

Kurs POWER

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

Kliniczne aspekty zaburzeń cyklu metioninowego - Homocystynuria

Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 21-23 czerwca 2021 roku.

Homocystynuria klasyczna - rys historyczny

1962 – pierwszy opis:

- Carson i Neill (Belfast, Irlandia Północna): „nietypowy przypadek zespołu Marfana z zajęciem nerek u 7 letniego pacjenta”:

- 6 lat - ostre kłębuszkowe zapalenie nerek
- 7 lat - nadciśnienie
- Inne objawy: opóźnienie umysłowe, jasne włosy, błądźność skóry, „flushing” (napadowe zaczerwienienie policzków), arachnodaktylia, dolichostenomelia, wydrążone stopy, wysoko wysklepione podniebienie i obustronne podwichnięcie soczewek
- 10 lat – wykazano w moczu duże ilości homocysteiny
- ponadto:
 - oko lewe – epizod ostrej jaskry z wtórnym zakażeniem gronkowcowym i koniecznością enukleacji gałki ocznej;
 - oko prawe – usunięcie soczewki po jej przemieszczeniu do przedniej komory.

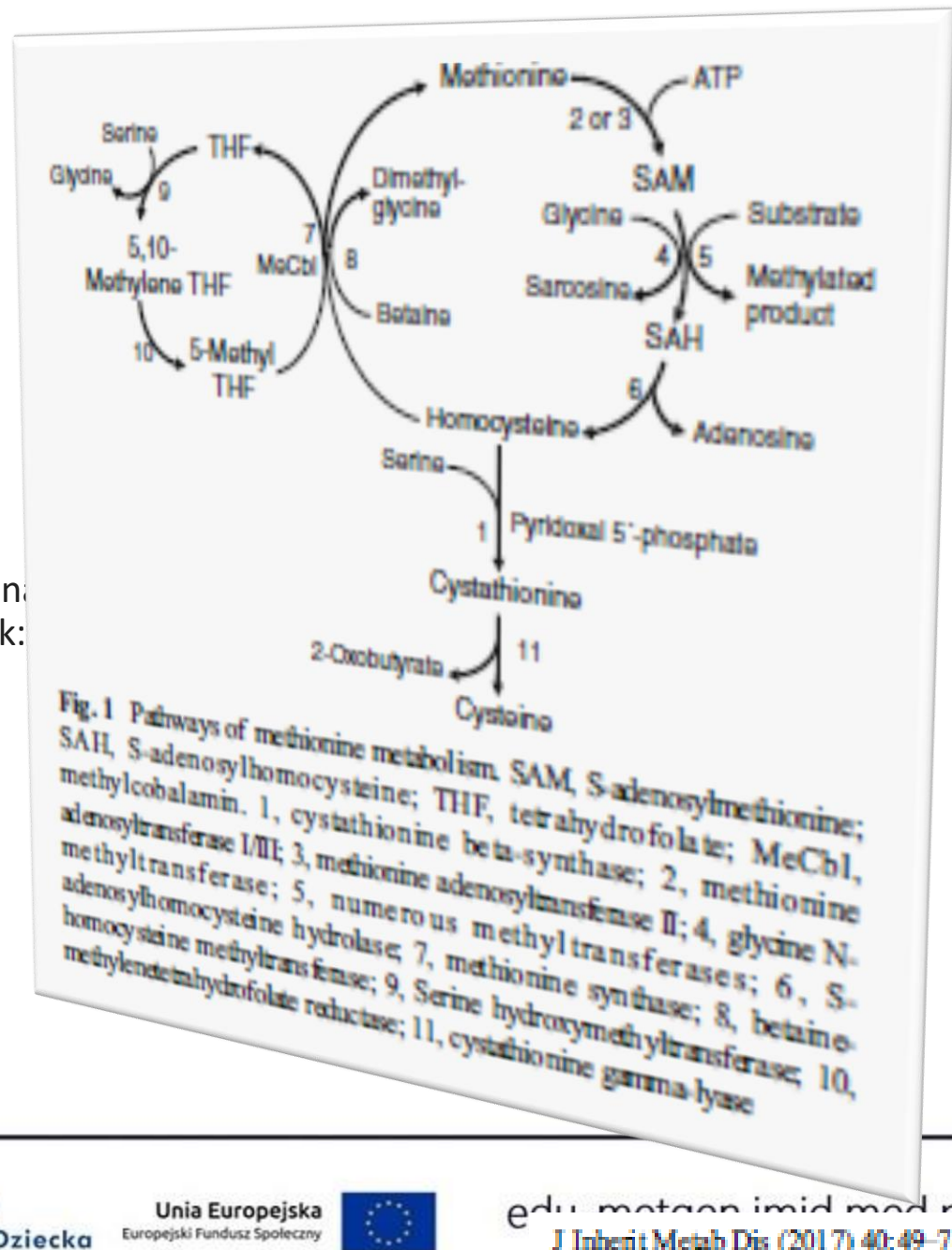
- Gerritsen, Vaughn i Waisman (Madison, Wisconsin)

1964 – wykazanie deficytu syntazy β -cystationionowej jako przyczyny homocystynurii



