

Kurs POWER

„Diagnostyka i opieka medyczna nad
pacjentem z wrodzoną wadą metabolizmu
– rola lekarza POZ/pediatry”

Kiedy hipoglikemia jest objawem wrodzonej wady metabolizmu?

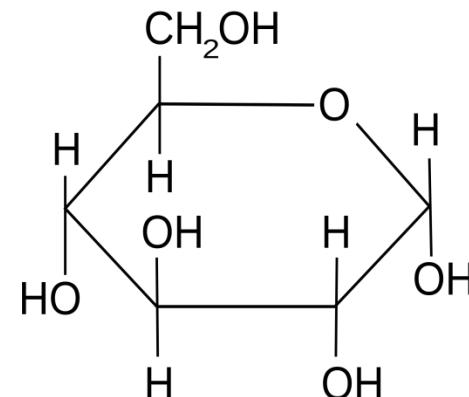
Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 1-2 października 2020 roku.

Glukoza



franc. *glucose* – glukoza

gr. *to gleukos* – niesfermentowane, słodkie wino, moszcz winny

- cukier prosty rozpowszechniony w organizmach roślinnych i zwierzęcych,
- w 1815r wykryty w moczu chorych na cukrzycę przez franc. chemika Michaela Eugene Chevrola (1786-1889).
- nazwa odnosi się do słodkiego smaku i została wprowadzona w 1883r przez franc. chemika Jeana-Baptiste Dumasa (1800-1884).

Glukoza we krwi

**Glukoza
we krwi**



Komórki/narządy

- procesy energetyczne
(mózg, mięśnie, inne tkanki)
- magazynowanie
- wytwarzanie innych cukrów
i substancji

**Głukoza
we krwi**



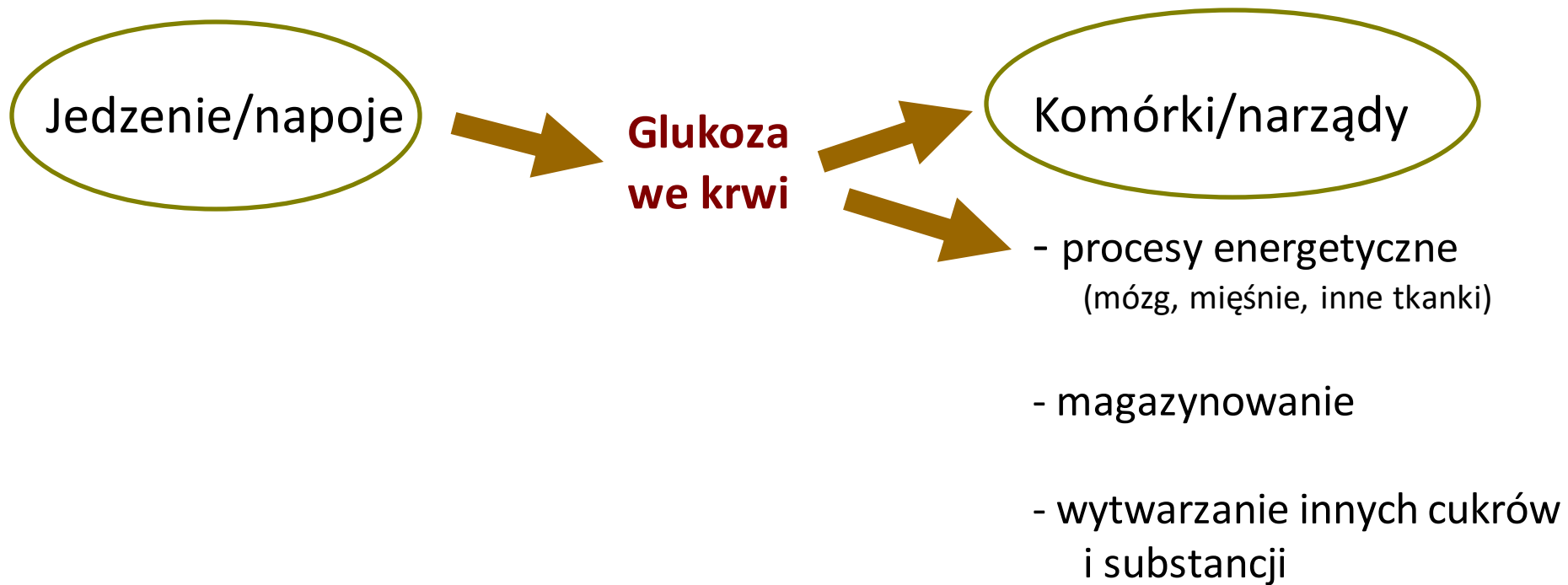
Komórki/narządy



- procesy energetyczne
(mózg, mięśnie, inne tkanki)

- magazynowanie

- wytwarzanie innych cukrów
i substancji



Jedzenie/napoje

Glukoza

Cukier

Węglowodany
złożone

Owoce



**Glukoza
we krwi**

Komórki/narządy

- procesy energetyczne
(mózg, mięśnie, inne tkanki)
- magazynowanie
- wytwarzanie innych cukrów
i substancji

Jedzenie/napoje

Glukoza

Cukier

Węglowodany
rozłożone

Owoce

**Glukoza
we krwi**

Komórki/narządy

- procesy energetyczne
(mózg, mięśnie, inne tkanki)
- magazynowanie
- wytwarzanie innych cukrów
i substancji



Jedzenie/napoje

Glukoza

Cukier

Węglowodany
rozłożone

Owoce

**Glukoza
we krwi**

Komórki/narządy

- procesy energetyczne
(mózg, mięśnie, inne tkanki)

- magazynowanie

- wytwarzanie innych cukrów
i substancji



Jedzenie/napoje

Glukoza

Cukier

Węglowodany
proste

Owoce

**Glukoza
we krwi**

Komórki/narządy

- procesy energetyczne
(mózg, mięśnie, inne tkanki)
- magazynowanie
- wytwarzanie innych cukrów
i substancji



Jedzenie/napoje

Glukoza

Cukier

Węglowodany
rozłożone

Owoce

**Glukoza
we krwi**

Komórki/narządy

- procesy energetyczne
(mózg, mięśnie, inne tkanki)

- magazynowanie

- wytwarzanie innych cukrów
substancji



Hipoglikemia

Stężenie glukozy < 45mg/dl (2,6mmol/l)

Glukoza - 1mmol/l = 18mg/dl

Hipoglikemia

Stężenie glukozy $< 45\text{mg/dl}$ ($2,6\text{mmol/l}$)

„Hipoglikemia”

- jest objawem
- nie jest rozpoznaniem
- wymaga diagnostyki szczegółowej.

Glukoza - $1\text{mmol/l} = 18\text{mg/dl}$

Obniżanie się glikemii....

--> Zahamowanie wydzielania insuliny

--> Glikogenoliza

- udział glukagonu, hormonów rdzenia nadnerczy
- zapas glikogenu w wątrobie na ok. 24-48h dorośli

--> Glukoneogeneza

Hipoglikemia - objawy

- ze strony układu przywspółczulnego:
 - uczucie głodu /nadmierny apetyt
 - osłabienie
 - nudności i wymioty
- ze strony układu współczulnego:
 - niepokój
 - nasilone pocenie się
 - tachykardia
 - drżenia mięśniowe
 - rozszerzenie źrenic
- ze strony ośrodkowego układu nerwowego:
 - zaburzenia zachowania (zaburzenia koncentracji, depresja, dysforia, splątanie)
 - zaburzenia koordynacji ruchowej
 - drgawki
 - objawy ogniskowe
 - senność-> śpiączka
 - podwójne widzenie
 - zaburzenia oddychania
 - zaburzenia krążenia

Hipoglikemia - objawy

- ze strony układu przywspółczulnego:
 - **uczucie głodu /nadmierny apetyt**
 - osłabienie
 - nudności i wymioty
- ze strony układu współczulnego:
 - **niepokój**
 - **nasilone pocenie się**
 - tachykardia
 - drżenia mięśniowe
 - rozszerzenie źrenic
- ze strony ośrodkowego układu nerwowego:
 - **zaburzenia zachowania** (zaburzenia koncentracji, depresja, dysforia, splątanie)
 - zaburzenia koordynacji ruchowej
 - **drgawki**
 - objawy ogniskowe
 - **senność -> śpiączka**
 - podwójne widzenie
 - zaburzenia oddychania
 - zaburzenia krążenia

Hipoglikemia - objawy

Noworodki i niemowlęta:

- niechęć do ssania,
- zblednięcie, zsinienie
- drgawki, śpiączka
- bezdech, tachypnoe
- hipotermia

Jedzenie/napoje

Glukoza

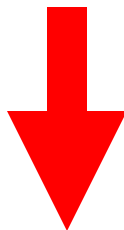
Cukier

Węglowodany
złożone

Owoce



**Glukoza
we krwi**



Komórki/narządy

- procesy energetyczne
(mózg, mięśnie, inne tkanki)
- magazynowanie
- wytwarzanie innych cukrów
i substancji

Jedzenie/napoje

Glukoza

Cukier

Węglowodany
złożone

Owoce



**Glukoza
we krwi**

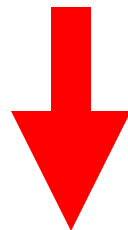
Komórki/narządy

- procesy energetyczne
(mózg, mięśnie, inne tkanki)
- magazynowanie
- wytwarzanie innych cukrów
i substancji

Jedzenie/napoje

Glukoza

- wymioty
- długi czas od posiłku
- przewlekająca się biegunka



**Glukoza
we krwi**



Komórki/narządy

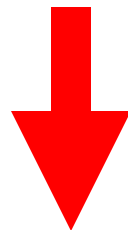
- procesy energetyczne
(mózg, mięśnie, inne tkanki)
- magazynowanie
- wytwarzanie innych cukrów
i substancji



Jedzenie/napoje

Glukoza

- wymioty
- długi czas od posiłku
- przewlekająca się biegunka



**Glukoza
we krwi**



Komórki/narządy

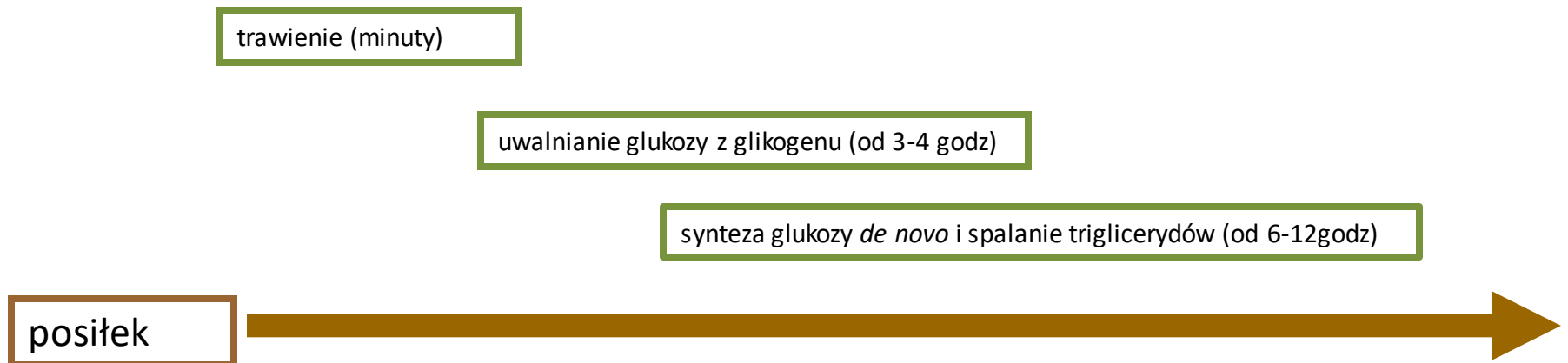
- procesy energetyczne
(mózg, mięśnie, inne tkanki)

- magazynowanie

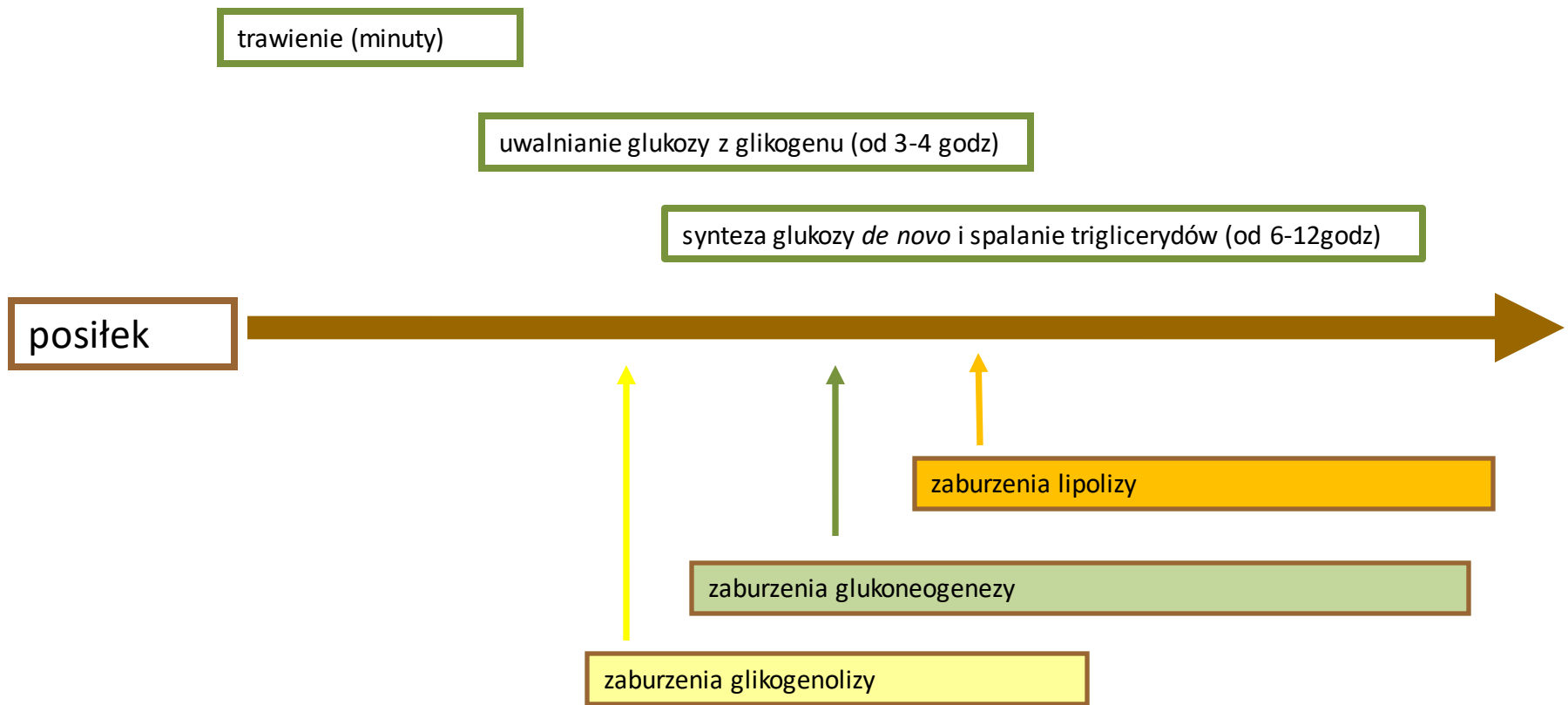
- dziecko bardzo szczupłe
- wyniszczenie
- po długiej chorobie lub wysiłku



Homeostaza glukozy

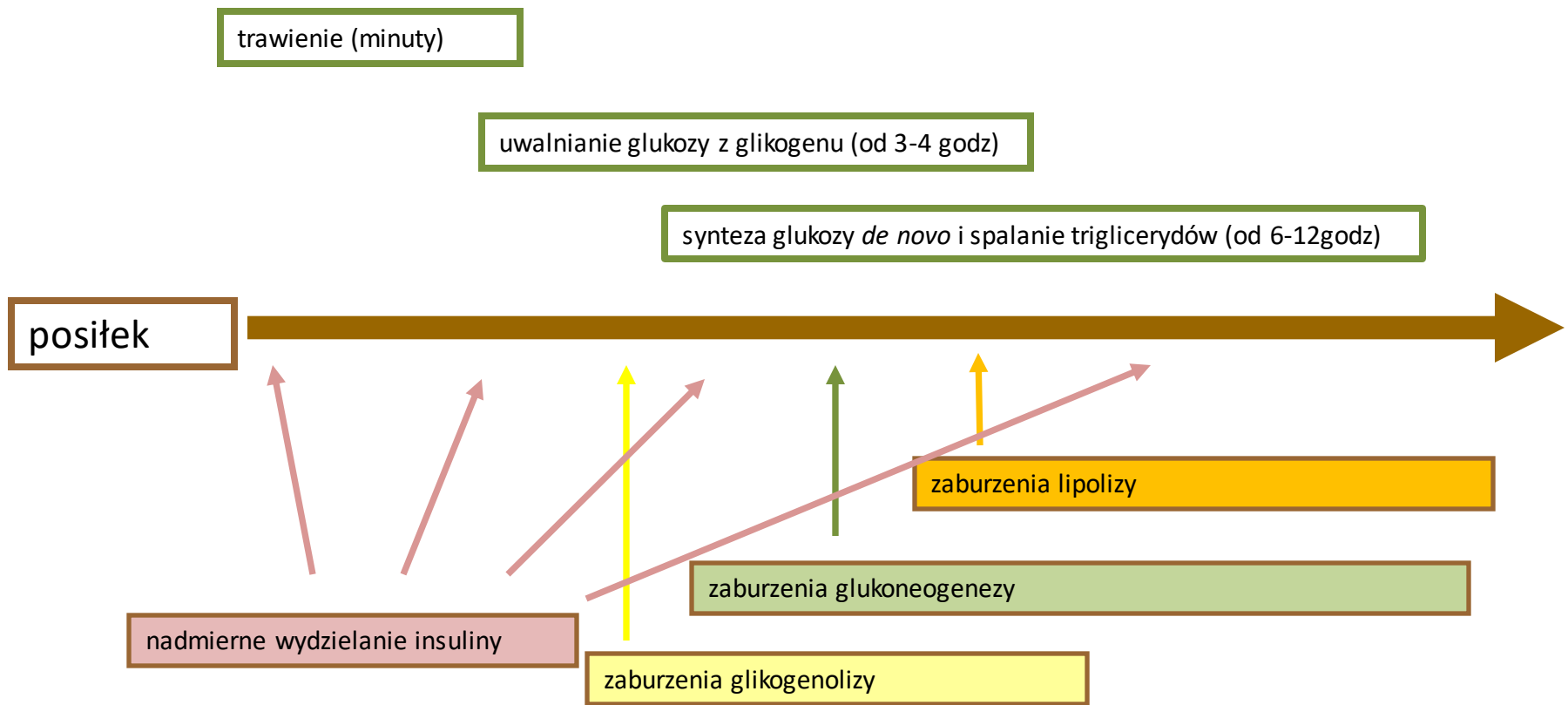


Homeostaza glukozy



Mechanizmy hipoglikemii

Homeostaza glukozy



Mechanizmy hipoglikemii

Ustalenie etiologii umożliwia włączenie właściwego leczenia.

Wywiad

- Wiek pacjenta/wiek wystąpienia objawów
- Obciążenia okołoporodowe
- Odstęp czasu od posiłku, rodzaj posiłku (awersja?)
- Okoliczności wystąpienia/ujawnienia
- Współwystępowanie innych objawów/chorób

Hipoglikemia noworodkowa

- Przejściowa hipoglikemia noworodkowa
 - Wcześnieiki
 - Dzieci matek z cukrzycą/nietolerancją glukozy w okresie ciąży
 - Urodzone z niedoborem masy ciała (small for gestational age – SGA)
 - Inne: posocznica, niedostateczne karmienie, niedotlenienie, stres okołoporodowy, tokolityki, cewnik dopępowinowy
- Przetrwiała hipoglikemia noworodkowa
 - Przetrwiała noworodkowa hipoglikemia hiperinsulinemiczna, z. Beckwitha i Wiedemanna
 - Niedoczynność przysadki, niedoczynność nadnerczy
 - Wrodzone wady metabolizmu

Postępowanie

- Częste karmienie
- Dożylny wlew glukozy
- Diagnostyka i leczenie choroby podstawowej

Badanie przedmiotowe

- Dziecko duże (noworodek)
- Hepatomegalia
- Stan odżywienia
- Elementy dysmorfii (np. z.Beckwitha i Wiedemanna, z.Silvera i Russela)
- Objawy mogące sugerować zaburzenia hormonalne:
 - niedobór wzrostu
 - hiperpigmentacja
 - zaburzenia dojrzewania płciowego
 - *acanthosis nigricans*

Badania wstępne

- Ocena wzrastania i przyrostu masy ciała (siatki centylowe)
- Badania podstawowe, w tym parametry funkcji wątroby, jonogram
- Profil glikemii całodobowy
- Ocena glikemii na czczo/ po najdłuższej typowej przerwie w posiłkach
- Ocena zapotrzebowania na glukozę przy regularnych, pełnych posiłkach
- Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą tandem MS
- Inne

Optymalna diagnostyka
- w momencie hipoglikemii.

Diagnostyka

– badania w momencie hipoglikemii

Zaburzenia hormonalne

- insulina, C-peptyd, kortyzol

Ketoza

- Wolne kwasy tłuszczowe, kwas beta-hydroksymasłowy
- Ketony w moczu

Kwasica

- Gazometria (+ jonogram do oceny luki anionowej)
- Mleczany

Badania metaboliczne

- Profil acylokarnityn (sucha kropla krwi)
- profil kwasów organicznych moczu

Inne

- amoniak, transaminazy, CPK, kwas moczowy, triglicerydy, aminokwasy, GH
- badania toksykologiczne

Diagnostyka

– badania w momencie hipoglikemii

Test z glukagonem:

- Glukagon 0,03 mg/kgmc sc/im/iv
- Glukoza 0', 5' i 15'

Uwaga:

- Podwyższenie glikemii o 50% lub normalizacja – hipoglikemia hiperinsulinemiczna
- Brak reakcji – niemożność uwolnienia glukozy z zapasu glikogenu:
 - Brak zapasu glikogenu (np. przedłużone głodzenie)
 - Niemożność uwolnienia (np. glikogenoza typu I)

Hipoglikemia - różnicowanie

Ketony		
prawidłowe (niskie - nieznacznie podwyższone)		podwyższone
FFA niskie	FFA wysokie	
- hiperinsulinizm - zaburzenia hormonalne	- zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych - zaburzenia ketogenezy	- „hipoglikemia ketotyczna” - acydurie organiczne - glikogenozy typu III i O - zaburzenia ketolizy

FFA – wolne kwasy tłuszczowe

Hipoglikemia - różnicowanie

Mleczany – podwyższone stężenie

Z hepatomegalią

- Glikogenozy
- Zaburzenia glukoneogenezy

Bez hepatomegalii

- Acydurie organiczne
- Choroby mitochondrialne
- Deficyt LCHAD
- Zaburzenia ketolizy

Hipoglikemia wg ICD-10

E16.0 Polekowa hipoglikemia bez śpiączki

E16.1 Inna hipoglikemia

Obejmuje: Czynnościowa hipoglikemia niehiperinsulinemiczna
Hiperinsulinizm: BNO, czynnościowy
Rozrost komórek beta wysp trzustkowych BNO
Encefalopatia po śpiączce hipoglikemicznej

E16.2 Hipoglikemia, nieokreślona

E74 Inne zaburzenia przemian węglowodanów

Nie obejmuje: hipoglikemia BNO (E16.2)

P70.3 Jatrogena hipoglikemia noworodkowa

P70.4 Inna hipoglikemia noworodkowa

Obejmuje: Przemijająca hipoglikemia noworodkowa

R79 Inne patologiczne wyniki badań biochemicznych

Nie obejmuje: hipoglikemia BNO (E16.2, P70.3-P70.4)
określone wyniki wskazujące na zaburzenie przemian:
aminokwasów (E70-E72)
węglowodanów (E73-E74)
lipidów (E75.-)

Hipoglikemia wg ICD-10

E16.0 Polekowa hipoglikemia bez śpiączki

E16.1 Inna hipoglikemia

Obejmuje: Czynnościowa hipoglikemia niehiperinsulinemiczna
Hiperinsulinizm: BNO, czynnościowy
Rozrost komórek beta wysp trzustkowych BNO
Encefalopatia po śpiączce hipoglikemicznej

E16.2 Hipoglikemia, nieokreślona

E74 Inne zaburzenia przemian węglowodanów

~~Nie obejmuje: hipoglikemia BNO (E16.2)~~

P70.3 Jatrogenna hipoglikemia noworodkowa

P70.4 Inna hipoglikemia noworodkowa

Obejmuje: Przemijająca hipoglikemia noworodkowa

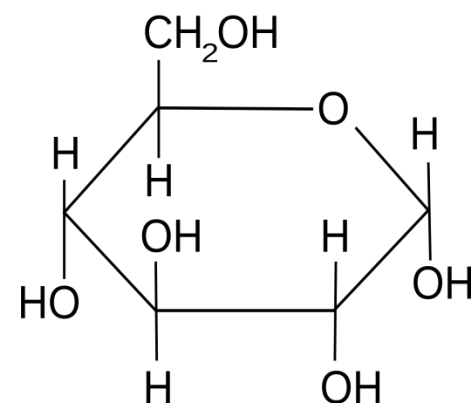
R79 Inne patologiczne wyniki badań biochemicznych

~~Nie obejmuje: hipoglikemia BNO (E16.2, P70.3-P70.4)~~
określone wyniki wskazujące na zaburzenie przemian:
aminokwasów (E70-E72)
węglowodanów (E73-E74)
lipidów (E75.-)

Ustalenie etiologii umożliwia włączenie
właściwego leczenia
i zakodowanie wg ICD-10.



Zaburzenia regulacji hormonalnej:



Zaburzenia regulacji hormonalnej:

Hipoglikemia hiperinsulinemiczna - rozpoznanie

- Brak supresji wydzielania insuliny przy hipoglikemii
- Zapotrzebowanie na glukozę większe niż 10mg/kgmc/min
- Podwyższenie glikemii o 50% lub normalizacja po podaniu glukagonu (w momencie hipoglikemii)
- Brak ketozy/ketonurii przy hipoglikemii

Zaburzenia regulacji hormonalnej:

Przetrwała noworodkowa hipoglikemia hiperinsulinemiczna

- rys historyczny

- 1937 Hartmann i Jaudon - opis noworodka (♀, ↑ masa ur, drgawki, hiperplazja komórek wyspowych trzustki)
- 1954 McQuarrie - opis 25 niemowląt z ciężkimi epizodami hipoglikemii o nieznanej przyczynie
- 1955 Cochrane i wsp. - wykazanie leucynowrażliwości
- 1959 wprowadzenie metody radioimmunologicznej do oznaczania insuliny
- Lata 1970-te opis *nesidioblastosis* jako zmian morfologicznych odpowiadających zaburzeniom funkcjonalnym
- 1976 Stanley i Baker - prace nad podstawami diagnostycznymi i terapeutycznymi hipoglikemii hiperinsulinemicznej jako choroby prowadzącej do ciężkiego upośledzenia rozwoju
- Lata 1990-te nowe fakty dotyczące patogenezy wskazujące, że większość przypadków wykazuje zaburzenia czynnościowe wydzielania insuliny z różnymi zmianami morfologicznymi w trzustce

Obecnie: dane o podstawach molekularnych

Zaburzenia regulacji hormonalnej:
Przetrwała noworodkowa hipoglikemia hiperinsulinemiczna
– podłoże genetyczne (około 50% pacjentów):

1. Geny *ABCC8** i *KCNJ11** kodujące dwie podjednostki SUR 1 i Kir 6.2 kanału potasowego K_{ATP}
2. Gen *GLUD 1* kodujący dehydrogenazę glutaminianową (GDH)
3. Gen *HADH* kodujący dehydrogenazę krótkołańcuchowego hydroksyacylo-CoA (SCHAD)
4. Gen *UCP2* kodujący białko UCP2
5. Geny *HNF4A** i *HNF1A** kodujące czynniki transkrypcji hepatocytów
6. Gen *SLC16A1* odpowiadającego za ekspresję MCT-1
7. Gen *GCK** kodujący glukokinazę (GK)

* - geny uczestniczące także w patogenezie cukrzycy o dziedziczeniu monogenowym.

Zaburzenia regulacji hormonalnej: Przetrwiała noworodkowa hipoglikemia hiperinsulinemiczna - defekty molekularne

Mutacje inaktywujące

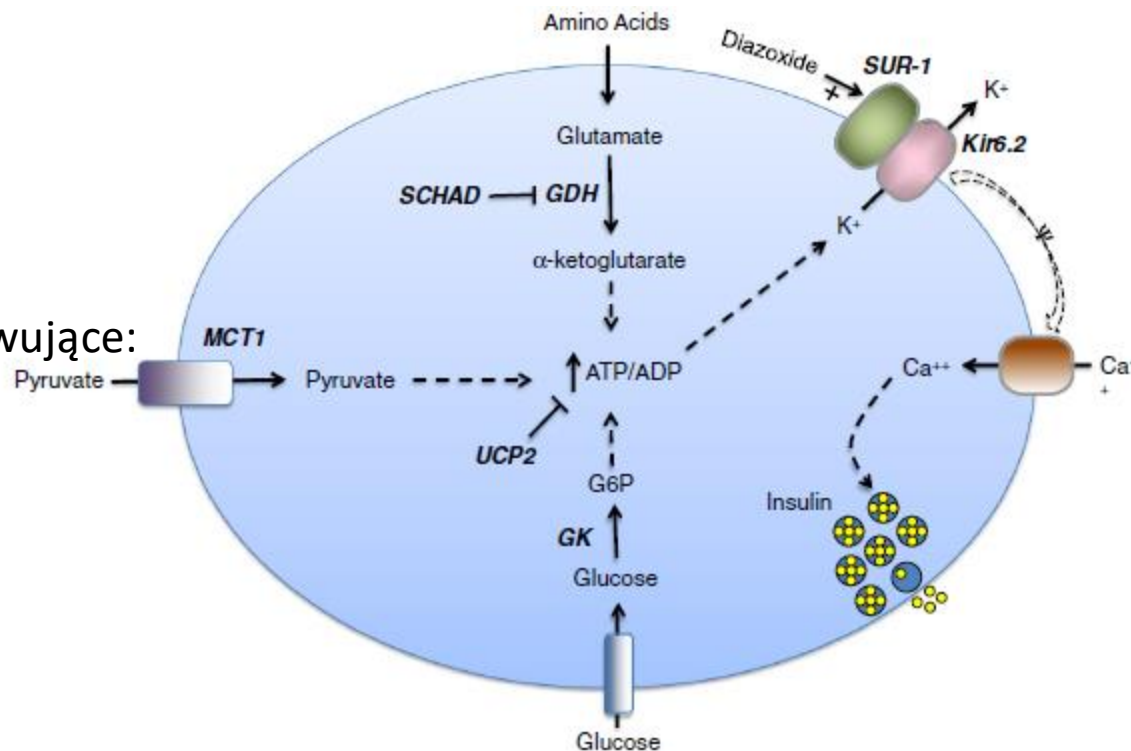
- *SUR-1*
- *Kir6,2*
- *SCHAD*
- *UCP2*

Mutacje aktywujące:

- *GK*
- *GDH*
- *MCT-1*

Inne:

- *HNF-4alfa*
- *HNF-1alfa*



Zaburzenia regulacji hormonalnej:

Przetrwała noworodkowa hipoglikemia hiperinsulinemiczna - etiologia

Rodzaje	geny	dziedziczenie	odp. na diazoksyd	ciężkość	Uwagi:
kanał potasowy K _{ATP}	<i>ABCC8</i> > <i>KCNJ11</i>	AR	-	+++	Ogniskowa: ojcowskie dziedziczenie mutacji recesywnej, delecja matczynego regionu 11p15
		AD	-	+++	
		AD	+	+	
GDH Dehydrogenaza glutaminianu	<i>GLUD1</i>	70% <i>de novo</i> AD	++		HIHA
GK glukokinaza	<i>GCK</i>	AD	+ (1/3 przypadków)	+ - +++	
SCHAD	<i>HADH</i>	AR	++		
UCP2	<i>UCP2</i>	AD	+		przejściowa
HNF-4alfa HNF-1alfa	<i>HNF4A</i> <i>HNF1A</i>	AD	+		MODY1 MODY3
MCT1	<i>SLC16A1</i>	AD	+/-		EIHI prowokowany wysiłkiem

Zaburzenia regulacji hormonalnej: Przetrwała noworodkowa hipoglikemia hiperinsulinemiczna - rys historyczny i leczenie

Terapia - zapobieganie występowaniu hipoglikemii:

- Leczenie zachowawcze:
 - Regularne posiłki, stały wlew glukozy
 - Początkowo - kortykotropina (ACTH), glikokortykosteroidy i glukagon
 - 1963 - doniesienie o potencjalnym efekcie hamującym diazoksydu na wydzielanie insuliny - uzyskano poprawę efektów leczenia - diazoksyd stał się lekiem z wyboru
 - Lata 1970-te - próby podawania somatostatyny, a następnie jej długo działającego analogu (oktreotyd)
 - XXI w. – próby terapii sirolimusem
- Leczenie chirurgiczne:
 - subtotalna pankreatektomia - w przypadku braku efektu terapeutycznego leczenia farmakologicznego (w przeszłości większość pacjentów z postacią noworodkową)
 - częściowa, celowana pankreatektomia – po lokalizacji ogniska przy użyciu PET-CT z ¹⁸Fluoro-DOPA

Zaburzenia regulacji hormonalnej:

Hipoglikemia hiperinsulinemiczna – gruczolak trzustki (*insulinoma*)

- Objawy - okres młodzieńczy, dorośli
- Diagnostyka
 - wykazanie hiperinsulinemicznego charakteru hipoglikemii
 - badania obrazowe, w tym PET-CT z $^{18}\text{Fluoro-DOPA}$
 - cewnikowanie pnia trzewnego (z ew. stymulacją wydzielania insuliny jonami Ca)
- Leczenie – operacyjne usunięcie gruczolaka

Uwaga:

obserwacja w kierunku MEN 1

- defekt genu kodującego białko meninę, 11q13
- guzy trzustki (*insulinoma*, *gastrinoma*), pierwotna niedoczynność przytarczyc, guz przedniego płata przysadki

Zespół Beckwitha-Wiedemanna

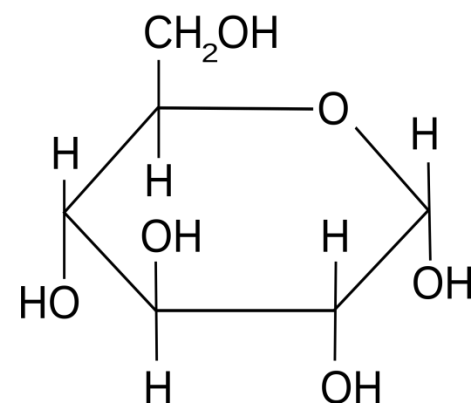
Objawy podstawowe:

- makroglosia
- makrosomia
- nieprawidłowości linii pośrodkowej powłok jamy brzusznej
- fałdy płatków uszu
- hipoglikemia noworodkowa
- Hipertrofia przy urodzeniu, hemihipertrofia
- Kardiomiopatia, wady serca
- Hepatomegalia, przerost zewn. narządów płciowych, wnetrostwo,
- Przyspieszony wiek kostny, dysplazja nerek
- Neoplazja: guz Wilmsa, hepatoblastoma, raki nadnerczy, gonadoblastoma
- Wady OUN (tylnego dołu, zespół Dandy-Walkera); inne
- Dziedziczenie AD (często >80% występowanie sporadyczne); Duplikacje lub delecje 11p15.5



Źródło: internet

Zaburzenia magazynowania glukozy:



Hepatomegalia z hipoglikemią

- Wielokrotnie hipoglikemia bezobjawowa
- Współistnienie zaburzeń lipidowych, hipermleczanemii, hiperurikemii, miopatii

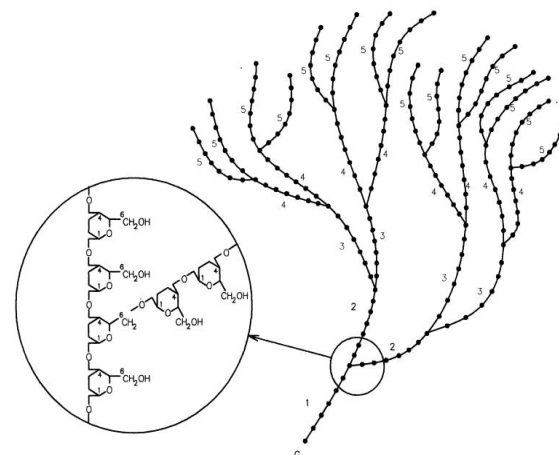
- Glikogenozy wątrobowe typu I, III, VI i IX
- Deficyt fruktozo-1,6-dwufosfatazy
- (Deficyt syntetazy glikogenu)

- Galaktozemia klasyczna
- Wrodzona nietolerancja fruktozy
- Zespół deplecji mtDNA
- Zespół Bickel-Fanconi

Zaburzenia magazynowania glukozy:

Glikogen w organizmie człowieka

- Jedyna forma magazynowania glukozy u człowieka.
- Występuje głównie w wątrobie i w mięśniach.
- Odkryty przez **Claude Bernarda**
 - 1848-53 - scharakteryzowany pod względem chemicznym i fizjologicznym
 - 1857 – wyizolowany
- Polisacharyd
 - duża, kulista cząsteczka będąca rozgałęzionym polimerem glukozy (do 60 tys)
 - bardzo zróżnicowana masa cząsteczkowa - średnio 10^7 .
 - zawiera rozgałęzione łańcuchy reszt D-glukozy:
 - łańcuch główny - wiązania α 1-4-glikozydowe
 - odgałęzienia przyłączone wiązaniami α 1-6-glikozydowymi (co 12-14 wg Mayesa PA, co 4-10 wg Chena Y-T reszt α -D-glukopiranozowych).



Zaburzenia magazynowania glukozy:

Glikogen w organizmie człowieka

- zdolność gromadzenia glikogenu – prawie wszystkie komórki
- spichrzanie jego znacznych ilości - komórki mięśni i wątroby

	Wątroba	Mięśnie
Ilość gromadzonego glikogenu (3-4x więcej w mięśniach niż w wątrobie)	5-8 % masy komórek	1-3 % masy komórek
Rola	utrzymanie normoglikemii w okresach między posiłkami	źródło substratów dla wytwarzania ATP niezbędnego do pracy mięśni

Zaburzenia magazynowania glukozy:

