



# Badania metaboliczne w diagnostyce padaczek

Hanna Mierzewska

Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży IMiD

# Padaczka

- przewlekła choroba mózgu cechująca się nawrotowymi zaburzeniami napadowymi wskutek nieprawidłowej czynności bioelektrycznej mózgu

1% populacji

## > 70 zespołów padaczkowych

- zależnie od wieku wystąpienia
- morfologii napadów
- zapisu eeg
- związku z porą dnia, snem/czuwaniem
- bodźców wywołujących (lub ich braku)
- częstotliwości napadów
- występowania (pojedynczo/gromadnie)

30% padaczek lekoopornych

# Choroby metaboliczne

- są relatywnie rzadką przyczyną drgawek/padaczki

ale

W chorobach metabolicznych drgawki/padaczka występują często, zwłaszcza, jeśli choroba zajmuje na pierwszym miejscu istotę szarą

# Choroby metaboliczne - rzadka, ale istotna przyczyna padaczki Dlaczego trzeba diagnozować?

- Istnieją „uleczalne” zaburzenia metaboliczne
- Wrodzone choroby metaboliczne mogą się ujawnić w każdym wieku - również jako padaczka
- Pacjenci nie zawsze chorują „książkowo”
- pozornie „typowa” (w początkowym okresie) padaczka może mieć podłoże metaboliczne
- Większość chorób metabolicznych uwarunkowanych jest recesywnie - można zapobiec urodzeniu kolejnego ciężko chorego dziecka w rodzinie

# U dzieci z chorobami metabolicznymi i neurozwyrodnieniowymi

- Napady drgawek u dzieci występują znacznie częściej  
→ **większa pobudliwość ukł. nerwowego**
- Wszystkie typy napadów  
oprócz typowych napadów nieświadomości
- **Podejrzenie podłoża metabolicznego/genetycznego:**
  - polimioklonie (mioklonie inicjowane ruchem)
  - pojawienie się zaburzeń mowy
  - pojawienie się ataksji
  - spowolnienie
  - postępująca utrata zdolności poznawczych
  - pojawienie się zaburzeń emocjonalnych, zachowania
  - wycofywanie się z kontaktów
  - ostre kryzy metaboliczne
  - wielonarządowość (ch. mitochondrialne, CDGs,... )

# Czy w każdej padaczce konieczna jest diagnostyka metaboliczna/genetyczna?

- **NIE** - jeśli typowy przebieg kliniczny, morfologia napadów, zapis eeg, dobra reakcja na leki (np. JME)
- **BADANIA** - jeśli „nietypowy” przebieg, zapis eeg sugerujący „metaboliczność” (np. hipsarytmia, cisza-wyładowanie itd.), lekooporność, inne neurologiczne lub nieneurologiczne objawy itd.
- **U dzieci - większość padaczek ma podłoże genetyczne** (w tym metaboliczne)

# O czym powinniśmy pamiętać rozpoczynając diagnostykę

- Na pierwszym miejscu - konieczność wykluczenia uleczalnych zaburzeń metabolicznych:
  - hipokalcemii (np. niedoczynności przytarczyc)
  - hipoglikemii (np. hiperinsulinemiczna, niedoczynność nadnerczy itd.)
  - hipomagnezemii (najcz. wrodzona)
  - niektórych wrodzonych rzadkich błędów metabolicznych:  
kwasice organiczne, aminoacidopatie, hiperamonemie, zaburzenia  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych, deficyt biotynidazy, receptora GLUT1, FOLR1, pirydoksynozależność i inne
- Inne choroby metaboliczne - wyjaśnienie przyczyny, zaplanowania prawidłowego postępowania, poradnictwo genetyczne
  - ↓
  - tzw. kropka nad „i”

# Kiedy podejrzewać i ew. wykluczyć zaburzenia metaboliczne u podłoża padaczki

- Występowanie drgawek ma często (hipoglikemia, deficyt GLUT1)
- Początek choroby po rozpoczęciu karmienia lub zmianie diety (kwasice organiczne, niektóre aminoacidopatie, hiperamonemie itd.)
- Regres rozwoju lub otępienie +/- objawy neurologiczne
- Współistnienie objawów nie-neurologicznych (narz. wewnętrzne, endokrynne, kośćciec, skóra, dysmorfia itd)
- Zmiany, zwłaszcza symetryczne w badaniu MR mózgu
- Zmiany badania okulistycznym (zmętnienie rogówki, zaćma, retinopatia, zanik nn II)
- Pogorszenie po preparatach kwasu walpronowego (zwłaszcza hepatopatia)
- Zmiany skórne - przypominające uczulenie (def. biotynidazy), plamy odbarwieniowe/kawowe (TSC, zespół pieprz-sól)



