

# **NIEDOBÓR PIRYDOKSYNY PRZYCZYNA CIĘŻKICH ZABURZEŃ NEUROLOGICZNYCH**

**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



# REAKCJE W KTÓRYCH **FOSFORAN PIRYDOKSALU** SŁUŻY JAKO KOFAKTOR

METABOLIZM AMINOKWASÓW

METABOLIZM NEUROPRZEKAŹNIKÓW,

METABOLIZM FOLIANÓW I 1-WĘGLA,

SYNTEZA BIAŁEK

POLIAMIN,

METABOLIZM WĘGLOWODANÓW I LIPIDÓW,

FUNKCJA MITOCHONDRIÓW

ERYTROPOEZA



# OBRAZ KLINICZNY SPOWODOWANY NIEPRAWIDŁOWĄ FUNKCJĄ ENZYMÓW ZALEŻNYCH OD PLP W STANIE NIEDOBORU PLP

## NAPADY PADACZKOWE / DRGAWKI

### AMINOTRANSFERAZA AMINOKWASÓW ROZGAŁĘZIONYCH (BCAT1 + 2; EC 2.6.1.42)

Główne źródło glutaminianu w mózgu

DEKARBOKSYLAZA GLUTAMINIANOWA (GAD1 + 2; EC 4.1.1.15) – METABOLIZM GABA  
GABA-TRANSAMINAZA (GABA-T; EC 2.6.1.19) – METABOLIZM GABA

ZABURZENIA MIGRACJI, OGNISKA DYSPLAZJI KOROWYCH  
I ZAB NEROTRANSMISJI POPRZECZ RECEPTORY NMDA

RACEMAZA L-SERYNY (EC 5.1.1.18) D-SERYNA KOLIGAT DLA RECEPTORÓW NMDA

# WITAMINA B6 A PŁÓD

ZWIERZĘTA - POZBAWIENIE MATKI WITAMINY PODCZAS CIĄŻY I LAKTACJI

SPECYFICZNIE OGRANICZA ROZWÓJ PODTYPU RECEPTORA

N-metylo-d-asparagianu u młodych

WITAMINA B 6 ODGRYWA KLUCZOWĄ ROLĘ **W SYNTEZIE NEUOPRZEKAŹNIKÓW:**

DOPAMINY, NORADRENALINY, SEROTONINY I KWASU  $\Gamma$ -AMINOMASŁOWEGO (GABA),

A TAKŻE SFINGOLIPIDÓW (MIELINIZACJA) I POLIAMIN.

# WITAMINA B6 A PŁÓD

**UTRATA ARBORIZACJI DENDRYTYCZNEJ** W NIEDOBORZE WITAMINY B6

UWAŻA SIĘ, ŻE TE ZMIANY LEŻĄ U PODSTAW ZGŁASZANYCH SKUTKÓW

**UPOŚLEDZENIA UCZENIA SIĘ** U POTOMSTWA ZWIERZĄT I LUDZI Z NIEDOBOREM WITAMINY B6

JEST NIEZBĘDNA DO **BIOSYNTETY SFINGOLIPIDÓW**

POPRAZEC ZALEŻNĄ OD PLP PALMITOILOTRANSFERAZĘ SERYNOWĄ

I INNE ENZYMY BIORĄCE UDZIAŁ **W SYNTYZIE FOSFOLIPIDÓW.**

# NAPADY PADACZKOWE / DRGAWKI SPOWODOWANE NIEDOBOREM PLP

## 1. DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE

### mutacja w genie *ALDH7A1*

kodującym dehydrogenazę semialdehydu  $\alpha$ -amino-adypinowego – ALDH7A1

## 2. NIEDOBÓR OKSYDAZY FOSFORANU PIRYDOKSY(AMI)NY (PNPO) – DRGAWKI ZALEŻNE OD FOSFORANU PIRYDOKSALU;

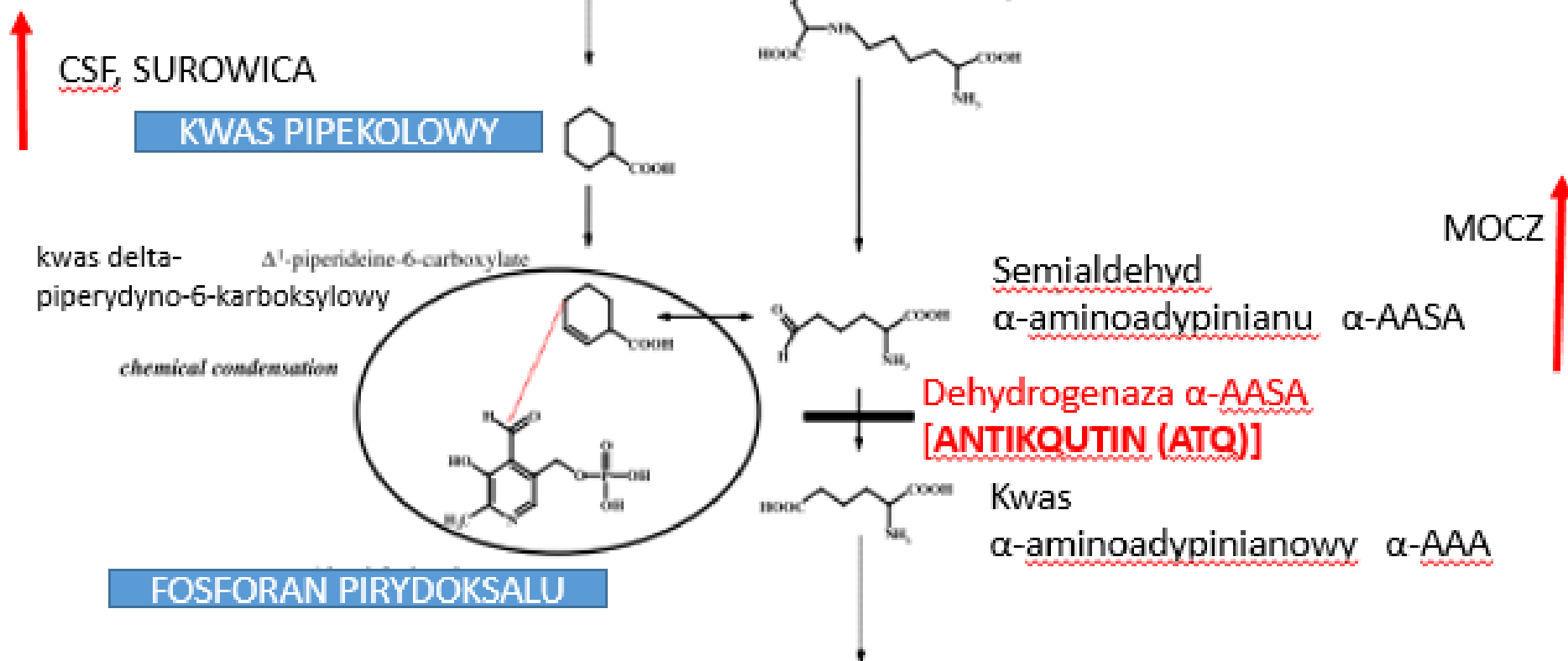


# DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE

AR - MUTACJA W OBRĘBIE **GENU ALDH1A7**

- **ANTIQUOTIN (ATQ)**

Vit B6 15-30 mg/kg/d w 3 dawkach  
lub PLP 30 mg/kg/d w 3 dawkach



POCHODNA KWASU PIPEKOŁOWEGO:

- ŁĄCZY SIĘ Z FOSFORANEM PIRYDOKSALU
- MODULUJE FUNKCJĘ GABA

$\alpha$ -AASA mocz/ osocze  
Kwas pirokolewy osocze/CSF

Stockler S. i in 2011

# DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE

## mutacja w genie *ALDH7A1*

kodującym dehydrogenazę semialdehydu  $\alpha$ -amino-adypinowego – ALDH7A1

POCZĄTEK NAPADÓW WEWNĄTRZMACICZNY

ROZPOZNAWANE PRZEZ CIĘŻARNĄ JAKO CZKAWKA

ALBO GWAŁTOWNE RYTMICZNE RUCHY PŁODU,

OBSERWOWANE SZCZEGÓLNIC W TRZECIM TRYMESTRZE

NOWORODEK MOŻE URODZIĆ SIĘ ZDROWY,

CZĘSTO STWIERDZA SIĘ NISKĄ PUNKTACJĘ W SKALI APGAR

ORAZ NIEPRAWIDŁOWĄ GAZOMETRIĘ KRWI PĘPOWINOWEJ.

W KLASYCZNEJ POSTACI PDE TRUDNE DO Opanowania Drgawki  
Występują w pierwszych dniach/tygodniach życia dziecka

POCZĄTEK NAPADÓW:

PRENATALNY

0 – 6 m.ż.

6 – 12 m.ż.

DZIECIŃSTWO

WIEK MŁODZIEŻOWY



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

RODZAJ NAPADÓW MOŻE BYĆ BARDZO RÓŻNY

NAWET U TEGO

SAMEGO PACJENTA:

**OGNISKOWE, WIELOOGNISKOWE I UOGÓLNIONE**

**KLONICZNE, TONICZNE, MIOKLONICZNE**

**NAPADY ZGIĘCIOWE**

**MOGĄ RÓWNIEŻ WYSTĘPOWAĆ NIEPRAWIDŁOWE RUCHY GAŁEK OCZNYCH**



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## SPEKTRUM KLINICZNE

## STANY PADACZKOWE

## DRGAWKI GORĄCZKOWE

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## SPEKTRUM KLINICZNE

### CIAŻA

- RYTMICZNE RUCHY PŁODU
- NIERYTMICZNE ZRYWY

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## SPEKTRUM KLINICZNE

TYPOWO NAPADY PADACZKOWE < 1 m. ż.

0 – 6 MIESIĘCY

6-12 MIESIĘCY

DZIECIŃSTWO

OKRES DOJRZEWANIA

NAPADY NIEREAGUJĄCE NA LECZENIE PRZECIWPADACZKOWE (LEKOOPORNE)

CZĘŚCIOWA ODPOWIEDŹ NA PIRYDOKSYNĘ

GLOBALNE ZABURZENIA ROZWOJU / NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ INTELEKTUALNA  
<75% PACJENTÓW

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## SPEKTRUM KLINICZNE

### OBJAWY KLINICZNE SPRZED WŁĄCZENIA LECZENIA:

HIPO - / HIPERTONIA

DYSTONIA

DRŻENIE

ZEZ

IRYTOWALNOŚĆ, LETARG

ENCEFALOPATIA

NADREAKTYWNOŚĆ

ZABURZENIA SNU

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## SPEKTRUM KLINICZNE

**ZAPIS EEG:**

PRAWIDŁOWY

ZMIANY WIELOOGNIASKOWE

SUPPRESION-BURST

HYPsARYTMIA

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## SPEKTRUM KLINICZNE

**BADANIE NEUROOBRAZOWE - RM MÓZGU:**

PRAWIDŁOWE

DYSPLAZJA / HIPOPLAZJA CIAŁA MODZELOWATEGO

MEGA CISTERNA MAGNA

WENTRYKULOMEGALIA

OGNISKOWE DYSPLAZJE KOROWE

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## SPEKTRUM KLINICZNE

**BADANIE NEUROOBRAZOWE - RM MÓZGU:**

CD:

NIEPRAWIDŁOWOŚCI ISTOTY BIAŁEJ

ZANIKI KOROWE

KRWAWIENIE

INNE OPISYWANE U POJEDYNCZYCH PACJENTÓW

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## SPEKTRUM KLINICZNE

ZABURZENIA NEUROROZWOJOWE:

ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU

ZABURZENIA ROZWOJU GLOBALNE

ADHD / NADRUCHLIWOŚĆ

NIEPOKÓJ

ZABURZENIA OBSESYJNO - KOMPULSYWNE

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



MIMO PEŁNEJ KONTROLI NAPADÓW  
U PONAD 75% CHORYCH WYSTĘPUJĄ  
ZABURZENIA NEURORÓZWOJOWE  
oraz  
NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ INTELEKTUALNA  
W WIEKU PÓŹNIEJSZYM



# DEFICYT ALDH7A1

(DRGAWKI PIRYDOKSYNOZALEŻNE ang. pyridoxine-dependent epilepsy)

GEN *ALDH7A1*

## LECZENIE PADACZKI

# PIRYDOKSYNA

### OPRÓCZ PIRYDOKSYNY:

LEKI PRZECIWPADACZKOWE

FOSFORAN PIRYDOKSALU

DIETA Z OGRANICZENIEM LIZYNY

SUPLEMENTACJA ARGININĄ

van Karnebeek C.D.M. et al. Pediatric Neurology 59 (2016) 6e12

LECZENIE PIRYDOKSYNĄ  
POZWALA NA PEŁNĄ KONTROLĘ DRGAWEK  
U OK. 70–80% PACJENTÓW,  
U KOLEJNYCH 10–15% CHORYCH  
KONIECZNE DOŁĄCZENIE KLASYCZNYCH LEKÓW  
PRZECIWPADACZKOWYCH



