

Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu

Leczenie dietetyczne w homocystynurii

Agnieszka Kowalik

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa. 10.12.2021r.

Homocystynuria (HCU)

- jest zaburzeniem metabolizmu metioniny spowodowanym niedoborem enzymu β – syntazy cystationiny
 - Pirydoksyno-zależny (B6)
 - Pirydoksyno-niezależny

HCU

Niedobór enzymu β - syntazy cystationiny (CBS) powoduje:

- $\uparrow$ stężenia metioniny, homocysteiny i innych metabolitów zawierających siarkę
- $\downarrow$ stężenia cysteiny, cystationiny i seryny
- dodatkowo homocysteina jest obecna w wysokich ilościach w moczu

HCU

- **Noworodek z HCU po urodzeniu bez klinicznych objawów**

ALE

- Bez wczesnej diagnozy i leczenia będą pojawiały się kliniczne objawy obejmujące wiele układów:

Układ wzroku – zwężenie soczewek, krótkowzroczność, jaskra

Układ kostny- osteoporoza, skolioza, wydłużenia i
pogrubienia kości długich, marfanoidowy wygląd

Układ naczyniowy – zmiany zakrzepowo-zatorowe

Ośrodkowy układ nerwowy- opóźnienie rozwoju, trudności
w nauce, zmiany w EEG, padaczka, zaburzenia psychiczne

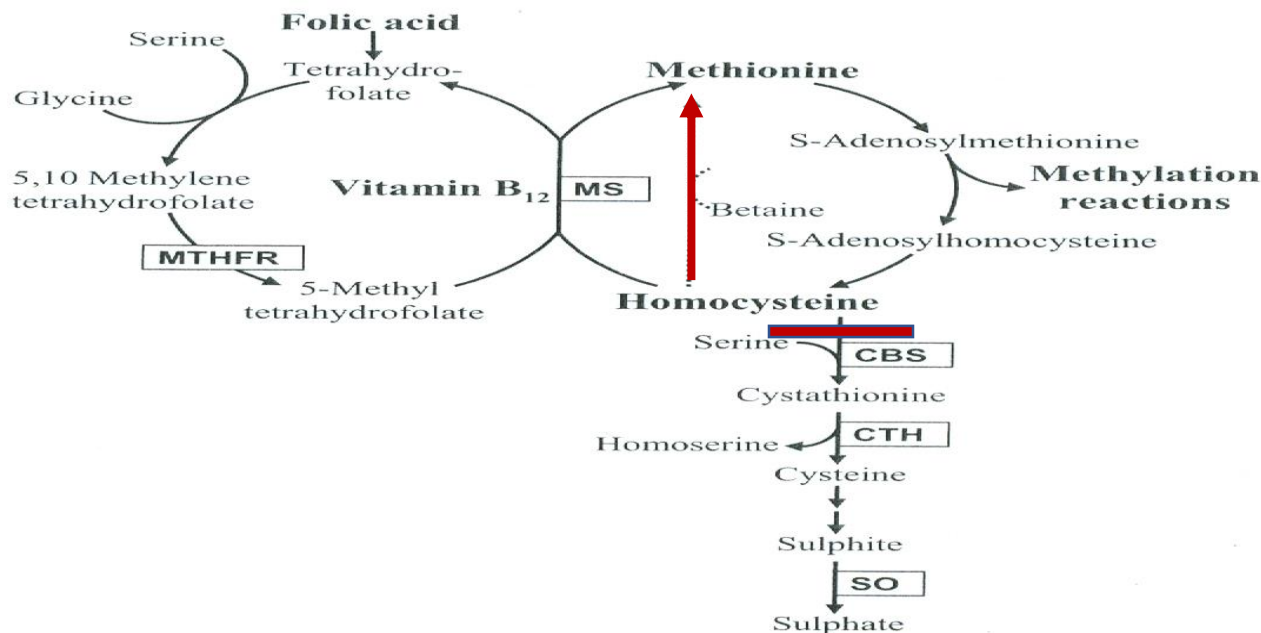
Strategie leczenia HCU

Celem leczenia jest obniżenie stężenia tHcy w osoczu poprzez:

