

Kurs POWER

„Diagnostyka, leczenie i monitorowanie
dorosłych pacjentów z wrodzonymi
wadami metabolizmu”

Tyrozynemia typu I – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie i monitorowanie

Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 1-2 grudnia 2020 roku.

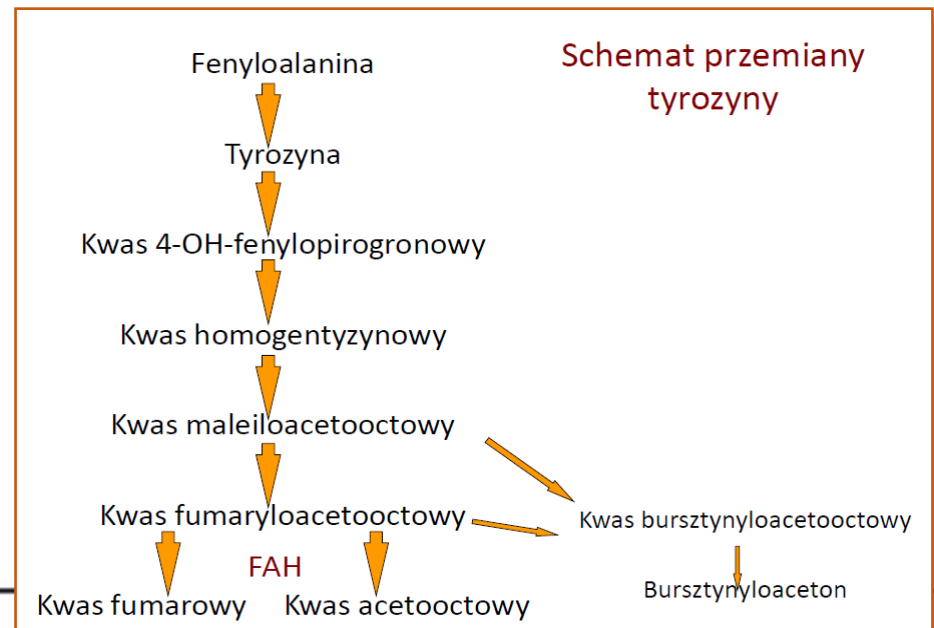
Podwyższenie tyrozyny w surowicy/osoczu /skk (diagnostyka różnicowa)

- Przejściowa hipertyrozynergia noworodków
- Uszkodzenie komórki wątrobowej niezależnie od przyczyny
- Wrodzona wada na szlaku przemiany tyrozyny
 - Tyrozynergia typu I
 - Tyrozynergia typu III
 - Hawkinsinuria
 - Tyrozynergia typu II
- Poposiłkowe
- Niedoczynność tarczycy
- Leczenie nityzynonem

Tyrozynemia typu I

- 1932r. – Grace Medes *et al.* – pierwszy opis choroby
- 1977r. – Bengt Lindblad *et al.* – umiejscowienie defektu
 - deficyt hydrolazy fumaryloacetoctanu (FAH) – ostatniego etapu przemiany tyrozyny

- 1992r. – Sven Lindstedt *et al.*
odkrycie NTBC dla terapii
(2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cycloxanedione)

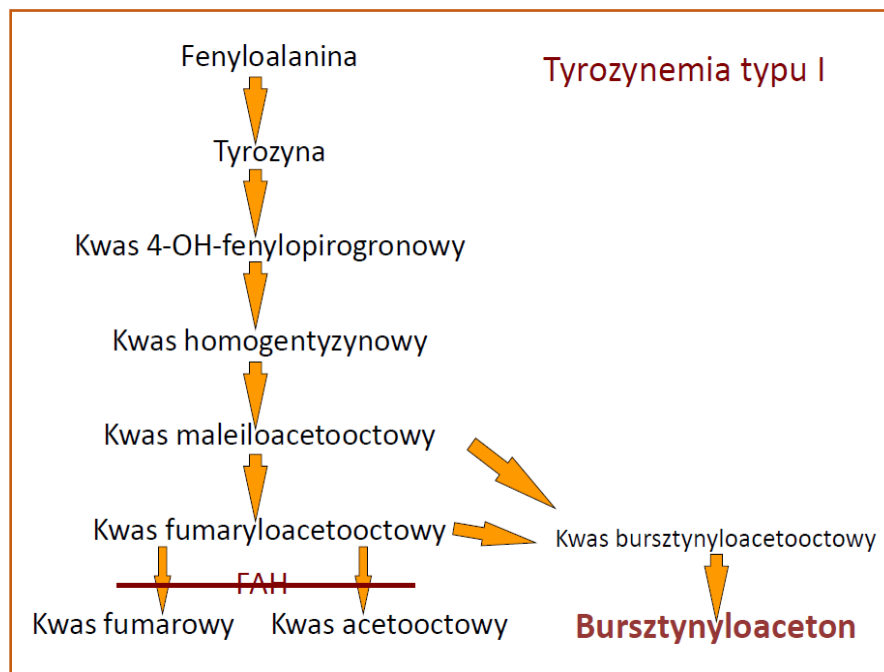


Tyrozynemia typu I

- Deficyt hydrolazy
fumaryloacetooctanu (FAH)

- gen *FAH* - 15q23-q25
- AR
- częstość 1:100 000

- Obecność FAH:
 - wątroba, nerki - największa aktywność
 - inne: nadnercza, płuca, serce, pęcherz moczowy, jelita, trzustka, limfocyty, mięśnie szkieletowe, łożysko, fibroblasty, kosmówka, mózg
- Czynnik uszkodzający narządy :
 - bursztynyloaceton i bursztynyloacetoctan
(uboczne produkty katabolizmu tyrozyny, powstają w nadmiarze, gromadzą się)
- 30% przypadków - rozrost nowotworowy (rak wątrobowokomórkowy - HCC)



Tyrozynemia typu I – objawy narządowe

- **Hepatopatia:**

- ostra niewydolność wątroby – pierwsze tygodnie życia
- zaburzenia krzepnięcia
- żółtaczka – mierna
- transaminazy – mierne podwyższenie aktywności
- marskość, guzki regeneracyjne, *hepatocellular carcinoma*

- **Nefropatia:**

- dominuje tubulopatia - zespół Fanconi-de Toni-Debree (o różnym zakresie: glukozuria, proteinuria, kalciuria, fosfaturia, urikozuria, kwasica kanalikowa)
- z ciężką krzywicą witamino-D-oporną
- zwapnienia w nerkach, przewlekła niewydolność nerek

- **Objawy neurologiczne:**

- przewlekła lub ostra neuropatia obwodowa (przypominająca porfirię)

Tyrozynemia typu I

- postacie wg czasu ujawnienia

- **Postać ostra** (0-6mż):
 - ostra niewydolność wątroby (prowadząca do zgonu)
 - wymioty, krwawienia, posocznica, hipoglikemia, żółtaczka, wodobrzusze, koagulopatia, hepatomegalia
- **Postać podostra** (6-12mż):
 - postępujące uszkodzenie wątroby
 - tubulopatia - zespół Fanconi-de Toni-Debre
 - koagulopatia, wyniszczenie, hepatosplenomegalia, krzywica
- **Postać przewlekła** (po 1rż, dzieci starsze):
 - dominuje tubulopatia z ciężką krzywicą witamino-D-oporną
 - hepatopatia
 - przewlekła lub ostra neuropatia obwodowa (przypominająca porfirię)
 - marskość wątroby

