

Kurs POWER

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

Jakie dane z wywiadu osobniczego i
rodzinnego powinny sugerować
diagnostykę metaboliczną?

Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 1-2 października 2020 roku.

Wrodzone wady metabolizmu

Wrodzone wady
metabolizmu
- INBORN ERRORS
OF METABOLISM
(IEM)



Sir Archibald Garrod,
around 1910.

1908 – 4 zaburzenia

Wrodzone wady metabolizmu

Wrodzone wady
metabolizmu
- INBORN ERRORS
OF METABOLISM
(IEM)



Sir Archibald Garrod,
around 1910.

1908 – 4 zaburzenia



Obecnie – ponad 1000 chorób

Wrodzone wady metabolizmu - jaka diagnostyka?

Diagnostyka

(w Polsce)

- **Skrining noworodkowy** (przedobjawowy)
 - hipotyreoza wrodzona
 - wrodzony przerost nadnerczy
 - niedosłuch
 - mukowiscydoza
 - fenyloketonuria
 - deficyt biotynidazy
 - badanie wykonywane metodą tandem MS – potencjalnie wiele chorób
- **Diagnostyka po wystąpieniu objawów**
- **Skrining selektywny**
 - konsultacja na odległość, przesłanie materiału do badań
 - wdrożenie pierwszych zaleceń już w ośrodku regionalnym
 - dalsza diagnostyka i leczenie w ośrodku referencyjnym
- **Skrining „at risk”** (obciążony wywiad rodzinny)

Potwierdzenie rozpoznania wrodzonej wady metabolizmu

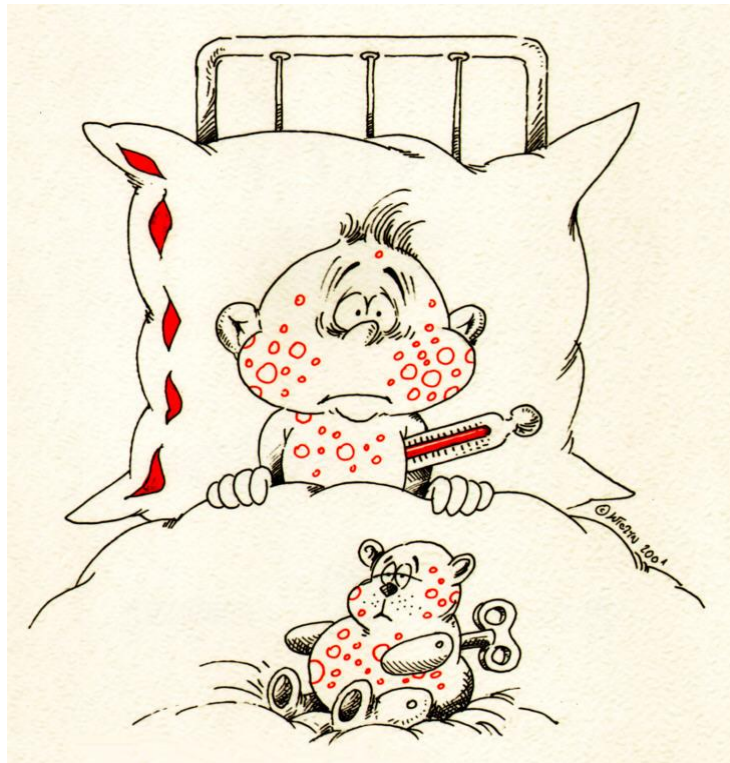
- Badania molekularne
- Badania enzymatyczne
- Badania biochemiczne (specyficzny marker)

Potwierdzenie rozpoznania wrodzonej wady metabolizmu

- Badania molekularne
 - Korelacja genotyp-fenotyp = rokowanie
 - Diagnostyka prenatalna
- Badania aktywności enzymów
 - Weryfikacja rozpoznania gdy nowe mutacje, warianty rodzinne
- Badania biochemiczne (specyficzny marker)
 - Szybkie rozpoznanie = włączenie leczenia
 - Monitorowanie leczenia

Kiedy podejrzewać wrodzoną wadę metabolizmu?

Choroba u dziecka....



kardiomiopatia

**Pogorszenie
stanu noworodka
w pierwszym tygodniu życia**

Padaczka oporna na leczenie

ZAĆMA



osłabienie mięśniowe

Śpiączka

powiększenie wątroby

Rodzinne występowanie

Nieprawidłowy wynik
badania przesiewowego noworodków

powiększenie śledziony

OPÓŹNIENIE ROZWOJU PSYCHORUCHOWEGO

INNE.....

Objawy wrodzonych wad metabolizmu

- Brak jednego „modelu” wrodzonej wady metabolizmu
- Objawy ze strony różnych narządów
- Często wielonarządowy charakter
- Wywiad rodzinny:
 - Często nieobciążony
 - Choroby/zgony dzieci w linii matczynej

Objawy wrodzonych wad metabolizmu

- **Układ nerwowy**
 - Opóźnienie rozwoju psychoruchowego
 - Drgawki
 - Wiotkość
 - Wielkogłowie
 - Postępująca demielinizacja
 - Postępujące uszkodzenie mózgu
 - Neuropatia obwodowa
 - Incydenty udarowe
- **Przewód pokarmowy**
 - Uszkodzenie/'podrażnienie' wątroby
 - Powiększenie wątroby i śledziony
 - Wymioty (nawracające)
- **Oczy**
 - Zaćma, podwichnięcie soczewki
 - Zmętnienie rogówki
 - Retinopatia barwnikowa
 - „Wiśniowa” plamka
- **Nerki**
 - Z.Fanconi-De Toni- Debree
 - Kamica nerkowa
- **Serce**
 - Przerost mięśnia serca
- **Inne**
 - Anomalie układu kostnego
 - Niedokrwistość
 - Wyprysk skórny
 - Zespoły wad wrodzonych
 - Dysmorfia twarzy
- **Zespół Reye'a**
(encefalopatia wątrobowa)
- **Epizody intoksykacji**

Wrodzone wady metabolizmu

- dane z wywiadu rodzinnego i osobniczego

Wywiad okresu ciąży i porodu

Matka:

- Choroby przewlekłe, niedokrwistość, dieta – np.:
 - acyduria metylomalonowa wtórna do niedoboru witaminy B12
 - niedobór karnityny
- HELLP u matki w czasie ciąży!

(**HELLP** - **H**emolytic anemia; **E**levated **L**iver enzymes; **L**ow **P**latelet count).

Wywiad okresu ciąży i porodu

Matka:

- Choroby przewlekłe, niedokrwistość, dieta – np.:
 - acyduria metylomalonowa wtórna do niedoboru witaminy B12
 - niedobór karnityny
- HELLP u matki w czasie ciąży!

(deficyt LCHAD)

(**HELLP** - **H**emolytic anemia; **E**levated **L**iver enzymes; **L**ow **P**latelet count).

Wywiad okresu ciąży i porodu

Dziecko-płód:

- ruchy płodu
- drgawki, czkawka
- obrzęk płodu, wielowodzie
- hipotrofia
- stan przy urodzeniu

Wywiad okresu ciąży i porodu

Dziecko-płód:

- ruchy płodu

Np.

- Zaburzenia neurotransmitterowe
- Hiperglicynemia nieketotyczna

- drgawki, czkawka

- obrzęk płodu, wielowodzie

- hipotrofia

Np.

- Deficyt LCHAD

- stan przy urodzeniu

Nieimmunologiczny obrzęk płodu:

- Zaburzenia glikozylacji białek
- Choroby lizosomalne
 - Ch. Gauchera
 - GM1 gangliozydoza
 - Mukolipidoza typu II
 - Ch.Niemann-Picka typu C
 - Ch.Wolmana
- Glikogenoza typu IV
- Deficyt transportera karnityny
- Hemochromatoza noworodkowa
- inne

Table 3 Gestational age and anthropometrical parameters at birth

Disease name	Patients per disease <i>n</i>	Gestational age		Body weight		Supine length		Head circumference	
		<i>n</i>	Weeks (Median)	<i>n</i>	SDS (Median)	<i>n</i>	SDS (Median)	<i>n</i>	SDS (Median)
MMA	149	126	40	127	-0.81	107	-0.50	87	0
PA	101	84	39	91	-0.29	81	-0.15	71	0.44
IVA	52	47	39	45	-0.04	39	0	31	0
GA-I	150	131	40	131	-0.28	114	0	102	0.88
NAGS-D	5	3	38	3	-1.31	3	-1	3	0
CPS1-D	18	13	40	14	-0.10	13	0	13	0.37
OTC-D (f)	114	71	40	70	-0.29	55	0	43	0
OTC-D (m)	82	63	39	65	-0.36	56	-0.33	49	0
ASS-D	61	52	40	51	-0.24	44	-0.13	42	-0.44
ASL-D	44	38	39	36	-0.47	31	-0.43	29	0
ARG1-D	10	8	39.5	8	-0.36	6	-0.79	6	0.11
HHH syndr.	9	7	40	6	0.18	5	0.43	4	0.75

For descriptive statistical information including median, mean, minimum, maximum, interquartile range see Suppl. Table 3

Abbreviations: D, deficiency; f, female; m, male; SDS, standard deviation score; syndr., syndrome

Bold types indicate statistically significant anthropometric parameters, i.e. low birth weight in MMA patients and increased head circumference in GA1 patients

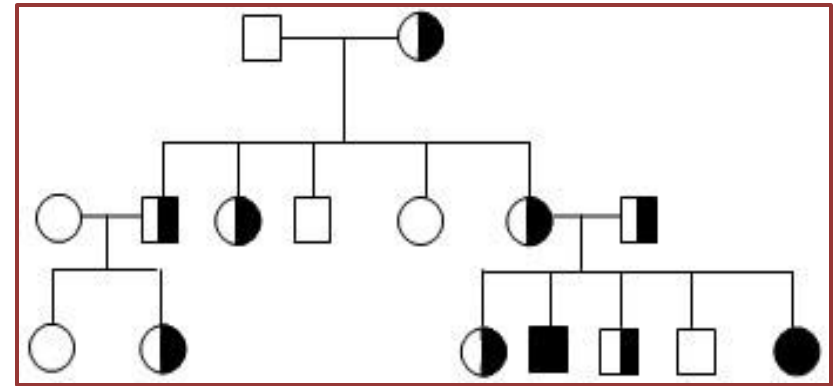
The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation

Kolker et al., JIMD 2015

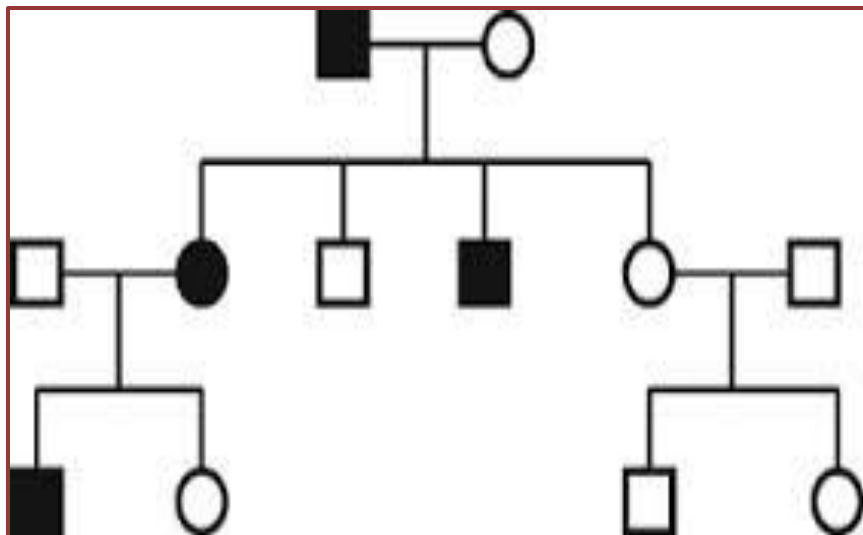
Wywiad rodzinny

- Choroby dzieci
- Zgony
- Choroby przewlekłe
- Choroby nienazwane, niedodiagnozowane, niejasne etc
- Pochodzenie etniczne, spokrewnienie rodziców

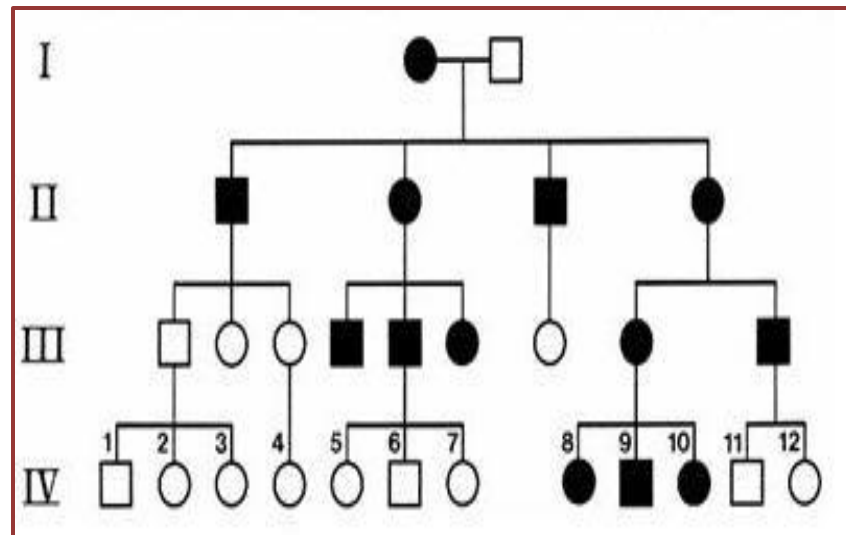
- Trudności we wnioskowaniu:
 - Różny fenotyp tej samej choroby
 - Zmienny charakter:
hipoglikemia -> hiperglikemia
 - Choroby autoimmunologiczne
 - Mała liczba ciąż/dzieci
 - Wywiad nieobciążony



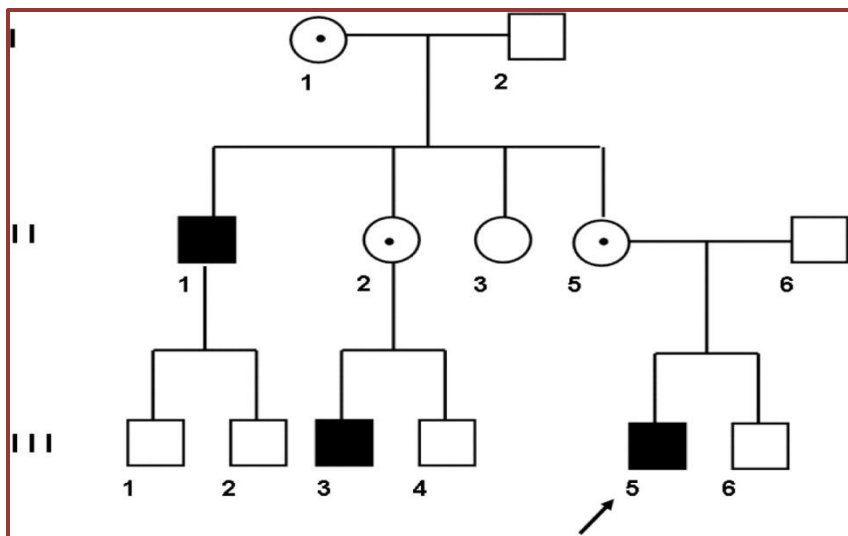
Większość...



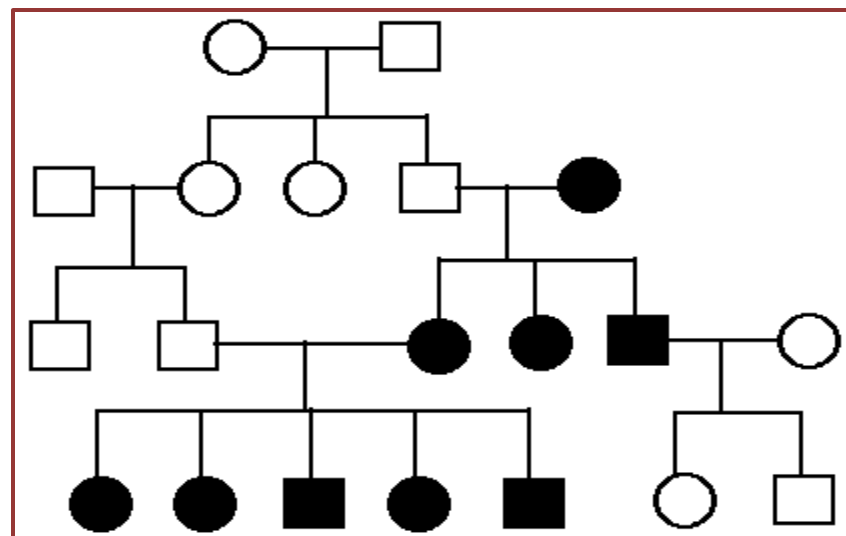
np. HIHA



np. Choroby mitochondrialne (część)



np. Deficyt OTC, X-Ald



??

Czy wcześniej dziecko często chorowało?

Czy dziecko wymagało często badań?

Czy podobne objawy w rodzinie?

Zwyczaje żywieniowe dziecka
– czy coś nowego ostatnio?

Czy dziecko przeżyło jakiś stres
np. związany ze szczepieniem?
zmianą miejsca pobytu?



Czy podobne objawy w
przeszłości?

Czy spokrewnieni rodzice?

Czy miało jakieś stany napadowe?
Zaburzenia świadomości?

Czy dziecko straciło jakieś umiejętności,
które miało wcześniej?

Nasiliły się trudności szkolne?

INNE.....

