

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”

**Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu**

Zaburzenia metabolizmu energetycznego 05.11.2021

Zaburzenia mitochondrialnego spalania tłuszczów (FAOD) - obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie i monitorowanie

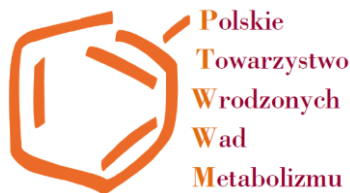
Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Polskie Towarzystwo

Wrodzonych Wad Metabolizmu



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



www.edu-metgen.imid.med.pl

Zaburzenia spalania tłuszczów

Zaburzenia mitochondrialnego utleniania
kwasów tłuszczowych

Mitochondrial
Fatty Acid Oxidation Disorders
FAOD

Zaburzenia spalania tłuszczów (FAOD)

Co lekarz wiedzieć powinien?

1) Kiedy podejrzewać i jak rozpoznać?

2) Jak postępować w stanie nagłym?

3) Jakich powikłań odległych należy się spodziewać?

Dlaczego?

Bo przebieg b. szybki, ryzyko zgonu (SIDS), ALTE

Diagnostyka FAOD w Polsce

Badania przesiewowe noworodków
metodą MS/MS
(wszystkie noworodki od 2014r.)



Skrining selektywny
tj. diagnostyka objawowa

Defekty transportu karnityny:
deficyty: CPT1, CPT2, CACT

Definicja FAO

- ***Fatty acid oxidation (FAO)*** tj. utlenianie kwasów tłuszczowych to złożony, wieloetapowy proces, podczas którego wytwarzana jest energia (ATP)
- Uaktywnienie FAO przy przedłużonym głodzeniu, po wyczerpaniu się zapasów glukozy z pokarmu oraz z glikogenu wątrobowego i mięśniowego, poprzez pobudzenie lipolizy (bodźce hormonalne)

Patomechanizm FAOD

- Upośledzenie ketogenezy - zmniejszenie produkcji energii
- Kumulacja toksycznych acylokarnityn

22 różne enzymy w procesie FAO

16 różnych defektów zidentyfikowanych u ludzi

**Wstępne rozpoznanie nie wymaga
znajomości enzymu, którego deficyt
jest przyczyną choroby**

Dziedziczenie autosomalne recesywne

Kiedy podejrzewać FAOD? (1)

Cechy wspólne FAOD

- Napadowe występowanie objawów **w każdym wieku**
- Nagły początek w okolicznościach związanych ze stanem zwiększonego katabolizmu: przedłużone głodzenie, gorączka, infekcja, szczepienie, operacja, wysiłek, stres, ekspozycja na zimno
- Gwałtowne pogarszanie się stanu ogólnego (do śpiączki i zgonu włącznie)
- SIDS / ALTE w rodzinie

Kiedy podejrzewać FAOD? (2)

Powikłania położnicze

HELLP

Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets

AFLP

Acute Fatty Liver of Pregnancy

Kiedy podejrzewać FAOD? (3)

- Objawy wątrobowe: **zespół Reye'a**
- Objawy mięśniowe: męczliwość, powysiłkowe bóle kończyn dolnych z mioglobinurią, hipotonia
- Kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca
- IUGR (LCHADD)
- Zwrodnienie barwnikowe siatkówki (LCHADD)
- Polineuropatia obwodowa (LCHADD, MCADD)
- Niedoczynność przytarczyc (LCHADD, def. MTP)
- Opóźnienie rozwoju psycho-ruchowego z padaczką (SCADD)
- Napadowe wymioty z odwodnieniem (MADD:M)
- Wrodzone malformacje mózgu i nerek (MADD:S)
- Tubulopatia (def. CPT1)
- Hiperinsulinizm (SCHADD)

Kiedy podejrzewać FAOD? (4)

- **Hipoglikemia hipoketotyczna**
- Niski poziom ketonów (BOB i AA) w surowicy i moczu na czczo
- Wysoki stosunek wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) do beta-hydroksymaślanu (BOB)
- **Podwyższona aktywność CPK,**
hipertransaminazemia, zaburzenia krzepnięcia,
hiperamoniemia, hiperurikemia
- Niski poziom karnityny wolnej w surowicy i moczu

Postępowanie w stanach nagłych w FAOD

- bezzwłoczne rozpoczęcie pojenia roztworami polimerów glukozy
- utrzymanie dotychczasowego leczenia farmakologicznego
- utrzymanie dotychczasowej diety (o ile tolerowana)
- jeśli wymioty, biegunka, gorączka - bezzwłoczne przyjęcie do szpitala (podawanie glukozy *iv*) – **hospitalizacje prewencyjne**

Najczęstsze FAOD

- Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA **średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych** (MCAD)
- Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA **długołańcuchowych kwasów tłuszczowych** (LCHAD)
- Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA **bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych** (VLCAD)

Deficyt MCAD

- Typowy przebieg choroby: osoba dotychczas zdrowa podczas stanu katabolizmu (np. operacja) staje się osłabiona, senna, wymiotuje, pogarsza się klinicznie. W badaniach: hipoglikemia bez ketozy, a po kroplówce z glukozą szybka poprawa kliniczna lub w razie braku podaży kalorycznej pogorszenie neurologiczne i nagły zgon
- Co 2. osoba dorosła z def. MCAD umiera w 1. epizodzie choroby
- Na świecie: najczęstszy defekt FAO
- W Polsce: częstość nosicielstwa mutacji G985 - 1/98
- Oszacowana częstość choroby - 1/27 000

*Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase
(LCHAD) deficiency (LCHADD)*

Deficyt

dehydrogenazy

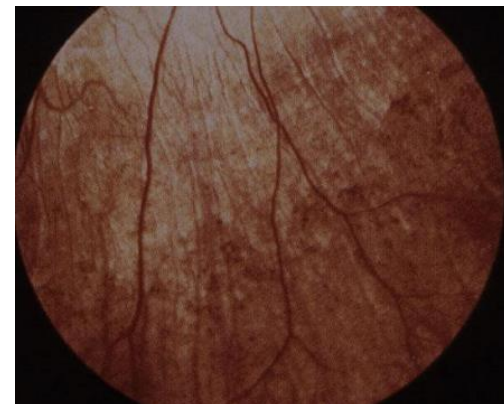
3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów
tłuszczowych (LCHAD)

Wywiad w deficycie LCHAD

- mała masa urodzeniowa śr. 1580g (580-2300g)
- poród przedwczesny (u >40% pacjentów)
- w rodzinie zespół Reye'a, nagłe zgony
- zespół HELLP/AFLP u ciężarnych (w 8% przypadków)

Obraz kliniczny deficytu LCHAD

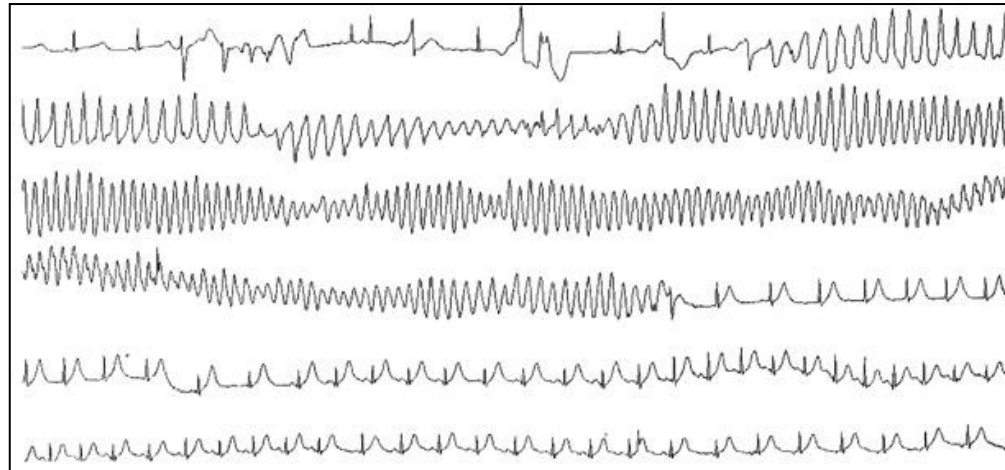
- zespół Reye'a lub Reye'o-podobny
- ALTE
- kardiomiopatia, *pericarditis*, arytmie serca (long QT)
- polineuropatia czuciowo-ruchowa
- mioglobinuria powysiłkowa
- zwyrodnienie barwnikowe siatkówki i naczyńówki
- hipoglikemia hipoketotyczna



Objawy kardiologiczne w deficycie LCHAD

u 75% żyjących pacjentów (analizowano 29 pacjentów)

- tachykardia zatokowa – 100%
- *long QT* – 52%
cardiac arrest – 2 przyp.
- wysięk w osierdziu – 14%
pericardiotomia – 2 przyp.
- zaburzenia repolaryzacji – 100%
- CMP – 27%

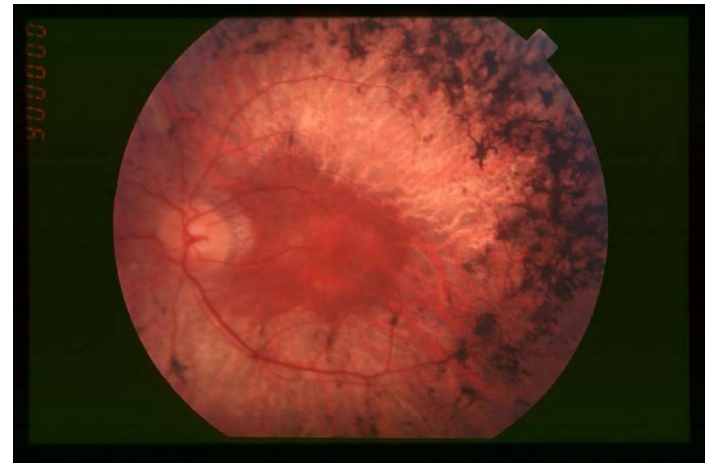


Powikłania deficytu LCHAD

- **Kardiomiopatia przerostowa/rozstrzeniowa**
- **Zaburzenia rytmu serca**
- **Ostra niewydolność nerek**
- **Niedoczynność przytarczyc**

Odległe powikłania deficytu LCHAD

- Niedowidzenie, bo postępujące zwyrodnienie barwnikowe siatkówki i naczyńówki
- Neuropatia obwodowa



Emergency regimens w deficycie LCHAD

- bezzwłoczne rozpoczęcie pojenia roztworami polimerów glukozy
- utrzymanie dotychczasowego leczenia farmakologicznego
- utrzymanie dotychczasowych zaleceń dietetycznych z podażą tłuszczu MCT, jeśli tolerowane
- jeśli wymioty, biegunka, gorączka- bezzwłoczne przyjęcie do szpitala i bezzwłoczne rozpoczęcie podawania glukozy iv

Monitorowanie przebiegu choroby

- hospitalizacje prewencyjne w stanach wzmożonego katabolizmu
- leczenie farmakologiczne i regularne monitorowanie zaburzeń kardiologicznych (min 1 x w roku echo i holter ekg)
- regularna ocena dietetyczna
- okresowa ocena biochemiczna (witaminy A, D, E, PUFA)
- suplementacja L-karnityny (ostrożnie)
- ocena antropometryczna

Deficyt VLCAD

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA bardzo
długołańcuchowych FA

- wiek rozp. pacjentów: prenatalnie - dorośli
- 3 fenotypy:
 - wczesna CMP
 - hipoglikemia hipoketotyczna
 - męczliwość mięśni, rabdomioliza
- postacie ciężkie do łagodnych
- brak *prevalent mutation*, >100 różnych mutacji w 140 rodzinach
- w NBS wiele przypadków bezobjawowych w obserwacji

Postępowanie w zagrożeniu dekompensacją w LC-FAOD

- Natychmiastowy wlew **iv glukozy** >8 mg/kg/min, aby podać wystarczająco dużo glukozy dla stymulacji sekrecji insuliny do poziomów hamujących lipolizę
- **Lipidy iv zabronione**
- **Regularne posiłki**, też poprzez sondę dożołądkową **z suplementacją MCT**
- Ostrożne stosowanie L-karnityny w b. małych dawkach wyłącznie doustnie i tylko gdy stężenie karnityny wolnej jest obniżone
- **Prewencyjne hospitalizacje**
- **Monitorowanie: funkcji m. sercowego, CK, NT-proBNP**

Pierwotny deficyt karnityny (CUD)

- Upośledzenie komórkowego wychwytu karnityny i utrata karnityny z moczem, mutacje w genie *OTCN2*
- Klinicznie: < 2 r.ż. – zespół Reye'a
starsze – postępująca kardiomiopatia
- Biochemicznie: bardzo niskie stężenie karnityny we krwi, sercu, mięśniach, upośledzona oksydacja palmitynianu, prawidłowy profil GC-MS (ew. DCA)
- Wtórny niedobór karnityny w:
niedoborach pokarmowych, TPN, tubulopatiach, acydemiach organicznych, po niektórych antybiotykach i kw. walproinowym

Defekty cyklu karnitynowego

Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu I (CPT 1)

Typ wątrobowy z hipoglikemią hipoketotyczną, z. Reye'a, wczesnym ujawnieniem klinicznym

Profil GC/MS i poziom karnityny w normie

Nieprawidłowy profil acylokarnityn

Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT 2)

Typ wątrobowo-sercowo-mięśniowy z męczliwością i mioglobinurią po wysiłku, wzrostem CPK

Opisano ponad 100 przypadków defektu u starszych dzieci i u dorosłych mężczyzn (postać mięśniowa)

Niski poziom karnityny i nieprawidłowy profil acylokarnityn

Deficyt translokazy karnitynowej (CACT)

ALTE, letalna CMP, też postacie łagodne

Nieprawidłowy profil acylokarnityn zbliżony do CPT 2

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”

**Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu**

Zaburzenia metabolizmu energetycznego 05.11.2021



Dziękuję za uwagę!

www.edu-metgen.imid.med.pl



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny

