

**Tytuł:** Wątrobowo-mózgowy zespół deplecyjny u dzieci ? metodologia, wyniki własne i zalecenia grupy ekspertów / Hepatocerebral depletion syndrome in children ? methodology, study results and recommendations

**Słowa kluczowe:** DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA NIEWYDOLNO?? WĄTROBY  
REKOMENDACJA EKSPERCKA WĄTROBOWO-MÓZGOWY ZESPÓŁ DEPLECYJNY

**Keywords:** LIVER FAILURE MOLECULAR DIAGNOSTICS RECOMMENDATIONS OF EXPERT  
GROUP HEPATOCEREBRAL DEPLETION SYNDROME

**Autorzy:**

Dariusz Rokicki - Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii IP?CZD

Ewa Poronicka - Klinika Pediatrii, ?ywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa Zak?ad Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Rafa? P?oski - Zak?ad Patologii, Instytut „Pomnik ? Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Tamara Szyma?ska-D?bi?ska - Zak?ad Patologii, Instytut „Pomnik ? Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Agnieszka Karkuci?ska-Wi?ckowska - Zak?ad Patologii, Instytut „Pomnik ? Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Katarzyna Strawa - Zak?ad Genetyki, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dorota Piekutowska-Abramczuk - Zak?ad Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Piotr Kalici?ski - <p>Klinika Chirurgii Dzieci?cej i Transplantacji Narz?dów, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa</p>

Alina K?pka - <p>Pracownia Patofizjologii, Zak?ad Biochemii i Medycyny Do?wiadczałnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie</p>

Maciej Pronicki - Zak?ad Patomorfologii IP?CZD

Irena Jankowska - <p>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburze? Od?ywniania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa</p>

**Streszczenie:**

Wprowadzenie: Wątrobowo-mózgowy zespół deplecyjny (MDS) charakteryzuje ci??kie, post?puj?ce uszkodzenie funkcji wątroby oraz wspó?wyst?powanie zaburze? neurologicznych. Wyniki rutynowych bada? laboratoryjnych s? wysoce niespecyficzne, a podstaw? rozpoznania stanowi? obecno?? deplecji mtDNA w wątrobie oraz identyfikacja mutacji w jednym z odpowiedzialnych genów (m.in. DGUOK, MPV17, POLG, C10orf2 lub SUCLG1).

Cel pracy: Zaprezentowanie wyników bada? własnych nad wątrobowo-mózgowym zespo?em deplecyjnym u dzieci oraz zaproponowanie rekomendacji post?powania w podejrzeniu tego zespo?u.

**Materiały i metody:** Badania objęto fragmenty wątroby (biopty, wycinki sekcyjne i eksplanty) pobrane od 297 dzieci z chorobami o nieustalonej etiologii. Oceniono obraz histopatologiczny materiału, wykonano analizy molekularne obejmujące oznaczenie poziomu deplecji mtDNA (stosunek mtDNA/nDNA) i identyfikację mutacji w wybranych genach. Materiał podzielono na 3 grupy: badane, kontrolne (bez cech uszkodzenia wątroby) oraz referencyjne (z potwierdzonym molekularnie wątrobowo-mózgowym MDS). Na podstawie danych literaturowych za nieprawidłowe przyjęto arbitralnie wartości mtDNA/nDNA poniżej 30% wartości kontrolnych.

**Wyniki:** W grupie badanej wartości mtDNA/nDNA poniżej 30% wartości kontrolnych w bioptacie lub wycinku wątroby uzyskano dla 8/243 pacjentów. Na podstawie kompleksowej analizy przebiegu choroby, obrazu histologicznego i badań molekularnych u wszystkich tych pacjentów wykluczono rozpoznanie MDS. Przyczyna wystąpienia deplecji mtDNA w wątrobie poszczególnych pacjentów pozostaje niewyjaśniona. W całym materiale stwierdzono natomiast ujemną korelację między wartościami mtDNA/nDNA a obecnością w bioptacie histologicznych cech uszkodzenia wątroby, w tym włóknienia, zapalenia i martwicy, a także wiekiem pacjenta.

**Wnioski:**

1. Wątrobowo-mózgowy zespół deplecyjny jest niezwykle rzadko występującą przyczyną hepatopatii i ostrej niewydolności wątroby u dzieci.
2. Możliwość występowania deplecji mtDNA o charakterze nabytym (nieuwarunkowanym genetycznie) i o niewyjaśnionym patomechanizmie obniża wartość tego parametru w diagnostyce różnicowej MDS.

**Abstract:**

**Introduction:** Hepatocerebral mitochondrial depletion syndrome (MDS) is characterized by severe, progressive liver failure associated with neurological dysfunction. The results of the routine laboratory tests are highly unspecific. MDS recognition is based on the presence of mtDNA depletion in the liver tissue and identification of causative mutations in one of responsible genes (DGUOK, MPV17, POLG, C10orf2, SUCLG1).

The aim of this work was to present results of the study concerning hepatocerebral depletion syndrome in children and to propose recommendations of proceeding in suspected cases.

Material and methods: Fragments of the liver tissues (biopsies, autopsy slices, explants) obtained from 297 affected children with unknown disease etiology were enrolled in this study. We evaluated histopathological picture of the collected samples and performed molecular analyses consisted of the mtDNA depletion (mtDNA/nDNA ratio) assessment and causative mutations identification. The material was divided into three groups, including the tested one, the control group (with no features of liver damage) and the reference group (molecularly confirmed MDS). According to the literature data mtDNA/nDNA ratio below 30% of control values was considered to be pathological.

Results: In the study group mtDNA/nDNA ratio below 30% of control values in the liver was found in 8 out of 243 patients. In all 8 patients MDS diagnosis was excluded on the basis of comprehensive analysis of the course of disease, histological and molecular studies. The cause of mtDNA depletion in the liver of the particular cases remains unexplained. In the whole group negative correlation between mtDNA/nDNA value and the presence of histological features of the liver damage, including fibrosis, inflammation, necrosis and age was found.

#### Conclusions:

1. Hepatocerebral MDS constitutes an extremely rare cause of hepatopathy and acute liver failure in children.
2. The possibility of mtDNA depletion of an acquired (not genetically determined) character and unexplained pathomechanism, reduces the value of this parameter in the differential diagnosis of MDS.