

ZNACZENIE WYNIKÓW BIOCHEMICZNYCH W ZABURZENIACH NEUROMETABOLICZNYCH

KRYSTYNA SZYMAŃSKA



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



NEUROMETABOLIZM – ZMIANA PODEJŚCIA

„.... METABOLITY ZAANGAŻOWANE WE WRODZONE BŁĘDY METABOLIZMU (IEM) MOGĄ ZACHOWYWAĆ SIĘ W MÓZGU JAKO CZĄSTECZKI SYGNAŁOWE, SKŁADNIKI STRUKTURALNE I PALIWA, A WIELE METABOLITÓW PEŁNI WIĘCEJ NIŻ JEDNĄ ROLĘ.

NEUROMETABOLIZM STAJE SIĘ CORAZ BARDZIEJ ISTOTNY, NIE TYLKO W ODNIESIENIU DO TYCH NOWYCH KATEGORII CHORÓB, ALE TAKŻE JAKO NIEZBĘDNY SPOSÓB WYJAŚNIENIA MECHANIZMÓW USZKODZENIA MÓZGU W KLASYCZNIE ZDEFINIOWANYCH KATEGORIACH IEM”

Àngels García-Cazorla 2018

MUTACJE MONOGENOWE PROWADZĄCE DO ZABURZEŃ BIOCHEMICZNYCH / METABOLICZNYCH - WRODZONA CHOROBA METABOLICZNA

„BIOCHEMISTRY (METABOLISM) AND **CELL NEUROBIOLOGY** NEED TO MEET.
ADDITIONALLY, THE BRAIN SHOULD BE STUDIED AS A SYSTEM
(CONNECTING DIFFERENT LEVELS OF COMPLEXITY).”

Àngels García-Cazorla 2018

**CZĄSTECZKI SYGNAŁOWE,
KOMPONENTY STRUKTURALNE,
CZĄSTECZKI SŁUŻĄCE ZAPEWNIENIU POTRZEB ENERGETYCZNYCH**

RODZINNY

PŁODOWO-OKOŁOPORODOWY

ROZWOJOWY

CHOROBY

DOTYCHCZASOWE BAD.DOD.

WYWIAD

KLINIKA

ZESPÓŁ
NEUROLOGICZNY

DYSMORFIE/WADY

POZNAWSZE/
SPOŁECZNE

NEURO-
OBRAZOWANIE

EEG
EMG
POT.WYW.

NEUROGENETYKA
+ "OMIKI"

NEUROMETABOLIZM
+ "OMIKI"

NEUROPATHOLOGIA



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



DEFICYT BIAŁKA TRANSPORTUJĄCEGO GLUKOZĘ (GLUT1)
GLUKOZA W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM

HYPERAMONEMIE
BADANIE STĘŻENIA AMONIAKU

DEFICYT DEHYDROGENAZY PIROGRONIANU
PODWYŻSZONE STĘŻENIE KWASU MLEKOWEGO (I PIROGRONOWEGO)

NIEDOBÓR DEHYDROGENAZY PIROGRONIANOWEJ

PDHD jest spowodowane niedoborem jednego ze składników kompleksu PDH.

Najczęstszą przyczyną są mutacje w genie *PDHA1* (Xp22.1), który koduje podjednostkę E1-alfa.

Opisano mutacje w genach pozostałych podjednostek, ale są one znacznie rzadsze: podjednostki E1-beta i E2 (*PDHB*, *DLAT*); białko wiążące E3 (gen *PDHX*); oraz fosfatazy E3 i PDH (*DLD* i *PDP1*).

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA OBEJMUJE INNE PRZYCZYNY

PIERWOTNEJ KWASICY MLECZANOWEJ : NIEDOBÓR KARBOKSYLAZY

PIROGRONIANOWEJ, DEFEKTY GLUKONEOGENEZY ORAZ SZEREG CHORÓB

MITOCHONDRIALNYCH

NIEDOBÓR DEHYDROGENAZY PIROGRONIANOWEJ

Obraz kliniczny jest bardzo niejednorodny,
od śmiertelnej kwasicy mleczanowej
i postępującej degradacji neurologicznej i nerwowo-mięśniowej w okresie noworodkowym
do przewlekłej dysfunkcji neurologicznej i stanu neurodegeneracyjnego.