Wrodzone wady metabolizmu

- ujawnienie się choroby

- Specyfika konkretnej choroby (historia naturalna)
- Postać choroby (wczesna, późna)
- Korelacja genotyp-fenotyp
- Czynniki wyzwalające
- Czynniki „oszczędzające”
- Badanie przesiewowe noworodków
- Diagnostyka „at risk”

Czas i okoliczności wystąpienia objawów

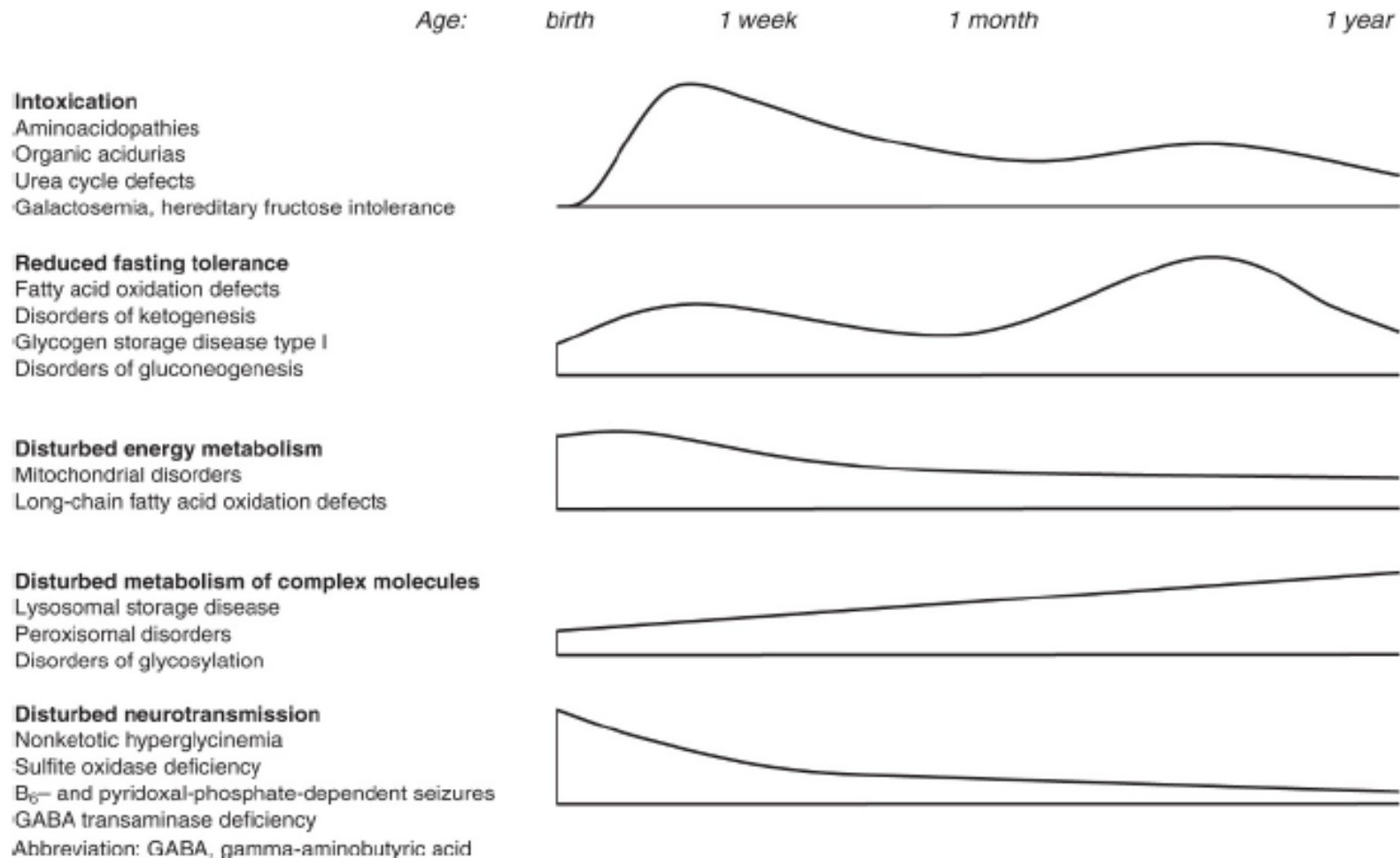


Fig. B1.1 Typical ages of manifestation of metabolic disorders in the first year of life

Czas i okoliczności wystąpienia objawów

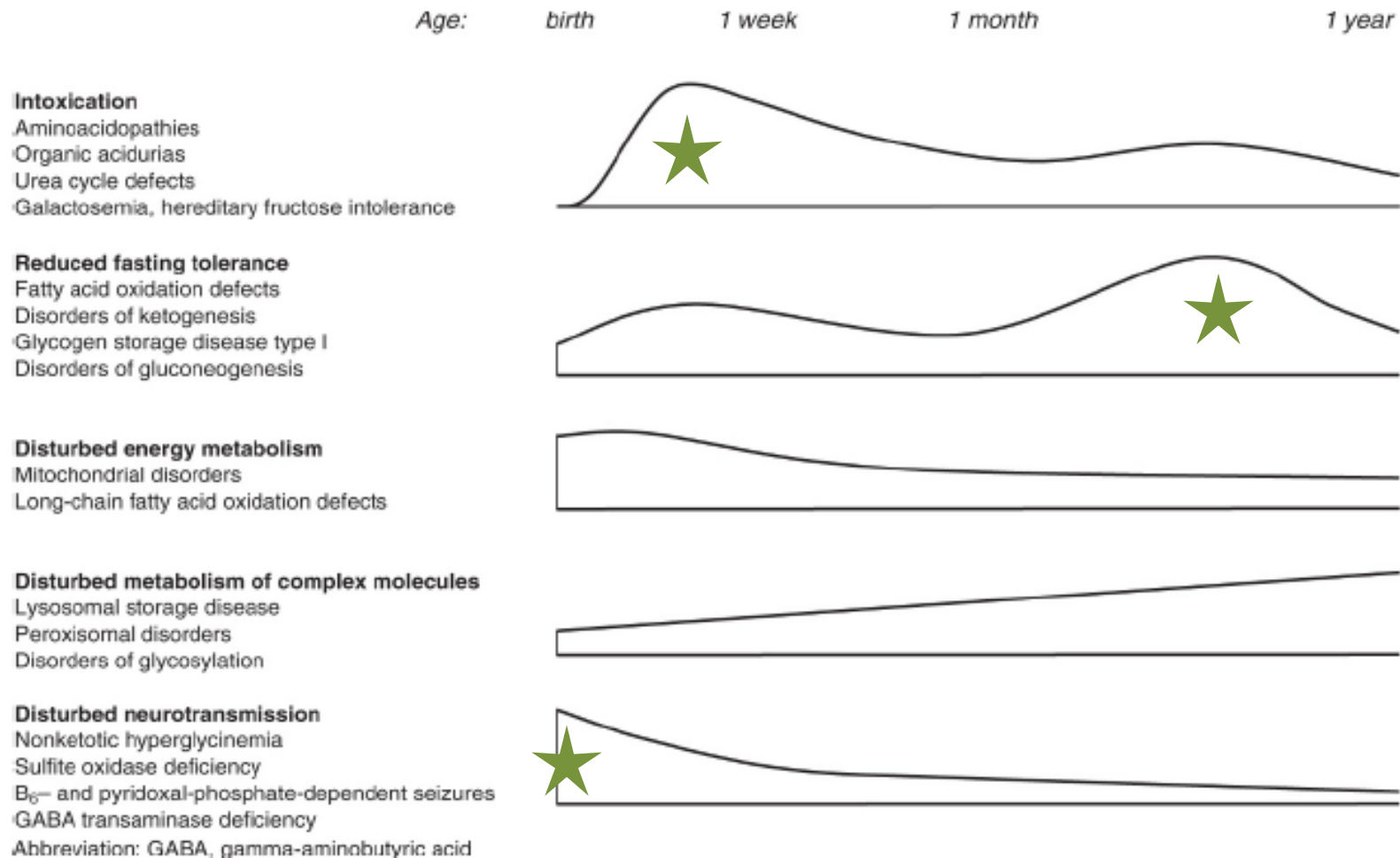


Fig. B1.1 Typical ages of manifestation of metabolic disorders in the first year of life

WL.Nyhan w: Inherited Metabolic Diseases, red. GF.Hoffmann, J.Zschocke, WL.Nyhan.

Czas i okoliczności wystąpienia objawów

- W każdym wieku!
- Przy chorobie infekcyjnej, zabiegu operacyjnym
(deficyt energetyczny)
- Po włączeniu nowych produktów do diety
(wrodzona nietolerancja fruktozy, hiperamonemie)
- Przy przedłużonym głodzeniu (zabieg operacyjny, odchudzanie)
(zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, glikogenozy)
- Po podaniu leków (walproiniany)
(cytopatie mitochondrialne)

Zapach moczu/ciała

Zapach	Zaburzenie	Substancja
Mysi	- Fenylketonuria (nieleczona) - Podaż fenylomaślanu	<i>Fenyllooctan</i>
Syropu klonowego („maggi”)	- Choroba syropu klonowego	<i>Kwas izowalerianowy</i>
Moczu kocura	- 3-metylokrotonyloglicynuria - Deficyt wielu karboksylaz	<i>Kwas 3-OH-izowalerianowy</i>
Spoconych stóp	- Acyduria izowalerianowa - Acyduria glutarowa typu II	<i>Kwas izowalerianowy</i>
Zjełczanego masła	- Tyrozynemia typu I	<i>Kwas 2-okso-4-metiolomasłowy</i>
Rybi	- Trimetyloaminuria - Dimetyloglicynuria	<i>Trimetyloamina, dimetyloglicyna</i>
Siarkowy	- Tyrozynemia typu I - Marskość wątroby	<i>Metionina</i>
	- Cystynuria	<i>siarkowodorek</i>

Kolor moczu/pieluszek

Kolor	Zaburzenie	Substancja
Brązowy/czarny	- Alkaptonuria	<i>Kwas homogentyzynowy (czerwony – Pampersy)</i>
	- Mioglobinuria	<i>Methemoglobina</i>
	- Hemoglobinuria	<i>Hemoglobina</i>
Czerwony	- Porfirie	<i>Porfiryryny</i>
	- inne	<i>Erytrocyty Barwniki pokarmowe (buraki!) Leki</i>
Pomarańczowy	- Hiperurikozuria	<i>Kwas moczowy</i>
Zielononiebieski	- Żółtaczka cholestatyczna	<i>biliwerdyna</i>
	- Zaburzenia wchłaniania tryptofanu	<i>indygo</i>
	- Podaż błękitu metylenowego	<i>Błękit metylenowy</i>

- Inne

Dynamika choroby

- Gwałtowna dekompensacja metaboliczna: śpiączka, zaburzenia świadomości, encefalopatia wątrobowa
- Narastający regres rozwoju
- „Falisty przebieg” objawów (śpiączka, ataksja, zaburzenia zachowania)
- Stałe podwyższenie parametrów biochemicznych

Trudności rozpoznania IEM w wieku młodzieńczym

- łagodniejszy przebieg niż postaci niemowlęcych
- wspólne objawy chorób metabolicznych i niemetalabolicznych
- możliwość ujawnienia się jako postaci:
 - ostre
 - przewlekłe
 - o zmiennym nasileniu objawów
- czynniki wyzwalające

„Sygnały ostrzegawcze” ang. „*red flags*”

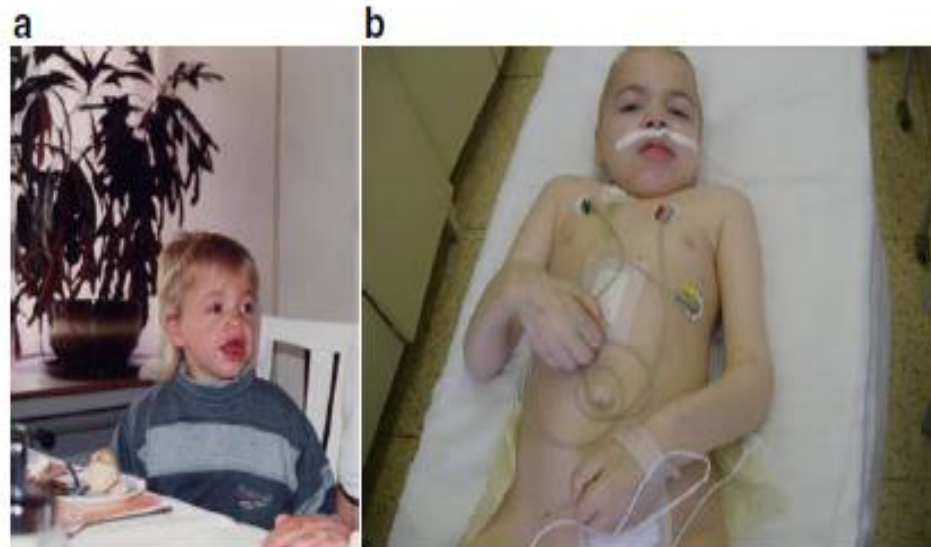
- niewyjaśnione epizody objawów
- dekompensacja w czasie stresu, choroby
(zmiana diety, odwodnienie, wysiłek fizyczny, uraz, operacja, dojrzewanie, ciąża, zimno)
- brak prawidłowego rozwoju
- objawy ze strony narządów o wysokim zużyciu energii
(mózg, serce, wątroba, mięśnie)
- unikanie określonych grup żywności
- w wywiadzie rodzinnym podobne objawy lub zgon w dzieciństwie

Obraz chorobowy

- Zmienia się w czasie tj z wiekiem pacjenta - specyfika konkretnej choroby (historia naturalna)
- Postać choroby
- Zmienność w obrębie tej samej rodziny
- Indywidualny przebieg, powikłania
- Badanie przesiewowe noworodków

Zmienność w czasie tj z wiekiem pacjenta - specyfika konkretnej choroby (historia naturalna)

Fig. 1 Appearance of a child with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) at (a) 6 years of age and (b) 12 years of age, illustrating the 'typical' clinical phenotype at the more severe end of the disease spectrum. The manifestations of the syndrome and the rate of progression, however, may vary widely among individual patients



**Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome):
a clinical review and recommendations for treatment
in the era of enzyme replacement therapy**

J. Edmond Wraith • Maurizio Scarpa • Michael Beck •
Olaf A. Bodamer • Linda De Meirleir •
Nathalie Guffon • Allan Meldgaard Lund •
Gunilla Malm • Ans T. Van der Ploeg • Jiri Zeman

Fig. 2 Reported age at onset and prevalence of clinical features in 82 patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in HOS, the Hunter Outcome Survey

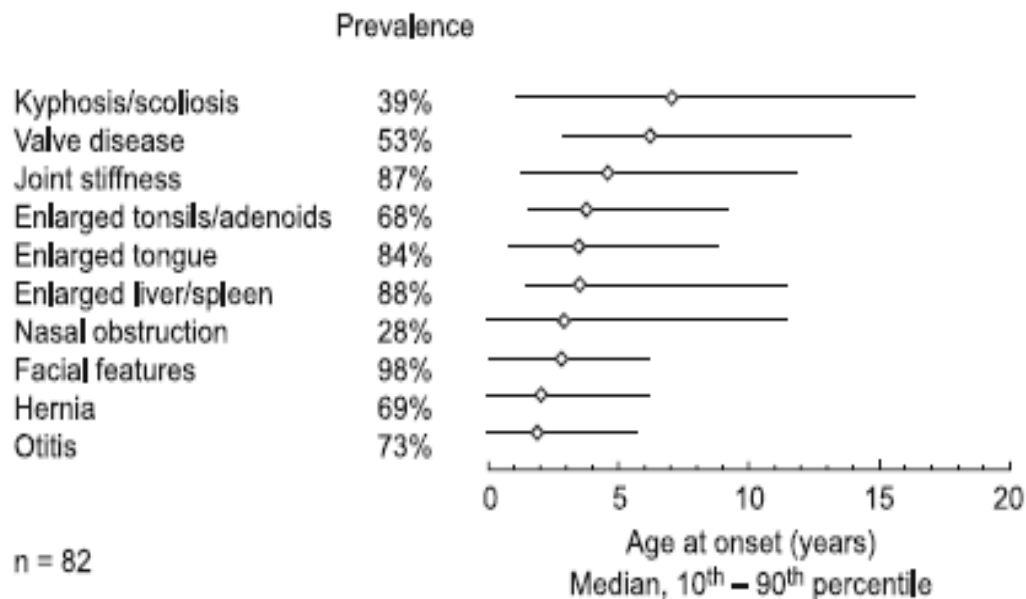


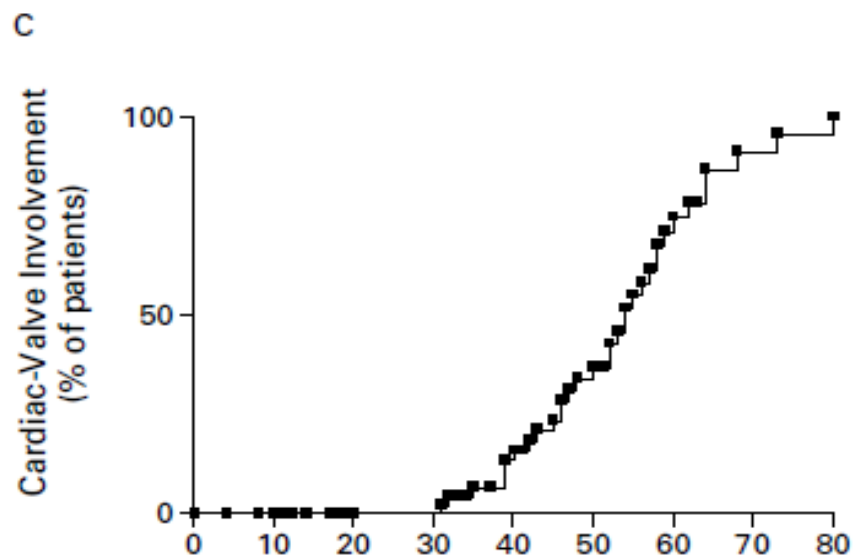
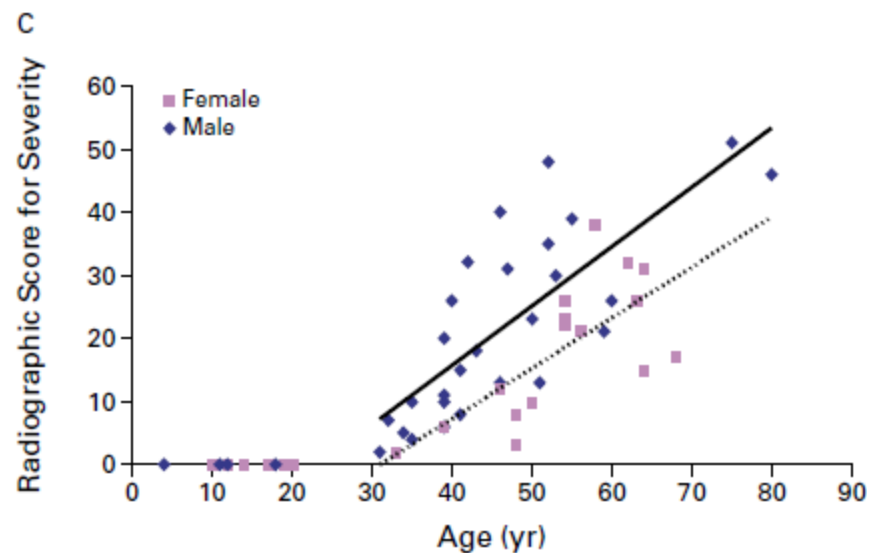
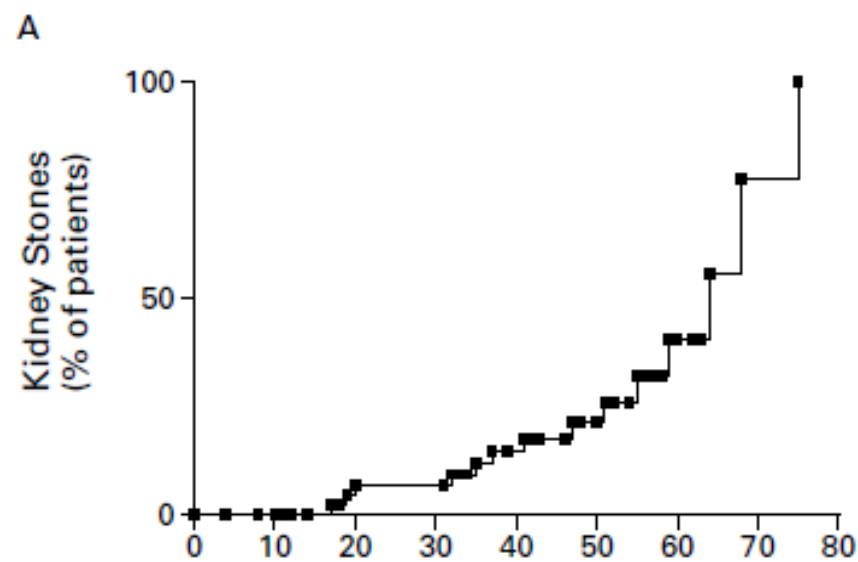
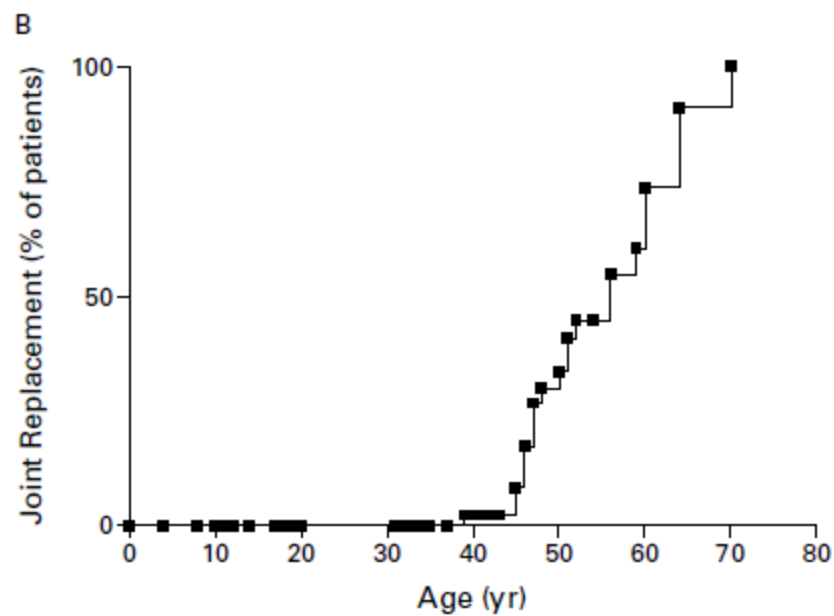
Table 2 Prevalence and reported age at onset (median and 10th–90th percentiles) of the main cardiovascular manifestations of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) in a cohort of 82 patients in HOS, the Hunter Outcome Survey

Cardiac manifestation	n	Prevalence (%)	Age at onset (years)
Valvular disease	34	53	6.2 (2.9–13.8)
Murmur	32	52	6.4 (3.7–12.3)
Cardiomyopathy	4	9	7.6 (5.2–27.3)
Any cardiovascular sign/symptom	49	72	6.0 (2.9–13.7)

Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy

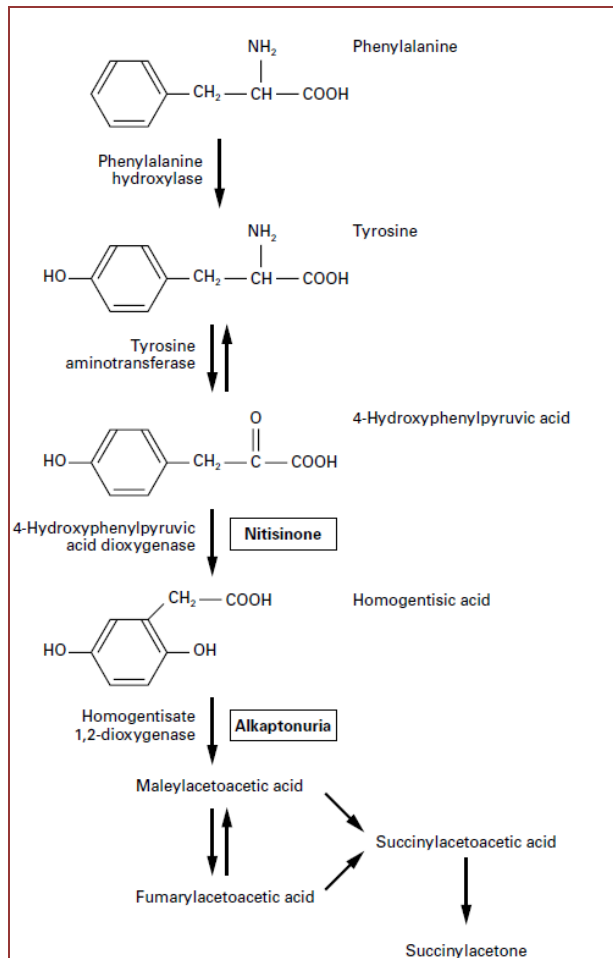
J. Edmond Wraith • Maurizio Scarpa • Michael Beck •
Olaf A. Bodamer • Linda De Meirleir •
Nathalie Guffon • Allan Meldgaard Lund •
Gunilla Malm • Ans T. Van der Ploeg • Jiri Zeman

Eur J Pediatr (2008) 167:267–277



NATURAL HISTORY OF ALKAPTONURIA

Alkaptonuria



Rozpoznanie

- 12 z 58 (21%) pacjentów
- przed 1rż
- Pozostali 46
- śr wiek przy rozpoznaniu 29lat:
 - 32 (55%) z powodu ciemnego moczu
 - 26 (45%) z powodu przewlekłego bólu stawów
 - 12 kobiet - śr wiek 46lat
 - 14 mężczyzn - śr wiek 37lat
- Ponadto u:
 - 2 pacjentów rozpoznano porfirię
 - 4 wykonano biopsje ucha lub skóry przed rozpoznaniem



Źródło: internet

NATURAL HISTORY OF ALKAPTONURIA

N Engl J Med, Vol. 347, No. 26 • December 26, 2002 •

Postać choroby

Tyrozynemia typu I

	Liczba pacjentów	
• Postać ostra wątrobowa (niewydolność wątroby 0-6mż)	–	9
• Postać podostra wątrobowa (dysfunkcja wątroby 6-12mż)	-	2
• Postać przewlekła wątrobowa lub/i tubulopatyczna - (pierwsze objawy po 1rż)	-	6
• Bez ustalonego fenotypu (z rodzin ryzyka)	-	2
	Razem	19

Źródło: Pohorecka Monika. Praca doktorska 2007

Table 3 Acute and chronic presentations of MMA/PA

Acute presentation	Chronic presentation
Neonatal sepsis-like picture, temperature instability, respiratory distress, hyperventilation Nervous system • Altered level of consciousness (from lethargy and somnolence to coma) mimicking encephalitis or drug intoxication • Acute encephalopathy • Seizures (in general not isolated but in the context of altered level of consciousness) • Movement disorders (more frequent in PA) • Stroke-like episodes (more frequent in MMA) Gastrointestinal system • Vomiting and feeding difficulties Hematologic findings • Neutropenia, pancytopenia Heart • Acute cardiac failure (mostly on basis of cardiomyopathy) • Arrhythmias	Often episodic characteristic signs and symptoms Nervous system • Hypotonia • Developmental delay (learning disabilities, intellectual disability) • Movement disorders/dystonia • Seizures • Optic atrophy • <i>Psychiatric symptoms (hallucinations, psychotic attacks)</i> Gastrointestinal system • Recurrent vomiting with ketoacidosis • Abnormal feeding behavior (anorexia) • Failure to thrive • Constipation • Pancreatitis Hematologic findings • Neutropenia, pancytopenia • <i>Secondary hemophagocytosis (rare)</i> Heart (more frequent in PA) • Cardiomyopathy • Prolonged QTc interval in ECG Kidney (more frequent in MMA) • Chronic renal failure in MMA Other • <i>Dermatitis</i> • <i>Hearing loss</i>

bold: typical signs and symptoms.

standard: uncommon signs and symptoms.

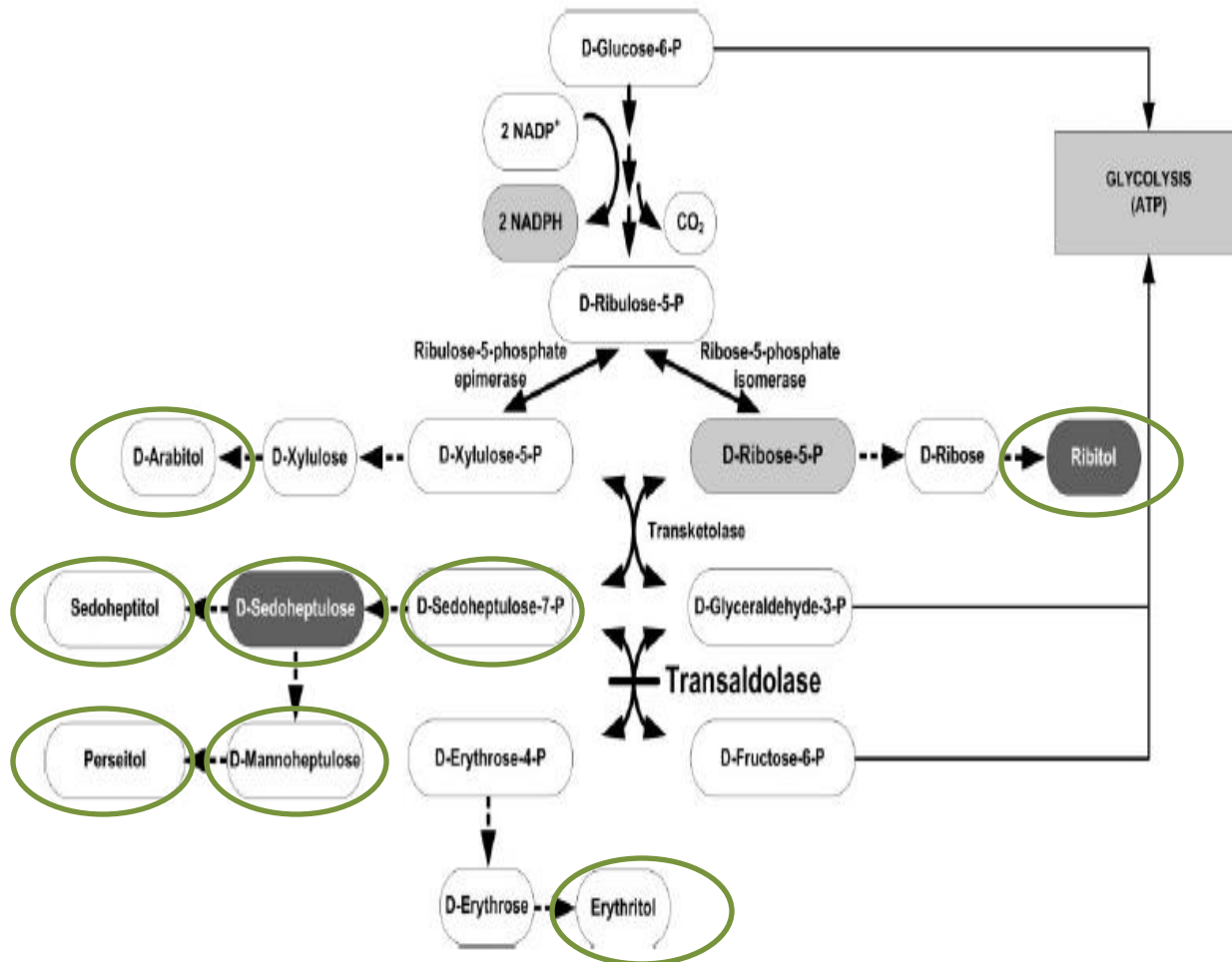
italics: signs and symptoms only reported in single patients.

Table 1 Clinical signs and symptoms of acute and chronic presentations of UCDs, and triggering factors for hyperammonemia in UCD patients

Acute presentation	Chronic presentation
• Altered level of consciousness (from somnolence and lethargy to coma) mimicking encephalitis or drug intoxication • Acute encephalopathy (see below) • Seizures (generally not isolated but along with an altered level of consciousness) • Ataxia (generally associated with altered consciousness level) • Stroke-like episodes • Transient visual loss • Vomiting and progressive poor appetite • Liver failure • Multiorgan failure • Peripheral circulatory failure • "Post-partum psychosis" • Psychiatric symptoms (hallucinations, paranoia, mania, emotional or personality changes) <u>In neonates:</u> • sepsis-like picture, temperature instability • respiratory distress, hyperventilation	• Confusion, lethargy, dizziness • Migraine-like headaches, tremor, ataxia, dysarthria • Asterix (in adults) • Learning disabilities, neurodevelopmental delay, mental retardation • Chorea, cerebral palsy • Protracted cortical visual loss • Progressive spastic diplegia or quadriplegia (described in ARG1D and HHH syndrome) • Protein aversion, self-selected low-protein diet • Abdominal pain, vomiting • Failure to thrive • Hepatomegaly, elevated liver enzymes • Psychiatric symptoms: hyperactivity, mood alteration, behavioural changes, aggressiveness • Self-injurious behaviour • Autism-like symptoms • Fragile hair (typical for ASLD) • Dermatitis • Specific neuropsychological phenotype in heterozygous OTC females • Episodic character of signs and symptoms

Zmienność w obrębie tej samej rodziny

Transaldolase deficiency (OMIM 606003)



- *TALDO1* gene
- Chromosome 11 (p15,5-p15,4)
- Biomarker- elevated urinary polyol concentrations (GC, LC-MS/MS)
- Symptoms and outcome vary widely among patients
- Symptomatic treatment

Wamelink et al.; Prenat Diagn 2008.

Table 1 Clinical and molecular features of the 11 TALDO-deficient patients diagnosed to date in comparison to our 12 patients

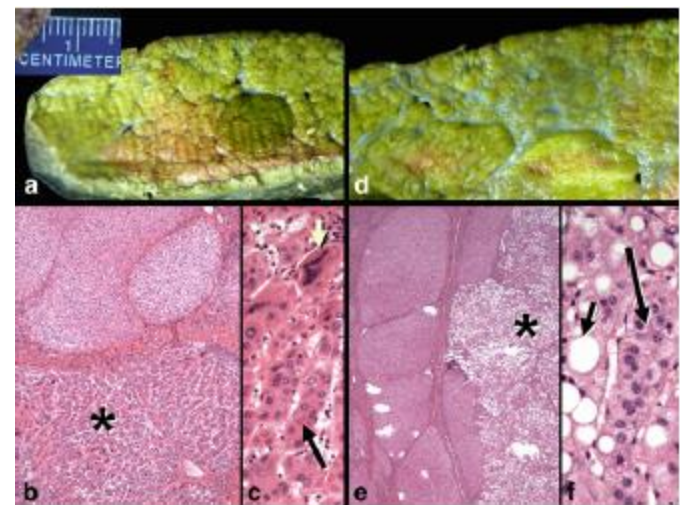
Clinical/molecular feature	Frequency from literature	Frequency in this cohort
Liver dysfunction	11/11	7/12
Consanguinity	10/11	12/12
Hepatosplenomegaly	10/11	12/12
Anemia	9/11	12/12
Thrombocytopenia	9/11	12/12
Dysmorphism	8/11	11/12
Wrinkly skin	4/11	12/12
Cardiac defects	8/11	12/12
Neonatal edema	6/11	1/12
Renal abnormalities	5/11	2/12
Respiratory dysfunction	2/11	1/12
Developmental delay	2/11 ^a	0/12
Abnormal platelets aggregation	0/11	5/12
Premature death	5/11	1/12

Results. Nephrological abnormalities were present in seven of the nine patients. The most common findings were low molecular weight (LMW) proteinuria and hypercalciuria. The two oldest patients had moderate chronic kidney failure. In two patients, generalized aminoaciduria was found, two patients had renal phosphate wasting and three patients had hyperchloremic metabolic acidosis. Three patients had anatomical abnormalities.

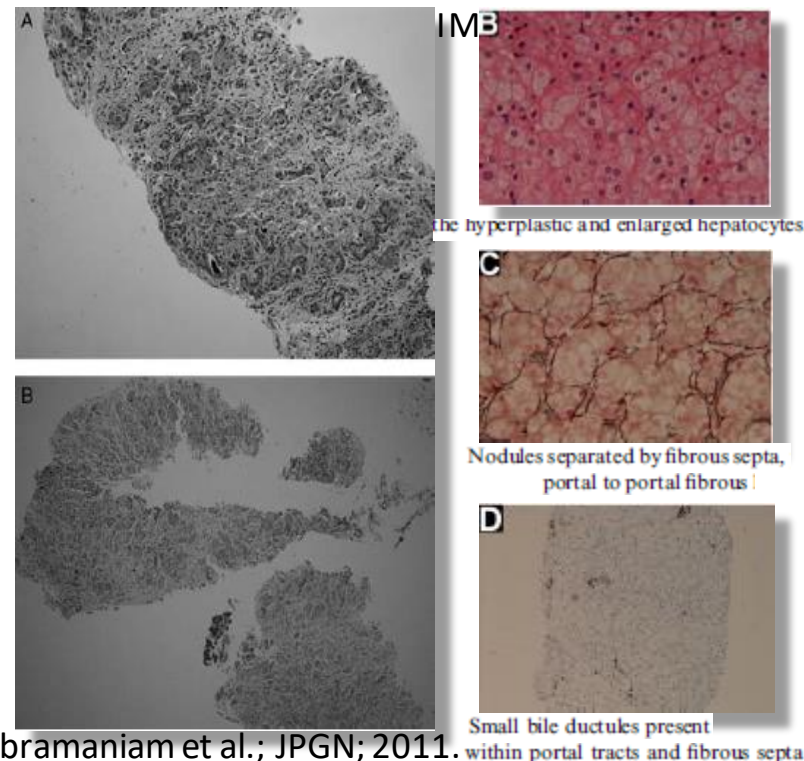
Loeffen; Nephrol Dial Transplant; 2012.

y with later

JIMD; 2013.



LeDuc et al.; JIMD; 2013.



Balasubramaniam et al.; JPGN; 2011. Wamelink et al.; Mol Gen Metab; 2008.

Table 1 Clinical and molecular features of the 11 TALDO-deficient patients diagnosed to date in comparison to our 12 patients

Clinical/molecular features

Liver dysfunction

Consanguinity

Hepatosplenomegaly

Anemia

Thrombocytopenia

Dysmorphism

Wrinkly skin

Cardiac defects

Neonatal edema

Renal abnormalities

Respiratory dysfunction

Developmental delay

Abnormal platelets

Premature death

^aSensor neural deafness

catch-up in the other

Table 1 Metabolic and genetic results of four siblings. Urinary excretion of polyols, heptuloses, and sugar-phosphates in mmol/mol creatinine. Urine of II.4 collected after liver transplant

Phenotype	II.4	II.3	II.2	II.1	Control values
Age at time of sample collection	1 year	3 years	9 years	13 years	
Clinical status	Proband with hepatocellular carcinoma and cirrhosis	Cirrhosis	Asymptomatic	Unaffected	
Birth weight	6 lbs 4 oz	5 lbs	5 lbs 4 oz		
Genetic status at TALDO1	Homozygous Phe171	Homozygous Phe171	Homozygous Phe171	Homozygous Ser171	
ALT	228	57	16	19	7–41 U/L
AST	104	70	20	23	12–36 U/L
GGT	70	20	21	15	9–58 U/L
AFP	2,108	15.2	4.6	0.8	0–9 ng/mL
Platelet count	281–402	171–325	273–275		165–415
BUN	8–19	7–18	14		7–20 mg/dL
Creatine	0.2	0.3	0.47		0.6–1.2 mg/dL
Erythritol ^a	203	117	103	22	1–2 years: 76–192 2–6 years: 55–105 6–18 years: 35–179
Ribitol ^a	54	60	54	5	1–2 years: 9–24 2–6 years: 8–11 6–18 years: 4–11
Arabitol ^a	152	124	77	17	<89 ^c
Sedoheptitol ^b	2	2	1.1	<1	<1
Perseitol ^b	<1	2	3	<1	<1
Sedoheptulose ^b	600	300	270	2.7	<9
Mannoheptulose ^b	Disturbed ^d	Disturbed ^d	Disturbed ^d	2.8	<3
Sedoheptulose-7P ^b	0.93	0.96	1.7	n.d.	<0.07 ^c
Ribose-5P ^b	0.76	0.23	0.26	n.d.	<0.13 ^c
Ribulose-5P + xylulose-5P ^b	0.84	0.53	0.46	0.09	<0.44 ^c
Transaldolase activity	Undetectable	Undetectable	Undetectable	Normal	



Valayannopoulos et al.; J Pediatr; 2006.

(b)



Eyaid et al.; JIMD; 2013.



Valayannopoulos et al.; J Pediatr; 2006.

(c)



Balasubramaniam et al.; JPGN; 2011.



Valayannopoulos et al.; J Pediatr; 2006.

d)

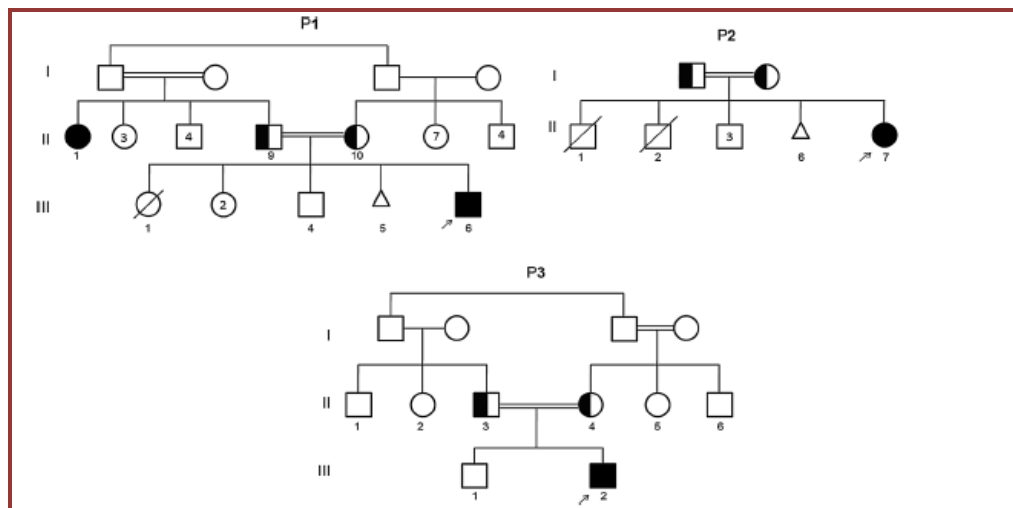


Eyaid et al.; JIMD; 2013.

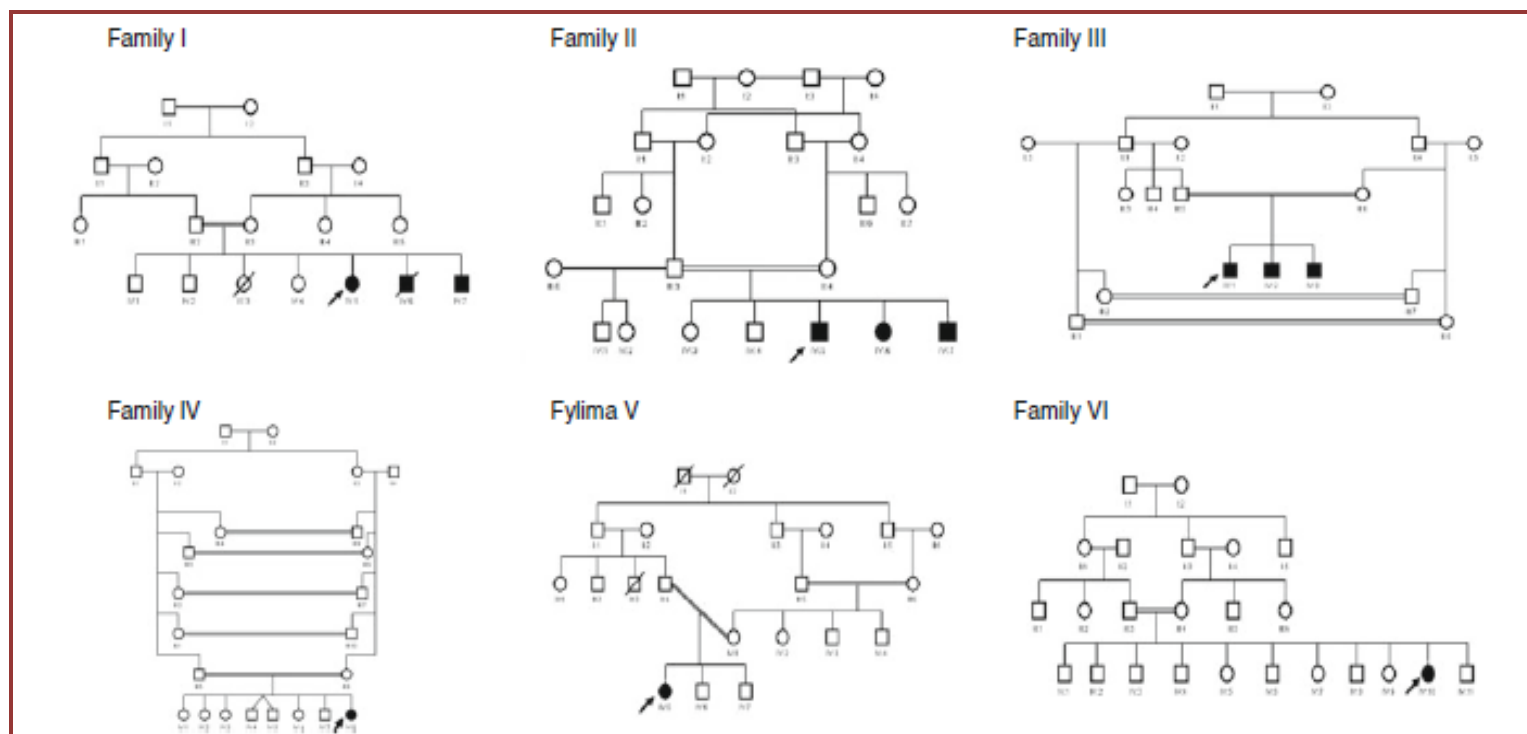


Tylki-Szymańska et al.; Eur J Pediatr; 2014.





Al-Shamsi et al.; Eur J Pediatr; 2015.



Eyaid W. et al.; JIMD; 2013.

Indywidualny przebieg, powikłania

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

Typowy fenotyp?

Growth

- Height Normal to tall stature
- Other Occasional failure to thrive in infancy

Head and Neck

- Eyes Ectopia lentis, Myopia, Glaucoma
- Mouth High-arched palate
- Teeth Crowded teeth

Cardiovascular

- Heart Myocardial infarction, Mitral valve prolapse

Chest

- Ribs, Sternum, Clavicles and Scapulae Pectus excavatum, Pectus carinatum

Abdomen

- External Features Inguinal hernia
- Liver Fatty changes in liver
- Pancreas Pancreatitis

Skeletal (Generalized osteoporosis)

- Spine Biconcave 'codfish' vertebrae, Kyphoscoliosis
- Limbs Dolichostenomelia, Arachnodactyly, Limited joint mobility

Skin, Nails, Hair

- Skin Hypopigmentation, Malar flush, Livedo reticularis
- Hair Hypopigmentation, Fine, brittle hair

Neurologic

- Central Nervous System Seizures, Mental retardation, Cerebrovascular accident
- Behavioral Psychiatric Manifestations Psychiatric disorders, Depression, Personality disorder

Hematology - Thromboembolism (25%)

HOMOCYSTYNURIA

Growth

- Height Normal to tall stature
- Other Occasional failure to thrive in infancy

Head and Neck

- Eyes Ectopia lentis, Myopia, Glaucoma
- Mouth High-arched palate
- Teeth Crowded teeth

Cardiovascular

- Heart Myocardial infarction, Mitral valve prolapse

Chest

- Ribs, Sternum, Clavicles and Scapulae Pectus excavatum, Pectus carinatum

Abdomen

- External Features Inguinal hernia
- Liver Fatty changes in liver
- Pancreas Pancreatitis

Skeletal (Generalized osteoporosis)

- Spine Biconcave 'codfish' vertebrae, Kyphoscoliosis
- Limbs Dolichostenomelia, Arachnodactyly, Limited joint mobility

Skin, Nails, Hair

- Skin Hypopigmentation, Malar flush, Livedo reticularis
- Hair Hypopigmentation, Fine, brittle hair

Neurologic

- Central Nervous System Seizures, Mental retardation, Cerebrovascular accident
- Behavioral Psychiatric Manifestations Psychiatric disorders, Depression, Personality disorder

Hematology - Thromboembolism (25%)

Homocystynuria

(historia naturalna)

	B6(+)	B6(-)
• IQ	>	
• Myopia (po 1rż)		
• Przemieszczenie soczewek (śr. 8rż)		
– Do 10rż	55%	82%
• Incydent zatorowo-zakrzepowy (gł. młodzi dorośli, już niemowlęta)		
– Do 15rż	12%	27%
• Osteoporoza (rtg)		
– Do 15rż	36%	64%
• Brak przeżycia do 30rż	4%	23%
• Psychozy (młodzi dorośli)		

Badanie przesiewowe noworodków


Tu nakleić kod paskowy

Nie dotykać powierzchni krążków!
Nie używać bibuły uszkodzonych!

Pesel: _____
Nazwisko: _____
Płeć: _____

Imię matki: _____
Data urodz.: _____ Godz.: _____
Data pobr.: _____ Godz.: _____
Ciężar: _____ Hbd: _____
Apgar: _____ Transfuzja? data: _____
Antybiotyki?: _____
Karmienie: Piersz ☐ Butelka ☐ Pozajelitowo ☐
Adres do _____
kontaktu: _____
Telefon: _____
Pobrał: _____

  MM/YYYY

Wrodzone wady metabolizmu u młodzieży i dorosłych

Kardiomiopatia hipertroficzna

Encefalopatia / śpiączka

WWM?

Objawy psychiatryczne

UDAR

Rabdomioliza

INNE.....

Wrodzone wady metabolizmu u młodzieży i dorosłych

Zaburzenia cyklu mocznikowego
Zaburzenia oksydacji kwasów
tłuszczowych



Encefalopatia / śpiączka



UDAR

Choroba Fabry'ego
Homocystynuria
Choroby mitochondrialne
Zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych
Zaburzenia cyklu mocznikowego

Kardiomiopatia hipertroficzna



Choroba Fabry'ego
Mukopolisacharydozy
Zaburzenia oksydacji kwasów
tłuszczowych
Glikogenozy

WWM !

Objawy psychiatryczne



Zaburzenia cyklu mocznikowego
(Adreno)leukodystrofia
Porfiria

Rabdomioliza



Glikogenozy typu V i VII
Zaburzenia oksydacji kwasów
tłuszczowych (LC-FAOD, CPT II)

INNE.....

Acute presentations of inherited metabolic disease in adulthood

Philip J Lee DM FRCP, Reader in Metabolic Medicine

Robin H Lachmann PhD MRCP, Consultant in Metabolic Medicine

Charles Dent Metabolic Unit, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London

Clin Med 2008;8:621-24

International Journal of
Molecular Sciences

Review

Inborn Errors of Metabolism and Epilepsy: Current Understanding, Diagnosis, and Treatment Approaches

Suvasini Sharma¹ and Asuri N. Prasad^{2,*}

Biochemical Investigation for Inborn Errors of Metabolism in Adults Presenting With Neurological Disorders

Calvin J. Hogg S.

ACNR > VOLUME 9 NUMBER 6 > JANUARY/FEBRUARY 2010



Adolescence-Adulthood

Juvenile NCL
Lafora body disease and
Unverricht-Lundborg disease
Mitochondrial disorders: MELAS
(Mitochondrial
encephalomyopathy, lactic
acidosis and stroke-like episodes),
MERRF (Myoclonic epilepsy with
ragged red fibers)
Lysosomal storage diseases: Late
onset gangliosidosis,
Niemann-Pick type C, Gaucher
type III
GLUT-1 deficiency
Porphyria
Wilson's disease

The investigation of inborn errors of metabolism as an underlying cause of idiopathic intellectual disability in adults in Norway

S. Hope^{a,b}, C. H. Johannessen^a, N. O. Aanonsen^a and P. Strømme^{c,d}

Molecular Genetics and Metabolism Reports 10 (2017) 92–95



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgmr



Clinical characteristics of adult patients with inborn errors of metabolism in Spain: A review of 500 cases from university hospitals

J. Pérez-López^{a,*}, L. Ceberio-Hualde^b, J.S. García-Morillo^c, J.M. Grau-Junyent^d, A. Hermida Ameijeiras^e,
M. López-Rodríguez^f, J.C. Milisenda^d, M. Moltó Abad^a, M. Morales-Conejo^g, J.J. Nava Mateos^h



Bonnat et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:65
<http://www.ajrd.com/content/9/1/65>

ORJRD ORPHANET JOURNAL
OF RARE DISEASES

REVIEW

Open Access

Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review

Olivier Bonnat^{1,2*}, Hans Hermann Klünemann³, Frederic Sedel³, Sylvie Tordjman⁴, David Cohen⁵ and Mark Walterfang⁶

Douillard et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:26
<http://www.ajrd.com/content/7/1/26>

ORJRD ORPHANET JOURNAL
OF RARE DISEASES

REVIEW

Open Access

Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults

Claire Douillard^{1,2*}, Karine Mention³, Ories Dobbelaere², Jean-Louis Wernau¹, Jean-Marie Saudubray³ and Marie-Christine Vantghem¹

Ann Transl Med 2018;6(24):469

Review Article on Inborn Errors of Metabolism

Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice

Marisha Agana¹, Julia Frueh¹, Manmohan Kamboj², Dilip R. Patel¹, Shibani Kanungo¹

European Journal of
Neurology 2015, 23 (Suppl. 1):
36–44



Rare diseases:

„Is it rare? Or is it rarely diagnosed?”

Patricia Lorraine Wilcox

Dziękuję za uwagę!



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl