

NEUROLOGIA

W ZABURZENIACH METABOLIZMU

AMINOKWASÓW AROMATYCZNYCH

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



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

GLUTAMINIAN

GABA (kwas γ -aminomasłowy)

GLICYNA

TAURYNA

POCHODNE NUKLEOZYDÓW

ADENOZYNA

ADENOZYNOTRÓJFOSFORAN

INNE

TLENEK AZOTU

MONOAMINY

POCHODNE TYROZYN

DOPAMINA

NOREPINEFRYNA

EPINEFRYNA

POCHODNE TRYPTOFANU

SEROTONINA (5HT)

MELATONINA (jako pochodna 5HT)

POCHODNE HISTYDYN

HISTAMINA

POCHODNE ARGININY

AGMATYNA

ESTRY

ACETYLOCHOLINA



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

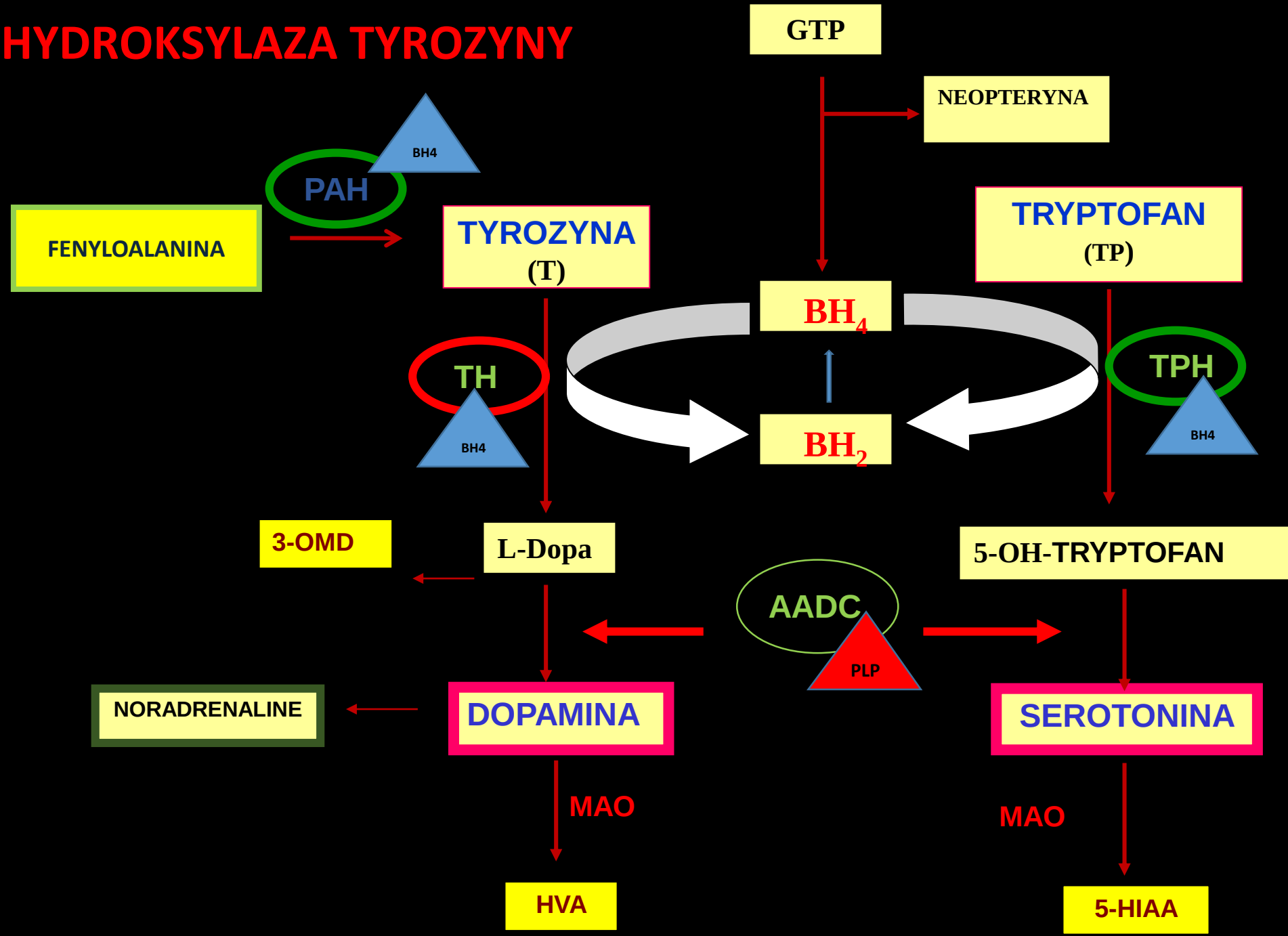


Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



HYDROKSYLAZA TYROZINY



**OBJAWY KLINICZNE WYNIKAJĄ PRZEDE WSZYSTKIM
Z DEFICYTU**

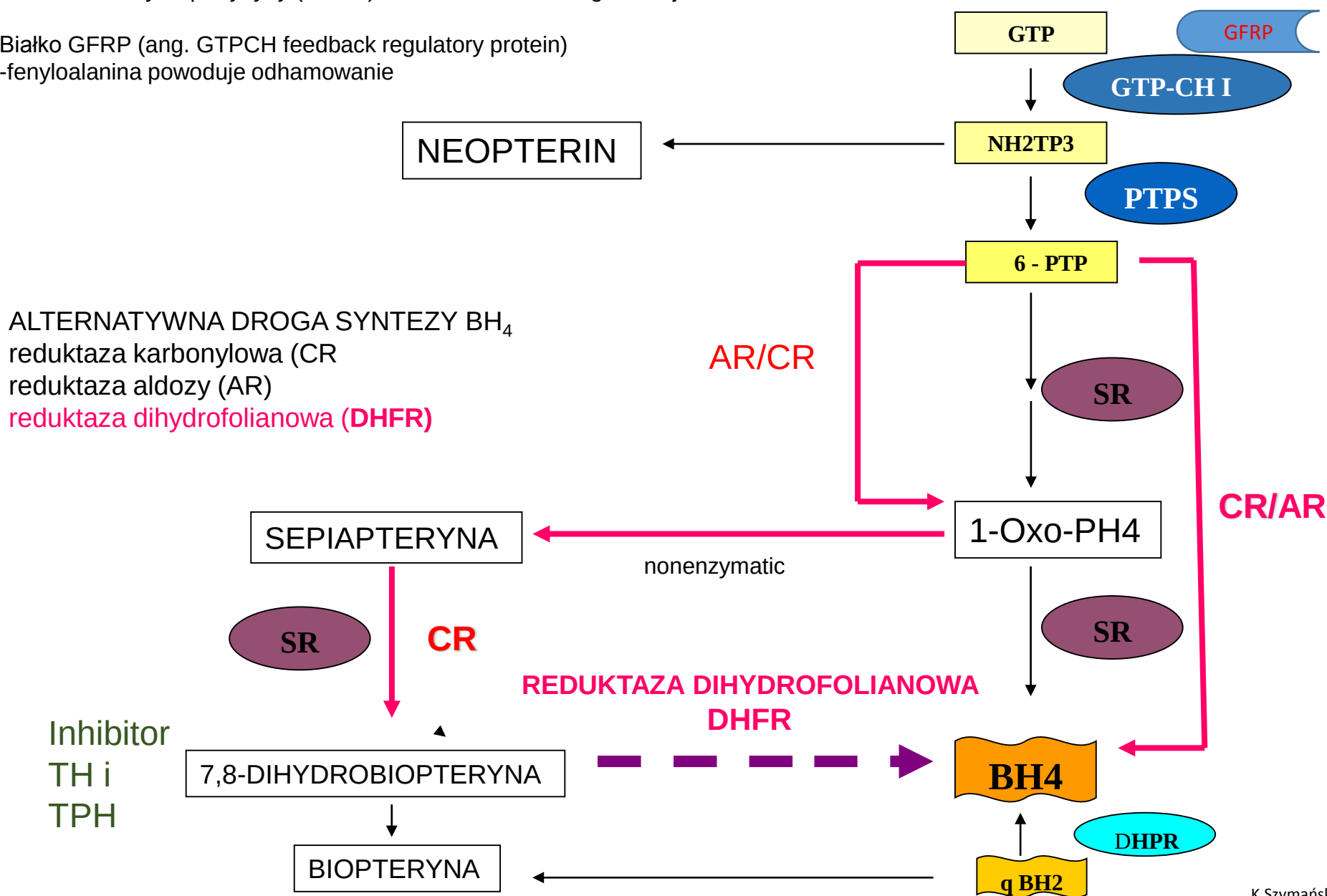
**DOPAMINY, NORADRENALINY,
SEROTONINY, MELATONINY**

ORAZ

WPŁYWU NIEPRAWIDŁOWYCH METABOLITÓW

Reduktaza dihydropterydyny (DHPR) - kluczowa rola w regeneracji BH4

-fenyloalanina powoduje odhamowanie



Enzyme (EC number)	Gene	Chromosomal location	No. of exons	No. of amino acid residues	Size kDa x no. of subunits
GTPCH (3.5.4.16)	<i>GCH1</i>	14q21.1.-22.2	6	250	27.9 x 10
GFRP	<i>GCHFR</i>	15q15	3	84	9.7 x 5 x 2
PTPS (4.6.1.10)	<i>PTS</i>	11q22.3-23.3	6	145	16.4 x 6
SR (1.1.1.153)	<i>SPR</i>	2p13	3	261	28.0 x 2
PCD/DCoH (4.2.1.96)	<i>PCBD</i>	10q22	4	104	11.9 x 4
DHPR (1.6.99.7)	<i>QDPR</i>	4p15.3	7	244	25.8 x 2

K.Szymańska i in.

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 SYNTEZY BH4 BEZ HIPERFENYLALANINEMII

DEFICYT AKTYWNOŚCI:

CYKLOHYDROLAZY GTP - GTP-CH I (AD!!!)

REDUKTAZY SEPIAPTERYNY – SR

- DYSTONIA (kk dolne, tułów, kk górne, kark)
- PARKINSONIZM (drżenie, sztywność mięśniowa, bradykinezja, zubożenie ruchów, hipommmia)
- KRYZY OCZNO-ZAKRĘTOWE (napady wejrzeniowe) (tylko SR)
- OPÓŹNIENIE POZNAWCZE (tylko SR)

DEFICYT CYKLOHYDROLAZY GTP I [CH GTP I]

AD – W JEDNYM ALLELU MUTACJA

- OBJAWY NAJCZĘŚCIEJ 4-10 r.ż.
- MOGĄ UJAWNIAĆ SIĘ OD 1 DO 80 r.ż.
- ZAZWYCZAJ DYSTONIA KOŃCZYN DOLNYCH
- DOBRA ODPOWIEDŹ NA L-DOPE

AR – ZŁOŻONA HETEROZYGOTA / HOMOZYGOTA

- HIPERFENYLOALANINEMIA + OBJAWY OD 1 m.ż.
- ZŁOŻONA HETEROZYGOTA – W 2 PRZYPADKACH OPISANO BEZ PODWYŻSZONEGO STĘŻENIA FENYLOALANINY (Phe)(Furukawa Y. i.in. 1998)
- WYMAGA ZŁOŻONEGO LECZENIA BH4, L-DOPA, 5-HTP,

DYSTONIA WRAŻLIWA NA L-DOPE

DOBOWA FLUKTUACJA OBJAWÓW

KRYZY OCZNO-ZAKRĘTOWE (NAPADY WEJRZENIOWE)

ZABURZENIA BEHAWIORALNE:

BRAK AUTOREGULACJI (PŁACZ NIEUTULONY)

ZABURZENIA SNU (NADMIERNA SENNOŚĆ, TRUDNOŚCI Z ZASYPIANIEM)

POPRAWA PO ŚNIE

STOPNIOWE WŁĄCZANIE!!!!!!

LEVODOPA + BENSERAZYD 7 mg/kg/day

NASTĘPNIE L-DOPA + CARBIDOPA

WŁĄCZENIE 5-HYDROXYTRYPTOPHANU 1,5 mg/kg/day

PO 2 MIESIĄCACH SIEDZI

2LATA 8 MIESIĘCY CHODZI Z POMOCĄ

MOWA BIERNA

MOWA CZYNNNA!!!

ZABURZENIA ROZWOJU MOWY CZYNNNEJ

DEFICYT HYDROKSYLAZY TYROZYNY

HYDROKSYLAZA TYROZYNY JEST ENZYMEM
OGRANICZAJĄCYM SZYBKOŚĆ BIOSYNTETY KATECHOLAMIN;

WYKORZYSTUJE TETRAHYDROBIOPTERYNĘ I TLEN CZĄSTECZKOWY
DO PRZEKSZTAŁCENIA TYROZYNY 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)**

DYSTONIA Z NIEDOBOREM TH REAGUJĄCA NA DOPE (ŁAGODNA POSTAĆ NIEDOBORU TH)

(DYT5B, DYT-TH)

POCZĄTEK WYSTĘPUJE
MIĘDZY 12 MIESIĄCEM A 12 ROKIEM ŻYCIA;

POCZĄTKOWYMI OBJAWAMI SĄ ZWYKLE
DYSTONIA KOŃCZYNY DOLNEJ I / LUB TRUDNOŚCI W CHODZENIU

MOGĄ WYSTĘPOWAĆ CODZIENNE FLUKTUACJE OBJAWÓW
(NASILENIE OBJAWÓW DO WIECZORA I ICH ZŁAGODZENIE RANO PO ŚNIE).

DZIECIĘCY PARKINSONIZM Z NIEDOBOREM TH Z OPÓŹNIENIEM MOTORYCZNYM (POSTAĆ CIĘŻKA)

U WIĘKSZOŚCI OSÓB POCZĄTEK CHOROBY
WYSTĘPUJE W WIEKU OD 3 DO 12 MIESIĘCY

W PRZECIWIENSTWIE DO DRD Z NIEDOBOREM TH,
KAMIENIE MIŁOWE SĄ WYRAŹNIE OPÓŹNIONE W TEJ POSTACI

DOTKNIĘTE NIEMOWLĘTA WYKAZUJĄ HIPOTONIĘ OSIOWĄ
I OBJAWY PARKINSONOWSKIE
(HIPOKINEZJA, SZTYWNOŚĆ KOŃCZYN I / LUB DRŻENIE)

POSTĘPUJĄCA ENCEFALOPATIA DZIECIĘCA Z NIEDOBOREM TH (POSTAĆ BARDZO CIĘŻKA)

POCZĄTEK CHOROBY WYSTĘPUJE W WIEKU OD TRZECH DO SZEŚCIU MIESIĘCY

W WIĘKSZOŚCI PRZYPADKÓW NIEPRAWIDŁOWOŚCI W OKRESIE PŁODOWYM

ZNACZNE OPÓŹNIENIE W ROZWOJU RUCHOWYM,
HIPOTONIA OSIOWA, CIĘŻKA HIPOKINEZA,
HIPERTONIA KOŃCZYN (SZTYWNOŚĆ I / LUB SPASTYCZNOŚĆ), HIPERREFLEKSJA,
KRYZY OCZNOZAKRĘTOWE, OPADANIE POWIEK (PTOZA),

NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ INTELEKTUALNĄ

NAPADOWE OKRESY NADMIERNEJ SENNOŚCI (ZE ZWIĘKSZONĄ POTLIWOŚCIĄ I
ŚLINOTOKIEM)

NAPRZEMIENNIE Z DRAŻLIWOŚCIĄ.

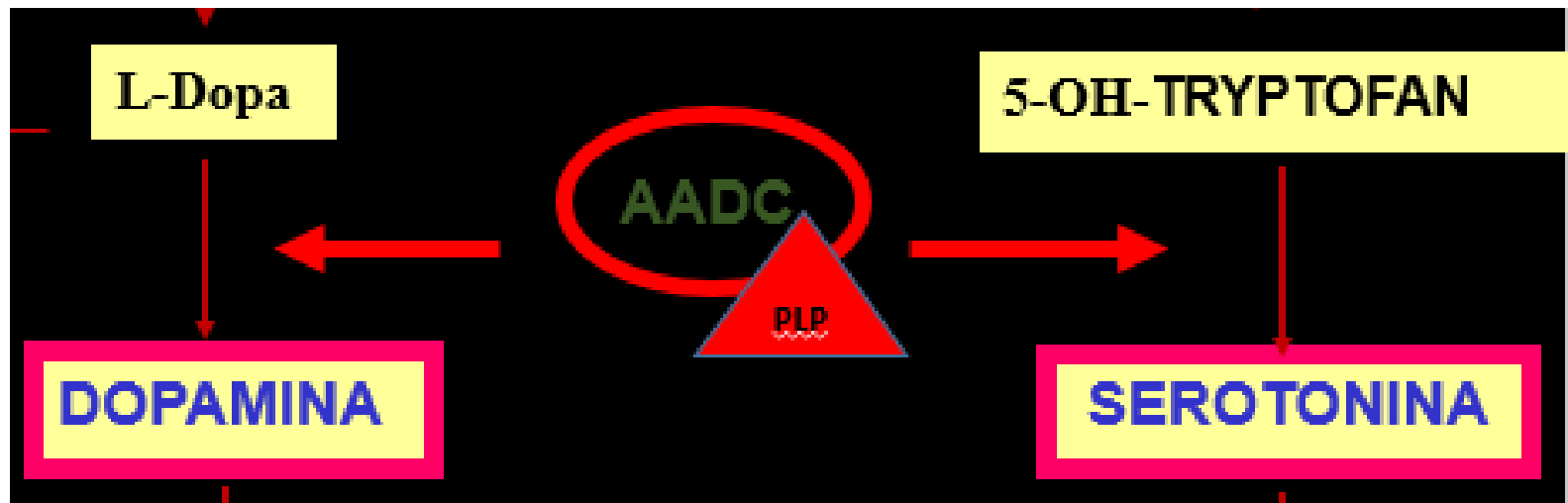
L-DOPA + CARBIDOPA + (BH4 + TRIPT-OH)