# Zespoły padaczkowe

ale

typ zapisu eeg i klinika - nie są swoiste dla jednostek chorobowych =  
różne podłoże genetyczne

- Zespół Ohtahary (zapis cisza-wyładowanie + napady toniczne)
- Zespół Westa (hipsarytmia + napady skłonów +/- regres)
- Zespół Landau'a-Kleffnera  
(obustronne zmiany napadowe ok. skroniowo-ciemieniowe w czuwaniu, we śnie uogólnione wyładowania iglica-fala + afazja nabyta)
- Zespół Lennoxa-Gastauta  
(z wolnej iglicy fali 2Hz czuwaniu, we śnie - szybkie rytmy 10 Hz + napady atoniczne)
- Zespół Doosego (w czuwaniu rytmy Doosego - theta 4-7Hz w ok. ciemieniowej i 4Hz w potylicznej blokowane otwarciem oczu + napady miokloniczno-astatyczne)
- Postępujące padaczki miokloniczne

itd

# Zespół Ohtahary

zapis cisza wyładowanie, napady toniczne + inne,  
początek <3 mies, regres rozwoju

- Różne przyczyny genetyczne/metaboliczne
- Metaboliczne:
  - kwasice organiczne
  - zaburzenia cyklu mocznikowego
  - niektóre aminoacidopatie
  - deficyt ADSL (liazy adenylbursztynianowej)
  - deficyt biotynidazy i syntazy holokarboksylaz
  - deficyt oksydazy siarczynowej i kofaktora molibdenianu
  - drgawki pirydoksynozależne
  - zaburzenia metabolizmu neuroprzekaźników
  - wrodzone zaburzenia glikozylacji protein

# „Vademecum Metabolicum” J. Zschocke, G.F. Hoffmann

## • Konieczne badania w zespole Ohtahary

**krew:**

rutynowe - morfologia, glukoza, elektrolity, kwas moczowy, fosfataza alkaliczna, ALAT, AspAT, GGTP, ceruloplazmina, kwas mlekowy, amoniak,

wybrane - aminogram, aktywność biotynidazy, CDGs, profil acylokarnityn (MS/MS), cholesterol, ew. VLCFA, miedź

**mocz:** GC/MS (profil kwasów organicznych, puryny, pirymidyny), kwas moczowy, SAICAR, sulfitest, kreatyna, HVA, inne metabolity

**pmrdz:** glukoza, aminogram, kwas mlekowy, neurotransmittery

# Zespół Westa > 200 przyczyn

napady skłonów, hipsarytmia, najczęściej regres rozwoju

- Bardzo liczne przyczyny metaboliczne/genetyczne (w tym wady, TS, ENN..)

## Metaboliczne:

- kwasice metaboliczne,
- deficyt GLUT1
- hiperglicyemia nieketotyczna i inne aminoacidopatie
- deficyt ADSL
- zesp. Zellwegera i adrenoleukodystrofia noworodkowa
- choroba Menkesa
- zaburzenia glikozylacji białek
- deficyt biotynidazy i holokarboksylaz

## Konieczne badania:

**krew:** rutynowe - jak poprzednio

(surowica): amoniak, aminoacidogram, aktywność biotynidazy, miedź, VLCFA, (rozważ powtórzenie MS/MS - jeśli są objawy neurologiczne)

**mocz:** GC/MS (profil kwasów organicznych), SAICAR, sulfitest

**pmdz:** aminogram, kwas mlekowy, neurotransmittery wg Vademecum Metabolicum

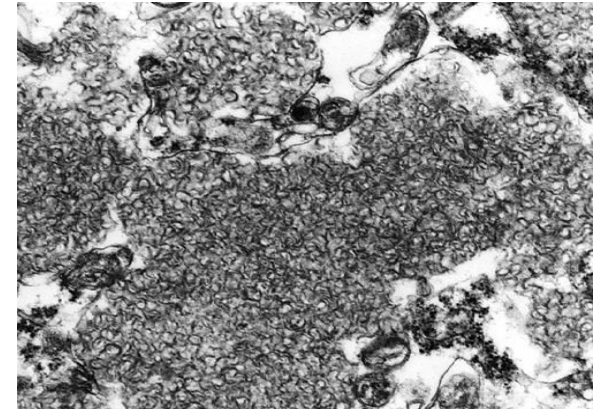
# Zespół Lennox-Gastaut

(z wolnej iglicy fali 2Hz czuwaniu, we śnie - szybkie rytmy 10 Hz + napady atoniczno-astatyczne)

- Rozwój psychoruchowy najczęściej nieprawidłowy (niekiedy - poprzedzony zespołem Westa), napady polimorficzne, lekooporność  
Może być objawowy - TS, mpdz, powylewowy itd.

## Pamiętaj:

- Wyklucz deficyt GLUT1 (wsk.  $<0,45$  (N - 0.65), bad. molekularne)
- Wyklucz ceroidlipofuscynozę 2:
  - po okresie prawidłowego rozwoju
  - utrata nabytych umiejętności i regres
  - mioklonie
  - retinopatia barwnikowa / zwężenie naczyń
  - postępujący zanik mózgu i mózdzku w MRI
  - obniżona aktywność transpeptydazy peptydylowej 1,
  - badanie molekularne genu *TPP1*



# Postępujące padaczki miokloniczne

- Metaboliczne:
  - sialidoza I i II, galaktosialidoza, gangliozydozy GM1, GM2  
regres rozwoju, przerost dziąseł, +/-plamka wiśniowa, grube rysy,  
ataksja, +/- hepatosplenomegalia, postępujący zespół neurologiczny
  - choroba Gauchera  
hepatosplenomegalia, bóle kostne, (w niemowlęcej - regres, spastyczność)  
chitotriozydaza $\uparrow$ ,  $\beta$ -glukocerebrozydaza, mutacje genu *GLB*,
  - MERRF (myoclonic epilepsy, ragged red fibers)  
falujący przebieg, hipermlęczanemia, hipermlęczanorachia, regres rozwoju,  
mioklonie, polimioklonie, miopatia z RRF (mutacje mtDNA)
- Inne genetyczne (11):
  - Choroba Lafora  
polimioklonie, mioklonie, regres rozwoju, ciała Lafora w neuronach,  
mutacje genów *EPM2A*, *PMDR8*, i *NHLRC1*
  - Choroba Unverichta-Lundborga  
polimioklonie, mioklonie, regres rozwoju/demencja, gen *CSTB*
  - inne postępujące padaczki miokloniczne ( $\geq 7$ )

# Napady uogólnione toniczno-kloniczne (i inne)

- Deficyt GLUT1

↓glukoza w pmrz, wskaźnik glukozowy < 0,45, mutacje genu GLUT1

- Ceroidlipofuscynozy 1,2,3 - i inne

zanik mózgowia w MRI, bad. enzymatyczne PPT i TPP1, molekularne

- Niektóre inne lizosomalne z przeważającym zajęciem neuronów

(>50 ch. lizosomalnych - badać wybiórczo, po konsultacji z IPiN

prof. A. Ługowska +48 22 45 82 637, +48 22 45 82 766)

- Choroby mitochondrialne

- najczęściej falujący przebieg (pogorszenia: infekcje, stres, zabiegi) postępujący - hipermlczanemia w surowicy krwi i w pmrz.

**badać w spoczynku !**

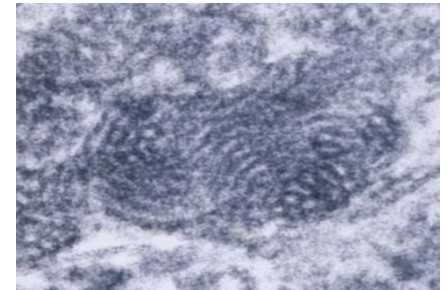
- często wielonarządowość

- hipermlczanemia w 70%, najczęściej w okresie zaostrzeń

- różne zmiany ogniskowe w mózgowiu (np. zwoje podstawy, inne), ew. duży zanik jak w zesp. Alpersa

# Padaczka ogniskowa lub wieloogniskowa

- Deficyt GLUT1
- Ceroidlipofuscynoza 3  
regres rozwoju, utrata wzroku, retinopatia barwnikowa, zwyrodnienie plamkowe, zanik tarcz n.II, zaćma  
zanik mózgowia, zesp. pozapiramidowy, ataksja  
wtręty typu „odcisk palca”, wakuole w limfocytach  
bad. genetyczne - 85% delecje genu, mutacje *CLN3*  
(niekiedy - kardiomiopatia przerostowa)
- Zespół MELAS  
mitochondrialna encefalomiopatia z RRF,  
kwasica mleczanowa, udary, silne migrenowe bóle głowy  
podwyższenie stężenia kwasu mlekowego w pmrdz,  
„pik mleczanów” w tkance mózgu w MRS, mutacje mtDNA





# Odmiany zapisu eeg i innych badań elektrofizjologicznych

mogące być kluczem do rozpoznania choroby

- Rytm łukowaty („mu”) kwasice organiczne, aminoacidopatie
- Rytmiczne dodatnie iglice w okolicy wierzchołkowej sialidoza I
- Szybkie iglice w ok. centralnej ch. Taya-Sachsa
- Czynność wysokonapięciowa 16-24Hz - dystrofia neuroaksonalna Seitelbergera (IND) gen *PLA2B6*
- Olbrzymie SSEP (padaczki miokloniczne)

# Padaczka częściowa z ciągłymi wyładowaniami

- Choroba Alpersa (Huttenlochera)

- lekooporna padaczka, regres rozwoju, znaczny, postępujący zanik mózgowia (struktury szare = poliodystrofia)  
tetrapareza spastyczna, odmóżdzenie
- + Huttenlocher - postępujące uszkodzenie wątroby - marskość, hepatoblastoma

deplecja mtDNA (8 genów - najczęściej gen *POLG*)

- Inne mitochondrialne

badania DNA, w tym mtDNA

# Rytm „MU” (ang. - comb-like ) przypominający grzebień

- Kwasicie organiczne i niektóre aminoacidopatie
  - kwasica propionowa
  - choroba z moczem o zapachu syropu klonowego (MSUD) „maggi”
  - inneprzebiegają z zaostrzeniami, kryzami metabolicznymi

# Znaczna fotowrażliwość

- Ceroidolipofuscynozy, zwł. CLN2
- Postępujące padaczki miokloniczne
- niekiedy - zesp. Dravet

(padaczka lekopoporna poprzedzona drgawkami gorączkowymi, wrażliwość na zmiany temperatury, zwł. gorąco, gen SCN1A, najczęściej pozytywny wywiad rodzinny)

- Inne (m. in. mutacje genów receptorów dla GABA - GABRA,B itd.)

# Padaczka występuje zwłaszcza w chorobach z przeważającym zajęciem istoty szarej

- Lizosomalnych przewlekły przebieg, bez kryz metabolicznych
  - Ceroidolipofuscynozy (13 genów)
  - Gangliozydozy
  - inne - mukopolisacharydozy i mukolipidozy, oligosacharydozy, zab. transportu lizosomalnego itd.

## Różny obraz kliniczny - zależnie od wieku

(niekiedy - organomegalia, plamka wiśniowa, zmętnienie rogówki, dysmorfia, zmiany kostne, w moczu - oligosacharydy lub mukopolisacharydy, wakuolizacja limfocytów, ↑chitotriozydaza w ch. Gauchera, Niemann-Picka C, resztkowa aktywność enzymatyczna, badania genetyczne

# Choroby z zajęciem istoty białej

- Drgawki/padaczka - objawem późniejszym
- Wczesne objawy to:
  - zaburzenia chodu
  - ataksja
  - niedowładny
  - na ogół wygórowane odruchy (osłabione w neuropatii)
  - wiotkość → spastyczność

# Kryzy metaboliczne lub pogorszenia przy zmianie diety, stresie, zabiegach

- Kwasice organiczne
- Niektóre aminoacidopatie
- Hiperamonemie
- Zab.  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych
- Choroby mitochondrialne
- Defekty glukoneogenezy

**Uwaga: wiele z nich daje się leczyć**

- **Badania wg Vademecum Metabolicum:** GCMS, aminogramy krew/pmr, amoniak, mleczan krew/pmr, glukoza itd.

# Szczególną uwagę zwróćmy na „mpdz”

- Mózgowe porażenie dziecięce
  - największa „pula” nierozpoznanych chorób uwarunkowanych genetycznie
- Etykieta padaczka w „mpdz” → **bądźmy czujni!**



# W diagnostyce rozważ

- **W miarę wcześnie badanie genetyczne**
- Szybka diagnoza - szybsze właściwe leczenie / unikanie czynników prowokujących napady czy powodujące pogorszenie
- Unikanie wędrowania pacjenta po wszystkich ośrodkach w Polsce („odyseja diagnostyczna”)
- Unikanie wykonywania niepotrzebnych badań
- Zmniejszenie kosztów finansowych, emocjonalnych (rodzina chorego, ale i lekarze) itd.
- Uniknięcie urodzenia kolejnego chorego dziecka w rodzinie (poradnictwo genetyczne!)



- Dziękuję za uwagę