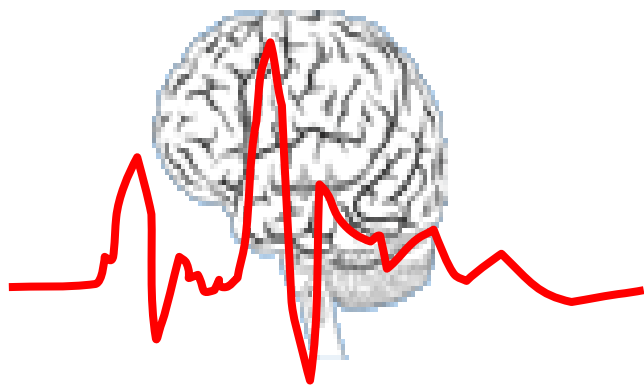




Padaczka w chorobach metabolicznych

Elżbieta Szczepanik
Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży
Instytut Matki i Dziecka

Kurs CMKP 23-25. 09. 2019
Padaczka i inne stany napadowe
u dzieci

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 zaburzenia metaboliczne z „opcją terapeutyczną”
- Wrodzone choroby metaboliczne mogą się ujawnić w każdym wieku - również jako padaczka
- 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

Epilepsy in Inborn Errors of Metabolism With Therapeutic Options

Jaume Campistol, MD, PhD^{*,†,‡}

Semin Pediatr Neurol 23:321-331 © 2016

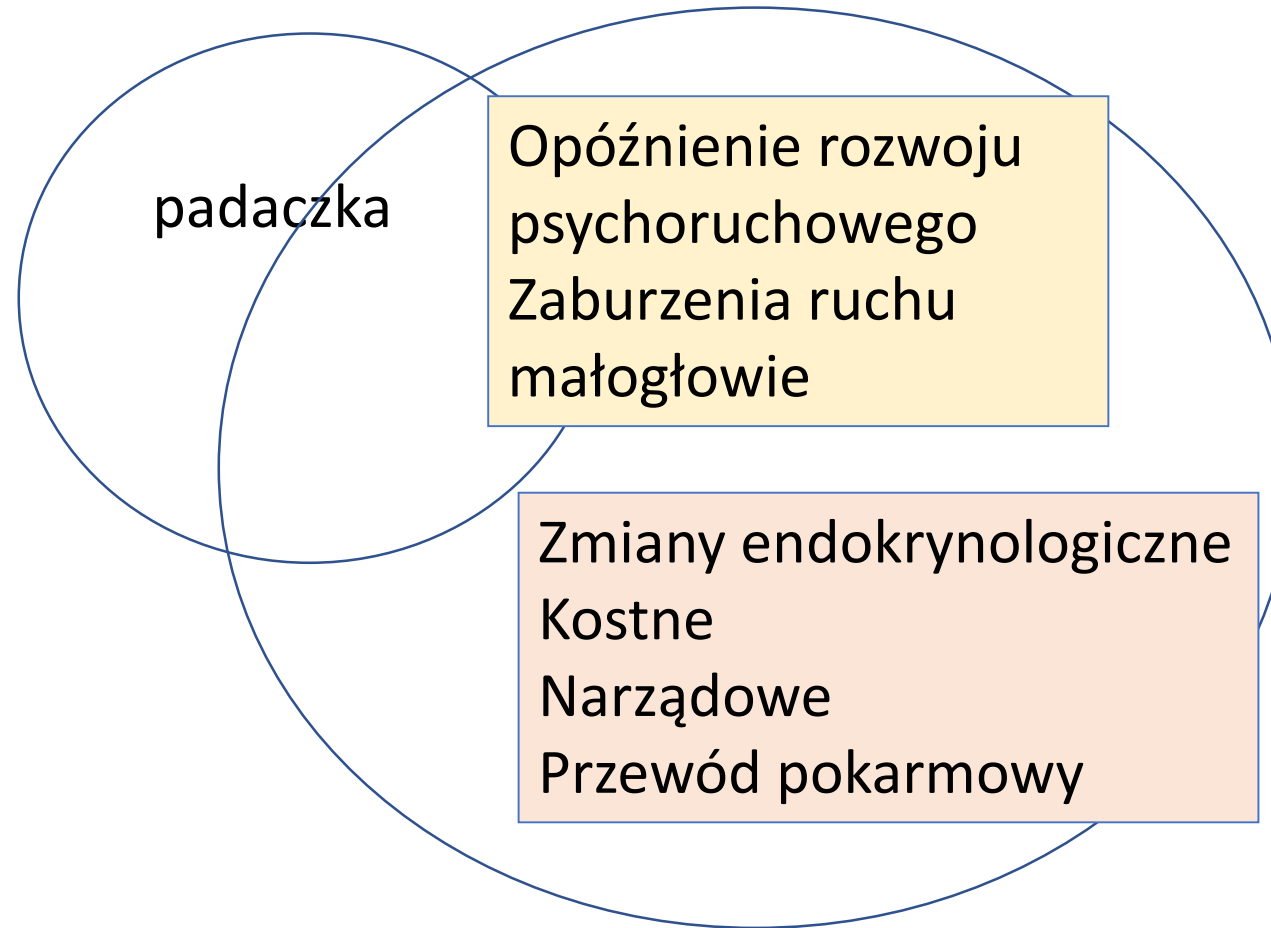
Table 2 Epilepsy in IEM With Therapeutic Options

Adenylosuccinate lyase deficiency
Atypical PKU owing to BH4 defects
Cerebral folate deficiency syndromes
Creatine defect disorders (GAMT)
Folinic acid-responsive seizures
Glut-1 transporter deficiency
Holocarboxylase synthetase deficiency
Maple sirup urine disease
Menkes disease
Mitochondrial cytopathies
Molybdenum cofactor and isolated sulfite oxidase deficiency (MOCOD and ISOD)
Multiple carboxylase deficiencies
Nonketotic hyperglycinemia
Organic acidurias
Pyridoxal 5'-phosphate-dependent seizures (PNPO deficiency)
Pyridoxine-dependent epilepsy
Serine deficiency
Urea cycle defects

Padaczka w chorobach metabolicznych

- Wczesny początek
- Zwykle katastrofalna, często lekooporna na leki p/padaczkowe
- Zaburzenia poznawcze , zaburzenia ruchu
- Obraz padaczki zależny od wieku - ewoluuje
- EEG często nieprawidłowy, brak swoistości
- Leczenie – w większości brak

Padaczka dominuje u noworodków i małych niemowląt
+ objawy neurologiczne +/- nieneurologiczne



Klasyfikacja padaczek w schorzeniach neurometabolicznych

- Wg defektu metabolicznego
- Wg wieku ujawnienia padaczki

Padaczka w zaburzeniach metabolicznych

różny patomechanizm

Deficyt energii

Hipoglikemia,
deficyt transportera glukozy
typ 1 (GLUT 1-DS)
Choroby mitochondrialne
Deficyt kreatyny

Toksyczne metabolity

Fenyloketonuria
Kwasice organiczne
.....

Zaburzenia

neurotransmisji:

hyperglycynemia niekwasicza
Drgawki pirydoxyno-zależne

Drgawki zależne od fosforanu
5-pirydoksalu

Choroby spichrzeniowe

Ceroidlipofuscynoza
inne

Wady mózgu

Choroby peroksyzomalne,
mitochondrialne,
hyperglycynemia niekwasicza

Padaczki w schorzeniach metabolicznych -wg wieku zachorowania

Metabolic epilepsy: An update

Laura Papetti^a, Pasquale Parisi^b, Vincenzo Leuzzi^c, Francesca Nardecchia^c,
Francesco Nicita^a, Fabiana Ursitti^a, Francesca Marra^b, Maria Chiara Paolino^b,
Alberto Spalice^{a,*}

