

Главный внештатный специалист детский
гематолог Минздрава России
Президент Национального общества
детских гематологов онкологов России
академик РАН, д.м.н., профессор



А.Г. Румянцев

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по диагностике и лечению анемии обусловленной дефицитом В12 у детей

Издание официальное

Москва
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Демихов В.Г., Скобин В.Б., Журина О.Н.

СОДЕРЖАНИЕ

- 1 Область применения
 - 2 Нормативные ссылки
 - 3 Общие положения
 - 3.1 Ответственные исполнители.
 - 3.2 Этиология и патогенез анемии, обусловленной дефицитом В₁₂
 - 3.3 Клиническая картина
 - 3.4 Лабораторная диагностики В₁₂ анемии.
 - 3.5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
 - 3.6. Лечение
 - 3.7 Профилактика витамин В₁₂ дефицитной анемии

 - 4.1 Модель пациента 1.
 - 5 Графическое, схематическое и табличное представления протокола
 - 6 Мониторирование протокола
 - 6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола
 - 6.2 Принципы рандомизации
 - 6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений
 - 6.4 Промежуточная сценка и внесение изменений в протокол
 - 6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга
 - 6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола
 - 6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества
 - 6.8 Сравнение результатов
 - 6.9 Порядок формирования отчета
- Приложение А (справочное) Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Область применения

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) диагностики и лечения анемии при дефиците витамина В12 (далее – протокол).

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034 – 2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения).
Общие положения.

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учётом всех внесённых в данную версию изменений. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учёта данного изменения. Если ссылочный стандарт отменён без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

Общие положения

Протокол ведения больных «Диагностика и лечение анемии при хронической почечной недостаточности» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и последующей терапии пациентов с анемией, ассоциированной с хронической болезнью почек.
- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;
- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034.

3.1 Ответственные исполнители:

- Демихов Валерий Григорьевич — д-р мед. наук, проф., директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

- Морщакова Елена Федоровна — д-р мед. наук, профессор

- Скобин Владимир Борисович — канд. мед. наук, научный сотрудник Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

- Журина Ольга Николаевна — канд. мед. наук, научный сотрудник Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендации проводилось на сайте НОДГО, совещаниях, съездах педиатров, гематологов России.

1. Этиология и патогенез

Основные причины развития В12 дефицитной анемии:

- Снижение поступления витамина В12 с питанием (у грудных детей, чьи матери имеют дефицит витамина В12, строгая вегетарианская диета)
- Снижение всасывания (дефицит внутреннего фактора Кастла, гастрэктомия, нарушение всасывания в подвздошной кишке вследствие болезней тонкого кишечника, резекции кишечника)
 - Повышенные потери в кишечнике (глистная инвазия, синдром слепой кишки)
 - Нарушение транспорта витамина В12 из кишечника в ткани (наследственный дефицит транскобаламина)
 - Синдром Иммерслунд-Гресбека – сочетание протеинурии с повышенной экскрецией витамина В12 и внутреннего фактора, редкое заболевание, дебютирующее в раннем детстве.

Цианкобаламин (витамин В12) содержится в пищевых продуктах животного происхождения (мясе, рыбе). Запасы витамина В12 в организме взрослого человека составляют около 5 мг, и если учесть, что за сутки теряется около 5 мкг, то полное истощение запасов при отсутствии поступления (нарушение всасывания, вегетарианская диета) наступает только через 3 года.

Однако существует ряд причин, которые могут привести к развитию острой витамин В12 дефицитной анемии: 1) длительный наркоз закисью азота, 2) тяжелые заболевания с массивными трансфузиями, диализом, полным парентеральным питанием.

Цианкобаламин в желудке связывается с внутренним фактором - гликопротеином, продуцируемым париетальными клетками желудка и другими связывающими белками, присутствующими в слюне и желудочном соке. Эти комплексы предохраняют цианкобаламин от разрушения при транспорте по ЖКТ. В подвздошной кишке комплекс внутреннего фактора с цианкобаламином связывается со специфическими рецепторами на поверхности эпителиальных клеток, освобождение цианкобаламина из клеток кишечного эпителия и транспорт к тканям происходит с помощью особых белков плазмы крови – транскобаламинов. В клетках витамин В12 является кофактором метилтрансферазной каталитической реакции, осуществляющей ресинтез метионина и одновременно регенерацию 5-метилтетрагидрофолата в тетрагидрофолат и 5,10 метилентетрагидрофолат.

Дефицит витамина В12 может быть вызван плохим питанием, нарушенным всасыванием (дефицит внутреннего фактора, нарушенное освобождение витамина В12 из комплекса с белком, кишечные заболевания) или нарушением метаболизма (врожденная ферментная патология, дефицит транскобаламина, воздействие закиси азота).

Недостаточное поступление витамина В12 с пищей редко встречается у детей, хотя может наблюдаться у грудных детей, чьи матери сами имеют дефицит витамина В12. Пернициозная анемия, которая обычно является причиной дефицита витамина В12 у взрослых, редко встречается у детей. Наиболее частой причиной дефицита витамина В12 у детей является нарушение всасывания и врожденный дефицит белков-переносчиков. Недавно был описан дефицит витамина В12 у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Клиническая картина.

Анамнез

Важно выяснить характер питания. В случае грудных детей следует выяснить характер питания матери, уточнить, как она питалась до беременности, во время беременности и во время кормления грудью.

Дети, в питании которых недостаточно витамина В12, с большой вероятностью имеют дефицит других питательных веществ (в том числе фолиевой кислоты, железа).

Заболевания ЖКТ

Необходимо обратить внимание на возможные проявления синдрома мальабсорбции. Выяснить наличие в анамнезе резекции желудка, резекции тонкого кишечника с формированием синдрома слепой кишки. Необходимо исключить инвазию широким лентецом. Исключить болезнь Крона и другие причины хронического воспаления в подвздошной кишке.

Наследственность

Генетически детерминированное отсутствие или нехватка белков-переносчиков является важной причиной дефицита витамина В12. Необходимо собрать подробный семейный анамнез. Данная патология часто дебютирует в раннем детстве и при отсутствии лечения может быть причиной не только анемии, но и миелопатии и задержки развития.

Необходимо исследование мочи для исключения протеинурии, как проявления синдрома Имерслунд-Грисбек.

Для клиники дефицита витамина В12 характерна триада: поражение крови; поражение ЖКТ; поражение нервной системы.

Анемия появляется слабостью, быстрой утомляемостью, одышкой, сердцебиением. В результате повышенного разрушения эритроидных клеток (неэффективный эритропоэз) развивается умеренная желтуха за счет непрямого билирубина. Поражение ЖКТ проявляется анорексией, глосситом,

"лакированным" языком. Выявляется снижение желудочной секреции, атрофический гастрит. В результате поражения периферической нервной системы (фуникулярный миелоз) появляются атаксия, парестезии, гипорефлексия, рефлекс Бабинского, в тяжелых случаях – клонус и кома. У детей раннего возраста развиваются гипотрофия, отставание в росте, раздражительность, хроническая диарея, склонность к инфекциям. Если неврологические симптомы выявляются, их динамику необходимо оценить на фоне лечения.

Лабораторная диагностика.

В периферической крови при В12 дефицитной анемии выявляются следующие изменения:

MCV увеличивается до 95-110 фл при легкой и умеренной анемии, до 110-150 фл при более тяжелой анемии. У большинства пациентов MCV нарастает в течение нескольких месяцев при отсутствии анемии и других клинических симптомов. Нарастание MCV на 5 фл от первоначального уровня дает основание заподозрить мегалобластную анемию и провести дальнейшие исследования. MCV > 120 фл, как правило, является следствием мегалобластной анемии и исключает другие макроцитарные анемии. MCV может оставаться нормальным при сочетании с ЖДА, талассемией, анемией при хронических заболеваниях.

Количество эритроцитов может быть очень низким. Степень анемии не коррелирует с выраженностью неврологической симптоматики, которая часто предшествует гематологическим нарушениям;

RDW обычно значительно увеличен.

MCH увеличен (33-38 пг) при умеренной анемии и достигает 56 пг при тяжелой анемии.

MCHC остается в пределах нормы;

Снижен уровень ретикулоцитов (менее 0,5%); количество тромбоцитов и лейкоцитов.

Отмечается выраженный анизо- и пойкилоцитоз: характерны макрооциты (обычно встречаются только при мегалобластной анемии, как исключение – при миелодисплазии), шизоциты, полихроматофилия, кольца Кебота, тельца Жолли, нормобласты.

Ранним признаком развития мегалобластного кроветворения является наличие гиперсегментации нейтрофилов (обнаружение более 5% нейтрофилов с 5 сегментами или любое количество нейтрофилов с 6 и более сегментами подтверждает диагноз).

В костном мозге имеются признаки эритроидной гиперплазии с мегалобластными изменениями; нарушения имеются во всех клеточных линиях, отмечаются признаки неэффективного эритропоэза. При сопутствующем дефиците железа мегалобластные изменения в эритроидном ростке могут быть замаскированы, но изменения в гранулоцитарном ростке сохраняются.