Homocystynuria klasyczna

- OMIM 236200
- Deficyt syntazy β -cystationinowej
- Kofaktor: 5'-fosforan pirydksalu
- Dziedziczenie AR
- Gen *CBS* (21q22.3), 23 eksony
- Głównie: wątroba, trzustka, nerki, ale obniżona aktywność enzymu dotyczy wszystkich tkanek: także fibroblastów skóry, limfocytów.
- Nadmiar homocysteiny:
 - uszkodzenie kolagenu i elastyny
 - inhibicja tyrozynazy
 - dysfunkcja endotelium
 - zaburzenie trombolizy
- Nadmiar metioniny
 - toksyczny wpływ na układ nerwowy
- Inne



Homocystynuria klasyczna

- Częstość:
1:1800 (Katar, efekt założyciela, spokrewnienie) – 1:900 000 (Japonia)
- >100 mutacji: głównie *missens*, jedynie nieliczne *nonsense*, a większość pozostałych to delecje, insercje i mutacje miejsca splicingowego.
- Często w Irlandii:
 - Mutacja G307S - około 71% zmutowanych alleli
 - często stwierdzana u amerykańskich pacjentów o „celtyckim” pochodzeniu (irlandzkim, szkockim, angielskim, francuskim, portugalskim)
 - rzadka we Włoszech, Niemczech, Holandii, Czechach
- W ośrodkach dla osób upośledzonych umysłowo: 1:300 do 1:4 500
- W grupie pacjentów z nieurazową dyslokacją soczewki: 1:20

Schimke RN, McKusick VA, Huang T, Pollack AD. *Homocystinuria. Studies of 20 families with 38 affected members*. „J Am Med Assoc”. 193, s. 711–719, 1965.

Obraz kliniczny

Homocystynuria klasyczna – objawy

- Objawy oczne
- Objawy ze strony układu ruchu (szkieletowe)
- Objawy ze strony OUN
- Objawy ze strony układu krążenia (naczyniowe)

Homocystynuria klasyczna – objawy oczne

- **Zwichnięcie soczewek** (*ectopia lentis*)
 - niemal stała cecha choroby u pacjentów >10rż
 - 70% pacjentów <10 lat
 - około 85% wszystkich chorych
 - średnia wieku u nieleczonych pacjentów to 8 lat
 - wcześniej u chorych nieodpowiadających na leczenie wit.B6
 - bardzo rzadko w niemowlęctwie

Powikłania: zez (24%), zaćma (21%), ostra jaskra (19%), odwarstwienie siatkówki (15%) i jednooczna ślepota (18%)

- Znaczna **krótkowzroczność** (<5D)
- **Inne nieprawidłowości soczewki** (np. sferofakia)
- **Zanik nerwu wzrokowego**

Homocystynuria klasyczna

- objawy ze strony układu ruchu

Typ budowy ciała marfanoidalny: wysoki wzrost, długie kończyny (dolichostenomelia) i palce (arachnodaktylia)

Nieprawidłowości kostne i stawowe:

- nieprawidłowy kształt i wielkość przynasad kości długich
- stopa wydrążona (*pes excavatum*)
- dolichocefalia
- wysoko wysklepione, „gotyckie” podniebienie
- koślawe kolana
- nadmierna kifoza
- krótka czwarta kość śródreżcza
- spotykane wybiórcze zahamowanie wzrostu kości księżycowatej dłoni i stóp
- deformacje klatki piersiowej (kurza, szewska)
- sztywność stawów z tendencją do przykurczy

Skłonność do osteoporozy, zwłaszcza kręgów i kości długich:

- u 50% pacjentów ujawnia się w okresie dojrzewania
- powikłania osteoporozy: dwuwklęsłe kręgi, skolioza (także gdy prawidłowa gęstość kości)

Homocystynuria klasyczna - objawy ze strony OUN

Opóźnienie umysłowe:

- u 284 pacjentów średnie IQ:
 - 79 pkt - w grupie odpowiadających na pirydoksynę
 - 57 pkt – w grupie nie odpowiadających na pirydoksynę
 - zakres ilorazu inteligencji u pacjentów obejmuje wartości od 10 do 138

Problemy psychologiczne:

- zaburzenia osobowości (19%)
- zaburzenia lękowe
- depresja (10%)
- zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (5%)
- zaburzenia psychotyczne (nie potwierdzono częstszego występowania schizofrenii)

Inne:

- objawy pozapiramidowe (np. dystonia)
- Nieprawidłowy zapis EEG (nadmierna aktywność fali wolnych, obecne iglice fal szybkich)
- Drgawki
 - 21% nieleczonych pacjentów
 - 70% napady typu *grand mal*

Homocystynuria klasyczna

- objawy ze strony układu krążenia

Predyspozycja do zakrzepicy:

