

# Zaburzenia metaboliczne u dzieci

---

Agnieszka Wegner  
Klinika Neurologii Dziecięcej WUM

# Wrodzone błędy metaboliczne

---

1. Błędy na szlakach metabolicznych, spowodowane błędami genetycznymi
2. Należą do chorób rzadkich , ale są powodem częstej zachorowalności i umieralności dzieci w okresie noworodkowym i niemowlęcym
3. Częstość 1 /2000 niemowląt
4. Wczesna diagnostyka istotna zarówno do leczenia jak i poradnictwa genetycznego pregnancies
5. Podejrzenie ch.metabolicznej – wywiad rodzinny w kierunku wczesnych zgonów dzieci

# Diagnostyka

---

1. Pozytywny skryning noworodkowy np. fenylketonuria (PKU)
2. Objawy po pozornym okresie prawidłowego rozwoju : **niechęć do jedzenia, wymioty, ecefalopatia, kwasica, śpiączka i śmierć** np. kwasice organiczne, zaburzenia cyklu mocznikowego
3. Objawy u dzieci starszych przypominają **hipoglikemię** np. zaburzenia metabolizmu średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency -MCADD)
4. Czasem objawy podostre – po okresie prawidłowego rozwoju postępuje **regres rozwoju, organomegalia ( hepatosplenomegalia)** , inne objawy np. **dysmorfia** w ch.spichrzeniowych, **hipoglikemia** np. glikogenozy
5. Objawy dysmorfii np. ch.peroksyzomalne

# Skryning noworodkowy

---

Dzieci w Polsce:

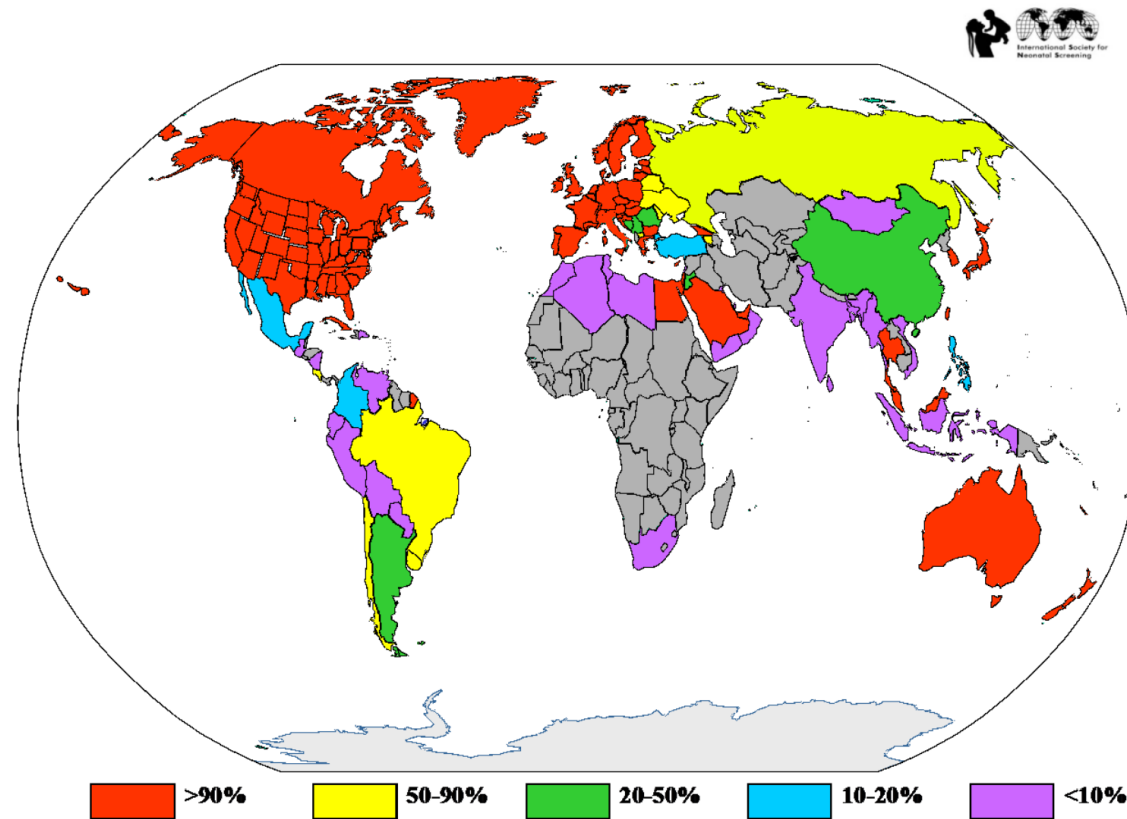
1. Niedoczynność tarczycy
2. Fenylketonuria (PKU)
3. Mukowiscydoza (Cystic fibrosis -CF)
4. TANDEM MS – obejmuje skryning w kierunku innych ch.metabolicznych np. kwasic organicznych, aminoacydurii, zaburzeń przemian kw. tłuszczowych (badania od 2013r.)

Testy wykonywane z suchej kropli krwi ( testy bibułowe)



# Testy skryningowe na świecie

---



# Objawy wskazujące na konieczność pilnej diagnostyki metabolicznej

---

1. Objawy pojawiające się po zmianie diety (np. galaktozemia, fruktozemia)
2. Regres rozwoju
3. Spokrewnieni ze sobą rodzice
4. Wywiad rodzinny : wczesne zgony niemowląt
5. Gwałtownie rozwijające się objawy encefalopatii , napady padaczkowe we wczesnym okresie rozwoju
6. Nawracające wymioty
7. Dziwny zapach moczu

# Objawy wskazujące na konieczność pilnej diagnostyki metabolicznej

---

Podejrzenie ch. metabolicznej przy objawach tj.

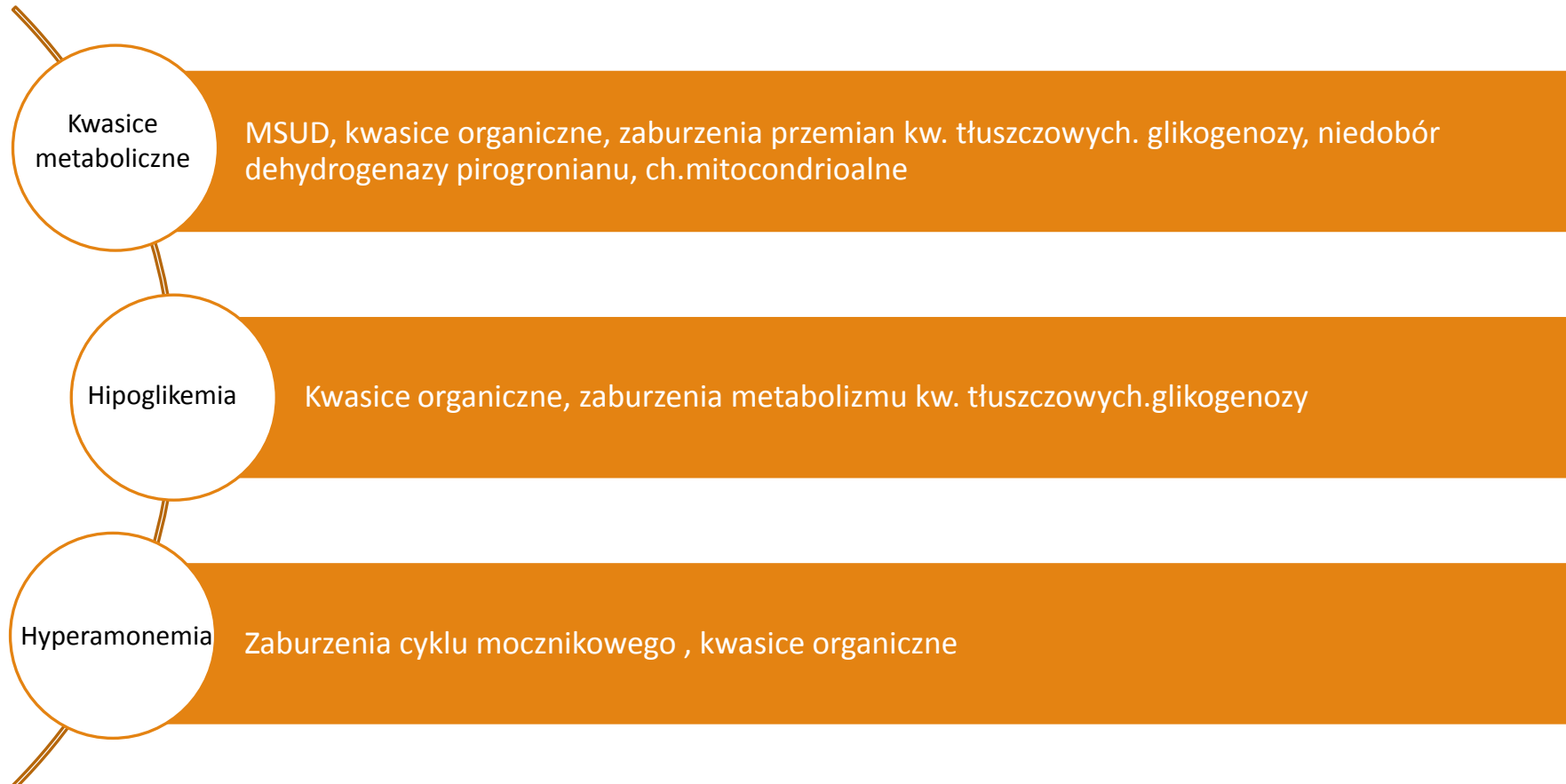
- Gwałtownie pogarszający się stan dziecka
- Neurodegeneracja, upośledzenie umysłowe
- Dysmorfia
- Ostra niewydolność wątroby
- Kardiomiopatia
- Organomegalia
- Zaćma wrodzona, zwichnięcie soczewek , zmiany na dnie oka
- Hyperamonemia, kwasica, hipoglikemia

<b>Objawy</b>	<b>Rozpoznanie</b>
Dysmorfia	Ch. lisosomalne
Zaćma	Galaktosemia
Wiśniowa plamka na dnie oka	Lipidozy ( sialidoza)
Hepatosplenomegalia	Zaburzenia cyklu moczniowego
Dziwne włosy	Ch. Menkesa
Jasna karnacja	Fenyloketonuria
<b>Zapach moczu</b>	<b>Disorder</b>
Zapach słodkawym	Ch. syropu klonowego
Zapach kapusty	Hypermetioninemia
Mysi zapach	Fenyloketonuria
Zjełczone masło	Tyrozynemia
Zepsuta ryba	Trimetylaminiuria
	Kwasica izowalerianowa



# Regres rozwoju psychoruchowego

---



# Hipotonia

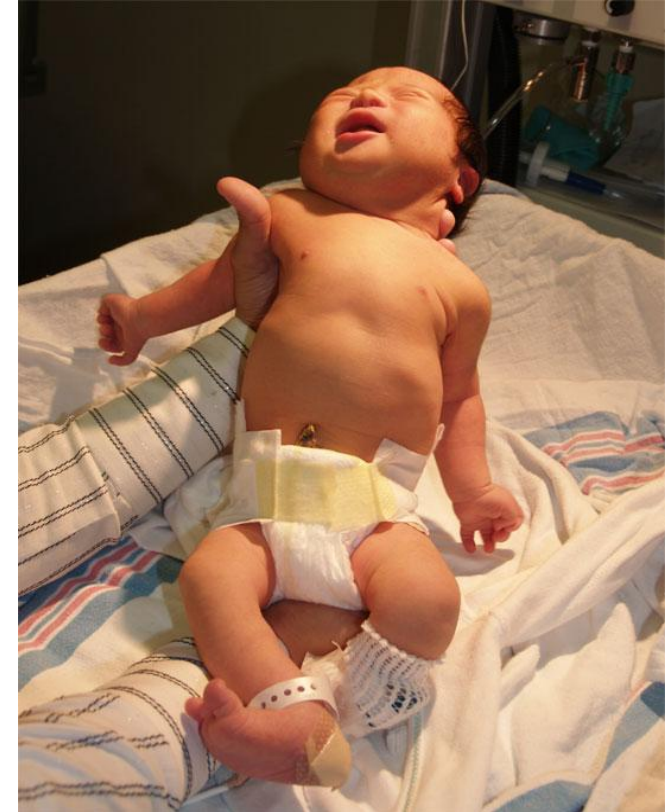
---

Ch. mitochondrialne

Ch. peroksyzomalne

Niekototyczna hyperglycynemia

Niedobór kofaktora molibdenowego



# Drgawki

---

Niedobór wit. B6 ( pirydoksyny) drgawki pirydoksynozależne począwszy od 1 dnia życia