- **obniżenie spożycia metioniny poprzez dietę z ograniczeniem białka**
- wykorzystanie alternatywnych ścieżek do usunięcia homocysteiny poprzez **działanie betainy**

Disorders of the metabolism of sulphur amino acids

Biochemistry (incl. folic acid cycle/cytosolic methyl group transfer)



S-Adenosylmethionine (SAM), is the most important methyl group donor in cellular metabolism. Remethylation of homocysteine to methionine is catalysed mainly by the cobalamin-(vit. B₁₂)-dependent methionine synthase (MS) or alternatively betaine-homocysteine methyltransferase (methyl group donor betaine). The methyl group is transferred onto cob(I) alamin (cbl^I) from 5,10-methylenetetrahydrofolate which is regenerated in the folate cycle. The breakdown of homocysteine to cysteine is catalysed by the vit. B₆-dependent enzymes cystathionine beta-synthase (CBS) and cystathionine gamma-lyase (CTH). Cysteine is further catabolised via cysteine sulphinat (precursor of the amino acid taurine, a component of the bile acids) to sulphite which is oxidised to sulphate by the molybdenum-containing enzyme sulphite oxidase (SO) and excreted in the urine.

Terapia betainą

- Betaina jest dawcą grupy metylowej i wspiera remetylację homocysteiny do metioniny (ok.25%)
- korzystanie z betainy zwykle **prowadzi do spadku stężenia homocysteiny i wzrostu stężenia metioniny** (ale nie zawsze)
- Betaina zalecana dla poprawy biochemicznej kontroli w sytuacjach gdy **compliance jest słaby** (młodzież, dorośli późno zdiagnozowani)

Cele biochemiczne

	Metionina w osoczu	Cysteina w osoczu	fHcy $\mu\text{mol/L}$	tHcy $\mu\text{mol/L}$
B6 zależna	w zakresie normy	w zakresie normy	0-10	<50
B6 niezależna, sama dieta	w zakresie normy	w zakresie normy	<10	<80-120
B6 niezależna, betaina	wysoka (do $1000\mu\text{mol/L}$)	w zakresie normy	<10	<80-120

Postępowanie dietetyczne w HCU

- Wyłączenie/ograniczenie spożycia produktów bogatobiałkowych
 - dzienna ilość metioniny (aminokwas niezbędny) dopasowana do indywidualnej tolerancji, (w zależności od metody leczenia)
- włączenie preparatów bez metioniny (3-4 dawki/ dzień), podawane z/po jedzeniu
- zapewnienie odpowiedniej kaloryczności diety (tłuszcze, cukry, warzywa, owoce, produkty niskobiałkowe, suplementy energetyczne)

Postępowanie dietetyczne w HCU

- zapewnienie odpowiedniej ilości **składników mineralnych, witamin i mikroelementów** w zależności od stosowanego preparatu bez metioniny (rozważyć suplementację)
- dodatkowa podaż kwasu foliowego (średnio 5mg/dzień)
- suplementacja cysteiną (1-2g/dzień) jeśli stężenie w osoczu tCys poniżej normy

Zalecane dzienne spożycie składników odżywczych dla homocystynurii*

wiek	metionina	białko (naturalne +ekwiwalent)	energia
miesiące	mg/kg masy ciała	g/kg masy ciała	kcal/kg masy ciała
0 < 6	35 - 20	2,3 – 2,1	94-90
6 < 12	35 - 15	2	90
lata	mg/kg masy ciała	g/dzień	kcal/dzień
1 < 4	30 - 10	22	1000-1300
4 < 7	20 - 10	32	1400-1700
7 < 11	20 - 10	40	1700-2000
11 < 15	20 - 10	55-60	2000-2500
15 < 19	10 - 5	50-60	2500-3100

*Na podstawie E.Mönch., R.Link: Diagnostik und Therapie bei angeborenen Stoffwechselstrungen, SPS Pub,2002

> 19	5 - 19	50-60	2500-3100
----------------	---------------	--------------	------------------

S.Calcar in: P.B. Acosta Nutrition Management of Patients with IMD. 2010

Jadłospis 2, mężczyzna 30-45 lat, masa ciała 70 kg Energia – 2300 kcal/ dzień; Białko – 49 g/ dzień; Metionina – 15 mg/ kg m.c. (1050 mg)				
Posilek	Produkty	Energia [kcal]	Białko [g]	Met [mg]
I śniadanie	Trzy naleśniki: 75 g Loprofin mąki niskobiałkowej, 1 łyżeczka (10 g) niskobiałkowego zamiennika jajka PKU Bezgluten, 1 opakowanie napoju niskobiałkowego Loprofin (200 ml), ½ łyżeczki proszku do pieczenia;	381	1,1	1,6
	2 łyżki powidel śliwkowych (50 g); ½ saszetki preparatu witaminowo-mineralnego FrutiVits (3 g) rozpuszczonego w 30 ml wody;	107	0,5	6
		1	0	0
II śniadanie	Kanapki z guacamole: 2 kromki niskobiałkowego chleba Loprofin (70 g); ½ awokado (75 g), 1 łyżka soku z cytryny (8 g), ¼ cebuli (33 g), 1 pomidor (170 g).	182	0,4	2,8
		161	3,7	60
Obiad	Gazpacho: 2 pomidory (340 g), 1/3 ogórka (60 g), ¼ papryki (30 g), ¼ ząbka czosnku (1 g), 1 łyżeczka soku z cytryny (3 g), 1 łyżeczka octu winnego (5 g), 1 łyżka oliwy z oliwek (10 g)	157	3,9	35
	Kotlety ziemniaczane: 3 ziemniaki (225 g), ½ cebuli (75 g), 1 ząbek czosnku (4 g), 1 łyżka oleju rzepakowego (10 g), 2 łyżeczki przyprawy curry (4 g), ½ łyżeczki kurkumy (1 g), 1 łyżeczka koperku (5 g), 1 łyżeczka niskobiałkowego zamiennika jajka PKU Bezgluten (10 g);	332	6	96,4
	Salatka z czerwonej kapusty: 1 i ½ szklanki posiekanej czerwonej kapusty (225 g), ½ jabłka (75 g), 1 łyżka soku z cytryny (6 g), ½ cebuli (75 g);	118	5,6	84
Podwieczorek	Płatki śniadaniowe z borówkami i kokosem: 1 porcja Loprofin niskobiałkowe płatki śniadaniowe o smaku czekoladowym (30 g), 2 opakowania napoju niskobiałkowego Loprofin (400 ml), 1 garść borówek amerykańskich (50 g), 1 łyżka wiórków kokosowych (6 g);	112	0,2	1,2
		160	1,6	0
		23	0,4	10
Kolacja		36	0,3	6
	Salatka z dynią i łososiem: 1 i ½ bulki kajzerki, 2 garści sałaty (30 g), 2 garści szpinaku (30 g), 150 g pieczonej dyni, 75 g pieczonego łososia, 6 czarnych oliwek (18g);	491	25	639
Razem		2261	48,7	942

Niskobiałkowe produkty zbożowe

- Mąka
- Chleb
- Płatki
- Niskobiałkowe zamienniki mleka
- Niskobiałkowe zamienniki jajka

Tradycyjne produkty o niskiej zaw. białka

- Warzywa
- Owoce
- Tłuszcze

Tradycyjne produkty białkowe

- Pieczywo
- Łosoś

Monitorowanie leczenia w homocystynurii

- Ocena spożycia (3 dniowe raporty)
(energia, metionina, wapń, witaminy)
- Badania biochemiczne:
 - Witamina B12, D
 - **Homocysteina całkowita < 100 $\mu\text{mol/l}$**
 - stężenie aminokwasów rozgałęzionych
 - stężenie metioniny < 1000 $\mu\text{mol/l}$
- Densytometria
- Rozwój fizyczny i umysłowy