При биохимическом исследовании крови выявляются значительное увеличение уровня ЛДГ (преимущественно 1 и 2 фракции), снижение щелочной фосфатазы. В результате внутрикостномозгового гемолиза повышается уровень непрямого билирубина. Концентрации сывороточного железа и ферритина, а также костномозгового железа почти всегда увеличены.

Специфические тесты:

Уровень витамин В12 в сыворотке снижен. Норма: 100-250 пг/мл.

Повышен уровень метилмалоновой кислоты (норма - 70-279 нмоль/л) и гомоцистеина (норма 5-15 мкмоль/л).

Положительный терапевтический тест: коррекция самочувствия, а также гематологических, биохимических показателей на фоне лечения витамином В12.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят в группе заболеваний, протекающих с признаками мегалобластности или макроцитозом:

- 1) фолиеводефицитная анемия,
- 2) анемии с мегалобластным типом кроветворения: врожденная оротатацидурия, синдром Леша-Найена (Lesch-Nyhan), тиамин-зависимая мегалобластная анемия, врожденная дизэритропоэтическая анемия, эритролейкемия
- 2) заболевания, протекающие с макроцитозом, но без признаков мегалобластности – апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, заболевания печени, гипотиреоз, острые сидеробластные анемии.

Необходимо оценить размеры лимфатических узлов, печени, селезенки, исключить наличие образований в брюшной полости, забрюшинном пространстве, других признаков злокачественных заболеваний.

3.6. Причины декомпенсации хронической анемии:

- повышенная потребность в кислороде вследствие инфекции, боли, - лихорадки;
- дальнейшее снижение снабжения тканей кислородом вследствие острой кровопотери, пневмонии.

Ранние признаки декомпенсации:

- затрудненное, быстрое дыхание с межреберным, подреберным и надгрудинным втяжением (респираторный дистресс);
- усиленное использование мышц живота для дыхания;
- раздувание крыльев носа.

Признаки острой декомпенсации:

- форсированный ("стонущий") выдох (респираторный дистресс);

- изменение психического состояния;
- ослабление периферического пульса;
- застойная сердечная недостаточность;
- гепатомегалия;
- плохая периферическая перфузия (время повторного наполнения капилляров больше 2 сек.).

Ребенок с этими клиническими признаками срочно нуждается в терапии, так как имеется высокий риск смерти из-за недостаточной кислородтранспортной способности.

3.7 Влияние анемии на качество жизни детей

На клиническом уровне связь между анемией и утомляемостью считается обоснованной. У взрослых доказано прямое влияние уровня гемоглобина на утомляемость и другие параметры качества жизни. У детей, особенно младшего возраста, оценка качества жизни связана с техническими сложностями, так как требует заполнения анкетных опросников самими детьми и их родителями.

4.1 Модель пациента 1.

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Витамин В12 дефицитная анемия
Стадия заболевания	
Фаза заболевания	
Осложнения	
Код по МКБ-10 [1]	D51

4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Наличие анемии и дефицита витамина В12.

4.1.2 Требования к профилактике стационарной

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для профилактики в стационаре представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Профилактика в стационаре

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставлен ия	Кратност ь выполнен ия
	Сбор анамнеза и жалоб, характерных для анемии	1	1
	Осмотр педиатра	1	1
	Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов	1	1
	Анализ крови на содержание витамина В12 и фолата	0,5	1
	Назначение витамина В12 и фолиевой кислоты при наличии лабораторных признаков дефицита		

4.1.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

Не предусмотрено.

4.1.4 Требования к лекарственной помощи амбулаторной и стационарной

Показания к лечению в стационаре: анемия тяжелой степени. В остальных случаях лечение проводится в амбулаторных условиях.

Витамин В12 назначается в дозе 5 мкг/кг в день детям в возрасте до одного года, 100—200 мкг в день детям после года, 200—400 мкг в день подросткам. Курс лечения составляет 4 недели. Поддерживающая терапия: еженедельное введение препарата в той же дозе в течение 2 мес, затем последующие 6 мес препарат вводится 2 раза в месяц. При невозможности устранить причину развития анемии противорецидивные курсы лечения витамином В12 проводятся ежегодно, на один курс 10—15 инъекций.

Как правило, пациенты не нуждаются в переливании эритроцитной массы. Показания к переливанию эритроцитной массы возникают при снижении уровня гемоглобина ниже 50 г/л, тяжелых инфекциях, сердечно-сосудистых нарушениях.

У отдельных пациентов на фоне лечения витамином В12 и активизации

эритропоза может проявиться дефицит железа, который препятствует полной нормализации показателей крови и требует стандартного лечения препаратами железа.

