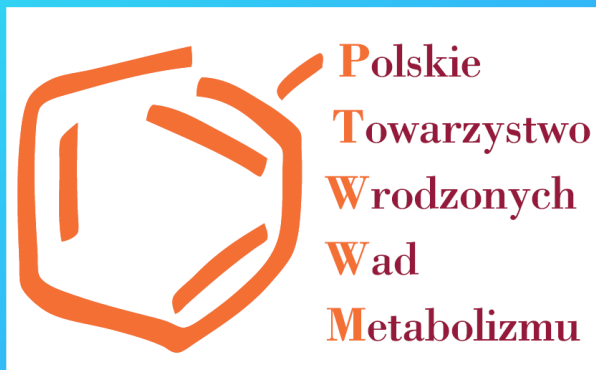


Manifestacja neurologiczna w pediatrii metabolicznej nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne



Jolanta Sykut-Cegielska
Klinika Wrodzonych
Wad Metabolizmu i Pediatrii,
Instytut Matki i Dziecka



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Pediatria metaboliczna

Wrodzone wady metabolizmu

- Występowanie w każdym wieku
- Duża różnorodność kliniczna
- Przebieg ostry, przewlekły, napadowy



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Zespół zatrucia (intoksykacji)

- przed rozpoznaniem - okresie okołodiagnostycznym
- po rozpoznaniu – dekompensacja (kryza) metaboliczna



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Zespół zatrucia (intoksykacji)

- donoszony noworodek
- dobry stan przy urodzeniu (9-10 pkt wg Apgar)
- interwał bezobjawowy (kilka godzin – dni)
- niespecyficzne objawy kliniczne: niechęć do jedzenia, senność, zaburzenia oddychania, hipotonia, drżenia, drgawki, śpiączka
- rokowanie bez leczenia: zgon lub nieodwracalne uszkodzenie OUN



***Noworodek z nagłym pogorszeniem
klinicznym w przebiegu zespołu
intoksykacji związanym z IEM
nie odpowiada na leczenie objawowe!***

J.-M. Saudubray et al., Inborn Metabolic Diseases, 2012



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Zespół intoksykacji u starszego dziecka to dekompensacja (kryza) metaboliczna



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



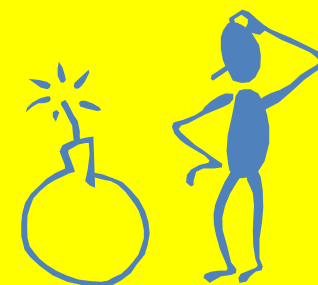
Pediatria metaboliczna

Wrodzone wady metabolizmu

- Występowanie w każdym wieku
- Duża różnorodność kliniczna
- Przebieg ostry, przewlekły, napadowy
- **„Maski” chorób częstych (nabytych)**

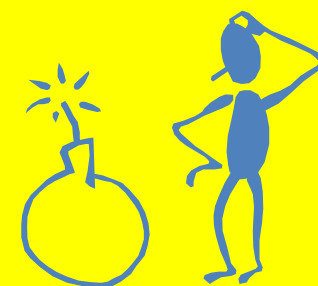
„Maski” wrodzonych wad metabolizmu

- Sepsa
- Zakażenie wewnątrzmaciczne
- Uraz okołoporodowy
- Zespół zaburzeń oddychania
- **Zapalenie mózgu**
- Pylorostenozą
- Wrodzona wada serca
- **Mózgowe porażenie dziecięce...**



„Maski” wrodzonych wad metabolizmu

- Sepsa
- Zakażenie wewnątrzmaciczne
- Uraz okołoporodowy
- Zespół zaburzeń oddychania
- **Zapalenie mózgu**
- Pylorostenozą
- Wrodzona wada serca
- **Mózgowe porażenie dziecięce...**



Krytyczne podejście do rozpoznania!

Wrodzone wady metabolizmu

- Występowanie w każdym wieku
- Duża różnorodność kliniczna
- Przebieg ostry, przewlekły, napadowy
- „Maski” chorób częstych (nabytych)



- Trudności diagnostyczne
- Zalecane badania przesiewowe (skriningowe)

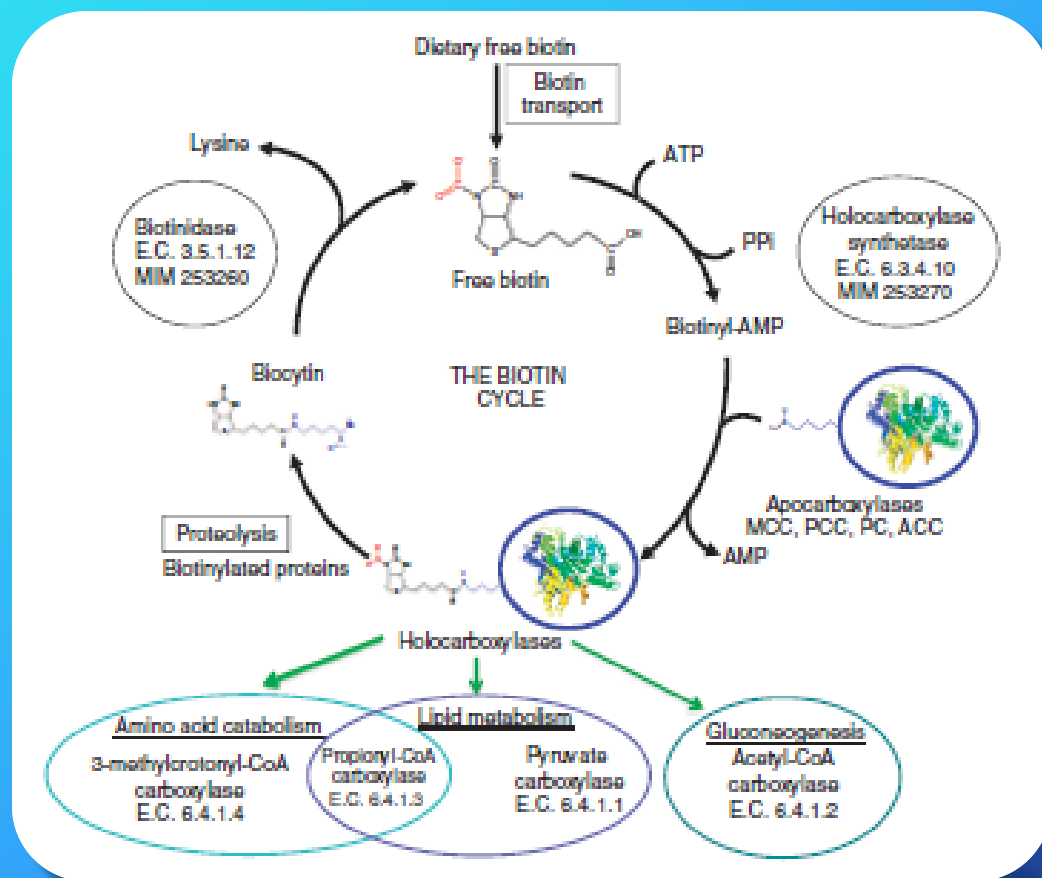
DEFICYT BIOTYNIDAZY

(OMIM: 253260; ORPHA: 79241; ICD-10: E53.8)

- wrodzona wada metabolizmu
- mutacje w genie *BTD* (3p25)
→ obniżenie lub brak aktywności BTD
→ brak dostępności biotyny dla przemian enzymatycznych
- częstość: ok. 1:60 000.

Biotyna:

- witamina H, B7
- rozpuszczalna w wodzie
- u ludzi kofaktor 4 karboksylaz



EC 6.4.1.4
3-methylcrotonyl-CoA
carboxylase

EC 6.4.1.3
Propionyl-CoA
carboxylase

STROVEL et al | Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency

GENETICS in MEDICINE

July 2017. doi:10.1038/gim.2017.84

Zaburzenia metabolizmu biotyny (wit.H)

Złożony deficyt karboksylaz (MCD)

early

onset

late

syntetazy holokarboksylaz deficyt biotynidazy

senność, śpiączka, drgawki,
zgon

drgawki, wysypki,
łysienie

czasem

skuteczność leczenia
biotyną

zawsze

Deficyt biotynidazy (BD)

(OMIM: 253260; ORPHA: 79241; ICD-10: E53.8)

Głęboki deficyt (<10%)

☐ Zaburzenia neurologiczne
(napady padaczkowe,
hypotonia, ataksja,
niedowidzenie, niedosłuch)

☐ Uporczywe wysypki skórne

☐ Łysienie

Częściowy deficyt (10% - 30%)

☐ Pacjenci mogą być
bezobjawowi, ale mogą rozwinąć
objawy analogiczne jak w
przypadku głębokiego deficytu

Deficyt biotynidazy - powikłania

- ☐ Stan padaczkowy
- ☐ Śpiączka
- ☐ Niedowład spastyczny czterokończynowy
- ☐ Opóźnienie rozwoju psycho-ruchowego
- ☐ Ślepotą
- ☐ Głuchota
- ☐ Zgon



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

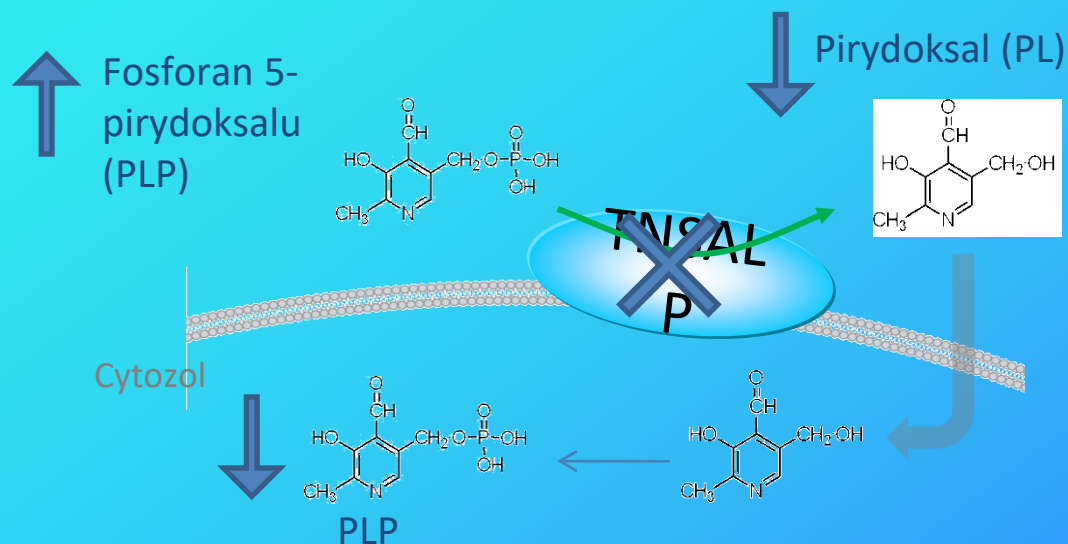
Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Padaczka lekooporna w wybranych IEM

- Deficyt biotynidazy
- Hiperglicynemia nieketotyczna (Gli w CSF/krew > 0,07)
- Defekty syntezy seryny (Ser w CSF/krew < 0,2)
- Deficyt GLUT 1 (glukoza w CSF/krew < 0,35;
N: $0,65 \pm 0,1$)
- Drgawki pirydoksyno (fosforan pirydoksalu) – zależne,
min 5 mg/kg/d przewlekle – defekty GABA
- Drgawki folino-zależne
- Defekty syntezy i transportu kreatyny
- CLN, MERRF, MDS, choroby peroksyzomalne,
lizosomalne, zaburzenia neurotransmisji

HPP a OUN



- **aktywna postać witaminy B6**

Efekt:

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



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Choroba mitochondrialna

- Zaburzenia OXPHOS (podjednostki lub *assembly factors*)
- Defekty mitochondrialnego DNA, RNA lub syntezy białek
- Defekty w generowaniu substratów dla OXPHOS
- Defekty kofaktorów enzymów mito
- Defekty mitochondrialnej homeostazy



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Encefalomiopatie mitochondrialne

Zespół Alpersa

progressive infantile poliodystrophy

- martwica i gliozą kory mózgu, mózdzku, jąder podstawy i pnia (różnicowanie z LS)
- drgawki i mioklonie, ataksja, hipotonia, uszkodzenie wątroby (żółtaczka, hipertransaminazemia), regres przy infekcjach



Diagnostyka chorób mitochondrialnych

- Fenotyp kliniczny (MELAS, MERRF, CPEO, KSS, zespół Leigha)
- Biopsja mięśnia (włókna RRF, deficyt COX)
- Badanie OXPHOS (kompl. I-IV)
- Immunohistochemia (kompl. *PDHC*, inne)
- **Identyfikacja mutacji w genach jądrowych lub mtDNA – analiza met. NGS (panele, WES)**

Deficyt PDHC

- jedna z najczęstszych, biochemicznie udowodnionych przyczyn wrodzonej kwasicy mleczanowej
- większość przypadków wynika z defektu w podjednostce E1alfa (ponad 80 mutacji)
- opisano defekty molekularne we wszystkich składowych kompleksu:
 - E1alfa, E1beta, E2, E3, białka wiążącego E3





Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme



Minireview

The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: Clinical, biochemical and genetic features in 371 patients

Kavi P. Patel ^a, Thomas W. O'Brien ^b, Sankarasubramon H. Subramony ^c,
Jonathan Shuster ^d, Peter W. Stacpoole ^{a,b,*}

^a Departments of Medicine (Division of Endocrinology and Metabolism), College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32611, USA

^b Biochemistry and Molecular Biology, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32611, USA

^c Neurology, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32611, USA

^d Epidemiology and Health Policy Research, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32611, USA



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



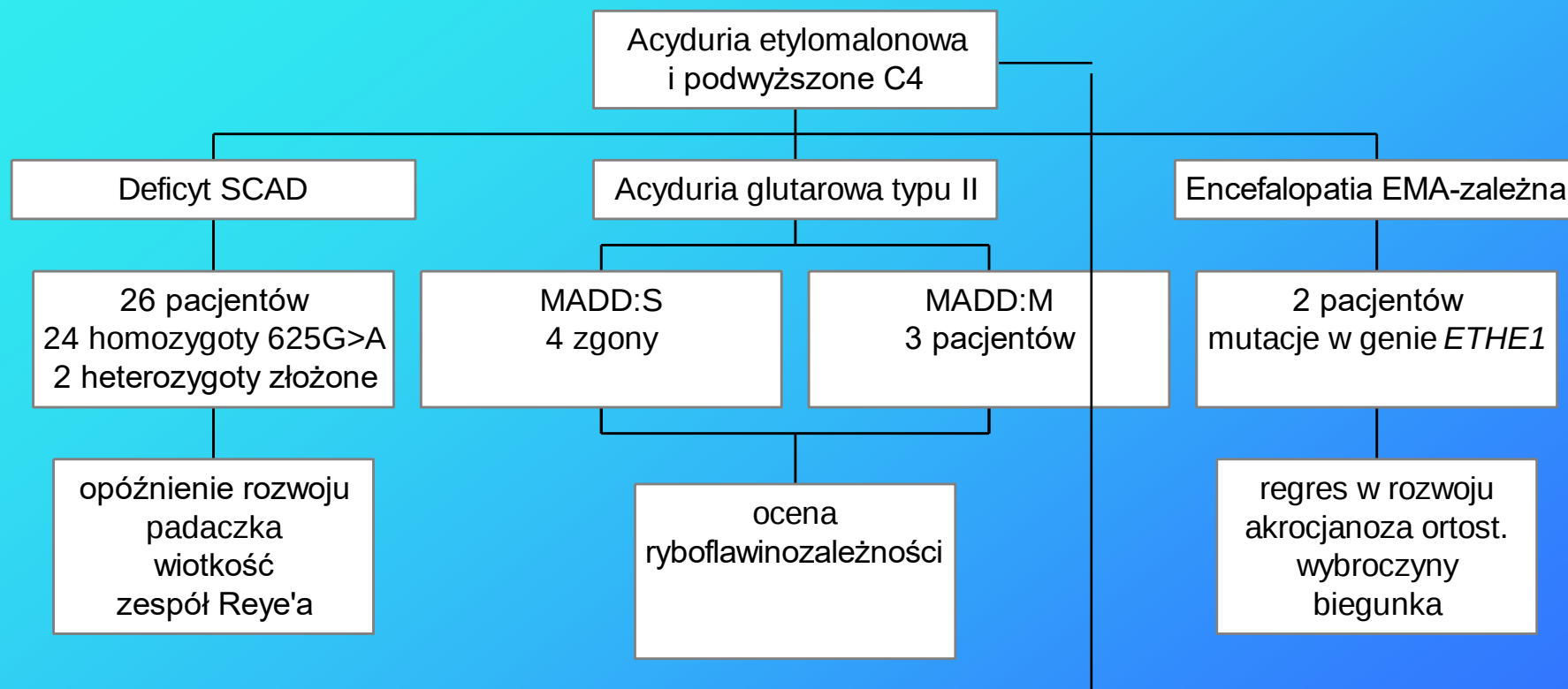
Deficyt PDH = objawy kliniczne

Table 1

Clinical signs associated with PDC deficiency.

Sign	No. cases (% of total)	Percent male
DD/MR/PMR	211 (57)	45
Hypotonia/hypertonia	169 (46)	51
Seizures	95 (26)	47
Microcephaly	83 (22)	23
Ataxia	72 (19)	78
Respiratory distress	51 (14)	59
Facial dysmorphism	44 (11)	34
Spasticity	38 (10)	34
Peripheral neuropathy	26 (7)	88
Optic atrophy	15 (4)	60
Nystagmus	11 (3)	64
Ptosis	9 (2.5)	89
Chorioathetoid movements	8 (2)	88
Strabismus	6 (1.6)	100

Acyduria etylomalonowa



70%
przypadków

Jamajska choroba
przebiegająca z wymiotami
po spożyciu niedojrzałych
owoców drzewa tropikalnego

Deficyt dehydrogenazy acylo- koenzymu A krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCAD)

*Short-chain acyl-CoA dehydrogenase
deficiency
SCAD deficiency (SCADD)*



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Deficyt SCAD przed erą noworodkowych badań przesiewowych

Obraz kliniczny heterogenny – 2 najczęstsze fenotypy:

- kryzy z hipoglikemią, kwasica metaboliczną, wymiotami, zespół Reye'a
- miopatia, wiotkość, opóźnienie rozwoju, padaczka (lekooporna)

Hiperamonemie

- Częstość 1 : 35 000 ur.
- NH_3 jako neurotoksyna
- Wczesny i późny początek
- Myślisz „sepsa” zleć NH_3
- Leczenie nie wyleczenie,
w stanie ostrym a przewlekłe
- Pierwotne a wtórne
- Rokowanie

Hiperamonemia pierwotna typu II

(deficyt transkarbamoilazy ornitynowej)

- Ujawnienie się choroby:
 - do 1rż
 - w okresie pokwitania
- Czynniki prowokujące:
 - **infekcje, wysilek fiz., gorączka, nadmierne spożycie białka, głódzenie**
- Postać wczesna
 - 1 dż zwykle bez objawów, potem trudności w karmieniu, wymioty, **senność, drgawki**, śpiączka, przejściowa alkaloza oddechowa, hiperamonemia, zgon
- Postać późna
 - nudności, wymioty, **zaburzenia zachowania**, zaburzenia świadomości, ataksja, śpiączka, drgawki - zgon w przebiegu obrzęku mózgu, stłuszczenie wątroby; częste rozpoznanie zespół Reye'a

Zagrozenie w pierwotnych hiperamonemiach

- Objawy kliniczne zespołu intoksykacji
- Wysokie stężenie amoniaku i glutaminy (neurotoksyczne), prowadzące szybko do obrzęku mózgu i wczesnego zgonu lub nieodwracalnego uszkodzenia OUN

 **niezbędne szybkie odtrucie**

dziecka

Wskazania do odtruwania pozaustrojowego w hiperamonemii

- U dzieci **$\text{NH}_3 > 500 \text{ umol/l}$** lub nawet niższe poziomy amoniaku, o ile **brak poprawy po 4 h leczenia** (czas na przygotowanie dializy i centralnego dostępu dożylnego)
- U dorosłych **$\text{NH}_3 > 200 \text{ umol/l}$**
- **Brak poprawy po leczeniu benzoesanem sodu**
- **Stan przedśpiączkowy**

$$\mu\text{mol/l} = \mu\text{g/\%} \times 0,59$$

Lizosomalne choroby spichrzeniowe z manifestacją neurologiczną



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Choroba Fabry'ego

- Lizosomalna choroba spichrzeniowa z grupy sfingolipidoz
- Deficyt/brak α -galaktozydazy A (α -GAL)



postępujące gromadzenie
globotriaosyloceramidu (GL-3)
w śródbłonku naczyń i w innych tkankach



Objawy neurologiczne w chorobie Fabry'ego

- Udar mózgu
- TIA
- Hemiparesis
- Hemiplegia
- Dyzartria
- Ataksja
- Polineuropatia
- Oczopląs

Objawy kliniczne choroby Fabry'ego

- W dzieciństwie:
 - Kryzy bólowe (epizodyczne lub stałe) gł. kończyn
 - Akroparestezje
 - Hypohydroza (brak lub zmniejszone pocenie)
 - Zmętnienie rogówki lub soczewki
 - Nietolerancja gorąca lub zimna
 - Nawracające gorączki



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Objawy kliniczne choroby Fabry'ego

- W wieku młodzieńczym:
 - **Angiokeratoma** (drobne czerwone zmiany skórne)
 - **Męczliwość**
 - Kryzy bólowe (epizodyczne lub stałe) gł. kończyn
 - Akroparestezje
 - Hypohydroza (brak lub zmniejszone pocenie)
 - Zmętnienie rogówki lub soczewki
 - Nietolerancja gorąca lub zimna
 - Nawracające gorączki

Objawy kliniczne choroby Fabry'ego

- W wieku dorosłym:
 - **Dysfunkcja nerek**
 - **Powikłania neurologiczne**
 - **Choroba naczyń mózgu**
 - **Dysfunkcja serca**
 - **Utrata słuchu**
 - *Angiokeratoma*
 - **Męczliwość**
 - **Kryzy bólowe (epizodyczne lub stałe) gł. kończyn**
 - **Akroparestezje**
 - **Hypohydroza...**

Inne objawy choroby Fabry'ego

- Niedobór wzrostu
- Opóźnione dojrzewanie
- Zaburzona płodność
- Zmiany w stawach i kościach
- Przewlekłe bronchity
- Depresja
- Zaburzone kontakty społeczne
- Obniżona jakość życia



Obraz kliniczny w chorobie Fabry'ego

- Manifestacja wieloukładowa
- Przebieg postępujący
- Powikłania naczyniowe *ALTE*:
 - udar
 - zawał serca
 - niewydolność nerek – najczęstsza przyczyna zgonu u mężczyzn z chorobą Fabry'ego
- Nagłe zgony w 4-5. dekadzie życia

Diagnostyka w chorobie Fabry'ego

Aktywność enzymu w SKK, leukocytach

Leczenie w chorobie Fabry'ego

- Enzymatyczna terapia substytucyjna (ERT)
 - agalzydaza beta
 - agalzydaza alfa
- Czaperon farmakologiczny - migalastat

Zaburzenia metabolizmu puryn

Deficyt liazy adenylobursztynianu (ADSL)

- opóźnienie rozwoju psycho-ruchowego (zwykle głębokie), nadpobudliwość
- padaczka (często lekooporna)
- cechy autystyczne

Dgn. - SAICAR i SADO w moczu



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Zaburzenia metabolizmu pirymidyn

Deficyt dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD),
dihydropirymidynazy (DHP) i ureidopropionazy

- upośledzenie umysłowe różnego stopnia
- padaczka
- małogłowie
- dystonia
- przypadki bezobjawowe

Dgn. - (dihydro)uracylo-(dihydro)tyminuria

uwaga: toksyczny 5-fluorouracyl (też u heterozygot)



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Zaburzenia biosyntezy kreatyny

- Kreatyna/fosforan kreatyny jako bufor energetyczny ważny gł. dla mózgu i mięśni

Deficyty:

- AGAT-amidinotransferazy arginina:glicyna
- GAMT-metylotransferazy kwasu guanidinooctowego
- CRTR-transportera kreatyny, *X-linked*



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Objawy zaburzeń biosyntezy kreatyny

- opóźnienie rozwoju psycho-ruchowego
- padaczka
- dystonia
- opóźnienie mowy

niska kreatyna/kreatynina w płynach
ustrojowych

GuaAc w moczu i surowicy

brak kreatyny w MRS mózgu

„... in inborn errors of metabolism treatment should be implied rather as removal or even prevention of the effects of genetic defect through mitigation or elimination of clinical symptoms...”

Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases Nenad Blau, Georg Hoffmann, James Leonard, Joe Clark, eds. 2006, Springer



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Klasyfikacja IEMs & Leczenie

- Zespół intoksykacji metabolicznej
- Zaburzenia energetyczne
- Defekty dużych cząsteczek
- Detoksyfikacja poprzez zewnątrzustrojową wymianę i/lub leki, Specjalne diety i produkty (FSMP)...
- Objawowe / podtrzymujące
- Enzymatyczne terapie zastępcze, terapie z redukcją substratu, BMT, HSCT...

Zaawansowane terapie
na bazie genów i komórek, inżynieria tkanek...

Światowy Dzień Chorób Rzadkich 28. lutego 2021

EQUITY FOR PEOPLE LIVING WITH A RARE DISEASE



Dziękuję
za uwagę!

EQUITY
FOR PEOPLE LIVING
WITH A RARE DISEASE

is equitable access to **diagnosis, treatment,**
health, social care and opportunity



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny

