

Projekt POWER
„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”
Patomechanizm wrodzonych zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych
10-12.02.2021 on line

Aspekty kliniczne wrodzonych zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych

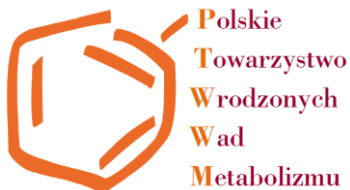
Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Polskie Towarzystwo

Wrodzonych Wad Metabolizmu

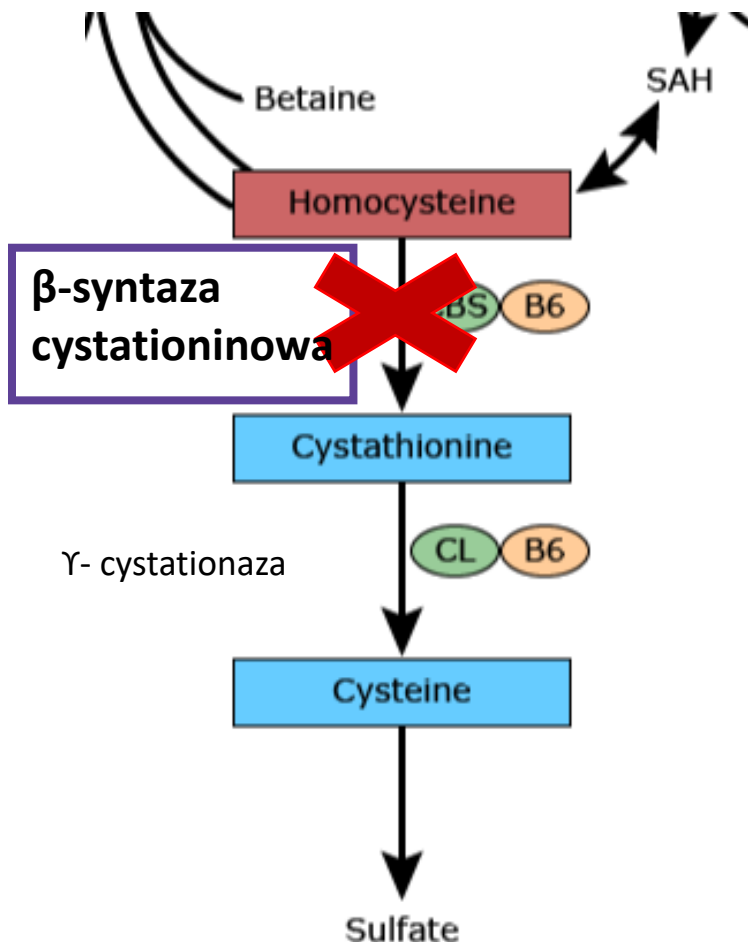


www.edu-metgen.imid.med.pl

Wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych (1)

- Homocystynuria klasyczna

Klasyczna homocystynuria



- Jest rzadką wrodzoną wadą metabolizmu polegającą na niedoborze enzymu **β-syntazy cystationiny (CBS)**
- Dziedziczenie **autosomalne recesywne**
- **Upośledzone tworzenie Cys z Hcy powoduje zwiększenie stężenia Hcy w osoczu i moczu**
- Przy urodzeniu choroba typowo nie daje objawów, ale może ujawnić się już we wczesnym dzieciństwie – tzw. podstępny przebieg kliniczny

Objawy



NARZĄD WZROKU

- Znaczna krótkowzroczność
- Ektopia soczewki



ROZWÓJ

- Trudności w nauce
- Ew. niepełnosprawność intelektualna



SZKIELET

- Stopa wydrążona
- Koślawe kolana
- Deformacje klatki piersiowej
- Skolioza
- Osteoporoza



KREW

- Choroba zatorowo-zakrzepowa
- Miażdżyca w młodym wieku

Wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych (2)

- Homocystynuria klasyczna (HCU): tHcy >100 umol/L
- Hiperhomocysteinemie:

Łagodna:	tHcy 15 – 30 umol/L
Umiarkowana:	tHcy 30 – 100 umol/L
Ciężka:	tHcy >100 umol/L

NBS w kierunku HCU i innych zaburzeń aminokwasów siarkowych

- Met i Met/Fen jako markery (mogą być zawodne w deficycie CBS)
- Hcy i MMA, MeCyt w *second tier test*
- C3-karnityna w profilu acylokarnityn w SKK

J Inherit Metab Disease 2019 Jan;42(1):128-139.

Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice

[Rebecca Keller](#) ^{1 2}, [Petr Chrastina](#) ³, [Markéta Pavlíková](#) ^{3 4}, [Sofía Gouveia](#) ⁵, [Antonia Ribes](#) ⁶,
[Stefan Kölker](#) ⁷, [Henk J Blom](#) ⁸, [Matthias R Baumgartner](#) ^{1 2}, [Josef Bártl](#) ³, [Carlo Dionisi-Vici](#) ⁹,
[Florian Gleich](#) ⁷, [Andrew A Morris](#) ¹⁰, [Viktor Kožich](#) ³, [Martina Huemer](#) ^{1 2 11},
[individual contributors of the European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects \(E-HOD\)](#);

These decision limits alone had a 100%, 100%, 86% and 84% sensitivity for the detection of CBS, MATI/IIID, iRMD and cRMD, respectively, but failed to detect six individuals with cRMD. To enhance sensitivity and decrease second-tier testing costs, we further adapted these decision limits using the data of 15 000 healthy newborns.

Conclusions: Due to the favorable outcome of early treated patients, NBS for homocystinurias is recommended. To improve NBS, decision limits should be revised considering the population median. Relevant markers should be combined; use of the postanalytical tools offered by the CLIR project (Collaborative Laboratory Integrated Reports, which considers, for example, birth weight and gestational age) is recommended. tHcy and methylmalonic acid should be implemented as second-tier markers.



Article

Long-Term Outcomes of Adult Patients with Homocystinuria before and after Newborn Screening

Kenji Yamada ^{1,*} , Kazunori Yokoyama ², Kikumaro Aoki ², Takeshi Taketani ¹
and Seiji Yamaguchi ¹

¹ Department of Pediatrics, Shimane University Faculty of Medicine, 89-1, En-ya-cho, Izumo, Shimane 693-8501, Japan; ttaketani@med.shimane-u.ac.jp (T.T.); sejiyam@med.shimane-u.ac.jp (S.Y.)

² Secretariat of Special Formula, Aiiku Maternal and Child Health Center, Imperial Gift Foundation Boshi-Aiiku-Kai, 5-6-8, Minami Asabu, Minato-ku, Tokyo 106-8580, Japan; milk@boshiaiikukai.jp (K.Y.); aoki@boshiaiikukai.jp (K.A.)

* Correspondence: k-yamada@med.shimane-u.ac.jp; Tel.: +81-853-20-2219; Fax: +81-853-20-2215

Received: 1 July 2020; Accepted: 29 July 2020; Published: 30 July 2020



Wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych (3)

- Homocystynuria klasyczna (HCU)
- Hiperhomocysteinemie
- Izolowana hipermetioninemia:
 - deficyt GNMT
 - deficyt MAT I/III
 - deficyt hydrolazy S-adenozyluHcy (SAH)

Wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych (4)

- Homocystynuria klasyczna
- Hiperhomocysteinemie
- Izolowana hipermetioninemia
- Deficyt syntazy metioniny (cblG)

Objawy: anemia megaloblastyczna, postępująca niepełnosprawność intelektualna, obawy neurologiczne i psychiatryczne

↑Hcy>150 umol/L Met N/↓ MMA

Leczenie: OHcbl, ew. betaina i kwas foliowy

Wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych (5)

- Homocystynuria klasyczna
- Hiperhomocysteinemie
- Izolowana hipermetioninemia
- Deficyt syntazy metioniny (cblG)
- Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR)

Objawy: wczesna encefalopatia padaczkowa, postępująca niepełnosprawność intelektualna, obawy neurologiczne i psychiatryczne, objawy zakrzepowo-zatorowe

↑Hcy>60 umol/L Met N/↓

Leczenie: betaina, ew. wit. B2, OHcbl, kwas foliowy/folinowy

Wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych (5)

- Homocystynuria klasyczna
- Hiperhomocysteinemie
- Izolowana hipermetioninemia
- Deficyt syntazy metioniny (cblG)
- Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR)
- Deficyt cblE

Izolowane
zaburzenia
remetylacji

Wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych (5)

- Homocystynuria klasyczna
 - Hiperhomocysteinemie
 - Izolowana hipermetioninemia
 - Deficyt syntazy metioniny (cblG)
 - Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR)
 - Deficyt cblE
- Izolowane zaburzenia remetylacji
- Deficyt cblC, deficyt cblD, deficyt cblJ – złożone zaburzenia remetylacji

Wrodzone zaburzenia metabolizmu kobalaminy (witaminy B12)



Wtórne przyczyny MMA

ŻYWIENIOWE

- dzieci na ścisłej diecie wegetariańskiej lub wegańskiej
- dzieci karmione piersią przez matki wegetarianki lub z zaburzeniem metabolizmu witaminy B12
- zmniejszona absorpcja jelitowa (u starszych dzieci)

Acyduria metylomalonowa

Postaci

- noworodkowa - zespół intoksykacji (najczęściej)
- przewlekła postępująca - upośledzenie rozwoju fizycznego i/lub umysłowego
- przewlekła z nawracającymi kryzami

Wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych (6)

- Homocystynuria klasyczna
- Hiperhomocysteinemie
- Izolowana hipermetioninemia
- Deficyt syntazy metioniny (cblG)
- Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR)
- Deficyt kofaktora molibdenowego i oksydazy siarczynowej

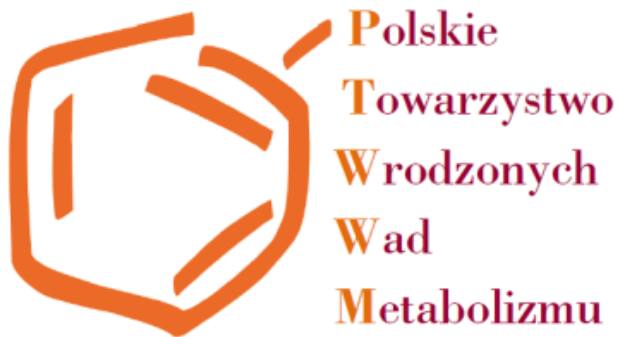
Wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych (7)

- Homocystynuria klasyczna
- Hiperhomocysteinemie
- Izolowana hipermetioninemia
- Deficyt syntazy metioniny (cblG)
- Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR)
- Deficyt kofaktora molibdenowego i oksydazy siarczynowej
- Encefalopatia EMA-zależna

Wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych (8)

- Homocystynuria klasyczna
- Hiperhomocysteinemie
- Izolowana hipermetioninemia
- Deficyt syntazy metioniny (cblG)
- Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR)
- Deficyt kofaktora molibdenowego i oksydazy siarczynowej
- Encefalopatia EMA-zależna
- Cystationinuria

Projekt POWER
„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”
Patomechanizm wrodzonych zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych
10-12.02.2021 *on line*



Dziękuję za uwagę