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

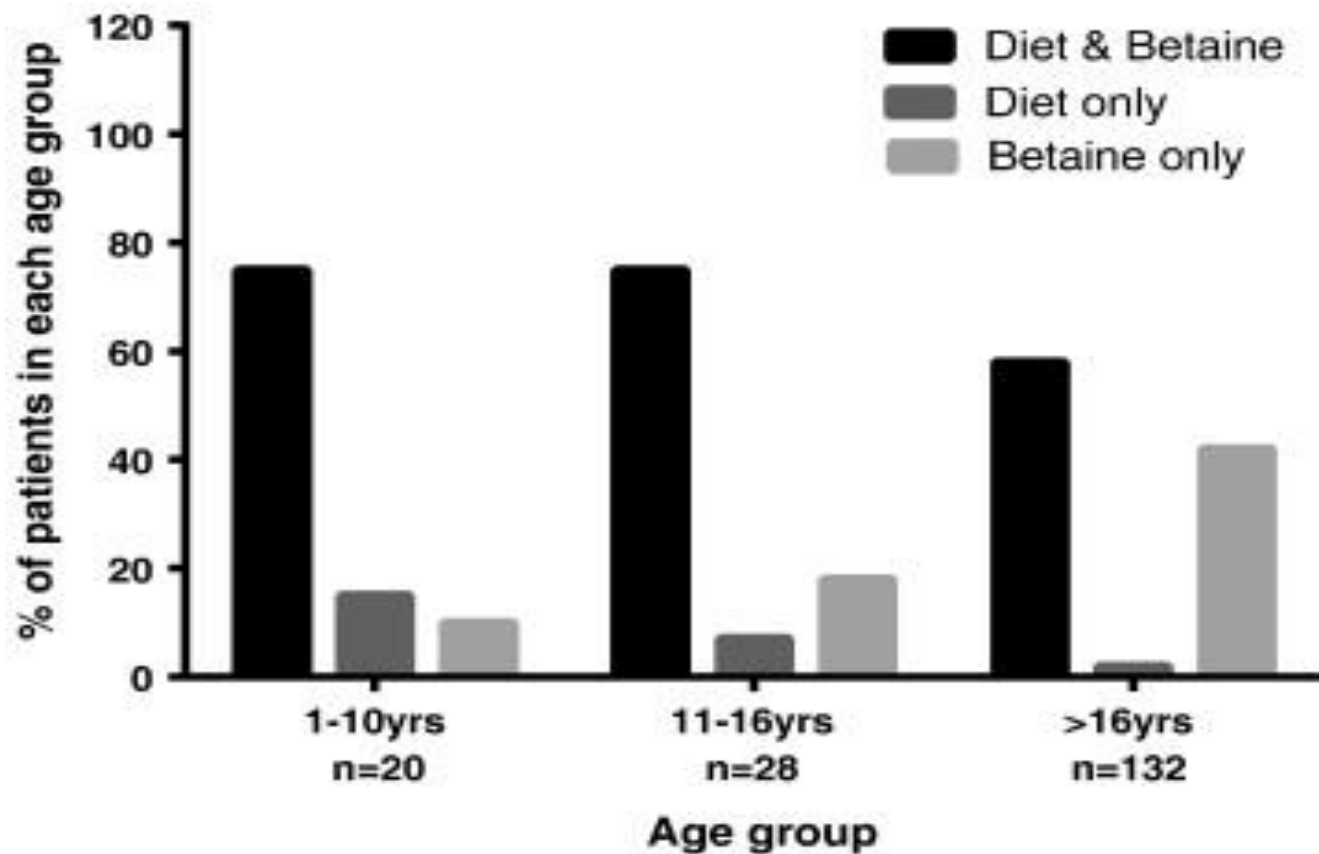
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme

Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: A European survey

S. Adam^a, M.F. Almeida^b, E. Carbasius Weber^c, H. Champion^d, H. Chan^e, A. Daly^f, M. Dixon^g, K. Dokoupil^h, D. Egliⁱ, S. Evans^f, F. Eyskens^j, A. Faria^k, C. Ferguson^l, P. Hallam^m, M. Heddrich-Ellerbrokⁿ, J. Jacobs^o, C. Jankowski^p, R. Lachmann^e, R. Lilje^q, R. Link^r, S. Lowry^s, K. Luyten^j, A. MacDonald^{f,*}, C. Maritz^e, E. Martins^t, U. Meyer^u, E. Müller^v, E. Murphy^e, L.V. Robertson^w, J.C. Rocha^b, I. Saruggia^x, P. Schick^v, J. Stafford^g, L. Stoelen^q, A. Terry^y, R. Thom^z, T. van den Hurk^c, M. van Rijn^{aa}, A. van Teefelen-Heithoff^{ab}, D. Webster^p, F.J. White^{ac}, J. Wildgoose^{ad}, H. Zweers^{ae}

^a Glasgow Royal Infirmary, Royal Hospital for Sick Children, UK

Questionnaires were returned from 29 IMD centres providing data on 181 patients with HCU: UK (14 centres, 108 patients), Germany (5 centres, 39 patients), Netherlands (3 centres, 19 patients), Switzerland (2 centres, 5 patients), Portugal (2 centres, 4 patients) and Belgium, France and Norway (1 centre per country, each with 2 patients). Newborn screening (NBS) was uncommon (28% [n = 8] of centres).



Coraz mniej osób preferowało przepisywanie diety wraz ze wzrostem wieku pacjentów, podczas gdy preferencja stosowania wyłącznie betainy rosla wraz z wiekiem, szczególnie > 16 lat (ryc. 1). Na wybór leczenia wpłynęły wcześniejsze doświadczenia: problemy z samą dietą (38% ośrodków), dobre doświadczenie z samą dietą (31%) i skuteczne leczenie samą betainą bez potrzeby diety (21%).

