

Kurs POWER

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

Przypadki kliniczne zespołu intoksykacji – jak postępować w stanach nagłych?

Joanna Taybert, Agnieszka Kowalik

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 1-2 października 2020 roku.

Dziewczynka 1 z PA

Dziewczynka 1 z PA

- Wywiad rodzinny:
 - Spokrewnienie rodziców (IIIstopnia), starsza siostra zdrowa
- Ciąża:
 - Druga, niepowikłana
- Poród:
 - Ciecie cesarskie (skolioza u matki), o czasie (39Hbd)
 - Masa ciała 4000g, 10 pkt w skali Apgar
- Hospitalizacja w szpitalu rejonowym położniczym
 - 2dż:
 - Znacząca utrata masy ciała (> 10%)
 - 3dż:
 - Odmówiła jedzenia, nasilona senność, hipotonia
 - Kwasica metaboliczna bez poprawy po podaniu dwuwęglanów
 - Antybiotykoterapia z powodu zmiany skórnej w miejscu wkłucia venflonu
 - Dożylne wlewy glukozy

Dziewczynka 1 z PA

- Hospitalizacja w Oddziale Intensywnej Terapii:
 - 6dż:
 - Wydolna krążeniowo i oddechowo
 - bez podwyższonych parametrów infekcyjnych
 - Bez kwasicy lub hipoglikemii
 - Tandem MS (NBS): C3 - 7,4 $\mu\text{mol/l}$ (N 0,47-11,5)
 - Rozpoczęto karmienie doustne, przyrost masy ciała obecny
 - Po 2 dniach:
 - Bez przyrostu masy ciała
 - Odmowa jedzenia, hipotonia
 - Rozpoczęto dodatkowe dożylny wlewy glukozy
 - Stwierdzono niewielką poprawę
 - Zlecono częściowe żywienie pozajelitowe
 - 9dż:
 - Utrata przytomności
 - Ketonuria
 - Hiperamonemia (950 $\mu\text{mol/l}$)
 - Rozpoczęto dożylny wlew glukozy (20mg/kg/min)

Dziewczynka 1 z PA

- 9dż:
 - Przesłana do Kliniki Chorób Metabolicznych IPCZD celem diagnostyki przyczyn hiperamonemii
 - Poprawa kliniczna już w pierwszej dobie leczenia po ograniczeniu podaży białka i podaży hiperkalorycznych wlewów glukozy
 - Profil kwasów organicznych moczu (met GCMS) wykazał metabolity typowe dla acydurii propionowej
- 10dż:
 - Dieta eliminacyjna z ograniczeniem Ile, Val, Met, Thr i karnityny
- 28 dż – wypisana ze szpitala - zalecenia:
 - Dieta eliminacyjna, karnityna i okresowo podaż metronidazolu
 - Profilaktyczna podaż hiperkaloryczna - wlewy dożylnie glukozy w przypadku zagrożenia katabolizmem
- *Follow-up:*
 - Nawracające infekcje górnych dróg oddechowych prowadzące do pogorszenia stanu ogólnego z incydentami neutropenii i trombopenii – kolejne hospitalizacje z dożylnymi wlewami glukozy i karmieniem przez sondę dożołądkową, założenie PEG, rozpoznano hipogammaglobulinemię
 - Opóźnienie rozwoju psychoruchowego

Dziewczynka 2 z PA

Dziewczynka 2 z PA

- CI (przedwczesne skurcze, zakażenie dróg moczowych)
- PI (cięcie cesarskie), m.c. 2750g, 10 pkt Apgar
- okres adaptacyjny:
 - prawidłowy
 - od urodzenia częste infekcje górnych dróg oddechowych, okresy senności, wymioty
- **4 mż – hospitalizacja:**
 - Przyjęta w stanie przedśpiączkowym
 - hiperamonemia, hipermleczanemia, ketonuria
- **Badania metaboliczne**
 - badanie tandem MS - $\uparrow$ C3 (propionylokarnityna)
 - profil kwasów organicznych met.GC-MS – metabolity typowe dla PA

Dziewczynka 2 z PA

Przekazana do KCM:

- Stan ogólny średni, wydolna oddechowo i krążeniowo, bez kontaktu, podsypiająca, uogólniona hipotonia
- Badania laboratoryjne:
 - wyrównana kwasica metaboliczna, pancytopenia, hiperamonemia, hipermleczanemia, obniżone wartości białka całkowitego
- Postępowanie:
 - włączono wlew dożylny glukozy i żywienie przez sondę dożołądkową preparatem wolnym od ile, met, tre, wal (MMA/PA Anamix Infant)
 - rozpoczęto podawanie metronidazolu, karnityny i biotyny
 - założono wejście centralne (za niska podaż kalorii, zalegania w żołądku)
 - przetoczenie ME
- Podczas hospitalizacji:
 - trudności w karmieniu, luźne stolce, wymioty - włączono całkowite żywienie pozajelitowe (białko 0,2g/kg m.c) z modyfikowaną podażą insuliny
 - 7 doba hospitalizacji: gorączka, objawy niewydolności wątroby (INR 1,9, hipoproteinemia, neutropenia, hipoalbuminemia, podwyższenie aktywności transaminaz i GGTP, niskie wykładniki stanu zapalnego, ujemne posiewy krwi)
 - Intensyfikacja leczenia: albuminy, wit. K, ursopol, forsowano diurezę, przetoczono osocze i ponownie ME

Dziewczynka 2 z PA

Hospitalizacja Cd:

- Zmiany skórne:
 - utrzymywały się obrzęki,
 - pojawiły się liczne zmiany rumieniowe złączające się na szyi, kończynach górnych i podudziach
- zwiększono podaż białka w worku żywieniowym do 0,4g/kgmc oraz włączono suplementację izoleucyną i waliną
- stopniowe żywienie do sondy (ulewania)
- infekcja rotawirusowa
- dalsze modyfikacje żywienia- podaż białka w worku 0,8g/kgmc, kontynuacja suplementacji ile i val (pod kontrolą aminoacidogramu)
- po 10 dniach całkowite ustąpienie objawów skórnych (przy stałej suplementacji ile i val)

Dziewczynka 2 z PA

aminokwas	norma 2m-ce-16 lat	21.01.2013	24.01.2013	28.01.2013	4.02.2013
Thr	73-160	41	45	47	61
tyr	29-86	8	18	26	36
Val	110-271	14,5 !!	64,5	64	109
Ile	34-85	6 !!!	13	12,5	41
Leu	55-165	21	63	70	121
Phe	22-98	14,5	51	70	52
		zmiany skórne	włączono 4 x 50mg ile 3 x 50mg val	suplementacja b.zmian	3 x 50mg ile 2 x 50mg val



Początkowe zmiany skórne o charakterze rumieniowym, siateczkowym i złuszcżającym



Szybkie ustąpienie objawów po 5 dniach uzupełnienia białka naturalnego (izoleucyny)

Propionic Acidemia Manifesting with Low Isoleucine Generalized Exfoliative Dermatitis
Tanda N. Lane, M.D., Mary K. Spraker, M.D., and Sareeta S. Parker, M.D.
Pediatric Dermatology Vol. 24 No. 5 508–510, 2007

Jadłospis dla niemowlęcia z PA w wieku 5 miesięcy, m. ciała 7,2 kg (50-75c)

Założenia diety:

energia- 90 kcal/kg m. ciała

białko naturalne- 1-1,5 g/kg m. ciała

białko ekwiwalent- 0,5-1 g/kg m. ciała

skład diety	ilość ml	energia kcal	białko naturalne g	białko ekwiwalent g
8 x 100ml				
MMA/PA Anamix Infant	366	252,5	0	7,32
Bebilon pepti 1	450	297	7,2	0
olej roślinny	8ml	70,4	0	0
kleik ryżowy	15g	57,7	1,12	0
razem	824	677,6	8,32	7,32
na kg masy ciała	114	94	1,15	1,0

Dziewczynka 2 z PA

6 mż – hospitalizacja

- w trybie pilnym z uwagi na wystąpienie epizodów napadowych
- wynik EEG nieprawidłowy - rozpoznano padaczkę (zespół Westa)

12 mż - rozpoczęto terapię Synacthenem

- ustąpienie napadów skłonów
- poprawa w zakresie kontaktu i motoryki dużej

13 mż - hospitalizowana z powodu dekompensacji metabolicznej

- od 6 dni wymioty, bez cech infekcji, liczne luźne stolce (adenowirus)
- w bad. lab. kwasica metaboliczna (pH do 6,9), ketonuria, mierna hiperamonemia, hipokaliemia
- włączono żywienie pozajelitowe (białko 0,6g/kg)
 - w analizie aminokwasów- tre 45, wal 87, ile 26 $\mu\text{mol/l}$ (do rozważenia suplementacja ile)
- brak możliwości karmienia doustnego oraz przez sondę (wymioty)
 - → endoskopowe założenie gastrostomii odżywczej

Dziewczynka 2 z PA

15 mż - kontrolna wizyta

- stan kliniczny dobry, zakończony okres ząbkowania
- 3 tygodnie wcześniej infekcja leczona antybiotykiem, pojedyncze nawracające wymioty (metoklopramid).
- otrzymuje izoleucynę i walinę, karnitynę, Sabril z Kepprą.
- amoniak 134ug/ml

3 5/12 – hospitalizacja z powodu wymiotów

- Przy przyjęciu: apatyczna, podsypiająca, luźne stolce, kaszel, katar
- Włączono dożylny wlew glukozy.
- W posiewie kału *Proteus mirabilis*.

3 6/12 - kontrolna wizyta ambulatoryjna

- dziewczynka zaczęła chodzić, przyjmuje niewielkie ilości soków doustnie, reszta diety do PEG-a, pozostaje pod opieką psychologa, nie mówi

4 lata

- Badanie MR głowy- b.z

Dziewczynka 2 z PA

Leczenie dietetyczne (preparat białkozastępczy MMA/PA Anamix Infant)				
	8 m-cy	14 m-cy	3 lata 6 m-cy	4 lata 2 m-ce
masa ciała	9.9 kg	14kg	17.9 kg	20 kg
Energia	89kcal/kg	80 kcal/kg	1270kcal/d	
Białko naturalne g/kg	1.22	1.0	0.77	0.9
Białko ekwiwalent g/kg	0.87	0.6	0.44	0.33
L- izoleucyna sasz=50mg	½ sasz	1 sasz	3 sasz	4 sasz
L- walina sasz=50mg			2.5 sasz	4 sasz

ZDS Na podstawie E.Mönch., R.Link: Diagnostik und Therapie bei angeborenen Stoffwechselstrungen, SPS Publications,2002

wiek	białko naturalne g/kg masy ciała	białko ekwiwalent g/kg masy ciała	Energia Kcal/kg masy ciała
0 -12 m-cy	1,0 – 1,5	0,5 – 1,0	120 - 140
1 - 6 lat	0,8 – 1,3	0,5 – 1,0	jak dla zdrowych

Dziewczynka 2 z PA

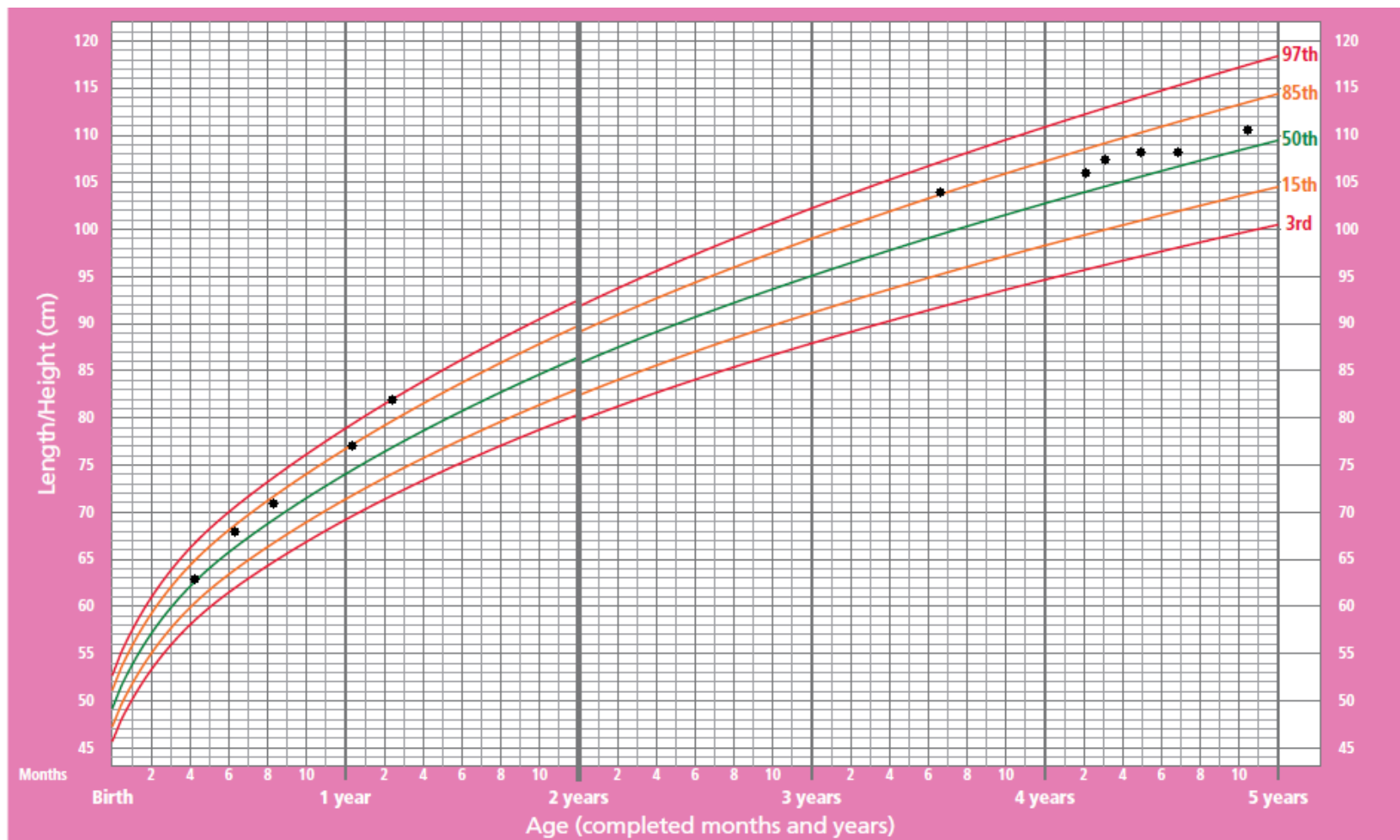
Follow-up:

- stan kliniczny dość dobry i dobry, względnie stacjonarny
- Bardzo dobry kontakt emocjonalny z rodzicami, chodzi za rękę, prawie nie mówi, wokalizuje, alternatywne metody kontaktu
- Wiotkość, ruchy mimowolne, obserwowana w kierunku objawów ze spektrum autyzmu
- Karmienie przez PEG, pojenie wodą doustnie i przez PEG, zaparcia (prowokujące wymioty)
- Rzadziej choruje
- 1,5 roku temu bóle brzucha i wymioty – rozpoznano zapalenie trzustki
- Kontrolne badanie MR głowy rok temu prawidłowe

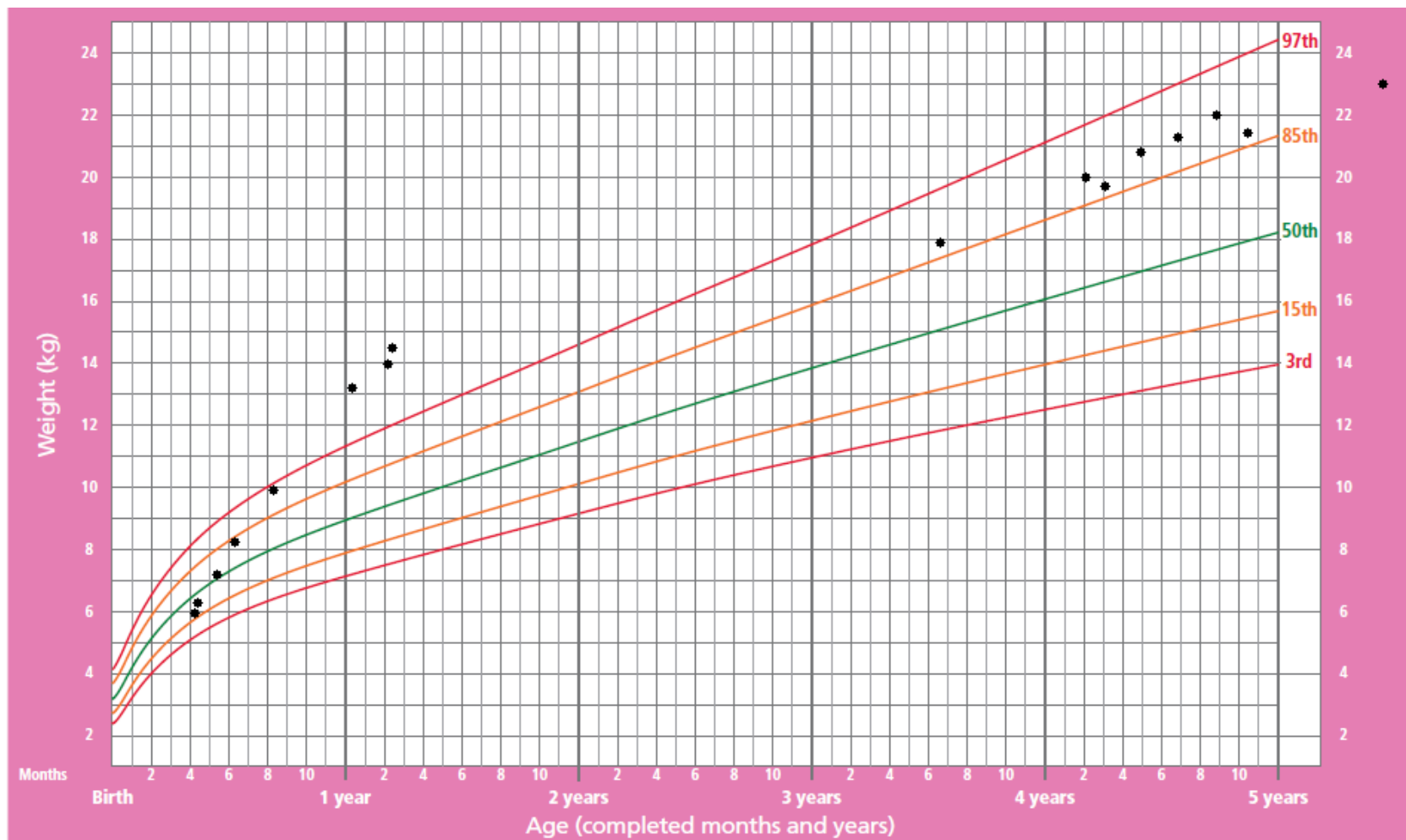
Leczenie stałe:

- Dieta
- Suplementacja ILE i WAL, karnityna
- Metronidazol 10dni/miesiąc – podejrzenie złej tolerancji
- Leki pdrgawkowe nadal
- Dicopeg

