

GENETYKA dla NIE-GENETYKÓW

„OMIKA” - NOWA DZIEDZINA DIAGNOSTYCZNA
Nie tylko choroby rzadkie.

NIEODPŁATNE KURSY

dla lekarzy, diagnostów
i innych specjalistów

edu-metgen.imid.med.pl



Kliniczne aspekty zaburzeń metabolizmu homocysteiny



Dr n. med. Łukasz Kałużny

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych
Instytutu Pediatrii UM w Poznaniu

Lata 90-te....

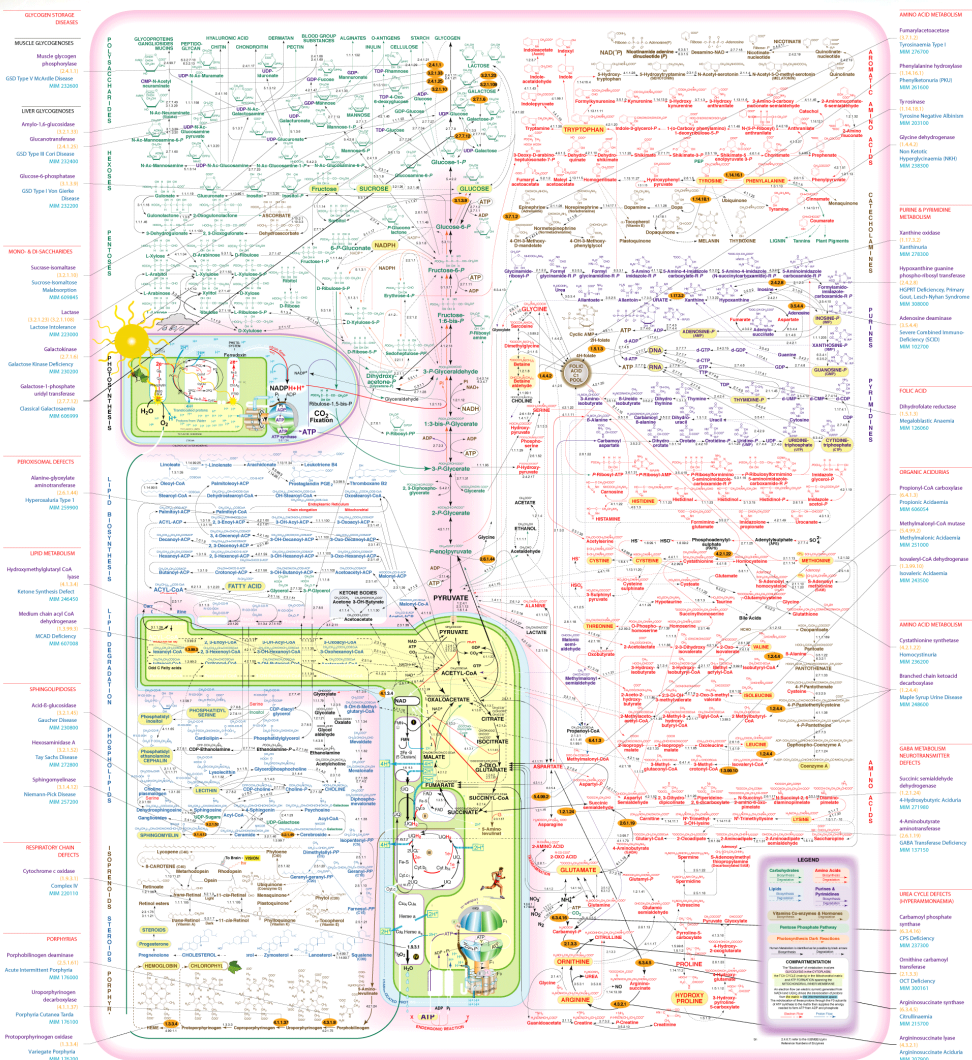
- Nie było internetu
- Nie było komórek (tylko pod schodami)
- Nofelan, Nofemix
- Lofenalac
- Test Guthrie
- Nie było chorób metabolicznych...



Znane wrodzone choroby metaboliczne

- Na podstawie Scriver: Metabolic&Molecular Basis of Inherited Disease
 - 1st edition – 1960 – 81 IEM
 - 1978 – 150 IEM
 - 1989 – 377 IEM
 - 1995 – 517 IEM
 - 8 wydanie - 2001 - 1300 IEM, 4 tomy, 6338 stron
 - Aktualnie – ponad 2600 chorób

Inborn Errors of Metabolism

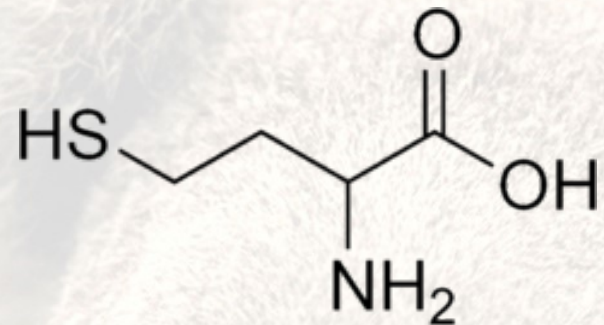


Blok metaboliczny



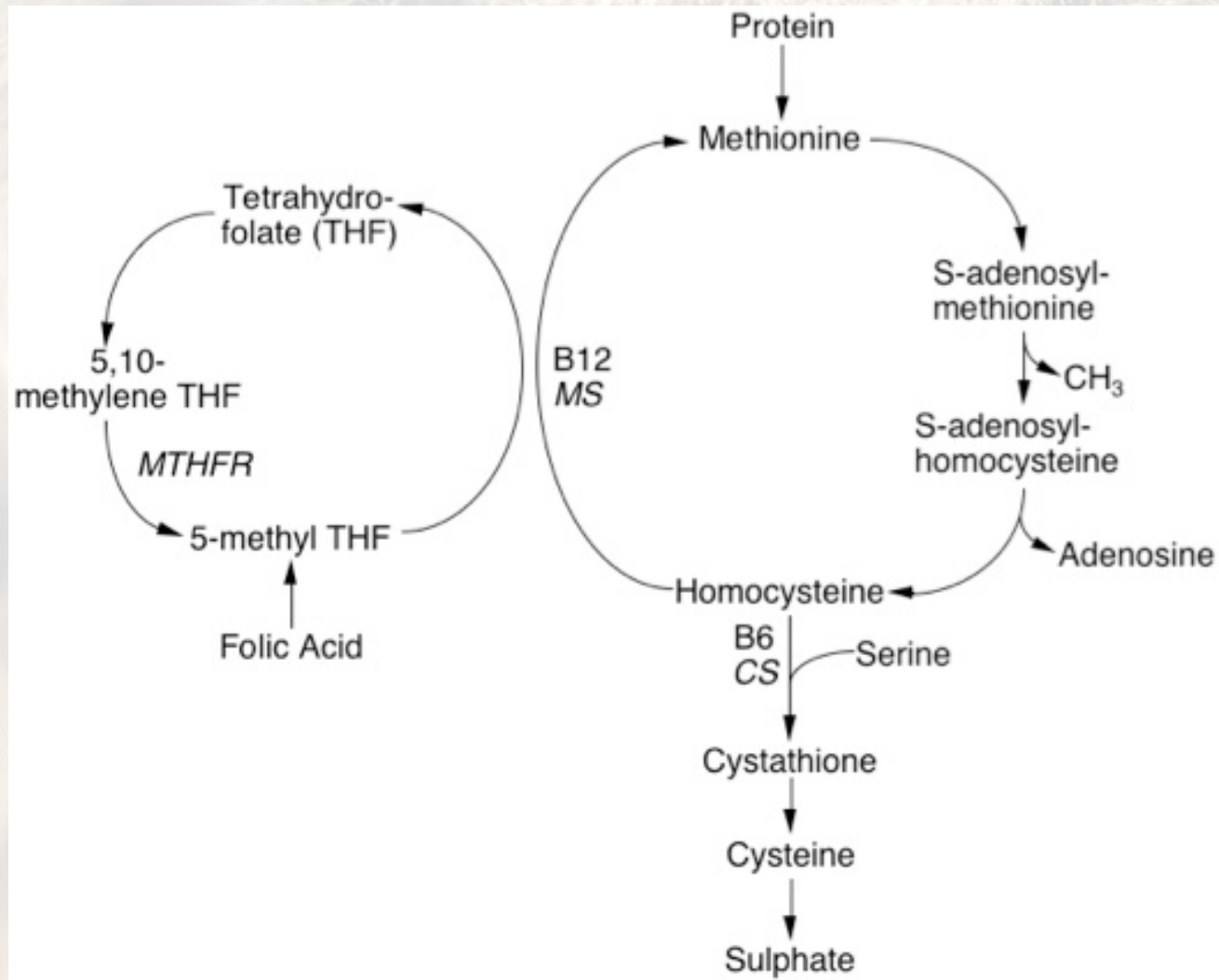
Metabolizm aminokwasów i białek

- Deficyt enzymów – prowadzi do kumulacji substancji toksycznych
- Toksyczność prekursorów, niedobór produktów reakcji
- Mózg, wątroba, nerki
- Ostre objawy – stany kataboliczne
- Leczenie –
 - ograniczenie podaży białka – aminokwasów – prekursorów
 - suplementacja aminokwasów – produktów reakcji
 - ewentualnie detoksyfikacja



Metabolizm homocysteiny

Metabolizm aminokwasów siarkowych

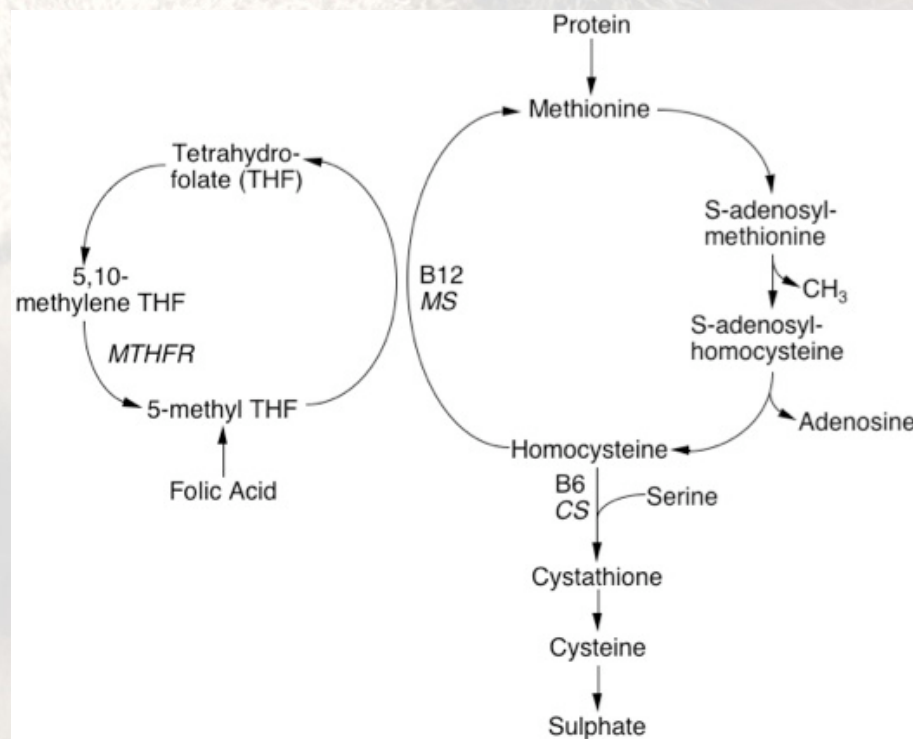


Metabolizm aminokwasów siarkowych

- S-adenozylometionina – grupy metylowe (metylacja) – potrzebna do m.in. metylacji DNA, syntezy kreatyny, choline, adrenaliny
- Remetylacja homocysteiny do metioniny – syntaza metioniny, zależna od witaminy **B12** - metylokobalamina
- Cykl **kwasy foliowego** – z MTHFR – do odbudowy metylokobalaminy (niezbędna do remetylacji Hcy)
- Rozkład Hcy do cysteiny – beta-syntaza cystationiny (CBS) oraz gamma-liaza cystationiny (CTH) – zależne od witaminy **B6**

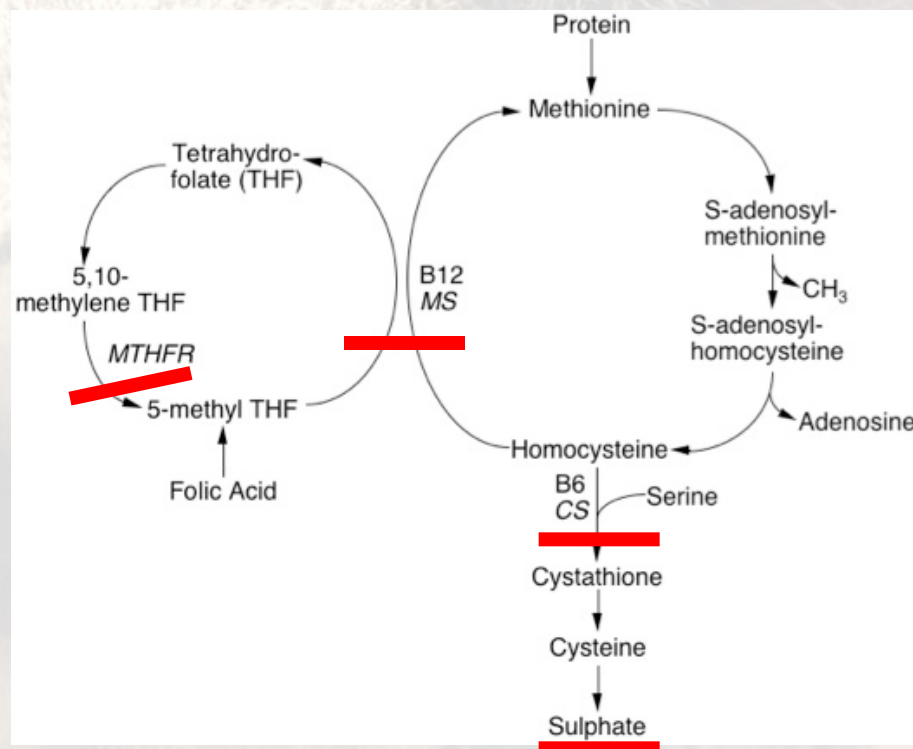
Metabolizm aminokwasów siarkowych

- Deficyt aktywności MTHFR
- Deficyt aktywności SM
- Zaburzenia syntezy metylokobalaminy
- Deficyt beta-syntazy cystationiny
- Deficyt oksydazy siarczynu i deficyt kofaktora molibdenowego



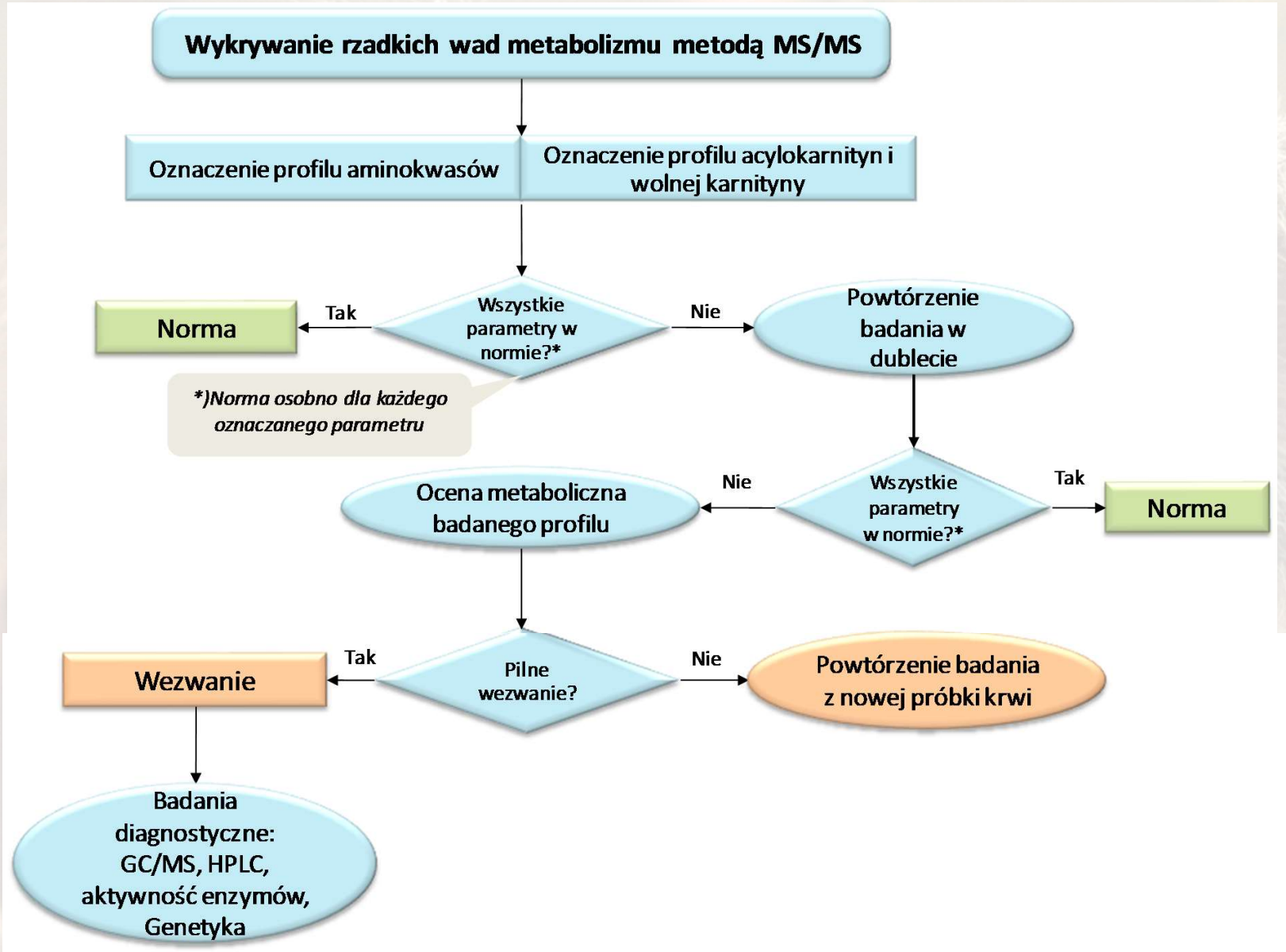
Metabolizm aminokwasów siarkowych

- Deficyt aktywności MTHFR
- Deficyt aktywności SM
- Zaburzenia syntezy metylokobalaminy
- Deficyt beta-syntazy cystationiny
- Deficyt oksydazy siarczynu i deficyt kofaktora molibdenowego



Reakcja Branda z nitroprusydkiem

- Detekcja aminokwasów siarkowych
- Ale fałszywie dodatni –
 - Ketoza
 - Zakażenie układu moczowego
 - Uogólniona aminoacyduria
 - Leki – N-acetylocysteina
 - Penicylamina
 - Captopril
 - Ampicylina...



Wpływ przesiewu na FAOD

- Przed przesiewem
- Zdiagnozowano 17
- Zmarło – 10
- Opóźnienie rozwoju – 3
- Zdrowi – 4
- Częstość diagnozowania przy przesiewie selektywnym

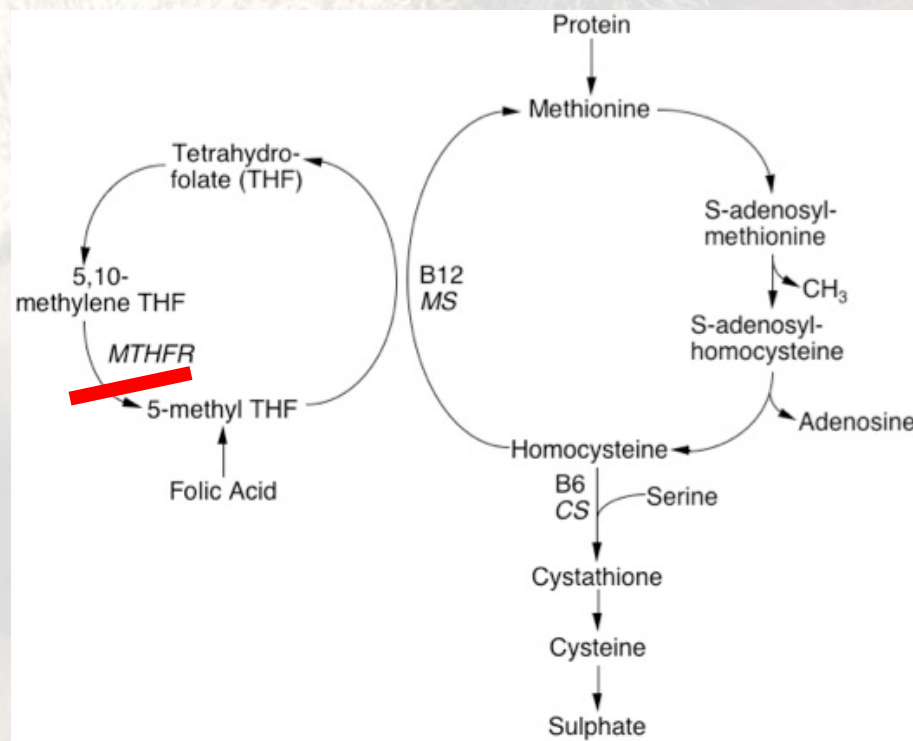
1/50 tys. urodzeń

- Po wprowadzeniu przesiewu
- Zdiagnozowano 26
- Zmarło 1 - przed wynikiem badania przesiewowego
- Zaburzenia rozwoju 0
- Zdrowi 25
- Częstość występowania przy przesiewie populacyjnym

1/16 tys. urodzeń

Metabolizm aminokwasów siarkowych

- Deficyt aktywności MTHFR
- Deficyt aktywności SM
- Zaburzenia syntezy metylokobalaminy
- Deficyt beta-syntazy cystationiny
- Deficyt oksydazy siarczynu i deficyt kofaktora molibdenowego

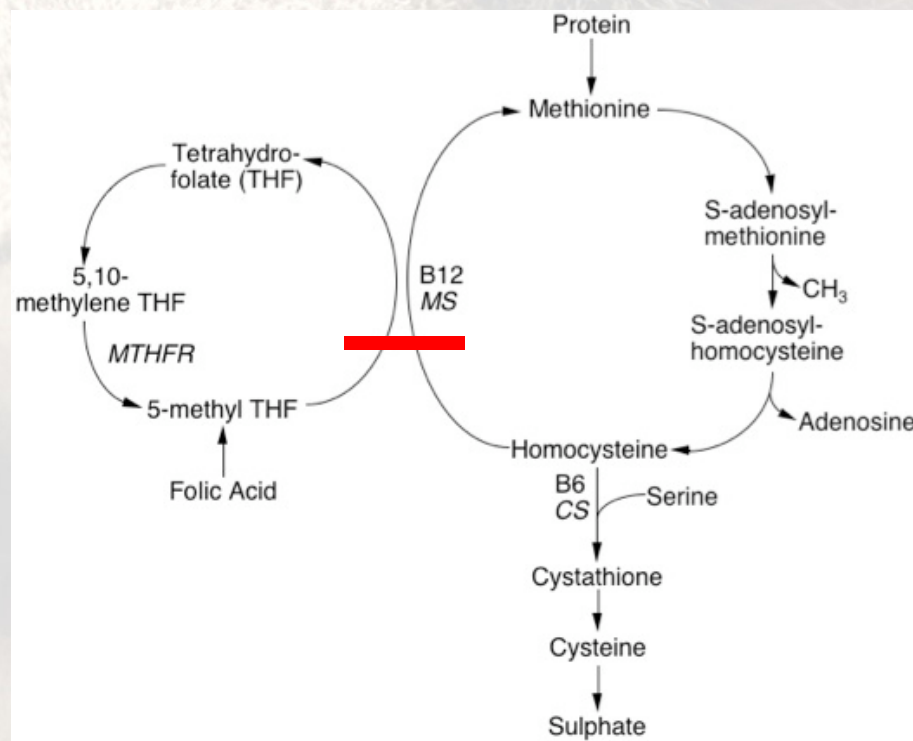


Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolanu (MTHFR)

- Wzrasta Hcy > 150 $\mu\text{mol/L}$, spada Met (lub N)
- Reakcja Branda dodatnia
- Encefalopatia z padaczką, drgawki toniczno-kloniczne
- **Zaburzenia rozwoju psychoruchowego**
- Wodogłowie, mikrocefalia...
- Objawy psychiatryczne
- Zmiany zakrzepowe
- Pmr – 5HIAA, HVA i 5-metyl THF obniżone
- Leczenie – betaina, kwas foliowy/folinowy, hydroksykobalamina, ryboflawina, ew. metionina

Metabolizm aminokwasów siarkowych

- Deficyt aktywności MTHFR
- Deficyt aktywności SM
- Zaburzenia syntezy metylokobalaminy
- Deficyt beta-syntazy cystationiny
- Deficyt oksydazy siarczynu i deficyt kofaktora molibdenowego



Deficyt aktywności syntazy metioniny (SM), zaburzenia syntezy metylokobalaminy

- Wzrasta Hcy $> 150 \text{ umol/L}$, spada Met (lub N)
- Mocz GC/MS – kwas metylomalonowy (defekt metabolizmu kobalaminy)
- Anemia megaloblastyczna
- Zaburzenia rozwoju psychoruchowego
- Apatia, hipotonia, niepokój, psychoza, demencja
- Biegunka, brak przyrostu masy ciała
- Stan zagrożenia życia – ostre kryzy encefalopatyczne (cblA, B, D-MMA)
- Leczenie – OH-kobalamina, wit. B12 – 1 mg/dobę- tydzień

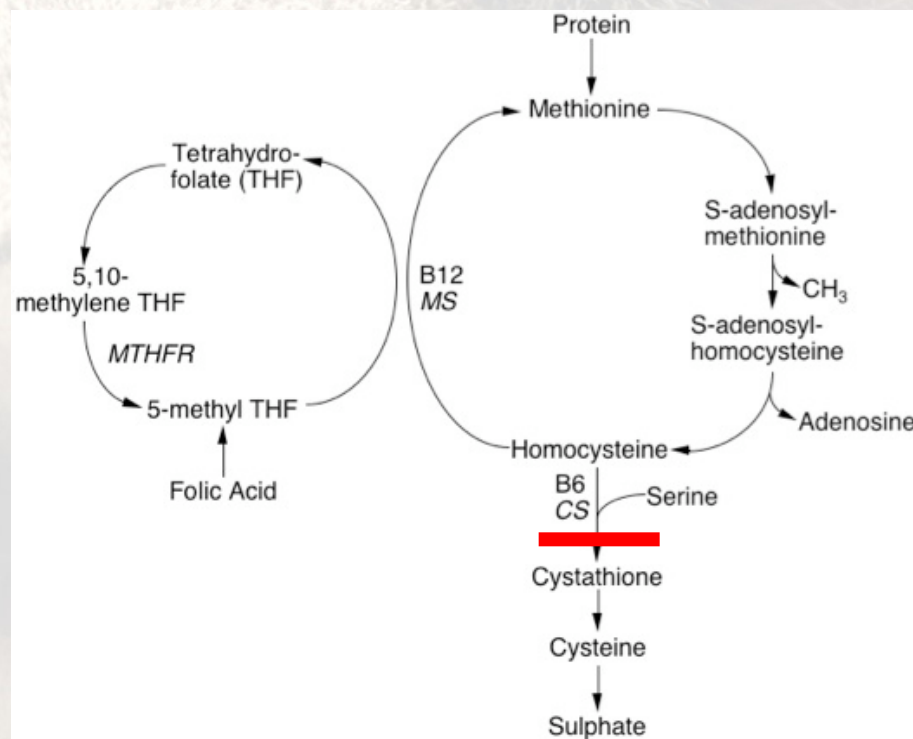
Objawy psychiatryczne w IEM

- Mogą być jedynym, izolowanym objawem chorób metabolicznych
- **Ostry atak delirium,**
- **Halucynacje,**
- **Zaburzenia świadomości**
- **Schizofrenia**
- **Psychoza**

(zaburzenia cyklu mocznikowego, kwasice organiczne, MSUD, zaburzenia metabolizmu kobalaminy...)

Metabolizm aminokwasów siarkowych

- Deficyt aktywności MTHFR
- Deficyt aktywności SM
- Zaburzenia syntezy metylokobalaminy
- Deficyt beta-syntazy cystationiny (CBS)
- Deficyt oksydazy siarczynu i deficyt kofaktora molibdenowego

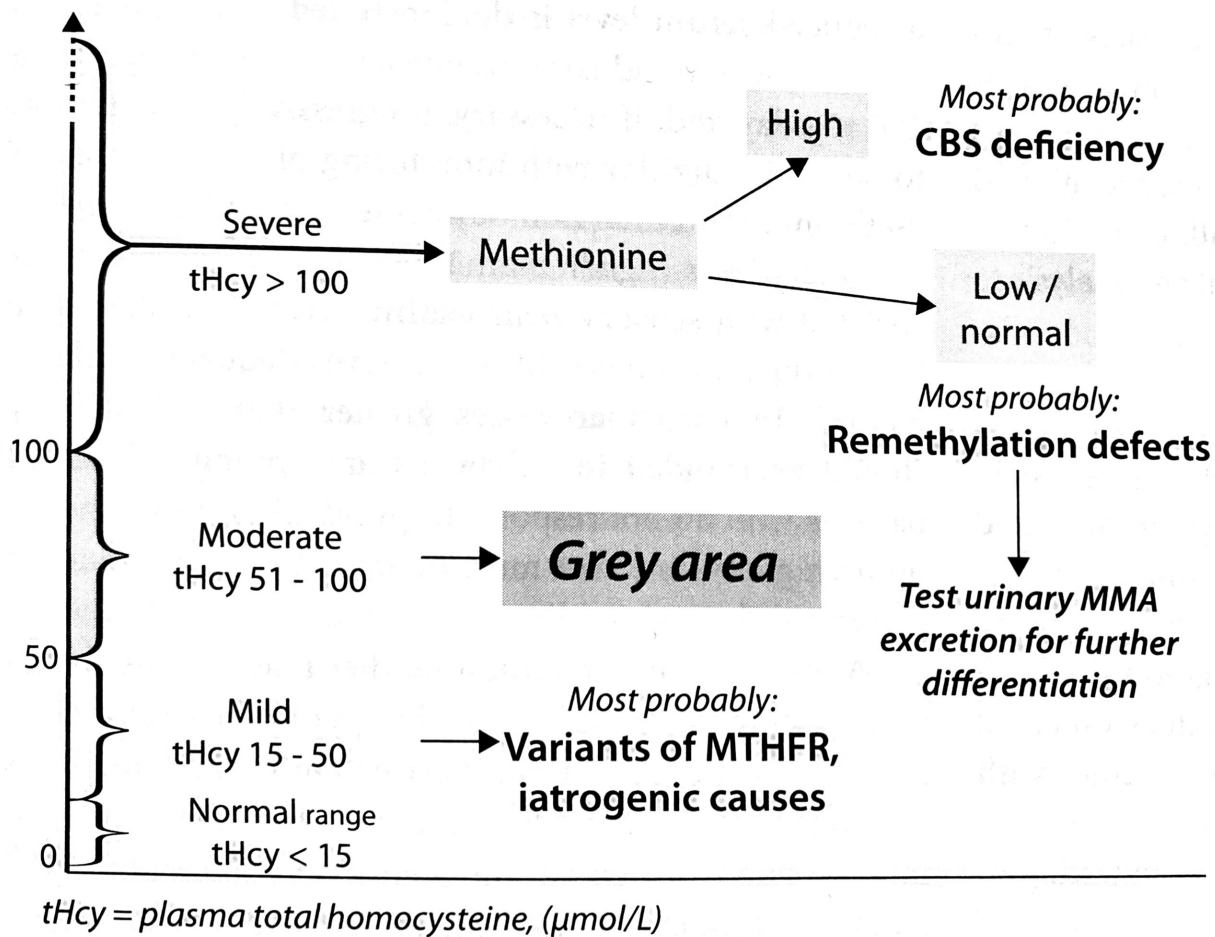


Klasyczna homocystynuria

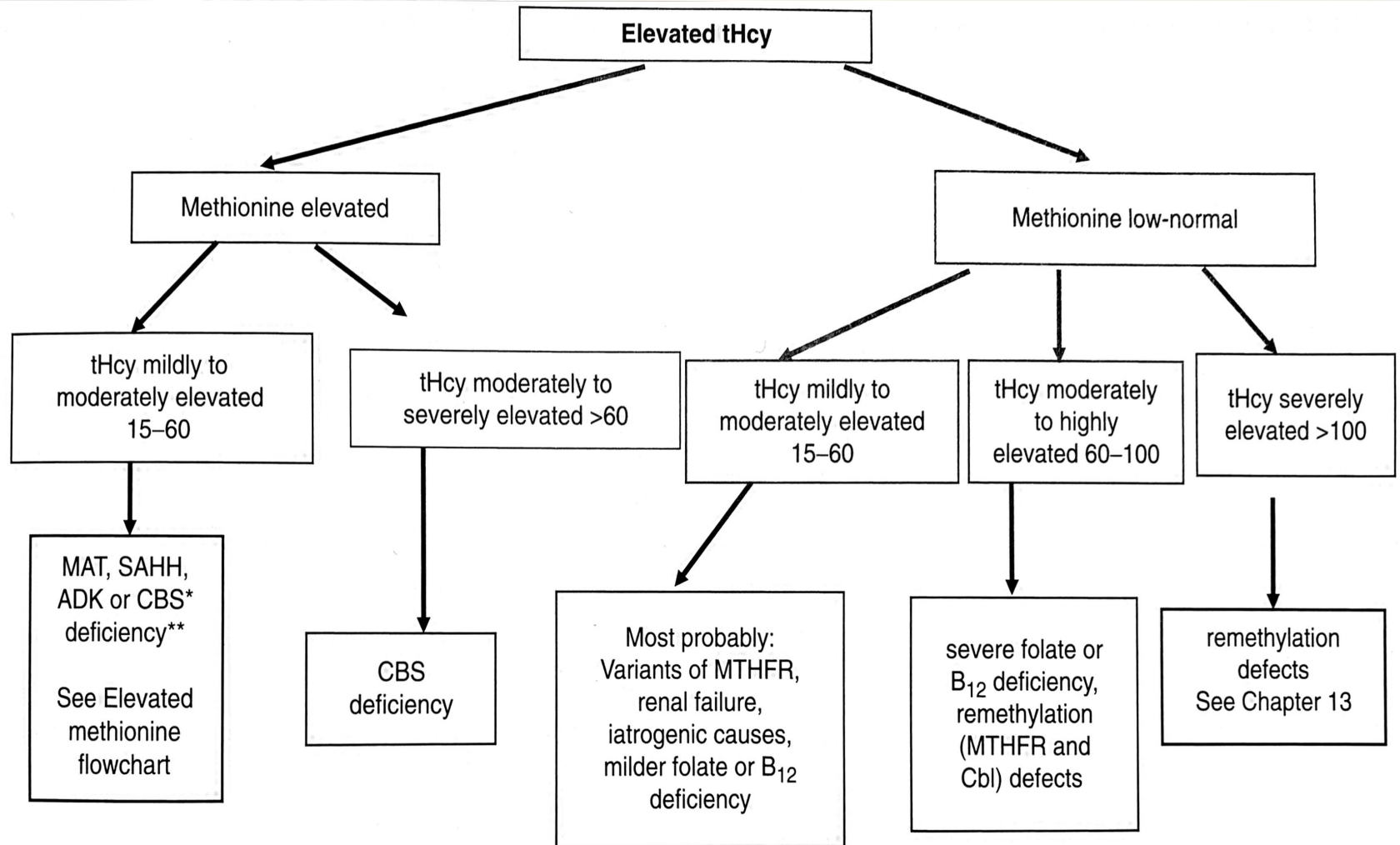
- Defekt beta-syntazy cystationiny (CBS)
 - Początek w wieku szkolnym, czasami wcześniej
 - Podwyższone Met, Hcy, obniżona Cys, MMA – prawidłowy
 - Wygląd Marfano-podobny, skolioza, deformacje szkieletowe
 - Podaczka, opóźnienie rozwoju, osteoporoza!
 - Podwichnięcie soczewek!!!, krótkowzroczność,
 - Zmiany zakrzepowo-zatorowe, udary
-
- Test z pirydoksyną
 - Leczenie – pirydoksyna, kwas foliowy, dieta z ograniczeniem białka lub metioniny, betaina
 - Gdy nie - betaina (6 g/dobę – 100 mg/kg),
 - Ewentualnie Wit. B12/Hydroxocobalamin 1 mg/mies., ew. p.os 1 mg/d
 - Uwaga na podwyższoną metioninę!!!

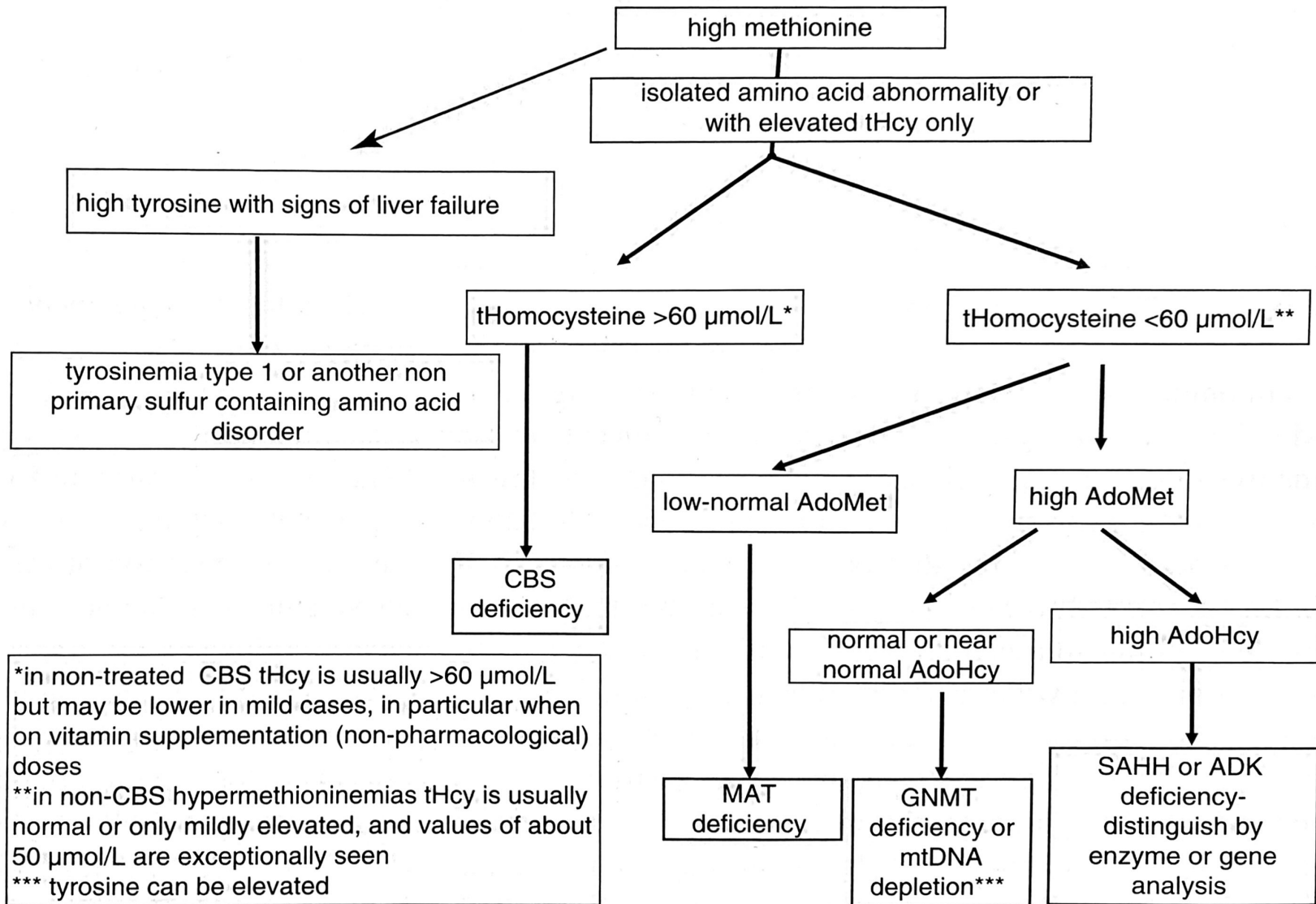
Łagodna hiperhomocysteinemia

- Zaburzenia metabolizmu kwasu foliowego lub homocysteiny
 - Homozygoty polimorfizmu 677C>T MTHFR – 5% populacji
 - Podwyższona Hcy (ale trochę – 30-40 umol/L)
 - Czynniki ryzyka zawału, zakrzepu w wieku 30-40 lat
 - Wady cewy nerwowej – w matczynej hiperHcy
-
- Leczenie – kwas foliowy, wit. B6 (pirydoksyna)



■ Fig. 21.2. Differential diagnosis of conditions causing hyperhomocysteinaemia





Compliance

- Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (synonim anglojęzycznych terminów **compliance** i adherence) – w **medycynie**, w szerszym znaczeniu, oznacza stopień, do jakiego zachowanie pacjenta (w zakresie przyjmowania leków, przestrzegania diety i dokonywania zmian w stylu życia) jest zgodne z zaleceniami medycznymi
- Przeciwnieństwo przestrzegania zaleceń terapeutycznych określane jest jako *non-compliance*.

Wikipedia,

https://pl.wikipedia.org/wiki/Przestrzeganie_zalece%C5%84_terapeutycznych

Dietetyka a compliance

- Compliance... - na przykładzie Austrii
 - Na przykładzie rodzin imigrantów tureckich
 - „culturally sensitive” patient care criteria
 - Rozpoznać indywidualne zrozumienie istoty choroby
 - Respektować indywidualizm socjokulturowy
 - Empatia jako metoda budowania mostów pomiędzy lekarzami /personelem medycznym a rodzicami/pacjentami
 - „case managers as navigators”

Stockler S., Moeslinger D., Herle M. Wimmer B. i wsp. Cultural aspects in the management of inborn errors of metabolism, J. Inher. Metab. Dis. 2012, 35, 1147-1152

Badania przesiewowe - selektywne

- Badania obejmują dzieci z „grup ryzyka”
- Dzieci wykazujące **pierwsze** niepokojące objawy kliniczne
- Powinny podlegać skryningowi selektywnemu jeszcze przed pełnym rozwinięciem choroby i wystąpieniem nieodwracalnych objawów neurologicznych
 - Fałsz... ale z przesiewu selektywnego – 22 lata, 138 zdiagnozowanych dzieci

Supporting parents following positive newborn screening results for an inherited metabolic disorder

Bonham JR, Moody L, Atkinson L (2018)

- Analiza 18 publikacji odnośnie interakcji personel medyczny – pacjent w ramach procedury przesiewowej
- Ważne było – sposób zakomunikowania,
- czas przeprowadzenia badań diagnostyki różnicowej,
- Wsparcie dla rodziny w czasie okołokryningowym – reakcje lękowe w oczekiwaniu na testy potwierdzające i diagnozę
- Problem wyników fałszywie dodatnich i ich wpływ na funkcjonowanie rodziny
- Autorzy przygotowali aplikację na telefon ułatwiającą przejście przez ten okres – zarówno dla rodziców, jak i personelu medycznego

Leczenie chorób metabolicznych

- Konieczność wielokierunkowej opieki
 - „zespół metaboliczny”
 - Specjalista pediatrii metabolicznej
 - Psycholog
 - Dietetyk
 - Biochemik
 - Ginekolog
 - Pracownik socjalny



Homocystynuria

- leczenie
 - dietetyczne (ograniczenie Met)
 - Cel diety – utrzymanie stężenia Hcy poniżej 20
 - Ale u nie odpowiadających na leczenie pirydoksyną – 50-70 $\mu\text{mol/L}$
 - Metionina – poniżej 1000 $\mu\text{mol/L}$