- incydenty naczyniowe nawet u niemowląt
- już u młodych dorosłych
- zakrzepica tętnicza (duże i małe tętnice) jak i żylna
 - zakrzepica żylna często zagrażająca zatorowością płucną lub sercem płucnym
 - zakrzepica dużych żył: żyły głównej dolnej, żył udowych, biodrowych, nerkowych, żyły wrotnej, zatoki strzałkowej
 - zwiększone ryzyko udaru mózgu (z porażeniem połowicznymi /lub ogniskowymi objawami ubytkowymi, w zależności od lokalizacji i rozległości ogniska
 - zawały nerek → nadciśnienie nerkopochodne
 - zator tętnicy środkowej siatkówki → zanik nerwu wzrokowego
 - zawał serca (jedynie około 4% epizodów zatorowych u pacjentów z niedoborem CBS)
 - Ciąża zwiększa ryzyko zakrzepicy, zwłaszcza w okresie poporodowym, jednak większość cięż pacjentek z niedoborem CBS jest niepowikłana

Inne: *Flushing* (napadowe, naczyniopochodne zaczerwienienie skóry) policzków, *Livedo reticularis*

Homocystynuria klasyczna - objawy inne

Skóra i włosy:

- jasne, łamliwe włosy
- cienka, jasna skóra
- blizny na kończynach pokryte cienką, atroficzną skórą przypominającą bibułkę do papierosów
- hiper- lub hipohydroza (czasem)
- akrocjanoza (czasem)
- poszerzone pory skóry twarzy
- skłonność do przepuklin (pachwinowe, pępkowa)

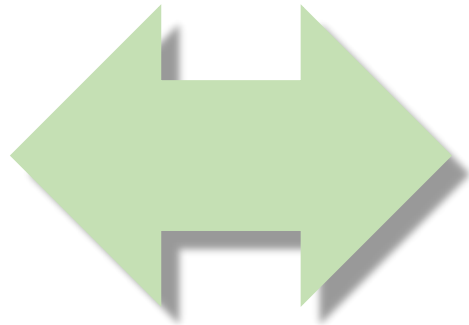
Inne:

- cechy stłuszczenia wątroby, hipotonia mięśniowa, zaburzenia endokrynologiczne, nieprawidłowe (obniżone) poziomy czynniki krzepnięcia, nieprzyjemny zapach moczu (zwykle), zapalenie trzustki, samoistna odma opłucnowa

Homocystynuria klasyczna

- Heterogeny obraz kliniczny:

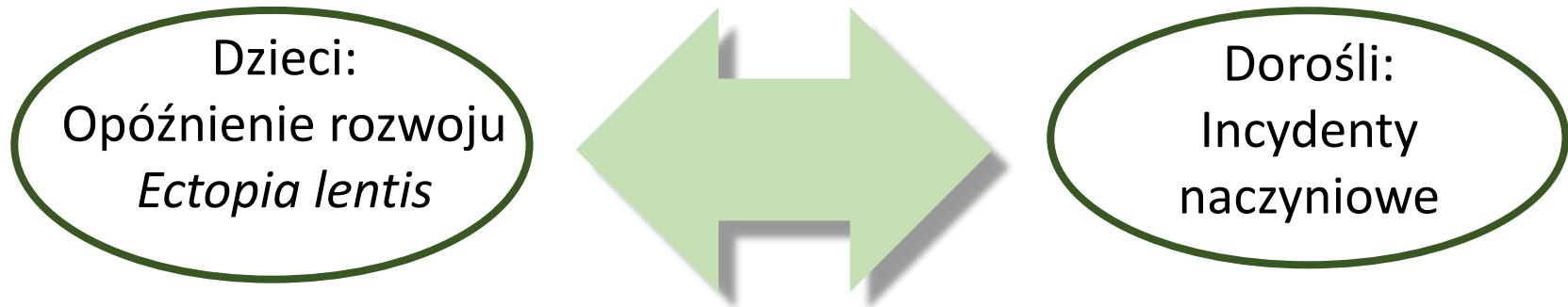
Brak
objawów



Choroba
wielonarządowa

Homocystynuria klasyczna

- Różny wiek ujawnienia objawów, ale mogą ujawnić się w każdym wieku
- Pierwsze ujawnienie:



- Czy postać pirydoksynowrażliwa

Homocystynuria klasyczna

(historia naturalna)

	B6(+)	B6(-)
• IQ	>	
• Myopia (po 1rż)		
• Przemieszczenie soczewek (śr. 8rż)		
• Do 10rż	55%	82%
• Incydent zatorowo-zakrzepowy (gł. młodzi dorośli, już niemowlęta)		
• Do 15rż	12%	27%
• Osteoporoza (rtg)		
• Do 15rż	36%	64%
• Brak przeżycia do 30rż	4%	23%
• Psychozy (młodzi dorośli)		

Mudd et al.1985
Picker JD, Levy HL. 2014

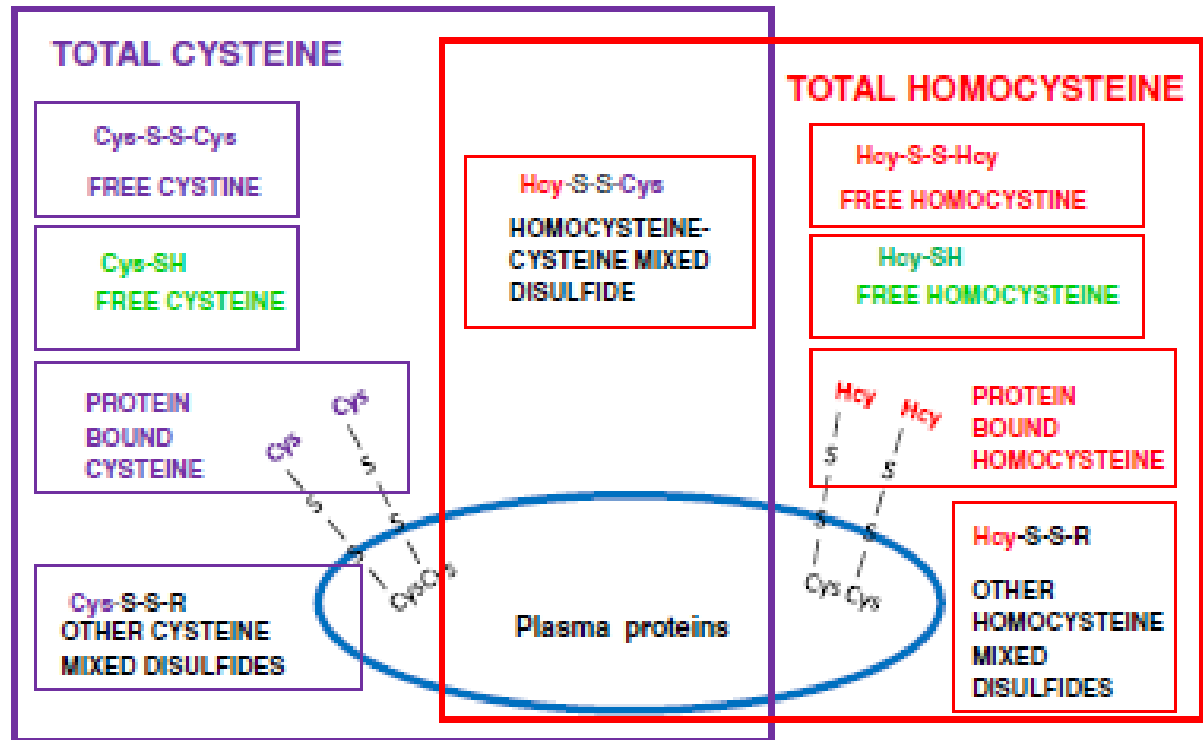
Diagnostyka

Homocystynuria klasyczna - diagnostyka

tHcy - całkowita homocysteina

Oznaczenie obejmuje dwusiarczki, m.in:

- wolna homocystyna
- wolna homocysteina
- mieszany dwusiarczek homocysteina-cysteina
- reszty homocysteinowe przyłączone do białek



J Inher Metab Dis (2017) 40:49–74

fHcy - wolna homocysteina

- Nie zalecana w diagnostyce
- Mało wiarygodna
- Możliwa do wykrycia gdy tHcy > 50-60 μmol/l
- Po pobraniu krwi dalsze wiązanie z białkami *in vitro*

Homocystynuria klasyczna - diagnostyka

- Badania biochemiczne/laboratoryjne
 - tHcy ↑
 - Metionina ↑ (lub granicznie wysoka)
 - Cystationina ↓ (lub granicznie niska)
 - Metionina/cystationina ↑

Homocystynuria klasyczna

- trudności diagnostyczne/sytuacje szczególne

- Pracownie oznaczające fHcy (metoda starsza)
- Pacjenci z łagodną postacią pirydoksynowrażliwą przyjmujący preparaty wielowitaminowe (z wit.B6)
- Błędy przedlaboratoryjne i w zabezpieczeniu materiału (krwi) – wg wymogów metody
- Niższe wartości tHcy w oznaczeniu z skk – niż osocza (↓ zawartość homocysteiny w erytrocytach w porównaniu z osoczem)

Homocystynuria klasyczna - diagnostyka różnicowa

Wg obrazu klinicznego, w tym:

- Zespół Marfana
- Choroby przebiegające z opóźnieniem rozwoju
- Inne przyczyny *ectopia lentis*
- Choroby przebiegające z incydentami zatorowo-zakrzepowymi

Inne przyczyny podwyższonego stężenia homocysteiny

- Niedobory witaminy B12 i kwasu foliowego (w diecie, zaburzenia wchłaniania)
- Niewydolność nerek
- Zaburzenia remetylacji

Homocystynuria klasyczna - diagnostyka

Badania potwierdzające

- Badania enzymatyczne
 - w osoczu lub fibroblastach
 - Deficyt potwierdza, prawidłowa aktywność nie wyklucza
 - w hodowli amniocytów (diagnostyka prenatalna)
- Badania molekularne
 - Wykrycie mutacji potwierdza, ich brak nie wyklucza
 - Wykrycie umożliwia diagnostykę prenatalną i diagnostykę rodzinną
 - Korelacja genotyp-fenotyp - niepełna
- „Złoty standard”:
ocena produkcji cystationiny z homocysteiny i seryny
w fibroblastach z użyciem radioaktywnych substratów

Homocystynuria klasyczna

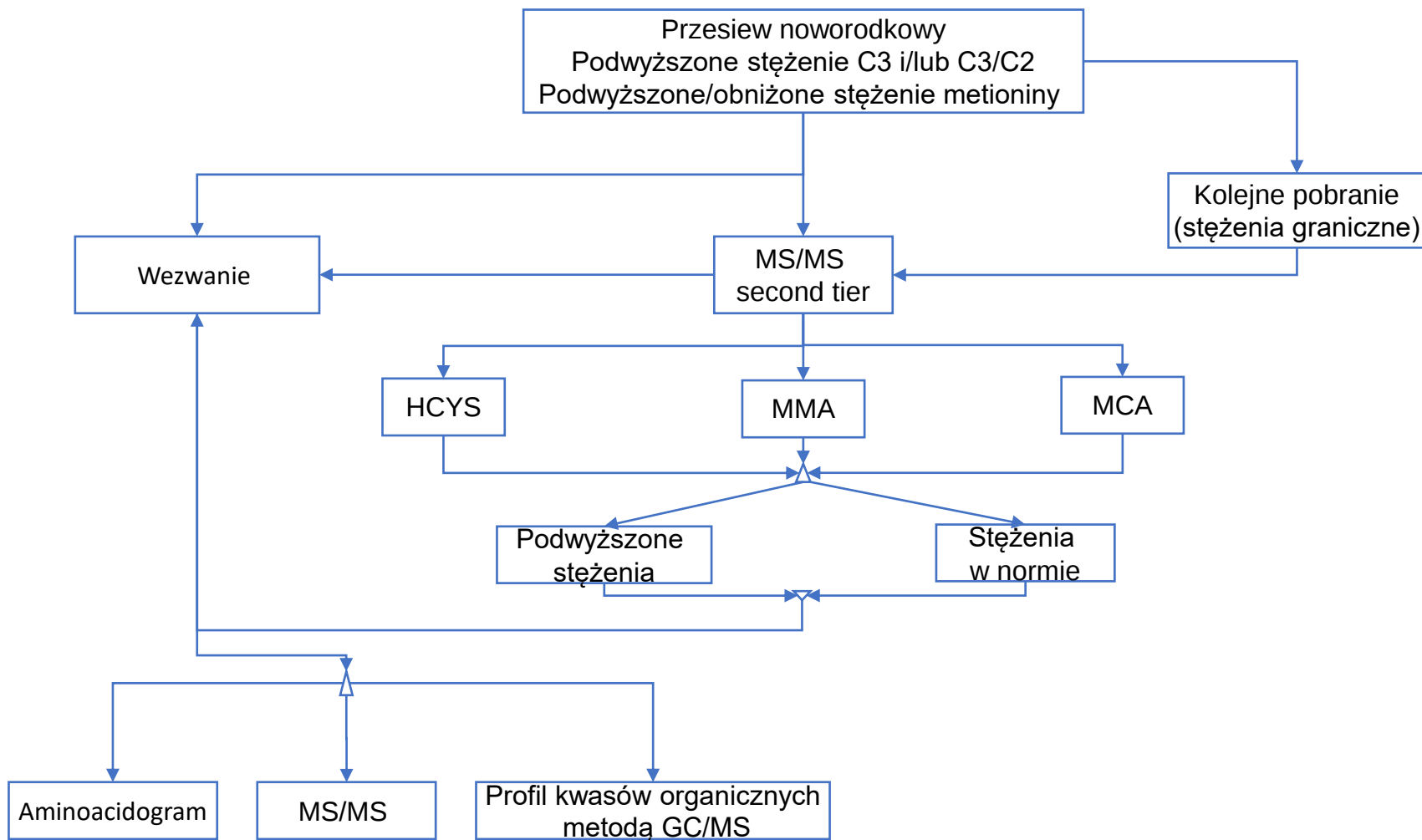
- ocena odpowiedzi na witaminę B6

- Oznaczenie stężenia metioniny i homocysteiny w osoczu
 - Podanie doustne 100 mg pirydoksyny
 - Po 24 godzinach oznaczenie Met i tHcyZmniejszenie stężenia homocysteiny i (lub) metioniny w osoczu o >30% sugeruje postać pirydoksynowrażliwą
- Jeśli bez istotnego obniżenia poziomu w/w aminokwasów w osoczu
 - Podanie doustne 200 mg pirydoksyny
 - Po kolejnych 24 godzinach oznaczenie Met i tHcyZmniejszenie stężenia homocysteiny i (lub) metioniny w osoczu o >30% sugeruje postać pirydoksynowrażliwą
- Jeśli bez istotnego obniżenia poziomu w/w aminokwasów w osoczu
 - Podanie doustne: 500 mg pirydoksyny (niemowlęta 300mg)
- Brak istotnego obniżenia poziomu w/w aminokwasów w osoczu – rozpoznanie postaci niewrażliwej na pirydoksynę

