

Kurs POWER

„Charakterystyka biochemiczna i kliniczna
wrodzonych zaburzeń aminokwasów –
diagnostyka różnicowa”

Choroba syropu klonowego

Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

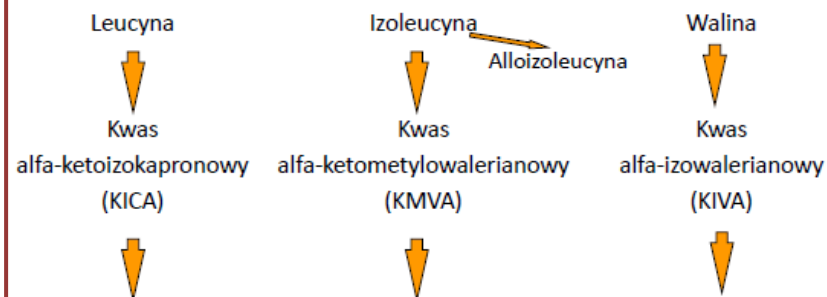
Warszawa, 21-23 czerwca 2021 roku.

Choroba syropu klonowego

- Częstość
 - w Europie 1:100 000-185 000
 - w USA (Menonici) 1:200-380 urodzeń – najczęstsza mutacja Y393N (gen *BCKDHA*)
- Dziedziczenie AR
- Podjednostki dehydrogenazy rozgałęzionych alfa-ketokwasów (BCKD):
 - E1 α - gen (symbol = *BCKDHA*) chromosom 19q13.1–q13.2 (55 kb, 9 egzonów)
 - E1 β - gen (symbol = *BCKDHB*) chromosom 6p21–p22 (100 kb, 11 egzonów)
 - E2 - gen (symbol = *DBT*) chromosom 1p31 (68 kb, 11 egzonów)
 - E3 gen (symbol = *DLD*) chromosom 7q31–q32 (20 kb, 14 egzonów)
- Charakterystyczną cechą jest zapach porównywany do zapachu syropu klonowego lub „maggi”.

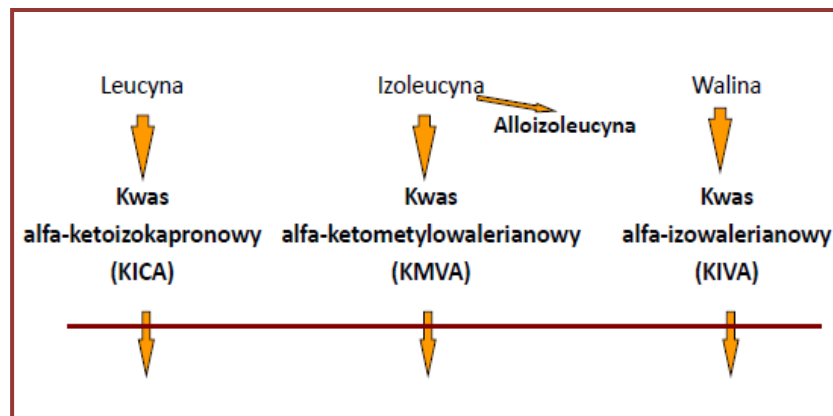
Choroba syropu klonowego:

Schemat przemiany leucyny, izoleucyny i waliny



Deficyt aktywności kompleksu dehydrogenazy rozgałęzionych alfa-ketokwasów:

- kumulacja Leu, Wal i Ile
- kumulacja ich metabolitów
(alfa-ketokwasów)
- narastanie stężenia alloizoleucyny



Choroba syropu klonowego

- Główne substancje toksyczne:
 - leucyna i kwas alfa-ketoizokapronowy (KICA)
- Wysoka neurotoksyczność tych substancji odpowiada za:
 - wystąpienie zespołu intoksykacji
 - zaburza syntezę neurotransmiterów (dopamina, serotonina, GABA, norepinefryna, histamina)
 - zaburza syntezę białek w tkance mózgowej,
 - zaburza wzrost neuronów, powstawanie wypustek dendrytycznych oraz mielinizację.
- W fazie intoksykacji dochodzi do niebezpiecznych dla życia pacjenta ostrych objawów neurologicznych (bezdech, drgawki, utrata przytomności) i obrzęku mózgu.

Choroba syropu klonowego

Postaci choroby:

- głównie w zależności od stopnia niedoboru enzymu
- im mniejsza aktywność enzymu, tym cięższa postać kliniczna MSUD

Postaci – podział:

- klasyczna
- pośrednia
- przepuszczająca
- tiamino-zależna
- z deficytem podjednostki E3 dehydrogenaz mitochondrialnych (w tym dehydrogenazy pirogronianu)

Choroba syropu klonowego

- postaci choroby (1/5)

Postać klasyczna:

- najczęstsza
- całkowity brak aktywności lub jedynie śladowa aktywność enzymu
- przebieg choroby w okresie noworodkowym jest poważny
- rokowanie co do prawidłowego rozwoju dziecka dobre, o ile choroba rozpoznana przed ukończeniem 2tż
- zagrożenie pogorszeniem stanu klinicznego dziecka w trakcie infekcji dróg oddechowych, wymiotów, biegunki, po szczepieniu czy urazie, jeśli odpowiednio wcześniej nie zastosuje się odpowiednich zaleceń

Postać klasyczna (<3% aktywności enzymu) - ujawnianie objawów

Po porodzie:

12-24 gż	zapach woskowiny	← wzrost stężeń BCAA i allo-ILE
24-72 gż	drażliwość, gorsze łaknienie	← wzrost BCKA i ketonuria
48-72 gż	zapach moczu	
4-5 dż	objawy encefalopatii: letarg, bezdechy, opistotonus, ruchy stereotypowe (szermiercze, pedałowanie)	
7-10dż	śpiączka i ośrodkowa niewydolność oddechowa	

Choroba syropu klonowego

- postaci choroby (2/5)

Postać pośrednia:

- występowanie napadów drgawek i opóźnienia w rozwoju psychoruchowym
- objawy neurologiczne ujawniają się zwykle w od 5mż do 7rż.

Choroba syropu klonowego

- postaci choroby (3/5)

Postać przepuszczająca:

- dzieci sprawiają wrażenie zdrowych
- okresowo objawy kliniczne zespołu intoksykacji
- pierwsze objawy później niż w postaci klasycznej (często podczas infekcji)
- objawy: zaburzenia równowagi, chodu i zachowania, drgawki
- każdy epizod może prowadzić do śpiączki, a nawet zgonu
- trudności w diagnostyce – najczęściej prawidłowe wyniki badań między napadami choroby
- w związku z zagrożeniem życia - stałe leczenie dietetyczne.

Choroba syropu klonowego

- postaci choroby (4/5)

Postać tiamino-zależna:

- po wykryciu MSUD sprawdzenie ewentualnej odpowiedzi na witaminę B1
- brak jednoznacznych zaleceń co do dawki witaminy (10-1000 mg/doba), jak i czasu próby (4dni-3tyg) utrudnia właściwą ocenę tiamino-zależności
- leczenie skojarzone jednocześnie witaminą B1 i dietą eliminacyjną.

Choroba syropu klonowego - postaci choroby (5/5)

Postać z deficytem podjednostki E3 dehydrogenaz mitochondrialnych (w tym dehydrogenazy pirogronianu):

- najgorsze rokowanie, bardzo rzadkie występowanie
- ciężka kwasica mleczanowa, postępujące objawy neurologiczne

Choroba syropu klonowego - diagnostyka

Badania ogólne:

- Kwasica mleczanowa w deficycie podjednostki E3
- Ketoza, hipoglikemia

Badania metaboliczne:

- Aminoacidogram:
 - ↑ LEU, WAL, ILE
 - ↑ Allo-ILE
- Profil kwasów organicznych moczu met.GCMS: ↑ alfaketokwasy
- Aktywność dehydrogenazy rozgałęzionych alfa-ketokwasów (BCKD)

Badania molekularne

Badania mutacji lub aktywności BCKD nie są niezbędne dla postawienia rozpoznania, pomocne w ustaleniu rokowania lub tiaminowrażliwości.

Choroba syropu klonowego – postępowanie przy rozpoznaniu

- Detoksykacja zewnątrzustrojowa
- Postępowanie żywieniowe
- Leczenie obrzęku mózgu
- Monitorowanie

Choroba syropu klonowego

– postępowanie przy rozpoznaniu

Detoksykacja zewnątrzustrojowa:

- szybkie obniżenie stężeń szkodliwych metabolitów
- hemodializa, hemodiafiltracja (ew dializa otrzewnowa)
- wg: masy ciała dziecka, doświadczenia ośrodka
- indywidualna decyzja:
 - wynik aminoacidogramu
 - stan kliniczny dziecka

Choroba syropu klonowego

– postępowanie przy rozpoznaniu

Postępowanie żywieniowe:

- zmniejszenie katabolizmu i zwiększenie anabolizmu
- podaż hiperkaloryczna (120-140kcal/kg/d)
 - podaż glukozy i tłuszczów
- początkowo całkowita eliminacja białka naturalnego
 - w tym podaży aminokwasów w żywieniu pozajelitowym!!!
 - ponowne włączenie pod kontrolą aminoacidogramu
- podaż enteralna preparatu eliminacyjnego (bez Leu, Ile, Val)
- suplementacja izoleucyny i waliny (z kontrolą aminoacidogramu)

Choroba syropu klonowego – postępowanie przy rozpoznaniu

Leczenie/profilaktyka wystąpienia obrzęku mózgu:

- utrzymanie stężenia Na, podaż Furosemidu, Mannitolu

Monitorowanie:

- Ilościowe oznaczenie aminokwasów w osoczu/surowicy
- Kontrola aminogramu w fazie ostrej nie rzadziej niż co 24-48godz. !!!!
- Ocena równowagi elektrolitowej, bilansu płynów, gospodarki wapniowo-fosforanowej
- Stabilny obwód głowy, miękkie ciemiączko

Choroba syropu klonowego - metody leczenia

Leczenie przewlekłe:

- Leczenie dietetyczne
- Podaż tiaminy (w postaciach tiaminozależnych)
- O ile możliwe unikanie stanów dekompensacji metabolicznej

Leczenie alternatywne:

- Przeszczepienie wątroby (leczenie substytucyjne)
 - bez konieczności stosowania diety
- inne

Recommendations

Thiamin supplementation

1. Perform a thiamin challenge for all individuals with MSUD except those known to be homozygous for the 1312T>A mutation or other mutations resulting in less than 3% BCKD enzyme activity. (B.//)
2. Initiate a thiamin challenge with a dosage of 50–200 mg/day. (C.//)
3. Evaluate response to thiamin challenge over a one month period by assessing plasma BCAA and/or tolerance for dietary BCAA. (D.//)
4. Maintain thiamin supplementation and appropriate dietary BCAA restriction in thiamin-responsive individuals. (D.//)

Pyrofosforan tiaminy:

- kofaktor BCKD
 - opcja terapeutyczna
 - Dawki stosowane 10-1000mg/doba
 - U noworodków i później
 - Bez toksycznych efektów ubocznych
-
- Pacjenci, u których stosowanie tiaminy zwiększa tolerancję na podaż BCAA w diecie (lub zmniejsza stężenia BCAA w osoczu przy zachowaniu diety eliminacyjnej) podejrzewani są o resztkową aktywność BCKD (głównie mutacje w genie podjednostki E2).
 - Wykazanie takiej odpowiedzi :
 - miesięczne stosowanie tiaminy 50-200mg/doba, w tym czasie kontynuowanie diety eliminacyjnej
 - Kontynuowanie diety eliminacyjnej także podczas długotrwałej jej suplementacji.

Choroba syropu klonowego

- postępowanie wstępne w przypadku podejrzenia MSUD

- Odstawienie podaży białka i aminokwasów w żywieniu (p.os, iv)
- Założenie wejścia centralnego.
- Dożylna podaż glukozy i lipidów.
- Zabezpieczenie materiału do badań metabolicznych:
 - „sucha kropla” krwi na bibule - do badania profilu aminokwasów i acylokarnityn met. tandem MS (bibuła jak przesiew noworodkowy, 4-6 kótek)
 - mocz - do badania profilu kwasów organicznych met. GCMS - min (5-)10ml
 - surowica (np. do badania aminoacidogramu) – min 0,5ml

materiał powinien być przesłany do badania natychmiast po pobraniu, optymalnie indywidualną przesyłką/kurierem z dopiskiem CITO!

- Kontakt z ośrodkiem medycyny metabolicznej/ doświadczonym w leczeniu wrodzonych wad metabolizmu

Choroba syropu klonowego - postępowanie długofalowe

- Regularne wizyty kontrolne
 - W postaci klasycznej – wizyty co 2-4miesiące (zależnie od wieku)
- Indywidualnie dostosowane postępowanie dietetyczne:
 - Podaż mieszanek eliminujących Leu, Ile, Wal, produkty niskobiałkowe
 - Odpowiednia podaż energii
- Suplementacja Ile i Wal zależnie od aminoacidogramu
- Edukacja rodziców i pacjentów
- Opieka ogólnopediatryczna u lekarza POZ
- Opieka wielospecjalistyczna wg indywidualnej potrzeby:
 - Neurologiczna, rehabilitacyjna, logopedyczna, gastroenterologiczna (PEG)
- Porada genetyczna
- Postępowanie „Emergency” przy zagrożeniu stanem katabolizmu: w domu, szpitalu rejonowym w porozumieniu z konsultantem z ośrodka Pediatrii Metabolicznej

Recommendations

Liver transplantation in individuals with MSUD

1. Consider liver transplantation as a viable treatment option for individuals with MSUD. (*B.II*)
2. Attempt to bring candidates for liver transplant into good metabolic control (prior to surgery) through dietary management of BCAA. (*C.II*)
3. Prevent metabolic decompensation in the perioperative period. (*B.I*)
4. Allow relaxation of the BCAA-restricted diet and lift precautions for severe metabolic decompensation for individuals with MSUD who have had successful liver transplantation. (*C.I*)
5. Provide nutrition counseling to assist in dietary transition, and monitor the anthropometric and nutritional status of individuals with MSUD who have had successful liver transplantation. (*E.II*)

Transplantacja wątroby:

- opcja terapeutyczna
- decyzje indywidualne

Przed:

- Dobre wyrównanie metaboliczne

W trakcie:

- Wlewy glukozy zabezpieczające przed katabolizmem
- Monitorowanie gospodarki wodno-elektrolitowej
- Monitorowanie BCAA

Po transplantacji:

- Bez potrzeby stosowania diety eliminacyjnej

Wprowadzenie MS/MS do NBS - aspekty

- Umożliwia wczesne wykrycie i wczesne włączenie leczenia
- Wyniki:
 - Fałszywie dodatnie – uogólniona hiperaminoacidemia lub hydroksyprolinemia
 - Fałszywie ujemne – łagodne postacie MSUD
- Zmniejszenie liczby niemowląt z ciężkimi objawami w okresie noworodkowym

Choroba syropu klonowego - późna manifestacja

- Obrzęk mózgu
- Halucynacje
- Ostre objawy psychiatryczne
- Objawy intoksykacji metabolicznej ujawniające się podczas infekcji

Dziękuję za uwagę!



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl