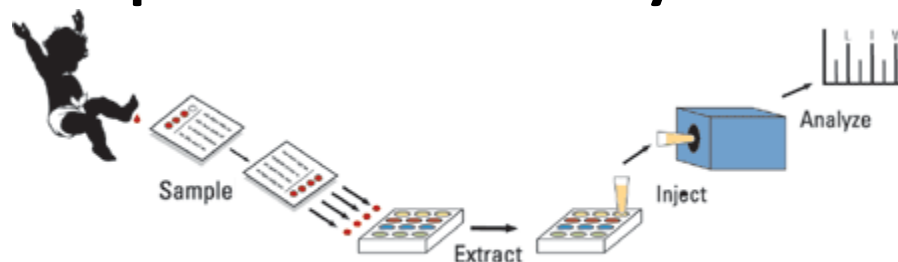


Nowe oblicza wrodzonych wad metabolizmu wykrywanych w badaniach przesiewowych noworodków



Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

www.edu-metgen.imid.med.pl

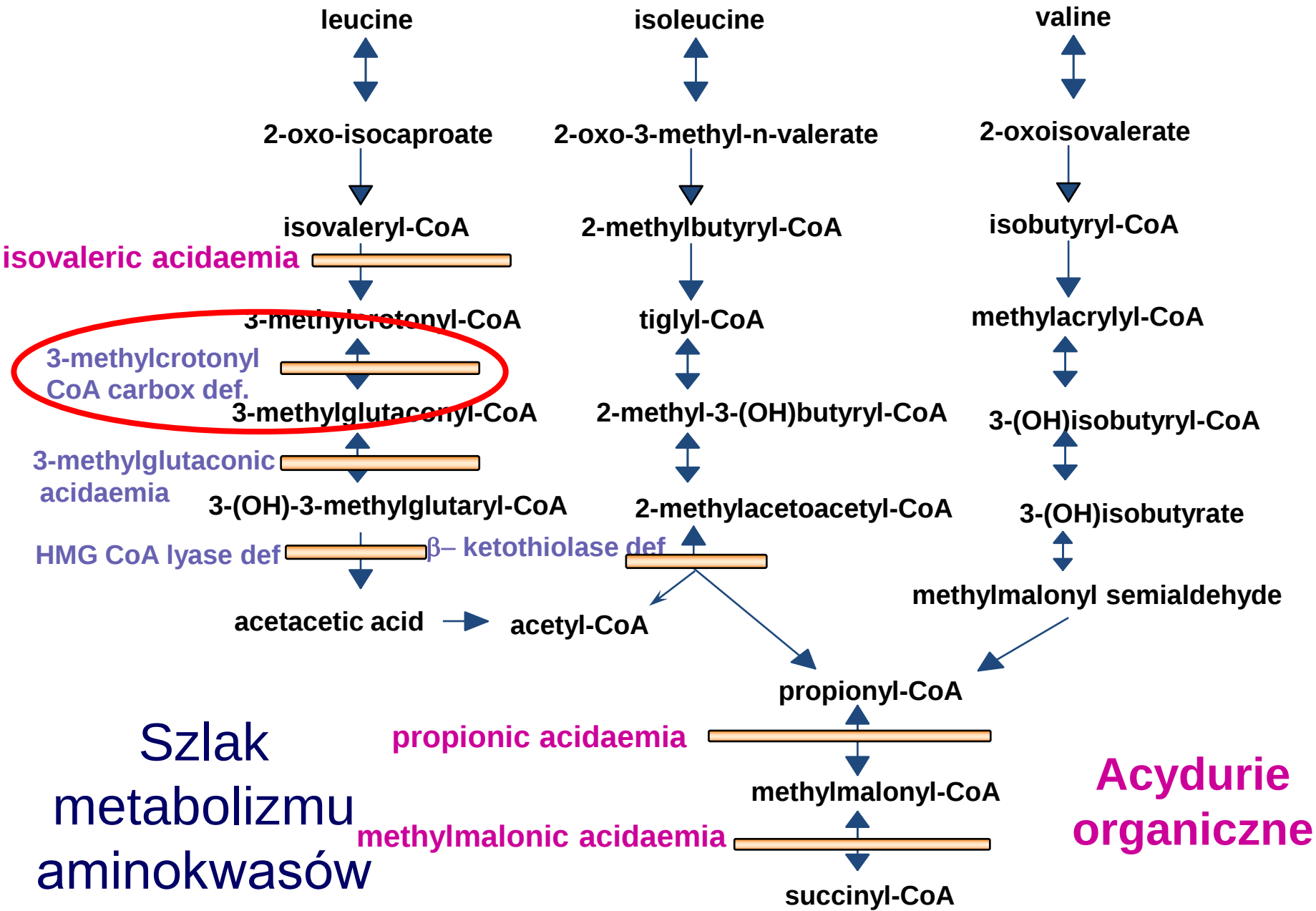
Badania przesiewowe noworodków

- Ujawniły większą częstość przypadków wrodzonych wad metabolizmu niż w diagnostyce objawowej
 - brak/błędna diagnoza u objawowych pacjentów
 - inne łagodne postacie kliniczne chorób
(czasem bezobjawowe lub skąpoobjawowe)

Deficyt MCC
(3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase
deficiency)

Deficyt karboksylazy
3-metylokrotonylo-CoA
(deficyt MCC)

3-metylokrotonyloglicynuria
(MCG)



Szlak
 metabolizmu
 aminokwasów
 rozgałęzionych

3-Metylokrotonyloglicynuria

- Defekt w przemianie leucyny
- Najczęstsza acyduria wykrywana w przesiewie noworodkowym 1:36 000 badań [Arnold i wsp. 2009]
- Fenotyp od ciężkiego noworodkowego do bezobjawowych dorosłych [Can Ficicioglu i wsp. 2006]
- Pojedyncze mutacje w *MCCC1* i *MCCC2* potencjalną przyczyną dodatnich wyników przesiewu [Morscher, 2011]

3-Metylokrotonyloglicynuria

przed erą

noworodkowych badań przesiewowych

- Epizody ostrej dysfunkcji wątroby
- Hipotonia, dystonia
- Drgawki, epizody udaro-podobne, leukodystrofia
- Opóźnienie rozwoju psycho-ruchowego
- Hipoglikemia nawracająca
- Zapach przypominający moczkocura

3-Metylokrotonyloglicynuria **teraz** tj. wykrywana w noworodkowych badaniach przesiewowych

Postaci

- Matczyna
- Bezobjawowa
- Skąpoobjawowa
- Zagrożenie nagłą dekompensacją metaboliczną?!

CZYNNIK RYZYKA?

Postępowanie w 3-metylokrotonyloglicynurii

- Monitorowanie kliniczne, biochemiczne i dietetyczne
- Indywidualne wskazania co do diety z ograniczeniem leucyny
- Stosowanie L-karnityny przewlekłe pod kontrolą jej stężenia we krwi
- **Prewencyjne hospitalizacje**

**Deficyt
dehydrogenazy
acylo-koenzymu A bardzo
długotańcuchowych kwasów
tłuszczowych
Very Long Chain acyl-CoA
dehydrogenase deficiency
(VLCADD)**



Deficyt VLCAD

przed erą

noworodkowych badań przesiewowych

Zaburzenie spalania tłuszczów

bardzo długołańcuchowych

- wiek rozpoznania pacjentów: prenatalnie - dorośli
- 3 fenotypy:
 - wczesna kardiomiopatia
 - hipoglikemia hipoketotyczna
 - męczliwość mięśni, rabdomioliza
- postaci łagodne do ciężkich
 - 75% pacjentów nie ma objawów w dzieciństwie [Morris iwsp. 2011]

Deficyt VLCAD

teraz tj. wykrywany w noworodkowych badaniach przesiewowych

- Tylko w niektórych krajach (np. nie we Francji, Anglii i Hiszpanii)
- 23 przypadki rozpoznane w kraju
- **Aktywność enzymu**
- **Analiza DNA**



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

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



Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database

Loren D.M. Pena ^{a,*}, Sandra C. van Calcar ^b, Joyanna Hansen ^b, Mathew J. Edick ^c, Cate Walsh Vockley ^d, Nancy Leslie ^e, Cynthia Cameron ^c, Al-Walid Mohsen ^d, Susan A. Berry ^f, Georgianne L. Arnold ^g, Jerry Vockley ^d, for the IBEMC ¹

1–18 years. Maternal prenatal symptoms were not reported, and most newborns remained asymptomatic. Cardiomyopathy was uncommon in the cohort, diagnosed in 2/52 cases. Elevations in creatine kinase were a common finding, and usually first occurred during the toddler period (1–3 years of age). Diagnostic evaluations required several testing modalities, most commonly plasma acylcarnitine profiles and molecular testing. Functional testing, including fibroblast acylcarnitine profiling and white blood cell or fibroblast enzyme assay, is a useful diagnostic adjunct if uncharacterized mutations are identified.



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

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



Recurrent *ACADVL* molecular findings in individuals with a positive newborn screen for very long chain acyl-coA dehydrogenase (VLCAD) deficiency in the United States



Marcus J. Miller^a, Lindsay C. Burrage^a, James B. Gibson^b, Meghan E. Strenk^c, Edward J. Lose^d, David P. Bick^e, Sarah H. Elsea^a, V. Reid Sutton^a, Qin Sun^a, Brett H. Graham^a, William J. Craigen^a, Victor Wei Zhang^a, Lee-Jun C. Wong^{a,*}

up. While no genotype was common, the c.848T>C (p.V283A) pathogenic variant was clearly the most frequent; at least one copy was found in ~10% of all individuals with a positive NBS. Clinical and biochemical data for seven unrelated patients homozygous for the p.V283A allele suggests that it results in a mild phenotype that responds well to standard treatment, but hypoglycemia can occur. Collectively, our data illustrate the molecular heterogeneity of VLCADD and provide novel insight into the outcomes of NBS for this disorder.

Postępowanie w deficycie VLCAD

- **Unikanie przedłużonego głodzenia**
- **Prewencyjne hospitalizacje**
- Pacjenci objawowi – dieta bogata w MCT
- Pacjenci bezobjawowi – brak zgodności co do czasu wprowadzenia diety i stopnia restrykcji

**Deficyt
dehydrogenazy
izowalerylo-koenzymu A
Acyduria izowalerianowa
Isovaleric aciduria (IVA)**

Acyduria izowalerianowa **przed erą** noworodkowych badań przesiewowych

- Postać ostra noworodkowa
masywna kwasica metaboliczna i wczesny zgon
- Postać przewlekła napadowa
epizody ciężkiej ketokwasicy
- Zapach spoconych stóp

Acyduria izowalerianowa **teraz** tj. wykrywana w noworodkowych badaniach przesiewowych

- Częsta mutacja w genie *IVD* 932C>T (A282V) w 47% zmutowanych alleli [Ensenauer et al., 2004]
- Badano 19 przypadków z przesiewu
- 6 zdrowego, starszego rodzeństwa – ten sam genotyp i obraz biochemiczny

Cytrulinemia typu I
Deficyt syntetazy
argininobursztynianowej
Argininosuccinate synthetase
deficiency (ASS)

Cytrulinemia typu I w przesiewie

- Często bezobjawowa, mimo wysokich poziomów cytruliny
- Nie wiadomo jak leczyć takich pacjentów i jak określić rokowanie *[Dimmock, 2008]*
- Spośród 610 000 noworodków z przesiewu u 4 – klasyczna postać, u 8 – przetrwała bezobjawowa hipercytrulinemia przez 3 lata (niektóre bez leczenia) *[Sander, 2003]*
- Obserwacja przez 12 lat 21 pacjentów (w tym 19 z przesiewu) – niektórzy bezobjawowi mimo wysokiej cytruliny, inni rozwinęli objawy (dieta?)

[Haberle, 2003]



Cytrulinemia typu I w przesiewie

- Opisano 87 mutacji w ASS, w tym częstą dla klasycznej postaci - G390R w eksonie 15, ale fenotyp trudny do przewidzenia [Engel, 2009]
- Ograniczyć białko naturalne u bezobjawowych dzieci?
- Stosować specyficzną terapię?
- Zachować czujność przez całe życie.
- Możliwość pierwszej dekompensacji podczas ciąży lub *post partum* pacjentki (opisano >10 przypadków wtedy zdiagnozowanych)

**Deficyt dehydrogenazy acylo-
koenzymu A krótkołańcuchowych
kwasów tłuszczowych
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase
deficiency
SCAD deficiency (SCADD)**

Deficyt SCAD **przed erą** noworodkowych badań przesiewowych

- kryzy z hipoglikemią, kwasicą metaboliczną, wymiotami, zespół Reye'a
- miopatia, wiotkość, opóźnienie rozwoju, padaczka (lekooporna)

Deficyt SCAD

teraz tj. wykrywany w noworodkowych badaniach przesiewowych

- W przesiewie $\uparrow$ C4 u bezobjawowych noworodków z mutacjami inaktywującymi [Wilcken, 2011]
- U pacjentów zdiagnozowanych klinicznie (gł. zespół Reye'a, padaczka) w genie *ACADS* dwa częste warianty (u 7% populacji), nieznacznie zmniejszające funkcję enzymu [Pedersen, 2008]

Warianty genu *ACADS*: 625G>A i 511C>T

Deficyt SCAD

teraz tj. wykrywany w
noworodkowych badaniach przesiewowych

- **Czy deficyt enzymu SCAD ma
konsekwencje kliniczne czy *non-disease*?**
- **Czynnik ryzyka dla nieznanych jeszcze
powikłań czy odległych skutków?**

Podsumowanie

- Badania przesiewowe noworodków metodą tandem MS ujawniły nowe oblicza niektórych wrodzonych wad metabolizmu
 - większą częstość ich występowania
 - inny obraz kliniczny (postaci łagodniejsze)
- Trudne przewidywanie przebiegu choroby
- **Systematyczne monitorowanie kliniczne, biochemiczne i dietetyczne**