Badania przesiewowe noworodków

Homocystynuria klasyczna - badania przesiewowe

- Oparte o oznaczenie metioniny
 - Możliwość braku detekcji pacjentów z postacią pirydoksynowrażliwą
 - Większa czułość gdy oznaczenie Met/Phe i tHcy jako *second tier*
- Oparte o oznaczenie homocysteiny
 - Nieliczne kraje (Katar)
- Oparte na badaniach molekularnych



Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej IMiD

	Przesiew noworodkowy		Oznaczenia wtórne		
	Acylokarnityny C3	Aminokwasy Metionina	MMA	MCA	HCY
Homocystynuria (deficyt B-syntetazy cystationinowej)	Norma	↑-↑↑	Norma	Norma	↑↑
Acyduria propionowa	↑↑	Norma	Norma	↑↑	Norma
Acyduria metylomalonowa	↑-↑↑	Norma	↑↑	↑	Norma
Deficyty Cbl E i Cbl G *)	Norma	↓	Norma	Norma	↑
Deficyty CblA i CblB *)	↑	Norma	↑	Norma	Norma
Deficyty Cbl C, CblD i CblF *)	↑	↓	↑	Norma	↑
Inne defekty metabolizmu Cbl np. deficyt transkobalaminy II	Norma-do ↑	↓ do normy	Norma-do ↑	Norma	↓ do normy
Deficyt adenosyltransferazy metioninowej	Norma	↑	Norma	Norma	Norma
Deficyt MTHFR	Norma	↓ do normy	Norma	Norma	↑
Deficyt witaminy B6	Norma	Norma-do ↑	Norma	Norma	Norma-do ↑

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej IMiD

Leczenie

Homocystynuria klasyczna - cele leczenia

- Pacjenci rozpoznani z przesiewu noworodkowego
 - Zapobieganie wystąpieniu objawów/powikłań
 - *ectopia lentis*, osteoporozie, incydentom zatorowo-zakrzepowym
- Pacjenci rozpoznani objawowo
 - Zapobieganie dalszym objawom i powikłaniom

Homocystynuria klasyczna - cele leczenia

- Pacjenci pirydoksynowrażliwi
tHcy < 50 $\mu\text{mol/l}$ w osoczu
- Pacjenci pirydoksynoniewrażliwi
tHcy < 100 (-120) $\mu\text{mol/l}$ w osoczu

Homocystynuria klasyczna - leczenie

- Pirydoksyna
- Dieta z ograniczeniem metioniny
- Uzupełnianie niedoborów witaminy B12, kwasu foliowego
- Betaina
 - Dzieci 100mg/kgmc/doba w 2 dawkach
 - Dorośli 2 x 3 g

Leczenie przez całe życie!

Homocystynuria klasyczna - podawanie pirydoksyny

- U pacjentów pirydoksynowrażliwych
- Najmniejsza efektywna dawka
- Do 10mg/kgmc/doba maks do 500mg/doba
- Działania niepożądane
 - Neuropatia obwodowa
 - Przy przewlekłym podawaniu dawek >900mg/dzień
 - Nie obserwowano przy dawce <500mg/doba
 - Zaburzenia oddychania u noworodków przy dawce 500mg/doba
 - Rabdomioliza.

Betaina

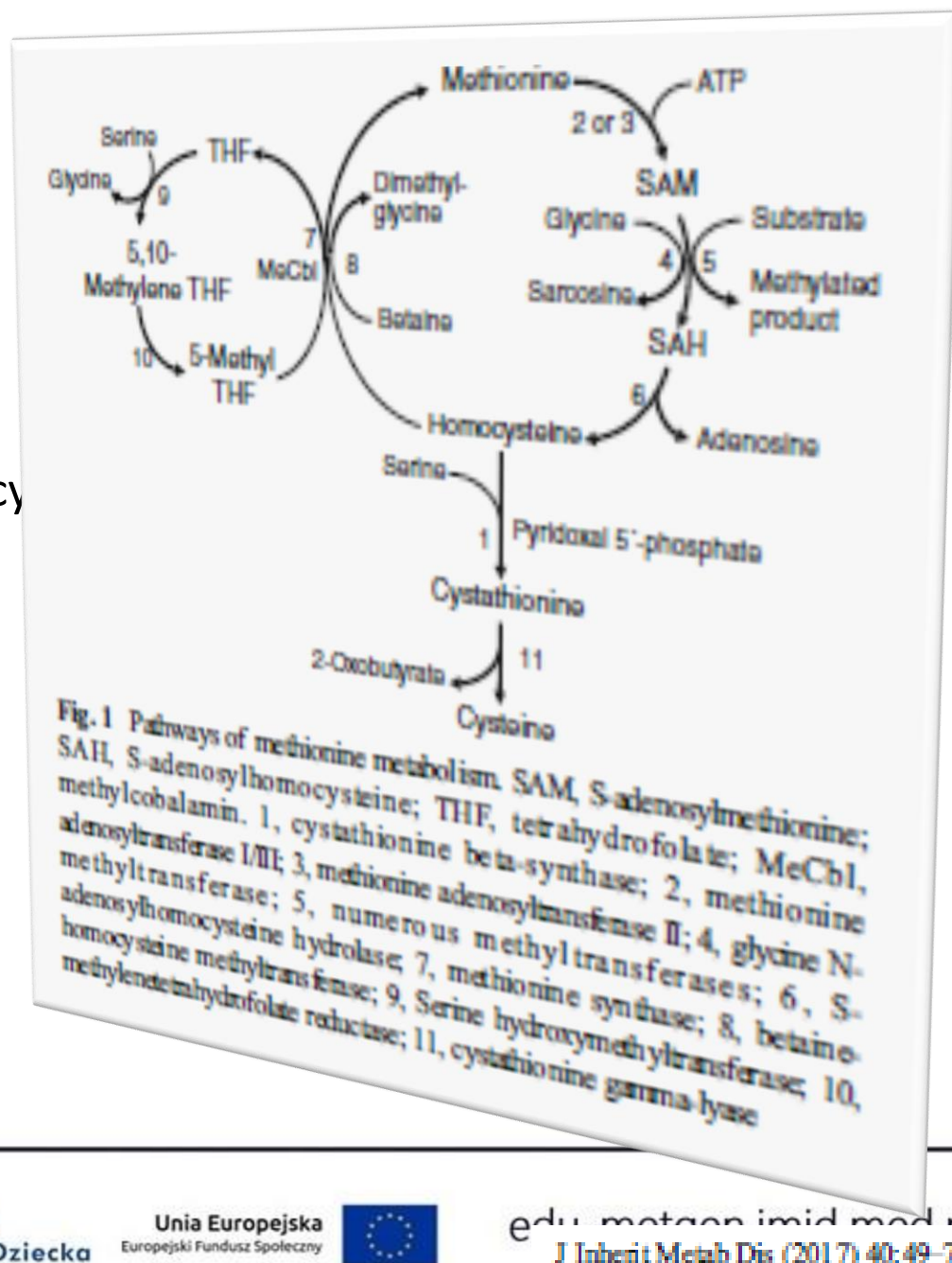
- N,N,N- trimetyloglicyna
- Źródła: *in vitro* z cholicy, nieznaczna ilość w diecie

Działanie:

- Obniża homocysteinę (konwersja Hcy do Met)
- Chemiczny chaperon dla CBS (przy niektórych mutacjach)
- Inne

Działania niepożądane:

- Podwyższa stężenie metioniny
- Nie jest smaczna
- Met > 1000 μmol/l zagrożenie obrzękiem mózgu



Monitorowanie

Table 3 Monitoring recommendations

Area	Tests	Frequency
Anthropometry	Height & weight	Every clinic visit
Dietary	Dietary intake analysis	Every clinic visit if on dietary treatment
Biochemical-metabolic control	tHcy, Met	See text
Nutritional	Vitamin B ₁₂ , folate	At least annually
	Blood count, albumin, plasma AA, ferritin, zinc, 25-hydroxyvitamin D	At least annually if on dietary treatment
	Selenium, essential fatty acids	If concerns about intake
	Clinical examination	Annually
Neurodevelopmental/neurological	MR/EEG	Only if new CNS symptoms
Ophthalmological	Eye examination	At least annually
Neuropsychological function	IQ	At least every 5 years during childhood
Psychological	Clinical psychology or psychiatric assessment	As required
Bone density	DEXA	Every 3-5 years from adolescence—unless clinically indicated earlier
Cardiovascular	Lipid profile, cardiovascular risk factor review	Once in childhood, annually in adulthood

J Inher Metab Dis (2017) 40:49–74
DOI 10.1007/s10545-016-9979-0

GUIDELINES

Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency

Andrew A. M. Morris^{1,2} · Viktor Kožich³ · Saikat Santra⁴ · Generoso Andria⁵ · Tawfeg I. M. Ben-Omran⁶ · Anupam B. Chakrapani⁷ · Ellen Crushell⁸ · Mick J. Henderson^{2,9} · Michel Hochuli¹⁰ · Martina Huemer^{11,12,13} · Miriam C. H. Janssen¹⁴ · Francois Maillot¹⁵ · Philip D. Mayne¹⁶ · Jenny McNulty⁸ · Tara M. Morrison¹⁷ · Helene Ogier¹⁸ · Siobhan O'Sullivan¹⁹ · Markéta Pavlíková³ · Isabel Tavares de Almeida²⁰ · Allyson Terry^{1,21} · Sufen Yap²² · Henk J. Blom²³ · Kimberly A. Chapman²⁴

Program lekowy

LECZENIE CIĘŻKICH WRODZONYCH HIPERHOMOCYSTEINEMII (ICD-10 E 72.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacji pacjentów do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. 1. Kryteria kwalifikacji Leczenie następujących niedoborów enzymatycznych: beta-syntazy cystationiny (CBS), reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) oraz niektórych zaburzeń metabolizmu kofaktora kobalaminy (cbl C,D,E,F,G): 1) wysoki poziom homocysteiny we krwi, tj. > 50 µmol/l, oraz nieprawidłowy poziom metioniny, tj. < 5 lub > 40 µmol/l, po wykluczeniu niedoboru witaminy B₁₂ i kwasu foliowego. W przypadku niedoborów witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego należy dokonać powtórnej oceny poziomu homocysteiny i metioniny po uzupełnieniu niedoborów; 2) w przypadku rozpoznania homocystynurii klasycznej (deficyt CBS) negatywny wynik testu obciążenia witaminą B₆ (pyridoksyną). Za negatywny wynik testu należy rozumieć brak redukcji lub redukcję mniejszą niż 30% od stanu wyjściowego poziomu homocysteiny lub metioniny; kolejno w pierwszej dobie po podaniu doustnym 100 mg pyridoksyny, w przypadku braku reakcji w drugiej dobie należy podać 200 mg pyridoksyny. Jeżeli nadal brak reakcji w trzeciej dobie testu zalecane jest 500 mg (u dzieci do 3 roku życia dawka pyridoksyny w trzeciej dobie testu wynosi 300 mg). Poziomy homocysteiny i metioniny powinny być oznaczane 24 godziny po każdej dawce witaminy B₆;	1. Dawkowanie 1.1 Zalecana dawka dobową betainy bezwodnej u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 10 lat wynosi 6 g. Preparat podaje się doustnie, dwa razy na dobę, w dawkach podzielonych po 3 g. W ciężkich postaciach deficytu MTHFR może wystąpić konieczność zwiększenia dawki do 9 g betainy na dobę. 1.2 U dzieci w wieku poniżej 10 lat zwykle skuteczne jest dawkowanie 100 mg/kg mc/dobę w 2 dawkach podzielonych; zwiększenie dawkowania ponad 2 razy na dobę lub zwiększenie wielkości dawki ponad 150 mg/kg mc/dobę nie jest zalecane, bo nie zwiększa skuteczności leczenia.	1. Badania przy kwalifikacji: 1) poziom homocysteiny całkowitej we krwi; 2) poziom metioniny we krwi (aminoacydogram); 3) morfologia krwi; 4) stężenie witaminy B₁₂ i kwasu foliowego we krwi; 5) profil kwasów organicznych moczu metodą GC/MS z ilościową oceną wydalania kwasu metylomalonowego; 6) profil acylokarnityn metodą MS/MS; 7) MRI OUN; 8) konsultacja neurologiczna; 9) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji; 10) badanie densytometryczne kości (dla pacjentów powyżej 5 roku życia); 11) konsultacja okulistyczna, z oceną narządu wzroku w lampie szczelinowej (jeśli pacjent nie przebył lansektomii). 2. Monitorowanie leczenia raz na 180 dni: 1) poziom homocysteiny całkowitej we krwi; 2) poziom metioniny we krwi (aminoacydogram); 3) morfologia krwi; 4) stężenie witaminy B₁₂, kwasu foliowego, witaminy 250HD₃ we krwi; 5) poziom Ca, PO₄³⁻, fosfatazy alkalicznej we krwi; 6) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji; 7) badanie densytometryczne kości (dla pacjentów powyżej 5 roku życia); 8) konsultacja neurologiczna; 9) konsultacja dietetyczna.

3) w przypadku niejednoznacznych wyników badań biochemicznych wskazane jest potwierdzenie rozpoznania badaniem enzymatycznym, analizą komplementarności w fibroblastach skóry lub analizą DNA. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia: 1) wystąpienie nadwrażliwości na betainę; 2) pozytywny wynik testu z witaminą B6 - pacjenci z tym typem homocystynurii witaminoB6-zależnej odpowiadają bowiem na leczenie pirydoksyną w stopniu zadowalającym i nie wymagają dodatkowej podaży betainy; 3) dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych leku, w tym wystąpienia obrzęku mózgu związanego z wysokim poziomem metioniny we krwi $> 1000 \mu\text{mol/l}$ u pacjentów z homocystynurią klasyczną (deficyt CBS); 4) stwierdzenie nieskuteczności leczenia - weryfikacji skuteczności leczenia dokonuje co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii; 5) ciąża lub karmienie piersią.		W przypadku napadowych objawów neurologicznych konieczne są aktualne badania MRI OUN lub EEG (zależnie od objawów). Okresowej skuteczności terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych po przedstawieniu przez lekarza prowadzącego wymaganych kart monitorowania pacjenta. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

Homocystynuria klasyczna - uwagi

- Bez udowodnionego wpływu teratogennego homocystynurii u matki
- Wobec zwiększonego ryzyka zakrzepicy u kobiet w ciąży i okresie poporodowym, rekomendowane jest profilaktyczne leczenie przeciwkrzepliwe w trzecim trymestrze i okresie połogu (heparyna drobnocząsteczkowa)
- Kontynuacja leczenia u kobiety w czasie ciąży, ścisłe monitorowanie (rosnące zapotrzebowanie na metioninę)
- Zagrożenie incydentami zatorowo-zakrzepowymi w przypadku odwodnienia (np. wymioty, zabiegi operacyjne)
- Przeciwwskazane leki o dużej zawartości estrogenów (doustna antykoncepcja ?)
- Przeciwwskazane stosowanie tlenu azotu do znieczulenia

Dziękuję za uwagę!