşüktür
- Oral folik asit anemiye düzeltir fakat BOS'a geçiş yok
- Folinik asit veya IT folat

Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Eksikliği

- En sık görülen folat metabolizma bozukluğu
- İnfant döneminde: gelişme geriliği, yürüme bozuklukları, konvüzyon ve makrosefali
- Ağır nörolojik bulgu ve ölüm
- Erişkin dönemde: Yürüme bozuklukları, uyku apnesi, psikiatrik bozukluklar
- **Megaloblastik anemi yapmaz**
- Ölüm nedeni arteriyel ve serebral venöz tromboz
- Homosistinüri mutlaka var
- Tanı: MTHFR 677C→T, 1298A→C
- Tedavi: Folik asit, betain, vitamin B12 ve vitamin B6, karnitin

Glutamat Formaminotransferaz Eksikliği

- 21. kromozomda *FTCD* gen mutasyonu
- Nadir (20 kadar hasta tanımlanmış)
- 3 ay-42 yaş arasında klinik bulgu
- Ağır ve hafif formları var
- Ağır formu:
 - Mental retardasyon, büyüme geriliği, anormal EEG, kortikal atrofi ve ventriküllerde genişleme
 - Çoğu hastada makrositoz ve hipersegmente nötrofiller tanımlanmış
- Hafif form: Mental retardasyon yok

Glutamat Formaminotransferaz Eksikliği

Tanı:

- Sadece karaciđer ve böbrekte eksprese ediliyor
- Fibroblast kültürü ile tanı konamıyor
- Genetik Tanı

Tedavi:

- Metionin

Diğer Megaloblastik Anemi Nedenleri

3-fosfogliserat dehidrogenaz eksikliği

- Gen: *PHGDH* gen (OR)
- Serin biyosentez bozukluğu
- Plazma ve BOS'da serin azalmış
- Doğuştan itibaren mikrosefali, psikomotor gerilik, kontrol edilemeyen konvüzyon
- Katarakt, hipogonadizm, başparmakların addüksiyonu
- Bazı hastalarda megaloblastik anemi
- Tedavi: Yüksek dozda serin ve glisin

Diğer Megaloblastik Anemi Nedenleri

Tiamine Cevap Veren Megaloblastik Anemi

- Gen: Kromozom 1 üzerinde SLC19A2 (OR)
- Tiamin transporter proteini kodlar
- Tiamin nukleik asit ve “hem” sentezi için gerekli
- Megaloblastik anemi + ring sideroblast
DM
Sensorinöral işitme kaybı
- Optik atrofi, kardiomyopati olabilir
- Kemik iliği megaloblastik değişiklikler gösterir ve ring sideroblast
- Tedavi: Tiamin 100 mg/gün

} Triad

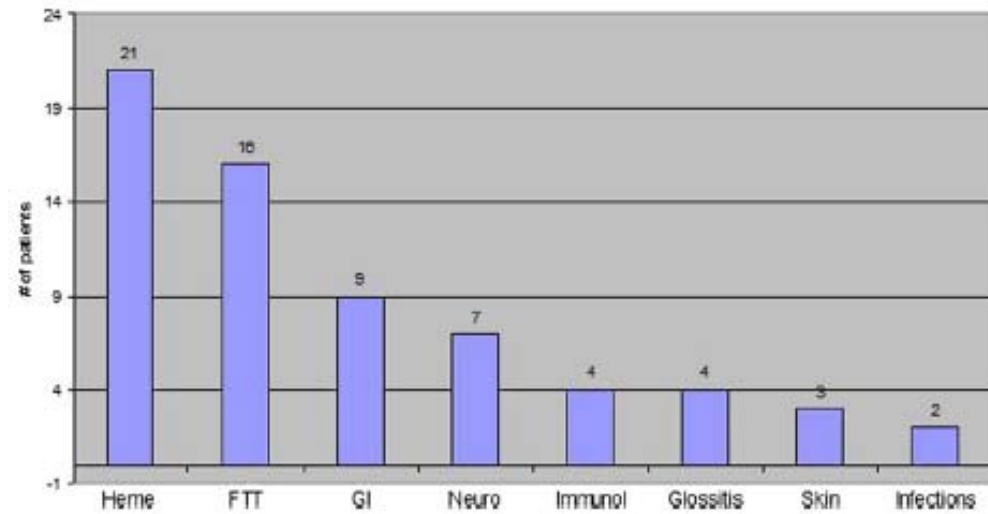
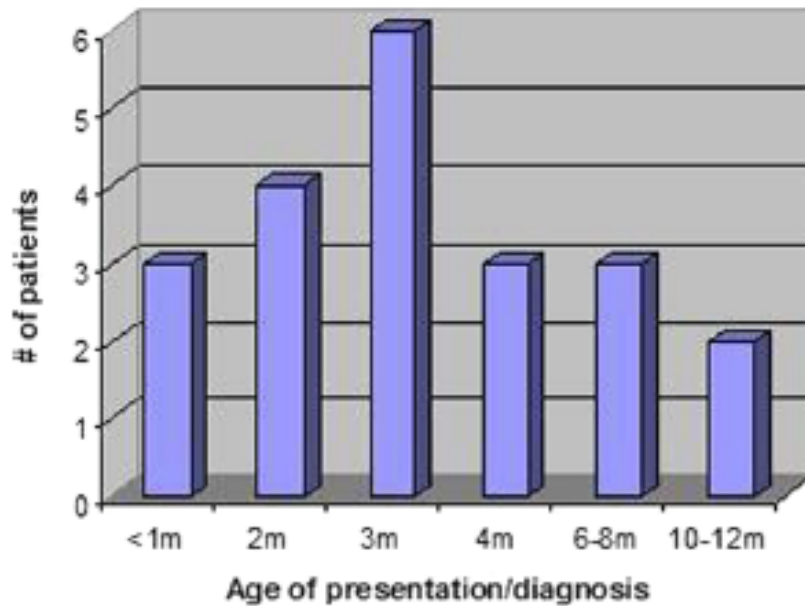
Transportla İlişkili Bozukluklar Transkobalamin Eksikliği

- **Gen:** 22. kromozomda TCN2 geni
- Otozomal resesif
- Bulgular diğer kobalamin absorpsiyon bozukluklarından daha erken ortaya çıkar
- Solukluk, gelişme geriliği, ishal, güçsüzlük
- Megaloblastik anemi, pansitopeni, granülosit fonksiyon bozukluğu, immün yetmezlik
- Nörolojik bulgu başlangıçta yoktur ancak tedavi olmayan veya yetersiz tedavi alan olgularda gelişir (6-30 ay)
- Progresif ilerler

Transkobalamin Eksikliği

a

Age at presentation



Tanıda klinik Bulgular

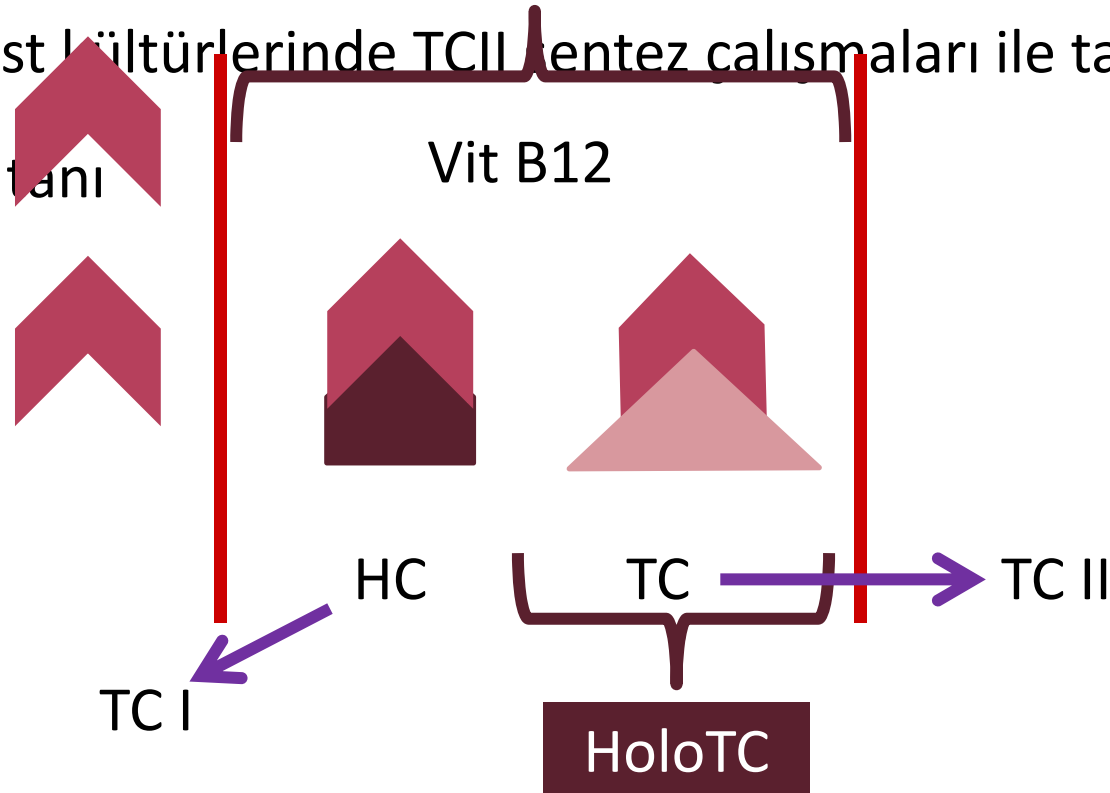
Transkobalamin Eksikliği Tanı

- Serum Vitamin B12 düzeyi normal, TC II ye bağlı kobalamin (HoloTC) düşüktür

- MMA ve homocystein Total Vitamin B12 Düzeyi

- Fibroblast kültürlerinde TCII sentez çalışmaları ile tanı alabilir

- Genetik tanı



Transkobalamin Eksikliği Tedavi

- Serum Cbl 1000-10.000 pg/ml arasında olmalıdır
- 500-1000 ug haftada 2 kez OHCbl veya siyanokobalamin
- Tedaviye Folat eklenmeli 15 mg/gün