AGONIŚCI RECEPTORÓW DOPAMINERGICZNYCH
[Bromokryptyna, Ropinirol (Requip)]

INHIBITORY MAO [Selegilina]

BARDZO POWOLNE RUCHY LEKOWE

DEFICYT DEKARBOKSYLAZY AMINOKWASÓW AROMATYCZNYCH



KOFAKTOR - FOSFORAN PIRYDOKSALU

ENZYM WSPÓLNY DLA OBU SZLAKÓW

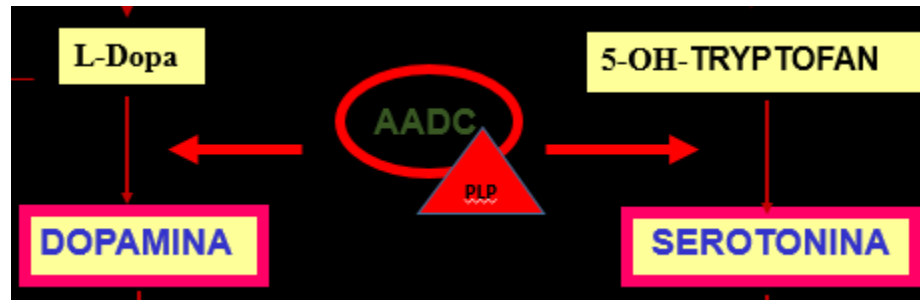
ZALEŻNA OD PLP

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	DYSKINEZY / HIPERKINEZY
HIPOTONIA – GŁÓWNIE OSIOWA	PLĄSAWICA ATETOZA
SŁABA KONTROLA GŁOWY	DYSTONIA
HIPERTONIA – GŁÓWNIE KOŃCZYN	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 ŚLIZOWEJ 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

LECZENIE:

AGONIŚCI DOPAMINY	INHIBITORY MAO	INNE
BROMOCRIPTINE PRAMIPEXOLE, ROPINIROLE, ROTIGOTINE	TRANLYCYPROMINE SELEGILINE	FOSFORAN PIRYDOKSALU (PLP) KWAS FOLINOWY LEKI ANTYCHOLINERGICZNE MELATONINA BENZODWUAZEPINY
drażliwość, utrata masy ciała, wymioty, łagodne do ciężkich dyskinezy	Rzadko zgłaszano działania niepożądane kryza dystoniczna po odstawieniu tranylcyprominy	

TERAPIA GENOWA

WSPÓŁPRACA Z prof. KRZYSZTOFEM BANKIEWICZEM
Z UNIWERSYTETU KALIFORNIJSKIEGO W SAN FRANCISCO

- PO RAZ PIERWSZY W POLSCE
I PO RAZ PIERWSZY W EUROPIE,
WYKONANA W MAZOWIECKIM SZPITALU BRÓDNOWSKIM

W TYM CELU TRZEBA DO MÓZGU WPROWADZIĆ NIESZKODLIWY DLA LUDZI WIRUS
WYPOSAŻONY W GEN ODPOWIEDZIALNY ZA WYTWARZANIE ENZYMU AADC

DEFEKT TRANSPORTERA DOPAMINY - GEN *SLC6A3*

OKRES NIEMOWLĘCY

POSTĘPUJĄCA DYSTONIA / PARKINSONIZM O Wczesnym POCZĄTKU

POSTACIE O PÓŹNIEJSZYM POCZĄTKU

ŁAGODNIEJSZY PRZEBIEG

TRANSPORTER DOPAMINY (DAT)