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



PO PODANIU WITAMINY B6 DOŻYLNIE  
NAPAD POWINIEN USTĄPIĆ W CIĄGU KILKU MINUT

NIEKTÓRZY PACJENCI WYMAGAJĄ POWTÓRZENIA DAWKI B6



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



PO ODSTAWIENIU LECZENIA PIRYDOKSYNĄ NAWRÓT DRGAWEK WYSTĘPUJE  
W CIĄGU 1–50 DNI

DAWNIEJ KRYTERIUM DIAGNOSTYCZNE PDE STANOWIŁO  
POTWIERDZENIE ZALEŻNOŚCI DRGAWEK OD SUPLEMENTACJI WITAMINY B6

**DO CZASU WYKLUCZENIA PDE  
W BADANIACH BIOCHEMICZNYCH I/LUB MOLEKULARNYCH  
NIE ODSTAWIAĆ LECZENIA**

# NIEDOBÓR OKSYDAZY FOSFORANU PIRYDOKSY(AM)NY (PNPO) – DRGAWKI ZALEŻNE OD FOSFORANU PIRYDOKSALU;

W KLASYCZNEJ POSTACI PNPO TRUDNE DO OPANOWANIA DRGAWKI  
WYSTĘPUJĄ W PIERWSZYCH DNIACH/TYGODNIACH ŻYCIA DZIECKA

POCZĄTEK NAPADÓW:

## PRENATALNY

**Typowo < 2 tyg.ż.** - pacjenci z napadami noworodkowymi odpowiadającymi na PLP

**1 – 12 m.ż.**

- pacjent z napadami zgięciowymi (początek 5 miesięcy) odpowiadający na PLP
- pacjenci z napadami padaczkowymi rozpoczynającymi się przed 3 miesiącem życia, odpowiadający na pirydoksynę.

**1 – 3 r.ż.**

RODZAJ NAPADÓW W PNPO MOŻE BYĆ BARDZO RÓŻNY :

**OGNISKOWE, UOGÓLNIONE**

**KLONICZNE, TONICZNE, MIOKLONICZNE**

**NAPADY ZGIĘCIOWE**

**STANY PADACZKOWE**

**DRGAWKI GORĄCZKOWE**



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# OBJAWY NEUROLOGICZNE W PNPO

**HIPOTONIA**

**HIPERTONIA**

**DYSTONIA OROFACIALNA**

**DYSKINEZY**

**EPIZODY NIEUZASADNIONEJ DRAŻLIWOŚCI**

**OBNIŻONA REAKTYWNOŚĆ NA BODŹCE**

**ENCEFALOPATIA**

**NADREAKTYWNOŚĆ**

# W PNPO

## ZAPIS EEG

PRAWIDŁOWE

ZAPIS WYŁADOWANIE – CISZA

HIPSARYTMIA

## MRI

PRAWIDŁOWY

ZMIANY W ISTOCIE BIAŁEJ

OBRZĘK MÓZGU / ZANIKI

KRWAWIENIE

ZMIANY PONIEDOTLENIENIOWE W J.PODSTAWY

ZMIANY MARTWICZE W KORZE

USZKODZENIE HIPOKAMPÓW

ZANIKI

NIEPRAWIDŁOWOŚCI ISTOTY BIAŁEJ

# NAPADY ODPOWIADAJĄCE NA LECZENIE KWASEM FOLINOWYM (FARS)

W 1995 r. Hyland i współpracownicy zgłosili pierwsze przypadki noworodkowej encefalopatii padaczkowej, w których oporne na leczenie drgawki noworodkowe reagowały na kwas folinowy (5-formylotetrahydrofolian)

DRGAWKI MIOKLONICZNE LUB KLONICZNE, BEZDECHY I DRAŻLIWOŚĆ  
W CIĄGU 5 DNI PO PORODZIE

NEUROOBRAZOWANIE:

zaniki korowo-podkorowe mózgu

zmienne zaburzenia w obrębie istoty białej

Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G, Hyland K, Plecko B, Waters PJ, et al.  
Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy.  
Ann Neurol 2009; 65: 550-556.

Odpowiedź na leczenie była zmienna.

Gallagher i wsp. 2 podali, że wszyscy pacjenci, którzy przeżyli,  
byli opóźnieni w rozwoju, a 5 z 10 zgłoszonych przypadków zmarło.

WYKAZANO, ŻE FARS I PADACZKA ZALEŻNA OD PIRYDOKSYNY (PDE)  
PRZYNAJMNIEJ W CZĘŚCI PRZYPADKÓW MAJĄ TO SAMO PODŁOŻE MOLEKULARNE

mutacje w genie *ALDH7A1*

kodującym dehydrogenazę semialdehydu  $\alpha$ -aminoadypinowego – ALDH7A1  
(niedobór dehydrogenazy alfa-AASA)

kumulacja w organizmie szkodliwych metabolitów:  
semialdehydu kwasu  $\alpha$ -aminoadypinowego ( $\alpha$ -AASA),  
piperydino-6-karboksyłanu (P6C)  
kwasu pipekolowego (PA)

# HIPERPROLINEMIA TYP II

NIEDOBÓR DEHYDROGENAZY  $\Delta$ 1-PIROLINO-5-KARBOKSYLOWEJ

GROMADZENIE SIĘ  $\Delta$ 1-pirolino-5-karboksylanu (P5C),  
KTÓRY DEZAKTYWUJE PLP

ZNACZNE PODWYŻSZENIE STĘŻENIA PROLINY W OSOCZU  
I OBECNOŚCI P5C W MOCZU

50% PACJENTÓW - NAPADY DRGAWKOWE,  
KTÓRE CZĘSTO REAGUJĄ NA POWSZECHNIE STOSOWANE LEKI PRZECIWDRGAWKOWE.

Swaimans\_PediatricNeurology\_6ed. Elsevier 2017

## WRODZONA HIPOFOSFATAZJA (HPP) [OMIM 241500]

DZIEDZICZNE ZABURZENIEM ROZWOJOWYM KOŚĆCA I ZĘBÓW,  
KTÓRE WYNIKA Z NIEPRAWIDŁOWO PRZEBIEGAJĄCEGO PROCESU MINERALIZACJI  
GEN *ALPL* DZIEDZICZENIE AR – POSTAĆ CIĘŻKA; AD - POSTACI LŻEJSZE

NIEDOBÓR NIESWOISTEJ TKANKOWO FOSFATAZY ALKALICZNEJ (TNSALP)

PRZED ROZPOZNANIEM CHOROBY KOŚCI  
MOGĄ WYSTĄPIĆ NAPADY U NOWORODKÓW ODPOWIADAJĄCE NA PIRYDOKSYNĘ  
Z BURST-SUPPRESSION PATTERN

Swaimans\_PediatricNeurology\_6ed. Elsevier 2017

# GABA

## kwasi $\gamma$ - aminomasłowy

PREKURSOREM

kwasi  $\gamma$ -aminomasłowego

jest najwazniejszy m6zgowy neuroprzekaznik pobudzajacy

## GLUTAMINIAN



Fundusze Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozw6j



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny





# DEKARBOKSYLAZA KWASU GLUTAMINOWEGO (EC 4.1.1.15)

**KOFAKTOR - CZĄSTECZKA FOSFORANU PIRYDOKSALU**

DWIE IZOFORMY GAD

BĘDĄCYCH PRODUKTAMI RÓŻNYCH GENÓW

1. O MASIE CZĄSTECZKOWEJ 65 kDa (**GAD65**), ZWIĄZANA GŁÓWNIE Z AKSONALNYM REGIONEM NEURONU
2. O MASIE CZĄSTECZKOWEJ 67 kDa (**GAD67**), ROZMIESZCZONA W KOMÓRCIE RÓWNOMIERNIE,

# **GABA – T (GABA-transaminaza) AMINOTRANSFERAZĘ $\gamma$ -AMINOMAŚLANOWĄ (EC 2.6.1.19) ENZYM MITOCHONDRIALNY**

**KOFAKTOR - CZĄSTECZKA FOSFORANU PIRYDOKSALU**

**GŁÓWNA DROGĄ KATABOLIZMU GABA**  
**transaminacja z  $\alpha$ -oksoglutaranem**

**POWSTAJE SEMIALDEHYD BURSZTYNIANU,**  
 **$\alpha$  -OKSOGLUTARAN PRZEKSZTAŁCANY JEST W GLUTAMINIAN**

**GABA – T (GABA-transaminaza)  
AMINOTRANSFERAZĘ  $\gamma$ -AMINOMAŚLANOWĄ (EC 2.6.1.19)  
ENZYM MITOCHONDRIALNY**

**AKTYWNOŚĆ AMINOTRANSFERAZY GABA  
MA DUŻE ZNACZENIE DLA  
REGULACJI STĘŻENIA OBU NEUROPRZEKAŹNIKÓW  
ORAZ DLA UTRZYMANIA RÓWNOWAGI PO MIĘDZY NIMI**

**VIGABATRYNA – INHIBITOR GABA-T**



Fundusze Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# GABA – T (GABA-transaminaza)

(gen *ABAT*)

**PRAWDOPODOBNIĘ CZĘSTO LETALNY**

**OPIŚANE POJEDYNCZE PRZYPADKI**

ENCEFALOPATIA PADACZKOWA U NOWORODKÓW LUB WCZEŚNIAKÓW;

HIPOTONIA, NADMIERNA SENNOŚĆ, CHOREOATETOZA

EEG: WYŁADOWANIE - CISZA, NIETYPOWA HIPSARYTMIA, WIELOIGLICE, ZESPOŁY IGLICA FAŁA

MRI – HIPOMIELINIZACJĄ I UOGÓLNIONY ZANIK MÓZGU

OBSERWUJE SIĘ DŁUŻSZE PRZEŻYCIA – NAWET KLIKULETNIE

DEHYDROGENAZA SEMIALDEHYDOBURSZTYNIANOWA (EC 1.2.1.24)

**SSADH** (gen *ALDH5A1*)

**JEST MITOCHONDRIALNYM ENZYMEM**

**Z GRUPY DEHYDROGENAZ ALDEHYDOWYCH,**

**KATALIZUJE REAKCJĘ**

**UTLENIEŃIA SEMIALDEHYDU BURSZTYNIANOWEGO**

**(SSA)**

**DO KWASU BURSZTYNOWEGO**



Fundusze Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# DEFICYT SSADH

ZABURZENIE METABOLIZMU GABA, DZIEDZICZENIE AR

NA POZIOMIE BIOCHEMICZNYM NIEDOBÓR SSADH

PRZEJAWIA SIĘ

NADMIERNYM GROMADZENIEM

**KWASU  $\gamma$ -HYDROKSYMAŚŁOWEGO (GHB)**

WE KRWI, MOCZU I PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM.

Odpowiada za to

**REDUKTAZA SEMIALDEHYDOBURSZTYNIANOWA**

**(DEHYDROGENAZA  $\gamma$ -HYDROKSYMAŚLANOWĄ) (EC 1.1.1.61)**

**W MÓZGU ZAWARTOŚĆ KWASU  $\gamma$ -HYDROKSYMASŁOWEGO  
STANOWI MNIEJ NIŻ 1% STĘŻENIA GABA**

**WZROST STĘŻENIA PRZY NIEDOBORZE SSADH  
JEST NAWET TRZYDZIESIETOKROTNY**



**Fundusze Europejskie**  
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita  
Polska**



**Instytut  
Matki i Dziecka**

**Unia Europejska**  
Europejski Fundusz Społeczny



**POTWIERDZONO WYSTĘPOWANIE  
SPECYFICZNEGO METABOTROPOWEGO RECEPTORA **GHBR**,**

**A TAKŻE AGONISTYCZNE DZIAŁANIE **GHB**  
NA METABOTROPOWY RECEPTOR  
SPECYFICZNY DLA GABA (GABA<sub>B</sub>)**

**KWAS Y-HYDROKSYMASŁOWY - PIGUŁKA GWAŁTU**



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# DEFICYT SSADH

POWOLI POSTĘPUJĄCA LUB STACJONARNA ENCEFALOPATIA

POCZĄTEK W PÓŹNYM NIEMOWLĘCTWIE / WCZESNYM DZIECIŃSTWIE

OPÓŹNIENIE ROZWOJU PSYCHORUCHOWEGO (!! MOWA)

HIPOTONIA

50% DRGAWKI

KWASY ORGANICZNE W MOCZU METODĄ GCMS

**KWAS  $\gamma$ -HYDROKSYMASŁOWY (GHB)**

[100–1200 mmol/mol creatine (norma, 0–7 mmol/mol creatinine)]

EEG – ZMIANY NIESPECYFICZNE

# DEFICYT SSADH

NIEMOWLĘTA: HIPOTONIA, OPÓŹNIENIE ROZWOJU, UPOŚLEDZENIE FUNKCJI POZNAWCZYCH, DEFICYTY JĘZYKA EKSPRESYJNEGO I ŁAGODNA ATAKSJA.

PADACZKA WYSTĘPUJE U OKOŁO POŁOWY DOTKNIĘTYCH OSÓB I CZĘŚCIEJ WYSTĘPUJE U DOROSŁYCH – NAPADY UOGÓLNIONE TONICZNO-KLONICZNE I NIEŚWIADOMOŚCI NIETYPOWE

U NIEKTÓRYCH OSÓB Z WCZEŚNIEJSZĄ, CIĘŻSZĄ CHOROBAŁ ODNOTOWANO OBJAWY ZWOJÓW PODSTAWY MÓZGU, W TYM CHOREOATETOEZĘ, DYSTONIE I MIOKLONIE.

ATAKSJA

MAŁOGŁOWIE

# DEFICYT SSADH

ZACHOWANIA HIPERKINETYCZNE, AGRESJA, Z

ACHOWANIA SAMOOKALECZAJĄCE,

HALUCYNACJE I ZABURZENIA SNU

DO 50% CHORYCH

NADMIERNA SENNOŚĆ W CIĄGU DNIA LUB ZABURZENIA

INICJACJI LUB KONTYNUACJI SNU



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# DEFICYT SSADH

MRI MÓZGU:

PODWYŻSZONY SYGNAŁ W T2 OBEJMUJĄCY  
OBUSTRONNIE I SYMETRYCZNIE GAŁKI BLADE,  
JĄDRA ZĘBATE MÓŹDŻKU I JĄDRA PODWZGÓRZOWE

HYPERINTENSYWNE OBSZARY W T2 W PODKOROWEJ ISTOTY BIAŁEJ I  
PNIU MÓZGU

ZANIK MÓZGU

ZANIK MÓŹDŻKU

OPÓŹNIONA MIELINIZACJA

## DEFICYT SSADH

ZE WZGLĘDU NA NIESPECYFICZNY CHARAKTER NIEDOBORU  
SSADH I ZWIĄZANE Z TYM TRUDNOŚCI W DIAGNOZOWANIU  
OSÓB DOTKNIĘTYCH CHOROBA, ZABURZENIE MOŻE BYĆ  
CZĘSTO NIEROZPOZNANE.

LECZENIE - WIGABATRYNA (nieodwracalny inhibitor transaminazy GABA)  
W TEORII ZMNIEJSZA TWORZENIE SEMIALDEHYDU BURSZTYNIANU  
WYNIKI NIEJEDNOZNACZNE

ZE WZGLĘDU NA NIESPECYFICZNY CHARAKTER I ZMIENNOŚĆ  
POWIĄZANYCH OBJAWÓW –  
**NIEDOBÓR SSADH POWINIEN BYĆ ROZWAŻANY U KAŻDEJ OSOBY  
Z DWIEMA LUB WIĘCEJ CECHAMI:  
OPÓŹNIENIA INTELEKTUALNEGO, JĘZYKOWEGO I MOTORYCZNEGO  
ORAZ OBNIŻONYM NAPIĘCIEM MIĘŚNIOWYM (HIPOTONIA)  
O NIEZNANEJ PRZYCZYNIE (IDIOPATYCZNĄ)**

# OKRES NOWORODKOWY- ETIOLOGIA DRGAWEK

- 46% HIPOKSJA, ISCHEMIA
- 17% INFЕКCJE UKŁADU NERWOWEGO
- 10% KRWAWIENIA DO OUN
- **5% OSTRE ZABURZENIA METABOLICZNE**
- **4% WRODZONE BŁĘDY METABOLIZMU**
- 4% MALFORMACJE
- 2% IDIOPATYCZNE

*Evans, Levene, 1998*



Fundusze Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# PADACZKI METABOLICZNE

## PADACZKI ZALEŻNE OD CZYNNIKÓW KOFAKTOROWYCH

- PIRYDOKSYNA
- FOSFORAN PIRYDOKSALU
- KWAS FOLIOWY - defekt transportera kwasu foliowego (FOLR1)
- BIOTYNA
- TIAMINA - niedobór transportera
- CHOROBA MENKESA,,
- NIEDOBÓR REDUKTAZY DIHYDROFOLIANU

Dulac O. Lancet Neurol 2014; 13: 727–39

# PADACZKI METABOLICZNE

## INNE

- **NIEKETOTYCZNA HIPERGLICYNEMIA,**
- **ATYPOWA FENYLOKETONURIA,**
- **NIEDOBÓR TRANSAMINAZY GABA ,**
- **NIEDOBÓR DEHYDROGENAZY SEMIALDEHYDU BURSZTYNOWEGO**
- NIEDOBÓR TRANSPORTERA GLUKOZY-1
- NIEWYDOLNOŚĆ ŁAŃCUCHA ODDECHOWEGO,
- NIEDOBÓR DEHYDROGENAZY PIROGRONIANOWEJ, DEFEKTY CYKLU KREBSA, NIEDOBORY KREATYNY
- AMINOKWASY
- KWASICE ORGANICZNE,
- DEFEKTY CYKLU MOCZNIKOWEGO,
- NIEDOBÓR KOFAKTORA MOLIBDENU, NIEDOBÓR OKSYDAZY SIARCZYNOWEJ
- CHOROBY PEROKSYSOMALNE

Dulac O. Lancet Neurol 2014; 13: 727–39

# PRZYCZYNY DRGAWEK / PADACZKI WIEKU NIEMOWLECEGO / DZIECIĘCEGO

## USZKODZENIA OUN SPOWODOWANE CZYNNIKAMI ŚRODOWISKOWYMI:

PONIEDOTLENIENIOWO-NIEDOKRWIENNE  
POZAPALNE (m.in. ZAKAŻENIA WRODZONE)  
POURAZOWE

**WADY MÓZGU:** SPEKTRUM ZABURZEŃ PRZODOMÓZGOWIA (HOLOPROZENCEFALIA)  
ZABURZENIA PROLIFERACJI, MIGRACJI, ORGANIZACJI KORY

**GENETYCZNE:** CHROMOSOMOPATIE  
MIKRODELECJE (do. 10% padaczek niemowlęcych)

KANAŁOPATIE / MUTACJE RECEPTORÓW DLA NT  
GENY KLUCZOWE ROZWOJU OUN (*ARX, CDKL5, FOXG1, MEF2C, DCX*)  
GENY SPECYFICZNYCH MALFORMACJI (*TSC1, TSC2*)

## METABOLICZNE:

# ENCEFALOPATIA PADACZKOWA

**NAPADY PADACZKOWE  
I WYŁADOWANIA CZYNNOŚCI BIOELEKTRYCZNEJ  
PRZYCZYNIAJĄ SIĘ DO WYSTĄPIENIA  
ZABURZEŃ POZNAWCZYCH I ZABURZEŃ ZACHOWANIA  
WIĘKSZYCH NIŻ WYNIKAŁOBY TO Z PATOLOGII LEŻĄCEJ U PODŁOŻA**



Fundusze  
Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# ENCEFALOPATIA Z PADACZKĄ

**NIEPRAWIDŁOWY ROZWÓJ DZIECKA Z PADACZKĄ**

**WYNIKA Z BIOLOGICZNEGO PODŁOŻA SCHORZENIA**

## ROZWOJOWA ENCEFALOPATIA PADACZKOWA

**NIEPRAWIDŁOWY ROZWÓJ DZIECKA Z PADACZKĄ**

**WYNIKA Z BIOLOGICZNEGO PODŁOŻA SCHORZENIA**

**JAK I Z**

**AKTYWNOŚCI PADACZKOWEJ**



Fundusze Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



**EIEE 1 – ARX**

**EIEE 2 – CDKL5**

**EIEE 3 – SLC25A22**

**EIEE 4 – STXBP1**

**EIEE 5 – SPTAN1**

**EIEE 6 – SCN1A**

**EIEE 7 – KCNQ2**

**EIEE 8 – ARHGEF9**

**EIEE 9 – PCDH19**

**EIEE 10 – PNKP**

**EIEE 11 – SCN2A**

**EIEE 12 – PLCB1**

**EIEE 13 – SCN8A**

**EIEE 14 – KCNT1**

**EIEE 15 – ST3GAL3**

**EIEE 16 – TBC1D24**

**EIEE 17 – GNAO1**

**EIEE18 – SZT2**

**EIEE19 – GABRA1**

**EIEE20 – PIGA**



Fundusze Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita  
Polska



Instytut  
Matki i Dziecka

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



# CLASSIFICATION OF SEIZURE TYPES BASIC VERSION

|                            |               |                            |                                                                                                                                  |                                             |
|----------------------------|---------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| OGNISKOWE                  | MOTORYCZNE    | bez zaburzeń świadomości   | MOTORYCZNE<br>Toniczne                                                                                                           | NIEMOTORYCZNE<br>Sensoryczne                |
|                            | NIEMOTORYCZNE | z zaburzeniami świadomości | Atoniczne<br>Miokloniczne                                                                                                        | Kognitywne<br>Emocjonalne                   |
| UOGÓLNIONE                 | MOTORYCZNE    | nieznany stan świadomości  | Kloniczne<br>Napady zgięciowe                                                                                                    | Autonomiczne                                |
|                            | NIEMOTORYCZNE |                            | Hipermotoryczne                                                                                                                  |                                             |
| O NIEUSTALONYM<br>POCZĄTKU | MOTORYCZNE    |                            | MOTORYCZNE<br>Toniczno-kloniczne                                                                                                 | NIEŚWIADOMOŚCI<br>Typowe                    |
|                            | NIEMOTORYCZNE |                            | Toniczne<br>Atoniczne<br>Miokloniczne<br>Miokloniczno-atoniczne<br>Kloniczne<br>Kloniczno-toniczno-kloniczne<br>Napady zgięciowe | Atypowe<br>Miokloniczne<br>Mioklonie powiek |

MOTORYCZNE  
Toniczno-kloniczne  
Toniczne  
Atoniczne  
Napady zgięciowe  
NIEMOTORYCZNE

ILAE 2016

# OBJAWY KLINICZNE NAPADÓW ELEKTROENCEFALOGRAFICZNYCH U WCZEŚNIAKÓW

NAPADY KLONICZNE

NAPADY MIOKLONICZNE

NAPADY TONICZNE

RUCHY PEDAŁOWANIA

„ZAGAPIENIE”

OCZOPLĄŚ

BEZDECH

CZKAWKA

RUCHY ŻUCIA

RUCHY OCZU

BEZDECH

TACHYPNEA

BRADYKARDIA

TACHYKARDIA