

ZABURZENIA ROZWOJU
ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH
ZABURZENIA ROZWOJU SPOŁECZNEGO I MOWY
OPÓŹNIENIE ROZWOJU PSYCHORUCHOWEGO/REGRES

KRYSTYNA SZYMAŃSKA

**INSTYTUT MATKI I DZIECKA
DSK PRACOWNIA NEURODIAGNOSTYKI
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

ROZWÓJ
I DOJRZEWANIE
UKŁADU
NERWOWEGO

DOJRZEWANIE I ROZWÓJ FUNKCJI

ROZWÓJ ODRUCHOWY !!!

PŁÓD

NOWORODEK

NIEMOWLĘ

2-3 rok życia

4-6 rok życia

MOTORYKA
DUŻA

MOTORYKA
MAŁA

MOWA

KONTAKTY
SPOŁECZNE

FUNKCJE
POZNAWCZE

- SPOSTRZEGANIE
- UWAGA
- PAMIĘĆ
- MYŚLENIE

OPÓŹNIENIE / ZESPÓŁ NEUROLOGICZNY

NIEPRAWIDŁOWY ROZWÓJ SPOŁECZNY
i/lub POZNAWCZY

NIEPRAWIDŁOWY ROZWÓJ PSYCHO - RUCHOWY



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



PRAWIDŁOWA FUNKCJA LIZOSOMÓW

PH – 4,5 – 5 (POMPA PROTONOWA ZALEŻNA OD ATP)

PRAWIDŁOWA AKTYWNOŚĆ ENZYMÓW (>10%) –
STRUKTURA BIAŁKA

PRAWIDŁOWE ZNAKOWANIE MANNOZO - 6 – FOSFORANEM –
(APARAT GOLGIEGO – GLIKOZYLACJA)
(BRAK ENZYMU POTRZEBNEGO DO FOSFORYLACJI RESZT MANNOZY –
MUKOLIPIDOZA II [I-cell disease])

PRAWIDŁOWA AKTYWNOŚĆ SAPOZYN
(UDOSTĘPNIAJĄ SUBSTRAT ENZYMOWI, AKTYWUJĄ ENZYMY)

PRAWIDŁOWY TRANSPORT PRZEZ BŁONĘ LIZOSOMU
GROMADZENIE PRODUKTÓW DEGRADACJI HYDROLITYCZNEJ
(DEFICYT SYSTEMÓW TRANSPORTUJĄCYCH SUBSTANCJI
ROZPUSZCZALNYCH PRZEZ BŁONY LIZOSOMU – CYSTYNOZA, KUMULACJA
KW. SJALOWEGO)

LIZOSOMY- CHOROBA LIZOSOMALNA

CHOROBA LIZOSOMALNA MOŻE BYĆ RÓWNIEŻ WYNIKIEM:

- ZABURZONEJ FUNKCJI KOFAKTORÓW,
- BIAŁEK AKTYWATOROWYCH,
- TRANSPORTERÓW,
- BIAŁEK BUDUJĄCYCH KANAŁY JONOWE I BŁONĘ LIZOSOMALNĄ
- BIAŁEK ZAANGAŻOWANYCH W POSTTRANSLACYJNĄ MODYFIKACJĘ BIAŁEK I KOMUNIKACJĘ ENZYMÓW LIZOSOMALNYCH.

LIZOSOMY



SPICHRZANIE

MUKOPOLISACHARYDOZY

CEROIDOLIPOFUSCYNOZA

GENETYCZNIE UWARUNKOWANA – PRZED E WSZYSTKIM AR, NIEKTÓRE AD

UTRATA NEURONÓW – MÓZG, MÓŻDŻEK, SIATKÓWKA

KLASYFIKACJA – PRZEBIEG I WIEK WYSTĄPIENIA PIERWSZYCH OBJAWÓW

- POSTAĆ WRODZONA,
- NIEMOWLĘCA,
- PÓŻNA NIEMOWLĘCA,
- MŁODZIEŃCZA,
- DOROSŁYCH,
- PÓŻNA DOROSŁYCH

CEROIDOLIPOFUSCYNOZA – CHOROBA UWAŻANA ZA LIZOSOMALNĄ O HETEROGENNYM POCHODZENIU SPICHRZANEGO MATERIAŁU

- **CEROID LIPOPIGMENT,**
- **PODJEDNOSTKA C ATP SYNTAZY,**
- **SAPOZYNY A i D W LIZOSOMACH**

LOKALIZACJA W KOMÓRCE SPICHRZANEGO MATERIAŁU

GŁÓWNI W LIZOSOMACH CLN1, CLN2, CLN3, CLN5, CLN7, CLN10, CLN12, CLN13

LIZOSOMALNE BIAŁKA PRZEBŁONOWE CLN3, CLN7, and CLN12,

RETIKULUM ENDOPLAZMATYCZNE CLN6 i CLN8

CYTOZOL W OTOCZENIU BŁON PĘCHERZYKÓW CLN4, CLN14

KLASYFIKACJA CHORÓB Z REGRESEM

ZAJĘCIE ISTOTY SZAREJ I BIAŁEJ

ZAJĘCIE ISTOTY SZAREJ

- Z POWIĘKSZENIEM NARZĄDÓW WEWNETRZNYCH
- GM1 gangliozydoza
- choroba Sandhoffa (GM2)
- Niemann Pick C i zespoły pokrewne
- sialidoza
- mukopolisacharydozy (MPS)
- choroba Gauchera typ III
-
- BEZ POWIĘKSZENIA NARZĄDÓW WEWNETRZNYCH
- choroby mitochondrialne
- choroba Tay Sachsa (GM2)
- choroba Menkesa
- cereidolipofuscynoza (NCL)
- neuroaksonalna dystrofia

O B J A W Y !!

KLASYFIKACJA CHORÓB Z REGRESEM

ZAJĘCIE ISTOTY SZAREJ I BIAŁEJ

ZAJĘCIE ISTOTY BIAŁEJ

- leukodystrofia metachromatyczna
- choroba Krabbego
- adrenoleukodystrofia
- choroba Alexandra
- VWM
- leukodystrofia z torbielami
- choroba Canavan
- choroby mitochondrialne

O B J A W Y !!

TERMIN „LEUKODYSTROFIE”
NIE ODDAJE DOKŁADNIE ZŁOŻONOŚCI ZACHODZĄCYCH PROCESÓW

ZASTĄPIONO OKREŚLENIEM SZERSZYM

„LEUKOENCEFALOPATIE”

WYRÓŻNIAJĄC LEUKOENCEFALOPATIE O WRODZONYM CHARAKTERZE
(MIĘDZY INNYMI W PRZEBIEGU CHORÓB METABOLICZNYCH)
I NABYTE

(ang. „leukoencephalopathies” i zamiennie „white matter disorders”)

PODZIAŁ W ZALEŻNOŚCI OD SZLAKÓW I BIAŁEK

METABOLIC DISEASES OF BRAIN (NON-ORGANELLE BASED)

Aminoaciduria

Phenylketonuria
Urea cycle defects
Nonketotic hyperglycinemia
Hyperhomocysteinemias
Serine synthesis defects

Organic acidemias

Maple syrup urine disease
Propionic academia
Methylmalonic acidemia
Isovaleric acidemia,
Biotin-unresponsive 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency,
3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) lyase deficiency,
Ketothiolase deficiency,
Glutaricacidemia type I (GA I).

Nuclear DNA repair defects

PelizaenusMerzbacher disease
18q- syndrome

Defects in genes encoding myelin proteins

Cockayne syndrome
Trichothiodystrophy with photosensitivity

Miscellaneous

Alexander disease
Vacuolating leukoencephalopathy
Canavan disease
van der Knaap disease
Vanishing white matter disease
Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum.
Leukoencephalopathy with calcifications and cysts.
Merosin deficient CMD

TRANSPORTERY

DEFICYT TRANSPORTERA KREATYNY

(CRTR - Xq28 gen *SLC6A8*)

(DZIEDZICZENIE SPRZĘŻONE Z CHROMOSOMEM X; MRS mózgu)

RÓŻNE PREZENTACJE KLINICZNE NAWET W TEJ SAMEJ RODZINIE

UPOŚLEDZENIE UMYSŁOWE,

OPÓŹNIENIA ROZWOJU MOWY I JĘZYKA

ZACHOWANIE PRZYPOMINAJĄCE AUTYZM,

PADACZKA W OKOŁO 50% PRZYPADKÓW

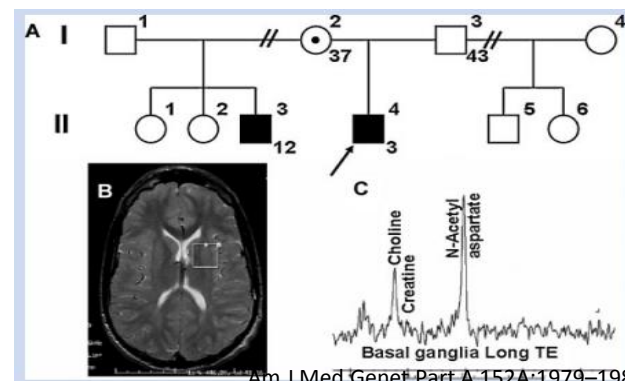
W NIEKTÓRYCH PRZYPADKACH HIPOPLAZJA ŚRODKOWEJ CZĘŚCI TWARZY I NISKI WZROST

[Salomons i wsp., 2001; Clark i in., 2006].

DOTKNIĘTE KOBIETY ŁAGODNE UPOŚLEDZENIE FUNKCJI POZNAWCZYCH

Z PROBLEMAMI Z ZACHOWANIEM I UCZENIEM SIĘ

[Stockler i in., 2007].



Am J Med Genet Part A 152A:1979–1983

ZESPÓŁ DEFICYTU TRANSPORTERA GLUKOZY TYPU 1

GLUCOSE TRANSPORTER TYPE 1 DEFICIENCY SYNDROME

GLUT1 DS

Transporter **GLUT1** kodowany jest przez gen **SLC2A1**

GLUT1 + GLUT3 są głównymi transporterami glukozy w mózgu

MUTACJE W GENIE *SLC2A1* MAJĄ CHARAKTER DOMINUJĄCY
w 90% mutacje *de novo*



BADANIE PŁYNU MÓZGOWO - RDZENIOWEGO

STĘŻENIE GLUKOZY NAJCZĘŚCIEJ 30-40 mg/ml - (do ew. 60mg/dl)

PRAWIDŁOWE STĘŻENIE GLUKOZY W SUROWICY KRWI

KWAS MLEKOWY W PMR –PRAWIDŁOWY LUB OBNIŻONY

STOSUNEK STĘŻENIA GLUKOZY W PŁYNIE DO GLUKOZY W SUROWICY

Początkowo 0,33-0,37; następnie <0,45; aktualnie nawet do 0,59

NISKIE STĘŻENIE GLUKOZY W PMR:

PO STANIE PADACZKOWYM, DŁUGICH NAPADACH

CHOROBACH MITOCHONDRIALNYCH

ZAPALENIU OPON M-R

KRWAWIENIU PODPAJĘCZYM

**WSZYSTKIE RODZAJE NAPADÓW: U WIĘKSZOŚCI NAPADY
POLIMORFICZNE**

ZESPOŁY PADACZKOWE – NIE MA SPECYFICZNEGO

ZAPIS EEG – NIE MA SPECYFICZNEGO

REAKCJA NA LEKI P/PADACZKOWE : BRAK/ PRZEJŚCIOWA

**PADACZKA Z NAPADAMI NIEŚWIADOMOŚCI O WCZESNYM POCZĄTKU < 4 r.ż.
GLUT1 DS 12%**

OBJAWY KLINICZNE ZALEŻNE OD POSIŁKÓW, ZMIENNOŚĆ W CIĄGU DNIA

POGORSZENIE :

PRZED ŚNIADANIEM,

W CZASIE GŁODZENIA,

WYSIŁKU FIZYCZNEGO,

GORĄCZKI,

INFEKCJI,

ZMĘCZENIA

GLUT1 DS

WITAMINY

AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA
KWASU FOLIOWEGO I JEGO POCHODNYCH
W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA
WIĄŻE SIĘ Z ICH WPŁYWEM NA METABOLIZM
AMINOKWASÓW I KWASÓW NUKLEINOWYCH

W PRZEMIANACH FOLINÓW NIEZBĘDNE SĄ:

RYBOFLAWINA (B2),

NIACYNA (B3),

PIRYDOKSYNA (B6),

CYNK,

WITAMINA C

SERYNA

Lorenc A. 2013

WRODZONE ZABURZENIA WCHŁANIANIA FOLIANÓW

GEN *SLC46A1*

SPECYFICZNY PROTONOWY NOŚNIK FOLIANÓW
ang. proton-coupled folate transporter (PCFT)

CHROMOSOM **17q11.2**

NIEPRAWIDŁOWE WCHŁANIANIE FOLIANÓW W JELICIE

NIEPRAWIDŁOWY TRANSPORT FOLIANÓW DO OUN

DZIEDZICZENIE AR

HETROZYGOTY BEZOBJAWOWE – NIE OBSERWUJE SIĘ OBJAWÓW NIEDOBORU FOLIANÓW

WRODZONE ZABURZENIA WCHŁANIANIA FOLIANÓW

OBRAZ KLINICZNY:

- HIPOTROFIA / ANOREKSJA ZE SŁABYM PRZYBIERANIEM NA WADZE I

SŁABYM ROZWOJEM

- BIEGUNKI I / LUB ZAPALENIE BŁONY ŚLUZOWEJ JAMY USTNEJ

- ZAKAŻENIA DROBNOUSTROJAMI ATYPOWYMI ZWIĄZANE Z

HIPOIMMUNOGLOBULINEMIA

- OBJAWY NEUROLOGICZNE, W TYM **OPÓŹNIENIE ROZWOJU, ZABURZENIA POZNAWCZE I BEHAWIORALNE, ZABURZENIA RUCHOWE, ATAKSJA I CZĘSTO DRGAWKI**

WRODZONE ZABURZENIA WCHŁANIANIA FOLIANÓW

WYWIAD RODZINNY:

- HISTORIA ZGONÓW RODZEŃSTWA WE WCZESNYM OKRESIE NIEMOWLĘCYM W WYNIKU INFЕКCJI, NIEDOKRWISTOŚCI I / LUB ZABURZEŃ NAPADOWYCH
- ANALIZA RODOWODU ZGODNA Z AUTOSOMALNYM DZIEDZICZENIEM RECESYWNYM

Uwaga: Brak historii rodzinnej innych osób z klinicznymi cechami nie wyklucza rozpoznania

ZESPÓŁ MÓZGOWEGO NIEDOBORU FOLIANÓW

(ang. cerebral folate deficiency syndromes - CFD)

KAŻDY STAN NEUROSYCHIATRYCZNY

ZWIĄZANY Z NISKIM POZIOMEM

N⁵-METYLOTETRAHYDROFOLIANU (5-MTHF)

W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM,

PRZY ZACHOWANYM PRAWIDŁOWYM POZIOME FOLIANÓW

POZA OŚRODKOWYM UKŁADEM NERWOWYM

Ramaekers V al. 2012

NAJCZĘSTSZA PRZYCZYNA ZESPOŁÓW CFD

OBECNOŚĆ AUTOPRZECIWCIAŁ W SUROWICY

TYPU BLOKUJĄCEGO

SKIEROWANYCH PRZECIWKO RECEPTOROWI FOLIANU α ($FR\alpha$)

PRZYŁĄCZONEMU DO

KOMÓREK NABŁONKOWYCH SPLOTU NACZYNIÓWKOWEGO

BLOKUJĄCE PRZECIWCIAŁA PRZECIWKO FR HAMUJĄ TRANSPORT 5-MTHF
PRZESZ SPLOT NACZYNIÓWKOWY DO PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO

MIANA PRZECIWCIAŁ $FR\alpha$ W SUROWICY MOGĄ W CZASIE
ULEGAĆ ZNACZNYM WAHANIOM

Ramaekers V al. 2012

PRZECIWCIAŁA MATCZYNE PRZECIWKO FR
POWIĄZANO Z DEFECTAMI CEWY NERWOWEJ

OBECNOŚĆ PRZECIWCIAŁ FR
U JEDNEGO LUB OBOJGA RODZICÓW
ZWIĘKSZA RYZYKO POTOMSTWA Z AUTYZMEM

Ramaekers V al. 2012