KWASICA MLECZANOWA,
KTÓRA WRAZ ZE STOSUNKIEM MLECZAN/PIROGRONIAN ≤ 20
JEST UZNAWANA ZA WAŻNY BIOMARKER

UDAR MÓZGU JEST TO
NAGŁE WYSTĄPIENIE OGNISKOWYCH LUB UOGÓLNIANYCH
ZABURZEŃ CZYNNOŚCI MÓZGU,
SPOWODOWANYCH WYŁĄCZNIE
PRZYCZYNAMI NACZYNIOWYMI,
ZWIĄZANYMI Z MÓZGOWYM PRZEPŁYWEM KRWI,
TRWAJĄCYCH DŁUŻEJ NIŻ 24 GODZINY

(według AHA/ASA – American Heart Association i American
Stroke Association AHA/ASA 2013, aktualizacja 2015)

CHOROBY METABOLICZNE Z TOWARZYSZĄCYMI UDARAMI

SFINGOLIPIDOZY

CHOROBA FABRY'EGO

CHOROBY MITOCHONDRIALNE

MELAS

DZIEDZICZNE ZABURZENIA TKANKI ŁĄCZNEJ

HOMOCYSTYNURIA

KWASICE ORGANICZNE

KWASY ORGANICZNE O ROZGAŁĘZIONYM ŁAŃCUCHU

KWASICA IZOWALERIANOWA

KWAS METYLOMALONOWA

KWASICA PROPIONOWA

KWASICA GLUTAROWA

TYP I.

TYP II

MOCZ – KWASICE ORGANICZNE
METODA GCMS

CYKL MOCZNIKOWY

NIEDOBÓR SYNTETAZY KARBAMOILOFOSFORANOWEJ I

NIEDOBÓR TRANSKARBAMYLAZY ORNITYNY

CYTRULLINEMIA

DEFICYT BIAŁKA TRANSPORTUJĄCEGO GLUKOZĘ

(GLUT1)

(GLUKOZA CSF/SUROWICY [N-0,65]. **0,33-0,37; <0,45; aktualnie nawet do 0,59**)

GLUT1DS diagnostic flow chart

ZABURZENIA ROZWOJU
PSYCHORUCHOWEGO

NAPADY PADACZKOWE

NAPADOWE ZABURZENIA
RUCHOWE
POZAPIRAMIDOWE
ATAKSJA

Suspicion:

- Seizures
- Developmental delay
- Complex movement disorder
- Fasting EEG – changes improve postprandially

Lumbar puncture:

- 4–6h fast
(for glucose steady-state)
- Determine blood glucose first
(to avoid stress-related hyperglycemia)

Hypoglycorrhachia:

- CSF glucose ≤ 2.2 mmol/L
- Glucose ratio CSF/blood ≤ 0.45
- CSF lactate low to normal
- CSF cells and protein normal

- Initiate a 3:1/4:1 ketogenic diet

Confirm diagnosis:

1. Molecular analysis of the GLUT1 gene
2. If negative, obtain patient's erythrocytes for:
 - glucose uptake studies (functional)
 - GLUT1-specific immunoblot (quantitative)

Klepper J, Voit T. (2002) Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain—a review. *Eur J Pediatr* 161: 295–304.

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

„SYNAPTOPATIE”

ZABURZENIA PRESYNAPTYCZNE: PODEJŚCIE KLINICZNE I PATOFIZJOLOGICZNE KONCENTRUJĄCE SIĘ NA PĘCHERZYKU SYNAPTYCZNYM

BIOGENEZA PREKURSORÓW PĘCHERZYKÓW SYNAPTYCZNYCH W CIELE KOMÓRKI

TRANSPORT PREKURSORÓW PĘCHERZYKÓW SYNAPTYCZNYCH WZDŁUŻ AKSONU

CYKL PĘCHERZYKOWY W ZAKOŃCZENIU PRESYNAPTYCZNYM

(EGZOCYTOZA – ENDOCYTOZA, UWALNIANIE NEUROPRZEKAŹNIKA)

Cortès-Saladelafont E. et al. 2018

WRODZONE ZABURZENIA NEUROTRANSMISJI STANOWIĄ GRUPĘ RZADKICH CHORÓB NEUROMETABOLICZNYCH

PODŁOŻE MOŻE STANOWIĆ:

- 1. ZABURZENIE SYNTEZY NEUROPRZEKAŹNIKÓW**
- 2. ZABURZENIE ROZKŁADU NEUROPRZEKAŹNIKÓW**
- 3. ZABURZENIE TRANSPORTU NEUROPRZEKAŹNIKÓW**

ENZYM

KOFAKTOR

NEUROPRZEKAŹNIKI MAŁE CZĄSTECZKI

ZAMIANA SYGNAŁU ELEKTRYCZNEGO NA CHEMICZNY
I PRZEKAZANIE GO DO KOMÓRKI POSTSYNAPTYCZNEJ

POCHODNE AMINOKWASÓW

ASPARAGINIAN

KWAS GLUTAMINOWY

GABA (kwas γ -aminomasłowy)

GLICYNA

TAURYNA

POCHODNE NUKLEOZYDÓW

ADENOZYNA

ADENOZYNOTRÓJFOSFORAN

INNE

TLENEK AZOTU

MONOAMINY

POCHODNE TYROZYNY

DOPAMINA

NOREPINEFRYNA

EPINEFRYNA

POCHODNE TRYPTOFANU

SEROTONINA (5HT)

MELATONINA (jako pochodna 5HT)

POCHODNE HISTYDYNY

HISTAMINA

POCHODNE ARGININY

AGMATYNA

ESTRY

ACETYLOCHOLINA

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)

HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

PŁYN MÓZGOWO – RDZENIOWY
OSOCZE

$> 0,08$ NKH

$< 0,05$ NORMA

HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

CIAŻA - POCZĄTEK NAPADÓW MOŻE BYĆ WEWNĄTRZMACICZNY

NOWORODKI - HIPOTONIA, BRAK REAKTYWNOŚCI NA BODŹCE, ŚPIĄCZKA, BEZDECHY,
NAPADY DRGAWEK Z LUB BEZ ZAPISU WYŁADOWANIE – CISZA W EEG

NIEMOWLĘTA - SŁABA LUB BRAK REAKTYWNOŚCI NA BODŹCE, ŚPIĄCZKA, HIPOTONIA,
NAPADY PADACZKOWE OPORNE NA LECZENIE,
TRUDNOŚCI W KARMIENIU,
OPÓŹNIENIE ROZWOJU WE WSZYSTKICH SFERACH

HIPERGLICYNEMIA NIEKETOTYCZNA

DZIECI - OPÓŹNIENIE ROZWOJU (Z MOWĄ CZYNNĄ BARDZIEJ UPOŚLEDZONĄ NIŻ BIERNĄ),
NADPOBUDLIWOŚĆ Z LUB BEZ PLĄSAWICY,
EPIZODY POGORSZEŃ STANU KLINICZNEGO

OSOBY Z IZOLOWANYM PODWYŻSZONYM STĘŻENIEM GLICYNY W OSOCZU,
SZCZEGÓLNIIE GDY WIAŻE SIĘ TO Z NADAKTYWNOŚCIĄ,
OPÓŹNIENIEM ROZWOJU I / LUB **NAPADAMI PADACZKOWYMI**
LUB DOWOLNE Z POWYŻSZYCH OBJAWÓW

PATOGENEZA CHOROBY KRABBEGO:

1. MIELINIZACJA ZACHODZI PRAWIDŁOWO DO PEWNEGO MOMENTU
2. USZKODZENIE PRAWIDŁOWEJ MIELINY ZALEŻNE JEST OD DEFICYTU AKTYWNOŚCI HYDROLAZY LIZOSOMALNEJ GALAKTOCEREBROZYDAZY
3. ZWYRODNIENIE KOMÓREK PRODUKUJĄCYCH MIELINĘ:
OLIGODENDROCYTÓW I KOMÓREK SCHWANNA - ZALEŻY OD AKUMULACJI
TOKSYCZNEJ GALAKTOZYLOSFINGOZYNY (PSYCHOZYNY);

OBECNOŚĆ KOMÓREK GLOBOIDALNYCH (MAKROFAGI) W MIEJSCACH
ROZPADU MIELINY

POCZĄTEK CHOROBY OD OKRESU PŁODOWEGO DO WIEKU DOROSŁEGO