

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane – edukacja i diagnostyka”

Rola witamin w procesach biochemicznych zachodzących w komórce – diagnostyka różnicowa pierwotnych i wtórnych zaburzeń metabolizmu

18-19.03.2021 *on line*

Aspekty kliniczne zaburzeń metabolizmu witamin z grupy B

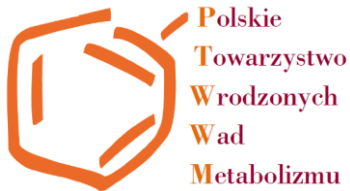
Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Polskie Towarzystwo

Wrodzonych Wad Metabolizmu



WITAMINY:

B1 tiamina

B2 ryboflawina

B3 niacyna

B4 cholina

B5 kw. pantotenowy

B6 pirydoksyna

B7 biotyna

B8 inozytol

B9 kw. foliowy

B10 kw. p-aminobenzoowy

B12 kobalamina

Choroba syropu klonowego

Maple Syrup Urine Disease MSUD



Choroba syropu klonowego (*Maple Syrup Urine Disease, MSUD*)

- deficyt kompleksu dehydrogenazy alfa ketokwasów aminokwasów rozgałęzionych
- od 4-7 d.ż. objawy: niechęć do jedzenia, apatia, wymioty, śpiączka, zapach maggi
- profil kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS i/lub analiza stężenia leucyny, izoleucyny i waliny – podstawą rozpoznania

Postacie MSUD

1. Klasyczna - dgn przed 14 d.ż. - prawidłowy rozwój psychoruchowy, ataksja, obrzęk mózgu
2. Pośrednia - objawy od 5/12 do lat 7: opóźnienie rozwoju, drgawki
3. Przepuszczająca - objawy późno podczas infekcji: ataksja, zaburzenia chodu, zachowania, drgawki, śpiączka, zgon. Nieprawidłowe wyniki badań tylko w trakcie napadu. Stałe leczenie dietetyczne
4. Tiaminozależna - wit B1 w dawkach 10-1000 mg/d przez 4 dni-3 tygodni, zawsze leczenie skojarzone
5. Z deficytem podjednostki E3 - ciężka kwasica mleczanowa, postępujące objawy neurologiczne

J Inherit Metab Dis 2019 Jul;42(4):598-607. doi: 10.1002/jimd.12053. Epub 2019 Feb 21.

An update on the genetics, clinical presentation, and pathomechanisms of human riboflavin transporter deficiency

[Benjamin O'Callaghan](#)¹, [Annet M Bosch](#)², [Henry Houlden](#)¹

Riboflavin transporter deficiency (RTD) is a rare neurological condition that encompasses the Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio-Londe syndromes since the discovery of pathogenic mutations in the SLC52A2 and SLC52A3 genes that encode human riboflavin transporters RFVT2 and RFVT3. Patients present with a deteriorating progression of peripheral and cranial neuropathy that causes muscle weakness, vision loss, deafness, sensory ataxia, and respiratory compromise which when left untreated can be fatal. Considerable progress in the clinical and genetic diagnosis of RTDs has been made in recent years and has permitted the successful lifesaving treatment of many patients with high dose riboflavin supplementation. In this review, we first outline the importance of riboflavin and its efficient transmembrane transport in human physiology. Reports on 109 patients with a genetically confirmed diagnosis of RTD are then summarized in order to highlight commonly presenting clinical features and possible differences between patients with pathogenic SLC52A2 (RTD2) or SLC52A3 (RTD3) mutations. Finally, we focus attention on recent work with different models of RTD that have revealed possible pathomechanisms contributing to neurodegeneration in patients.

Acyduria
etylomalonowa-adypinowa

Acyduria glutarowa typu II

Uogólniony deficyt wielu dehydrogenaz
acylo-CoA (z ang. *multiple acyl-CoA
dehydrogenase deficiency, MADD*)

Acyduria glutarowa typu II

MADD:S

Wady wrodzone gł. mózgu i nerek

MADD:M

Nawracające epizody hipoglikemii hipoketotycznej

Postępowanie w acydurii glutarowej typu II

- Unikanie przedłużonego głodzenia
- Suplementacja karnityny pod kontrolą jej stężenia we krwi
- Prewencyjne hospitalizacje
- **Podaż ryboflawiny w dużych dawkach**

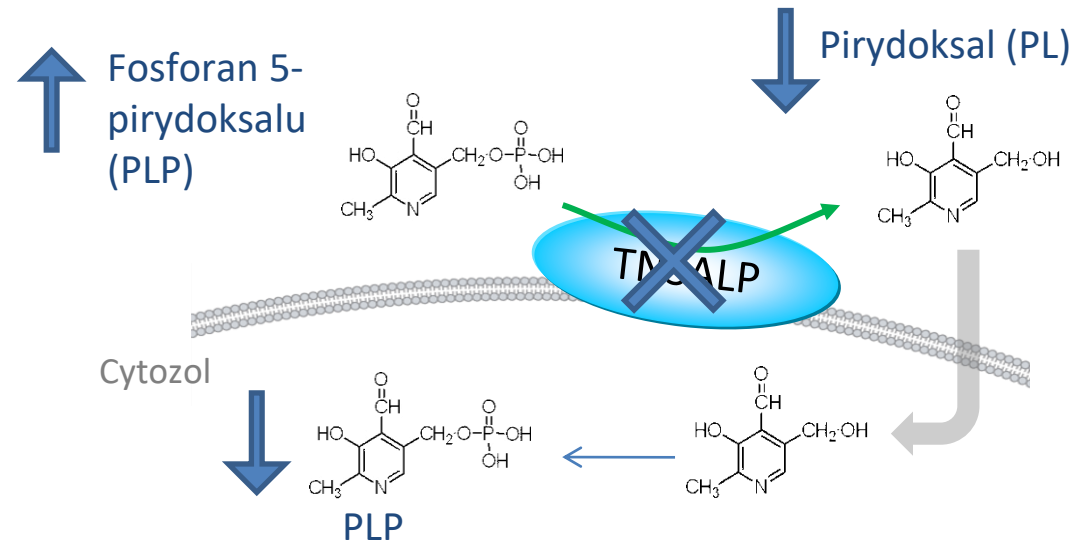
Hipofosfatazja wrodzona

Hipofosfatazja (HPP) to postępująca choroba z manifestacją wielonarządową, może dotyczyć pacjentów **w każdym wieku**

HPP to rzadka wrodzona wada metabolizmu spowodowana mutacją genu *ALPL*, kodującego tkankowo-niespecyficzną fosfatazę alkaliczną

Biologiczną cechą HPP jest niska aktywność TNSALP (w wątrobie, nerkach, kościach)

HPP a OUN



Efekt:

Drgawki odpowiadające na witaminę B6
(mogą być izolowanymi objawami HPP)

73% śmiertelność u nieleczonych pacjentów z HPP od urodzenia do lat 5

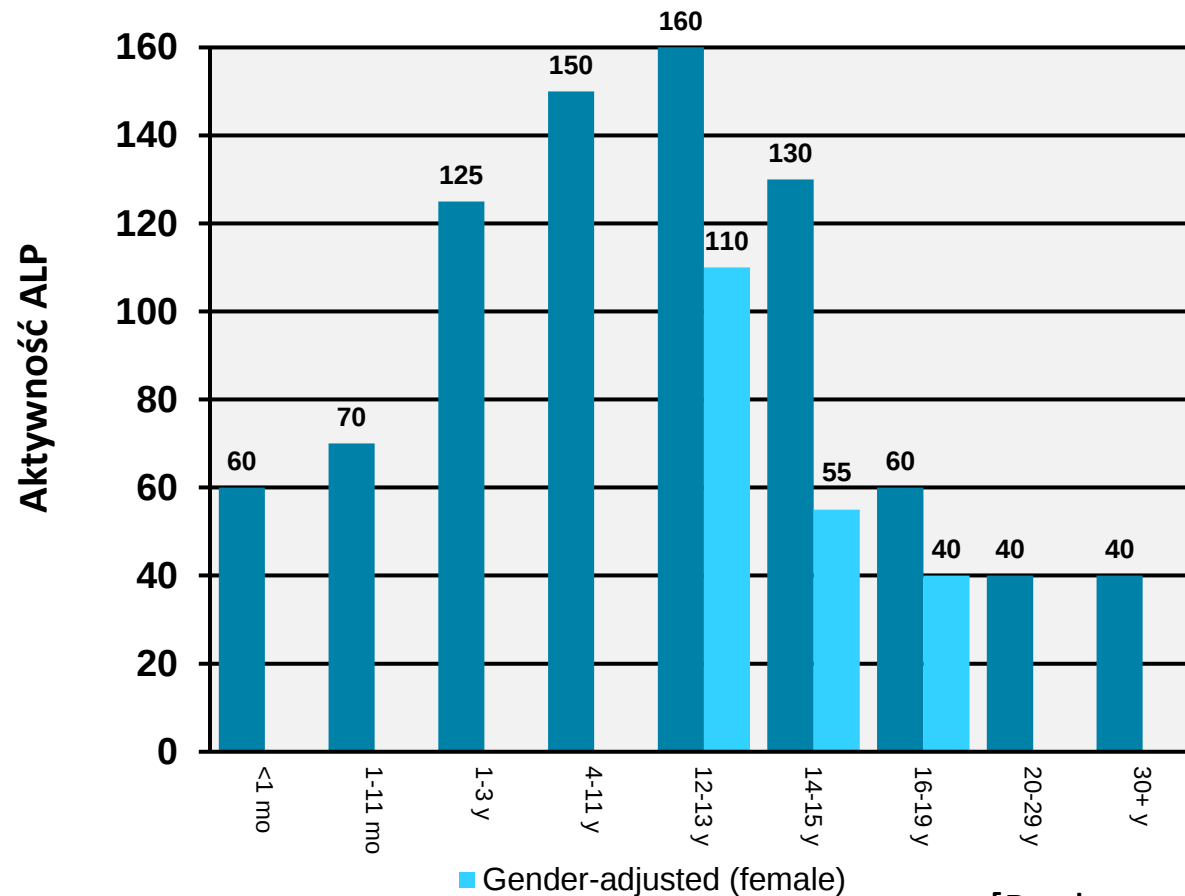
Układowe manifestacje mogą zwiększać ryzyko śmierci u dzieci z HPP

- Niewydolność oddechowa jest najczęstszą przyczyną śmierci u niemowląt z HPP
- Drgawki odpowiadające na witaminę B₆ jako prognostyk fatalnego przebiegu HPP u niemowląt

Aktywność ALP (U/L)

Dolna granica normy

jest znacznie wyższa u dzieci niż u dorosłych



[Rockman-Greenberg C, 2013]

Klasyczna homocystynuria

deficyt beta-syntazy cystationiny (CBS)

Leczenie w homocystynurii

VIT B6-zależna

- VIT B6
- Kw. foliowy
- OH-kobalamina

Dobre rokowanie

VIT B6-niezależna

- Dieta z ograniczeniem MET, z wysoką CYS
- Betaina bezwodna
- Aspiryna

Dobre rokowanie,
gdy wczesna diagnoza i leczenie

Test z witaminą B6

- 1. dzień – 100 mg – po 24 h spr. tHcy
- 2. dzień – 200 mg – po 24 h spr. tHcy
- 3. dzień – 500 mg
(do 3 lat – 300 mg) – po 24 h spr. tHcy

Wynik: postać B6-niezależna, gdy bez obniżenia Hcy lub z mniejszą redukcją niż 30% tHcy w stosunku do wyjściowej wartości.

Zaburzenia metabolizmu biotyny (wit.H)

Złożony deficyt karboksylaz (MCD)

<i>early</i>	<i>onset</i>	<i>late</i>
syntetazy holokarboksylaz	deficyt	biotynidazy
senność, śpiączka, drgawki, zgon		drgawki, wysypki, łysienie
czasem	skuteczność leczenia biotyną	zawsze

OBRAZ KLINICZNY DEFICYTU BIOTYNIDAZY

Głęboki deficyt

- Zaburzenia neurologiczne (napady padaczkowe, hypotonia, ataksja, niedowidzenie, niedosłuch)
- Uporczywe wysypki skórne
- Łysienie

Częściowy deficyt

- Pacjenci mogą być bezobjawowi, ale mogą rozwijać objawy analogiczne jak w przypadku głębokiego deficytu enzymu.

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)

Genetyczne przyczyny MMA

Zaburzenia absorpcji lub transportu kobalaminy

- wrodzony deficyt czynnika wewnętrznego
- zaburzenie transportu kobalaminy w enterocytach (zespół Imerslund-Gräsbecka)
- deficyt haptokoryny
- deficyt transkobalaminy
- deficyt receptora transkobalaminy

Genetyczne przyczyny MMA

Zaburzenia konwersji MMA-CoA

- deficyt mutazy metylomalonylo-CoA
- deficyt epimerazy metylomalonylo-CoA

Zaburzenia wewnątrzkomórkowej utylizacji kobalaminy

- złożony deficyt AdoCbl i MeCbl
- deficyt AdoCbl

Atypowe MMA z encefalomiopatią

- SUCLG1, ligaza sukcyntylo-CoA, podjednostka alfa
- SUCLA2, ligaza sukcyntylo-CoA, podjednostka z ADP

Acyduria metylomalonowa

Postaci

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

Postępowanie w acyduriach organicznych

- dieta niskobiałkowa, preparaty eliminacyjne
- L-karnityna, glicyna (w IVA)
- **biotyna (w PA)**
- antybiotyki doustnie (w PA i MMA)
- **kobalamina i pirydoksyna (w MMA)**
- kwas kargluminowy przy znacznej hiperamonemii
- podaż hiperkaloryczna w stanach dekompensacji
- dwuwęglany nieskuteczne

REVIEW

Open Access

Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia

Matthias R Baumgartner^{1*†}, Friederike Hörster^{2†}, Carlo Dionisi-Vici⁷, Goknur Haliloglu¹⁰, Daniela Karall¹³, Kimberly A Chapman⁶, Martina Huemer¹, Michel Hochuli¹¹, Murielle Assoun³, Diana Ballhausen⁴, Alberto Burlina⁵, Brian Fowler¹, Sarah C Grünert⁸, Stephanie Grünewald⁹, Tomas Honzik¹², Begoña Merinero¹⁶, Celia Pérez-Cerdá¹⁶, Sabine Scholl-Bürgi¹³, Flemming Skovby¹⁸, Frits Wijburg²⁰, Anita MacDonald¹⁴, Diego Martinelli¹⁵, Jörn Oliver Sass¹⁷, Vassili Valayannopoulos¹⁹ and Anupam Chakrapani^{21*}