Drgawki folinozależne - począwszy od 1 dnia życia

Deficyt kofaktora molibdenowego / niedobór oksydazy siarczanu

Ch. peroksyzomalne

Zaburzenia syntezy kreatyny

# Niewydolność wątroby

---

## Objawy ostrej niewydolności wątroby

Galaktozemia

Wrodzona nietolerancji fruktozy

Tyrozynemia typu I

Zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych

Ch. mitochondrialne

## Żółtaczka cholestatyczna/ niedobór masy ciała

Niedobór alfa 1 - antytrypsyny

Ch. Niemann-Picka typu C

Ch. peroksyzomalne


















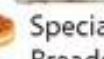
# Fenyloketonuria

---

- Częstość 1/ 15 000 urodzeń , dziedziczenie AR
- Niedobór hydroksylazy fenyloalaniny (klasyczna fenyloketonuria lub zaburzenia syntezy kofaktora tego enzymu - biopteryny)
- Bez leczenia u dzieci postępuje upośledzenie rozwoju od 6–12 miesiąca życia
- Fenotyp chorych dzieci ; jasna karnacja , jasne tęczówki oczu, wyprysk , wczesnie pojawiają się napady padaczkowe
- Leczenie : dieta z ograniczeniem fenyloalaniny
- Kontrola leczenia : pomiary stężenia fenyloalaniny we krwi
- Konieczność prowadzenia diety przez całe życie, szczególnie ważne dla kobiet podczas ciąży ( ochrona przed intoksykacją płodu)
- Niedobór kofaktora ( biopteryny) – znacznie gorsze rokowanie dla dalszego prawidłowego rozwoju dzieci . Leczenie - dieta ubogofenyloalaninowa, suplementacja prekursorów neurotransmitterów ( dopaminy)

# fenyloalanina



High Phenylalanine Foods:	Low Phenylalanine Foods:
<p><b>Fish</b></p>  <p><b>Meat</b></p>  <p><b>Beans</b></p>  <p><b>Dairy</b></p>  <p><b>High-Protein Foods</b></p> <p><b>Diet Soda</b></p>  <p><b>ASPARTAME</b></p>  <p><b>Wheat</b></p>  <p><b>Eggs</b></p>  <p><b>Nuts &amp; Legumes</b></p> 	<p><b>Most Vegetables</b></p>  <p><b>Most Fruit</b></p>  <p><b>Sugars</b></p>  <p><b>Low-Protein Foods</b></p> <p><b>Special Formula</b></p>  <p><b>Special Breads</b></p>  <p><b>Cookies</b></p>  <p><b>Crackers</b></p> 

# Tyrozynemia

---

- Tyrozynemia typu I – dziedziczona AR, deficyt enzymu fumaryloacetazy
- Kumulacja toksycznych metabolitów prowadzi do uszkodzenia wątroby, nerek ( tubulopatia nerkowa, z.Fanconiego)
- Bez leczenia prowadzi do zgonu
- Leczenie NTBC – inhibitor enzymu katabolizującego tyrozyne, dieta uboga w fenyloalaninę i tyrozyne

# Galaktozemia

---

Dziedziczenie AR,

Deficyt enzymu UDPG ( urydilotransferazy galaktozo 1 – fosforanu) uczestniczącego w metabolizmie galaktozy

Pierwsze objawy pojawiają się po spożyciu mleka zawierającego laktozę – dwucukier złożony z glukozy i galaktozy :

- Niechęć do jedzenia
- wymioty
- żółtaczka
- Hepatomegalia , niewydolność wątroby

Nieleczona galaktozemia prowadzi do : uszkodzenia wątroby, zaćmy, opóźnienia rozwoju psychoruchowego

Leczenie :dieta bezlaktozowa, bezgalaktozowa przez całe życie, nawet wczesne wprowadzenie diety prowadzi do upośledzenia rozwoju ( niskie IQ, problemy szkolne).



# Podstawowa diagnostyka metaboliczna:

---

- Morfologia
- Gazometria z krwi tętniczej , elektrolity ( kwasica /alkaloza)
- Stężenie glukozy we krwi
- Stężenie amoniaku
- Stężenie kw. mlekowego we krwi
- Testy biochemiczne monitorujące czynność wątroby ( aminotransferazy , ukł. krzepnięcia)
- Ketoza w moczu
- Substancje redukujące w moczu
- Stężenie kw. moczowego we krwi (w deficycie kofaktora molibdenowego)
- Aminokwasy w surowicy

# Gromadzenie próbek

---

Istotne przed wprowadzeniem celowanego leczenia

Materiał biologiczny na oznaczenie stężenia amoniaku , kw. mlekowego powinien być transportowany i wykorzystywany do oznaczeń niezwłocznie, najlepiej w lodzie

Stężenie kw. mlekowego najlepiej wykonywać z dojścia dożylnego ( obwodowego lub centralnego )

# Gromadzenie próbek

---

Bardzo ważne jest zabezpieczenie próbek materiału biologicznego u dzieci z objawami intoksykacji , kiedy trudne jest rokowanie co do dalszego przeżycia dziecka

Krew: 5 -10 ml; zamrożona w -20st.C; heparynizowana i na EDTA ( szeroka diagnostyka genetyczna)

Mocz: zamrożony w -20st .C

PMR: zamrożony w -20st.C

Biopsja skóry, wątroby , nerek, serca : w 0,9 %NaCL , nie mrozić , przechować w temp. 4 st C

Dokumentacja fotograficzna w przypadku objawów dysmorfii

RTG w wadach kostnych

# Leczenie

---

Zasady terapii:

1. Obniżyć stężenie szkodliwego substratu w pokarmie ( wstrzymać karmienie mlekiem, wstrzymać katabolizm )
2. Zapewnienie odpowiedniego zaopatrzenia w kalorie
3. Zwiększyć wydalanie szkodliwych metabolitów
4. Wdrożenie odpowiedniego leczenia/diety ( kiedy jest to możliwe i diagnoza została postawiona)
5. Leczenie objawowe np. leczenie drgawek, leczenie hipoglikemii, wyrównanie jonowe, wyrównanie kwasicy, leczenie niewydolności oddechowej

W większości przypadków leczenie jest empiryczne zanim zostanie postawiona właściwa diagnoza.

# Leczenie długoterminowe

---

- Leczenie dietetyczne np. Fenylketonuria, choroba syropu klonowego, homocystynuria, galaktozemia
- Restrykcja podaży białka w diecie np. zaburzenia cyklu mocznikowego, kwasice organiczne
- Suplementacja brakującego enzymu np. w niektórych ch. lizosomalnych

# Leczenie wspomagające (suplementacja kofaktora enzymu)

---

Takimi kofaktorami mogą być np. witaminy

Schorzenie	Kofaktor
MSUD	Tiamina
Homocystynuria	Pirydoksyna, kw.foliowy, wit.B12
Deficyt biotynidazy	Biotyna ( wit.H)
Ch.Hartnupów	Kw.nikotynowy
Kwasica propionowa	Biotyna
Kwasica metylomalonowa	Wit. B12
Ch. mitochondrialne	Koenzym Q
Kwasica glutarowa	Ryboflawina

# Prewencja

---

- Większość wrodzonych błędów metabolizmu to choroby dziedziczące się AR ( 25% ryzyko)
- W przypadku zdiagnozowania choroby, konieczne jest poradnictwo genetyczne dla rodziny pacjenta.
- Diagnostyka prenatalna
- Skryning metaboliczny po urodzeniu (fenyloketonuria)
- Możliwa diagnostyka wcześniej po urodzeniu kolejnych dzieci
- Diagnostyka prenatalna ( status nosicielstwa)

# Źródła:

---

Nelson textbook of Pediatrics, 19<sup>th</sup> Edition Illustrated textbook of Pediatrics, 4<sup>th</sup> Edition

Nelson textbook of Pediatrics, 19<sup>th</sup> Edition, Kliegman, Behrman, Schor, Stanton, St. Geme

[www.mz.gov.pl/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/27733/aktualny-projekt-programu-przesiew-w-PDF-na-strone.pdf](http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0004/27733/aktualny-projekt-programu-przesiew-w-PDF-na-strone.pdf)

Google.com

Slideshare.net