

Received: 15.10.2019
Accepted: 18.05.2020
Published: 04.11.2020

Biologiczna rola kobalaminy: przyczyny i skutki hipokobalaminemii na poziomie molekularnym, komórkowym, tkankowym i organizmu*

Biological function of cobalamin: causes and effects of hypocobalaminemia at the molecular, cellular, tissue and organism level

Zuzanna Rzepka, Mateusz Maszczyk, Dorota Wrześniok

Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

*Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego nr KNW-1-037/K/9/0 finansowanego ze środków Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie:

Kobalamina (witamina B₁₂) jest złożonym związkiem kompleksowym zaliczanym do witamin rozpuszczalnych w wodzie. Wchłanianie kobalaminy z przewodu pokarmowego i jej transport do komórek organizmu jest unikalnym procesem, w który są zaangażowane liczne białka. Ich dysfunkcja zaburza homeostazę komórkową, co może wpływać na czynność wielu tkanek i narządów. Witamina B₁₂ jako kofaktor syntazy metioniny warunkuje prawidłowy przebieg procesu metylacji oraz syntezy kwasów nukleinowych. Kobalamina jest również niezbędna do aktywności mutazy metylomalonylo-CoA, enzymu uczestniczącego w syntezie sukcynylo-CoA, będącego intermediatem cyklu Krebsa.

Niedobór witaminy B₁₂ jest istotnym i aktualnym problemem zdrowotnym. Do głównych przyczyn hipokobalaminemii zalicza się niedostateczną ilość produktów spożywczych pochodzenia zwierzęcego w diecie, zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym związane z podeszłym wiekiem lub niektórymi schorzeniami, a także uwarunkowane genetycznie defekty mechanizmów zaangażowanych w: absorpcję, transport i metabolizm kobalaminy. Hipokobalaminemia może być również powikłaniem długotrwałej farmakoterapii lekami, takimi jak: metformina, inhibitory pompy protonowej komórek okładzinowych żołądka (np. omeprazol) oraz antagoniści receptorów histaminowych H₂ (np. ranitydyna).

Poza zaburzeniami hematologicznymi, w tym głównie niedokrwistością megaloblastyczną, istotnym objawem klinicznym niedoboru witaminy B₁₂ są zaburzenia neurologiczne wynikające ze zmian degeneracyjnych w układzie nerwowym. Odpowiednio wczesne rozpoznanie przyczyny i wdrożenie leczenia polegającego na podawaniu witaminy B₁₂ zwiększa szansę na całkowite wyleczenie. W związku z tym, ważnym pod względem diagnostycznym objawem hipokobalaminemii są skórne manifestacje, zwykle zmiany hiperpigmentacyjne, ale również przedwczesne siwienie włosów.

W artykule omówiono aktualną wiedzę na temat biologicznej roli kobalaminy, a także przyczyn oraz skutków jej niedoboru na poziomie molekularnym, komórkowym, tkankowym i organizmu.

Słowa kluczowe:

kobalamina, witamina B₁₂, hipokobalaminemia

Summary:

Cobalamin (vitamin B₁₂) is a complex compound, which is classified as a water-soluble vitamin. Absorption of cobalamin in the gut and its transport to cells is a unique process, in which many proteins are involved. The loss of function of these proteins causes serious cell homeostasis disturbance, which may result in the dysfunction of many tissues and organs. Vitamin B₁₂, a cofactor of methionine synthase, provides methylation process and nucleic acid synthesis. Cobalamin is also necessary for methylmalonyl-CoA mutase activity. The enzyme synthesizes succinyl-CoA, an intermediate in tricarboxylic acid cycle.

Vitamin B₁₂ deficiency is an important and current health problem. It may be caused by insufficient dietary intake, age, or disease-related malabsorption and genetic defects of mechanisms involved in the absorption, transport and metabolism of cobalamin. Hypocobalaminemia can also result from long-term pharmacotherapy with medicines: metformin, proton pump inhibitors (e.g. omeprazole) and H₂-receptor antagonists (e.g. ranitidine).

Significant clinical symptoms of cobalamin deficiency include hematological abnormalities, mainly megaloblastic anemia, as well as neurological disorders resulting from degeneration within the nervous system. Early diagnosis and starting treatment with vitamin B₁₂ increase chances for a complete cure. Therefore, the diagnostically important symptom of hypocobalaminemia may be skin manifestations, mainly hyperpigmentations, but also premature graying of hair.

The aim of this review article was to summarize the current state of knowledge on the biological function of cobalamin, as well as the causes and consequences of its deficiency at the molecular, cellular, tissue and organism level.

Keywords:

cobalamin, vitamin B₁₂, hypocobalaminemia

GICID

01.3001.0014.4741

DOI:

10.5604/01.3001.0014.4741

Word count:

4 452

Tables:

2

Figures:

3

References:

66

Adres autorki:

dr hab. n. farm. Dorota Wrześniok, prof. SUM, Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec; tel. 323641050; e-mail: dwrzesniok@sum.edu.pl

Wykaz skrótów:

ABCD4 – białko z kasetą wiążącą ATP podrodziny D4 (ATP-binding cassette sub-family D member 4); **AdoCbl** – adenozylokobalamina (adenosylcobalamin); **Cbl** – kobalamina (cobalamin); **cblA-X** – deficyt kobalaminy klasy A-X; **HCFC1** – gen czynnika komórek gospodarza C1 (host cell factor C1); **holoTC** – holotranskobalamina (holotranscobalamin); **IF** – czynnik wewnętrzny (intrinsic factor); **LMBD1** – lizosomalny transporter kobalaminy kodowany przez gen *LMBRD1* (lipocalin-1-interacting membrane receptor domain-containing 1); **MDR1** – białko oporności wielolekowej (multi-drug resistance protein 1); **MeCbl** – metylokobalamina (methylcobalamin); **MMAA** – białko kwasicy metylomalonowej typu A (methylmalonic aciduria type A protein); **MMAB** – gen kwasicy metylomalonowej typu B (methylmalonic aciduria type B); **MMACHC** – białko kwasicy metylomalonowej z homocystynurią typu C (methylmalonic aciduria with homocystinuria type C protein); **MMADHC** – białko kwasicy metylomalonowej z homocystynurią typu D (methylmalonic aciduria with homocystinuria type D protein); **MM-CoA** – metylomalonylo-koenzym A (methylmalonyl-coenzyme A); **MS** – syntaza metioniny (methionine synthase); **MTR** – gen syntazy metioniny (5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase); **MTRR** – gen reduktazy syntazy metioniny (5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase); **MUT** – gen mutazy metylomalonylo-CoA; **SAM** – S-adenozylometionina; **TCN2** – gen kodujący transkobalaminę II (transcobalamin 2); **THF** – tetrahydrofolian.

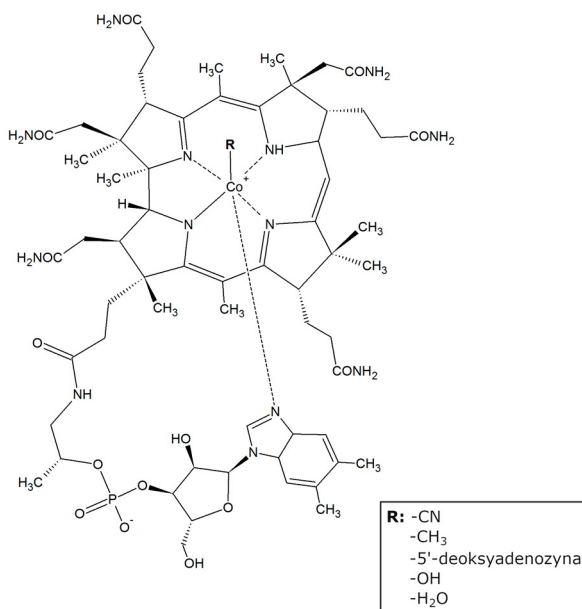
WPROWADZENIE

Kobalamina (cobalamin, Cbl), zwana również witaminą B₁₂, jest złożonym związkiem kompleksowym z atomem kobaltu w centrum koordynacji. Szkielet cząsteczki to makrocykliczny układ korynowy, zbudowany z czterech pierścieni pirolu (ryc. 1). Kobalt w cząsteczce kobalaminy jest połączony z atomami azotu pierścieni pirolowych, atomem azotu rybozydu 5,6-dimetylobenzimidazolowego oraz ligandem, którym – w zależności od formy witaminy B₁₂ – może być grupa: cyjanowa, metylowa, 5'-deoksyadenozylowa, hydroksylowa lub cząsteczka wody [28, 51, 63]. Aktywnymi metabolicznie formami witaminy B₁₂ są metylokobalamina (MeCbl) i 5'-deoksyadenozylkobalamina, zwana też adenozylokobalamina (AdoCbl). Hydroksykobalamina i akwakobalamina są formami pośrednimi, które w komórkach ulegają transformacji do MeCbl i AdoCbl. Syntetyczna pochodna, cyjanokobalamina, ze względu na swoją stabilność chemiczną i zdolność przemiany *in vivo* do form aktywnych, jest najczęściej występującą w preparatach farmaceutycznych formą witaminy B₁₂ [29, 64].

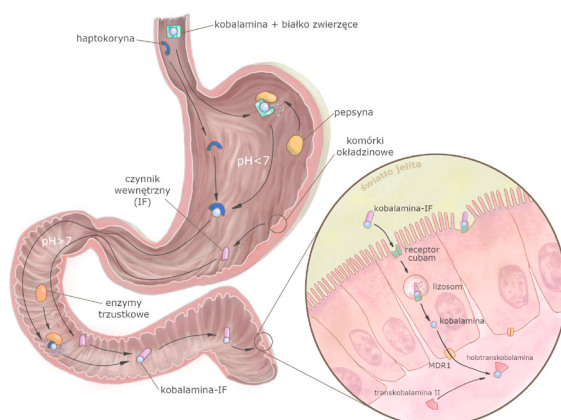
Niedobór kobalaminy jest ważnym problemem zdrowotnym w starzejących się społeczeństwach. Szacuje się, że wśród osób powyżej 60. roku życia około 30% wykazuje stężenie witaminy B₁₂ we krwi poniżej lub na poziomie dolnej granicy wartości referencyjnych, tj. 150 pmol/l (200 pg/ml) [4, 29, 38]. Przyczyną zmniejszonego wchłaniania kobalaminy z przewodu pokarmowego u osób starszych są najczęściej zmiany atroficzne błony śluzowej żołądka związane z wiekiem. Poza tym, do czynników ryzyka hipokobalaminemii zalicza się przewlekłe stosowanie leków zaburzających wchłanianie witaminy B₁₂, takich jak: metformina, inhibitory pompy protonowej komórek okładzinowych żołądka i antagoniści receptorów histaminowych H₂ [7, 64].

KOBALAMINA W PRZEWODZIE POKARMOWYM

Kobalamina jest syntetyzowana wyłącznie przez mikroorganizmy, w tym bakterie obecne w przewodzie pokarmowym zwierząt. Rośliny nie są zdolne do biosyntezy tego związku [11]. Witamina B₁₂ występuje w pokarmach pochodzenia zwierzęcego w postaci kompleksów z białkami, które ulegają degradacji pod wpływem pepsyny oraz kwaśnego środowiska żołądka. Wolna kobalamina jest wiązana w żołądku z haptokoryną (transkobalamina I) – białkiem wydzielanym przez ślinianki (ryc. 2). W dwunastnicy zasadowe środowisko oraz enzymy trzustkowe powodują degradację haptokoryny i uwolnienie witaminy B₁₂ z kompleksu. Kobalamina wiąże się następnie z glikoproteiną wytwarzaną przez komórki okładzinowe żołądka, tzw. czynnikiem wewnętrznym (intrinsic factor, IF), zwanym również czynnikiem Castle'a. Wchłanianie kobalaminy odbywa się w jelicie krętym, gdzie kompleks Cbl-IF łączy się ze znajdującym się na powierzchni enterocytów receptorem Cubam (złożonym z dwóch białek: kubiliny i amnionless), który następnie ulega endocytozie [28, 45, 47, 55, 61]. W enterocycie dochodzi do reakcji lizosomalnych, w wyniku których część białkowa kompleksu zostaje zhydrolizowana,



Ryc. 1. Struktura chemiczna witaminy B₁₂; R = grupa cyjanowa/metylowa/5'-deoksyadenozylowa/ hydroksylowa/cząsteczka wody [wg 29, 51]



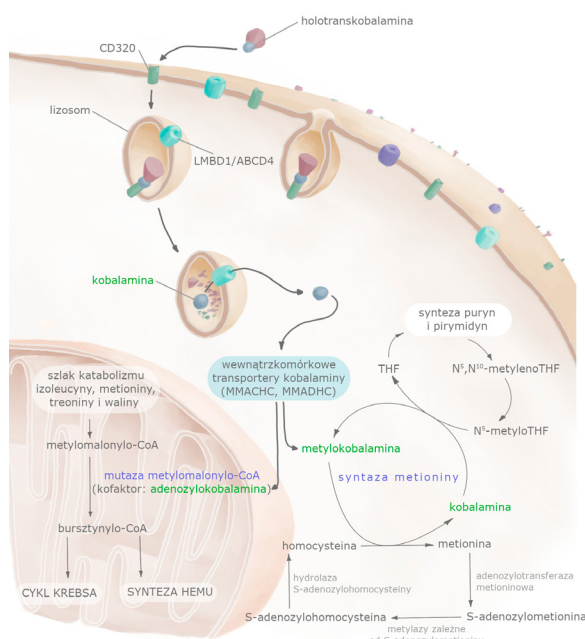
Ryc. 2. Wchłanianie witaminy B₁₂ z przewodu pokarmowego; IF – czynnik wewnętrzny; MDR1 – białko 1 oporności wielolekowej [wg 28, 37]

a kobalamina poprzez transporter błonowy – białko oporności wielolekowej 1 (multi-drug resistance protein 1, MDR1) zostaje uwolniona do przestrzeni międzykomórkowej, skąd dostaje się do krwiobiegu [28]. We krwi około 75% kobalaminy występuje w formie związanej z transkobalamina I, a 25% występuje w formie związanej z transkobalamina II, tworząc holotranskobalaminę (holoTC). Jedynie forma związana z transkobalamina II jest dostępna biologicznie i może być wykorzystana przez komórki [16, 46].

Dzięki krążeniu wątrobowo-jelitowemu oraz reabsorpcji w nerkach z udziałem białka receptorowego zwanego megaliną, witamina B₁₂ jest skutecznie zatrzymywana w organizmie i może być magazynowana w tkankach, głównie w wątrobie, nerkach i mięśniach. W związku z tym kliniczne objawy niedoboru kobalaminy zwykle pojawiają się dopiero po kilku latach niedostatecznej podaży tej witaminy [7, 36].

Tabela 1. Wybrane schorzenia prowadzące do rozwoju hipokobalaminemii [wg 3, 16, 29, 47, 55, 61]

Choroba	Udział w rozwoju hipokobalaminemii
Choroba Addisona-Biermera	Schorzenie autoimmunologiczne, charakteryzuje się obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi wewnętrznemu i/lub przeciwko wydzielającemu go komórkom okładzinowym żołądka
Zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka	Stan zapalny błony śluzowej żołądka prowadzi do zaniku komórek okładzinowych, a przez to ograniczenia wydzielania kwasu solnego oraz czynnika wewnętrznego. Schorzenie może być związane z zakażeniem <i>Helicobacter pylori</i> lub mieć podłoże autoimmunologiczne
Choroba Leśniowskiego-Crohna	W przypadku zajęcia procesem zapalnym końcowego odcinka jelita cienkiego dochodzi do zaburzenia wchłaniania kompleksu kobalamina-czynnik wewnętrzny
Przewlekłe zapalenie trzustki	Niewydolność wydzielniczej funkcji trzustki wywołuje niedobór wytwarzanych przez nią enzymów trawiennych niezbędnych do degradacji kompleksu kobalamina-haptokoryna w dwunastnicy
Zespół Imerslund-Gräsbecka	Choroba genetyczna związana z mutacją w genach kodujących podjednostki receptora Cubam (kubilinę lub białko amnionless), który jest niezbędny w procesie absorpcji kompleksu kobalamina-czynnik wewnętrzny do enterocytów



Ryc. 3. Wewnątrzkomórkowe przemiany kobalaminy; ABCD4 – białko z kasetą wiążącą ATP podrodziny D4; LMBD1 – lizosomalny transporter kobalaminy; MMACHC – białko kwasicy metylomalonowej z homocystynurią typu C, MMADHC – białko kwasicy metylomalonowej z homocystynurią typu D; THF – tetrahydrofolian [wg 30, 35]

BIOLOGICZNA ROLA KOBALAMINY

Holotranskobalamina jest wchłaniana do komórek za pośrednictwem receptora CD320 (ryc. 3), który jest obecny na powierzchni każdej komórki organizmu [28]. Po zdegradowaniu holoTC w lizosomie witamina B₁₂ jest transportowana do cytoplazmy przez białko LMBD1 i białko ABCD4, tworzące kompleks [28, 35, 61]. Następnie jest wiązana przez obecne w cytozolu białko MMACHC (methylmalonic aciduria with homocystinuria type C protein – białko kwasicy metylomalonowej z homocystynurią typu C) lub białko MMADHC (methylmalonic aciduria with homocystinuria type D protein – białko kwasicy metylomalonowej

z homocystynurią typu D) i jest przekazywana enzymom, dla których – po konwersji do odpowiedniej formy – jest kofaktorem [16, 31, 61].

Witamina B₁₂ odgrywa kluczową rolę w wielu procesach metabolicznych zachodzących w komórkach (ryc. 3). W postaci MeCbl jest kofaktorem enzymu cytoplazmatycznego, syntazy metioniny (methionine synthase, MS; EC 2.1.1.13), która katalizuje reakcję przeniesienia grupy metylowej z N⁵-metylotetrahydrofolianu na Cbl, z której reszta ta jest następnie przenoszona na cząsteczkę homocysteiny [16, 61]. Oprócz tetrahydrofolianu, który uczestniczy w syntezie zasad azotowych, powstaje metionina będąca prekursorem S-adenosylmetioniny (SAM). SAM odgrywa istotną rolę w procesach metylacji niezbędnych do prawidłowej syntezy i/lub metabolizmu fosfolipidów błonowych, DNA, RNA, neurotransmiterów oraz do prawidłowego funkcjonowania osłonek mielinowych włókien nerwowych [5, 7, 15, 29, 47].

Innym enzymem zależnym od kobalaminy jest mutaza metylomalonyl-CoA (EC 5.4.99.2), która uczestniczy w konwersji metylomalonyl-CoA (MM-CoA) do sukcylnyl-CoA (bursztynyl-CoA) w mitochondrium, a tym samym dostarcza substrat do biosyntezy hemu oraz przeprowadza reakcję anaplerotyczną cyklu Krebsa związaną ze szlakiem katabolizmu aminokwasów, takich jak: walina, metionina, izoleucyna i treonina [7, 15, 16, 31, 47, 50]. Mutaza MM-CoA wykorzystuje jako kofaktor adenozylokobalaminę [41]. Ta forma witaminy B₁₂ jest syntetyzowana z Cbl za pośrednictwem adenozylotransferazy kobalaminy, a następnie transportowana do mutazy MM-CoA z udziałem białka kwasicy metylomalonowej typu A (methylmalonic aciduria type A, MMAA) [61].

Wyniki badań sugerują, że kobalamina ma właściwości antyoksydacyjne, a jej niedobór prowadzi do stresu oksydacyjnego w komórkach [59]. Wpływ witaminy B₁₂ na wewnątrzkomórkową homeostazę redoks może mieć charakter bezpośredni i polegać na jej zdolności do neutralizowania reaktywnych form tlenu, głównie anionorodnika

Tabela 2. Klasy komplementacyjne dysfunkcji elementów wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy, odpowiadające im geny oraz skutek dysfunkcji tych genów

Klasa	Zmutowany gen	Efekt na poziomie komórkowym	Piśm.
cblA	<i>MMAA</i>	Zahamowanie aktywności mutazy metylomalonylo-CoA	[16, 21]
cblB	<i>MMAB</i>	Zahamowanie syntezy adenozylokobalaminy	[17]
cblC	<i>MMACHC</i>	Zaburzenie konwersji witaminy B ₁₂ do form aktywnych metabolicznie	[16, 22]
cblD (cblD wariant 1)	<i>MMADHC</i>	Zaburzenie transferu kobalaminy do syntezy metioniny	[13, 28, 34]
cblE	<i>MTRR</i>	Zahamowanie aktywności syntazy metioniny	[17, 26]
cblF	<i>LMBRD1</i>	Zablokowanie uwalniania kobalaminy z lizosomu	[20]
cblG	<i>MTR</i>	Obniżenie lub brak aktywności syntazy metioniny	[16, 25]
cblH (cblD wariant 2)	<i>MMADHC</i>	Zaburzenie transferu kobalaminy do mitochondrium	[23, 32]
cblJ	<i>ABCD4</i>	Zablokowanie uwalniania kobalaminy z lizosomu	[16, 18]
cblX	<i>HCFC1</i>	Inhibicja ekspresji genu <i>MMACHC</i>	[19]
mut	<i>MUT</i>	Obniżenie lub brak aktywności mutazy metylomalonylo CoA	[16, 24]

cblA-X – deficyt kobalaminy klasy A-X; *MMAA* – gen kwasicy metylomalonylo-CoA typu A; *MMAB* – gen kwasicy metylomalonylo-CoA typu B; *MMACHC* – gen kwasicy metylomalonylo-CoA z homocystynurią typu C; *MMADHC* – gen kwasicy metylomalonylo-CoA z homocystynurią typu D; *MTRR* – gen reduktazy syntazy metioniny; *LMBRD1* – gen lizosomalnego transportera kobalaminy; *MTR* – gen syntazy metioniny; *ABCD4* – gen białka z kasetą wiążącą ATP podrodziny D4; *HCFC1* – gen czynnika komórek gospodarza C1, *MUT* – gen mutazy metylomalonylo-CoA

ponadtlenkowego [8, 43]. Ponadto, stan hipokobalaminemii w komórkach wiąże się ze wzrostem stężenia homocysteininy, która może ulegać samoistnej oksydacji, tworząc nadtlenek wodoru [59].

CZNNIKI ETIOLOGICZNE I MOLEKULARNE PRZYCZYNY NIEDOBORU KOBALAMINY

Do grup ryzyka nabytego niedoboru kobalaminy zalicza się: wegan i wegetarian, osoby w podeszłym wieku, pacjentów po zabiegach resekcji żołądka lub jelita cienkiego oraz osoby, które przewlekłe przyjmują leki, takie jak: metformina, inhibitory pompy protonowej komórek okładzinowych żołądka (m.in. omeprazol, pantoprazol) i antagoniści receptora histaminowego H₂ (m.in. ranitydyna) [37]. Przyczyną niedoboru witaminy B₁₂ mogą być również zaburzenia wchłaniania występujące w przebiegu niektórych schorzeń (tab. 1) [47, 55].

Wrodzony niedobór kobalaminy może mieć związek z genetycznie uwarunkowanymi defektami białek zaangażowanych w jej absorpcję, transport w krwiobiegu, wychwyt komórkowy lub wewnątrzkomórkowe przemiany [5, 49].

Mutacje w genie kodującym transkobalaminę II (transcobalamin 2 gene, *TCN2*) mogą spowodować obniżenie poziomu tego osocznego transportera. Ponadto u niektórych pacjentów obserwuje się mutacje w genie *TCN2* prowadzące do powstania dysfunkcyjnego białka, które nie wiąże się z kobalaminą lub z receptorem na powierzchni komórek [27, 31]. Delecja kodonu

kodującego glutaminian w genie receptora wiążącego holoTC (gen *CD320*) może natomiast spowodować utratę zdolności komórek do wychwytu kobalaminy [62].

Zaburzenia genetyczne związane z defektami białek uczestniczących w przemianach kobalaminy w komórce podzielono na klasy komplementacyjne oznaczane jako cblA-H, cblJ i cblX oraz mut (defekt genu mutazy MM-CoA) (tab. 2). Są to zaburzenia dziedziczone autosomalnie recesywnie, z wyjątkiem klasy cblX, która dotyczy genu *HCFC1* znajdującego się na chromosomie X [16, 52].

Położenie bloków enzymatycznych klas komplementacyjnych cblC, cblF, cblJ oraz cblX w szlaku przemian kobalaminy hamuje aktywność jednocześnie dwóch enzymów – MS i mutazy MM-CoA [17, 52]. W pozostałych typach dziedzicznego niedoboru witaminy B₁₂ aktywność jednego z tych enzymów pozostaje zachowana; w przypadku klas: cblA, cblB, cblD wariant 2 (cblH) i mut inhibicji ulega mutaza MM-CoA, natomiast w klasach: cblD wariant 1, cblE i cblG zahamowana jest aktywność MS [16, 31, 61].

WIEŁOASPEKTOWY OBRAZ KLINICZNY NIEDOBORU KOBALAMINY

Niedobór witaminy B₁₂ może prowadzić do zaburzeń procesów krwiotworzenia i rozwoju tzw. niedokrwistości megaloblastycznej, która objawia się obecnością w krwi krążącej neutrofilii o hipersegmentowanym jądrze oraz makrocytów i megalocytów – dużych, niedojrzałych erytrocytów o upośledzonej funkcji [13, 28]. Zaburzenia te są spowodowane inhibicją syntezy DNA związaną

z zahamowaniem wytwarzania nukleotydów, co powoduje, że komórki nie mogą wejść w fazę mitozy, a cykl komórkowy zostaje zatrzymany w fazie G2 [45]. Objawami klinicznymi niedokrwistości są m.in. osłabienie, tachykardia, bóle i zawroty głowy oraz bladość skóry [37, 55].

Niedobór kobalaminy może powodować zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności, biegunka lub zaparcia. Ponadto, u pacjentów z hipokobalaminemią może wystąpić zapalenie kącików ust, a także zapalenie języka, które objawia się pieczeniem, bólem i charakterystycznymi zmianami określanymi jako „bawoli język” (powierzchnia języka staje się gładka i lśniąca) [6, 37, 45].

Znacznie poważniejszymi skutkami niedoboru witaminy B₁₂ są uszkodzenia w obrębie układu nerwowego ujawniające się jako zaburzenia neurologiczne lub psychiatryczne [7]. Najczęstszym neurologicznym objawem hipokobalaminemii jest neuropatia obwodowa. Za główną przyczynę tych zmian uważa się zaburzenie procesu mielinizacji, m.in. przez zaburzenie funkcjonowania mutazy MM-CoA uczestniczącej w syntezie mieliny [7, 45]. Ponadto, nagromadzenie MM-CoA powoduje wbudowywanie nieprawidłowych kwasów tłuszczowych do lipidów neuronów i osłonek mielinowych, co może negatywnie wpływać na przewodnictwo impulsów nerwowych [7, 58]. Objawy neuropatii pojawiają się stopniowo: początkowo mają postać mrowienia i drętwienia kończyn (czyli parestezji), które w miarę postępu choroby przekształcają się w zaburzenie czucia i osłabienie kończyn, często z towarzyszącym bólem [45]. Może również dochodzić do zaburzenia widzenia, a nawet utraty wzroku na skutek neuropatii nerwu wzrokowego [7].

Zmiany demielinizacyjne spowodowane niedoborem witaminy B₁₂ dotyczą również ośrodkowego układu nerwowego – uszkodzeniu może ulec droga korowo-rdzeniowa układu piramidowego lub droga sznurów grzbietowych rdzenia kręgowego [60]. Defekt pierwszej z wymienionych dróg jest związany ze zniesieniem odruchów, niezbornością ruchową i niedowładem spastycznym, natomiast zaburzenie przewodnictwa w obrębie sznurów grzbietowych rdzenia kręgowego powoduje: parestezje, ataksję, zniesienie odczuwania wibracji oraz zmysłu propriocepcji [7]. Ponadto, u pacjentów neurologicznych z niedoborem kobalaminy można zaobserwować dodatni objaw Lhermitte’a – wrażenie przechodzenia prądu wzdłuż kręgosłupa przy zgięciu głowy ku przodowi [45].

Do objawów hipokobalaminemii ze strony układu nerwowego, należą również zaburzenia pamięci i demencja [61]. Wykazano, że utrzymywanie prawidłowego poziomu witaminy B₁₂ w organizmie u osób starszych przyczynia się do znacznego spowolnienia atrofii mózgu związanej z wiekiem [45]. Uważa się również, że obniżony poziom kobalaminy w organizmie jest czynnikiem ryzyka

pojawienia się i progresji: choroby Alzheimera, stwardnienia rozsianego i choroby Parkinsona [14, 42, 54, 65].

Objawy psychiatryczne wynikające z deficytu kobalaminy obejmują zaburzenia nastroju, od depresji po manie, zespół chronicznego przemęczenia i psychozę [7]. Istnieją również doniesienia naukowe wskazujące na związek między niskim poziomem metylokobalaminy a schizofrenią i spektrum zaburzeń autystycznych [66].

Szacuje się, że objawy ze strony układu nerwowego występują u 75–90% osób ze znaczącym niedoborem witaminy B₁₂. Warto podkreślić, że prawie w 25% przypadków nie towarzyszą im zaburzenia hematologiczne. Mimo to, objawy neurologiczne i psychiatryczne nie są powszechnie kojarzone z niedoborem kobalaminy, co może się przyczyniać do opóźnionej diagnozy i powstawania nieodwracalnych zmian w układzie nerwowym [7, 29].

W dostępnych bazach medycznych można znaleźć opisy przypadków zmian hiperpigmentacyjnych błon śluzowych jamy ustnej i/lub skóry spowodowanych niedoborem witaminy B₁₂ – zarówno u dorosłych [9, 10, 33, 43, 44], jak i u dzieci [1, 12, 34, 39, 56, 57]. Hiperpigmentacja może towarzyszyć innym objawom hipokobalaminemii, zwykle zaburzeniom hematologicznym i neurologicznym [1, 10, 44, 56] lub być jedynym objawem klinicznym niedoboru witaminy B₁₂ [33, 57]. Ogniska nadmiernej pigmentacji związane ze stanem hipokobalaminemii obserwuje się zazwyczaj na dłoniach i stopach, ale również w obrębie innych części ciała [1, 10, 33, 34, 39, 44]. Na podstawie analizy histopatologicznej stwierdzono, że zmiany te charakteryzują się zwiększoną zawartością melaniny w warstwie podstawnej naskórka [2, 44]. Wyniki badań z wykorzystaniem modelu *in vitro* potwierdziły indukcję melanogenezy w ludzkich epidermalnych melanocytach prawidłowych w stanie hipokobalaminemii [53]. Istnieją również doniesienia naukowe wskazujące na znaczenie niedoboru witaminy B₁₂ w patogenezie przedwczesnego siwienia włosów. Melanocyty znajdujące się w mieszkach włosowych mogą się więc różnić od melanocytów w naskórku wrażliwością na zaburzenia biochemiczne wywołane niedoborem kobalaminy [44, 48]. Zmiany pigmentacyjne skóry, błon śluzowych czy włosów spowodowane hipokobalaminemią są problemem estetycznym i zwykle mają charakter odwracalny – zanikają po kilku-kilkunastu tygodniach leczenia polegającego na podawaniu witaminy B₁₂ [1, 9, 10, 12, 34, 44, 56]. Warto jednak wspomnieć, że skórne objawy niedoboru kobalaminy mogą być jedynym zauważalnym objawem i poprzedzać inne symptomy deficytu tej witaminy [33, 57]. Postuluje się [1, 9, 33, 39, 57], aby w przypadkach zaburzeń pigmentacji skóry, włosów, błon śluzowych o nieznanej etiologii przeprowadzać badania diagnostyczne w kierunku niedoboru kobalaminy. Wczesne wykrycie hipokobalaminemii i wdrożenie odpowiedniego leczenia może zapobiegać poważnym następstwom niedoboru witaminy B₁₂, w tym nieodwracalnym uszkodzeniom układu nerwowego.

PODSUMOWANIE

Kobalamina jest niezbędna do prawidłowego przebiegu wielu procesów wewnątrzkomórkowych, w tym: procesów metylacji, syntezy kwasów nukleinowych i metabolizmu energetycznego. Wchłanianie jej z przewodu pokarmowego i transport do komórek organizmu jest unikalnym, złożonym procesem, w który zaangażowane są liczne białka, m.in. haptokoryna, czynnik Castle'a i transkobalamina II. Uwarunkowane genetycznie lub nabyte przyczyny niedoboru kobalaminy prowadzą

do wieloaspektowego obrazu klinicznego, obejmującego m.in. zaburzenia hematologiczne i neurologiczne. Objawy ze strony układu nerwowego zwykle ujawniają zmiany zwyrodnieniowe w rdzeniu kręgowym i nerwach obwodowych. Odpowiednio szybkie rozpoznanie przyczyny i wdrożenie leczenia polegającego na podawaniu witaminy B12, pozwala na uniknięcie trwałych zmian w obrębie tkanki nerwowej, dlatego istotnym z punktu widzenia diagnostyki objawem hipokobalaminemii są jej skórne zmiany, zwykle o charakterze hiperpigmentacyjnym.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Agarwal A., Saini A.G., Attri S.: Reversible hyperpigmentation and paraparesis: A simple remedy! *J. Pediatr.*, 2018; 201: 294
- [2] Agrawala R.K., Sahoo S.K., Choudhury A.K., Mohanty B.K., Baliarsinha A.K.: Pigmentation in vitamin B₁₂ deficiency masquerading Addison's pigmentation: A rare presentation. *Indian. J. Endocrinol. Metab.*, 2013; 17: S254–S256
- [3] Albrecht K., Siwicka A., Matysiak M., Dembiński Ł.: Genetycznie uwarunkowana postać niedokrwiistości Addisona-Biermera – opis przypadku dwuletniej dziewczynki. *Post. N. Med.*, 2016; 29: 36–41
- [4] Allen L.H.: How common is vitamin B-12 deficiency? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009; 89: 693S–696S
- [5] Arora K., Sequeira J.M., Alarcon J.M., Wasek B., Arning E., Bottiglieri T., Quadros E.V.: Neuropathology of vitamin B12 deficiency in the CD320^{-/-} mouse. *FASEB J.*, 2019; 33: 2563–2573
- [6] Björkegren K., Svärdsudd K.: A population-based intervention study on elevated serum levels of methylmalonic acid and total homocysteine in elderly people: results after 36 months of follow-up. *J. Intern. Med.*, 2004; 256: 446–452
- [7] Briani C., Dalla Torre C., Citton V., Manara R., Pompanin S., Binotto G., Adami F.: Cobalamin deficiency: Clinical picture and radiological findings. *Nutrients*, 2013; 5: 4521–4539
- [8] Chan W., Almasieh M., Catrinescu M.M., Levin L.A.: Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin B₁₂-deprivation optic neuropathy. *Am. J. Pathol.*, 2018; 188: 160–172
- [9] Cherqaoui R., Husain M., Madduri S., Okolie P., Nunlee-Bland G., Williams J.: A reversible cause of skin hyperpigmentation and postural hypotension. *Case Rep. Hematol.*, 2013; 2013: 680459
- [10] Chiang T.T., Hung C.T., Wang W.M., Lee J.T., Yang F.C.: Recreational nitrous oxide abuse-induced vitamin B₁₂ deficiency in a patient presenting with hyperpigmentation of the skin. *Case. Rep. Dermatol.*, 2013; 5: 186–191
- [11] Degnan P.H., Taga M.E., Goodman A.L.: Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab.*, 2014; 20: 769–778
- [12] Demir N., Doğan M., Koç A., Kaba S., Bulan K., Ozkol H.U., Doğan S.Z.: Dermatological findings of vitamin B12 deficiency and resolving time of these symptoms. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 2014; 33: 70–73
- [13] Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M., British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br. J. Haematol.*, 2014; 166: 496–513
- [14] Douaud G., Refsum H., de Jager C.A., Jacoby R., Nichols T.E., Smith S.M., Smith A.D.: Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013; 110: 9523–9528
- [15] Forny P., Froese D.S., Suormala T., Yue W.W., Baumgartner M.R.: Functional characterization and categorization of missense mutations that cause methylmalonyl-CoA mutase (MUT) deficiency. *Hum. Mutat.*, 2014; 35: 1449–1458
- [16] Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R.: Vitamin B₁₂, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2019; 42: 673–685
- [17] Froese D.S., Gravel R.A.: Genetic disorders of vitamin B₁₂ metabolism: Eight complementation groups – eight genes. *Expert Rev. Mol. Med.*, 2010; 12: e37
- [18] Genetic Home References: ABCD4 gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ABCD4> (22.07.2019)
- [19] Genetic Home References: HCFC1 gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HCFC1> (22.07.2019)
- [20] Genetic Home References: LMBRD1 gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/LMBRD1> (22.07.2019)
- [21] Genetic Home References: MMAA gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MMAA> (22.07.2019)

- [22] Genetic Home References: MMACHC gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MMACHC> (22.07.2019)
- [23] Genetic Home References: MMADHC gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MMADHC> (22.07.2019)
- [24] Genetic Home References: MMUT gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MMUT#> (22.07.2019)
- [25] Genetic Home References: MTR gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTR#> (22.07.2019)
- [26] Genetic Home References: MTRR gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTRR#> (22.07.2019)
- [27] Genetic Home References: TCN2 gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TCN2> (22.07.2019)
- [28] Green R., Allen L.H., Bjørke-Monsen A.L., Brito A., Guéant J.L., Miller J.W., Molloy A.M., Nexø E., Stabler S., Toh B.H., Ueland P.M., Yajnik C.: Vitamin B12 deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2017; 3: 17040
- [29] Gröber U., Kisters K., Schmidt J.: Neuroenhancement with vitamin B₁₂-underestimated neurological significance. *Nutrients*, 2013; 5: 5031–5045
- [30] Halsted C.H., Medici V.: Vitamin-dependent methionine metabolism and alcoholic liver disease. *Adv. Nutr.*, 2011; 2: 421–427
- [31] Hannibal L., Bolisetty K., Axhemi A., DiBello P.M., Quadros E.V., Fedosov S., Jacobsen D.W.: Transcellular transport of cobalamin in aortic endothelial cells. *FASEB J.*, 2018; 32: 5506–5519
- [32] Huemer M., Diodato D., Schwahn B., Schiff M., Bandeira A., Benoist J.F., Burlina A., Cerone R., Couce M.L., Garcia-Cazorla A., la Marca G., Pasquini E., Vilarinho L., Weisfeld-Adams J.D., Kožich V. i wsp.: Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J. Inher. Metab. Dis.*, 2017; 40: 21–48
- [33] Kannan R., Ng M.J.: Cutaneous lesions and vitamin B₁₂ deficiency: An often-forgotten link. *Can. Fam. Physician.*, 2008; 54: 529–532
- [34] Kaur S., Goraya J.S.: Dermatologic findings of vitamin B₁₂ deficiency in infants. *Pediatr. Dermatol.*, 2018; 35: 796–799
- [35] Kawaguchi K., Okamoto T., Morita M., Imanaka T.: Translocation of the ABC transporter ABCD4 from the endoplasmic reticulum to lysosomes requires the escort protein LMBD1. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 30183
- [36] Kozyraki R., Cases O.: Vitamin B₁₂ absorption: Mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie*, 2013; 95: 1002–1007
- [37] Langan R.C., Goodbred A.J.: Vitamin B12 deficiency: Recognition and management. *Am. Fam. Physician.*, 2017; 96: 384–389
- [38] Loikas S., Koskinen P., Irjala K., Löppönen M., Isoaho R., Kivelä S.L., Pelliniemi T.T.: Vitamin B12 deficiency in the aged: A population-based study. *Age Ageing*, 2007; 36: 177–183
- [39] Machado R., Furtado F., Kjällerström P., Cunha F.: Cutaneous hyperpigmentation and cobalamin deficiency. *Br. J. Haematol.*, 2016; 174: 834
- [40] Mah W., Deme J.C., Watkins D., Fung S., Janer A., Shoubridge E.A., Rosenblatt D.S., Coulton J.W.: Subcellular location of MMACHC and MMADHC, two human proteins central to intracellular vitamin B₁₂ metabolism. *Mol. Genet. Metab.*, 2013; 108: 112–118
- [41] Marsh E.N., Meléndez G.D.: Adenosylcobalamin enzymes: Theory and experiment begin to converge. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012; 1824: 1154–1164
- [42] Miller A., Korem M., Almog R., Galboiz Y.: Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 2005; 233: 93–97
- [43] Moreira E.S., Brasch N.E., Yun J.: Vitamin B₁₂ protects against superoxide-induced cell injury in human aortic endothelial cells. *Free Radic. Biol. Med.*, 2011; 51: 876–883
- [44] Mori K., Ando I., Kukita A.: Generalized hyperpigmentation of the skin due to vitamin B₁₂ deficiency. *J. Dermatol.*, 2001; 28: 282–285
- [45] Mziray M., Domagała P., Żuralska R., Siepsiak M.: Witamina B₁₂ – skutki niedoboru, zasadność terapii i suplementacji diety u osób w wieku podeszłym. *Pol. Prz. Nauk. Zdr.*, 2016; 3: 295–301
- [46] Nexø E., Hoffmann-Lücke E.: Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: Analytical aspects and clinical utility. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011; 94: 359S–365S
- [47] Nielsen M.J., Rasmussen M.R., Andersen C.B., Nexø E., Moestrup S.K.: Vitamin B12 transport from food to the body's cells – a sophisticated, multistep pathway. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012; 9: 345–354
- [48] Niiyama S., Mukai H.: Reversible cutaneous hyperpigmentation and nails with white hair due to vitamin B12 deficiency. *Eur. J. Dermatol.*, 2007; 17: 551–552
- [49] Pannérec A., Migliavacca E., De Castro A., Michaud J., Karaz S., Goulet L., Rezzi S., Ng T.P., Bosco N., Larbi A., Feige J.N.: Vitamin B₁₂ deficiency and impaired expression of amnionless during aging. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle*, 2018; 9: 41–52

- [50] Paul C., Brady D.M.: Comparative bioavailability and utilization of particular forms of B12 supplements with potential to mitigate B₁₂-related genetic polymorphisms. *Integr. Med.*, 2017; 16: 42–49
- [51] Próinsias K., Giedyk M., Gryko D.: Vitamin B12: Chemical modifications. *Chem. Soc. Rev.*, 2013; 42: 6605–6619
- [52] Pupavac M., Watkins D., Petrella F., Fahiminiya S., Janer A., Cheung W., Gingras A.C., Pastinen T., Muenzer J., Majewski J., Shoubridge E.A., Rosenblatt D.S.: Inborn error of cobalamin metabolism associated with the intracellular accumulation of transcobalamin-bound cobalamin and mutations in *ZNF143*, which codes for a transcriptional activator. *Hum. Mutat.*, 2016; 37: 976–982
- [53] Rzepka Z., Respondek M., Rok J., Beberok A., Ó Proinsias K., Gryko D., Wrześniok D.: Vitamin B₁₂ deficiency induces imbalance in melanocytes homeostasis – a cellular basis of hypcobalaminemia pigmentary manifestations. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018; 19: 2845
- [54] Sadasivan S., Friedman J.H.: Vitamin B12 (cobalamin) and Parkinson's disease. *Clin. Pract.*, 2012; 9: 353–356
- [55] Shipton M.J., Thachil J.: Vitamin B₁₂ deficiency – A 21st century perspective. *Clin. Med.*, 2015; 15: 145–150
- [56] Simşek O.P., Gönç N., Gümrük F., Cetin M.: A child with vitamin B₁₂ deficiency presenting with pancytopenia and hyperpigmentation. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2004; 26: 834–836
- [57] Takeichi T., Hsu C.K., Yang H.S., Chen H.Y., Wong T.W., Tsai W.L., Chao S.C., Lee J.Y., Akiyama M., Simpson M.A., McGrath J.A.: Progressive hyperpigmentation in a Taiwanese child due to an inborn error of vitamin B12 metabolism (cblj). *Br. J. Dermatol.*, 2015; 172: 1111–1115
- [58] Tatebayashi Y., Nihonmatsu-Kikuchi N., Hayashi Y., Yu X., Soma M., Ikeda K.: Abnormal fatty acid composition in the frontopolar cortex of patients with affective disorders. *Transl. Psychiatry*, 2012; 2: e204
- [59] van de Lagemaat E.E., de Groot L.C., van den Heuvel E.G.: Vitamin B₁₂ in relation to oxidative stress: A systematic review. *Nutrients*, 2019; 11: 482
- [60] Vashi P., Edwin P., Popiel B., Lammersfeld C., Gupta D.: Methylmalonic acid and homocysteine as indicators of vitamin B-12 deficiency in cancer. *PLoS One*, 2016; 11: e0147843
- [61] Watkins D., Rosenblatt D.S.: Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.*, 2011; 157C: 33–44
- [62] Watkins D., Rosenblatt D.S.: Lessons in biology from patients with inborn errors of vitamin B₁₂ metabolism. *Biochimie*, 2013; 95: 1019–1022
- [63] Xia L., Cregan A.G., Berben L.A., Brasch N.E.: Studies on the formation of glutathionylcobalamin: Any free intracellular aquacobalamin is likely to be rapidly and irreversibly converted to glutathionylcobalamin. *Inorg. Chem.*, 2004; 43: 6848–6857
- [64] Zabrocka J., Wojszel Z.B.: Niedobór witaminy B₁₂ w wieku podeszłym – przyczyny, następstwa, podejście terapeutyczne. *Geriatrics*, 2013; 7: 24–32
- [65] Zboch M., Gwizdak-Siwkowska B., Serafin J., Śmigórski K., Tyfel P., Leszek J.: Niedobór witaminy B₁₂ jako czynnik rozwoju procesu otępiennego. *Med. Rodz.*, 2010; 13: 14–19
- [66] Zhang Y., Hodgson N.W., Trivedi M.S., Abdolmaleky H.M., Fournier M., Cuenod M., Do K.Q., Deth R.C.: Decreased brain levels of vitamin B₁₂ in aging, autism and schizophrenia. *PLoS One*, 2016; 11: e0146797

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.