4.1.5 Динамика лабораторных показателей после назначения витамина В12

Уровень гемоглобина и эритроцитов начинает увеличиваться через 2 недели и нормализуется между 4 и 6 неделями лечения в зависимости от выраженности дефицита.

Содержание ретикулоцитов начинает увеличиваться на 2—4-й день и становится максимальным на 8—9-й день, к 14-му дню нормализуется. Одновременно повышается количество лейкоцитов и тромбоцитов.

Гиперсегментация ядер нейтрофилов сохраняется до 10—14-го дня от начала лечения.

В костном мозге мегалобласты исчезают в течение 24—48 ч от дачи препарата, изменения в морфологии ядер гранулоцитов сохраняются еще несколько дней. В биохимическом анализе уровни билирубина, ЛДГ, ЩФ нормализуются. Уменьшается уровень сывороточного железа.

4.1.6 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских, услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Услуги по уходу за пациентом

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставлен ия	Кратность выполнени я
A13.31.0 01	Необходимость в медицинском уходе (кормление, гигиена и т.д.) возникает при тяжелой анемии.	1	1

4.1.7 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Необходимость в медицинском уходе (кормление, гигиена и т.д.) возникает при тяжелой анемии.

4.1.8 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол перестает в случае выздоровления пациента и устранения причинного фактора.

4.1.9 Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента:

Витамин В12

4.1.0 Первичная профилактика витамин В12-дефицитной анемии

Первичная профилактика заключается в рациональном питании, своевременной диагностике и лечении глистных инвазий, назначении витамина В12 при состояниях, ведущих к развитию его дефицита (например, после резекции кишечника, субтотальной резекции желудка).

Уровень доказательности А.

Сила рекомендаций А.

5. Графическое, схематическое и табличное представления протокола

Не предусмотрены.

6. Мониторирование протокола

Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола

Не предусмотрено.

6.2 Принципы рандомизации.

В настоящем протоколе рандомизация (медицинских учреждений,

пациентов и т.д.) не предусмотрена.

6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений

Информацию о побочных эффектах лекарственных средств, возникших в процессе ведения больных, регистрируют согласно общим правилам.

6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол

Не предусмотрены.

6.5 Порядок исключения пациентов из мониторинга

Не предусмотрен.

6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола

Оценка качества жизни пациента при выполнении настоящего протокола не предусмотрена.

6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества.

Расчет затрат на выполнение минимального объема медицинской помощи по протоколу проводят по формуле, утвержденной в установленном порядке. При оценке затрат учитываются все медицинские услуги, лекарственные средства, назначенные пациенту.

6.8 Сравнение результатов

Не предусмотрено.

6.9 Порядок формирования отчета

Формирование отчета при выполнении настоящего протокола не предусмотрена.

Приложение А (справочное)

Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Унифицированная шкала оценки включает в себя:

- уровень убедительности доказательства А — доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения;
- уровень убедительности доказательства В — относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;
- уровень убедительности доказательства С — достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств;
- уровень убедительности доказательства D — достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения да иного лекарственного средства в конкретной ситуации;
- уровень убедительности доказательства Е — веские отрицательные доказательства: есть достаточно убедительные доказательства для того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свиринов П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа «ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. – 656
2. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol.* 2006 Jul. 134(2):125-36.
3. Duma A, Cartmill C, Blood J, Sharma A, Kharasch ED, Nagele P. The hematological effects of nitrous oxide anesthesia in pediatric patients. *Anesth Analg.* 2015 Jun. 120 (6):1325-30.
4. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull.* 2008 Jun. 29(2 Suppl):S101-11; discussion S112-5.
5. Erkurt MA, Aydogdu I, Dikilitas M, Kuku I, Kaya E, Bayraktar N, et al. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Med Princ Pract.* 2008. 17(2):131-5.
6. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucas D. How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians?. *Nutr Rev.* 2013 Feb. 71(2):110-7.

7. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev.* 2008 May. 66(5):250-5.
8. Ozkale M, Sipahi T. Hematologic and Bone Marrow Changes in Children with Protein-Energy Malnutrition. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Aug 29.
9. Dugué B, Ismail E, Sequeira F, Thakkar J, Gräsbeck R. Urinary excretion of intrinsic factor and the receptor for its cobalamin complex in Gräsbeck-Imerslund patients: the disease may have subsets. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Aug. 29(2):227-30.
10. Baumgartner MR. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol.* 2013. 113:1799-810.
11. Trakadis YJ, Alfares A, Bodamer OA, et al. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2014 May. 37 (3):461-73.