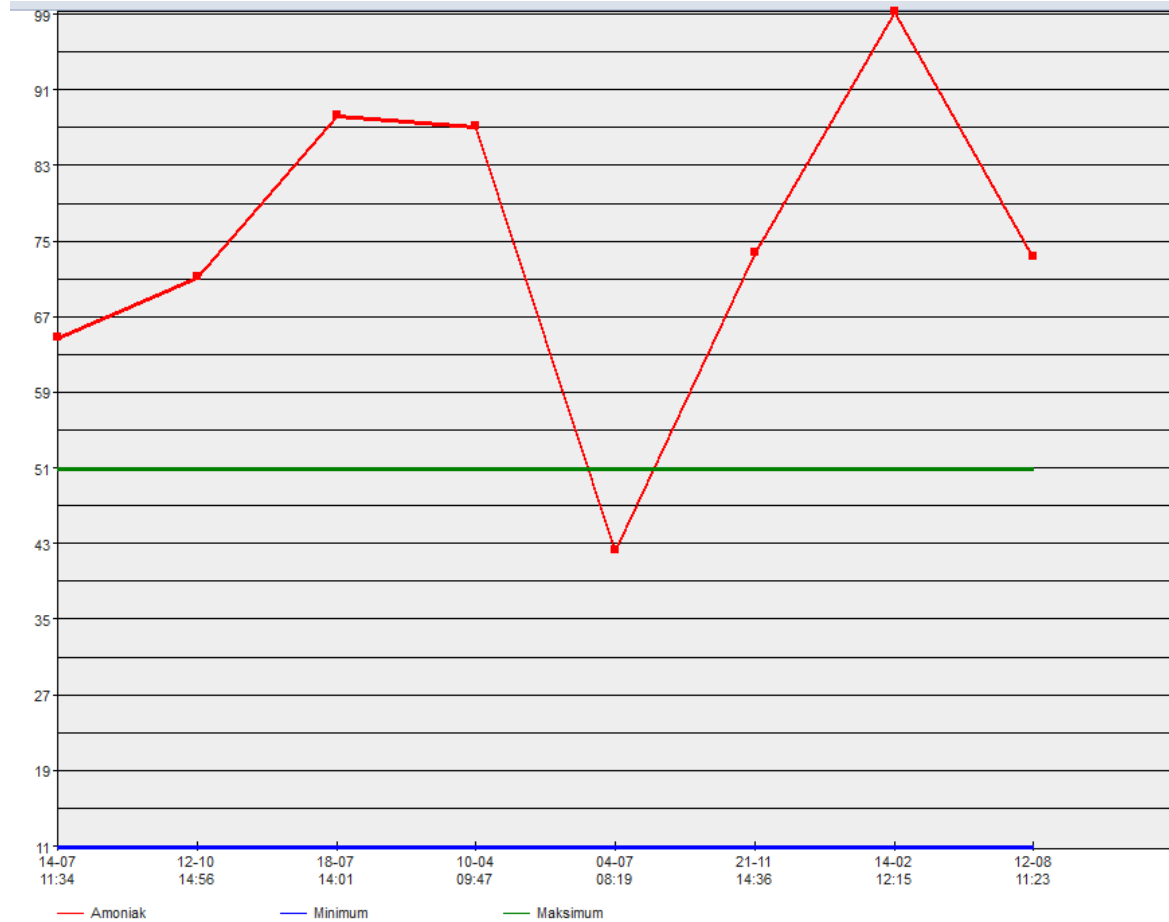
Dziewczynka 2 z PA



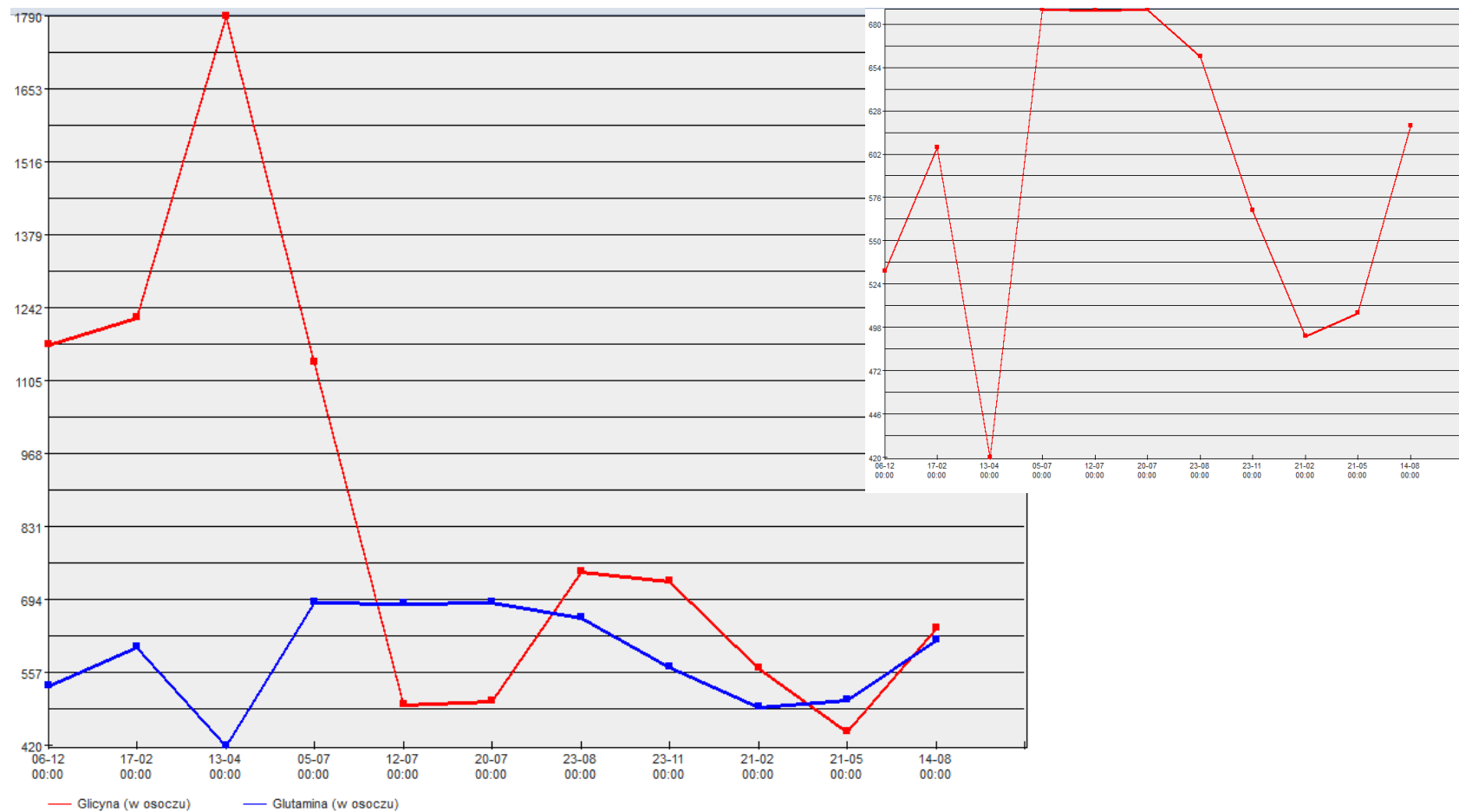
Dziewczynka 2 z PA



Dziewczynka 2 z PA



Dziewczynka 2 z PA

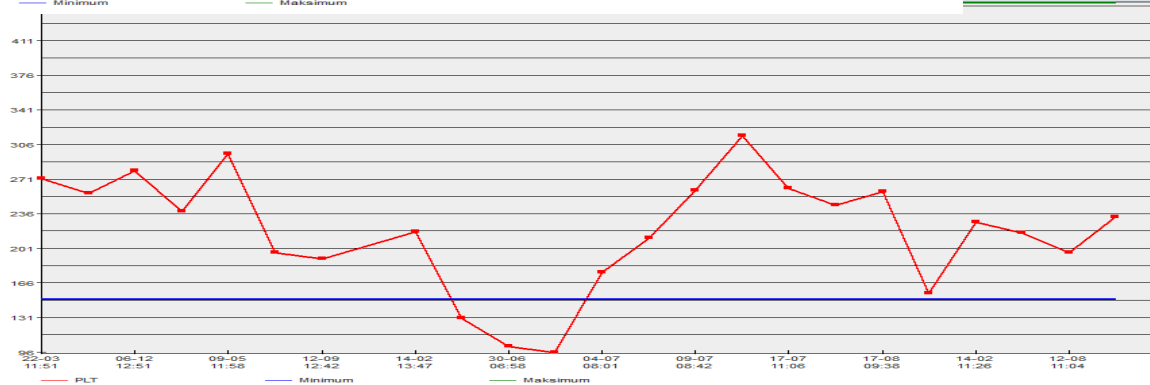
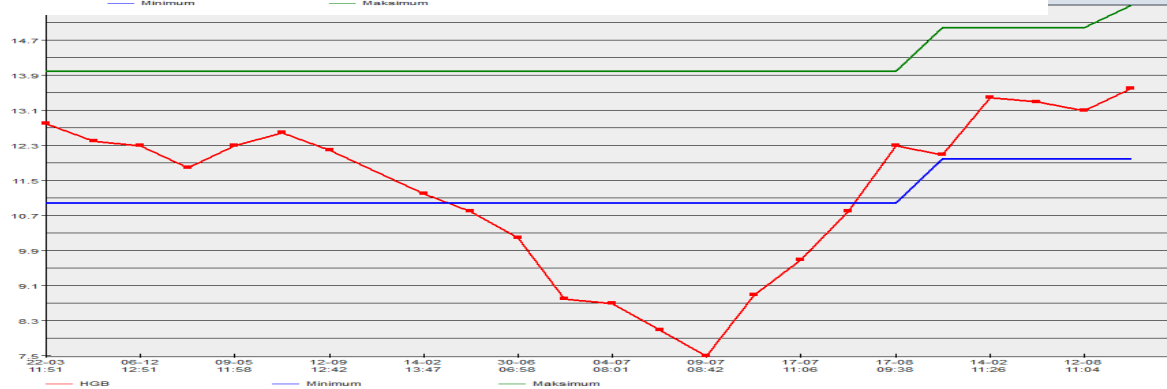
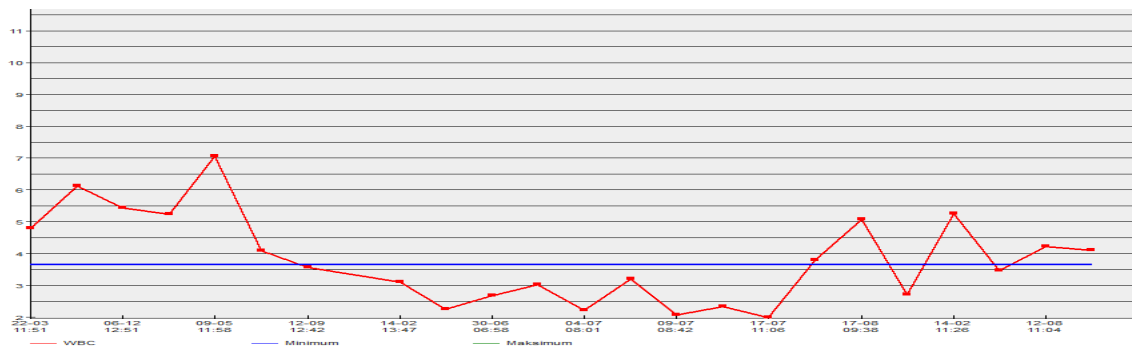


Normy [umol/l]:

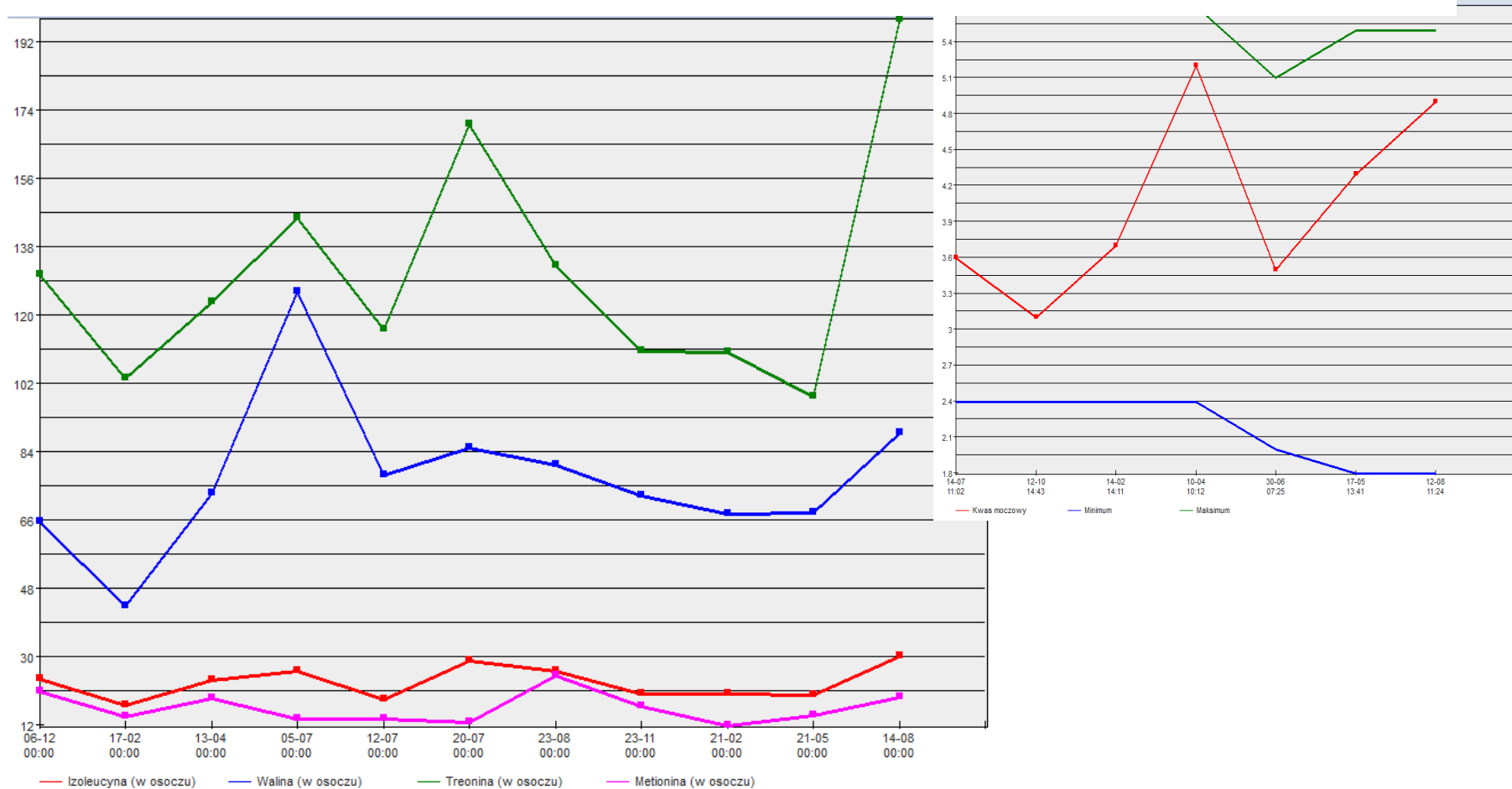
Glicyna 123-319;

Glutamina 396-740.

Dziewczynka 2 z PA



Dziewczynka 2 z PA



Normy [umol/l]:

Treonina 102-190;

Walina 144-269;

Metionina 12-32;

Isoleucyna 34-84.

Pacjentka 1 z GA1

Pacjentka 1 z GA1

Ciąża:

– u matki: infekcja w II trymestrze, niskie RR z epizodem zawrotów głowy i zaburzeń świadomości

Poród:

– SN w 39Hbd, m.c. 3000g, dł.57cm, obw gł. 33cm, oceniona 1' – 7pkt, 5' – 8pkt w skali Apgar

Okres noworodkowy i niemowlęcy:

- Hiperbilirubinemia, Rozwórka Koszli, ale rozwój psychoruchowy prawidłowy

16mż:

- pierwszy krótkotrwały incydent napadowy: utrata świadomości z upadkiem, ze zwrotem głowy w lewo i gałek ocznych ku górze

18mż:

- Kolejny epizod napadowy → Hospitalizacja Szpital ul.Niekańska:
 - CT – obustronnie torbiele pajęczynówki przy przednich biegunach płatów skroniowych
 - EEG – niewielkie zmiany zlokalizowane

Następnie → Hospitalizacja Klinika Neurologii IMiD

Pacjentka 1 z GA1

Rozpoznanie:

- **Wielkogłowie** – obwód >97c
- **Badanie neurologiczne**: asymetria źrenic (jak u jednego z rodziców)
- **Ocena psychologiczna**: rozwój psychoruchowy w normie wiekowej, nieco nieharmonijny. Niewielkie przyspieszenie rozwoju w sferze motoryki małej, opóźnienie rozwoju mowy czynnej.
- **MR głowy**: badanie w sekwencjach FRFSEE T2, T2 Flair, SE T1 uwidocznilo hiperintensywne obszary nad trzonami komór bocznych i w istocie białej okołokomorowo. Obustronnie hiperintensywny sygnał z gałek białych szerzący się na konary mózgu. Zmiany widoczne sa w sekwencji FLAIR i słabiej w T2, niewidoczne w obrazach T1 i nie powodują efektu masy. Zmiany mają charakter dysmielinizacyjny najprawdopodobniej o podłożu metabolicznym. Układ komorowy symetryczny, nieposzerzony. Dyskretne poszerzenie przestrzeni podpajęcznej nad płacami czołowymi. Torbielowate poszerzenie pajęczynówki w przednich częściach płaców skroniowych.
- **MS/MS** – podwyższona C5DC karnityna, obniżona wolna i całkowita w skk
- **GCMS** – profil potwierdził acydurię glutarową typu 1
→ skierowana do ośrodka metabolicznego

Pacjentka 1 z GA1

Opieka metaboliczna - *Follow-up*:

- Włączenie leczenia dietetycznego i farmakologicznego
 - dieta niskobiałkowa
 - karnityna
- Regularne wizyty kontrolne w całym okresie obserwacji
- Doraźne wizyty w przypadku zagrożenia dekompensacją metaboliczną

Inna opieka specjalistyczna:

- Neurologiczna

Pacjentka 1 z GA1

Okres przedszkolny:

Hospitalizacje (podaż dożylna 10% glukozy):

- 1 10/12 - po utracie przytomności (po okresie gorszego łaknienia, niechętnie zjadała), ponownie w oddziale w dniu przyjęcia (wcześniej 2x) z drgawkami → rozp. infekcja gdo, podczas hospitalizacji infekcja rotawirusowa
- 3l - po utracie przytomności po nocy, dwa dni wcześniej wymioty, infekcja p.pokarmowego w rodzinie
- 3,5l - po kilkunastosekundowym napadzie drgawek podczas zabawy (wcześniej upadek z uderzeniem głowy, bez utraty przytomności), wcześniej podobne epizody drgawek kilkakrotnie
- Włączono Tegretol

Pacjentka 1 z GA1

Okres niemowlęcy i dziecięcy - historia leczenia dietetycznego pacjenta

- Dieta z ograniczeniem lizyny i tryptofanu (preparat na import docelowy)
- Podaż codzienna karnityny
- DPX w wieku 5 lat
- Rozwój fizyczny prawidłowy

Pacjentka 1 z GA1

Okres szkolny:

7l – pojedynczy napad drgawek

11,5l - zapalenie płuc leczone w domu (infekcje sporadyczne)

12l – bez napadów od 3rż, planowano odstawienie Tegretolu

14l – odstawiono Tegretol,

14 3/12 – dodatkowa wizyta w PCM na wniosek NU: nasilenie objawów pozapiramidowych (głównie lewa k.g.)

14,5l - 1x miesiączka, kolejne nieregularne

15l – badania kontrolne: obserwacja tarczycy ($\uparrow$ TSH)

15,5l - Euthyrox 25ug, USG guzki tarczycy, biopsja „lymphocytic thyroiditis”, EEG N

16 3/12 - Euthyrox 75ug, ruchy mimowolne w zmęczeniu

Ponadto:

- aparat ortodontyczny
- laureatka olimpiady matematycznej, wybrane LO,
- aktywna fizycznie, sporty wodne (żagle, surfing) in

Pacjentka 1

Okres szkolny:

- 7l – pojedynczy napad drgawek
- 11,5l - zapalenie płuc leczone w domu (infekcje s
- 12l – bez napadów od 3rz, planowano odstawi
- 14l – odstawiono Tegretol,
- 14 3/12 – dodatkowa wizyta w PCM na wniosek m
- pozapiramidowych (głównie lewa k.g.)
- 14,5l - 1x miesiączka, kolejne nieregularne
- 15l – badania kontrolne: obserwacja tarczycy (↑
- 15,5l - Euthyrox 25ug, USG guzki tarczycy, biopsja
- 16 3/12 - Euthyrox 75ug, ruchy mimowolne w zm

Ponadto:

- aparat ortodontyczny
- laureatka olimpiady matematycznej, wybrane
- aktywna fizycznie, sporty wodne (żagle, surfir

Wywiad chorobowy

Pacjentka z acydurią glutarową typu 1 i podwyższonym TSH od stała opieką poradni metabolicznej IMiD,

Obecnie przyjmuje Euthyrox w dawce 75 ug

5.09.19 TSH - 3,6, ft3- 3,10, ft4 - 1,58

chol całkow. 134, Ca - 2,31,

nie siaczkuje, dość nieregularnie,

Tarczycza położona typowo, dwupłatowa. W lewym płacie hipoechogeny guzek wielkości ok. 8mm/5,4mm/4mm.

W obrębie guzka obfity przepływ tkankowy. Pozostały miąższ tarczycy o niejednorodnej echostrukturze, ale bez innych zmian ogniskowych. Przepływ tkankowy w opcji CD wzmożony.

Objętość płatów prawego ok. 6,4ml, lewego ok. 5,7mm, cieśń grubości do ok. 4,2mm.

Węzły chłonne odczynowe na poziomie cieśni do ok. 6mm.

Morfologia guzka w lewym płacie podobna jak w badaniu poprzednim z marca 2019.

Badania przedmiotowe

masa ciała - 53 /25/50/, wzrost - 176,0 /97c. /.

w dobrym stanie ogólnym,

bez cech infekcji,

skóra czysta, nieco pdsychające łokcie, wole 0, miękka tarczycza, bez

powiększonych węzłów chłonnych szyjnych

HR - 80/min. brzuch miękki, bez patologicznych oprow

Ax 4, Pb 4, Th 4

Masa ciała pacjenta (kg)	Wzrost pacjenta (cm)	BMI	Ciepłota ciała	Ciepłota ciała	Ciepłota ciała	Ciepłota ciała	Ciepłota ciała
54.5	175.3	17.74					

Zalecenia lekarskie

opieka ogólnopediatryczna w rejonie

Euthyrox 75 ug 1 tabl. rano, na czczo

Vigantoletten 2000 j.m. 1 aps dziennie

wykonanie badań kontrolnych przed kolejną wizytą

wizyta kontrolna za 1/2 roku

Pacjentka 1 z GA1

Follow-up:

12l - MR głowy:

badanie w obrazach T1, T2 zależnych, sekwencjach Flair, DWI, GRE. W istocie białej okołokomorowo (poziom komór bocznych) widoczne zlewne hiperintensywne obszary najprawdopodobniej wynik zaburzeń mielinizacji (hypo/dys/demielinizacji) opisywane uprzednio. Obustronne symetryczne w przednich biegunach płatów skroniowych widoczne torbiele pajęczynówki, pomiar w płaszczyźnie poprzecznej torbieni po stronie prawej 35x20mm, po stronie lewej 29x22mm. Poza tym obraz mózgowia w normie. Protruzja krążka międzykręgowego C2/C3.

15l - MR głowy:

badanie w obrazach T2, T2-trim, T1- zależnych, DWI, SWI. Uwidoczniono symetryczne obszary podwyższonego sygnału zlokalizowane w istocie białej okołokomorowej. W DWI tylko zmiany w okolicach czołowych wykazują cechy restrykcji dyfuzji. Mózgowie bez obszarów patologicznego wzmocnienia kontrastowego. Ciało modzelowate o nieprawidłowym, obniżonym sygnale, w obrębie kolana i płata dodatkowo obszary silniej T2-intensywne.

Symetryczne obszary podwyższonego sygnału w obrazach T2 zależnych w istocie białej mózdku. Symetrycznie poszerzone szczeliny Sylwiusza, otwarte wieczka skroniowe oraz poszerzone przestrzenie płynowe w okolicach przednich biegunów płatów skroniowych. Układ komorowy nieposzerzony, symetryczny, nieprzemieszczony.

Wnioski: w porównaniu z badaniem poprzednim obraz mózgowia bez istotnych różnic.

Pacjentka 1 z GA1

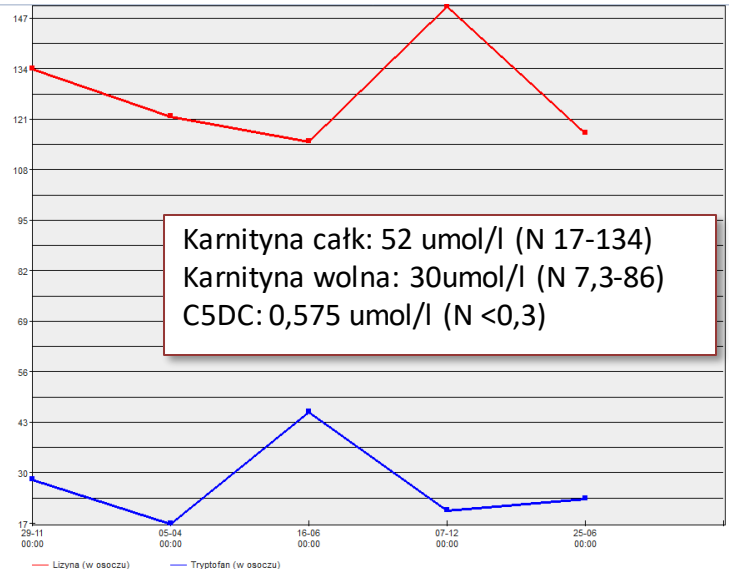
Okres młodości - historia leczenia dietetycznego pacjenta

- Od 14 rż dieta z ograniczeniem białka w oparciu o produkty naturalne (bez niskobiałkowych produktów) nadal preparat bez zwiększania dawki/d, przerwa nocna 8-9 h
- Ogólnie bez dolegliwości, czasami bóle głowy
- BMI niedowaga
- Stężenia lizyny i tryptofanu w osoczu bez zastrzeżeń
- Stężenia karnityny
 - całkowitej i wolnej - zadowalające
 - C5DC - podwyższone

Wiek gr odniesienia: 15,5 roku

Nazwa pomiaru	Symbol	Wartość pomiaru	Sds	Wartość centylowa
Masa ciała	m.c	54.5	-0.09	50/25
Długość/wysokość ciała	B-v	175.3	1.93	97
Obwód głowy	m-op	57	1.4	90/97
Obwód klatki piersiowej		69.8	-0.66	25
BMI		17.74	-1.1	10/3

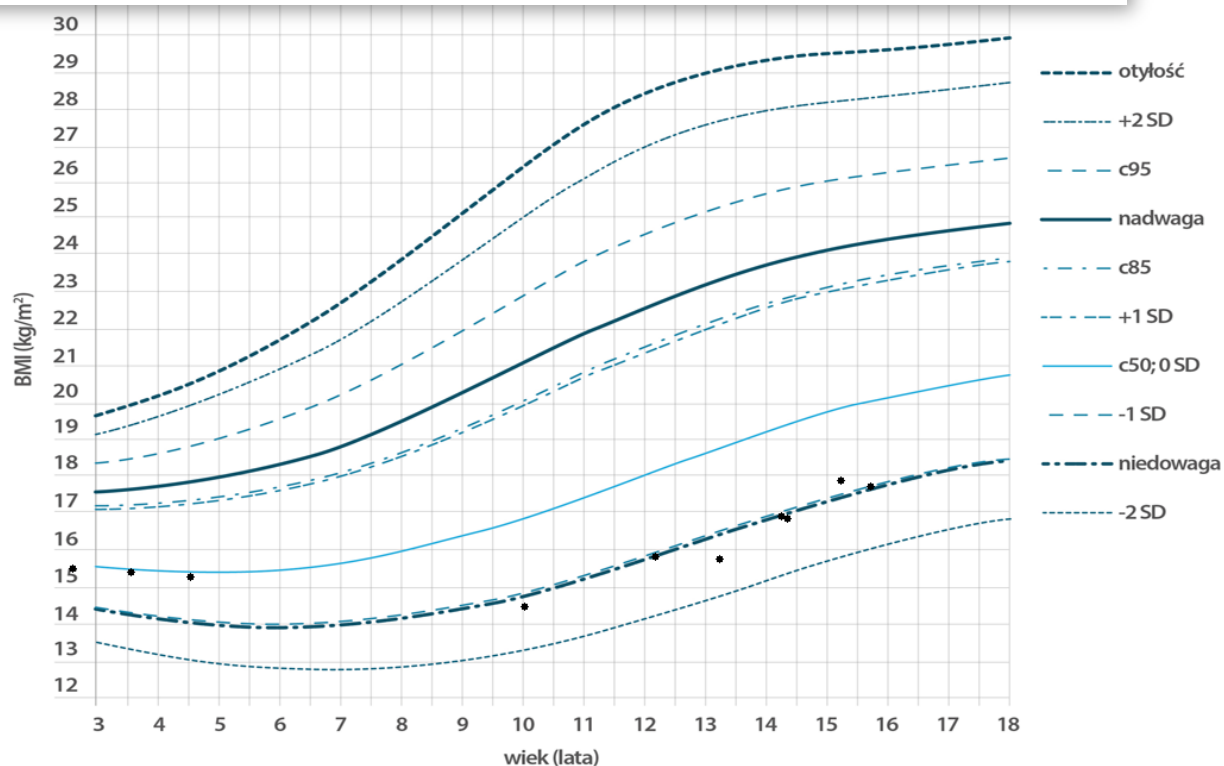
Normy: Lizyna 111-248umol/l; Tryptofan 30-95 umol/l



Pacjentka 1 z GA1

Wiek gr odniesienia: 15,5 roku

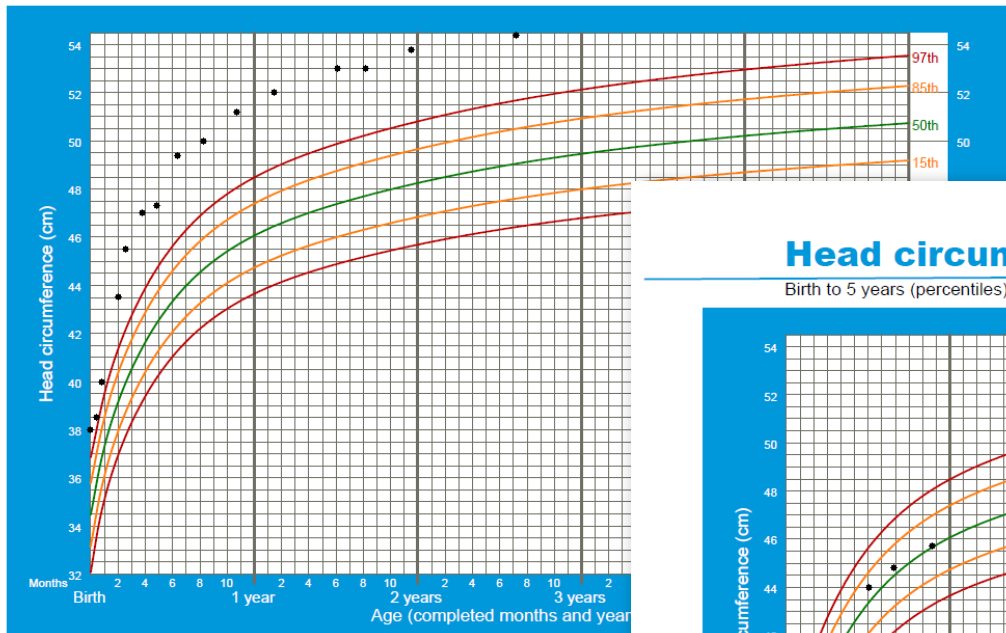
Nazwa pomiaru	Symbol	Wartość pomiaru	Sds	Wartość centylowa
Masa ciała	m.c	54.5	-0.09	50/25
Długość/wysokość ciała	B-v	175.3	1.93	97
Obwód głowy	m-op	57	1.4	90/97
Obwód klatki piersiowej		69.8	-0.66	25
BMI		17.74	-1.1	10/3



Wielkogłowie w GA1

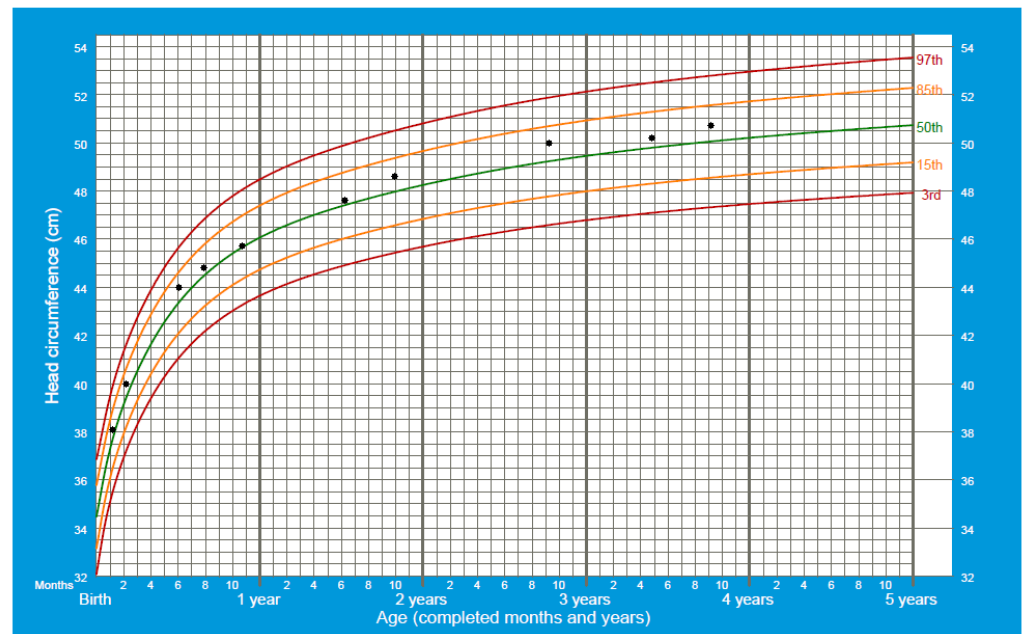
Head circumference-for-age BOYS

Birth to 5 years (percentiles)



Head circumference-for-age BOYS

Birth to 5 years (percentiles)



Zalecane stężenia aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) w osoczu w chorobie syropu klonowego

	leucyna	izoleucyna	walina
	μmol/l	μmol/l	μmol/l
Physician's guide to the treatment and follow up of metabolic diseases Blau et al (2006)	150-300	150-300	200- 400
Clinical Paediatric Dietetics Shaw & Lawson (2007)	200-500	100-200	100-300
Heidelberg	80-230*	80-380	100-200

* B. Hoffmann et al.: Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. Ped Research 2006

Zalecane dzienne spożycie składników dla niemowląt, dzieci i dorosłych z MSUD

(PB.Acosta: Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders, Jones & Bartlett Publishers, 2010)

wiek	LEU mg/kg	ILE mg/kg	VAL mg/kg	Białko g/kg	Energia kcal/kg	Płyny ml/kg
Niemowlęta miesiące						
0 – 6	40-100	30-90	40-95	2,5-3,5	95-145	125-160
7 - 12	40-75	30-70	30-80	2,5-3,0	80-135	125-145
Dzieci, lata						
1 – 3	40-70	20-70	30-70	1,5-2,5	80-130	115-135
4 – 8	35-65	20-30	30-50	1,3-2,0	50-120	90-115
9 – 13	30-60	20-30	25-40	1,2-1,8	40-90	70-90
14 - 18	15-50	10-30	15-30	1,2-1,8	35-70	40-60
Dorośli, lata powyżej 19						
	15-50	10-30	15-30	1,1-1,7	35-45	40-50

Chłopiec 1 z MSUD

Chłopiec 1 z MSUD

Okres okołoporodowy:

- CIII, PII, m.ur.-2800g Apgar 10, wypisany w 5 d.ż

8 dż – hospitalizacja

- przyjęty do szpitala w stanie ciężkim
- niechęć do jedzenia, ↓m.c, senność, drgawki
- podaż dożylna: glukoza, aminokwasy

13 dż - rozpoznanie MSUD (leu 2803 $\mu\text{mol/L}$)

14 dż - respirator, dializa otrzewnowa

20 dż - żywienie parenteralne, suplementacja ile, wal

22 dż – włączenie preparatu bez BCAA

28 dż – włączenie mleka modyfikowanego (100 mg leu)

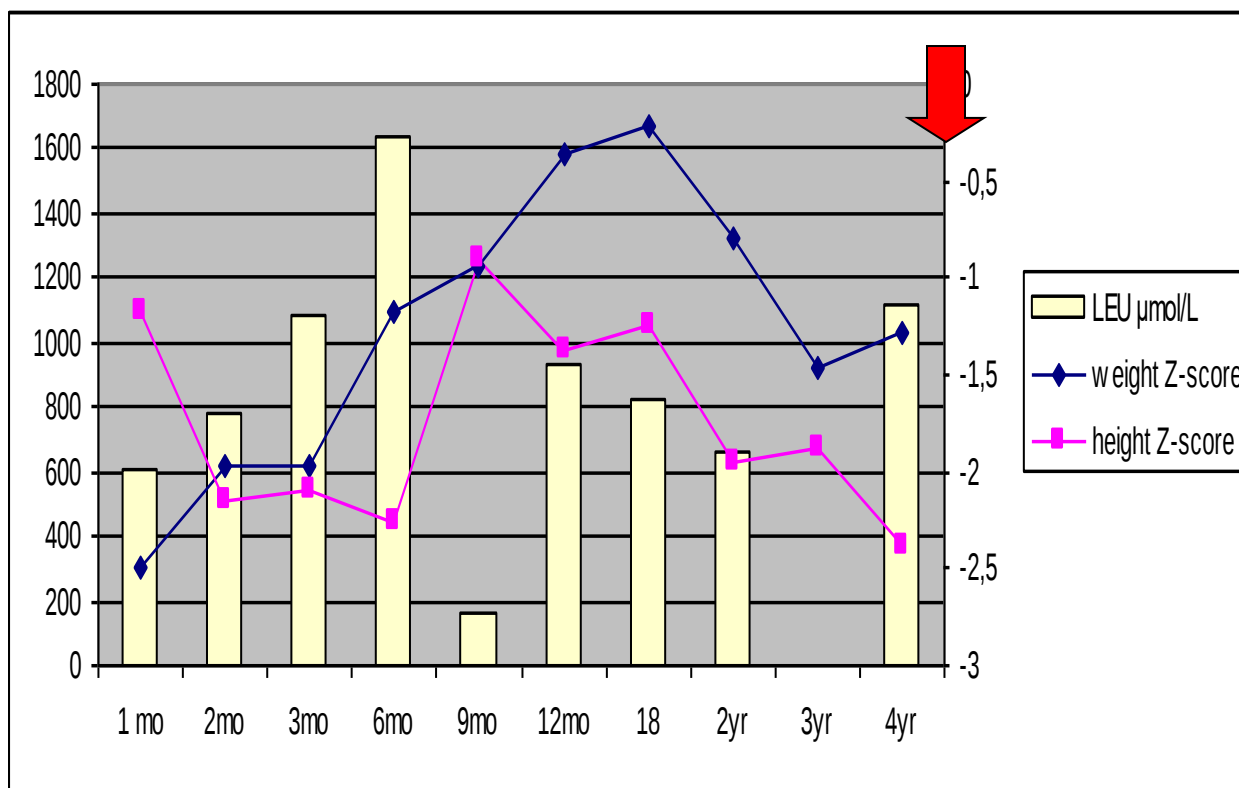
Chłopiec 1 z MSUD

Pierwsze 4 lata życia:

- Karmiony doustnie, „niejadek”, trudności w żuciu i połykaniu
- Podaż:
 - leucyny – 25-32 mg/kg/day
 - Suplementacja ILE i VAL (często)
- Kilka hospitalizacji w szpitalu rejonowym z powodu infekcji
 - Dożylna podaż glukozy
 - Stężenie leucyny podczas infekcji narastające do 800-1000 $\mu\text{mol/L}$
- Rozwój somatyczny:
 - Masa ciała początkowo 25-50 pc, następnie 3-10 pc
 - Długość/wzrost poniżej 3pc

Chłopiec 1 z MSUD

Stężenie LEU level i Z- score masy ciała i wzrostu



Chłopiec 1 z MSUD

4 lata – hospitalizacja w szpitalu rejonowym

- Przy przyjęciu:
 - stan ciężki, nieprzytomny z drgawkami i prężeniem
 - w wywiadzie: od kilkunastu godzin nasilone luźne stolce
- Leczenie:
 - Diazepam, mannitol
 - Dożylnie ciągły wlew 10% glukozy (następnie dołączono 20% lipidy)
 - Kwalifikacja do hemodializy
- **Hemodializa:**
 - w ciągu 3 dni wykonywano 3 sesje hemodializy (6h)
 - po pierwszej dializie chłopiec odzyskał przytomność, stan stabilny.
- 3 doba hospitalizacji:
 - całkowita remisja objawów, rozpoczęto doustne podawanie płynów/jedzenia
- stężenie LEU we krwi (łącznie z ILE w SKK) przed dializą 1818 umol /l, po dializie 306 umol /l (w osoczu)

PRZERYWANA HEMODIALIZA JAKO SKUTECZNA METODA LECZENIA CHŁOPCA Z ZAOSTRZENIEM CHOROBY SYROPU KLONOWEGO



Grzegorz Siteń¹, Jolanta Sykut-Cegielska², Bartosz Korczowski¹

¹Kliniczny Oddział Pediatrii Uniwersytet Rzeszowski
²Klinika Chorób Metabolicznych IP CZD w Warszawie



Choroba syropu klonowego jest rzadko występującą, dziedziczącą się w sposób autosomalny recesywny, wadą metabolizmu aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach. Dla zapewnienia prawidłowego rozwoju i uniknięcia zaburzeń neurologicznych, chorzy wymagają ograniczenia aminokwasów rozgałęzionych w diecie przez całe życie. W sytuacjach zwiększonego katabolizmu istnieje u nich ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń metabolicznych i neurologicznych, spowodowanych toksycznymi stężeniami głównie leucyny i jej metabolitów. Dlatego w stanach przyspieszonego katabolizmu, takich jak np. rozwijająca się infekcja, konieczne jest ograniczenie lub całkowite wycofanie naturalnego białka oraz podaż hiperkaloryczną poprzez zwiększone i częste podawanie wysoko-energetycznych napojów, zawierających polimery glukozy np. Maltodekstrynę. U dzieci wymagających hospitalizacji podaje się dożylnie stężone roztwory glukozy oraz lipidów. W skrajnych sytuacjach, do eliminacji toksycznych metabolitów, może być konieczna jedna z metod dializoterapii.



