

NEUROLOGIA W DEFICYCIE WYBRANYCH KOFAKTORÓW WITAMINOWYCH – ZESPOŁY NEUROLOGICZNE

KRYSTYNA SZYMAŃSKA

INSTYTUT MATKI I DZIECKA

**DSK PRACOWNIA NEURODIAGNOSTYKI
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



OBJAWY NEUROLOGICZNE W CHOROBAH NEUROMETABOLICZNYCH

ILOŚCIOWE ZABURZENIA ŚWIADOMOŚCI:

SENNOŚĆ PATOLOGICZNA (somnolentia) – trudność w utrzymaniu stanu czuwania bez względu na porę dnia i rytm dobowy. Pacjent jest w stanie wybudzić się po zadziałaniu bodźca (dźwięk, dotyk, ból) o sile adekwatnej do nasilenia senności. Po wygaśnięciu bodźca pacjent ponownie zasypia;

PATOLOGICZNY SEN GŁĘBOKI (sopor) – pacjent nie wykazuje stanu czuwania, jest pogrążony w głębokim patologicznym stanie snu, z którego się nie wybudza.

W tym stanie chory reaguje niekiedy, nie wybudzając się jednak, na silny bodziec bólowy – jękiem, mimiką twarzy lub reakcją ucieczki w zakresie kończyn;

ŚPIĄCZKA (coma) – to brak stanu czuwania bez jakichkolwiek odpowiedzi na bodziec bólowy

ŚPIĄCZKA

STAN CAŁKOWITEGO BRAKU CZUWANIA (PRZYTOMNOŚCI), A TAKŻE BRAKU ŚWIADOMOŚCI SVOJEJ OSOBY CZY TEŻ OTOCZENIA.

PACJENT MA ZAMKNIĘTE OCZY I NIE REAGUJE NA BODŹCE.

JEST TO STAN, W KTÓRYM PIEŃ MÓZGU ZACHOWUJE SWOJĄ FUNKCJONALNOŚĆ W ZAKRESIE POZWALAJĄCYM NA UTRZYMANIE PODSTAWOWYCH FUNKCJI ŻYCIOWYCH.

PO UPŁYWIE 2 DO 4 TYGODNI ŚPIĄCZKA ZAZWYCZAJ PRZECHODZI W STAN WEGETATYWNY LUB W ŚMIERĆ MÓZGU.

PRZYCZYNY ŚPIĄCZKI U DZIECI - RÓŻNICOWANIE

INFEKCJA OUN – ZAPALENIE OPON / MÓZGU;

INFEKCJA UOGÓLNIANA – SEPSA

ZAPLENIE AUTOIMMUNIZACYJNE

PADACZKA – STAN PADACZKOWY, NIEDRGAWKOWY STAN PADACZKOWY

USZKODZENIE NIEDOTLENIENIOWO-NIEDOKRWIENNE LOKALNE
WTÓRNE DO NIEDOTLENIENIOWO-NIEDOKRWIENNYCH OGÓLNE

METABOLICZNE

WRODZONE CHOROBY METABOLIZMU!!!!

NOWOTWORY OUN – NACIEK, OBRZĘK, EFEKT MASY, WKLINOWANIE
NADCIŚNIENIE,

PRES (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome),

WODOGŁOWIE

ZABURZENIA DYSOCJACYJNE

ZABURZENIE RUCHU

- ZABURZENIA RUCHÓW DOWOLNYCH
- WYSTĘPOWANIE RUCHÓW MIMOWOLNYCH
- WYSTĘPOWANIE NIEPRAWIDŁOWYCH POSTAW
- OSŁABIENIE SIŁY MIĘŚNIOWEJ – H. CENTRALNA / OBWODOWA

DIAGNOSTYKA NEUROLOGICZNA NIEMOWLĄT

OCENA KONTAKTU WZROKOWEGO I INTERAKCJI

OCENA WZORCA MOTORYKI DUŻEJ I MAŁEJ

OCENA „DYNAMIZMU POZNAWCZEGO”



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



TIAMINA - WITAMINA B1

WCHŁANIANIE

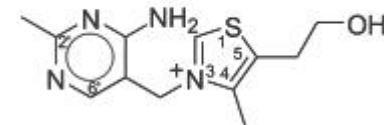
SLC19A2

SLC19A3

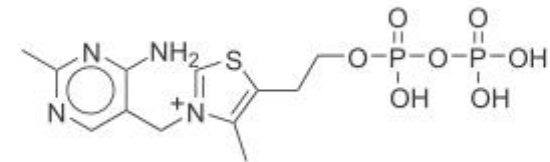
TRANSPORT TPP DO MITOCHONDRIÓW

SLC25A19

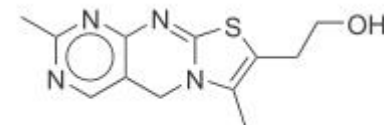
Chemical Structures of Thiamin Vitamers



Thiamin (free base)



Thiamin pyrophosphate



Thiochrome

AKTYWNA FORMA – FOSFORYLOWANA DO **PIROFOSFORANU TIAMINY (TPP)**

Combs GF, McClung JP.: The Vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health. Elsevier 2017

BIOTYNA - WITAMINA B7

HOLOKARBOKSYLAZA KARBOKSYLAZY
PRZYŁĄCZA KOWALENCYJNIE BIOTYNĘ
DO PIĘCIU ENZYMÓW :

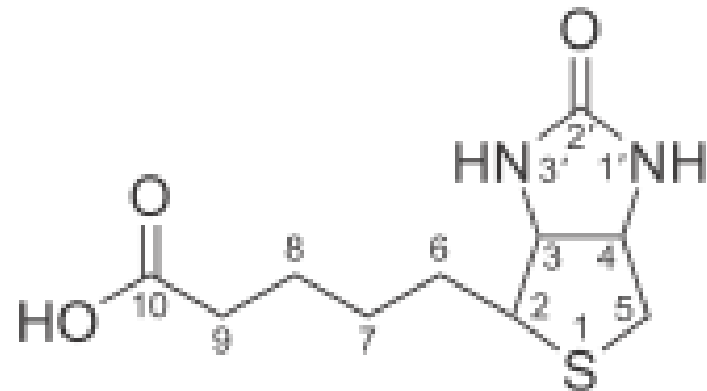
Karboksylaza acetylo-CoA alfa (ACC1)

Karboksylaza acetylo-CoA beta (ACC2)

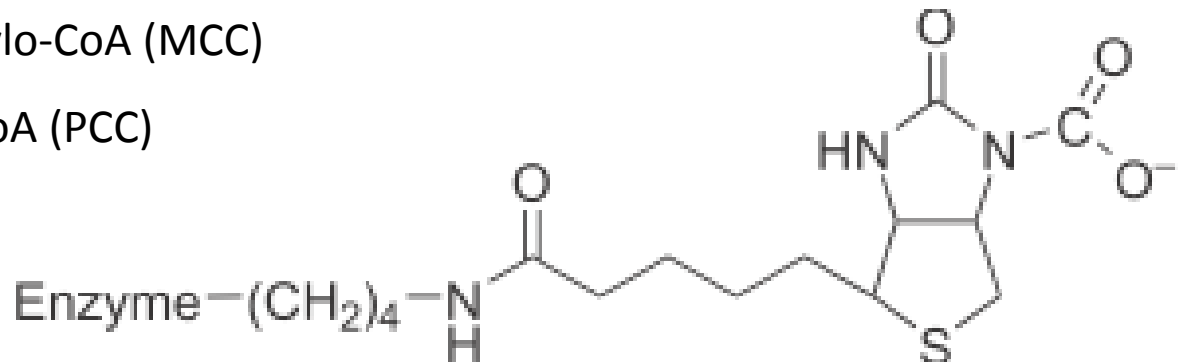
Karboksylaza pirogronianowa (PC)

Karboksylaza metylokotonylo-CoA (MCC)

Karboksylaza propionylo-CoA (PCC)



Biotin



BIOTYNA ZWIĄZANA Z KARBOKSYLAZĄ

Combs GF, McClung JP.: The Vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health. Elsevier 2017

ZABURZENIE TRANSPORTU WIELOWITAMINOWEGO ZALEŻNEGO OD SODU (SMVT)

Transporter multiwitamin zależny od sodu gen *SLC5A6*

TRANSPORTER KWASU PANTOTENOWEGO (WITAMINA B5) I BIOTYNY (WITAMINA B7)

KWASU ALFA-LIPONOWEGO I JODKU

W UKŁADZIE POKARMOWYM I PRZEZ BARIERĘ KREW-MÓZG

POSTĘPUJĄCY SPADEK FUNKCJI POZNAWCZYCH I NEUROMOTORYCZNYCH,

CZĘSTO Z NAPADAMI PADACZKOWYMI,

ZE ZMIENNĄ ODPOWIEDZIĄ NA ZASTĘPCZĄ TERAPIĘ BIOTYNĄ

Byrne A.B. et al. npj Genomic Medicine (2019) 28

ZABURZENIE TRANSPORTU WIELOWITAMINOWEGO ZALEŻNEGO OD SODU (SMVT)

Transporter multiwitamin zależny od sodu gen *SLC5A6*

kwasy pantotenowego (witamina B5) i biotyny (witamina B7)

kwasy alfa-liponowego i jodku w układzie pokarmowym i przez barierę krew-mózg

PACJENCI - PI i PII

NIESPOKREWNINIENI RODZICE

DWOJE RODZEŃSTWA Z GŁĘBOKIM OPÓŹNIENIEM NEURORÓZWOJOWYM

URODZIŁO SIĘ JAKO ZDROWE

Obwód głowy urodzeniowy - 50 centyl i wynosił PI 34 cm i PII 34,5 cm następnie nastąpiła redukcja poporodowa (2-10 centyl)

ROZWÓJ PRAWIDŁOWY DO I – 15 m.ż. I II – DO 12 m.ż. - REGRES

Byrne A.B. et al. npj Genomic Medicine (2019) 28

ZABURZENIE TRANSPORTU WIELOWITAMINOWEGO ZALEŻNEGO OD SODU (SMVT)

Transporter multiwitamin zależny od sodu gen *SLC5A6*

kwasy pantotenowego (witamina B5) i biotyny (witamina B7)

kwasy alfa-liponowego i jodku w układzie pokarmowym i przez barierę krew-mózg

OD 14 MIESIĘCY (PI) I 12 MIESIĘCY (PII) - ATAKSJA TUŁOWIA Z DYSKINETYCZNYMI RUCHAMI
DYSTALNYCH ODCINKÓW KOŃCZYN

PII – PADACZKA, NAPADY POLIMORFICZNE, W TYM TONICZNE ZGIĘCIOWE, NAPADY
NIEŚWIADOMOŚCI, OGNISKOWE, I UOGÓLNIONE KLONICZNE

W EEG – ZMIANY NAPADOWE UOGÓLNIONE I WIELOOGNISKOWE

W wieku 2 lat i 7 miesięcy P I zmarł w wyniku ostrego krwotoku z przewodu
pokarmowego po perforacji wrzodu dwunastnicy

MAŁY MÓZG I MÓZDŻEK DLA WIEKU, Z ZACHOWANIEM OGÓLNEJ ARCHITEKTURY.

NERWY OBWODOWE - NIEREGULARNOŚĆ AKSONÓW, W OBRĘBIE MIĘŚNI SZKIELETOWYCH
ZANIK PLAMISTY Z ODNERWIENIA

Byrne A.B. et al. npj Genomic Medicine (2019) 28

ZABURZENIE TRANSPORTU WIELOWITAMINOWEGO ZALEŻNEGO OD SODU (SMVT)

Transporter multiwitamin zależny od sodu gen *SLC5A6*

kwasu pantotenowego (witamina B5) i biotyny (witamina B7)

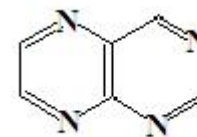
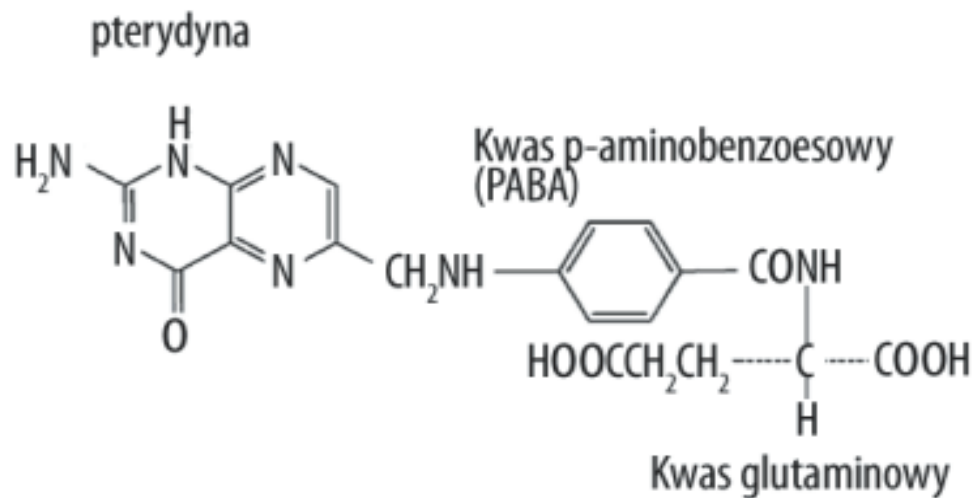
kwasu alfa-liponowego i jodku w układzie pokarmowym i przez barierę krew-mózg

NIE BYŁY WIDOCZNE U PI I PII ANI U WCZEŚNIEJ OPISANEJ OSOBY
ZMIANY PATOLOGICZNE SPECYFICZNE DLA ZWOJÓW PODSTAWY,
CZĘSTO OBSERWOWANE W ZABURZENIACH METABOLIZMU
BIOTYNY I PANTOTENIANÓW

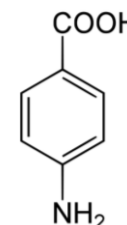
Byrne A.B. et al. npj Genomic Medicine (2019) 28

KWAS FOLIOWY – WITAMINA B9

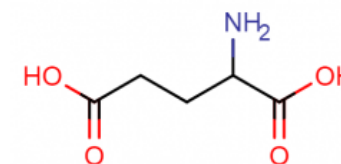
(witamina B9 , określana również jako B11)



Pterydyna



Kwas *p*-aminobenzoowy



L-Kwas glutaminowy

KWAS PTEROILO-MONO-GLUTAMINOWY

SKŁADA SIĘ Z:

ZASADY PTERYDYNOWEJ (6-metylopteryny),

KWASU P-AMINO BENZOESOWEGO (PABA)

KWASU GLUTAMINOWEGO

ZESPÓŁ MÓZGOWEGO NIEDOBORU FOLIANÓW

(ang. cerebral folate deficiency syndromes - CFD)

KAŻDY STAN NEUROSYCHIATRYCZNY

ZWIĄZANY Z NISKIM POZIOMEM

N⁵-METYLOTETRAHYDROFOLIANU (5-MTHF)

W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM,

PRZY ZACHOWANYM PRAWIDŁOWYM POZIOME FOLIANÓW

POZA OŚRODKOWYM UKŁADEM NERWOWYM

Ramaekers V al. 2012

NAJCZĘSTSZA PRZYCZYNA ZESPOŁÓW CFD

OBECNOŚĆ AUTOPRZECIWCIAŁ W SUROWICY

TYPU BLOKUJĄCEGO

SKIEROWANYCH PRZECIWKO RECEPTOROWI FOLIANU α ($FR\alpha$)

PRZYŁĄCZONEMU DO

KOMÓREK NABŁONKOWYCH SPLOTU NACZYNIÓWKOWEGO

BLOKUJĄCE PRZECIWCIAŁA PRZECIWKO FR HAMUJĄ TRANSPORT 5-MTHF
PRZESZ SPLOT NACZYNIÓWKOWY DO PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO

MIANA PRZECIWCIAŁ $FR\alpha$ W SUROWICY MOGĄ W CZASIE
ULEGAĆ ZNACZNYM WAHANIOM

Ramaekers V al. 2012

ZESPÓŁ MÓZGOWEGO NIEDOBORU FOLIANÓW

(ang. cerebral folate deficiency syndromes - CFD)

PACJENCI DOTKNIĘCI

MUTACJAMI GENU RECEPTORA FOLIANU *FOLR-1*

WYKAZUJĄ UDERZAJĄCO PODOBNY FENOTYP KLINICZNY

DO OBSERWOWANEGO W CFD

Z POWODU AUTOPRZECIWCIAŁ $FR\alpha$

Ramaekers V al. 2012

ZESPÓŁ MÓZGOWEGO NIEDOBORU FOLIANÓW

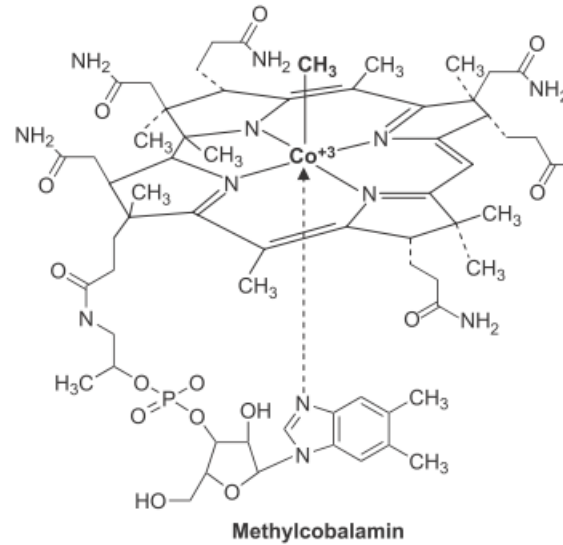
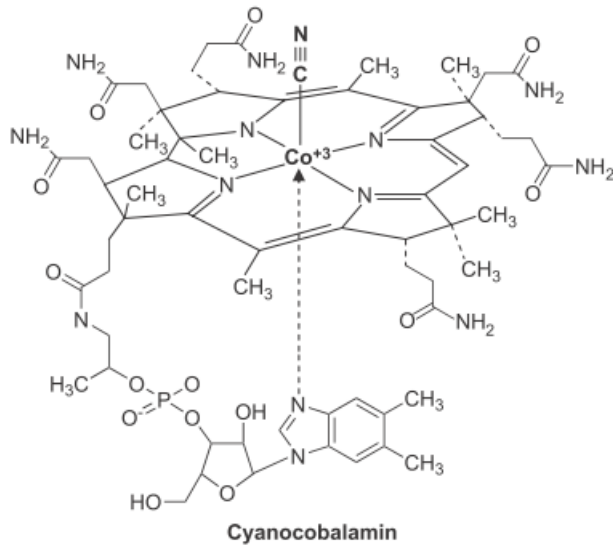
(ang. cerebral folate deficiency syndromes - CFD)

ZESPÓŁ POZAPIRAMIDOWY

ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU

PADACZKA

KOBALAMINA - WITAMINA B12



DWA AKTYWNE KOFAKTORY,
metylokobalamina (MeCbl) do recyklingu homocysteiny do metioniny i
adenozylkobalamina (AdoCbl) do konwersji metylomalonylo-CoA do sukcynylo-CoA.

Combs GF, McClung JP.: The Vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health. Elsevier 2017

NIEDOBÓR WITAMINY B12 NIEMOWLĘTA

OBJAWY NIEDOBORU WITAMINY B12 U NIEMOWLĄT SĄ NIESPECYFICZNE, MOGĄ BYĆ ŁATWO PRZEOCZONE PRZEZ LEKARZY RODZINNYCH LUB PEDIATRÓW, CO Z KOLEI PROWADZI DO OPÓŹNIEŃ W ROZPOZNANIU I POWAŻNIEJSZYCH OBJAWÓW KLINICZNYCH

OPÓŹNIENIE ROZWOJU, BLADOŚĆ, OSŁABIENIE, WYMIOTY I BIEGUNKA. NAJCZĘSTSZYMI OBJAWAMI KLINICZNYMI BYŁY DRAŻLIWOŚĆ,

APATIA, HIPOTONIA, SPOWOLNIENIE RUCHOWE, OSŁABIENIE ODRUCHÓW GŁĘBOKICH, ENCEFALOPATIA, ŚPIĄCZKA I MAŁOGŁOWIE.

W MRI - ZANIK KORY MÓZGOWEJ, NIEDOROZWÓJ CIAŁA MODZELOWATEGO, ZABURZENIA MIELINIZACJI / DEMIELINIZACJA

NIEDOBÓR WITAMINY B12 NIEMOWLĘTA

RODZAJ I NASILENIE RUCHÓW MIMOWOLNYCH W NIEDOBORZE WITAMINY B12:
DOŚĆ ZRÓŻNICOWANE - DRŻENIE, KLONUS, MIOKLONIE

MOGĄ BYĆ BŁĘDNIE POSTRZEGANE JAKO DRGAWKI I JAKO TAKIE TRAKTOWANE

MOGĄ POJAWIĆ SIĘ W CZASIE DEFICYTU LUB PO LECZENIU;

ZWIĘKSZONA ILOŚĆ GLICYNY W NIEDOBORZE WITAMINY B12 WYWIERA
STYMULUJĄCY WPŁYW NA KORĘ MÓZGOWĄ, WRAZ Z HAMUJĄCYM DZIAŁANIEM NA
RDZEŃ KRĘGOWY;

DYSREGULACJA - SUGERUJE SIĘ, ŻE JEST TO PRZYCZYNA RZADKICH
NIEPRAWIDŁOWYCH ZABURZEŃ RUCHOWYCH m.in. TAKICH JAK DRŻENIE.

NIEDOBÓR WITAMINY B12

Mielopatia - UTRATA OSŁONEK MIELINOWYCH

PODOSTRE ZWYRODNIECIE SZNURÓW TYLNYCH I BOCZNYCH RDZENIA,
OGNISKOWA DEMIELINIZACJA ISTOTY BIAŁEJ MÓZGU

UTRATA MIELINY W OBSZARACH RDZENIA KRĘGOWEGO,
KTÓRE KONTROLUJĄ RUCH, CZUCIE GŁĘBOKIE .

ZABURZENIA RÓWNOWAGI I KOORDYNACJI,

DRĘTWIENIE, PARESTEZJE

ZESPÓŁ SPASTYCZNY

OBJAWY DEMENCJI W DEFICYCIE B12 OBEJMUJĄ:

ROZTARGNIENIE

APATIA

ZAPOMNIENIE

HALUCYNACJE

NIEZDOLNOŚĆ DO KONCENTRACJI

UTRATA ZDOLNOŚCI DO DBANIA O SIEBIE TRUDNOŚCI W

ROZWIĄZYWANIU PROBLEMÓW

DEPRESJA JEST MOŻLIWYM OBJAWEM NIEDOBORU WITAMINY B12

I MOŻE JEJ TOWARZYSZYĆ NIEDOKRWISTOŚĆ LUB DEMENCJA

UDAR NIEDOKRWIENNY - STAN CHOROBY CHARAKTERYZUJĄCY SIĘ
PRZERWANIEM DOPŁYWU KRWI DO MÓZGU, POWODUJĄCYM FIZYCZNE LUB
PSYCHICZNE UPOŚLEDZENIE.

NIEDOBÓR WITAMINY B12 MOŻE ZWIĘKSZAĆ RYZYKO UDARU U MŁODYCH LUDZI,
KTÓRZY W INNYM PRZYPADKU NIE SĄ ZAGROŻENI UDAREM.

RYZYO MOŻE WYNIKAĆ Z NADMIERNEGO POZIOMU HOMOCYSTEINY

PRZYCZYNY ZABURZEŃ NEUROTRANSMISJI:

1. ZABURZENIE SYNTEZY NEUROPRZEKAŹNIKÓW
2. ZABURZENIE DEGRADACJI NEUROPRZEKAŹNIKÓW
3. ZABURZENIE TRANSPORTU NEUROPRZEKAŹNIKÓW
4. NIEPRAWIDŁOWE METABOLITY JAKO PRZYCZYNA
(KONKURENCYJNIE DO NT; WIĄZANIE Z INNYMI MIEJSCAMI RECEPTORA)
5. NIEPRAWIDŁOWA BUDOWA KANAŁÓW JONOWYCH I RECEPTORÓW
6. INNE (np. NIEDOBÓR AMINKWASÓW TYROZyny I TRYPTOFANU NA SKUTEK WYSYCENIA FENYLOALANINĄ TRANSPORTER AMINOKWASÓW OBOJĘTNYCH)

NEUROPRZekaźniki MAŁE CZĄSTECZKI

ZAMIANA SYGNAŁU ELEKTRYCZNEGO NA CHEMICZNY
I PRZEKAZANIE GO DO KOMÓRKI POSTSYNAPTYCZNEJ

POCHODNE AMINOKWASÓW

ASPARAGINIAN

KWAS GLUTAMINOWY

GABA (kwas γ -aminomasłowy)

GLICYNA

TAURYNA

POCHODNE NUKLEOZYDÓW

ADENOZYNA

ADENOZYNOTRÓJFOSFORAN

INNE

TLENEK AZOTU

MONOAMINY

POCHODNE TYROZyny

DOPAMINA

NOREPINEFRYNA

EPINEFRYNA

POCHODNE TRYPTOFANU

SEROTONINA (5HT)

MELATONINA (jako pochodna 5HT)

POCHODNE HISTYDyny

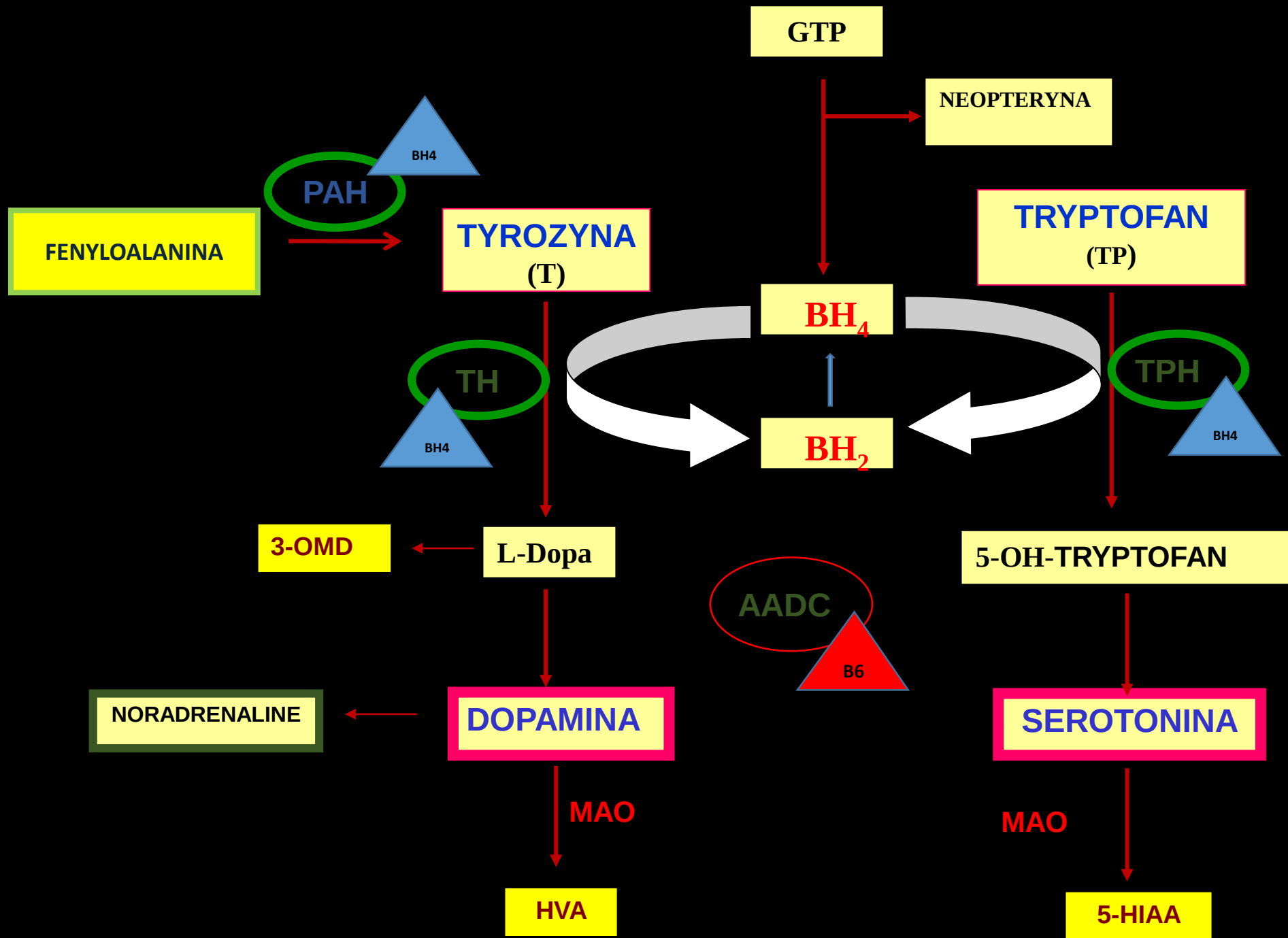
HISTAMINA

POCHODNE ARGININY

AGMATYNA

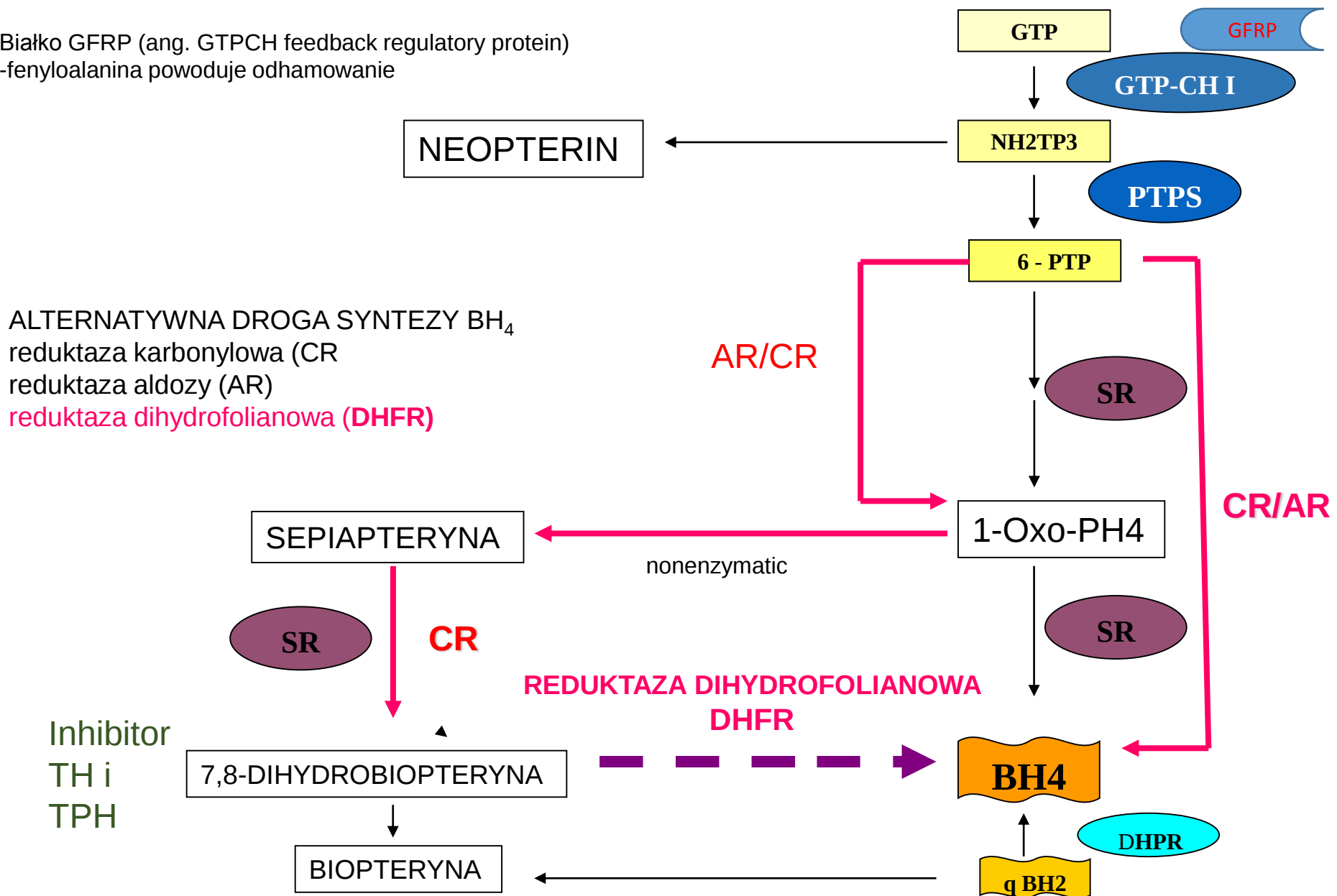
ESTRY

ACETYLOCHOLINA



Reduktaza dihydropterydyny (DHPR) - kluczowa rola w regeneracji BH4

-fenyloalanina powoduje odhamowanie



DEFICYT SYNTEZY BH4 Z HIPERFENYLOALANINEMĄ

DEFICYT AKTYWNOŚCI:

Cyklohydrolaza GTP - GTP-CH I (AR!!!),

Syntaza 6-pirogronylo- tetrahydropteryny - PTPS,

Reduktaza dihydropterydyny - DHPR

OKRES NOWORODKOWY

(HIPERFENYLOALANINEMIA - PRZESIEW)

- ZABURZENIA SSANIA
- UBOGA MOTORYKA SPONTANICZNA
- WIOTKIE DZIECKO

Z HIPERFENYLOALANINEMĄ

DEFICYT AKTYWNOŚCI GTP CH I (AR), PTPS, DHPR

OKRES NIEMOWLĘCY I WCZESNE DZIECIŃSTWO

- ZABURZENIA NAPIĘCIA MIĘŚNIOWEGO I POSTAWY
- NIEPRAWIDŁOWE WZORCE RUCHOWE W TYM RUCHY MIMOWOLNE
- NADMIERNE ŚLINIENIE I TRUDNOŚCI Z POŁYKANIEM
- OPÓŹNIENIE ROZWOJU PSYCHORUCHOWEGO
- PADACZKA (DRGAWKI UOGÓLNIONE I MIOKLONIE)
- SENNOŚĆ
- DRAŻLIWOŚĆ
- NAWRACAJĄCA HIPERTERMIA BEZ CECH INFЕКCJI
- DOBOWA FLUKTUACJA OBJAWÓW / POPRAWA PO ŚNIE

DEFICYT HYDROKSYLAZY TYROZINY

HYDROKSYLAZA TYROZINY JEST ENZYMEM
OGRANICZAJĄCYM SZYBKOŚĆ BIOSYNTETY KATECHOLAMIN;

WYKORZYSTUJE TETRAHYDROBIOPTERYNĘ I TLEN CZĄSTECZKOWY
DO PRZEKSZTAŁCENIA TYROZINY W DOPA

NIEDOBÓR HYDROKSYLAZY TYROZYNOWEJ (TH)

SZEROKIE SPEKTRUM FENOTYPOWE

W OPARCIU O NASILENIE OBJAWÓW, A TAKŻE REAKTYWNOŚĆ NA LECZENIE LEWODOPĄ,

FENOTYPY KLINICZNE SPOWODOWANE PRZEZ PATOGENNE WARIANTY TH

DZIELĄ SIĘ NA:

- (1) DYSTONIĘ Z NIEDOBOREM TH REAGUJĄCĄ NA DOPE (ŁAGODNA POSTAĆ NIEDOBORU TH)**
- (2) DZIECIĘCY PARKINSONIZM Z NIEDOBOREM TH Z OPÓŹNIENIEM MOTORYCZNYM (POSTAĆ CIĘŻKA)**
- (3) POSTĘPUJĄCA ENCEFALOPATIA DZIECIĘCA Z NIEDOBOREM TH (POSTAĆ BARDZO CIĘŻKA)**

ENZYM WSPÓLNY DLA OBU SZLAKÓW

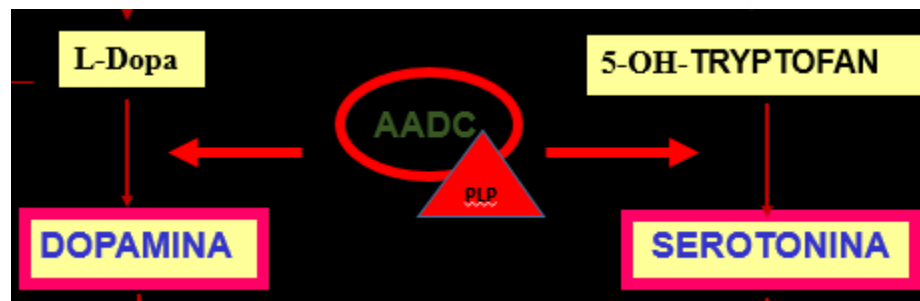
ZALEŻNA OD PLP

DEKARBOKSYLAZA L-AMINOKWASÓW AROMATYCZNYCH

DEKARBOKSYLACJA LEWODOPY I 5-HYDROKSYTRYPTOFANU,

TWORZĄC ODPOWIEDNIO

DOPAMINĘ I SEROTONINĘ



DEFICYT DEKARBOKSYLAZY L-AMINOKWASÓW AROMATYCZNYCH

PO RAZ PIERWSZY OPISANO W 1990 ROKU

NA CAŁYM ŚWIECIE ok. 130 OSÓB, GŁÓWNIE DZIECI

OPISYWANE OBJAWY

NAPIĘCIE MIĘŚNIOWE	ZABURZENIA RUCHOWE
DZIECKO WIOTKIE HIPOTONIA – GŁÓWNIE OSIOWA SŁABA KONTROLA GŁOWY HIPERTONIA – GŁÓWNIE KOŃCZYN	DYSKINEZY / HIPERKINEZY PLĄSAWICA ATETOZA DYSTONIA KRYZY OCZNO-ZAKRĘTOWE HIPOKINEZA-BRADYKINEZA MIOKLONIE DRŻENIE METAANALIZA Wassenberg et al. 2017

OPISYWANE OBJAWY C.D.

ROZWÓJ PSYCHORUCHOWY	OBJAWY BEHAWIORALNE
NIEPRAWIDŁOWY ROZWÓJ RUCHOWY NIEPRAWIDŁOWY ROZWÓJ POZNAWCZY NIEPRAWIDŁOWY ROZWÓJ MOWY	DRAŻLIWOŚĆ CECHY AUTYSTYCZNE DYSFORIA / PROBLEMY Z NASTROJEM NIEUKOJONY PŁACZ
OBJAWY OCZNE	INNE
PTOZA ZEZ	PRZEKRWIENIE BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA NADMIERNE ŚLINIENIE STRIDOR

METAANALIZA Wassenberg et al. 2017

INNE OBJAWY	WEGETATYWNE
BEZSENNOŚĆ I / LUB HIPERSOMNIA NAPADY PADACZKOWE ZMĘCZENIE DOBOWE WAHANIA OBJAWÓW DYSARTRIA SŁABA FIKSACJA STARTLE REACTION	NADMIERNE POCENIE SIĘ NIESTABILNOŚĆ TEMPERATURY NIEDOCIŚNIENIE (ORTOSTATYCZNE) BRADYKARDIA ZABURZENIA RYTMU SERCA BIEGUNKA ZAPARCIE
ZABURZONY ROZWÓJ FIZYCZNY PRZYKURCZE MAŁA DŁOŃ I STOPY	HYPOGLYCEMIA HYPERPROLACTINEMIA

METAANALIZA Wassenberg et al. 2017

**OBJAWY KLINICZNE WYNIKAJĄ PRZEDE WSZYSTKIM
Z DEFICYTU**

**DOPAMINY, NORADRENALINY,
SEROTONINY, MELATONINY**

ORAZ

WPŁYWU NIEPRAWIDŁOWYCH METABOLITÓW