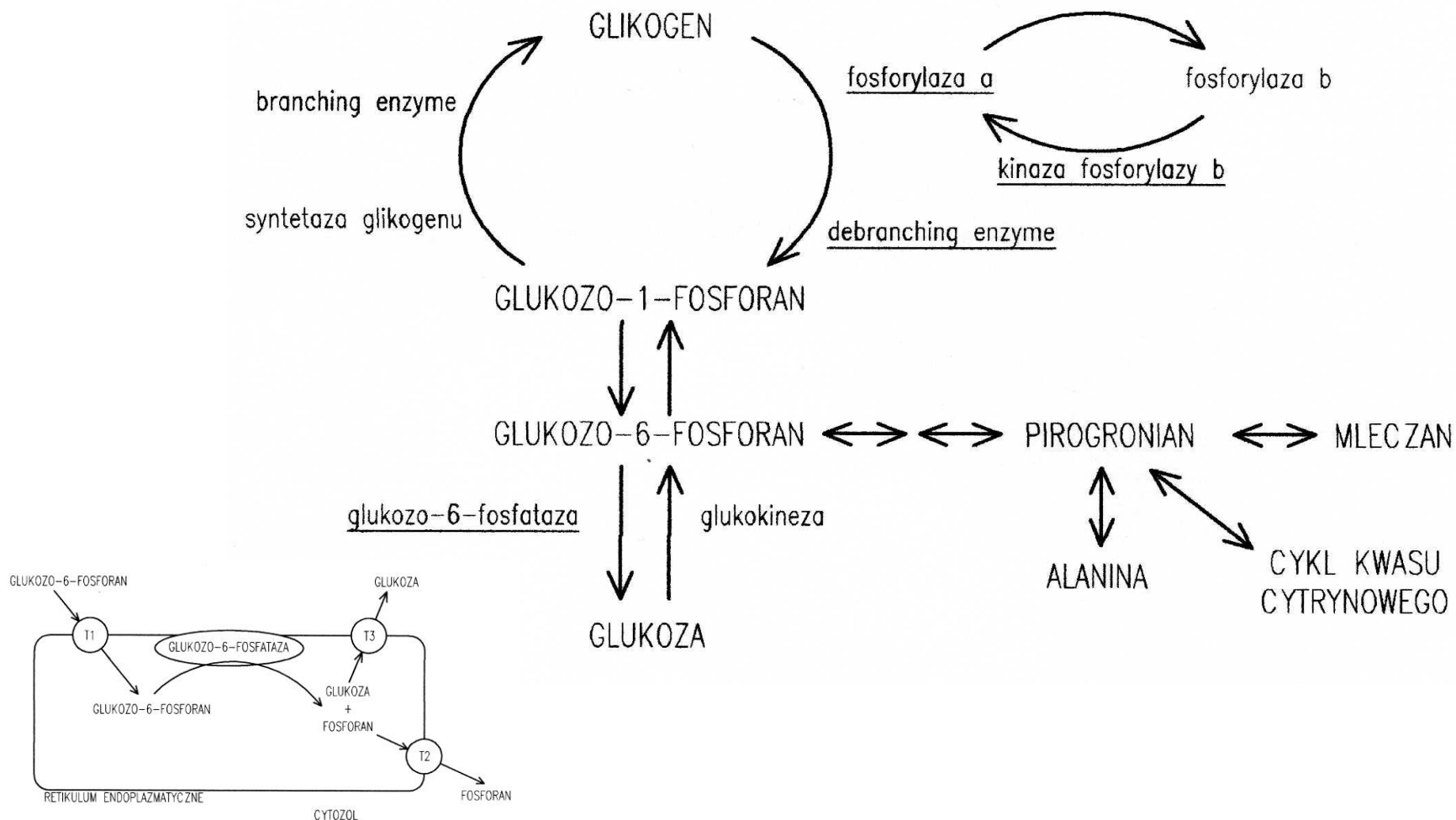
Glikogen w organizmie człowieka

- zdolność gromadzenia glikogenu – prawie wszystkie komórki
- spichrzanie jego znacznych ilości - komórki mięśni i wątroby

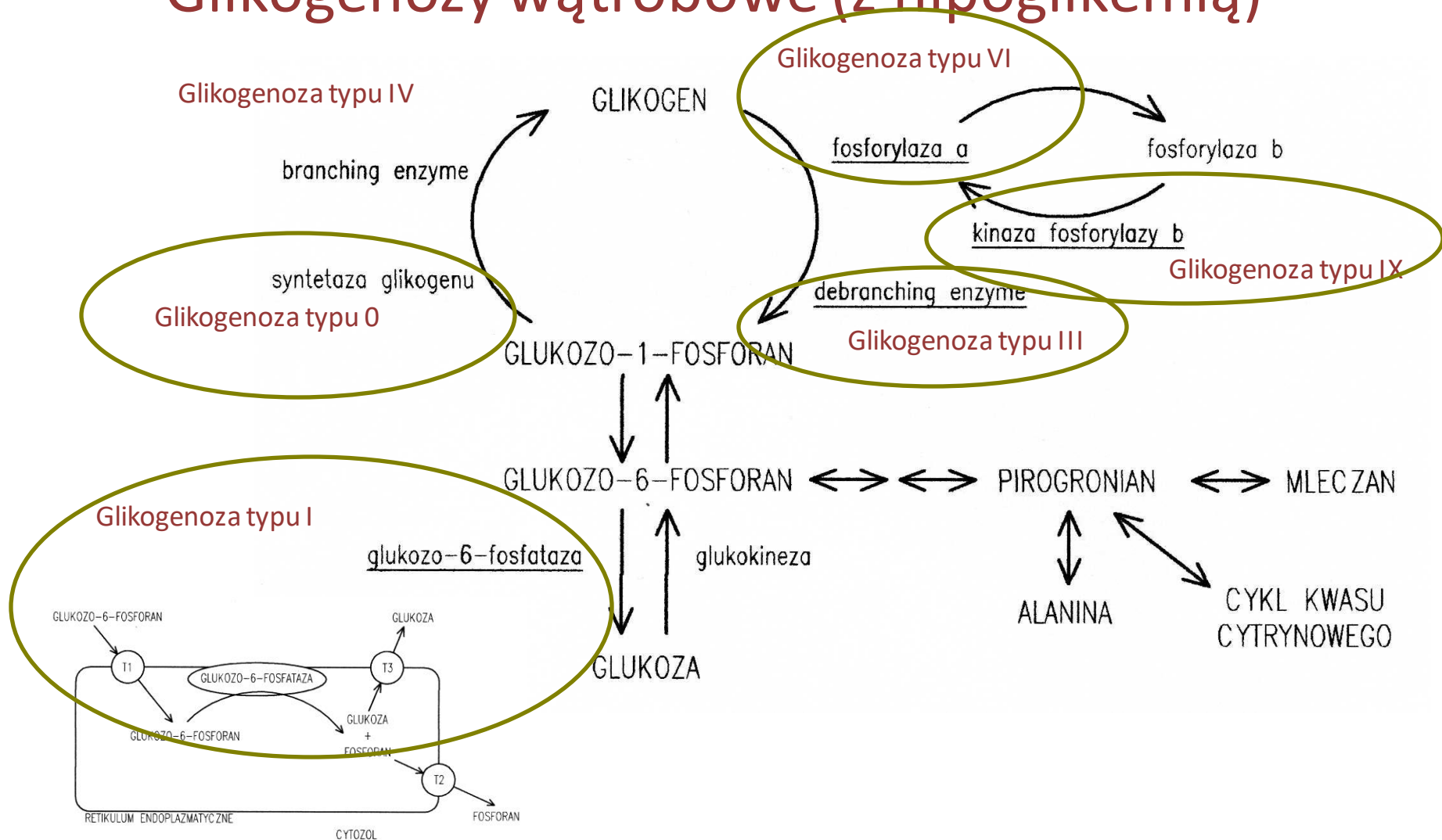
	Wątroba	Mięśnie
Ilość gromadzonego glikogenu (3-4x więcej w mięśniach niż w wątrobie)	5-8 % masy komórek	1-3 % masy komórek
Rola	utrzymanie normoglikemii w okresach między posiłkami	źródło substratów dla wytwarzania ATP niezbędnego do pracy mięśni

- aktywność poszczególnych enzymów przemiany glikogenu
 - zależy od aktualnego stężenia glukozy we krwi
 - regulowana przez hormony o działaniu hiper- i hipoglikemizującym (glukagon, hormon wzrostu, kortyzol, katecholaminy i insulina).
- zapas wątrobowy glikogenu w warunkach fizjologicznych
 - wystarcza na ok. 12-18 godz głodzenia
 - odbudowa cząsteczek glikogenu - po posiłku

Zaburzenia magazynowania glukozy: Glikogenozy wątrobowe (z hipoglikemią)



Zaburzenia magazynowania glukozy: Glikogenozy wątrobowe (z hipoglikemią)

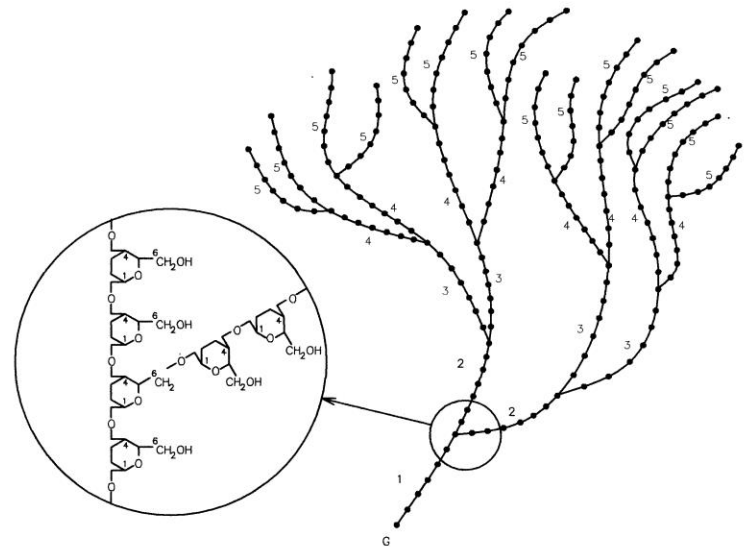


Zaburzenia magazynowania glukozy:

Glikogenozy wątrobowe typu Ia, Ib, III, VI, IX

(Częstość występowania ogółem 1:40 000)

- Dziedziczenie AR - typ Ia, Ib, III, VI; sprzężone z chromosomem X - typ IX
- Gromadzenie glikogenu:
 - gł. w wątrobie (powiększenie, zwykle bez uszkodzenia funkcji),
 - ew. w innych tkankach: nerkach i jelicie - typ Ia i Ib
 - mięśniach prążkowanych i mięśniu serca - typ III
- Hipoglikemia występuje po różnym (w zależności od typu) czasie głodzenia
- najczęściej bezobjawowa
- Inne nieprawidłowości:
 - niedobór wzrostu
 - hiperlipidemia (hiperTG, hiperTCh)
 - hipertransaminazemia
 - kwasica metab, hipermleczanemia, hiperurikemia
 - częste zmiany zapalne/neutropenia (typ Ib)
- U pacjenta z glikogenozą wątrobową (zwłaszcza z krótką tolerancją głodzenia - głównie typu I, III, IX) w przypadku wstrzymania podaży posiłków konieczne jest podawanie stałego dożylnego wlewu glukozy, aż do czasu spożycia pełnego posiłku!



Zaburzenia magazynowania glukozy: Glikogenozy wątrobowe - diagnostyka

- Potwierdzenie:
 - wykrycie braku aktywności enzymu w:
 - leukocytach/erytrocytach (t.III, VI, IX)
 - biopsji wątroby (t.Ia i Ib)
 - badania molekularne
 - Różnicują podtypy choroby
- Pomocne:
 - gromadzenie glikogenu w erytrocytach (t.III)
 - biopsja wątroby (stłuszczenie, złogi PAS +)
 - test obciążenia dożylnego glukozą, test z glukagonem
 - wydalanie oligosacharydów w moczu
- Przy podejrzeniu glikogenozy nie wykonywać biopsji wątroby w ośrodku nie mogącym wykonać badań enzymatycznych !

Zaburzenia magazynowania glukozy:

Glikogenozy wątrobowe - leczenie

- Cele:
- utrzymanie normoglikemii (ustąpienie kwasicy, hiperlipidemii, hiperurikemii)
 - zapobiegnięcie późnym powikłaniom

Leczenie dietetyczne:

- Typ I:
 - celem zapewnienia stałej podaży glukozy drogą pokarmową
 - stałe dożołądkowe wlewy glukozy lub jej polimerów (maltodekstryny)
 - częste, regularne posiłki w ciągu doby
 - maltodekstryna do każdego posiłku (Fantomalt, surowa skrobia kukurydziana)
 - dieta z ograniczeniem tłuszczów, fruktozy i laktozy
- Typ III, VI, IX:
 - dieta bogatobiałkowa - regularne posiłki w ciągu dnia
 - skrócenie przerwy nocnej (posiłek nocny, późna kolacja, ew.surowa skrobia kukurydziana)

Leczenie farmakologiczne:

- t.Ib: przeciwniekcyjne, antybiotykoterapia przewlekła, GCSF, modyfikacja szczepień
- indywidualnie, okresowo: ACE-I, allopurinol, leki hipolipemizujące

Leczenie operacyjne:

- gastrostomia (stałe wlewy dożołądkowe glukozy lub maltodekstryn)
- shunt żyła główna dolna - żyły wątrobowe (zaniechano)
- transplantacja wątroby lub hepatocytów (wskazania indywidualne), nerek

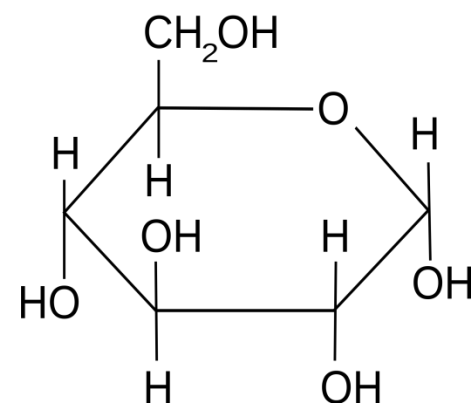
Zaburzenia magazynowania glukozy:

Glikogenoza typu 0

(Deficyt syntazy glikogenu)

- AR, gen *GYS2*
- ujawnienie: wiek niemowlęcy–wczesne dzieciństwo
 - Nawracająca hipoglikemia ketotyczna
 - Hipermleczanemia po posiłku węglowodanowym
 - Bez powiększenia wątroby
- Potwierdzenie:
 - wykrycie braku aktywności enzymu w biopsji wątroby
 - badania molekularne
- Pomocne:
 - Brak gromadzenia glikogenu w biopsji wątroby (obniżenie zawartości glikogenu!)
 - test obciążenia dożylnego glukozą (hipermleczanemia po podaniu glukozy)
- Leczenie zachowawcze - utrzymanie normoglikemii, unikanie ketogenezy:
 - dieta bogatobiałkowa - regularne posiłki w ciągu dnia
 - skrócenie przerwy nocnej (posiłek nocny, późna kolacja, surowa skrobia kukurydziana)

Zaburzenia przemiany innych cukrów:



Zaburzenia przemiany innych cukrów:

Fruktozemia - wrodzona nietolerancja fruktozy

(deficyt aldolazy B fruktozo-1-fosforanu)

- AR, częstość około 1:30 000, gen *ALDOB*
- **Objawy** po rozpoczęciu podawania soków, owoców, sacharozy, miodu:
 - wymioty, apatia, śpiączka, hepatopatia postępująca, hipoglikemia, tubulopatia, zahamowanie rozwoju fizycznego
 - awersja do słodkich pokarmów, owoców, jarzyn (!)
 - brak próchnicy zębów.
- **Diagnostyka:**
 - wykrycie braku aktywności enzymu w wątrobie
 - analiza mutacji
 - pomocne:
 - cechy tubulopatii
 - obecność substancji redukujących w moczu
 - poprawa po odstawieniu fruktozy
 - zmniejszony stopień glikozylacji transferyny (tzw. wtórny zespół CDG)
 - test doustnego obciążenia fruktozą - odstępuje się od wykonywania
- Dieta bezfruktozowa

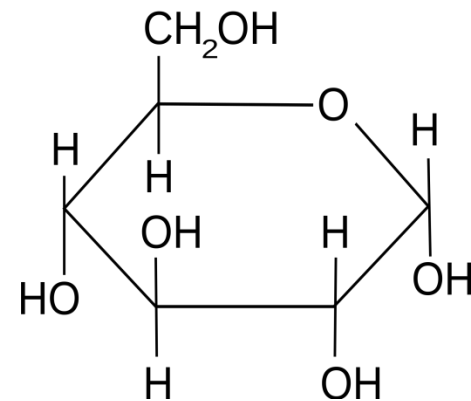
Zaburzenia przemiany innych cukrów:

Galaktozemia klasyczna

(deficyt urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu - GALT)

- AR, częstość 1:60 000 (1:18 000-1:180 000), gen *GALT*
- Postępujące **objawy** po rozpoczęciu karmienia mlekiem (3-4 dż):
 - wymioty, biegunka, żółtaczka, hepatopatia, posocznica, zgon z objawami niewydolności wątroby i nerek
 - narastająca obustronna zaćma
- **Diagnostyka**
 - wykrycie braku aktywności GALT w erytrocytach
 - badania molekularne
 - pomocne:
 - podwyższone stężenie: galaktozy w osoczu/SKK, Gal-1-fosforanu w E
 - cechy tubulopatii
 - obecność substancji redukujących w moczu
 - zmniejszony stopień glikozylacji transferyny (tzw. wtórny zespół CDG)
- **Szybka poprawa po włączeniu diety** (wczesnym)
- **Powikłania odległe** (nawet mimo przestrzegania diety redukcyjnej)
 - niedobór wzrostu, zaburzony rozwój intelektualny lub rozwój mowy, ataksja, drżenia, dysfunkcja jajników

Inne:



Niewydolność wątroby niezależnie od etiologii
może przebiegać z hipoglikemią.

Niewydolność wątroby

(* choroby przebiegające z marskością)

- **Wrodzona** (*hydrops fetalis*) - choroby lizosomalne
- **Ujawnienie w 1mż:**
 - galaktozemia klasyczna (nieleczona)*
 - hemochromatoza noworodkowa*
 - cytopatie mitochondrialne, zespół deplecji mtDNA*
 - tyrozynergia typu I (nieleczona)*
 - zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych (dekompensacja)
 - zaburzenia cyklu mocznikowego (dekompensacja)
 - acyduria mewalonowa
- **Ujawnienie w 1 rż: jw.**
 - deficyt alfa-1-antytrypsyny*
 - wrodzona nietolerancja fruktozy (nieleczona)*
 - choroba Wolmana, choroba spichrzania estrów cholesterolu
 - glikogenoza typu IV*
 - zaburzenia glikozylacji białek
 - zaburzenia przemiany polioli*
 - mukowiscydoza
- **Ujawnienie – dzieciństwo do dorosłości:**
 - choroba Wilsona*

Zespół deplecji mtDNA

(Mitochondrial Depletion Syndrome MDS)

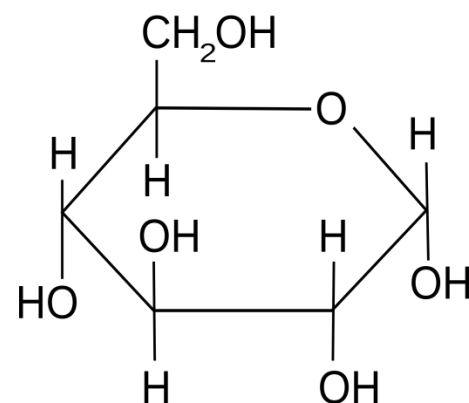
- **MDS:**
 - klinicznie i genetycznie heterogenna grupa zaburzeń
 - defekty w obrębie DNA jądrowego (dziedziczenie AR)
 - obejmuje czynniki warunkujące naprawę/produkcję mtDNA
 - charakteryzuje się obniżoną ilością kopii mtDNA w różnych tkankach
 - może prowadzić do obniżonej syntezy kompleksów łańcucha oddechowego I, III, IV i V
 - ujawnienie się choroby – pierwszy rok życia; zgon w okresie dzieciństwa
- **Postać miopatyczna:**
 - Gen kinazy tymidyny 2 (**TK2**) - miopatia z wysoką aktywnością CPK
- **Postać encefalomiopatyczna:**
 - Gen podjednostki beta syntazy bursztynyloCoA (**SUCLA2**) – ciężkie opóźnienie rozwoju psychoruchowego, padaczką, głuchotą, anemią i zmianami „Leigh-like” u niemowląt
- **Postać wątrobowo-mózgowa:**
 - Gen kinazy deoksyguanozyny (**DGUOK**)
 - Gen polimerazy gamma (**POLG1**) – szczególnie zespół Alpersa
 - **MPV17** (białko o nieznanej dotychczas funkcji)
- Inne: gen fosforylasy tymidyny (**TP**) – leukodystrofia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe

MDS – postać wątrobowo-mózgowa

obraz kliniczny

- Ujawnienie - pierwsze doby życia (ew. przejściowa poprawa)
 - progresja objawów wraz z postępem marskości wątroby
- **Objawy:**
 - neurologiczne - hipotonia, oczopląs
 - wątrobowe - hipertransaminazemia, cholestaza, koagulopatia
 - inne:
 - hipoglikemia, hipermleczanemia
 - podwyższone stężenie: galaktozy we krwi i moczu, tyrozyny
 - trudności w karmieniu, słaby przyrost masy ciała i wzrostu
 - sporadycznie: kardiomiopatia, drgawki
- **Hist-pat. biopsjatu wątroby:**
 - marskość, cholestaza, stłuszczenie drobnowodniczkowe, transformacja typu „giant cell”
- **Diagnostyka:**
 - **deplecja mtDNA w tkance objętej procesem chorobowym**
 - badania molekularne
- **Leczenie:**
 - objawowe
 - przeszczep wątroby - dyskusyjny

Opis przypadku:



Opis przypadku (GSD)

- CIV PIV m.c 4430g, dł. 57cm, 9pkt Apgar, wrodzone zapalenie płuc
- 3mż – infekcja nieżyłowa górnych dróg oddechowych
- 4mż – stany gorączkowe - hospitalizacja (oddział pediatriczny, OIT)
 - zapalenie płuc, hepatomegalia, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia, hiperurikemia, tendencja do hipoglikemii
- 5mż – podejrzenie wrodzonej wady metabolizmu, skierowany do OCM

Wywiad rodzinny:

- brat z CI zmarł w 4,5mż w przebiegu infekcji wśród podobnych objawów

Przy przyjęciu:

- stan ciężki, hipertermia, niepokój, brak kontaktu emocjonalnego
- tachykardia, tachypnoe, patologiczne zmiany osłuchowe nad płucami
- nadmierna tkanka podskórna, duży, napięty brzuch
- hepatomegalia (do talerza biodrowego), śledziona (+7-8cm)

Opis przypadku (GSD) – wstępne badania

- Laboratoryjne:

- pH 7,295 pCO₂ 46,6 pO₂ 37,0 HCO₃ 20,5 sBE -3,5 sat 68,4% (ż)
- glukoza 20mg/dl; kwas mlekowy 105mg/dl
- AlAT 93U/l, AspAT 154U/l, GGTP 664U/l, bilirub.całk.0,4mg/dl, INR 1,18
- TCH 226mg/dl, TG 1322 mg/dl

- USG j.brzusznej:

- Wątroba znacznie powiększona o podwyższonej echogeniczności, jednorodna, bez zmian ogniskowych, śledziona niepowiększona, nerki duże

Rozpoznanie:

- Podejrzenie wrodzonych zaburzeń homeostazy glukozy (glikogenozy typu I).
- Zapalenie płuc
- Skrzeplina w naczyniach żylnych (po kaniuli centralnej)

Opis przypadku (GSD) – postępowanie

- Utrzymanie normoglikemii:
 - stały dożylny wlew glukozy 0,3g/kgmc/godz, regularne posiłki w rozszerzanych objętościach
- Leczenie objawowe chorób współistniejących, w tym:
 - Antybiotykoterapia, Actylise, Fraxiparyna
- Test z glukagonem:
 - Glukoza 0' - 45mg/dl ; 5' - 39mg/dl; 15' - 31mg/dl
- Obserwacja podczas 4 tygodniowej hospitalizacji:
 - Poprawa biochemiczna (AlAT, AspAT, TCH, TG, LA)
 - Zmniejszenie hepatomegalii
- Diagnostyka
 - Odroczono biopsję wątroby
 - Badanie molekularne genu *G6PC*: R83C/G270V (Monachium)

Hipoglikemia

- Hipoglikemia
 - jest objawem
 - nie jest rozpoznaniem
 - wymaga diagnostyki szczegółowej
- Optymalna diagnostyka
 - w momencie hipoglikemii.
- Ustalenie etiologii umożliwia włączenie właściwego leczenia.
- Objawy u noworodka i niemowlęcia mogą być niespecyficzne.



Dziękuję za uwagę!