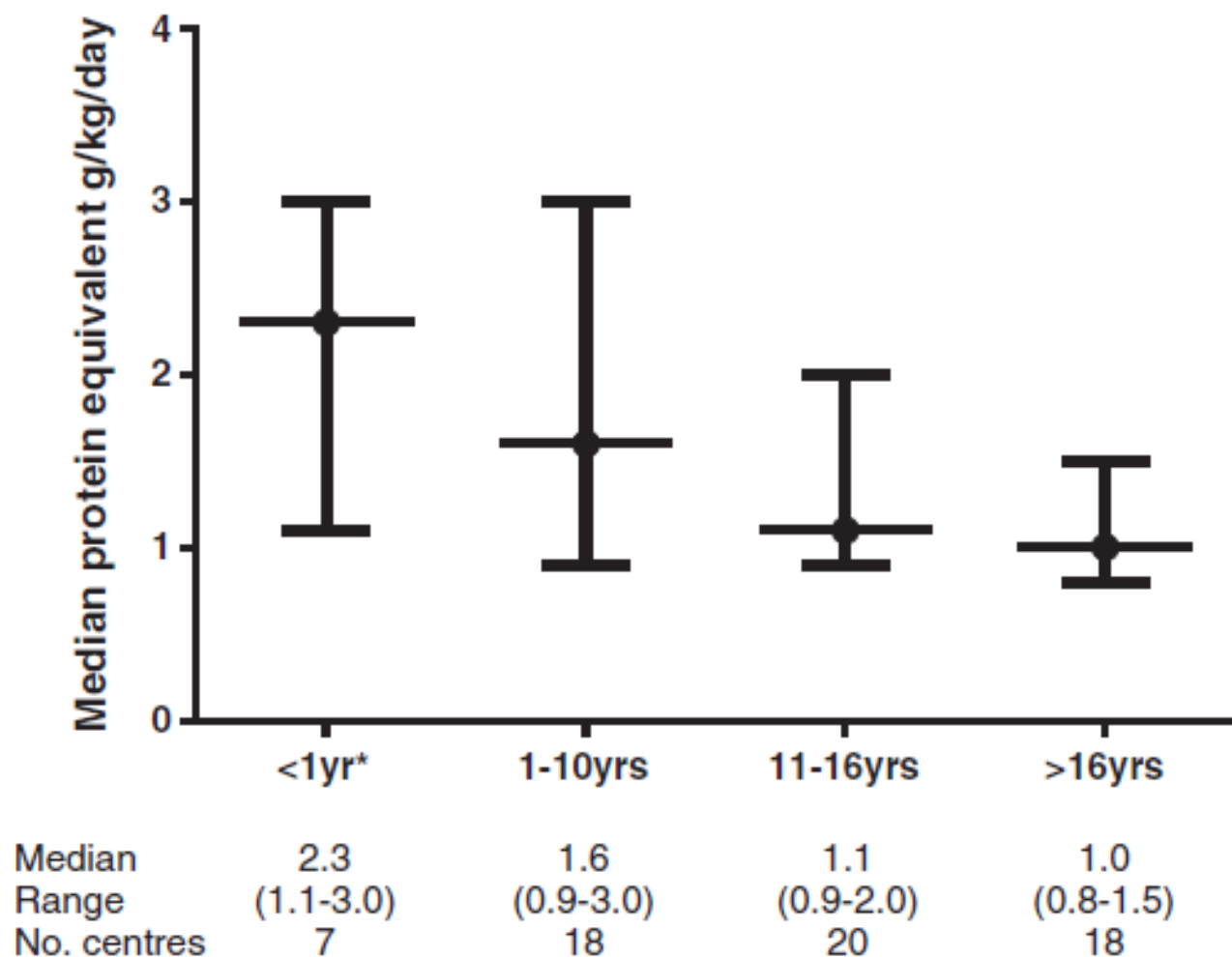
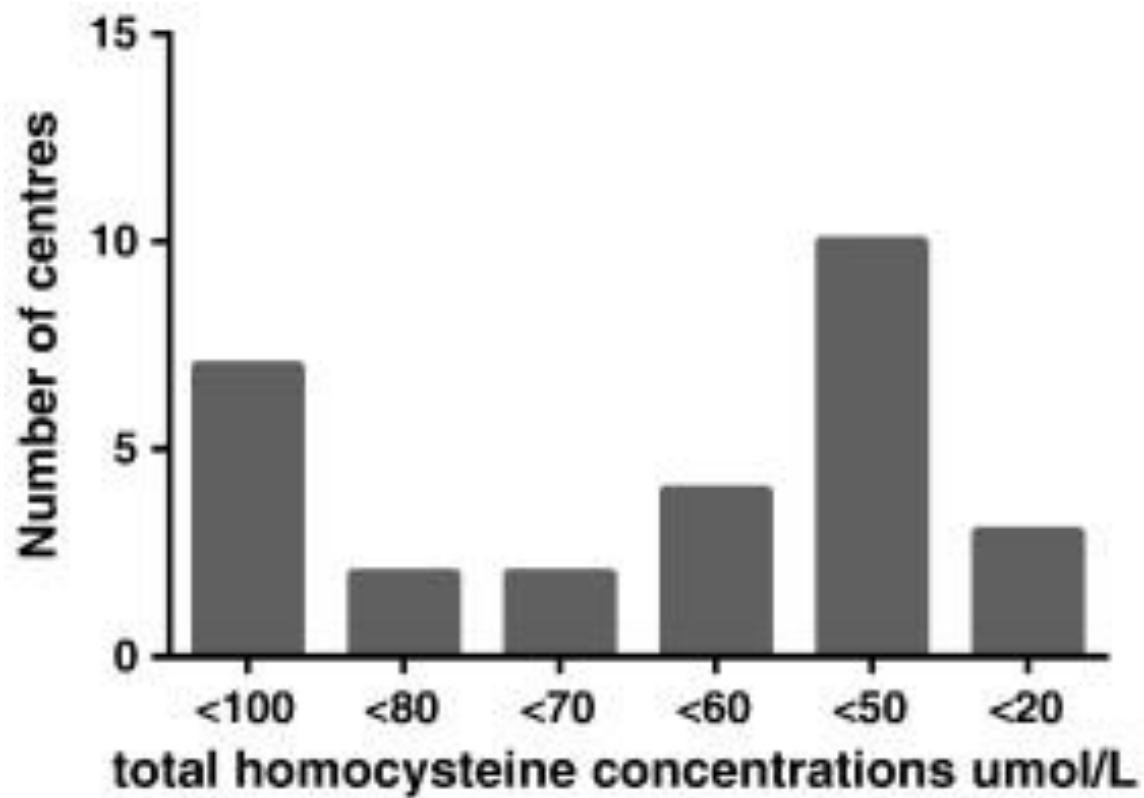


Fig. 2. Median protein equivalent prescribed by centres for the different age bands from both dietary protein (methionine) and L-amino acid supplements[#].



Nie było zgody co do docelowych zakresów tHcy we krwi (mediana <55 $\mu\text{mol} / \text{l}$; zakres <20–100)

Other energy and micronutrient supplements prescribed by centres.

Supplement	Number of centres	%
Essential fatty acids	4*	14
LCPUFA	6**	21
Low protein foods	27	93
Low protein milks	24	83
Vitamin & mineral supplement	22 [#]	76
Pyridoxine	25	86
Folic Acid	27	93
Vitamin B ₁₂	18	62

Supplements added to L-amino acid supplement in *1 of 4 centres, **6 of 6 centres, and [#]7 of 22 centres.

Dietary Management of Non-Piridoxine responsive Homocystinuria

- **Podsumowanie:**

W pirydoksyno-niezależnej homocystynurii,

- dieta z ograniczeniem metioniny była mniej popularna z wiekiem
- z więcej niż połową dorosłych pacjentów na normalnej diecie
- Spożycie białka całkowitego i cele leczenia były wysoce zróżnicowane.
- Istnieje potrzeba Europejskiego konsensusu wyznaczającego postępowanie w pirydoksyno-niezależnej HCU.

Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency

Andrew A. M. Morris^{1,2} • Viktor Kožich³ • Saikat Santra⁴ • Generoso Andria⁵ • Tawfeg I. M. Ben-Omran⁶ • Anupam B. Chakrapani⁷ • Ellen Crushell⁸ • Mick J. Henderson^{2,9} • Michel Hochuli¹⁰ • Martina Huemer^{11,12,13} • Miriam C. H. Janssen¹⁴ • Francois Maillot¹⁵ • Philip D. Mayne¹⁶ • Jenny McNulty⁸ • Tara M. Morrison¹⁷ • Helene Ogier¹⁸ • Siobhan O'Sullivan¹⁹ • Markéta Pavlíková³ • Isabel Tavares de Almeida²⁰ • Allyson Terry^{1,21} • Sufin Yap²² • Henk J. Blom²³ • Kimberly A. Chapman²⁴

Treatment aims to lower the plasma tHcy concentration to a safe level whilst maintaining normal nutrition, including normal concentrations of methionine and other essential AA. In pyridoxine-responsive patients the target for plasma tHcy should be <50 µmol/L. This may not be achievable for patients that only show a partial response. In pyridoxine-unresponsive patients, historical data suggests that good outcomes can be achieved if plasma fHcy levels are maintained below 11 µmol/L. This corresponds to a tHcy concentration of about 120 µmol/L. We recommend keeping tHcy levels below 100 µmol/L but this may need revision when very long term data become available. It is particularly important to remind adolescents and young adults of the dire consequences of poor compliance.

Dziękuję za uwagę