KONTROLUJE PRZESTRZENNĄ I CZASOWĄ
DYNAMIKĘ NEUROTRANSMISJI DOPAMINY (DA),
kierując wychwyt zwrotny przekaźnika zewnątrzkomórkowego
do neuronów presynaptycznych

Wiele chorób, takich jak depresja, choroba afektywna dwubiegunowa,
choroba Parkinsona i zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi,
jest związanych z nieprawidłowymi poziomami DA,
co wskazuje na DAT jako czynnik w ich etiologii

TRANSPORTER DOPAMINY (DAT)

ZESPÓŁ NIEDOBORU TRANSPORTERA DOPAMINY

JEST PIERWSZYM ZIDENTYFIKOWANYM ZABURZENIEM PARKINSONOWSKIM

SPOWODOWANYM ZMIANAMI GENETYCZNYMI TRANSPORTERA DOPAMINY

UTRATA FUNKCJI SLC6A3 (locus genu 5p15.3)

OBJAWY KLINICZNE ZESPOŁU NIEDOBORU TRANSPORTERA DOPAMINY:

ZABURZENIA HIPERKINETYCZNE

DYSKINEZY USTNO-JĘZYKOWE

DYSTONIA

OBJAWY PARKINSONIZMU

ZABURZENIA UKŁADU PIRAMIDOWEGO,

HIPOTONIA OSIOWA

ZABURZENIA GAŁKORUCHOWE

**JAKIE OBJAWY I ODMIENNE ZACHOWANIA DZIECKA
MOGĄ WSKAZYWAĆ NA
WRODZONE ZABURZENIA
METABOLIZMU AMIN BIOGENNYCH ???**

**OBJAWY KLINICZNE WYNIKAJĄ PRZEDE WSZYSTKIM
Z DEFICYTU**

**DOPAMINY, NORADRENALINY,
SEROTONINY, MELATONINY**

ORAZ

WPŁYWU NIEPRAWIDŁOWYCH METABOLITÓW

NIETYPOWOŚĆ OBRAZU KLINICZNEGO

CIĘŻKIE ZABURZENIA ↔ BRAK ETIOLOGII

MOTORYKA
I POSTAWA

FUNKCJE
SPOŁECZNE

PRZEPAŚĆ !!



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



DOBRY KONTAKT WZROKOWY !!!

oraz

ZESPÓŁ NEUROLOGICZNY / ZABURZENIA NAPADOWE



PRAWIDŁOWY MRI OUN

**NISKA PUNKTACJA W SKALI APGAR
MOŻE BYĆ WTÓRNA
DO ZABURZONEJ FUNKCJI UKŁADU NERWOWEGO**

**WYWIAD PŁODOWO – OKOŁOPORODOWY
CZĘSTO NISKA MASA URODZENIOWA**

OBJAWY WTÓRNE DO ROLI AMIN BIOGENNYCH

W OBRĘBIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

KONTROLA FUNKCJI PSYCHOMOTORYCZNYCH:

UDZIAŁ W KONTROLI FUNKCJI MOTORYCZNYCH,

ODBIÓR BODŹCÓW CZUCIOWYCH

PAMIĘĆ, NASTRÓJ, STABILNOŚĆ EMOCJONALNA,

CZUWANIE, SEN, APETYT,

SEKRECJA HORMONÓW PRZEDNIEGO PŁATA PRZYSADKI (prolaktyna)

OBWODOWO

REGULACJA TONUSU NACZYNIOWEGO,
KONTROLA TERMOREGULACJI,
MODULACJA MECHANIZMÓW ODBIORU BÓLU

ZABURZENIE METABOLIZMU AMIN BIOGENNYCH
=
ZABURZENIE HOMEOSTAZY ORGANIZMU

ZMIENNOŚĆ DOBOWA NATĘŻENIA OBJAWÓW

LEPSZE RANO, POGARSZA SIĘ Z BIEGIEM DNIA,
POPRAWIA PO DRZEMKACH

ZABURZENIA SNU

(NADMIERNA SENNOŚĆ LUB PROBLEMY Z ZASYPIANIEM)

**DYSFORIA I LABILNOŚĆ EMOCJONALNA,
DRAŻLIWOŚĆ, SKŁONNOŚĆ DO PŁACZU**

ZABURZENIE ROZWOJU

ROZWÓJ POZNAWCZY ZALEŻY OD DEFICYTU I JEGO POSTACI