

Tytuł: Wrodzone wady metabolizmu przez przypadki. Obraz kliniczny i ocena efektów leczenia pacjentów z tyrozyneami? typu 1 / Inborn metabolic defects in clinical cases. Clinical findings and evaluation of treatment in the children with tyrosinemia type 1

Słowa kluczowe: BADANIA PRZESIEWOWE U NOWORODKÓW NTBC NITYZYNON DIETA NISKOBIA?KOWA TYROZYNEMIA TYPU 1

Keywords: NEWBORN SCREENING NITISINONE LOW-PROTEIN DIET NTBC TYROSINAEMIA TYPE 1

Autorzy:

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

Dorota Wesó?-Kucharska - Klinika Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Anna Bogda?ska - <p>Zak?ad Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Do?wiadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa</p>

Dariusz Koz?owski - Pracownia Bada? Radioimmunologicznych i Biochemii, Zak?ad Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Do?wiadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Magdalena Pajdowska - Pracownia Bada? Radioimmunologicznych i Biochemii, Zak?ad Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Do?wiadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Magdalena Wojty?o - Klinika Pediatrii, ?ywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Ewa Ehmke vel Emczy?ska-Seliga - <p>Klinika Pediatrii, ?ywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa</p>

Streszczenie:

Wst?p: Tyrozynergemia typu 1 (ang. hereditary tyrosinemia type 1, HT-1) jest spowodowana genetycznie uwarunkowanym defektem metabolizmu tyrozyny.

Nieleczona prowadzi do rozwoju niewydolno?ci w?troby i nerek oraz wi??e si? ze zwi?kszoym ryzykiem rozwoju raka w?trobowokomórkowego (ang. hepatocellular carcinoma, HCC).

Cel pracy: Retrospektywna analiza obrazu klinicznego i efektów leczenia pacjentów z HT-1.

Wyniki: Przedstawiono przypadki 9 pacjentów, których mediana wieku wynosi?a 9,7 lat. U wszystkich rozpoznanie zosta?o ustalone na podstawie rozszerzonego skriningu selektywnego (wykrycie bursztynyloacetonu w profilu kwasów organicznych w moczu metod? GC/MS). U 5 pacjentów wykonano noworodkowe testy przesiewowe (oznaczanie st??enia tyrozyny w suchej kropli krwi metod? tandemowej spektrometrii mas), które by?y fa?szywie ujemne. W chwili rozpoznania dominuj?cymi objawami by?y ostra niewydolno?? w?troby, hepatomegalia oraz nieprawid?owa struktura mi??szu w?troby w badaniach obrazowych. Ponad po?owa pacjentów mia?a równie? cechy tubulopatii oraz zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. U wszystkich chorych stwierdzono znacznie podwy?szone? aktywno?? alfa-fetoproteiny (AFP) oraz aminotransferaz (AST, ALT), a u 88,9% zaburzenia w uk?adzie krzepni?cia. Wszyscy pacjenci od chwili rozpoznania s? leczeni nityzynonem (NTBC) oraz pozostaj? na diecie niskotyrozynowej i niskofenyloalaninowej – mediana czasu trwania terapii wynosi?a 8,4 lat (w sumie 957 miesi?cy). W trakcie leczenia uzyskano normalizacj? czynno?ci w?troby i nerek, znaczne obni?enie AFP (z wyj?tkiem 1 pacjenta, u którego stwierdzono HCC). U wszystkich chorych wyst?puj? zmiany w wynikach bada? obrazowych w?trobie. Jeden pacjent, leczony przez prawie 2 lata

od 24. miesiąca życia, wymaga przeszczepienia wątroby z powodu rozwoju HCC. Rozwój poznawczy wszystkich pacjentów pozostawał w granicach normy.

Wnioski: Oznaczanie stężenia tyrozyny jest niewystarczającą metodą skriningową w kierunku HT-1 – wymagane jest oznaczenie bursztyniloacetonu (analiza jakościowa metodą GC/MS w moczu i/lub ilościowa w suchej kropli krwi na bibule). Leczenie NTBC oraz odpowiednia dieta znacznie zmniejszają ryzyko rozwoju HCC oraz pozwalają na utrzymanie prawidłowej czynności wątroby, nerek, a także sprawności intelektualnej u pacjentów z HT-1, pod warunkiem jak najwcześniejszego wprowadzenia leku.

Abstract:

Background: Hereditary Tyrosinemia type 1 is caused by a genetically determined defect of tyrosine metabolism. Untreated leads to the development of hepatic and renal failure and is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma (HCC).

Methods: The aim of the study was to perform a retrospective analysis of the clinical picture and treatment effects of patients with tyrosinemia type 1.

Results: There were 9 patients with a median age of 9.7 years. The diagnosis was based on an extended selective screening (detection of succinylacetone in the profile of organic acids in the urine by GC/MS). Five patients underwent neonatal screening tests (determination of tyrosine concentration in a dry drop of blood by tandem mass spectrometry), which were false negative. At the time of diagnosis, the predominant symptom was acute hepatic failure, hepatomegaly, and abnormal structure of the liver parenchyma in imaging studies. Over half of the patients also had tubulopathy and calcium and phosphate disturbances.

In all patients, the alpha-fetoprotein (AFP) and aminotransferases (AST, ALT) were significantly elevated and 88.9% patients had disturbances in the coagulation system. From the time of diagnosis, patients are treated with nitisinone (NTBC) and remain on a low-protein and low-phenylalanine diet – the median duration of therapy was 8.4 years (a total of 957 months). We observed normalization of liver and kidney function, significant reduction of AFP (except for one patient who was diagnosed with HCC during treatment). All patients have changes in imaging results in the liver. One patient, treated for almost 2 years from 24 months of age, he required liver transplantation due to the development of HCC. The cognitive development of all patients remained within normal limits.

Conclusion: The determination of tyrosine concentration is an insufficient HT-1 screening method – the determination of succinyl acetone (qualitative analysis by GC/MS in the urine and/or quantitative in a dry drop of blood on the paper) is required. Treatment with NTBC and a proper diet significantly reduce the risk of HCC development and allow the maintenance of normal liver and kidney function as well as intellectual performance in patients with HT-1, provided that the drug is introduced as soon as possible.