Inborn errors of metabolism as causes of acute liver failure in early childhood

Age	Infants *	under 5 years**
Number of cases	80 (100%)	127 (100%)
Inborn errors of metabolism	34 (42%)	36 (28%)
• Tyrosinaemia type I	12 (15%)	4 (3%)
• Mitochondrial disorders	17	7
• Urea cycle disorders	2	4
• Classical galactosaemia	2	17
• Inherited fructose intolerance	1	
• Niemann-Pick type C disease		3
• CDG type Ib		1

* - *European Journal of Pediatrics*, Dec.2001, Hopital de Bicetre , France

Eur J Pediatr (2015) 174:1387–1392
DOI 10.1007/s00431-015-2540-6

ORIGINAL ARTICLE

** -

Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure
in newborns and young children: King's College
Hospital experience

Robert Hegarty¹ · Nedim Hadzic¹ · Paul Gissen² · Anil Dhawan¹

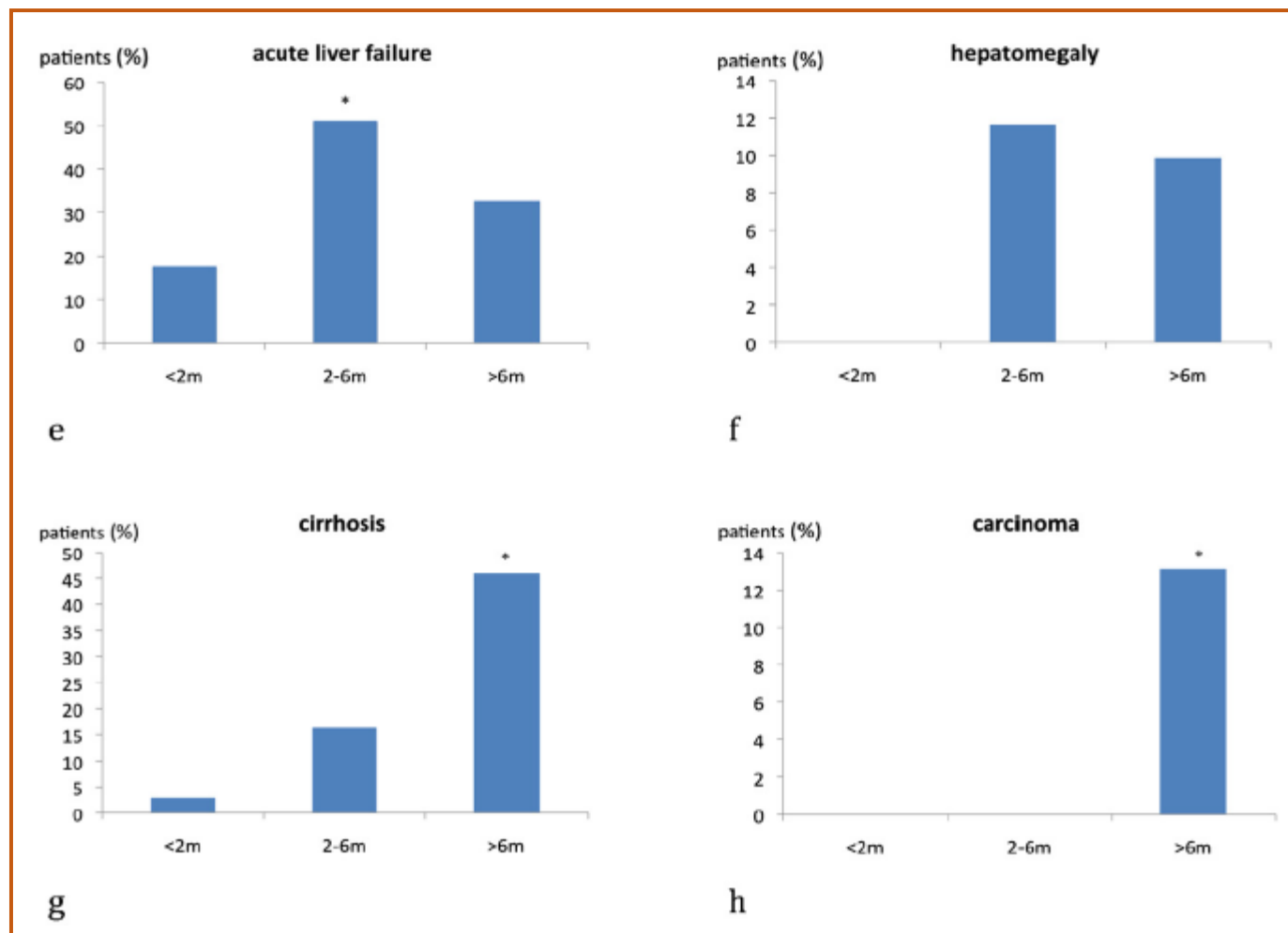


Figure 3 Initial symptoms are age-dependent. a-i: Age-dependency of initial symptoms: The most common symptoms like renal tubular dysfunction, nephromegaly, growth retardation, rickets, liver dysfunction and carcinoma and the combination of symptoms are depicted. *significant difference ($p < 0.05$) vs < 2 months. n: < 2 m = 34 patients, 2-6 m = 43 patients, > 6 m = 61 patients.

Mayorandan *et al.* *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, **9**:107