Przedstawiamy przypadek 4-letniego chłopca z rozpoznaną chorobą syropu klonowego, który został przyjęty do szpitala w stanie ciężkim, nieprzytomny, z drgawkami i prężeniem ciała. Dane z wywiadu lekarskiego wskazywały, że załamanie się dotychczas dobrego stanu dziecka, było poprzedzone trwającymi kilkanaście godzin objawami infekcji jelitowej. Po opanowaniu drgawek przy pomocy doodbytniczo podanego diazepam, chłopca zakwalifikowano do zabiegu hemodializy w trybie pilnym. Cały czas podawano dożylnie 10% glukozę, a ze względu na objawy obrzęku mózgu stosowano mannitol. W ciągu 3 kolejnych dob wykonano 3 zabiegi hemodializ o łącznym czasie trwania 5 godzin i 45 minut. Po pierwszym zabiegu stan chłopca ustabilizował się, drgawki i prężenia nie powtórzyły się, dziecko odzyskało przytomność. Włączono dożylny wlew emulsji tłuszczowej (20% Intralipid). W trzeciej dobie leczenia uzyskano całkowitą remisję objawów chorobowych, powrócono do doustnego karmienia z wykorzystaniem preparatów wolnych od rozgałęzionych aminokwasów. Przedstawiany przypadek jest przykładem spektakularnej skuteczności zabiegów hemodializy u dziecka z dekompensacją metaboliczną w przebiegu choroby syropu klonowego.

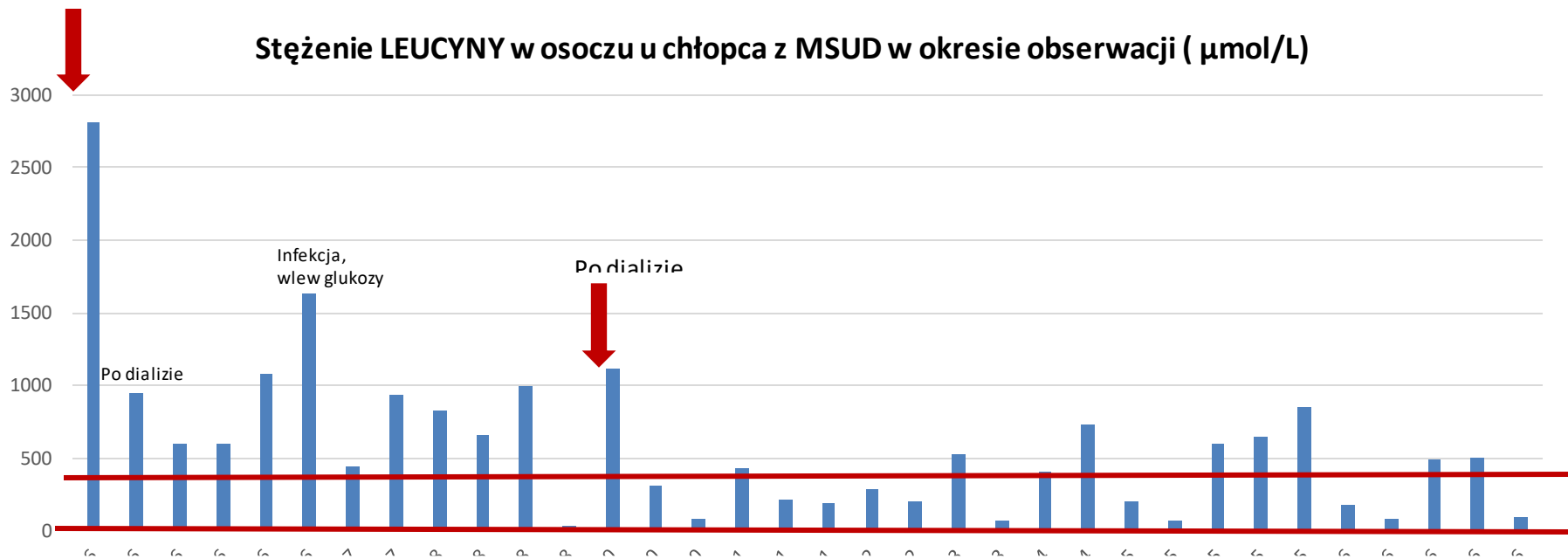
Wyniki badań stężenia aminokwasów u chłopca

		Przed dializami [umol/l]	Po dializach [umol/l]	Po 3 m-cach [umol/l]
Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi	Leucyna + izoleucyna (N: 55-477 umol/l)	1818	1009	-
	Walina (N: 67-577 umol/l)	830	275	-
Aminoacidogram osocza	Walina (N: 110-271 umol/l)	-	95,0	305,8
	Leucyna (N: 55-165 umol/l)	-	306,1	54,0
	Izoleucyna (N: 34-85 umol/l)	-	213,4	51,7

Syrop klonowy to naturalny środek słodzący pełen minerałów i witamin, często używany do polewania naleśników, gofrów, lodów i owoców. Jest również doskonałym dodatkiem do kawy, herbaty, mleka, o pieczenia wieprzowiny, drobiu oraz ryb ze względu na swój subtelny i bogaty aromat oraz smak.



Chłopiec 1 z MSUD



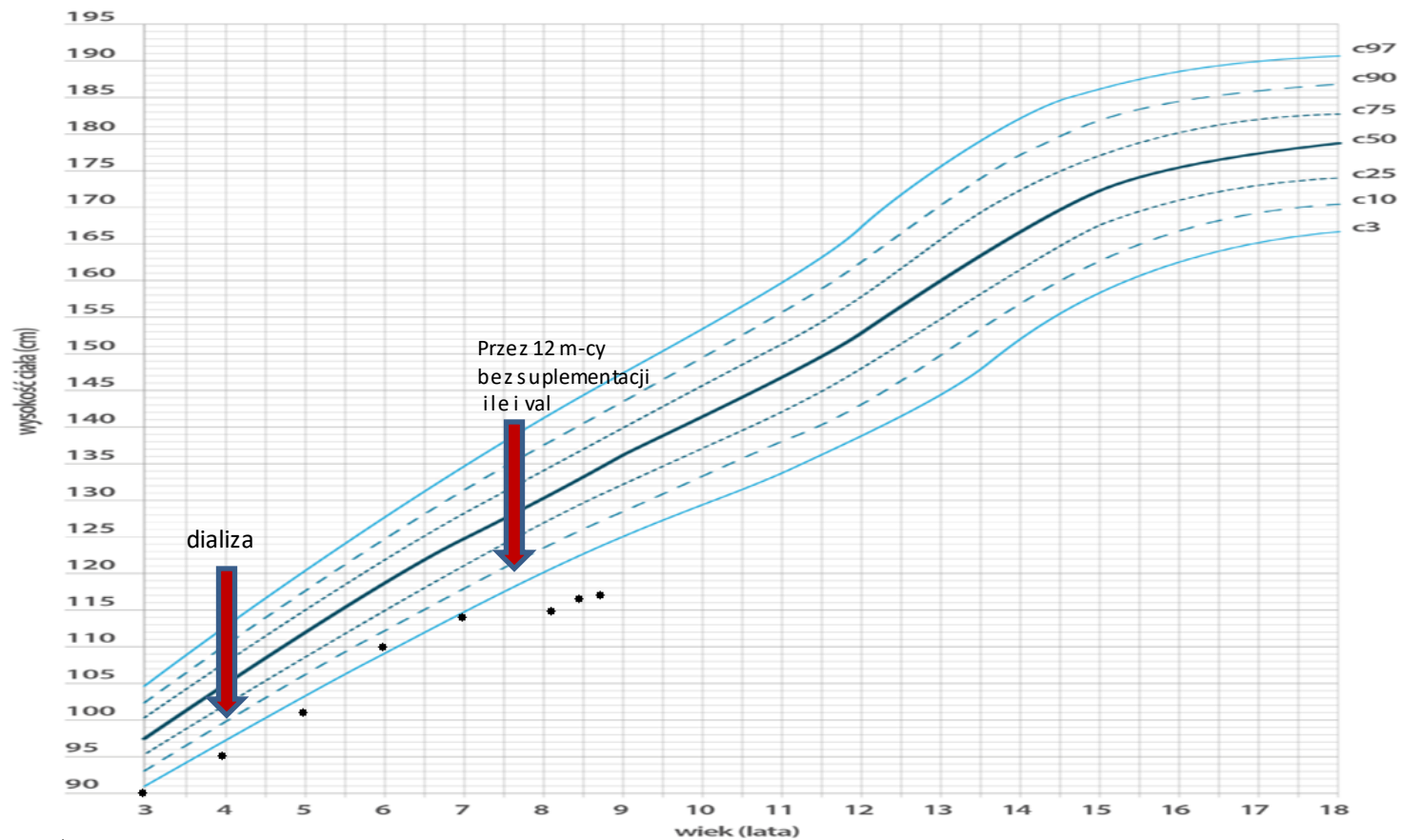
Chłopiec 1 z MSUD

Follow-up:

- Niedobór masy i wysokości ciała (bez zaburzeń endokrynologicznych i możliwości interwencji)
- Rozwój nieharmonijny - niepełnosprawność intelektualna w stopniu umiarkowanym (nie chce czytać i pisać)
- Nadpobudliwy, nadruchliwy
- Diplegia spastyczna, stan po interwencjach ortopedycznych, zaburzenia chodu
- Uczęszcza do szkoły – ośrodka rehabilitacyjno- edukacyjno- wychowawczego
- Mniejsza liczba dekompensacji metabolicznych lub potrzeby interwencji (dożylnego podawania glukozy)
- Rodzice nie zaakceptowali założenia PEGa

Chłopiec 1 z MSUD

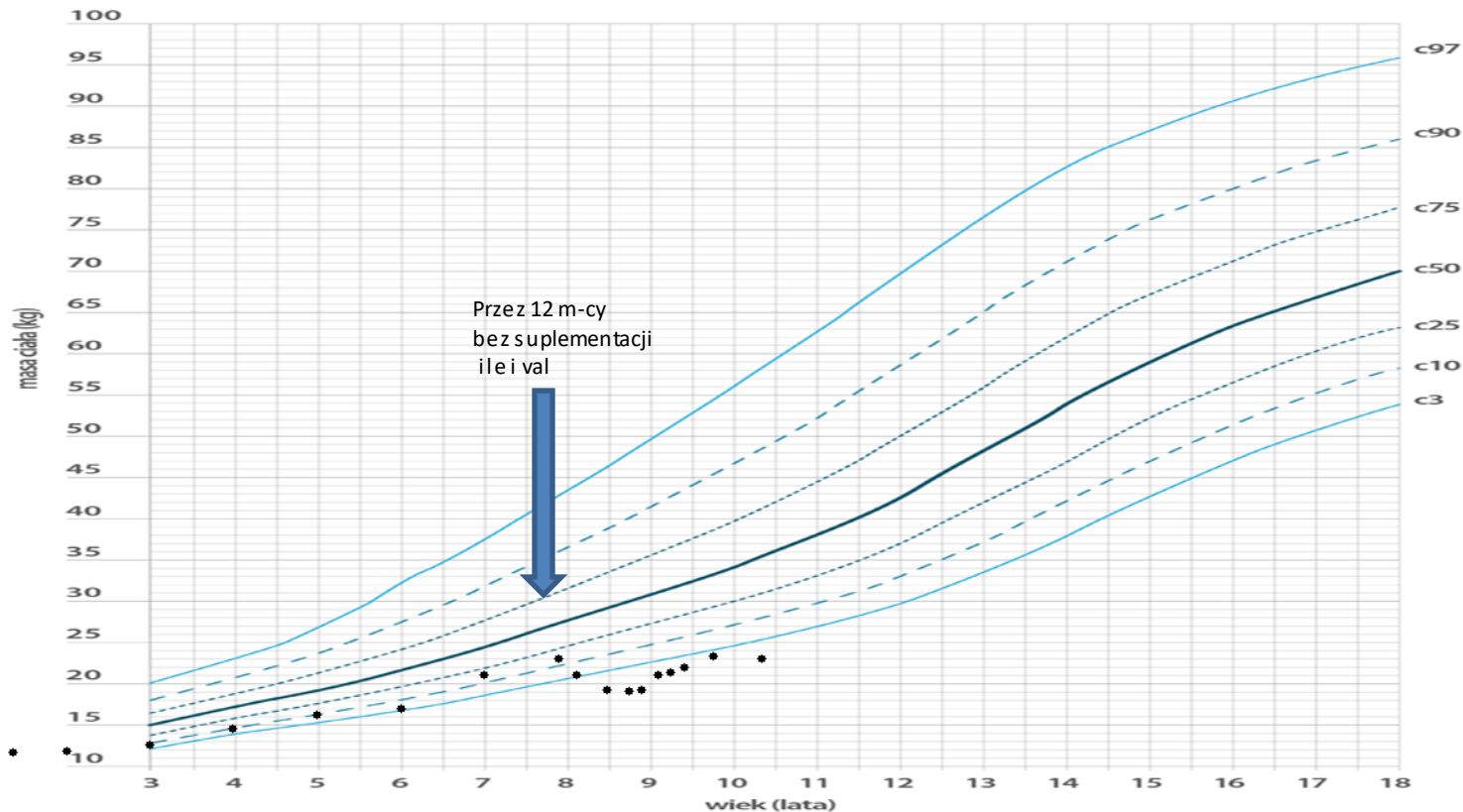
Chłopcy 3-18 lat, wg "Standardów Medycznych – Pediatria, 2013 rok, nr 1, tom 10, suplement 1"



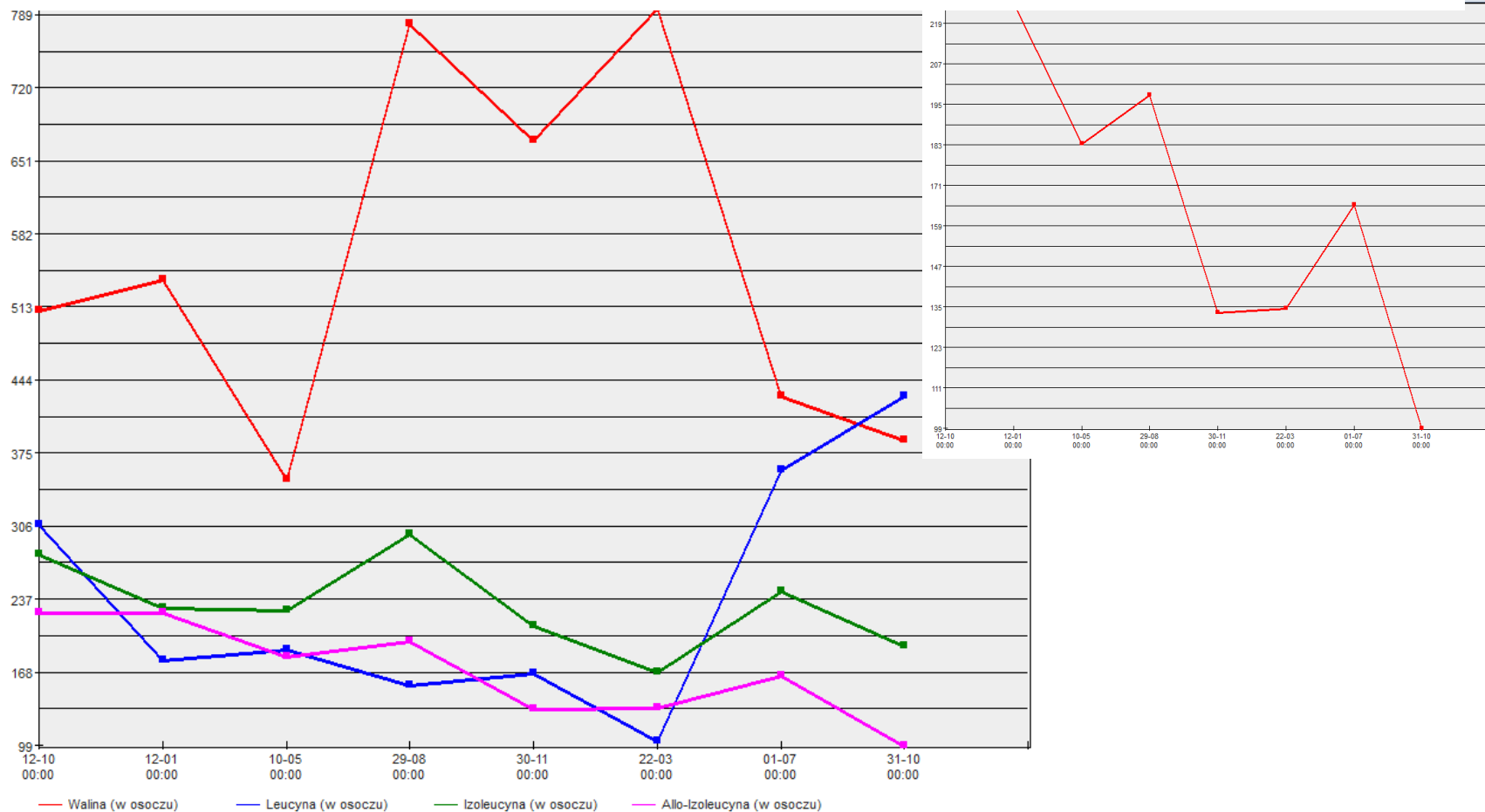
*

Chłopiec 1 z MSUD

Chłopcy 3-18 lat, wg "Standardów Medycznych – Pediatria, 2013 rok, nr 1, tom 10, suplement 1"



Chłopiec 1 z MSUD



Normy [$\mu\text{mol/l}$]:

Leucyna 78-160;

Walina 144-269;

Izoleucyna 34-84;

Alloizoleucyna nd.

Dziewczynka 1 z MSUD

Dziewczynka 1 z MSUD

- Okres okołoporodowy i wczesnonoworodkowy
 - CII, PII, cięcie cesarskie, m.ur. 3600g, dł.52m, 9pkt Apgar
 - gęste zielone wody płodowe - podejrzenie infekcji wewnątrzmacicznej (antybiotykoterapia)
 - w domu narastająca niechęć do jedzenia, okresowo niespokojna, sapka
 - karmiona piersią i mlekiem modyfikowanym
- 7 dż - przyjęta do szpitala,
 - podsypiająca, z wiotkością, bez odruchu ssania, z niewydolnością oddechową i hipoglikemią
 - pogorszenie stanu klinicznego, przekazana do szpitala klinicznego,
 - na respiratorze od 15 dż,
 - CT głowy: uogólnione rozlane i wieloogniskowe hiperdensyjne zmiany niedokrwienno-niedotlenieniowe korowo-podkorowe w półkulach mózgu, mózdku i pniu mózgu
- 22 dż - wysłano do IPCZD próbkę moczu na badanie GC-MS
- poinformowano o nieprawidłowym wyniku wskazującym na **rozpoznanie MSUD** - udzielono zaleceń terapeutycznych

Dziewczynka 1 z MSUD

- 24dż - przyjęta do OIT IPCZD
 - stan ciężki, bez reakcji na ból, bez odruchu ssania, bradykardia,
 - zapalenie płuc, encefalopatia.
- Diagnoza MSUD (LEU-2405 $\mu\text{mol/L}$)
 - zastosowano dializę otrzewnową przez 4 doby
 - pod kontrolą stężenia aminokwasów włączano karmienie mlekiem modyfikowanym oraz preparatem wolnym od aminokwasów rozgałęzionych - przez sondę, a następnie doustnie

Dziewczynka 1 z MSUD

4-18 mż

- opóźniony rozwój psychoruchowy,
- częste infekcje górnych dróg oddechowych wymagające hospitalizacji z dożylnymi wlewami glukozy.
- obserwowany szybki przyrost masy ciała.
- przewlekłe podwyższone stężenie leucyny w osoczu

20 mż

- kolejna dekompensacja metaboliczna, gorączka, wymioty, brak łaknienia
- Wobec wcześniejszego wywiadu i przewlekłego złego stanu klinicznego dziecka, a także zmian zapalnych w jamie ustnej i nawracających wymiotów podjęto decyzję o założeniu PEG-a

Dziewczynka 1 z MSUD

2-7 rż

- żywienie do PEG-a
- stężenie LEU w osoczu poniżej 400 $\mu\text{mol/L}$
- bez dekompensacji
- zalecona dieta realizowana, ale bez jakichkolwiek modyfikacji (matka przestała się kontaktować)
- kontynuowano terapię psychologiczną i rehabilitację ruchową

9 rż

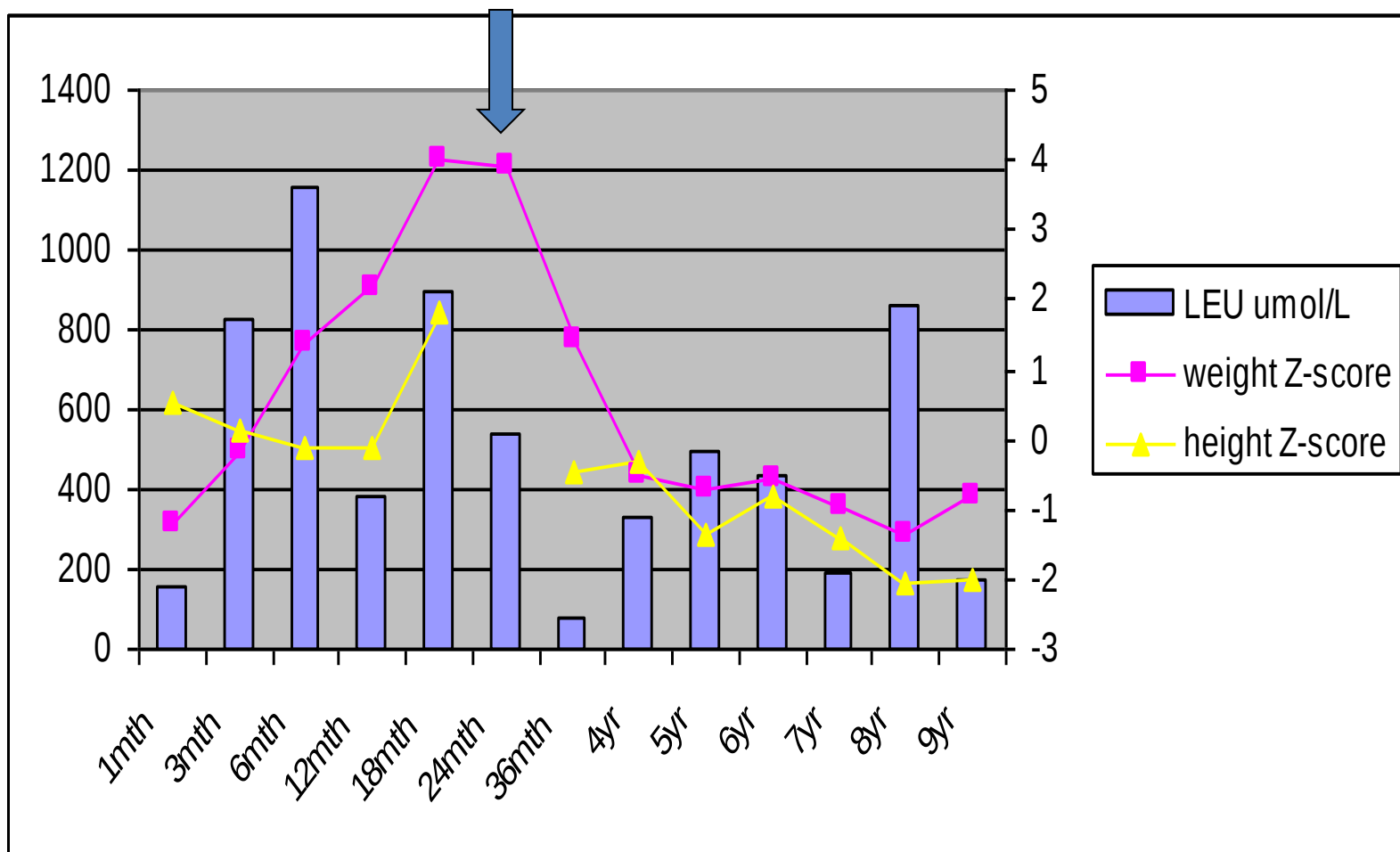
- usunięto gastrostomię

10 lat

- m. ciała 31kg (25c), wzrost 131cm (3-10c)
- dieta przestrzegana, ale nie weryfikowana odpowiednio do wyników (kontrola 1 x w roku)
- niedowład spastyczny czterokończynowy, niepewny chód z podtrzymywaniem, mowa niewyraźna, w ocenie psychologa - upośledzenie umysłowe w stopniu umiarkowanym
- uczęszcza do I klasy szkoły integracyjnej

Dziewczynka 1 z MSUD

Wpływ karmienia przez PEG na wyrównanie metaboliczne i wzrastanie dziecka



Dziewczynka 2 z MSUD

Dziewczynka 2 z MSUD

- Dziewczynka
- C II P II, 40Hbd, cc (stan po cc), m.c. 3118 g, 10 pkt w skali Apgar.
- Wywiad rodzinny nieobciążony.
- 3dż pobrano krew na bibułę (przesiew noworodkowy) - sobota
- wypisana do domu w stanie dobrym
- Poniedziałek godz. 15.10 – informacja z IMiDz: **podejrzanie MSUD**
- Telefon do matki:
 - Dziecko w domu w dobrym stanie, karmione regularnie z piersi , „chętnie zjada, ale dzisiaj tak jakoś mniej”
 - Zalecenie jak najszybszego przyjazdu do OCM

Dziewczynka 2 z MSUD

2 godziny później (5/6dż):

- **Przedmiotowo:**
 - Stan ogólny średni, podsypiająca, mało reaktywna, skóra sucha, łuszcząca, cechy odwodnienia, powrót kapilarny >2s, HR 140/, szmer pęcherzykowy prawidłowy, brzuch miękki, wątroba +2cm, śledziona (-)
- **Postępowanie:**
 - Odstawiono białko naturalne (pokarm matki)
 - Pobranie materiału do badań metabolicznych i podstawowych
 - Podaż mlekozastępczego preparatu aminokwasowego, podaż kalorii
 - Monitorowanie
- **Badania biochemiczne:**
 - L 13,1tys, Hb 17 g/dl, Ht 49,8%, Plt 135tys
 - ALAT 22 U/l , CRP <0,03mg/dl
 - pH 7,421; pCO₂ 24,1mmHg; pO₂ 60,9mmHg; HCO₃ 18,7mmol/l; sBE (-8,3)mmol/l; sat 95,0%
 - Na 140mmol/l K 4,8mmol/l Cl 105mmol/l
 - Mocz-bad.og.: c.wł.<1.005g/ml; białko(-); urobilinogen 0,2EU/dl; bilirubina (-); **Ciała ketonowe 15mg/dl**;
Leukocyty 1-2wpw, Erytrocyty 1-2wpw.

Dziewczynka 2 z MSUD

- USG jamy brzusznej:
 - Wątroba powiększona wystaje na 2 palce spod łuku , o nieco podwyższonej echogenicznosci mięszu, bez zmian ogniskowych. Pęcherzyk obkurczony. Drogi żółciowe nieposzerzone. Trzustka prawidłowa, jednorodna, bez zmian ogniskowych, przewód nieposzerzony. Śledziona niepowiększona. Nerki prawidłowe, ukm nerki lewej dyskretnie poszerzony do 4mm, ukm nerki prawej nieposzerzony. Obie nerki bez zmian ogniskowych, bez złogów. Moczowody nieposzerzone. Pęcherz moczowy prawidłowy. W rzucie nadnerczy zmian nie stwierdzam. Węzły chłonne niepowiększone. Wolnego płynu w otrzewnej nie stwierdzam.
- USG przezciemiączkowe:
 - Zatarte zróżnicowanie jąder podkorowych. Poza tym struktury mózgowia bez zmian ogniskowych. Komory boczne wąskie, z widocznym szczelinowatym światłem. Przestrzeń przymózgowa szczelinowata. Sploty naczyniówkowe w normie.

Dziewczynka 2 z MSUD

Kilka godzin później (6dż) :

- bardziej aktywna, płacząca, wybudzała się w nocy,
- łóżysko lepiej wypełnione, ciemię w poziomie kości czaszki

• Postępowanie – rozszerzenie:

- Podaż tiaminy
- Leczenie przeciw obrzękowi mózgu
 - utrzymanie stężenia Na, podaż Mannitolu, Furosemidu

• Monitorowanie:

- Ilościowe oznaczenie aminokwasów w osoczu/surowicy
- Kontrola aminogramu w fazie ostrej nie rzadziej niż co 24-48godz. !!!!
- Ocena równowagi elektrolitowej, bilansu płynów

Dziewczynka 2 z MSUD

Plan diety dla 12 dniowego noworodka z MSUD: mc - 3,335kg

Założenia diety:

Energia: 120 – 130 kcal/kg mc; Białko całk: 2,5g/kg mc; Leucyna: 40-100 mg/kg mc.

produkt	Objętość /d	Energia kcal	Białko g	Leucyna mg
12 x 40ml lub 8 x 60ml				
MSUD Anamix Infant	350 ml	241,5	7,0	0
pokarm kobiecy	130 ml	91,0	1,69	170
i.v 10% glucoza 5ml/h	120 ml	48	0	0
Całk.	600 ml	380,5	8,69	170
na kg mc.	180 ml	114 kcal	2,6 g	51 mg

Dziewczynka 2 z MSUD

Dzień leczenia	-2 (3 dż)	0	2	3	4	7	10	
Leu+Ile	1972	3498	2260	1649	1871	566		N 75-480 umol/l
Val	846	993	142	62	149	653		N 70-428 umol/l
Leu		2963		2163		24,8	27	N 46-109 umol/l
Ile		842		65		611	269	N 27-53 umol/l
Allo		242		167		232	179	N - umol/l
Val		927		40,2		556	229	N 80-246 umol/l
KIVA s		0,18				<0,02		N<0,02 umol/ml
KMVA s		0,63				0,16		N<0,02 umol/ml
KICA s		2,16				<0,02		N<0,02 umol/ml
KIVA u		18,34						N<0,02 umol/mg kreat.
KMVA u		28,14						N<0,02 umol/mg kreat.
KICA u		28,84						N<0,02 umol/mg kreat.

Dziewczynka 2 z MSUD

10 doba leczenia (15dż) :

- zjada doustnie pełne porcje (sporadyczne w niewielkich ilościach dokarmiana przez sondę dożołądkową), wybudza się na karmienia,
- aktywność ruchowa stosowna do wieku
- skóra bez cech łuszczenia

Dziecko do dalszej opieki specjalistycznej i monitorowania rozwoju.

Dziewczynka 2 z MSUD

Doba leczenia	20d	1 m	2 m	13 m	16m	
Aminokwasy w osoczu $\mu\text{mol/L}$						
Leu	259	308	939	58	139	N 46-109 $\mu\text{mol/l}$
Ile	4	134	412	465	318	N 27-53 $\mu\text{mol/l}$
Allo	155	92	196	203	272	N - $\mu\text{mol/l}$
Wal	177	37	33	93	310	N 80-246 $\mu\text{mol/l}$



Dziękuję za uwagę!



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

Pacjent 1

Wywiad ciążywo-okołoporodowy

- Dziecko urodzone z CII PI SN w 39Hbd:
 - masa ciała 3700g
 - długość 54cm
 - obwód głowy 36cm
 - obwód klatki piersiowej 34cm
 - ocenione na 9pkt w skali Apgar
- Wypisane do domu w 3dż.
- Badanie przesiewowe noworodków:
 - wynik nieprawidłowy
 - badanie powtórzone z próbki krwi na bibule pobranej w 20dż.

→ WEZWANIE

Pacjent 1

23-28dż - Hospitalizacja w szpitalu rejonowym (Klinika Neonatologii)

- Stan dziecka: dobry, chętnie zjadało, wzmożone napięcie mięśniowe symetrycznie i opadanie prawego kącika ust przy płaczu.
- Badania podstawowe:
 - bez pancytopenii, ketonurii, amoniak 103 $\mu\text{mol/l}$, witamina B12 216pg/ml.
 - kwas mlekowy 4 $\rightarrow$ 6 $\rightarrow$ 3,4 mmol/l.
- Badania obrazowe:
 - niewielki ubytek przegrody międzykomorowej części okołobłoniastej oraz drożny otwór owalny
 - ultrasonograficzne cechy nienasilonej waskulopatii soczewkowo-prążkowiowej
 - zdwojenie ukm nerki lewej z niewielkim poszerzeniem dolnej miedniczki.
- Badania metaboliczne: materiał pobrano

Pacjent 1

23-28dż - Hospitalizacja w szpitalu rejonowym (Klinika Neonatologii)

- Wyniki badań metabolicznych w 23/24dż:
 - profil acylokarnityn: C3 karnityna 10,13umol/l (norma <9,50) przy C0 karnitynie 15,5umol/l;
 - aminoacidogram: homocysteina 6,3umol/l (norma 3,3-8,3umol/l)
 - profil kwasów organicznych moczu metodą GCMS: znacznie podwyższone wydalanie kwasu metylomalonowego, podwyższone kwasu metylocytrynowego i 3-hydroksypropionowego.
-
- Wnioski: „Całość wskazuje na występowanie u dziecka acydurii metylomalonowej bez hiperhomocysteinemii”.
- Wprowadzono zalecenia:
 - dietetyczne zmniejszenie podaży białka naturalnego (PM lub Bebilon1)
 - zabezpieczenie podaży kalorii min ok 90kcal/kgmc/doba.
 - podaż karnitynę 250mg/doba.
- Po 2 dobach przekazany do Kliniki Pediatrii IMID.

Pacjent 1

Hospitalizacja w IMID - wiek 4 tygodnie

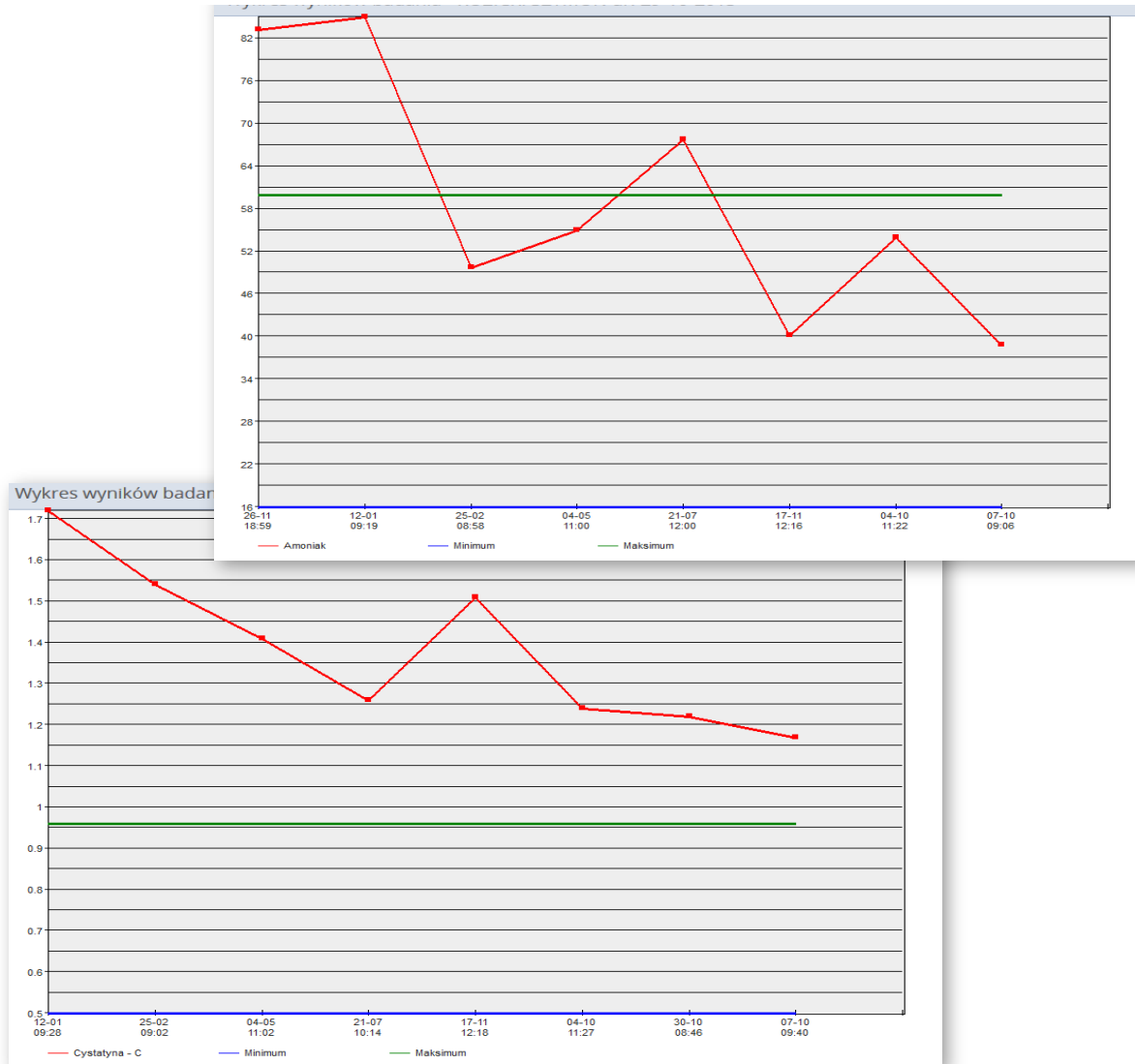
- Stan dziecka: dobry, kontakt stosowny do wieku, napięcie mięśniowe nieobniżone.
- W badaniu przedmiotowym: niewielkie ropienie spojówek oka prawego, marmurkowana skóra.
- Zaplanowano:
 - badania podstawowe, w tym gazometria, amoniak, kwas moczowy, morfologia
 - pobranie 2x mocz do badania met.GCMS (dziś, jutro) - jako wstępne do testu obciążenia hydroksykobalaminą
 - pobranie skk do badania MS/MS
 - utrzymanie zaleceń dietetycznych i podaży karnityny
 - wobec stabilnego stanu dziecka - przeprowadzenie testu obciążenia hydroksykobalaminą

Pacjent 1

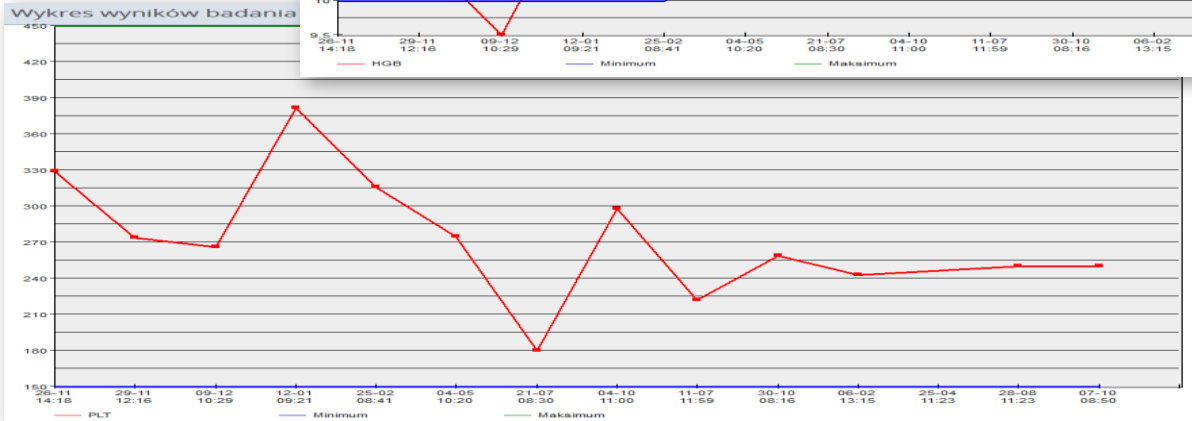
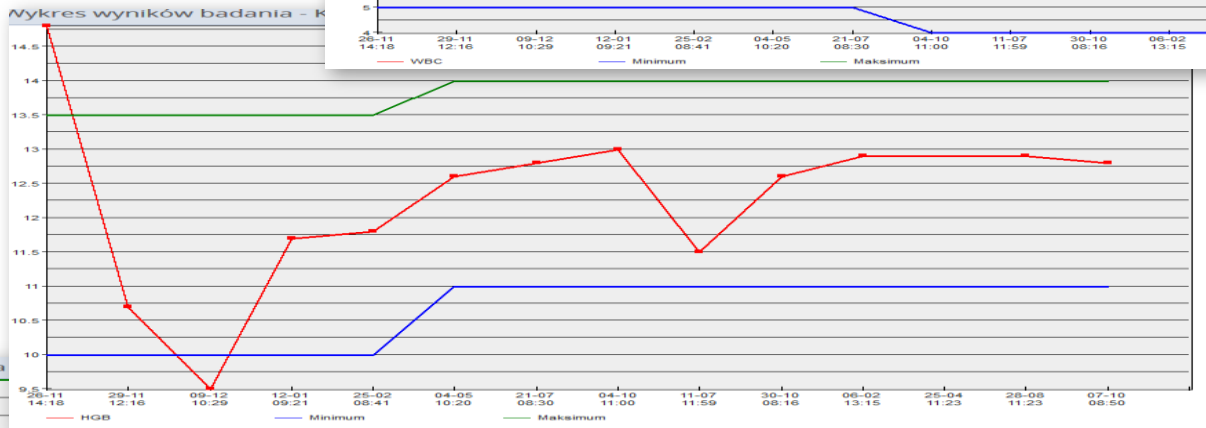
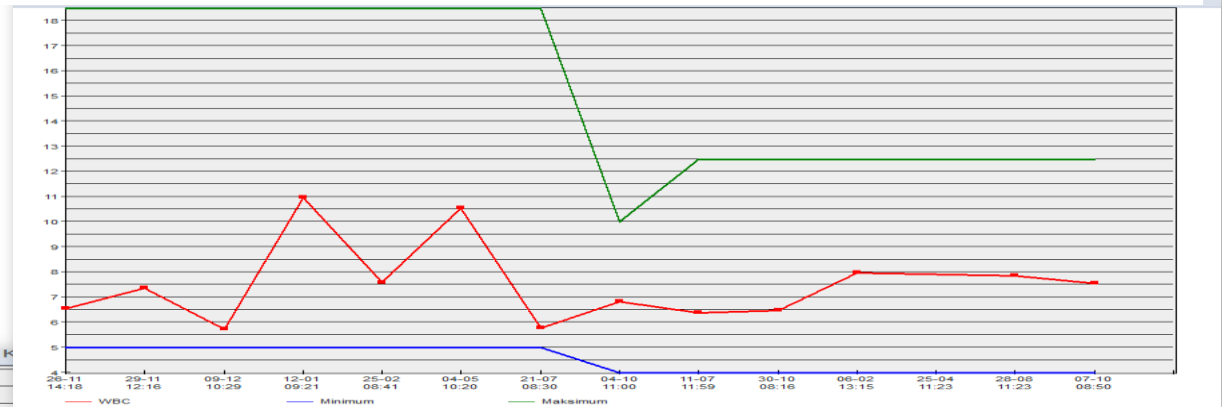
Zalecenia przewlekłe

- Wizyty kontrolne w ośrodku metabolicznym co 3-4 miesiące (planowe)
 - Kontrola rozwoju somatycznego
 - Kontrola rozwoju psychoruchowego
 - Badania podstawowe
 - Badania metaboliczne:
 - aminoacidogram, profil acylokarnityn;
 - profil kwasów organicznych doraźnie
 - Kontrola dietetyczna (przy wizytach i kontakt matki z dietetykiem poza wizytami)
- Zalecenia terapeutyczne:
 - Zalecenia dietetyczne
 - Hydroksykobalamina 1mg sc codziennie
 - L-karnityna (ostatnio 25mg/kg mc)
 - Inne: witamina D
- *Emergency*

Pacjent 1



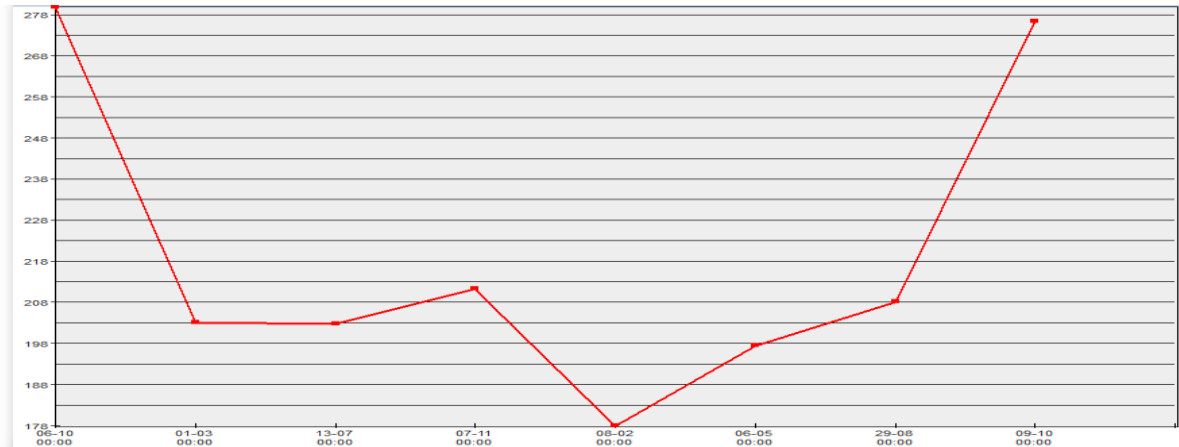
Pacjent 1



Pacjent 1

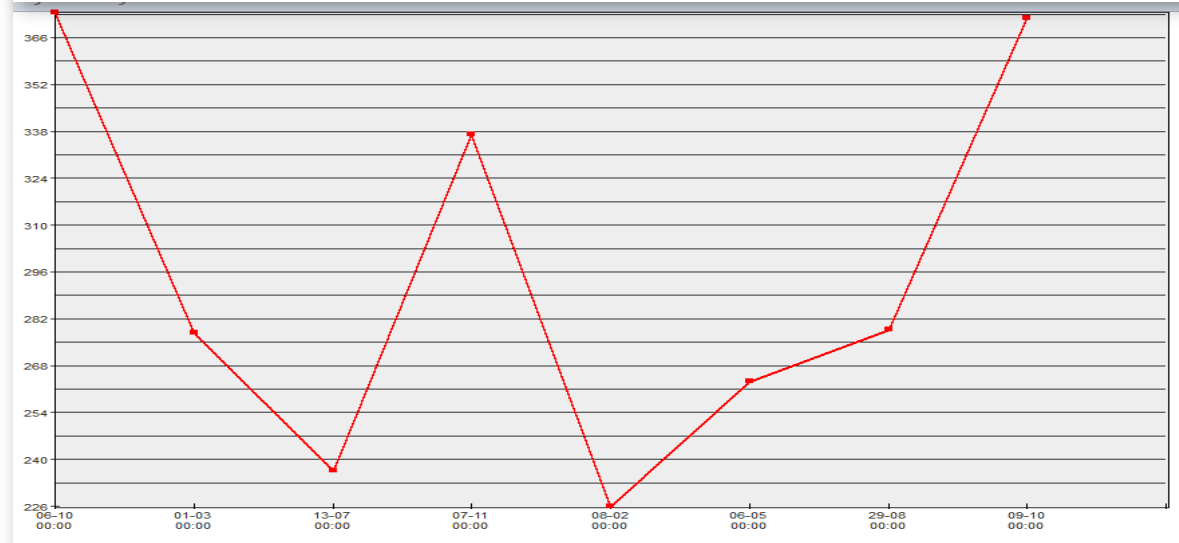
Glicyna:

[N 123-319 $\mu\text{mol/l}$]

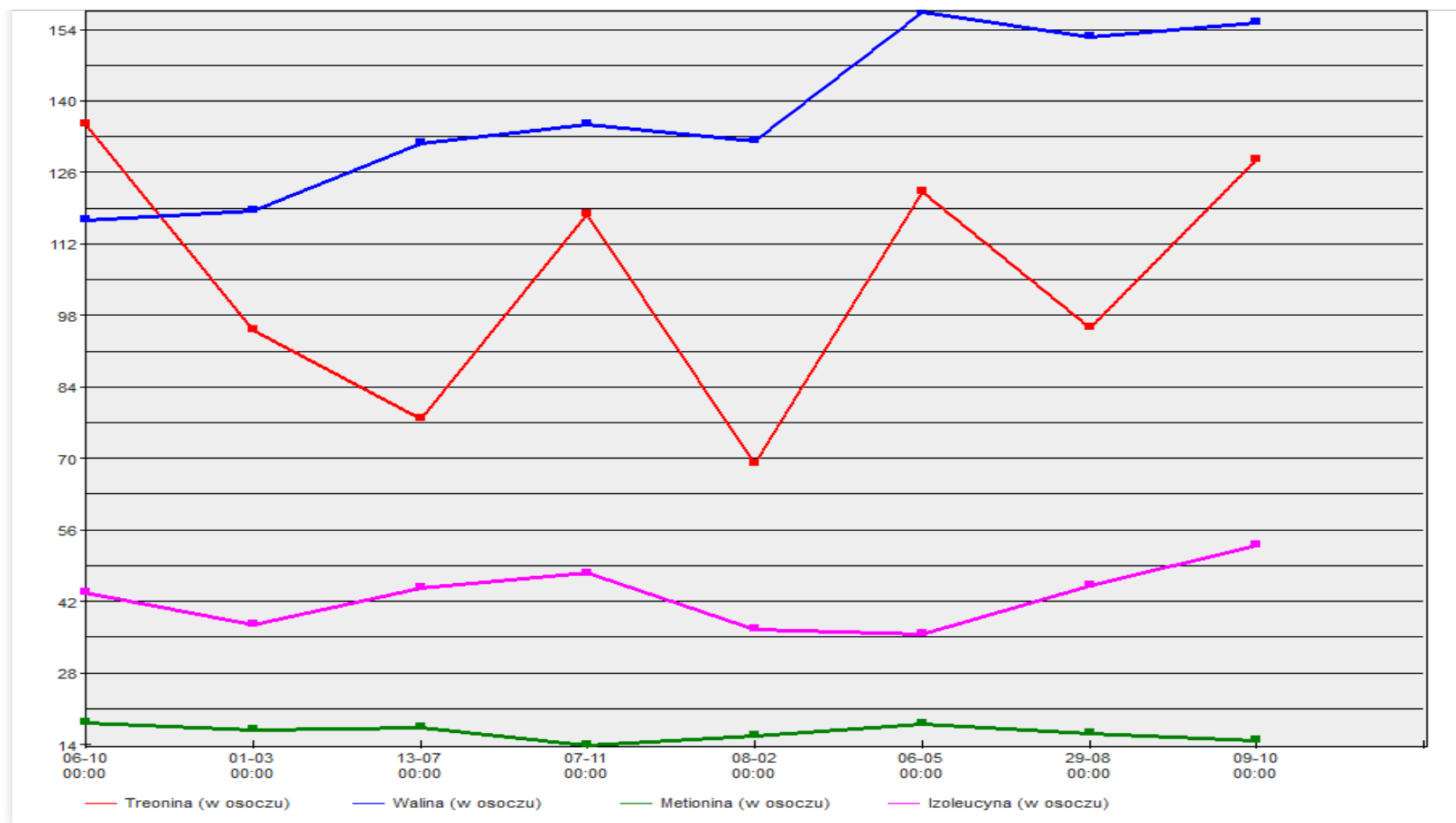


Alanina:

[N 182-552 $\mu\text{mol/l}$]



Pacjent 1



Normy [$\mu\text{mol/l}$]:

Treonina 102-190;

Walina 144-269;

Metionina 12-32;

Izoleucyna 34-84.

Pacjent 2

Wywiad ciąży-okołoporodowy

- Dziecko urodzone CI (zakażenie układu moczowego u matki, niewydolność cieśniowo-szyjkowa) PI CC (ułożenie odgięciowe) w 37Hbd
 - Masa ciała 3220g
 - długość 53cm
 - obwód głowy 35cm
 - ocenione na 10pkt w skali Apgar,.
- po porodzie: hipoglikemia (20-23-53mg/dl), z tego powodu wlewy dożylne glukozy, żółtaczka (bilirubina maks.260umol/l), trudności w przystawianiu do piersi, krótkie wędzidełko języka (wykonano plastykę) miejscowym.
- wypisany do domu w 9dż
-

Pierwsza wizyta w Poradni Chorób Metabolicznych IMID

- Wiek 3,5tyg, chłopczyk w stanie ogólnym dobrym.
- Wykonano badania metaboliczne poszerzone:
 - - profil acylokarnityn: C3 10,70umol/l (norma <9,50),
 - - profil kwasów organicznych moczu: podwyższony poziom kwasu metylocytrynowego oraz oznaczono ślad propionylglicyny, kwas metylomalonowy w normie

→ HOSPITALIZACJA (poszerzenie badań, ustalenie zaleceń)

Pacjent 2

1 miesiąc 1 dzień - hospitalizacja w Klinice Pediatrii IMID

- Podczas pobytu w domu:
 - stan ogólny dziecka dobry, karmione pokarmem matki (z piersi) na żądanie, zjadało chętnie, przybrało na masie, otrzymywało witaminę D+K. Od kilku dni rodzice spostrzegli ulewania ok. 1 godziny po karmieniach.
- Przy przyjęciu: stan ogólny dziecka dobry, zażółcenie skóry, kontakt stosowny do wieku.
- Badania podstawowe: morfologia, gazometria, chemia z bilirubiną, amoniak, mocz ogólny - wyniki bez cech dekompensacji metabolicznej. Bilirubina poprawa względem badania sprzed tygodnia.
- Badania metaboliczne:
 - profil acylokarnityn, profil aminokwasów w osoczu, badanie kwasów organicznych w moczu.
- Postępowanie:
 - Udział MMA/PA Anamix Infant 4 x 30ml
 - L-karnityna w 4 dawkach
- Z rodzicami dziecka omówiono wstępnie rozpoznawaną chorobę i zalecane obecnie postępowanie, diagnostyczne i terapeutyczne.

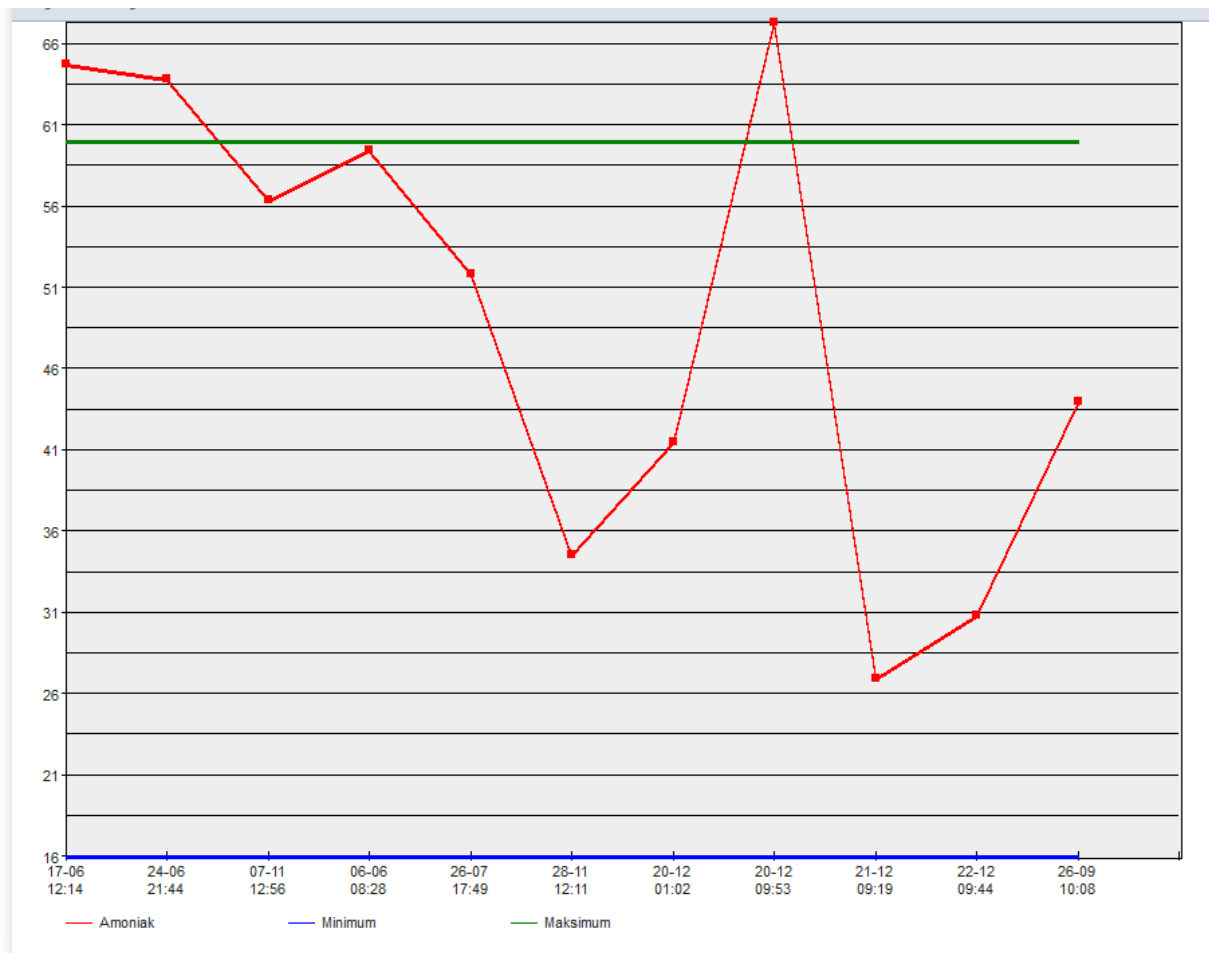
Pacjent 2

Zalecenia przewlekłe

- Wizyty kontrolne w ośrodku metabolicznym co 3-4 miesiące (planowe)
 - Kontrola rozwoju somatycznego
 - Kontrola rozwoju psychoruchowego
 - Badania podstawowe
 - Badania metaboliczne:
 - aminoacidogram, profil acylokarnityn;
 - profil kwasów organicznych doraźnie
 - Kontrola dietetyczna (przy wizytach i kontakt matki z dietetykiem poza wizytami)
- Kontrola specjalistyczna: kardiologiczna, psychologiczna, neurologiczna
- Zalecenia terapeutyczne:
 - Zalecenia dietetyczne
 - L-karnityna (ostatnio 25mg/kg mc)
 - Inne: witamina D
- *Emergency*

- **PA** ur. 23.05.2016r
- - dieta w wieku 1 m-ca – MMA/PA Anamix Infant + PK
- - po 2 tyg. wyniki stężenia aa zaburzone – decyzja sam PK przez 10 dni
- - wynik aa z dnia 19.07.2016r – poprawa w proporcjach i ilościach aa
- - ponownie włączony preparat w mniejszej ilości – wyniki kolejne spadki stęż. Aa (08.2016r)
- - Od września 2016r rozszerzanie diety – warzywa/ deser/kaszki – wyniki aa lepsze
- - XII 2016r Fe – 10,9 (N 1 1-28) – wyniki aa dużo obniżen (leu, tyr, phe, tre, wal, met) może za mało białka nat.
- - 7.5 m-ca – Bc- 1g/kg m.c !!! Bn- 0.8g/kg !!!
- - 10 m-cy E-76kcal/kg, białko-1.5g/kg
- - 1 rok 3m-ce – Bnat-1.25g/kg
- - 1 rok 6m-cy- nie chce pić słodkich napojów tylko woda
- - 2 lata 7m-cy- problemy z jedzeniem od 2 m-cy- wyniki 3.01.2019r – ile-4.3 wal 31 ale leu-135 umol/l- - odstawiono preparat, włączono suple. Ile- 2x50mg
- - poprawa po 3 tyg. Leu- 62 ile-6.5 a wal-39
-

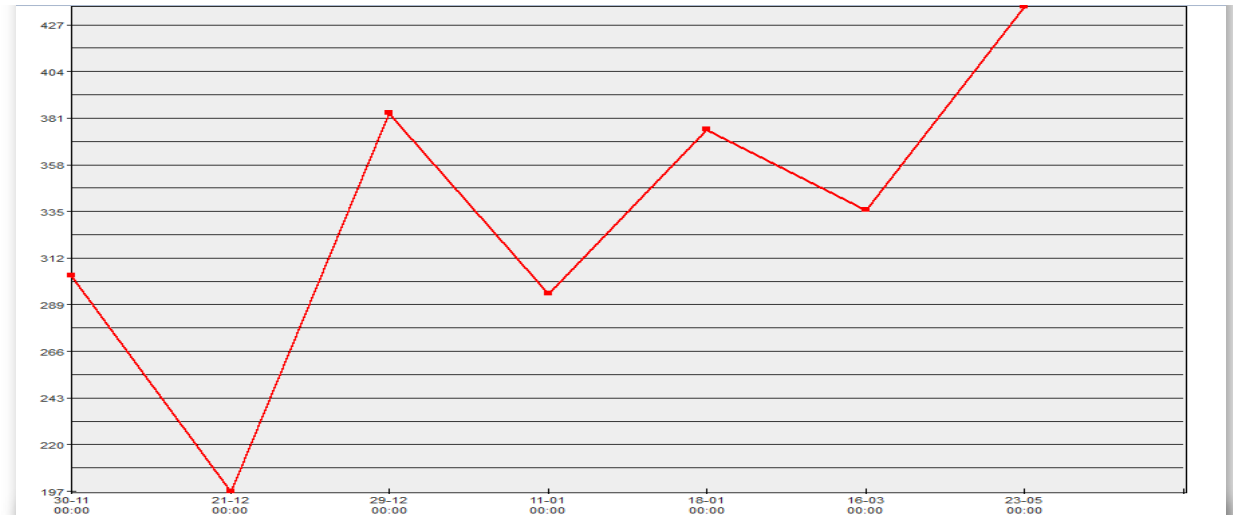
Pacjent 2



Pacjent 2

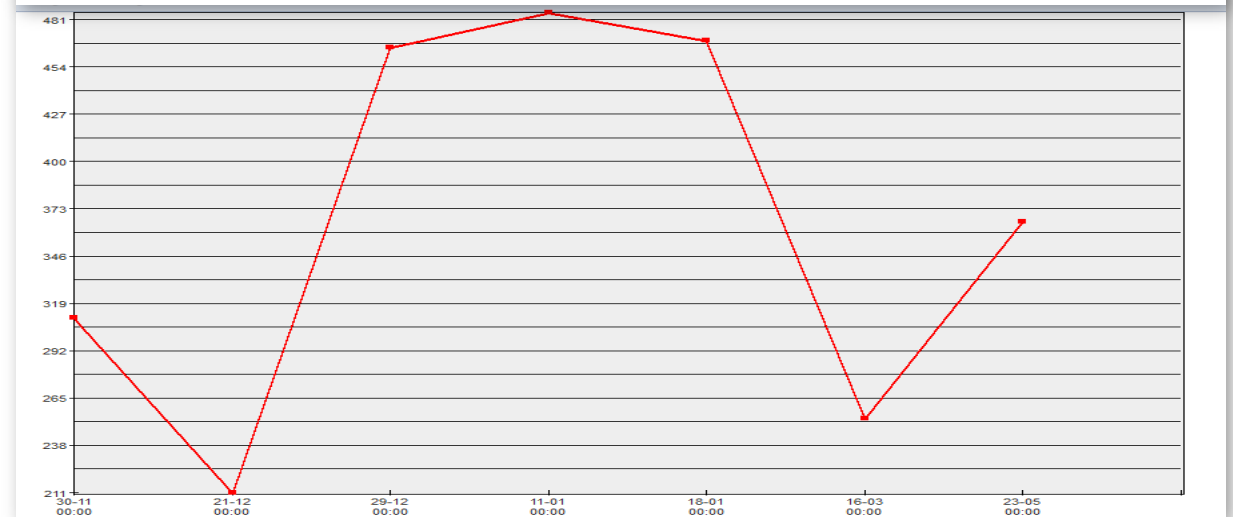
Glicyna:

[N 123-319 $\mu\text{mol/l}$]

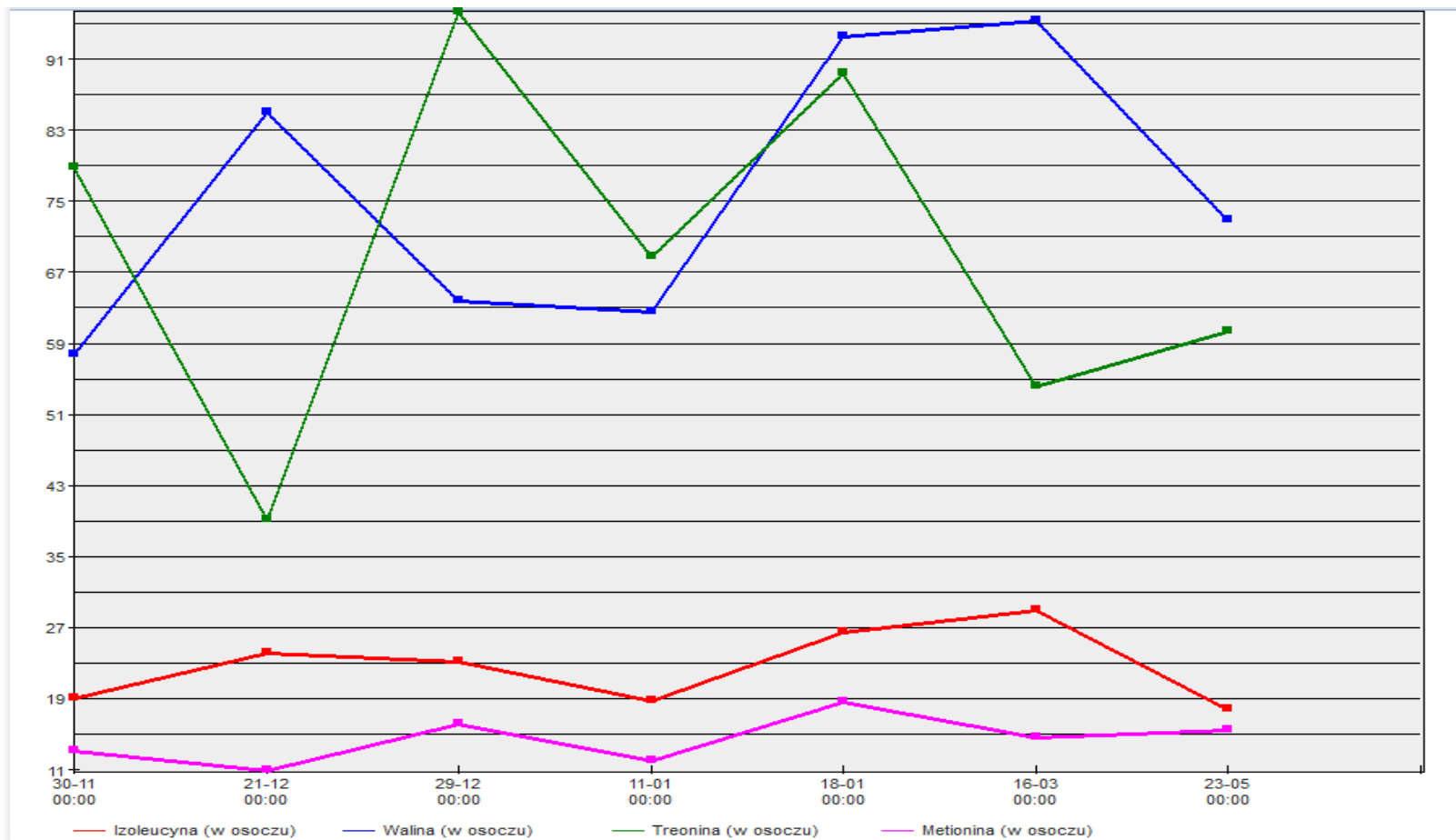


Alanina:

[N 182-552 $\mu\text{mol/l}$]



Pacjent 2



Normy [$\mu\text{mol/l}$]:

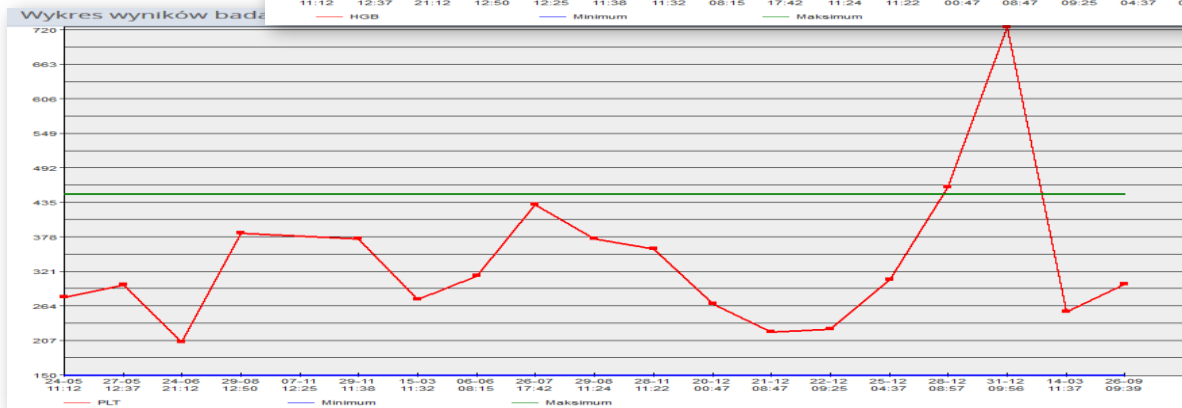
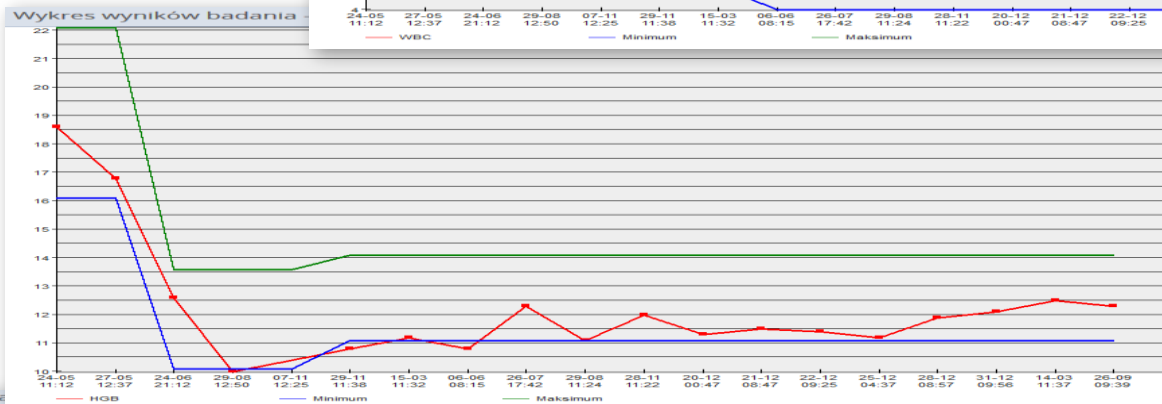
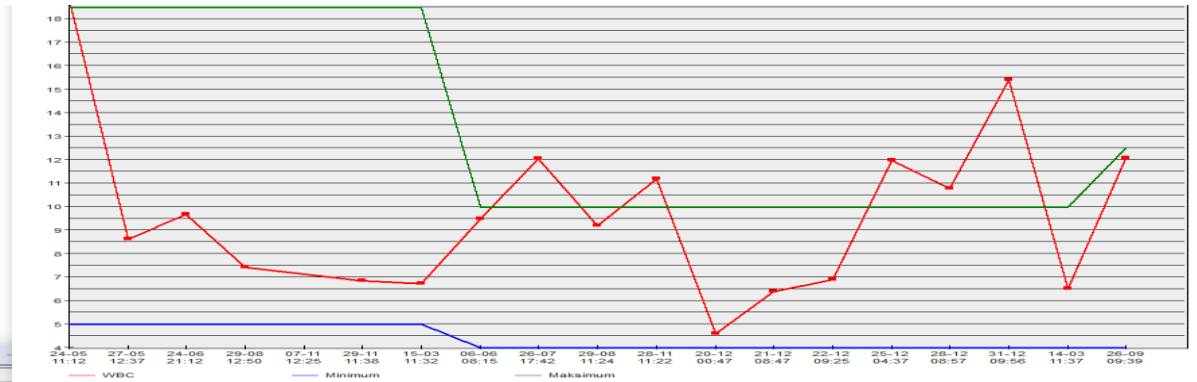
Treonina 102-190;

Walina 144-269;

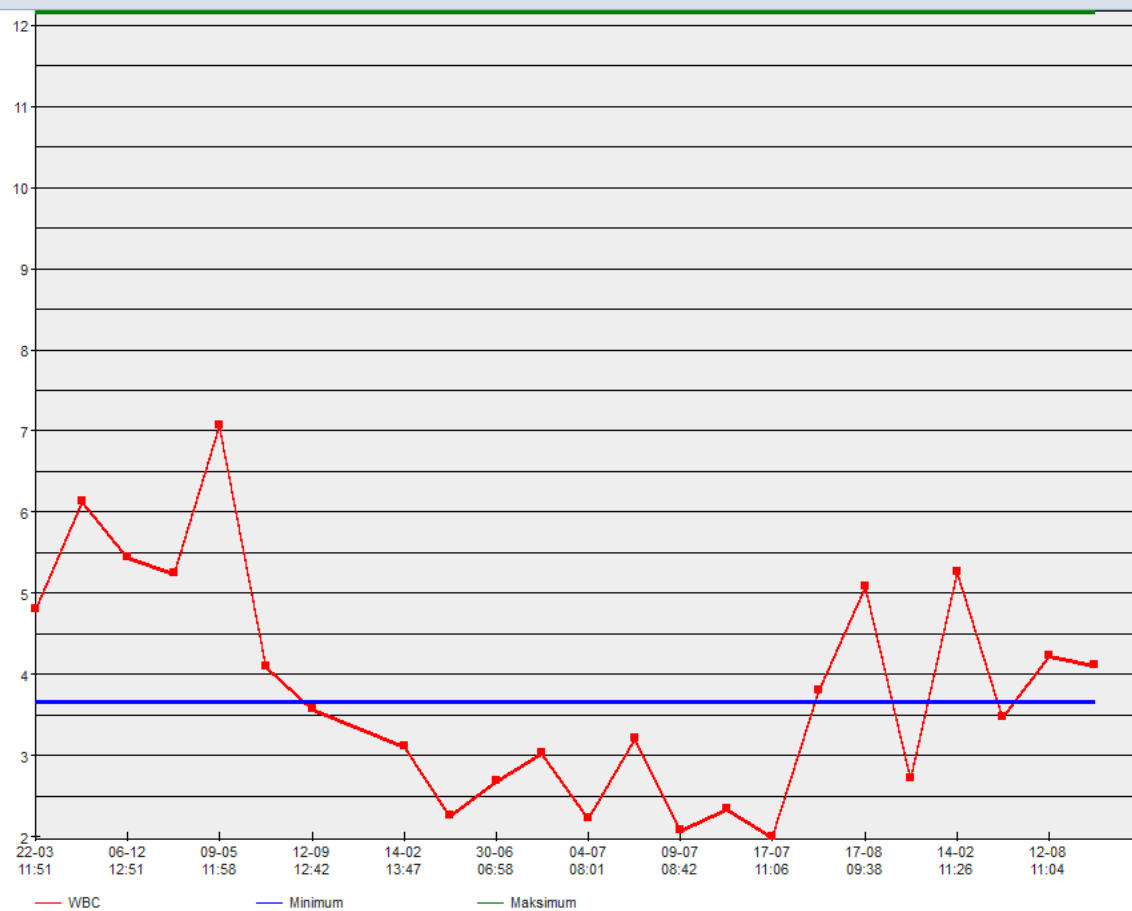
Metionina 12-32;

Isoleucyna 34-84.

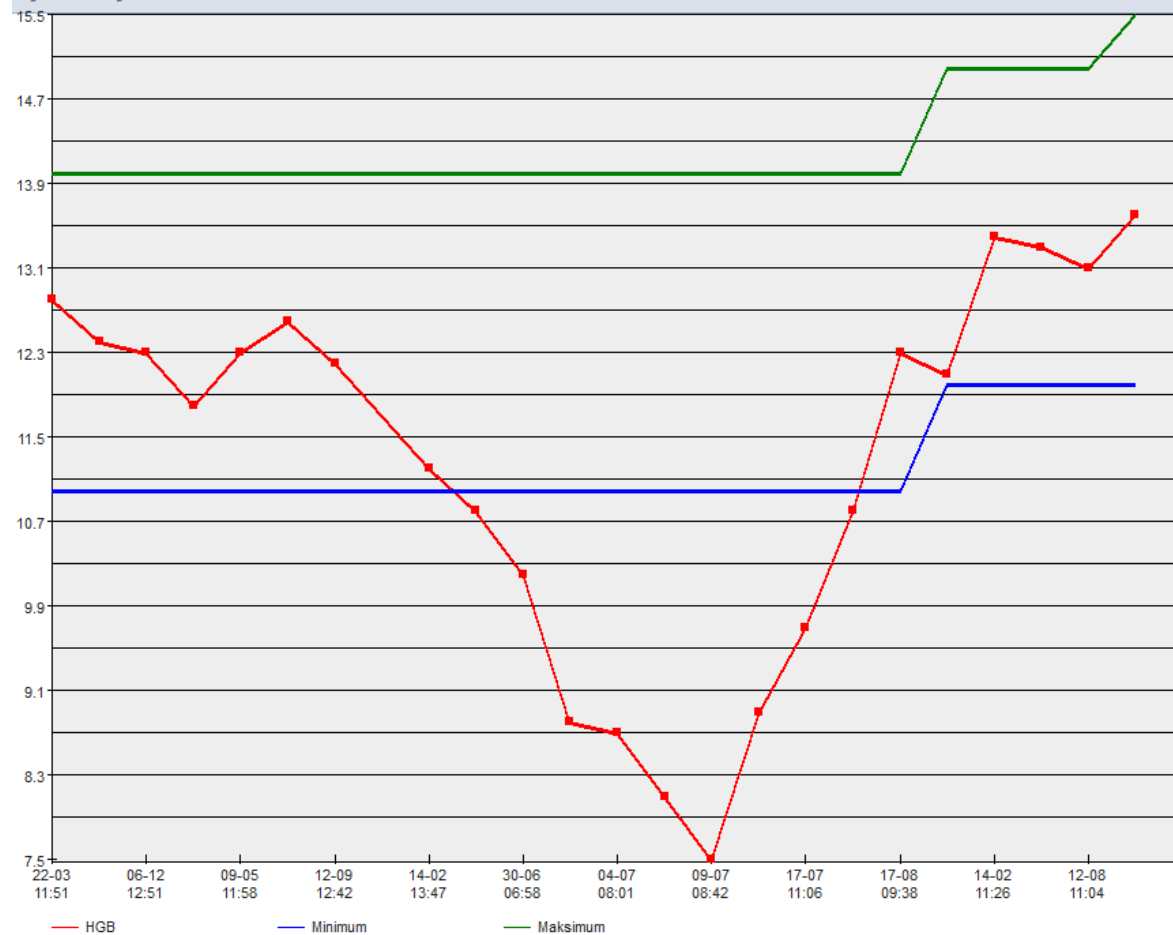
Pacjent 2



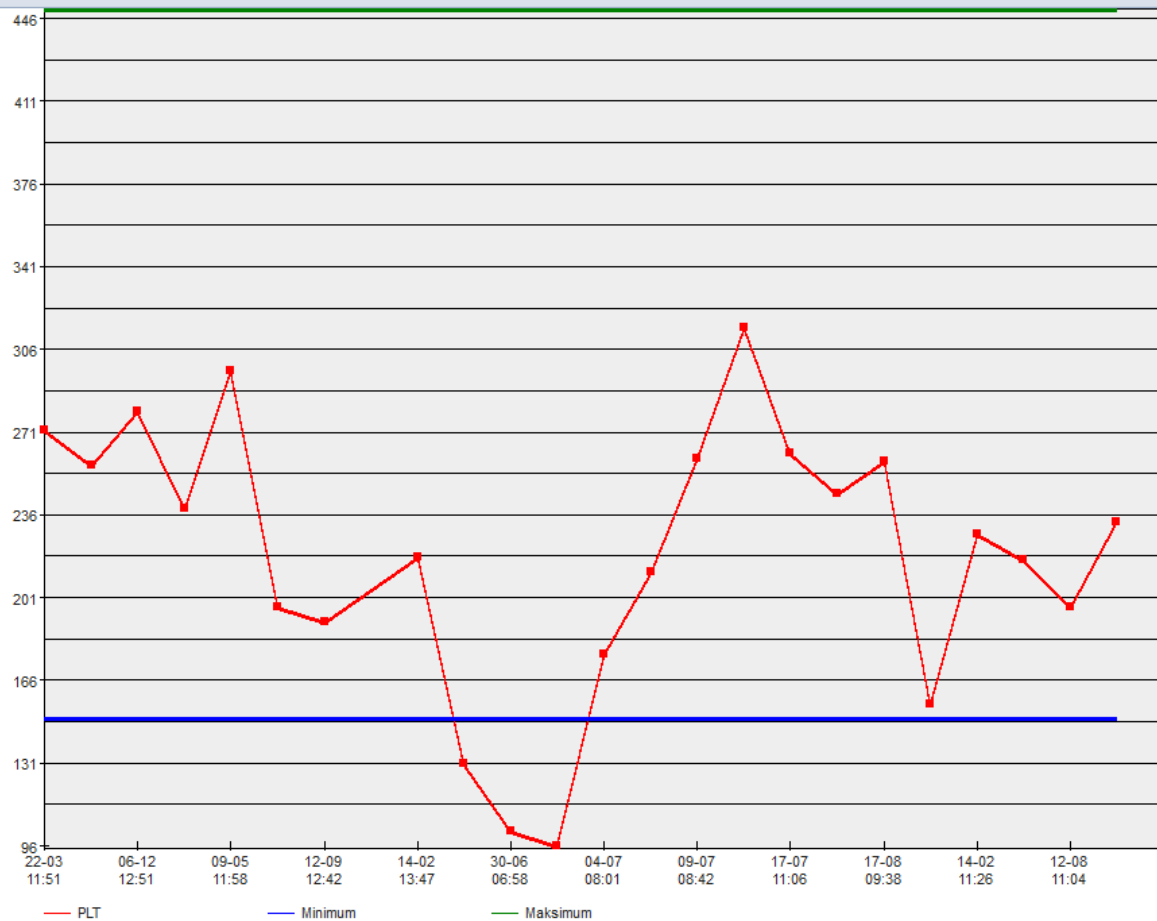
Wykres wyników badania - WOJCIECHOWSKA KAROLINA ur. 02-09-2012



Wykres wyników badania - WOJCIECHOWSKA KAROLINA ur. 02-09-1912



Wykres wyników badania - WOJCIECHOWSKA KAROLINA ur. 02-09-2012



Diagnostic Tools of Early Brain Disturbances in an Asymptomatic Neonate with Maple Syrup Urine Disease

Demet Terek, Ozge Koroglu, Mehmet Yalaz, Sarenur Gokben, Cem Calli, Mahmut Coker, Nilgun Kultursay1
Neuropediatrics 2013;44:208–212.

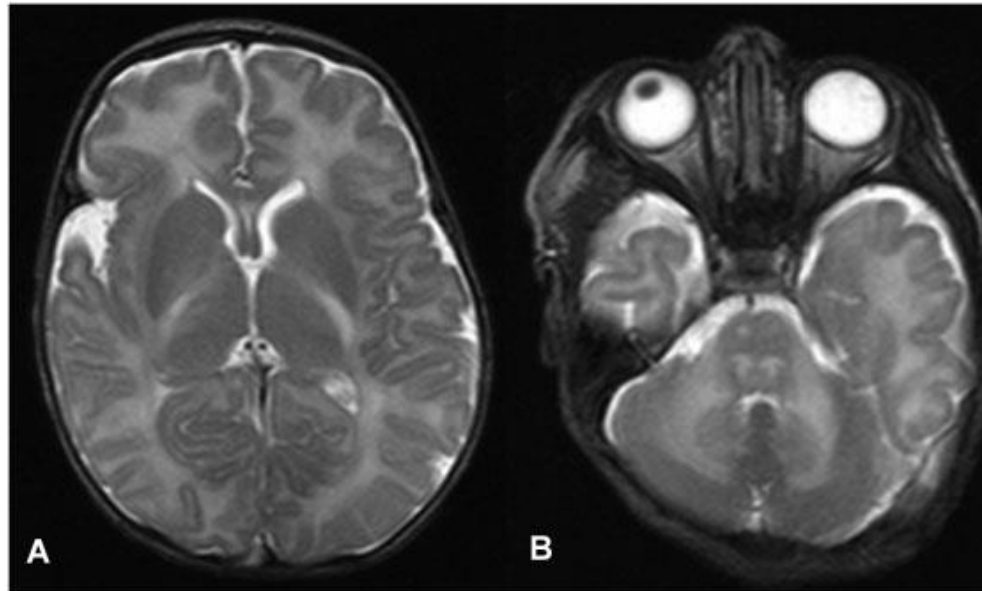


Fig. 2 Conventional T2 magnetic resonance image demonstrating (A) bilateral hyperintense lesions at internal capsule and (B) hyperintense lesions in brainstem

MSUD
- case report 2

Diagnosis by newborn screening

MSUD

- case report 2

- **Informacja z ZBP IMiD (wtorek godz.15.25):** podejrzanie MSUD
- **Telefon do Oddziału Noworodkowego w Nowym Targu:**
 - Dziecko wypisane do domu w dobrym stanie, karmione piersią
 - Powiadomienie o wyniku
 - Ustalenie natychmiastowego przyjęcia dziecka i wstępnych ustaleń
 - Dalszy kontakt telefoniczny z ZBP i konsultantem
- **Telefon do matki:**
 - Dziecko w stanie dobrym, zjada chętnie, karmione pokarmem matki, budzi się na karmienia
 - Powiadomienie o konieczności poszerzenia diagnostyki i postępowania
 - Dziecko do pilnego przyjęcia do Oddziału Noworodkowego jw

MSUD

- case report 2

8dż (3 godz. później) hospitalizacja w Oddziale Noworodkowym w Nowym Targu:

- Wywiad okołoporodowy:
 - C I (ZUM u matki) P I, 38 Hbd, SN, m.c. 3490 g, dł. cm, 10 pkt w skali Apgar,
 - W 1-2dż hipoglikemia wymagającą dożylną podażą glukozy, drżenia mięśniowe
 - Żółtaczka: bilirubina maks 12,6mg/dl w 3dż.
 - wypisany do domu w stanie dobrym w 4dż
- Po wypisie z oddziału noworodkowego:
 - stan dobry, zjadał chętnie, karmiony piersią
 - przybrał na wadze
 - otrzymywał witaminę D i K
- Wywiad rodzinny nieobciążony.

MSUD

- case report 2

Hospitalizacja w Oddziale Noworodkowym w Nowym Targu Cd:

- Przedmiotowo:
 - Bez nieprawidłowości
- Postępowanie przy przyjęciu:
 - odstawiono karmienie pokarmem matki
 - pobranie materiału do badań podstawowych
 - podaż kalorii w postaci wlewu dożylnego 10% glukozy
 - monitorowanie
- Badania biochemiczne:
 - L 12,3tys, E 4,95 Hb 15,3g/dl, Ht 49,7%, Plt 309tys
 - pH 7,41; HCO₃ 23,1mmol/l; sBE (-1,1)mmol/l;
 - Na 133mmol/l K 5,6mmol/l Cl 104mmol/l, glukoza 55mg/dl
 - Mocz-bad.og.: c.wł.1.025g/ml; białko ślad; bilirubina (-); **Ciała ketonowe +/-**.

Następnego dnia rano dziecko przekazane transportem lotniczym do Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka IMID

- W trakcie podróży stały dożylny wlew glukozy

MSUD

- case report 2

Hospitalizacja w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka IMiD:

- **Przedmiotowo:**
 - Masa ciała 3420g, długość 55cm, obwód głowy 34cm
 - Stan og. dobry, wydolny krążeniowo-oddechowo, kontakt stosowny do wieku, specyficzny zapach ślad
- **Postępowanie przy przyjęciu:**
 - Pobranie materiału do badań metabolicznych i podstawowych
 - Zmniejszenie podaży Ile, leu i Wal:
 - częściowe karmienie pokarmem matki (lub Bebilon 1)
 - włączono preparat mlekozastępczy eliminacyjny (MSUD Anamix Infant)
 - Monitorowanie
- **Badania biochemiczne:**
 - Morfologia, jonogram, mocznik, kreatynina – prawidłowe
 - pH 7,39; HCO₃ 17,6mmol/l; sBE (-5,6)mmol/l;
 - AlAT 22 U/l [1-41], AspAT 45 U/l [2-40]
 - Mocz-bad.og: prawidłowe

MSUD

- case report 2

Hospitalizacja w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka IMiD Cd:

- **Badania metaboliczne:**
 - Profil aminokwasów w suchej kropli krwi metodą tandem MS:
 - Nadal podwyższone stężenie LEU+ILE
 - Aminoacidogram osocza:
 - Wysokie stężenia LEU, ILE, WAL oraz alloizoleucyny
 - Profil kwasów organicznych moczu metodą GC-MS:
 - Profil bogaty, obecność alfa-ketokwasów
- **Rozpoznanie: MSUD.**
- **Zadania „metaboliczne”:**
 - Ustalenie bieżących zaleceń terapeutycznych
 - Ustalenie terminu i trybu kontroli
 - Omówienie z rodzicami dziecka choroby i zaleceń, w tym profilaktyki dekompensacji metabolicznej
 - Wstępna porada genetyczna

MSUD

- case report 2

Hospitalizacja w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka IMiD Cd:

- Inne:
 - Echo serca:
 - Drożny FO
 - USG przeziemieniowe i USG jamy brzusznej:
 - Prawidłowe
 - Konsultacja neurologiczna :
 - EEG - niewielkie zmiany rozsiane z przewagą w okolicach przednich i centralnych obustronnie.
 - Stan neurologiczny stabilny, rozwój psycho-ruchowy w poziomie wieku.
 - Konsultacja okulistyczna:
 - w zakresie norm wiekowych
- Monitorowanie:
 - Ilościowe oznaczenie aminokwasów w osoczu/surowicy
 - Kontrola aminogramu w fazie ostrej nie rzadziej niż co 24-48godz. !!!!
 - Monitorowanie codzienne spożycia/diety przez dietetyka
 - Ocena równowagi elektrolitowej, bilansu płynów

MSUD

- case report 2

Day of treatment	-8 (3 day of life)	0	1	3	4	6	9	13	16	20	
Leu+Ile	1006	-	850	303	323						N 75-480 umol/l
Val	611	-	424	184	170						N 70-428 umol/l
Leu			623			187	147	55	32	231	N 46-109 umol/l
Ile			146			97	99	13	57	173	N 27-53 umol/l
Allo			100			+	+	+	+	50	N - umol/l
Val			328			123	43	55	55	62	N 80-246 umol/l

MSUD

- case report 2

Instruction of dietary treatment

Name: **xxx**

DOB: 2014

age: 22days

Body weight: **3.9** [kg]

product	amount/ d	energy kcal	protein g	leucine mg	isoleucine mg	valine mg
Human milk	230 ml	165.60	2.99	301.30	163.30	165.60
MSUD Anamix Infant	410 ml	287.00	8.20	0.00	0.00	0.00
isoleucine	1 sach				50	
valine	1 sach					50
total:	640.00	452.60	11.19	301.30	213.30	215.60
per kg b.w.	164.10	116.05	2.87	77.26	54.69	55.28

MSUD

- case report 2

Dalsza obserwacja – wizyty w Poradni Chorób Metabolicznych IMID:

- ocena rozwoju dziecka – dobry; masa ciała 75c, długość 25-50c, obwód głowy 50-75c
- kontrola aminoacidogramu
- rozmowa z dietetykiem
 - możliwość stałego kontaktu telefonicznego z dietetykiem
- rozmowa z rodzicami o chorobie, omówienie zalecanego postępowania i profilaktyki dekompensacji metabolicznej.

Age	1,5 mo	3 mo	5 mo	9,5 mo	12,5 mo	15 mo	17,5 mo	MSUD reference values	Healthy reference values
Leu [umol/l]	346	356	352	262	519	123	233	200-500	65-220
Ile [umol/l]	194	178	169	127	174	117	136	100-200	26-100
Allo [umol/l]	91	62	72	66	63	67	72		not detectable
Val [umol/l]	156	207	213	253	371	119	269	100-300	90-300

Zaplanowano:

- następna wizyta – okresowa poszerzona kontrola kliniczno-biochemiczno- dietetyczna z oceną psychologiczną, neurologiczną i neuroobrazowaniem.

MSUD - case report 2

monitoring of plasma BCAA and diet modifications

age	2,5 mo	3mo	5mo	9.5 mo	12,5mo
amino acids plasma level					
Leu $\mu\text{mol/l}$		356	352	263	520
Ile $\mu\text{mol/l}$		178	169	127	174
Val $\mu\text{mol/l}$		206	213	253	372
Body weight kg	6.2		8.1	10.2	11.5
diet composition					
Diet	8 x120ml 433ml Bebilon 1 533ml MSUD Anamix Inf E-155kcal/kg P total -2.6g/kg Leu-93mg/kg		333ml Bebilon1 533ml MSUD Anamix Inf 10g rice pap 100g vegetable soup Juice, fruit	Cont. of diet Supplementation 1x 50mg ile & val every 2 days	Recommendation after biochemical results

MSUD

- case report 2

data: 2015-10-26

Instruction of dietary treatment

Name: xxx

DOB. 2014 ; age: 1, 1/12, 17/365

Body weight: 11.52 [kg]

height: 78.2 [cm]

product	amount / d	energy kcal	protein g	leucina mg	isoleucina mg	valine mg
Infant milk	200	136.00	2.80	270.00	130.00	152.00
MSUD Anamix Infant	666	466.20	13.32	0.00	0.00	0.00
Low-protein gruel	15	67.20	0.27	19.50	9.00	12.00
spinach soup	150	93.00	1.95	216.30	136.50	194.58
potatoes	30	20.70	0.54	33.30	22.80	37.20
pear	50	23.00	0.50	23.50	10.50	33.00
Low-protein bread	15	43.35	0.09	7.83	4.77	5.82
total:	1126.00	849.45	19.47	570.43	313.57	434.60
per kg b.w.	97.74	73.74	1.69	49.52	27.22	37.73

Recommendations:

Lately too high leucine plasma level - 520umol/L

Modification of diet:

- Bebilon 2 - 6 scoops/d
- MSUD Anamix Infant - 20 scoops/d
- normal rice should be replaced to low-protein
- without normal biscuits
- low-protein products (bread, pasta, cereals) can be introduced in small amount- 10-15g/d
- add butter or cream - 5g

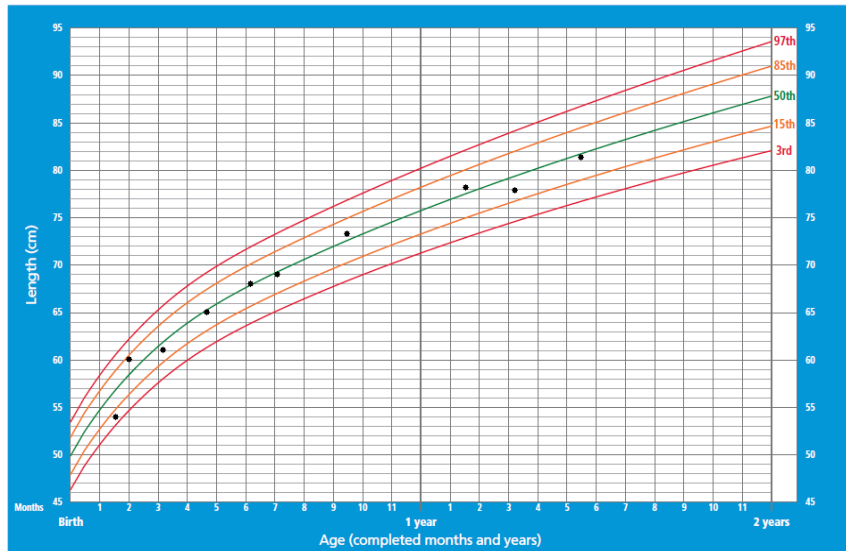
Supplementation of isoleucine and valine - 1 sach (50mg) of each amino acid once per 2 days.

MSUD

- case report 2

Length-for-age BOYS

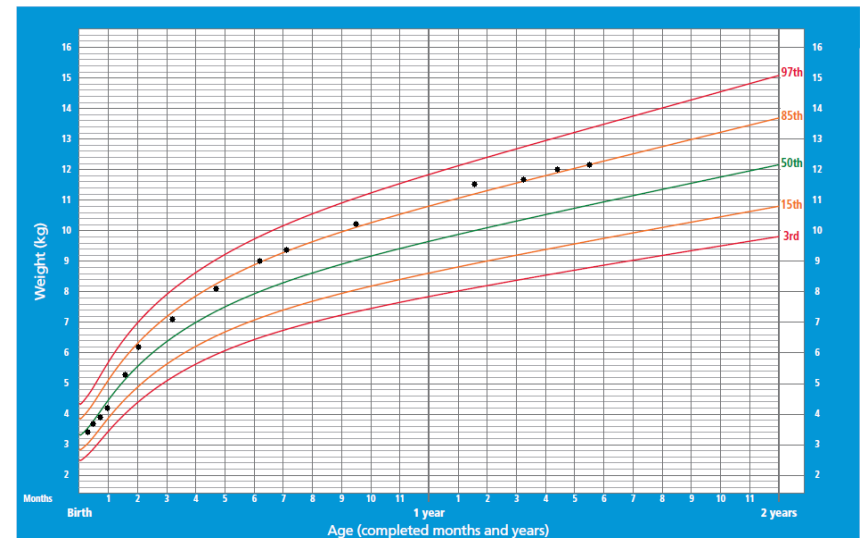
Birth to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

Weight-for-age BOYS

Birth to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards