

NEUROLOGIA W DEFICYCIE WYBRANYCH KOFAKTORÓW WITAMINOWYCH – PADACZKA

KRYSTYNA SZYMAŃSKA

INSTYTUT MATKI I DZIECKA

**DSK PRACOWNIA NEURODIAGNOSTYKI
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

OKRES NOWORODKOWY- ETIOLOGIA DRGAWEK

- 46% HIPOKSJA, ISCHEMIA
- 17% INFЕКCJE UKŁADU NERWOWEGO
- 10% KRWAWIENIA DO OUN
- **5% OSTRE ZABURZENIA METABOLICZNE**
- **4% WRODZONE BŁĘDY METABOLIZMU**
- 4% MALFORMACJE
- 2% IDIOPATYCZNE

Evans, Levene, 1998

PRZYCZYNY DRGAWEK / PADACZKI WIEKU NIEMOWLECEGO / DZIECIĘCEGO

USZKODZENIA OUN SPOWODOWANE CZYNNIKAMI ŚRODOWISKOWYMI:

PONIEDOTLENIENIOWO-NIEDOKRWIENNE
POZAPALNE (m.in. ZAKAŻENIA WRODZONE)
POURAZOWE

WADY MÓZGU: SPEKTRUM ZABURZEŃ PRZODOMÓZGOWIA (HOLOPROZENCEFALIA)
ZABURZENIA PROLIFERACJI, MIGRACJI, ORGANIZACJI KORY

GENETYCZNE: CHROMOSOMOPATIE
MIKRODELECJE (do. 10% padaczek niemowlęcych)

KANAŁOPATIE / MUTACJE RECEPTORÓW DLA NT
GENY KLUCZOWE ROZWOJU OUN (*ARX, CDKL5, FOXG1, MEF2C, DCX*)
GENY SPECYFICZNYCH MALFORMACJI (*TSC1, TSC2*)

METABOLICZNE:

OKRES NOWORODKOWY

NADMIERNA DEPOLARYZACJA BŁONY KOMÓRKOWEJ

ZALEŻNA OD NIEWYDOLNOŚCI

ATP ZALEŻNEJ POMPY SODOWO-POTASOWEJ,

UNIEMOŻLIWIA KOMÓRCE

UTRZYMANIE STABILNEGO POTENCJAŁU BŁONOWEGO

(NIEDOTLENIENIE I HIPOGLIKEMIA)

Volpe JJ Neurology of the newborn_6ed

OKRES NOWORODKOWY

NADMIAR NEUROPRZEKAŹNIKÓW POBUDZAJĄCYCH,
SZCZEGÓLNIE W ODNIESIENIU DO GLUTAMINIANU
(GŁÓWNEGO NEUROPRZEKAŹNIKA POBUDZAJĄCEGO)
MOŻE WYNIKAĆ ZE ZWIĘKSZONEGO UWALNIANIA
I / LUB ZMNIEJSZONEGO WYCHWYTU ZWROTNEGO
W PRESYNAPTYCZNYCH ZAKOŃCZENIACH NERWOWYCH I GLEJU

NADMIAR KOLIGANDA RECEPTORA POBUDZAJĄCEGO NMDA - GLICYNY

Volpe JJ Neurology of the newborn_6ed

OKRES NOWORODKOWY

W NIEDOJRZAŁYM MÓZGU WYSTĘPUJE
WZGLĘDNY NIEDOBÓR NEUROPRZEKAŹNIKÓW HAMUJĄCYCH
WZGLĘDEM POBUDZAJĄCYCH
PROWADZĄCY DO NADMIERNEJ DEPOLARYZACJI

STĘŻENIE KWASU GAMMA-AMINOMASŁOWEGO (GABA),
GŁÓWNEGO NEUROPRZEKAŹNIKA HAMUJĄCEGO,
JEST NIŻSZE W MÓZGU NOWORODKA NIŻ W WIEKU DOROSŁYM

Volpe JJ Neurology of the newborn_6ed

ENCEFALOPATIA PADACZKOWA

NAPADY PADACZKOWE

I WYŁADOWANIA CZYNNOŚCI BIOELEKTRYCZNEJ

PRZYCZYNIAJĄ SIĘ DO WYSTĄPIENIA

ZABURZEŃ POZNAWCZYCH I ZABURZEŃ ZACHOWANIA

WIĘKSZYCH NIŻ WYNIKAŁOBY TO Z PATOLOGII LEŻĄCEJ U PODŁOŻA

ENCEFALOPATIA Z PADACZKĄ

NIEPRAWIDŁOWY ROZWÓJ DZIECKA Z PADACZKĄ

WYNIKA Z BIOLOGICZNEGO PODŁOŻA SCHORZENIA

ROZWOJOWA ENCEFALOPATIA PADACZKOWA

NIEPRAWIDŁOWY ROZWÓJ DZIECKA Z PADACZKĄ

WYNIKA Z BIOLOGICZNEGO PODŁOŻA SCHORZENIA

JAK I Z

AKTYWNOŚCI PADACZKOWEJ

CLASSIFICATION OF SEIZURE TYPES BASIC VERSION

OGNISKOWE	MOTORYCZNE	bez zaburzeń świadomości	MOTORYCZNE	NIEMOTORYCZNE
		z zaburzeniami świadomości	Toniczne	Sensoryczne
	NIEMOTORYCZNE	nieznany stan świadomości	Atoniczne	Kognitywne
			Miokloniczne	Emocjonalne
			Kloniczne	Autonomiczne
			Napady zgięciowe	
			Hipermotoryczne	
UOGÓLNIONE	MOTORYCZNE	MOTORYCZNE	NIEŚWIADOMOŚCI	
		Toniczno-kloniczne	Typowe	
		Toniczne	Atypowe	
		Atoniczne	Miokloniczne	
		Miokloniczne	Mioklonie powiek	
		Miokloniczno-atoniczne		
		Kloniczne		
		Kloniczno-toniczno-kloniczne		
		Napady zgięciowe		
O NIEUSTALONYM POCZĄTKU	MOTORYCZNE	bez zaburzeń świadomości	MOTORYCZNE	
		z zaburzeniami świadomości	Toniczno-kloniczne	
	NIEMOTORYCZNE	nieznany stan świadomości	Toniczne	
			Atoniczne	
			Napady zgięciowe	
			NIEMOTORYCZNE	

PADACZKI METABOLICZNE

PADACZKI ZALEŻNE OD CZYNNIKÓW KOFAKTOROWYCH

- PIRYDOKSYNA
- FOSFORAN PIRYDOKSALU
- KWAS FOLIOWY - defekt transportera kwasu foliowego (FOLR1)
- BIOTYNA
- TIAMINA - niedobór transportera
- CHOROBA MENKESA,,
- NIEDOBÓR REDUKTAZY DIHYDROFOLIANU

Dulac O. Lancet Neurol 2014; 13: 727–39

PADACZKI METABOLICZNE

INNE

- **NIEKETOTYCZNA HIPERGLICYNEMIA,**
- **ATYPOWA FENYLOKETONURIA,**
- **NIEDOBÓR TRANSAMINAZY GABA ,**
- **NIEDOBÓR DEHYDROGENAZY SEMIALDEHYDU BURSZTYNOWEGO**
- NIEDOBÓR TRANSPORTERA GLUKOZY-1
- NIEWYDOLNOŚĆ ŁAŃCUCHA ODDECHOWEGO,
- NIEDOBÓR DEHYDROGENAZY PIROGRONIANOWEJ, DEFEKTY CYKLU KREBSA, NIEDOBORY KREATYNY
- AMINOKWASY
- KWASICE ORGANICZNE,
- DEFEKTY CYKLU MOCZNIKOWEGO,
- NIEDOBÓR KOFAKTORA MOLIBDENU, NIEDOBÓR OKSYDAZY SIARCZYNOWEJ
- CHOROBY PEROKSYSOMALNE

Dulac O. Lancet Neurol 2014; 13: 727–39

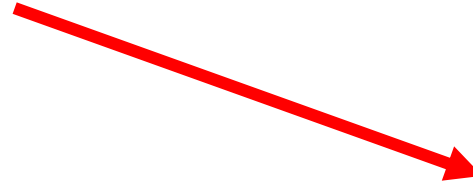
RÓŻNICOWANIE DRGAWEK OPORNYCH NA LECZENIE
NOWORODKÓW I NIEMOWLĄT :

USZKODZENIE OUN NIEDOTLENIENIOWO-NIEDOKRWIENNE,
KRWAWIENIA DOKOMOROWEGO,
WADA ROZWOJOWA,
NEUROINFEKCJE,
ZABURZENIA METABOLICZNE

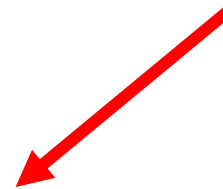
INNE GENETYCZNIE UWARUNKOWANE ENCEFALOPATIE PADACZKOWE I ENCEFALOPATIE Z
PADACZKĄ

Dulac O. Lancet Neurol 2014; 13: 727–39

WYWIAD



BADANIE PRZEDMIOTOWE



BADANIA DODATKOWE

MRI - ZMIANY W BADANIACH OBRAZOWYCH

EEG - ZAPIS TYPU WYŁADOWANIE-CISZA

HYPsARYTMIA

OGNISKOWE, WIELOOGNISKOWE, UOGÓLNIONE W.P.-K.

BADANIA LABORATORYJNE



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



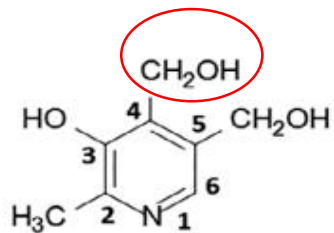
Rzeczpospolita
Polska



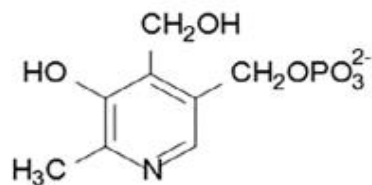
Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny

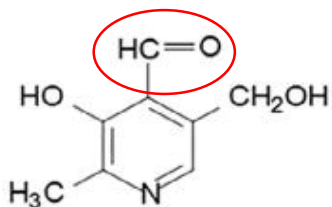




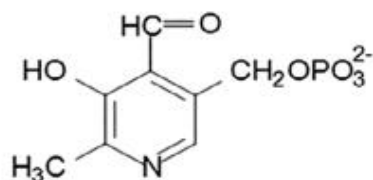
Pyridoxine (pyridoxol)



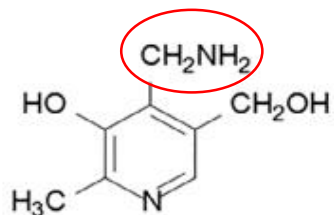
Pyridoxine 5'-phosphate



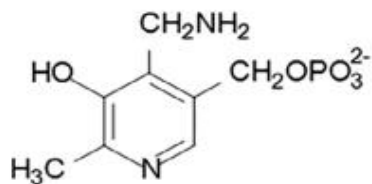
Pyridoxal



Pyridoxal 5'-phosphate



Pyridoxamine



Pyridoxamine 5'-phosphate

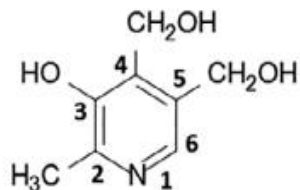
WITAMINA B6

PODSTAWNIKIEM C4 JEST:

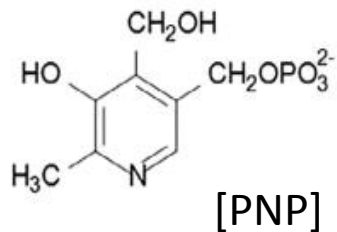
GRUPA HYDROKSYMETYLOWA (-CH₂OH)
W PIRYDOKSYNIE,

GRUPA ALDEHYDOWA (-CHO)
W PIRYDOKSALU

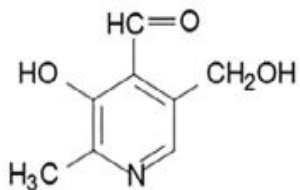
GRUPA AMINOMETYLOWA (-CH₂NH₂)
W PIRYDOKSAMINIE



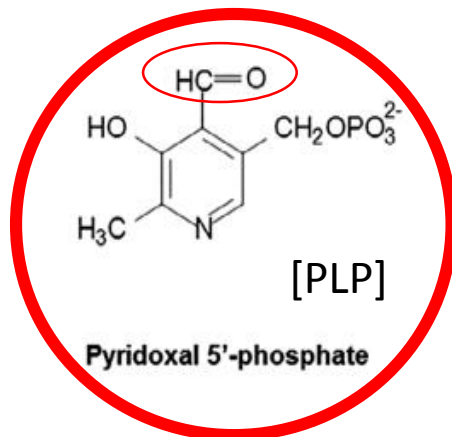
Pyridoxine (pyridoxol)



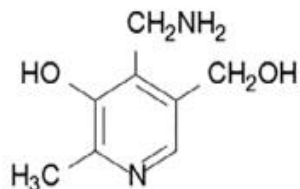
Pyridoxine 5'-phosphate



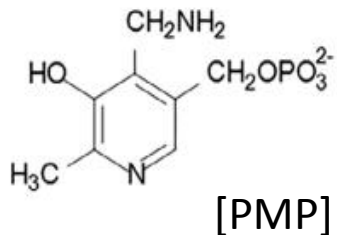
Pyridoxal



Pyridoxal 5'-phosphate



Pyridoxamine



Pyridoxamine 5'-phosphate

Wilson MP et al. 2019

FORMĄ AKTYWNĄ BIOLOGICZNIE JEST

FOSFORAN PIRYDOKSALU

(KOFAKTOR)

JEST MOŻLIWE DZIĘKI JEGO

REAKTYWNEJ GRUPIE ALDEHYDOWEJ

140 aktywności zależnych od PLP

(odpowiada ~ 4% wszystkich sklasyfikowanych aktywności)

około 70 z nich występuje u ludzi

REAKCJE W KTÓRYCH **FOSFORAN PIRYDOKSALU** SŁUŻY JAKO KOFAKTOR

METABOLIZM AMINOKWASÓW

METABOLIZM NEUROPRZEKAŹNIKÓW,

METABOLIZM FOLIANÓW I 1-WĘGLA,

SYNTEZA BIAŁEK

POLIAMIN,

METABOLIZM WĘGLOWODANÓW I LIPIDÓW,

FUNKCJA MITOCHONDRIÓW

ERYTROPOEZA



OBRAZ KLINICZNY SPOWODOWANY NIEPRAWIDŁOWĄ FUNKCJĄ ENZYMÓW ZALEŻNYCH OD PLP W STANIE NIEDOBORU PLP

NAPADY PADACZKOWE / DRGAWKI

AMINOTRANSFERAZA AMINOKWASÓW ROZGAŁĘZIONYCH (BCAT1 + 2; EC 2.6.1.42)

Główne źródło glutaminianu w mózgu

DEKARBOKSYLAZA GLUTAMINIANOWA (GAD1 + 2; EC 4.1.1.15)

GABA-TRANSAMINAZA (GABA-T; EC 2.6.1.19)

ZABURZENIA MIGRACJI, OGNISKA DYSPLAZJI KOROWYCH
I ZAB NEROTRANSMISJI POPRZECZ RECEPTORY NMDA

RACEMAZA L-SERYNY (EC 5.1.1.18) D-SERYNA KOLIGAT DLA RECEPTORÓW NMDA

NAPADY PADACZKOWE / DRGAWKI SPOWODOWANE NIEDOBOREM PLP

DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE

mutacja w genie *ALDH7A1*

kodującym dehydrogenazę semialdehydu α -amino-adypinowego – ALDH7A1

NIEDOBÓR OKSYDAZY FOSFORANU PIRYDOKSY(AM)NY

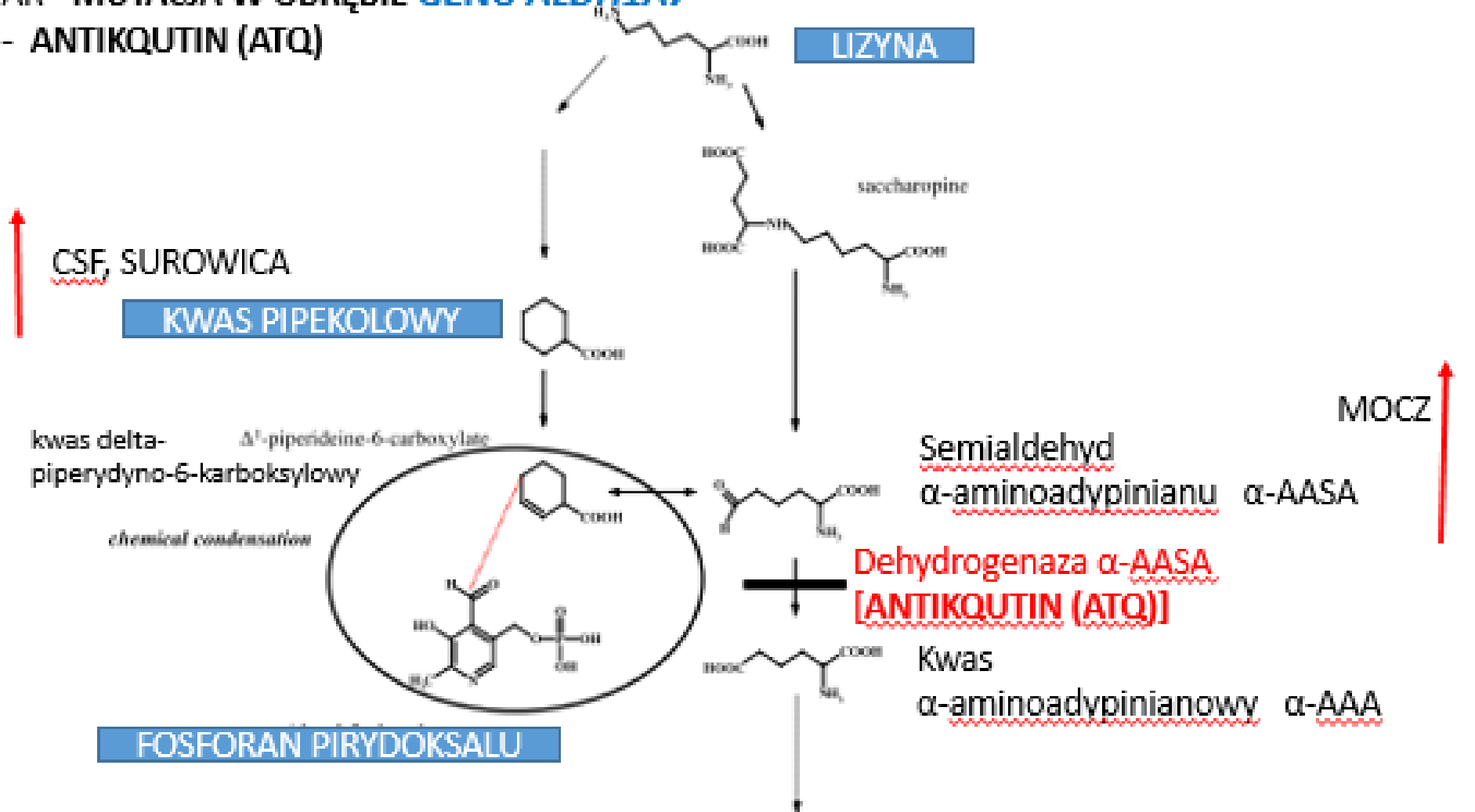
(PNPO) – DRGAWKI ZALEŻNE OD FOSFORANU PIRYDOKSALU;



DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE

AR - MUTACJA W OBRĘBIE **GENU ALDH1A7**
- ANTIKUTIN (ATQ)

Vit B6 15-30 mg/kg/d w 3 dawkach
lub PLP 30 mg/kg/d w 3 dawkach



- KWAS PIPEKOŁOWY:
- ŁĄCZY SIĘ Z FOSFORANEM PIRYDOKSALU
 - MODULUJE FUNKCJĘ GABA

alpha-AASA mocz/ osocze
Kwas pipekolowy osocze/CSF

DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE

mutacja w genie *ALDH7A1*

kodującym dehydrogenazę semialdehydu α -amino-adypinowego – ALDH7A1

POCZĄTEK NAPADÓW WEWNĄTRZMACICZNY

ROZPOZNAWANE PRZEZ CIĘŻARNĄ JAKO CZKAWKA

ALBO GWAŁTOWNE RYTMICZNE RUCHY PŁODU,

OBSERWOWANE SZCZEGÓLNIIE W TRZECIM TRYMESTRZE

NOWORODEK MOŻE URODZIĆ SIĘ ZDROWY,

CZĘSTO STWIERDZA SIĘ NISKĄ PUNKTACJĘ W SKALI APGAR

ORAZ NIEPRAWIDŁOWĄ GAZOMETRIĘ KRWI PĘPOWINOWEJ.



W KLASYCZNEJ POSTACI PDE TRUDNE DO Opanowania Drgawki
Występują w pierwszych dniach/tygodniach życia dziecka

POCZĄTEK NAPADÓW:

PRENATALNY

0 – 6 m.ż.

6 – 12 m.ż.

DZIECIŃSTWO

WIEK MŁODZIEŻOWY



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

RODZAJ NAPADÓW MOŻE BYĆ BARDZO RÓŻNY

NAWET U TEGO

SAMEGO PACJENTA:

OGNISKOWE, WIELOOGNISKOWE I UOGÓLNIONE

KLONICZNE, TONICZNE, MIOKLONICZNE

NAPADY ZGIĘCIOWE

MOGĄ RÓWNIEŻ WYSTĘPOWAĆ NIEPRAWIDŁOWE RUCHY GAŁEK OCZNYCH



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

SPEKTRUM KLINICZNE

STANY PADACZKOWE

DRGAWKI GORĄCZKOWE

DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

SPEKTRUM KLINICZNE

CIAŻA

- RYTMICZNE RUCHY PŁODU
- NIERYTMICZNE ZRYWY

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

SPEKTRUM KLINICZNE

0 – 6 MIESIĘCY

6-12 MIESIĘCY

DZIECIŃSTWO

OKRES DOJRZEWANIA

TYPOWO NAPADY PADACZKOWE < 1 m. ż.

NAPADY NIEREAGUJĄCE NA LECZENIE PRZECIWPADACZKOWE (LEKOOPORNE)

CZĘŚCIOWA ODPOWIEDŹ NA PIRYDOKSYNĘ

GLOBALNE ZABURZENIA ROZWOJU / NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ INTELEKTUALNA
<75% PACJENTÓW

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

SPEKTRUM KLINICZNE

ZABURZENIA NEUROROZWOJOWE:

ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU

ZABURZENIA ROZWOJU GLOBALNE

ADHD / NADRUCHLIWOŚĆ

NIEPOKÓJ

ZABURZENIA OBSESYJNO - KOMPULSYWNE

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

LECZENIE PADACZKI

PIRYDOKSYNA

OPRÓCZ PIRYDOKSYNY:

LEKI PRZECIWPADACZKOWE

FOSFORAN PIRYDOKSALU

DIETA Z OGRANICZENIEM LIZYNY

SUPLEMENTACJA ARGININĄ

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

LECZENIE PIRYDOKSYNĄ
POZWALA NA PEŁNĄ KONTROLĘ DRGAWEK
U OK. 70–80% PACJENTÓW,
U KOLEJNYCH 10–15% CHORYCH
KONIECZNE DOŁĄCZENIE KLASYCZNYCH LEKÓW
PRZECIWPADACZKOWYCH



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



PO PODANIU WITAMINY B6 DOŻYLNIE
NAPAD POWINIEN USTĄPIĆ W CIĄGU KILKU MINUT

NIEKTÓRZY PACJENCI WYMAGAJĄ POWTÓRZENIA DAWKI B6



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



NIEDOBÓR OKSYDAZY FOSFORANU PIRYDOKSY(AM)NY (PNPO) – DRGAWKI ZALEŻNE OD FOSFORANU PIRYDOKSALU;

W KLASYCZNEJ POSTACI PNPO TRUDNE DO OPANOWANIA DRGAWKI
WYSTĘPUJĄ W PIERWSZYCH DNIACH/TYGODNIACH ŻYCIA DZIECKA

POCZĄTEK NAPADÓW:

PRENATALNY

Typowo < 2 tyg.ż. - pacjenci z napadami noworodkowymi odpowiadającymi na PLP

1 – 12 m.ż.

- pacjent z dziecięcymi skurczami (początek 5 miesięcy) odpowiadający na PLP
- pacjenci z napadami padaczkowymi rozpoczynającymi się przed 3 miesiącem życia, odpowiadający na pirydoksynę.

1 – 3 r.ż.

RODZAJ NAPADÓW W PNPO MOŻE BYĆ BARDZO RÓŻNY :

OGNISKOWE, UOGÓLNIONE

KLONICZNE, TONICZNE, MIOKLONICZNE

NAPADY ZGIĘCIOWE

STANY PADACZKOWE

DRGAWKI GORĄCZKOWE



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



OBJAWY NEUROLOGICZNE W PNPO

HIPOTONIA

HIPERTONIA

DYSTONIA OROFACIALNA

DYSKINEZY

EPIZODY NIEUZASADNIONEJ DRAŻLIWOŚCI

OBNIŻONA REAKTYWNOŚĆ NA BODŹCE

ENCEFALOPATIA

NADREAKTYWNOŚĆ

NAPADY ODPOWIADAJĄCE NA LECZENIE KWASEM FOLINOWYM (FARS)

W 1995 r. Hyland i współpracownicy zgłosili pierwsze przypadki noworodkowej encefalopatii padaczkowej, w których oporne na leczenie drgawki noworodkowe reagowały na kwas folinowy (5-formylotetrahydrofolian)

DRGAWKI MIOKLONICZNE LUB KLONICZNE, BEZDECHY I DRAŻLIWOŚĆ
W CIĄGU 5 DNI PO PORODZIE

NEUROOBRAZOWANIE:

zaniki korowo-podkorowe mózgu

zmienne zaburzenia w obrębie istoty białej

Folate Receptor Alpha Defect Causes Cerebral Folate Transport Deficiency: A Treatable Neurodegenerative Disorder Associated with Disturbed Myelin Metabolism

Robert Steinfeld,^{1,5,*} Marcel Grapp,^{1,5} Ralph Kraetzner,¹ Steffi Dreha-Kulaczewski,¹ Gunther Helms,² Peter Dechent,² Ron Wevers,³ Salvatore Grosso,⁴ and Jutta Gärtner¹

The American Journal of Human Genetics 85, 354–363, September 11, 2009

3 CHORYCH

MUTACJE W *FOLR1* – GEN KODUJĄCY RECEPTOR ALFA FR α

POSTĘPUJĄCE ZABURZENIA RUCHOWE, REGRES PSYCHORUCHOWY I PADACZKA

OBNIŻONE STĘŻENIA KWASU FOLIOWEGO W CSF

Steinfeld R. et al. 2009

W PRZYPADKU NIEDOBORU FOLIANÓW SAM
JEST REGENEROWANY GŁÓWNIEM SZLAKIEM UTLENIANIA CHOLINY,
CO PROWADZI DO WTÓRNEGO NIEDOBORU CHOLINY

PONAD 90% KOMÓRKOWEJ CHOLINY I MIOINOZYTOLU JEST ZAKOTWICZONYCH W BŁONACH
W POSTACI FOSFATYDYLOCHOLINY (PCH) I FOSFATYDYLOINOZYTOLU (PI)



UWOLNIENIE Z BŁON
I DOSTARCZENIE DO PRZEDZIAŁU CYTOPLAZMATYCZNEGO

Steinfeld R. et al. 2009

W UOGÓLNIONYM NIEDOBORZE FOLIANÓW SPOWODOWANYM:
DZIEDZICZNYM ZABURZENIEM WCHŁANIANIA FOLIANÓW (MIM # 229050)
LUB CIĘŻKIM NIEDOBORZE FOLIANÓW W DIECIE

OBJAWY HEMATOLOGICZNE I NEUROLOGICZNE
ROZWIJAJĄ SIĘ W PIERWSZYCH MIESIĄCACH ŻYCIA
I GDY NIE SĄ LECZONE
MOGĄ PROWADZIĆ DO ŚMIERCI W OKRESIE NIEMOWLĘCYM

Steinfeld R. et al. 2009

U POWYŻSZYCH PACJENTÓW
OBJAWY WYSTĄPIŁY PO UPŁYWIE DRUGIEGO ROKU ŻYCIA,

ALTERNATYWNE, NIEZALEŻNE OD $FR\alpha$
DROGI DOSTARCZANIA FOLIANÓW DO MÓZGU

MUSZĄ ONE BYĆ AKTYWNE PODCZAS ROZWOJU MÓZGU PŁODU
I PRZEZ PIERWSZE 2 LATA ŻYCIA

(hipoteza dotyczy wysokiej ekspresji $FR\beta$ w mózgu płodu,
co może początkowo kompensować utratę funkcji $FR\alpha$)

Steinfeld R. et al. 2009

BADANIE LABORATORYJNE:

PRAWIDŁOWE SUROWICA I MOCZ:

amoniak, mleczany, pirogronian, acylokarnityna,
profil kwasów tłuszczowych, aminokwasy, biotynidaza,
aminokwasy, kwasy organiczne w moczu.

CSF - glukoza, mleczany, pirogronian prawidłowe

Kwas foliowy w surowicy prawidłowy
(30,7 nmol / l, normalna: 12-33).

Al-Baradie R.S., Chaudhary M.V. 2014

CSF:

5-MTHF - 7 nmol / l (norma: 40-128),

neopteryna, tetrahydrobiopteryna (BH₄),
kwas 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA), kwas
homowanilinowy (HVA),
3-O-metylopopa (3-O-MD) - prawidłowe

BADANIA GENETYCZNE:

mutacja c.398C>A (p.Pro133His) w genie **FOLR1**

Al-Baradie R.S., Chaudhary M.V. 2014

PIRYDOKSYNA

Z KWASEM FOLINOWYM (0,75 mg / kg / dzień),

KTÓRY STOPNIOWO ZWIĘKSZANO DO DAWKI 1,7 mg / kg / dzień

PRZY TEJ DAWCE KWASU FOLINOWEGO:

BEZ NAPADÓW

POPRAWA CHODU I INTERAKCJI SPOŁECZNYCH

POPRAWA EEG

Al-Baradie R.S., Chaudhary M.V. 2014

HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

DEFEKT ENZYMATYCZNEGO KOMPLEKSU ROZSZCZEPIANIA GLICYNY

GLICYNA

KOLIGAND DLA RECEPTORÓW POBUDZAJĄCYCH NMDA W KORZE MÓZGU -

przewlekłe objawy choroby

(padaczka lekooporna, głębokie zaburzenia rozwoju, zespół neurologiczny).

NEUROPRAZKAŹNIK HAMUJĄCY NA POZIOMIE PNIA MÓZGU I RDZENIA -

ODPOWIADA PRAWDOPODOBNIIE

ZA WCZESNE ZABURZENIA ODDYCHANIA.



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



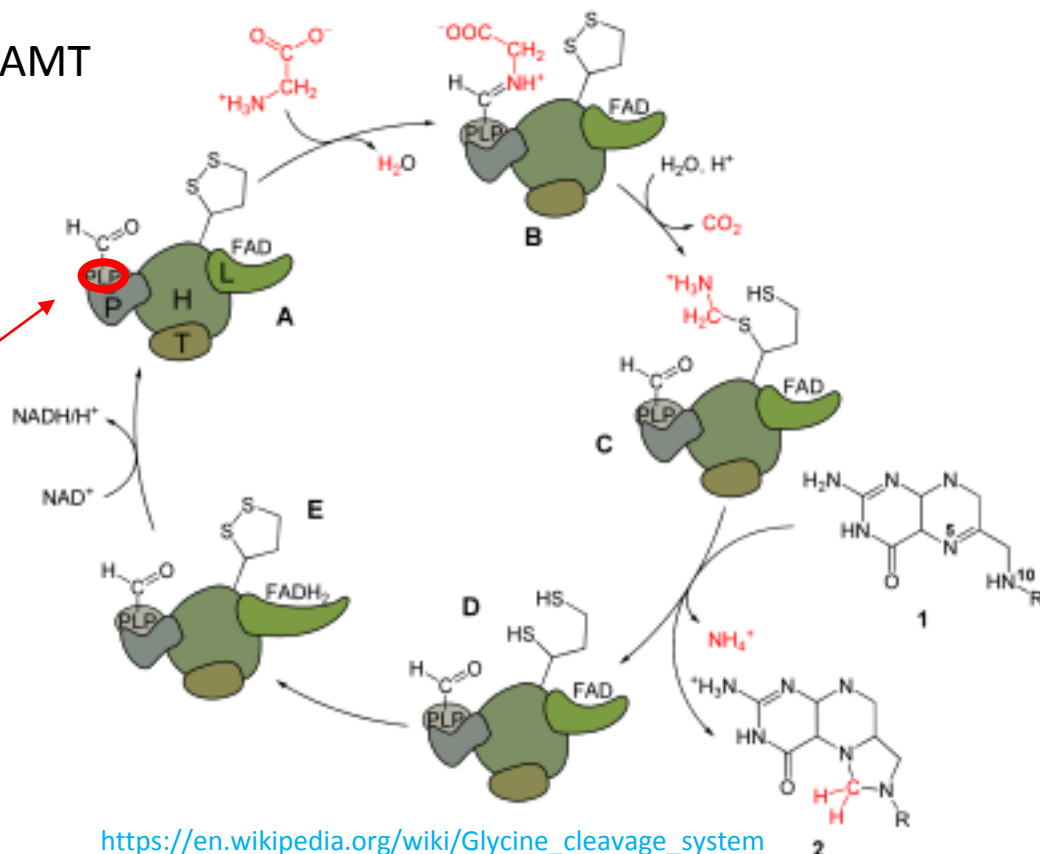
Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



UKŁAD ROSZCZEPIENIA GLICyny (ang . glycine cleavage system)

NKH – MUTACJE ZAZWYCZAJ W GLDC I AMT



FOSFORAN PIRYDOKSALU

BIAŁKO T – **AMT** – (enzym wymagający tetrahydrofolianu)

BIAŁKO P – **GLDC** - (zależna od fosforanu pirydoksalu dekarboksylaza glicyny)

BIAŁKO L – **DLD** - (dehydrogenaza lipoamidowa)

BIAŁKO H – **GCSH** - (białko zawierające kwas liponowy)

PRZEMIJAJĄCA HIPERGLICYNEMIA NOWORODKOWA

NORMALIZACJA GLICYNY

W OSOCZU I PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM

W CIĄGU 2 – 8 TYGODNI

(ZALEŻY OD NIEDOJRZAŁOŚCI ENZYMATYCZNEJ)



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

PŁYN MÓZGOWO – RDZENIOWY
OSOCZE

$> 0,08$ NKH

$< 0,05$ NORMA



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

CIAŻA - POCZĄTEK NAPADÓW MOŻE BYĆ WEWNĄTRZMACICZNY

NOWORODKI - HIPOTONIA, BRAK REAKTYWNOŚCI NA BODŹCE, ŚPIĄCZKA, BEZDECHY,
NAPADY DRGAWEK Z LUB BEZ ZAPISU WYŁADOWANIE – CISZA W EEG

NIEMOWLĘTA - SŁABA LUB BRAK REAKTYWNOŚCI NA BODŹCE, ŚPIĄCZKA, HIPOTONIA,
NAPADY PADACZKOWE OPORNE NA LECZENIE,
TRUDNOŚCI W KARMIENIU,
OPÓŹNIENIE ROZWOJU WE WSZYSTKICH SFERACH

HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

DZIECI - OPÓŹNIENIE ROZWOJU (Z MOWĄ CZYNNĄ BARDZIEJ UPOŚLEDZONĄ NIŻ BIERNĄ),
NADPOBUDLIWOŚĆ Z LUB BEZ PLĄSAWICY,
EPIZODY POGORSZEŃ STANU KLINICZNEGO

OSOBY Z IZOLOWANYM PODWYŻSZONYM STĘŻENIEM GLICYNY W OSOCZU,
SZCZEGÓLNIE GDY WIĄŻE SIĘ TO Z NADAKTYWNOŚCIĄ,
OPÓŹNIENIEM ROZWOJU I / LUB **NAPADAMI PADACZKOWYMI**
LUB DOWOLNE Z POWYŻSZYCH OBJAWÓW



HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

NAPADY PADACZKOWE OPORNE NA LECZENIE,

DOKUMENTACJA NORMALNEGO STĘŻENIA

FOSFORANU PIRYDOKSALU W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM

POMAGA WYKLUCZYĆ ZABURZENIA METABOLIZMU

FOSFORANU PIRYDOKSALU , KTÓRE MOGĄ PODOBNIÉ PODNIEŚĆ

STĘŻENIE GLICYNINY W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

**ZANIK MÓZGU WYSTĘPUJE U STARSZYCH DZIECI
Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ NKH,**

CZĘSTO NIE WYSTĘPUJE U OSÓB Z LŻEJSZĄ POSTACIĄ NKH

Van Hove JLK et al. 2019

HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

NAPADY PADACZKOWE:

MIOKLONICZNE

ZGIĘCIOWE

OGNISKOWE (MOGĄ BYĆ SUBKLINICZNE)

NEONATAL MYOCLONIC ENCEPHALOPATHY

GABA

kwasi γ - aminomasłowy

PREKURSOREM

kwasi γ -aminomasłowego

jest najwazniejszy m6zgowy neuroprzekaznik pobudzajacy

GLUTAMINIAN



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozw6j



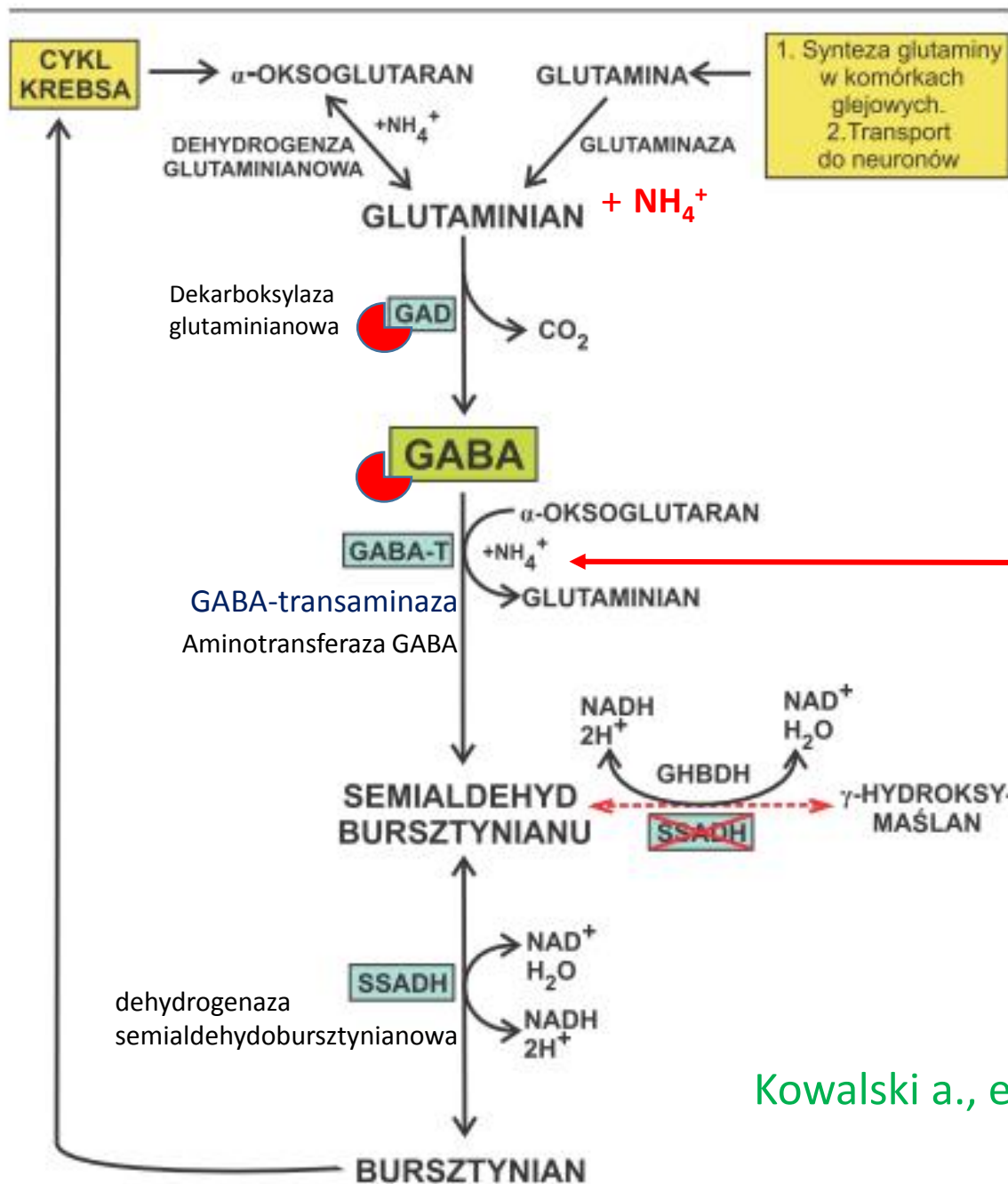
Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny





FOSFORAN PIRYDOKSALU

WIGABATRYNA
nieodwracalny inhibitor
transaminazy GABA

DEKARBOKSYLAZA KWASU GLUTAMINOWEGO (EC 4.1.1.15)

KOFAKTOR - CZĄSTECZKA FOSFORANU PIRYDOKSALU

DWIE IZOFORMY GAD

BĘDĄCYCH PRODUKTAMI RÓŻNYCH GENÓW

1. O MASIE CZĄSTECZKOWEJ 65 kDa (**GAD65**), ZWIĄZANA GŁÓWNIE Z AKSONALNYM REGIONEM NEURONU
2. O MASIE CZĄSTECZKOWEJ 67 kDa (**GAD67**), ROZMIESZCZONA W KOMÓRCIE RÓWNOMIERNIE,

AMINOTRANSFERAZĘ γ -AMINOMAŚLANOWĄ (EC 2.6.1.19)

GABA – T (GABA-transaminaza)

ENZYM MITOCHONDRIALNY

KOFAKTOR - CZĄSTECZKA FOSFORANU PIRYDOKSALU

GŁÓWNA DROGĄ KATABOLIZMU GABA
transaminacja z α -oksoglutaranem

POWSTAJE SEMIALDEHYD BURSZTYNIANU,
 α -OKSOGLUTARAN PRZEKSZTAŁCANY JEST W GLUTAMINIAN

AMINOTRANSFERAZĘ Y-AMINOMAŚLANOWĄ (EC 2.6.1.19)
GABA – T (GABA-transaminaza)
ENZYM MITOCHONDRIALNY

AKTYWNOŚĆ AMINOTRANSFERAZY GABA
MA DUŻE ZNACZENIE DLA REGULACJI STĘŻENIA
OBU NEUROPRZEKAŹNIKÓW
ORAZ DLA UTRZYMANIA RÓWNOWAGI PO MIĘDZY NIMI

VIGABATRYNA – INHIBITOR GABA-T

GABA – T (GABA-transaminaza)

(gen *ABAT*)

PRAWDOPODOBNIĘ CZĘSTO LETALNY

OPIŚANE POJEDYNCZE PRZYPADKI

ENCEFALOPATIA PADACZKOWA U NOWORODKÓW LUB WCZEŚNIAKÓW;

HIPOTONIA, NADMIERNA SENNOŚĆ, CHOREOATETOZA

EEG: WYŁADOWANIE - CISZA, NIETYPOWA HIPSARYTMIA, WIELOIGLICE, ZESPOŁY IGLICA FAŁA

MRI – HIPOMIELINIZACJĄ I UOGÓLNIONY ZANIK MÓZGU

OBSERWUJE SIĘ DŁUŻSZE PRZEŻYCIA – NAWET KLIKULETNIE

DEHYDROGENAZA SEMIALDEHYDOBURSZTYNIANOWA (EC 1.2.1.24)

SSADH (gen *ALDH5A1*)

JEST MITOCHONDRIALNYM ENZYMEM

Z GRUPY DEHYDROGENAZ ALDEHYDOWYCH,

KATALIZUJE REAKCJĘ

UTLENIEŃA SEMIALDEHYDU BURSZTYNIANOWEGO

(SSA)

DO KWASU BURSZTYNOWEGO



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



DEFICYT SSADH

ZABURZENIE METABOLIZMU GABA, DZIEDZICZENIE AR
NA POZIOMIE BIOCHEMICZNYM NIEDOBÓR SSADH

PRZEJAWIA SIĘ

NADMIERNYM GROMADZENIEM

KWASU γ -HYDROKSYMASŁOWEGO (GHB)

WE KRWI, MOCZU I PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM.

Odpowiada za to

REDUKTAZA SEMIALDEHYDOBURSZTYNIANOWA

(DEHYDROGENAZA γ -HYDROKSYMAŚLANOWĄ) (EC 1.1.1.61)

**W MÓZGU ZAWARTOŚĆ KWASU γ -HYDROKSYMASŁOWEGO
STANOWI MNIEJ NIŻ 1% STĘŻENIA GABA**

**WZROST STĘŻENIA PRZY NIEDOBORZE SSADH
JEST NAWET TRZYDZIESTOKROTNY**



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



**POTWIERDZONO WYSTĘPOWANIE
SPECYFICZNEGO METABOTROPOWEGO RECEPTORA **GHBR**,**

A TAKŻE AGONISTYCZNE DZIAŁANIE **GHB
NA METABOTROPOWY RECEPTOR
SPECYFICZNY DLA GABA (GABA_B)**

KWAS Y-HYDROKSYMASŁOWY - PIGUŁKA GWAŁTU



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



DEFICYT SSADH

POWOLI POSTĘPUJĄCA LUB STACJONARNA ENCEFALOPATIA

POCZĄTEK W PÓŹNYM NIEMOWLĘCTWIE / WCZESNYM DZIECIŃSTWIE

OPÓŹNIENIE ROZWOJU PSYCHORUCHOWEGO (!! MOWA)

HIPOTONIA

50% DRGAWKI

KWASY ORGANICZNE W MOCZU METODĄ GCMS

KWAS γ -HYDROKSYMASŁOWY (GHB)

[100–1200 mmol/mol creatine (norma, 0–7 mmol/mol creatinine)]

EEG – ZMIANY NIESPECYFICZNE

DEFICYT SSADH

NIEMOWLĘTA: HIPOTONIA, OPÓŹNIENIE ROZWOJU, UPOŚLEDZENIE FUNKCJI POZNAWCZYCH, DEFICYTY JĘZYKA EKSPRESYJNEGO I ŁAGODNA ATAKSJA.

PADACZKA WYSTĘPUJE U OKOŁO POŁOWY DOTKNIĘTYCH OSÓB I CZĘŚCIEJ WYSTĘPUJE U DOROSŁYCH – NAPADY UOGÓLNIONE TONICZNO-KLONICZNE I NIEŚWIADOMOŚCI NIETYPOWE

U NIEKTÓRYCH OSÓB Z WCZEŚNIEJSZĄ, CIĘŻSZĄ CHOROBAŁ ODNOTOWANO OBJAWY ZWOJÓW PODSTAWY MÓZGU, W TYM CHOREOATETOEZĘ, DYSTONIE I MIOKLONIE.

ATAKSJA

MAŁOGŁOWIE

DEFICYT SSADH

ZACHOWANIA HIPERKINETYCZNE, AGRESJA, Z

ACHOWANIA SAMOOKALECZAJĄCE,

HALUCYNACJE I ZABURZENIA SNU

DO 50% CHORYCH

NADMIERNA SENNOŚĆ W CIĄGU DNIA LUB ZABURZENIA

INICJACJI LUB KONTYNUACJI SNU



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



ZE WZGLĘDU NA NIESPECYFICZNY CHARAKTER I ZMIENNOŚĆ
POWIĄZANYCH OBJAWÓW –
**NIEDOBÓR SSADH POWINIEN BYĆ ROZWAŻANY U KAŻDEJ OSOBY
Z DWIEMA LUB WIĘCEJ CECHAMI:
OPÓŹNIENIA INTELEKTUALNEGO, JĘZYKOWEGO I MOTORYCZNEGO
ORAZ OBNIŻONYM NAPIĘCIEM MIĘŚNIOWYM (HIPOTONIA)
O NIEZNANEJ PRZYCZYNIE (IDIOPATYCZNĄ)**