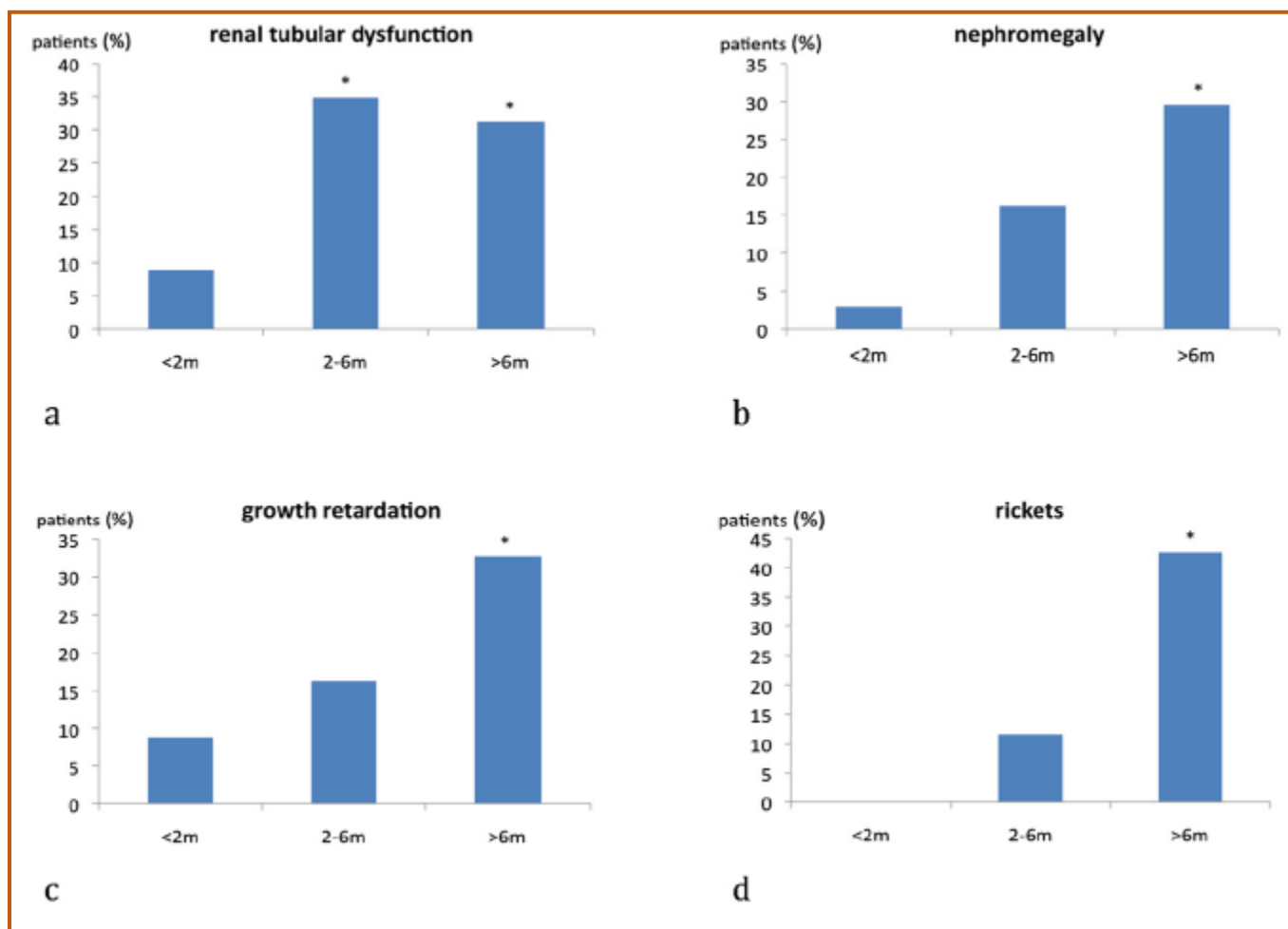


Figure 3 Initial symptoms are age-dependent. a-i: Age-dependency of initial symptoms: The most common symptoms like renal tubular dysfunction, nephromegaly, growth retardation, rickets, liver dysfunction and carcinoma and the combination of symptoms are depicted. *significant difference ($p < 0.05$) vs < 2 months. n: < 2 m = 34 patients, 2-6 m = 43 patients, > 6 m = 61 patients.

Mayorandan *et al.* *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, **9**:107

Table 1 Patients with a single symptom at diagnosis (100% = 40 patients)

Symptom	Patients (n)	%
Acute liver failure	17	42.5
Liver dysfunction: bleeding tendencies, elevated liver enzymes	7	17.5
Hepatomegaly	2	5.0
Cirrhosis	5	12.5
Nephromegaly	1	2.5
Renal tubular dysfunction	1	2.5
Growth retardation	3	7.5
Rickets	1	2.5
Renal dysfunction	3	7.5

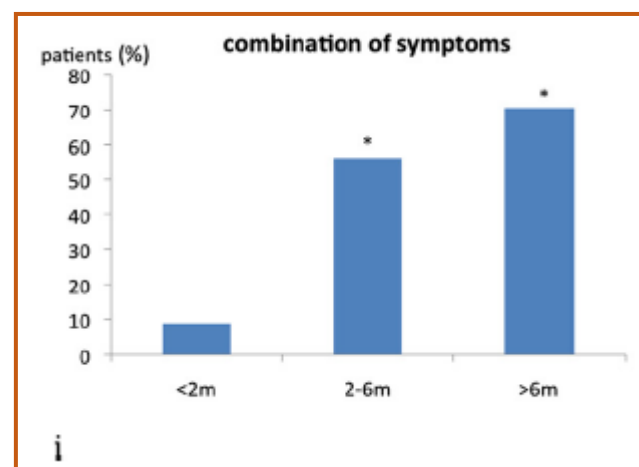


Figure 3 Initial symptoms are age-dependent. a-i: Age-dependency of initial symptoms: The most common symptoms like renal tubular dysfunction, nephromegaly, growth retardation, rickets, liver dysfunction and carcinoma and the combination of symptoms are depicted.

*significant difference ($p < 0.05$) vs < 2 months. n: <2 m = 34 patients, 2-6 m = 43 patients, >6 m = 61 patients.

Mayorandan *et al.* *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, **9**:107

Jak rozpoznawać?

REVIEW

Open Access

Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1

Corinne de Laet¹, Carlo Dionisi-Vici², James V Leonard^{3*}, Patrick McKiernan⁴, Grant Mitchell⁵, Lidia Monti⁶, Hélène Ogier de Baulny⁷, Guillem Pintos-Morel⁸ and Ute Spiekermann⁹

„Testing is urgent
if tyrosinaemia type I is suspected.”

„jeśli jest podejrzenie tyrozynemii typu I,
diagnostyka jest pilna”.

Tyrozynemia typu I - badania

- **Podstawowe:**

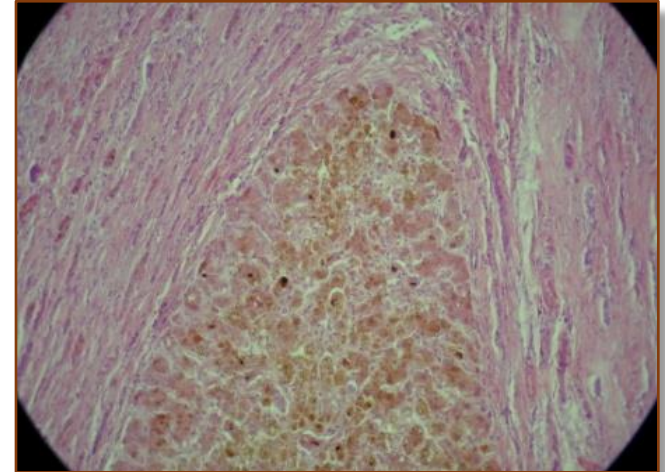
- Hepatopatia:
 - hipertransaminazemia, koagulopatia, wysoka aktywność alfafetoproteiny
- Tubulopatia
 - hipofosfatemia, hipokalcemia, kwasica metaboliczna, hipourikemia
 - białkomocz, hiperfosfaturia, glukozuria, aminoaciduria

- **Obrazowe (USG/CT /MR):**

- brak zmian, wzmożona echogeniczność,
- wątroba niejednorodna,
- obecność guzków regeneracyjnych,
- obecność zmiany ogniskowej o typie HCC

- **Ocena hist-pat:**

- zmiany niespecyficzne, zwłóknienie, HCC



Zdjęcie z archiwum Zakładu Anatomopatologii IPCZD

Tyrozynemia typu I

- **Diagnostyka = rozpoznanie:**
 - wykrycie **bursztynyloacetonu** i **bursztynyloacetoctanu** w surowicy lub moczu (succinylacetoacetate, 4-okso-6-hydroxyheptanic acid)
 - badanie profilu kwasów organicznych metodą GCMS
- **Pomocne**
 - obecność bursztynyloacetonu w „suchej kropli krwi”
 - zwiększone wydalenie kwasu delta-aminolewulinowego w moczu
 - badanie biochemiczne (wysokie stężenie alfa-fetoproteiny, koagulopatia)
 - badania obrazowe (USG/CT wątroby - struktura niejednorodna, guzkowa)
- **Podwyższenie tyrozyny?**

REVIEW

Open Access

Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1

Corinne de Laet¹, Carlo Dionisi-Vici², James V Leonard^{3*}, Patrick McKiernan⁴, Grant Mitchell⁵, Lidia Monti⁶, Hélène Ogier de Baulny⁷, Guillem Pintos-Morel⁸ and Ute Speierkötter⁹

„Molecular genetic studies may be needed for counselling, prenatal diagnosis and family screening.”

„diagnostyka molekularna może być potrzebna do porady genetycznej, diagnostyki prenatalnej i skryningu rodzinnego”.

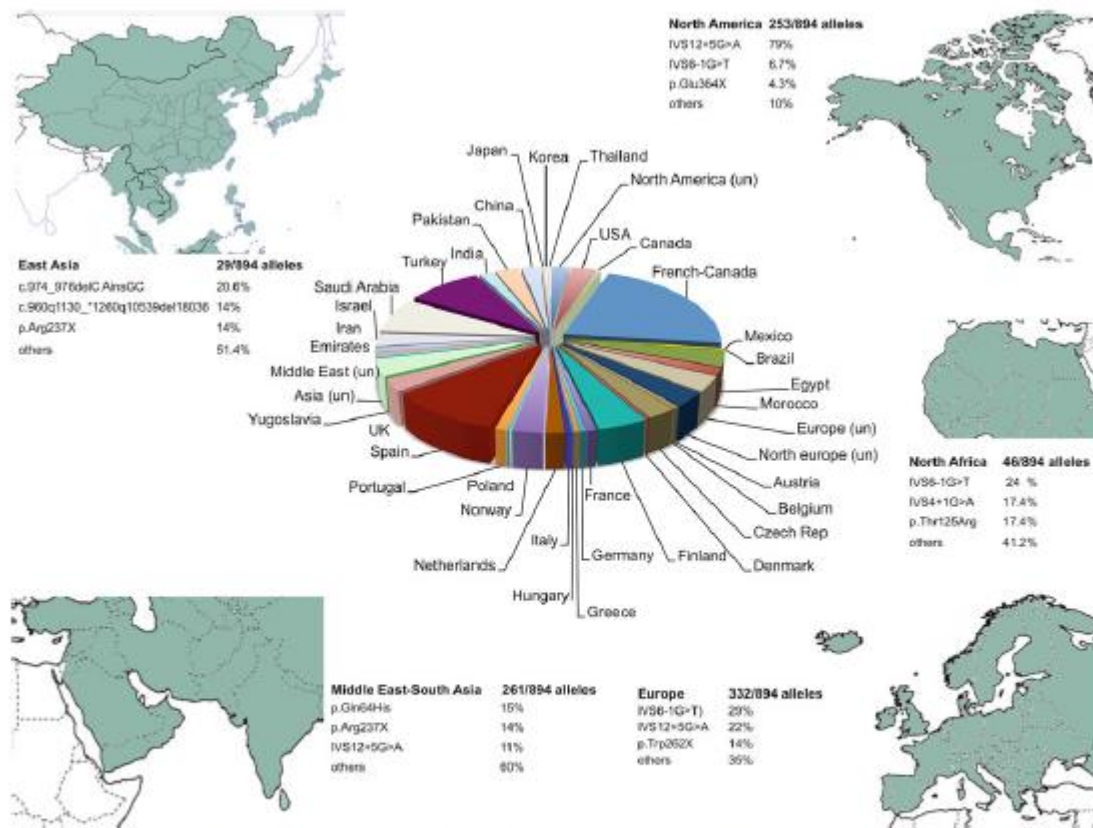


Fig. 2 Geographical distribution of the most common HT1 alleles causing mutations worldwide. Pie chart representing distribution of ethnic groups in HT1 alleles. Where the patient provenance was not clear, the mutation is included in the continent of origin, i.e. undefined (un) on graphic. The top three mutations and the total number of alleles for each continent are reported. There are more than 894 HT1

alleles reported worldwide. The most frequent HT1 mutation encountered is the IVS12+5G>A splice mutation, which accounts for 33.7% of all HT1 alleles, followed by the IVS6-1G>T mutation (16.4%). The French Canadian population alone accounts for as much as a third of all HT1 alleles reported. Both mutations are the most reported globally

Quebec – French Canadian:

- 1971 – 1:1.042
- 1986 – 1:1.846
- c.1062+5G>A ~90%

Scandinavia – Finish population of Pohjanmaa:

- 1:5.000
- c.786G>A ~88%

Norway:

- 1:74.800
- 65% - heterozygous for different mutations

Overall 95 mutations:

- 45 missense mutations
- 23 splice defects
- 13 nonsense mutations
- 10 deletions
- 4 frameshift
- 1 missense c.1021C>T sequence variant - pseudodeficiency

JIMD Reports
DOI 10.1007/8904_2014_363

RESEARCH REPORT

Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1

Francesca Angileri • Anne Bergeron •
Geneviève Morrow • Francine Lettre • George Gray •
Tim Hutchin • Sarah Ball • Robert M. Tanguay

Badania przesiewowe noworodków

Tyrozynemia typu I

- badania przesiewowe noworodków

- Nie są szeroko dostępne
- Pierwotny marker – bursztynyloaceton
- Stężenie tyrozyny we krwi – mało specyficzne i mało czułe
- Stężenie bursztynyloacetonu we krwi – czułe i specyficzne
- Noworodki zdiagnozowane poprzez badanie przesiewowe:
 - rzadko objawowe
 - znaczący wzrost AFP
 - łagodne zaburzenia w koagulogramie

de Laet et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:8



Tyrozynemia typu I

Podwyższone stężenie/ górna granica normy tyrozyny
Podwyższone stężenie fenyloalaniny/metioniny/tyrozyny

Dodatkowe oznaczenie SUAC z bibuły

Podwyższone
Stężenie SUAC i Tyrozyny

Podwyższone
stężenie SUAC

norma

Konsultacja metaboliczna

Profil kwasów organicznych w moczu
metodą GC/MS oraz profilu aminokwasów w osoczu



Badanie przesiewowe noworodków

- profil aminokwasów w kolejnych próbkach krwi na bibule

<i>Parametr</i>	<i>Norma (do 1m.ż.)* (od) - do</i>	<i>Norma (od 1m.ż.)* (od) - do</i>	<i>Wynik umol/L</i>	<i>Wynik⁽¹⁾</i>
Oznaczany aminokwas				
fenyloalanina	24-132	18-164	186,0	
fenyloalanina / tyrozyna	0,1-1,5	0,2-2,5		0,4
tyrozyna	25,8-496	19-289	457,5	
tyrozyna / fenyloalanina	8,8	4,2		2,46
walina	70-428	67-577	234	
leucyna+izoleucyna⁽²⁾	75-480	55-477	270,3	
walina / fenyloalanina	6,9	10,1		1,3
(leucyna+izoleucyna) / fenyloalanina	7,8	8,8		1,5
metionina	8-59	6-81	41,2	
metionina / fenyloalanina	0,9	1,5		0,22
metionina / (leucyna+izoleucyna)	0,3	0,5		0,15

Badanie przesiewowe noworodków

- profil aminokwasów w kolejnych próbkach krwi na bibule

<i>Parametr</i>	<i>Norma (do 1m.ż.)* (od) - do</i>	<i>Norma (od 1m.ż.)* (od) - do</i>	<i>Wynik umol/L</i>	<i>Wynik⁽¹⁾</i>	<i>Wynik umol/L</i>	<i>Wynik⁽¹⁾</i>
Oznaczany aminokwas						
fenyloalanina	24-132	18-164	186,0		150,5	
fenyloalanina / tyrozyna	0,1-1,5	0,2-2,5		0,4		0,3
tyrozyna	25,8-496	19-289	457,5		520,4	
tyrozyna / fenyloalanina	8,8	4,2		2,46		3,46
walina	70-428	67-577	234		152	
leucyna+izoleucyna⁽²⁾	75-480	55-477	270,3		191,0	
walina / fenyloalanina	6,9	10,1		1,3		1,0
(leucyna+izoleucyna) / fenyloalanina	7,8	8,8		1,5		1,3
metionina	8-59	6-81	41,2		32,3	
metionina / fenyloalanina	0,9	1,5		0,22		0,21
metionina / (leucyna+izoleucyna)	0,3	0,5		0,15		0,17

Badanie przesiewowe noworodków

- profil aminokwasów w kolejnych próbkach krwi na bibule

<i>Parametr</i>	<i>Norma (do 1m.ż.)</i>	<i>Norma (od 1m.ż.)</i>	<i>Wynik</i>	<i>Wynik⁽¹⁾</i>	<i>Wynik</i>	<i>Wynik⁽¹⁾</i>	<i>Wynik</i>	<i>Wynik⁽¹⁾</i>
<i>Oznaczany aminokwas</i>	<i>(od) - do</i>	<i>(od) - do</i>	<i>umol/L</i>		<i>umol/L</i>		<i>umol/L</i>	
fenyloalanina	24-132	18-164	186,0		150,5		682,8	
fenyloalanina / tyrozyna	0,1-1,5	0,2-2,5		0,4		0,3		0,6
tyrozyna	25,8-496	19-289	457,5		520,4		1128,4	
tyrozyna / fenyloalanina	8,8	4,2		2,46		3,46		1,65
walina	70-428	67-577	234		152		181	
leucyna+izoleucyna ^(*)	75-480	55-477	270,3		191,0		202,6	
walina / fenyloalanina	6,9	10,1		1,3		1,0		0,3
(leucyna+izoleucyna) / fenyloalanina	7,8	8,8		1,5		1,3		0,3
metionina	8-59	6-81	41,2		32,3		944,4	
metionina / fenyloalanina	0,9	1,5		0,22		0,21		1,38
metionina / (leucyna+izoleucyna)	0,3	0,5		0,15		0,17		4,66

Badanie przesiewowe noworodków

- profil aminokwasów w kolejnych próbkach krwi na bibule

Parametr	Norma (do 1m.ż.)* (od) - do	Norma (od 1m.ż.)* (od) - do	Wynik umol/L	Wynik ⁽¹⁾	Wynik umol/L	Wynik ⁽¹⁾	Wynik umol/L	Wynik ⁽¹⁾
Oznaczany aminokwas								
fenyloalanina	24-132	18-164	186,0		150,5		682,8	
fenyloalanina / tyrozyna	0,1-1,5	0,2-2,5		0,4		0,3		0,6
tyrozyna	25,8-496	19-289	457,5		520,4		1128,4	
tyrozyna / fenyloalanina	8,8	4,2		2,46		3,46		1,65
walina	70-428	67-577	234		152		181	
leucyna+izoleucyna ^(*)	75-480	55-477	270,3		191,0		202,6	
walina / fenyloalanina	6,9	10,1		1,3		1,0		0,3
(leucyna+izoleucyna) / fenyloalanina	7,8	8,8		1,5		1,3		0,3
metionina	8-59	6-81	41,2		32,3		944,4	
metionina / fenyloalanina	0,9	1,5		0,22		0,21		1,38
metionina / (leucyna+izoleucyna)	0,3	0,5		0,15		0,17		4,66



Bursztynyloaceton (N<10 umol/l):

33,94

36,27

39,81

Leczenie

Tyrozynemia typu I

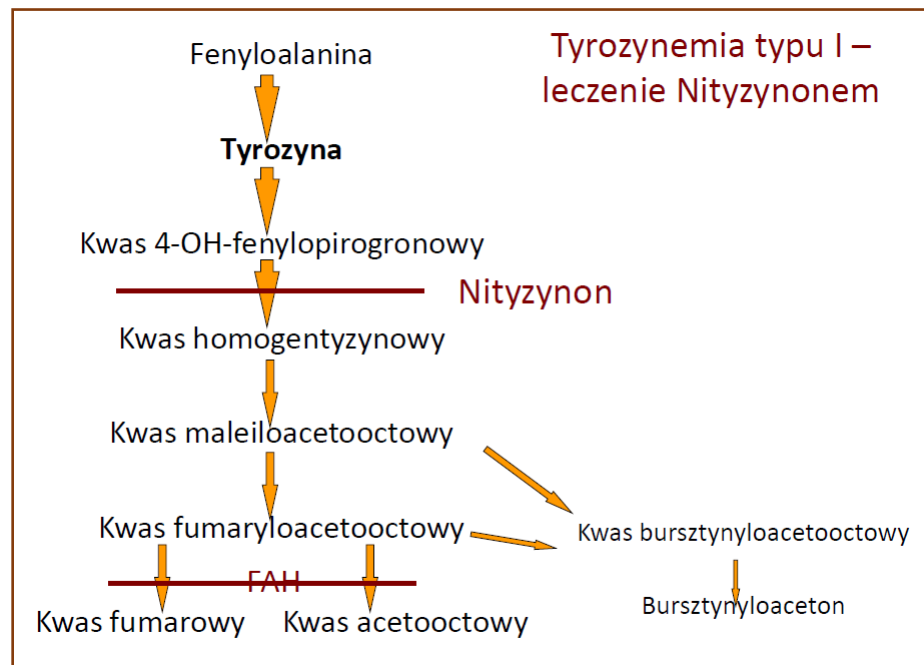
Leczenie zachowawcze:

- nityzynon (NTBC, Orfadin)
 - zapobiega wytwarzaniu i gromadzeniu się bursztynyloacetooctanu w wątrobie i nerkach
 - nasila hipertyrozinemię
- dieta eliminacyjna
 - opieka dietetyka
 - preparaty wolne od tyrozyny i fenyloalaniny
 - produkty ubogobiałkowe
- leczenie objawowe
 - gdy tubulopatia, objawy oczne

Leczenie operacyjne:

przeszczepienie wątroby (leczenie substytucyjne)

- bez konieczności stosowania diety
- może utrzymywać się tubulopatia (bursztynyloaceton, immunosupresja)
- gdy rozwój HCC lub brak reakcji na nityzynon!!



Tyrozynemia typu I - leczenie nityzynonem

- Rozpoczęcie leczenia natychmiast po ustaleniu rozpoznania!
- Nityzynon 1(-2) mg/kg/doba
- Tylko postać doustna (doustnie lub przez sondę dożołądkową)
- Włączenie diety nisko tyrozynowej i niskofenyloalaninowej od pierwszego dnia leczenia

Tyrozynemia typu I

- leczenie nityzynonem

- Dawka nityzynonu zredukowana do najmniejszej umożliwiającej dobrą kontrolę metaboliczną
- Terapia nityzynonem łącznie z postępowaniem dietetycznym
- Kontrola metaboliczna:
 - Bursztynyloaceton w skk/moczu poniżej poziomu detekcji
 - Stężenie tyrozyny w osoczu $< 400 \mu\text{mol/l}$
 - Stężenie nityzynonu w zakresie terapeutycznym ($20\text{-}40 \mu\text{mol/l}$)
- Dawkowanie raz na dobę – jako opcja u starszych dzieci i dorosłych w celu zwiększenia *compliance*

Tyrozynemia typu I

- powikłania (odległe) – pacjenci nieleczeni

- Hepatopatia → marskość, niewydolność wątroby
- Ryzyko wystąpienia *hepatocarcinoma*
- Tubulopatia proksymalna z krzywicą witamino-D-oporną
- Objawy porfiriopodobne

Tyrozynemia typu I

- powikłania odległe – pacjenci leczeni

- Potencjalne ryzyko wystąpienia *hepatocarcinoma*
- Powikłania związane ze stosowanym leczeniem:
 - działania niepożądane nityzynonu
 - działania niepożądane, gdy brak *compliance* w stosowaniu diety
 - zmiany oczne
 - osteopenia
- Powikłania związane z przerwaniem leczenia
- Obserwacja rozwoju

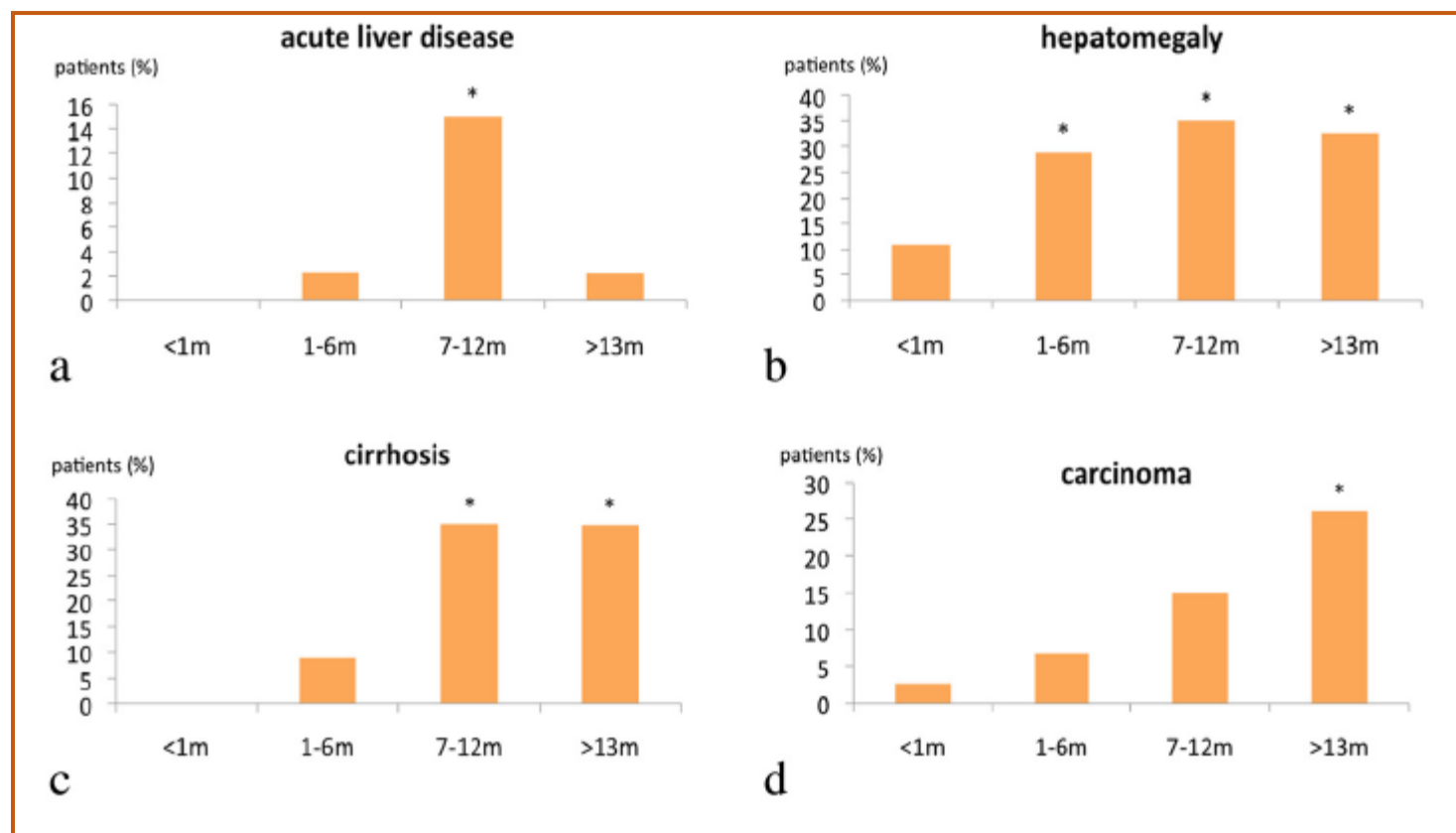


Figure 4 The frequency of complications depends on the age at start of NTBC-treatment. a-g: Age at initiation of NTBC treatment and frequency of complications: The most common complications like liver disease, HCC, renal dysfunction, rickets and necessity of liver transplantation are shown. *significant difference ($p < 0.05$) vs < 1 month. n: < 1 m = 37 patients; 1-6 m = 45 patients; 7-12 m = 20 patients; > 13 m = 46 patients.

Mayorandan et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, **9**:107

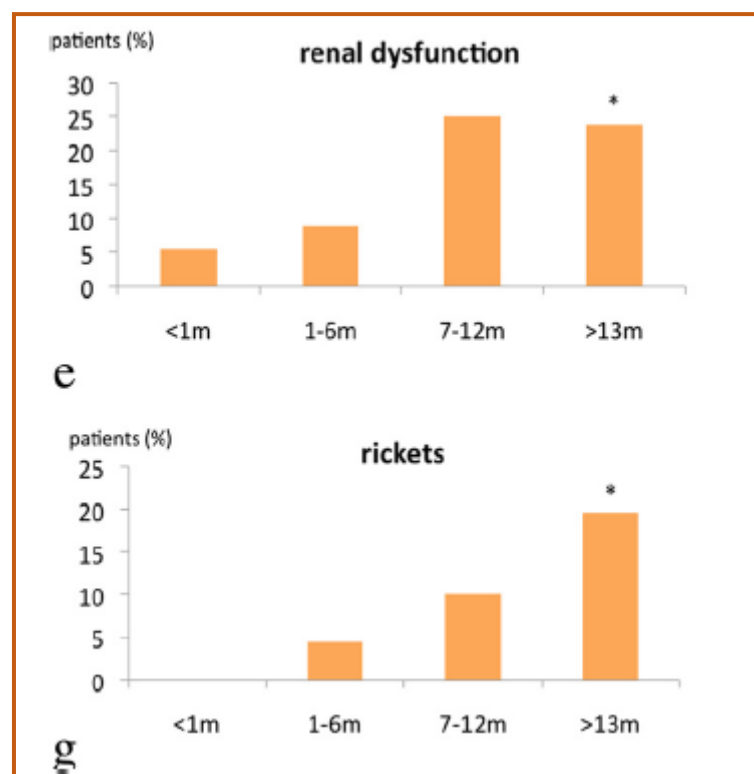


Figure 4 The frequency of complications depends on the age at start of NTBC-treatment. a-g: Age at initiation of NTBC treatment and frequency of complications: The most common complications like liver disease, HCC, renal dysfunction, rickets and necessity of liver transplantation are shown. *significant difference ($p < 0.05$) vs < 1 month. n: < 1 m =37 patients; 1-6 m =45 patients; 7-12 m =20 patients; >13 m =46 patients.

Mayorandan et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, **9**:107

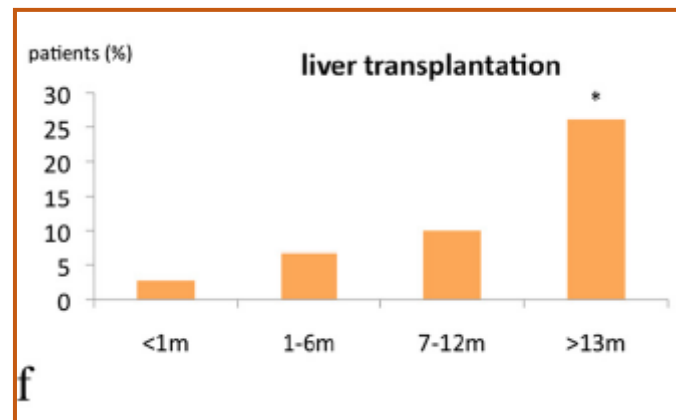
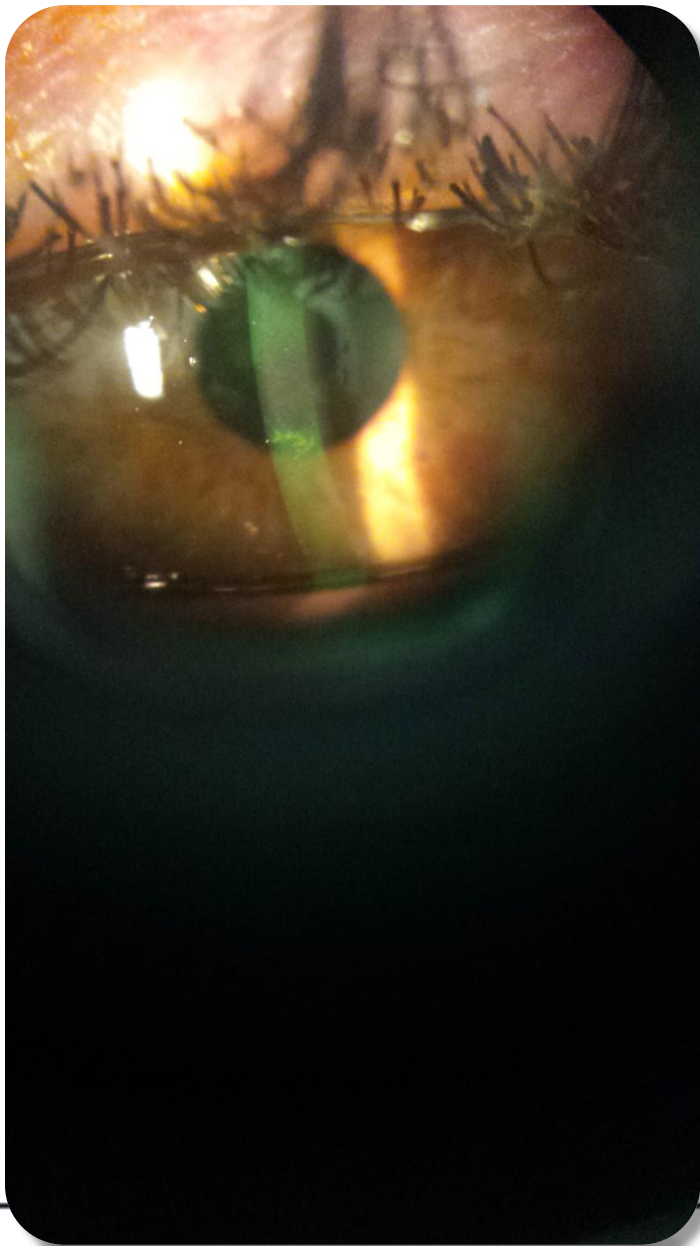


Figure 4 The frequency of complications depends on the age at start of NTBC-treatment. **a-g:** Age at initiation of NTBC treatment and frequency of complications: The most common complications like liver disease, HCC, renal dysfunction, rickets and necessity of liver transplantation are shown. *significant difference ($p < 0.05$) vs < 1 month. n: < 1 m = 37 patients; 1-6 m = 45 patients; 7-12 m = 20 patients; > 13 m = 46 patients.

Mayorandan *et al.* *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, **9**:107

Tyrozynemia typu I - zmiany oczne



Zdjęcie: dr M.Seroczyńska



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

Tyrozynemia typu I - zmiany oczne



Zdjęcie: dr M.Seroczyńska

Tyrozynemia typu I

– leczenie nityzynonem - monitorowanie

- Ocena rozwoju somatycznego dziecka
- Ocena funkcji wątroby i nerek, morfologia krwi
- Monitorowanie metaboliczne (gł. tyrozyny w osoczu)
- Obserwacja w kierunku HCC
 - Monitorowanie poziomu alfa-fetoproteiny
 - Badania obrazowe wątroby (USG, MR wg potrzeby)
- Kontrola okulistyczna (przedni odcinek)
- Obserwacja rozwoju intelektualnego
- Monitorowanie diety
- Densytometria

Tyrozynemia typu I

– leczenie nityzynonem - monitorowanie

- Ocena rozwoju somatycznego pacjenta
- Ocena funkcji wątroby i nerek, morfologia krwi
- Monitorowanie metaboliczne (gł. tyrozyny w osoczu)
- Obserwacja w kierunku HCC
 - Monitorowanie poziomu alfa-fetoproteiny
 - Badania obrazowe wątroby (USG, MR wg potrzeby)
- Kontrola okulistyczna (przedni odcinek)
- Obserwacja rozwoju intelektualnego
- Monitorowanie diety
- Densytometria

Tyrozynemia typu I

– leczenie nityzynonem - monitorowanie

- Ocena rozwoju somatycznego pacjenta
- Ocena funkcji wątroby i nerek, morfologia krwi
- Monitorowanie metaboliczne (gł. tyrozyny w osoczu)
- Obserwacja w kierunku HCC
 - Monitorowanie poziomu alfa-fetoproteiny
 - Badania obrazowe wątroby (USG, MR)
- Kontrola okulistyczna (roczna)
- Obserwacja rozwoju intelektualnego
- Monitorowanie psychologiczne
- Densytometria

przez całe życie!

Program lekowy

LECZENIE TYROZYNEMII TYPU 1 (HT-1) ICD-10 E70.2

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. 1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem tyrozynemii typu 1 (HT-1). 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia 1) wystąpienie nadwrażliwości na nityzynon lub substancję pomocniczą; 2) wystąpienie działań niepożądanych w trakcie stosowania nityzynonu; 3) brak skuteczności leczenia; 4) przeszczepienie wątroby;	1. Dawkowanie nityzynonu Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania prowadzone są zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) oznaczenie profilu kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową (GC/MS) na obecność bursztyniyoacetonu; 2) oznaczenie bursztyniyoacetonu w „suchej” kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas; 3) oznaczenie poziomu alfa-fetoproteiny 4) oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu; 5) morfologia krwi, z płytkami krwi; 6) ALAT, AspAT; 7) bilirubina całkowita i frakcje; 8) fosfataza alkaliczna; 9) GGTP; 10) INR; 11) czas protrombinowy; 12) APPT; 13) białko całkowite, albuminy we krwi; 14) gazometria; 15) sód, potas, chlorki we krwi; 16) wapń, fosfor we krwi i moczu; 17) mocznik, kreatynina we krwi; 18) kwas moczowy we krwi i moczu; 19) kreatynina w moczu; 20) USG jamy brzusznej, z oceną wątroby; 21) badanie oczu z użyciem lampy szczelinowej; 22) konsultacja dietetyczna.

5) inne przeciwwskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 6) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.		2. Monitorowanie leczenia Monitorowanie terapii należy przeprowadzać co 3-6 miesięcy. U pacjentów zaraz po rozpoznaniu tyrozyinemii typu 1 (zwłaszcza niemowląt) monitorowanie leczenia przeprowadzane jest co miesiąc. W ramach monitorowania leczenia wykonywane są następujące badania: 1) oznaczenie bursztynyloacetonu w „suchej” kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas; 2) oznaczenie poziomu alfa-fetoproteiny; 3) oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu; 4) morfologia krwi, z płytkami krwi; 5) ALAT, AspAT; 6) bilirubina całkowita i frakcje; 7) fosfataza alkaliczna; 8) GGTP; 9) INR; 10) czas protrombinowy; 11) APPT; 12) białko całkowite, albuminy we krwi; 13) gazometria; 14) sód, potas, chlorki we krwi; 15) wapń, fosfor we krwi i moczu; 16) mocznik, kreatynina we krwi; 17) kwas moczowy we krwi i moczu; 18) kreatynina w moczu; 19) USG jamy brzusznej, z oceną wątroby; 20) badanie oczu z użyciem lampy szczelinowej; 21) konsultacja dietetyczna. W przypadku wystąpienia ryzyka raka wątrobowokomórkowego konieczne jest częstsze monitorowanie wraz z wykonaniem rezonansu magnetycznego jamy brzusznej.
--	--	---

		3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

Tyrozynemia typu I

- wiadomości dla pediatrów – czy tylko?

- Różny wiek ujawnienia objawów
(objawowe noworodki przez uzyskaniem wyniku NBS)
- Różnorodność objawów, także wewnątrz tej samej rodziny
- Pomyśl o tyrozynemii typu I w przypadku:
 - postępującej/ostrej niewydolności wątroby u noworodka lub niemowlęcia
 - marskości wątroby o nieustalonej etiologii
 - zespołu Fanconi-de Toni-Debree
- Przesłanie moczu do laboratorium z informacją o podejrzeniu!
(Diagnostyka jest pilna w przypadku podejrzenia tyrozynemii typu I)
- Rozpoczęcie terapii natychmiast po ustaleniu rozpoznania!

Tyrozynemia typu I

- ujawnienie w okresie dorosłości

„Dotychczas nie było opisów przypadków ujawnienia się tyrozynemii typu I u dorosłych, ale opisywani byli pacjenci z łagodnym przebiegiem i ujawnieniem w późnym dzieciństwie”.

[D.Cassiman, W.Meerssman in „Tyrosinemia type I”]

Tyrozynemia typu I – pacjenci leczeni - wiadomości dla pediatrów i nie tylko

- Choroby infekcyjne, nawadnianie
 - Bez predyspozycji ze strony choroby podstawowej
 - Leczenie typowe
- Szczepienia ochronne
 - bez dodatkowych ograniczeń lub szczególnego postępowania
- Znieczulenie ogólne
 - bez dodatkowych ograniczeń lub szczególnego postępowania
 - poinformować anestezjologa o chorobie wątroby oraz nerek u pacjenta i o parametrach ich funkcji
- Upewniać się (i pacjenta) czy pacjent przyjmuje nityzynon i leczenie suplementacyjne (jeśli nadal parametry tubulopatii)
- Upewniać się czy pacjent regularnie zgłasza się na wizyty kontrolne i monitorujące (program lekowy)

Postępowanie umożliwiające regularną podaż nityzynonu!

Experience of a Single Center in NTBC Use in Management of Hereditary Tyrosinemia Type I in Libya

Hanna Alobaidy^{1*} and Emna Barkaoui²

is usually reversible (14). No patient presented with neurological manifestation but we faced porphyric like crisis in one very well responding, early treated asymptomatic screened patient after 6 years of NTBC treatment there occurred a sudden acute shortage in NTBC, his δ -aminolevulinic acid was high, more than 20 times above the upper limit of normal, the recovery was achieved with reintroducing NTBC and supportive treatment. The side effects of NTBC, were seen in most of our patients leucopenia and thrombocytopenia, were transient but we never observed toxic signs of the eyes such as keratitis, photophobia and corneal opacities (15), nor did we observe skin exfoliative dermatitis a sign of high blood tyrosine associated with uncontrolled diet restriction.

Tyrozynemia typu I

- Różny wiek wystąpienia objawów
(także dzieci przed badaniem metodą MS/MS w ramach NBS)
- Zmienność objawów w obrębie jednej rodziny
- Konieczna diagnostyka w kierunku tyrozynemii typu I:
 - postępująca/ostra niewydolność wątroby u noworodka lub niemowlęcia
 - marskość wątroby o nieustalonej etiologii
 - obecność zespołu Fanconi-de Toni-Debre
- Powiadomienie laboratorium o podejrzeniu/objawach!
- Dorośli leczeni pacjenci zagrożeni wystąpieniem powikłań!



Dziękuję za uwagę!