

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



Acyduria metylomalonowa (MMA) i propionowa (PA) - spojrzenie kliniczne



Dr n. med. Łukasz Kałużny

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych
Instytutu Pediatrii UM w Poznaniu

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
 - Prewencja katabolizmu
 - ewentualnie detoksyfikacja
 - Amoniak – produkt gnicia substancji białkowych

Klasyczne acydurie organiczne

- Zaburzenia metabolizmu pośredniego z typowymi zmianami w badaniu profilu kwasów organicznych w moczu met. GC/MS – gromadzenie kwasów karboksylowych
- Postać noworodkowa – encefalopatia metaboliczna typu intoksykacji
- Postać przewlekła przerywana – dekompensacja nawet w wieku dorosłym...
- Postać przewlekła postępująca – stopniowe narastanie objawów
- Toksyczny wpływ propionylo-CoA – hamuje enzymy cyklu Krebsa, cyklu mocznikowego, inne drogi metaboliczne

Klasyczne acydurie organiczne

- **Co truje?**
- MMA –
 - kwas metylomalonowy,
 - propionylo CoA,
 - amoniak
- PA –
 - propionylo CoA,
 - amoniak
- Wzrasta propionylokarnityna

ABC wywiadu metabolicznego w acyduriach organicznych

- Zazwyczaj prawidłowa ciąża i poród (makrocefalia w GA1?)
- Wywiad rodzinny – posocznica, encefalopatie u rodzeństwa, zgony
- Zazwyczaj okres bezobjawowy – manifestacja w okresie noworodkowym, niemowlęcym, ale także możliwa u osób dorosłych
- Brak objawów nie wyklucza choroby!!!

Pamiętajmy, że niewyjaśnione objawy, utrzymujące się po wdrożeniu leczenia i rutynowych badaniach powinny kierować myślenie w kierunku IEM

(Saudubray, Paryż 2006)

ABC objawów klinicznych w acyduriach organicznych

- Objawy nieswoiste, **pogorszenie stanu ogólnego**
- **Senność**, utrata łaknienia, odwodnienie
- **Hipotonia/hipertonia kończyn, mioklonie**
- **Obrzęk mózgu - śpiączka**
- Niewydolność wielonarządowa
- **Zgon lub uszkodzenie mózgu**
- Zespół Reye'a
- Kardiomiopatia, zapalenie trzustki, opóźnienie umysłowe, niewydolność nerek, wymioty, anoreksja, osteoporoza,
- Inne

ABC badań laboratoryjnych w acyduriach organicznych

- Badania podstawowe przy podejrzeniu choroby:
 - glikemia (!) hipo- i hiperglikemia
 - mleczany (!?)
 - Gazometria!, ketoza – kwasica ketonowa
 - **AMONIAK** – badanie dostępne 24 godz./dobę 7 dni w tygodniu
 - Morfologia!!!! – pancytopenia/neutro-, trombocytopenia.
 - **Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS**
 - Profil acylokarnityn i aminokwasów - MS/MS – powtórzenie
 - Aminogram osocza
 - **Telefon do Pracowni Przesiewowej MS/MS!!**

ABC badań laboratoryjnych

- Badania specjalistyczne – ośrodki referencyjne:
 - Profil acylokarnityn i aminokwasów - MS/MS - powtórzenie
 - Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS - kwas orotowy, MMA
 - Aminogram osocza, moczu
 - Test Beutlera-Baludy (galaktozemia)

choroba	Cit	Arg	Gln	homocit	Orot. k
NAGS	-	N-	++	N	N
CPS1	-	N-	++	N	N
OTC	-	N-	++	N+	++ (?n)
ASS	+++	-	+	N	N+
HHH	n	n	++	++	N+
FAOD, OA			N		

ABC postępowania przy podejrzeniu acydurii organicznej

- **Glukoza 10% dożylnie w dużej dawce 7-10 mg/kg m.c./min. (tj. 100-150ml/kg/dobę 10% glukozy), starsi 3-6, z insuliną (w przypadku hiperglikemii $>200\text{mg}\%$), także przy dekompensacji u dziecka zdiagnozowanego.**
- **Nawodnienie – zaplanuj na 48 godzin (obrzęk mózgu!)**
- Koryguj kwasicę, podaż NaCl, KCl
- Wstrzymać podaż białka (po 2 dniach włączyć ponownie, 50%),
- Zabezpieczenie stanu anabolicznego
- Konsultacja metaboliczna (pilna!!!, modyfikacja postępowania – po wynikach – celowane leczenie)
- Przy znacznej hiperamonemii – Carbaglu, dializa itd.

Klasyczne acydurie organiczne

- **MMA**
 - Diagnostyka różnicowa – typy!
 - Enzym jest uszkodzony
 - – mut⁰, mut-
 - Produkcja kofaktora jest zaburzona
 - cblA, cbl B, cblD-MMA

W MMA wiedza na temat leżącej u jej podstawy wady enzymatycznej i genotypu jest niezwykle ważna, ponieważ resztkowa aktywność enzymu i odpowiedź na B12 mogą być związane z lepszym rokowaniem (Baumgartner 2014)

Hiperamonemia

- Wzrost stężenia amoniaku w surowicy
- Stężenie amoniaku – normy...
- Noworodki – do 100-110 $\mu\text{mol/L}$, starsi – do 50 $\mu\text{mol/L}$
- Podejrzenie wady metabolizmu – gdy $>200 \mu\text{mol/L}$
- Przeliczamy – $\text{NH}_3 \mu\text{mol/L} = \mu\text{g/dL} \times 0,59$
- Pobranie – błędy – upał, długi czas oznaczania
- Stężenie amoniaku w tkankach 10x wyższe..., próbówki z heparyną i amoniakiem, UWAGA!
- Prawidłowe pobranie – bez stazy, do lodu (nie zamrażać!!!), nie wstrząsać, oznaczać natychmiast – 24 godz. na dobę!!!!

(Haberle, 2014, Hoffmann 2017)

Hiperamonemia

- Toksyczność amoniaku- szybkie narastanie śpiączki!
 - Szybko dochodzi do nieodwracalnych zmian w mózgu
 - Narasta glutamina – szybki obrzęk mózgu...
 - Wklinowanie
 - Zgon
-
- OZNACZENIE STĘŻENIA AMONIAKU JEST KLUCZOWE U DZIECKA Z PODEJRZENIEM WRODZONYCH ZABURZEŃ METABOLIZMU!!!!

Hiperamonemia- przyczyny

- Zaburzenia cyklu mocznikowego
 - Deficyt transkarbamyazy ornitynowej – OTC – 1/14 tys.
 - CPS 1, cytrulinemia, acyduria argininobursztynowa, argininemia, zespół HHH (hiperamonemia, hiperornitynemia, homocytrulinuria)
 - deficyt NAGS- możliwość leczenia Carbaglu
- Acydurie organiczne **PA, MMA**, inne
- Ale także –
 - Niewydolność wątroby (także wtórna – FAOD, GALT, tyrozynergia 1)
 - Przejściowa u noworodków – ductus venosus – stosunek glutamina/amoniak <1,6
 - Zwiększona aktywność mięśniowa – zapalenie płuc, niewydolność oddechowa, ZZO, drgawki itp.

ABC postępowania w hiperamonemii

- gdy amoniak narasta, do 250 $\mu\text{mol/L}$
 - arginina 250-400 mg/kg przez 1,5-2 godz. – potem 250 mg/kg na dobę
 - Benzoesan sodu (Amzoate); fenylomaślan sodu (Ambutyrat)
 - 250 mg/kg m.c. przez 1,5-2 godz, potem 250-500 na dobę
 - L-karnityna 100 mg/kg – bolus, następnie 100 mg/kg/dobę
 - Wit. B12 1 mg/dobę
 - Biotyna 10-40 mg/dobę
- Podaj kwas kargluminowy (Carbaglu) 100 mg/kg, w razie potrzeby do 250 mg/kg (pomocze, gdy deficyt NAGS i kwasice – MMA i PA) - do tabletek należy dodać 5–10 ml wody, do powstania zawiesiny podać przez zgłębnik

ABC postępowania w hiperamonemii

- Gdy narasta do 250-500 $\mu\text{mol/L}$ –
- Przygotuj się do dializy, poczekaj 3-6 godzin, może spadnie...
- I dializa, gdy nie
- dializa natychmiast przy amoniaku $> 500 \mu\text{mol/L}$
- Powyżej 1000-1500 $\mu\text{mol/L}$
- Rozważ postępowanie paliatywne.....

Mechanizm działania

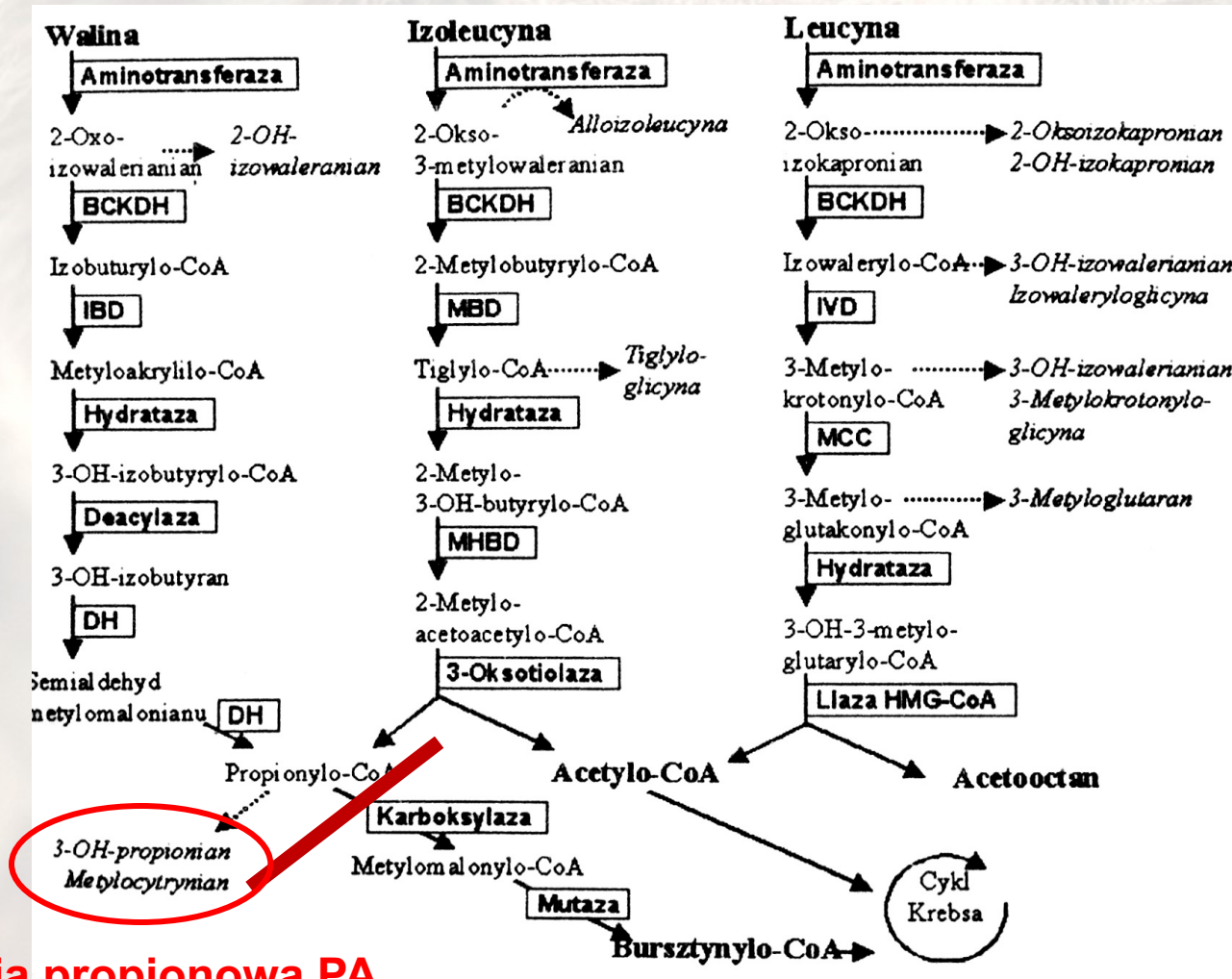
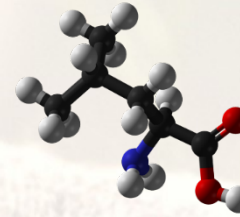
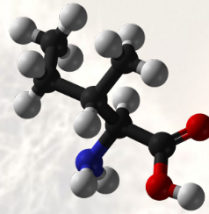
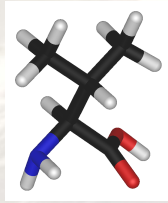
- Mechanizm działania Carbaglu® (kwasu kargluminowego) opiera się na strukturalnym podobieństwie do N-acetyloglutaminianu (NAG) i możliwości jego zastąpienia in vivo
 - NAG jest naturalnym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej (CPS 1) – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego.
 - Carbaglu® przywraca zatem aktywność cyklu mocznikowego i w rezultacie normalizuje poziom amoniaku w osoczu.

ABC badań laboratoryjnych

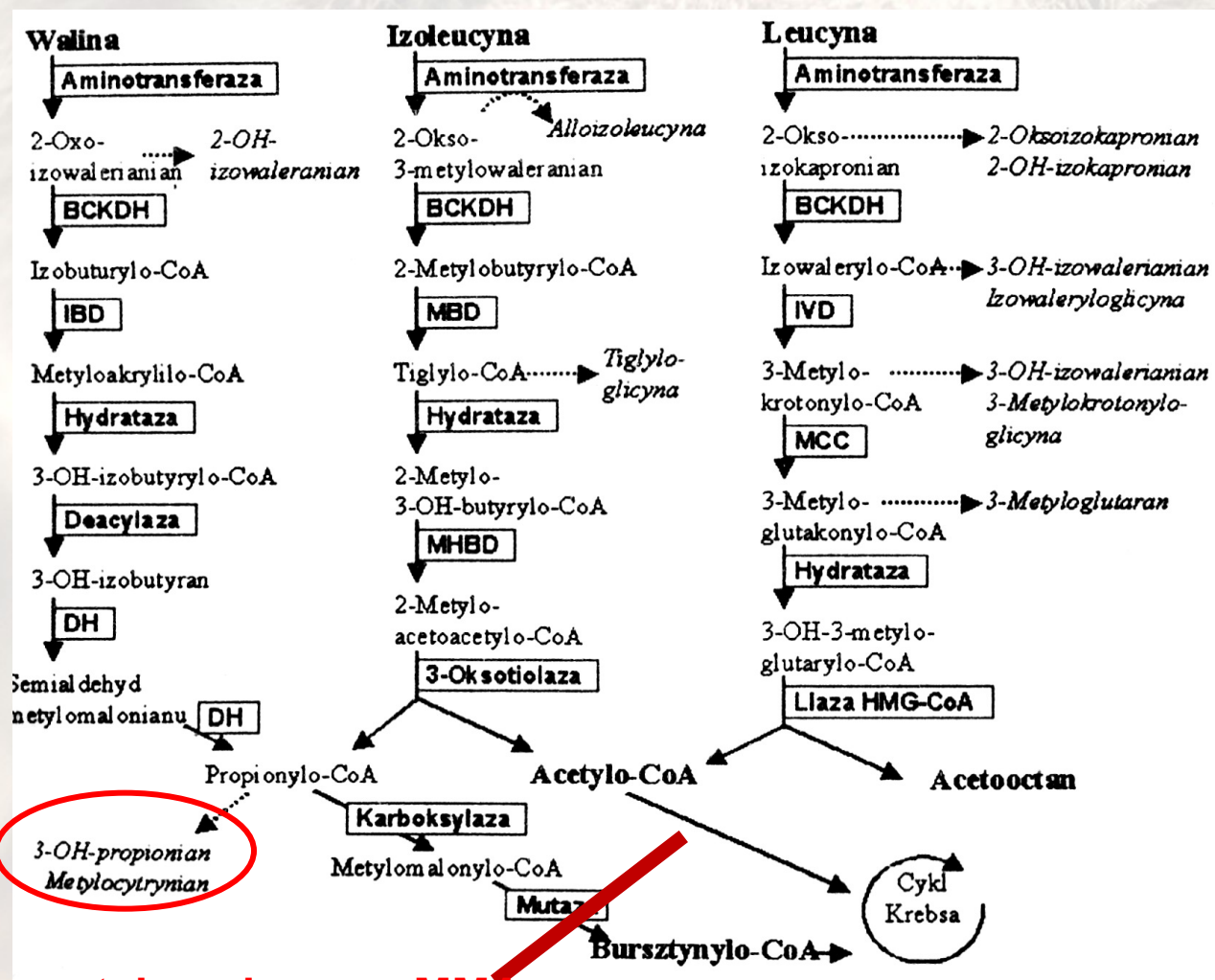
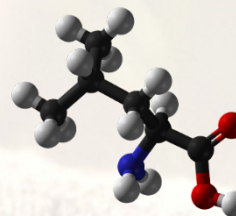
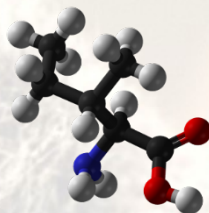
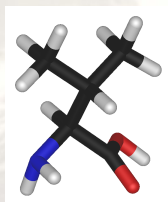
- Badania podstawowe
 - glikemia (!), mleczany (!?), CK
 - **Gazometria!**, Na, K
 - **morfologia**
 - AlAT, AspAT, bilirubina,
 - Kreatynina, **mocznik**, kwas moczowy
 - **AMONIAK** – badanie dostępne 24 godz./dobę 7 dni w tygodniu
 - koagulologia (!!!),
 - Inne – np. AFP, cholesterol
 - **Telefon do Pracowni Przesiewowej MS/MS!!**

Acyduria propionowa i metylomalonowa

- Toksyczny wpływ propionylo-CoA – hamuje enzymy cyklu Krebsa, cyklu mocznikowego, inne drogi metaboliczne
- Opóźnienie umysłowe,
- zapalenie **trzustki**, dysfunkcja wątroby, niewydolność nerek
- **zaburzenia łaknienia**, wymioty,
- arytmia, kardiomiopatia,
- objawy pozapiramidowe,
- zaburzenia słuchu, zanik nerwu wzrokowego,
- **hipotonia**, hipotermia, **ostra encefalopatia w przebiegu infekcji**, drgawki, obrzęk mózgu, **letarg**, **śpiączka...**



Acyduria propionowa PA



Acyduria metylomalonowa MMA

Acyduria propionowa

- Anemia, trombocytopenia, neutropenia
- Amoniak!,
- hipoglikemia, hiperglikemia
- kwasica, ketony
- Zmiany w MRI – demielinizacja, zanik mózgu, jądra podstawy
- GC/MS – **kwas 3-OH propionowy**, metylocytrynowy
- MS/MS – obniżone stężenie wolnej karnityny, podwyższona **propionylkarnityna (C3)**

Acyduria metylomalonowa

- Anemia, trombocytopenia, neutropenia
- Amoniak!,
- hipoglikemia, hiperglikemia
- kwasica, ketony
- Zmiany w MRI – demielinizacja, zanika mózgu, jądra podstawy
- GC/MS – kwas 3-OH propionowy, metylocytrynowy, **metylomalonowy**
- MS/MS – obniżone stężenie wolnej karnityny, podwyższona propionyl- i **metylmalonylkarnityna (C4DC)**,
- **Diagnostyka różnicowa zaburzeń witaminy B12!!**

Leczenie MMA/PA

- Dietetyczne - koncepcja leczenia analogiczna do fenyloketonurii
- preparat aminokwasowy z eliminacją Met, Thr, Val, ograniczeniem Ile
- Żywność niskobiałkowa, warzywa, owoce
- L-karnityna
- W MMA może być Wit. B12
- Metronidazol, Bactrim – aby usunąć bakterie

Uwaga na epizody dekompensacji!!!!

Transplantacja – wątroba, nerki...

Leczenie pacjentów dorosłych

- MMA/PA
 - Ustalone przez grono specjalistów, niestety tylko na podstawie opinii, że:
 - „dorośli pacjenci z MMA i PA mogą mieć problemy dotyczące wielu narządów i wymagają skoordynowanego wielodyscyplinarnej opieki z uważnym monitorowaniem i długoterminowym leczeniem komplikacji”
 - 1 wniosek na 36 stron artykułu na temat dorosłości...

» Baumgartner i wsp., OJRD 2014, 9, 130