noworodki	niemowlęta	Dzieci starsze
Drgawki zależne od pirydoxyny	GLUT1-DS	ceroidolopofuscynoza
Deficyt PNPO	Deficyt kreatyny	Choroby mitochondrialne
Deficyt biotynidazy	Deficyt biotynidazy	Choroby spichrzeniowe
Hyperglycynemia niekwasicza	Hyperglycynemia niekwasicza	GLUT1-DS
Deficyt biosyntezy seryny	ceridolipofuscynoza	Choroba Lafora
Kwasice organiczne	Kwasice organiczne	Chorona Niemana-Picka C
Choroba Menkesa	Encefalopatia etylomalonowa	Deficyt transportera kreatyny
Deficyt kofaktora molibdenu	CDG	
Deficyt oksydazy siarczynowej	Zależne od pirydoxyny	
Choroby peroksyzomalne	Defekt metabolizmu puryn	
Deficyt transaminazy GABA		

Inborn Errors of Metabolism and Epilepsy: Current Understanding, Diagnosis, and Treatment Approaches

Suvasini Sharma ¹ and Asuri N. Prasad ^{2,*}

Int. J. Mol. Sci. **2017**, *18*, 1384

4 of 26

Table 2. Phenotypic presentations of epilepsy associated with IEM.

Clinical Presentation	Some Examples
Neonatal encephalopathy with seizures	Pyridoxine dependency epilepsy, PNPO deficiency, Non-ketotic hyperglycinemia, Maple syrup urine disease
Developmental delay with seizures	Menke’s kinky hair disease, biotinidase deficiency, organic aciduria, Smith–Lemli–Opitz syndrome, Serine deficiency disorders
Dysmorphic features, developmental delay, seizures	Zellweger syndrome, pyruvate dehydrogenase deficiency, congenital disorders of autophagy, Neu–Lavoxa syndrome
Neurodegenerative disorder with seizures	Neuronal ceroid lipofuscinosis, Tay–Sachs disease, Lafora body disease, GM1 gangliosidosis, Niemann–Pick disease
Epilepsy with movement disorders	Glucose transporter defect, Neurotransmitter disorders
Idiopathic epilepsy (otherwise normal child)	Glucose transporter defect

Inborn Errors of Metabolism and Epilepsy: Current Understanding, Diagnosis, and Treatment Approaches

Suvasini Sharma ¹ and Asuri N. Prasad ^{2,*}

Neonatal Period–Early Infancy	Late Infancy–Childhood	Adolescence–Adulthood
Pyridoxine-dependent epilepsy PNPO deficiency Folinic-acid responsive seizures Biotinidase deficiency Holocarboxylase synthetase deficiency GLUT-1 (Glucose transporter-1) deficiency Serine biosynthesis defects Molybdenum cofactor and Sulfite oxidase deficiency Menkes disease Non-ketotic hyperglycinemia Organic acidemias Urea cycle defects Peroxisomal disorders Congenital disorder of glycosylation Congenital and early infantile Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) Mitochondrial disorders	Creatine synthesis defects Late infantile NCL Mitochondrial disorders Organic acidurias Sialidosis Gangliosidosis GLUT-1 deficiency Congenital disorders of glycosylation Purine metabolism defects Uridine responsive epilepsy caused by CAD mutations Disorders of methylation and folate metabolism Neurotransmitter defects Congenital disorders of autophagy	Juvenile NCL Lafora body disease and Unverricht–Lundborg disease Mitochondrial disorders: MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), MERRF (Myoclonic epilepsy with ragged red fibers) Lysosomal storage diseases: Late onset gangliosidosis, Niemann–Pick type C, Gaucher type III GLUT-1 deficiency Porphyria Wilson’s disease

Drgawki zależne od pirydoxyny

Noworodki

- Trzy formy:
 - **drgawki zależne od vit B6**
 - **drgawki zależne od fosforanu pirydoksalu (PLP)**
 - hipofosfatasia

Drgawki pirydoksynozależne – aktualna diagnostyka i leczenie

Current diagnosis and treatment of pyridoxine dependent epilepsy due to antiquitin deficiency

Dorota Wesół-Kucharska, Dariusz Rokicki

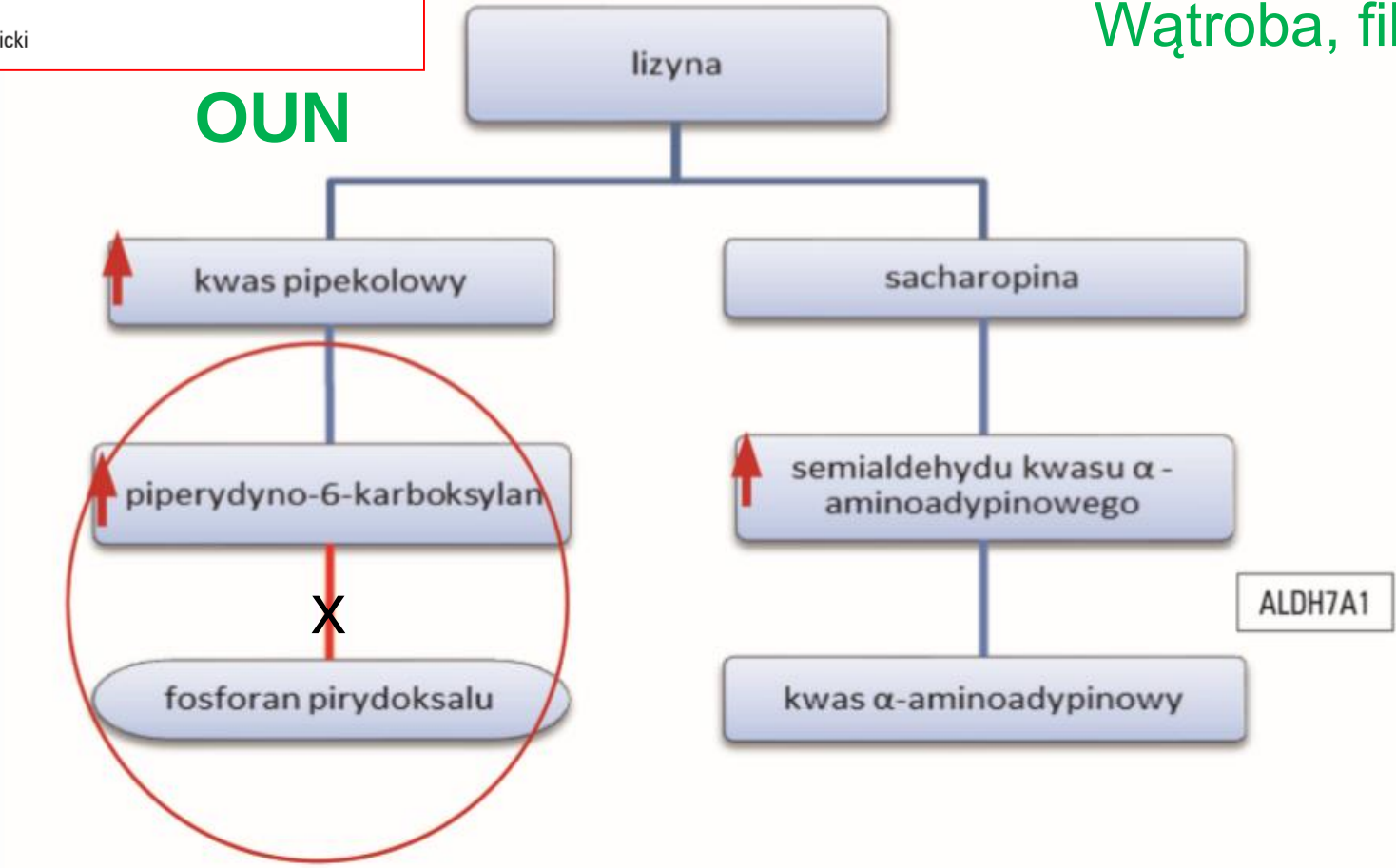
Neurologia Dziecięca 2016

Drgawki pirydoksynozależne (pyridoxine-dependent epilepsy – PDE)

- Dziedziczenie AR
- Najczęstszą przyczyną - deficyt w genie kodującym ALDH7A1 (antykwinyny) – enzymu biorący udział w **przemianie lizyny** => nagromadzenie w płynach ustrojowych (również w PMR) szkodliwych metabolitów => **inaktywacja aktywnej postaci wit B6**.
- Leczenie: **pirydoksyna, dieta ubogolizynowa i/lub suplementacja argininy** (konkuruje z lizyną przy transporcie przez barierę krew-mózg)

Wątroba, fibroblasty

OUN



Rycina 1. Schemat przemiany lizyny. Metabolizm lizyny przebiega dwutorowo: poprzez sacharopinę w wątrobie i fibroblastach (dominująca droga) oraz przez kwas pipekolowy (głównie w OUN). Brak aktywności ALDH7A1 prowadzi do kumulacji α -AASA, PA oraz P6C. P6C unieczynnia fosforan pirydoksalu [6]

Drgawki pirydoksynozależne — aktualna diagnostyka i leczenie

Current diagnosis and treatment of pyridoxine dependent epilepsy due to antiquitin deficiency

Dorota Wesół-Kucharska, Dariusz Rokicki

- Lekooporne drgawki noworodkowe
- Pierwsze godziny, możliwe u płodu
- Późna forma-ok. 2rż
- Napady ogniskowe, uog T-K, zgięciowe, miokloniczne
- Napady długie... stany padaczkowe
- Hipotermia, hipotonia,
- Nieprawidłowy rozwój psychoruchowy

Papetti et al. 2013

Epilepsy and inborn errors of metabolism in children

J Inherit Metab Dis (2009) 32:609–617

613

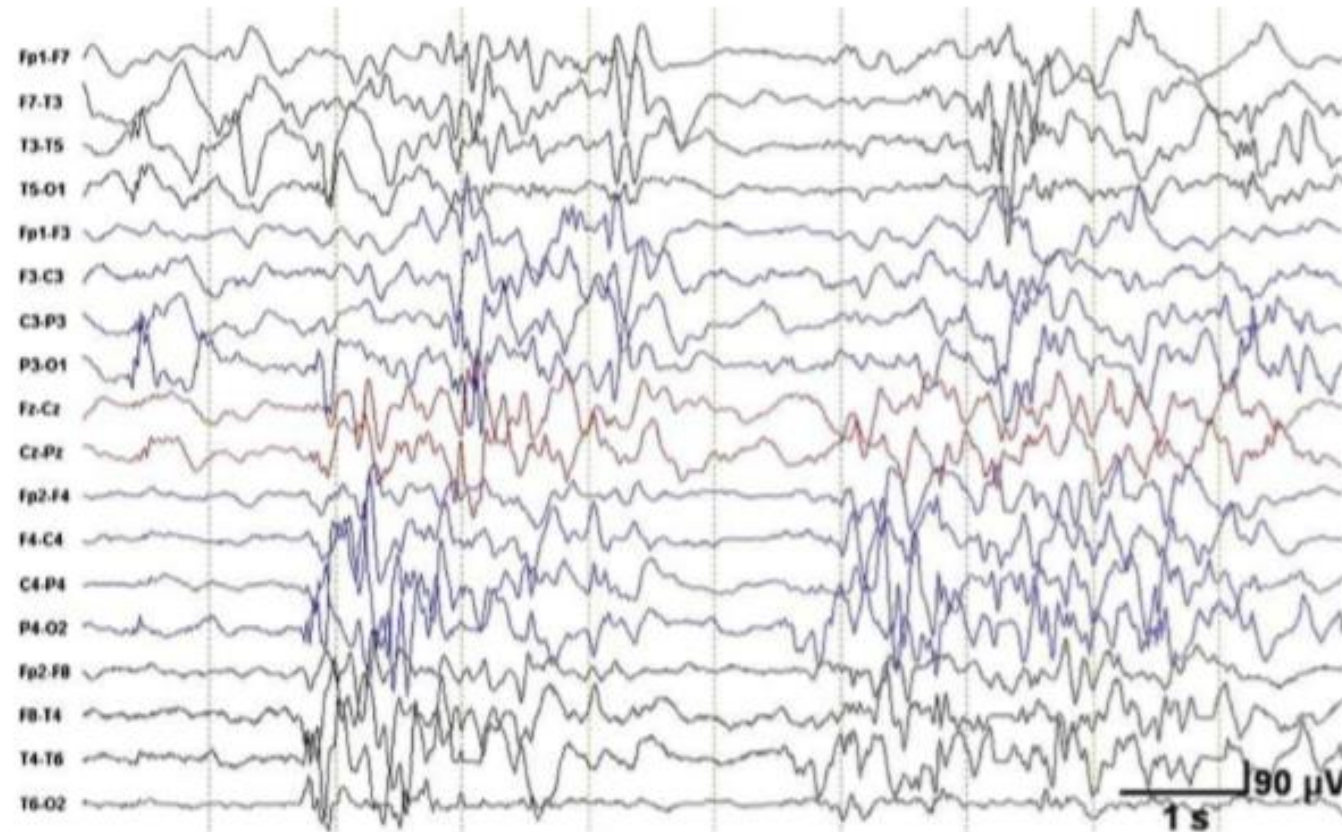


Fig. 1 Discontinuous activity and multifocal epileptiform potentials in a 6-month-old infant with pyridoxine-dependent epilepsy before starting pyridoxine

drgawki zależne od fosforanu pirydoksalu pyridoxal phosphate (PLP) dependent epilepsy

- Lekooporne na leki p/padaczkowe i pirydoksyne
- Zwykle urodzone przedwcześnie, objawy encefalopatii, kwasica mleczanowa, hipoglikemia
- Napady miokloniczne, kloniczne,
- Automatyzmy m.in. twarzy, oczu
- Nieleczone –głębokie upośledzenie, zgon
- Pirydoxal-5-fosforan 30mg/kg w 3-4 dawki/dobę
- Przewlekle 30-50mg/kg w 4-6 dawkach/dobę

Typ II hyperprolinemii

- Wtórny deficyt fosforanu pirydoxalu (PLP)
- **Pierwszym objawem mogą być drgawki gorączkowe złożone z niedowładem ponapadowym**
- Suplementacja pirydoxyną zapobiega drgawkom, choć wielu chorych skutecznie leczonych VPA- nie zdiagnozowani

hyperglycynemia niekwasicza NKH

- **Encefalopatia glicynowa:**
 - Przeważnie już u noworodków:
ciężka postać u 85%, łagodna u 15%
 - Postać niemowlęca : 50% ciężka postać
- Klasyczna noworodkowa: mioklonie, letarg, ciężka hipotonia
- Wczesna padaczka miokloniczna – zespół Aicardiego
- Atypowa postać noworodkowa: hipotonia, bezdech (sztuczna wentylacja), lżejsze napady

hyperglycynemia niekwasica NKH

Epilepsy Research and Treatment
Volume 2013, Article ID 124934, 20 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/124934>

Review Article

Metabolic Causes of Epileptic Encephalopathy

Joe Yuezhou Yu and Phillip L. Pearl

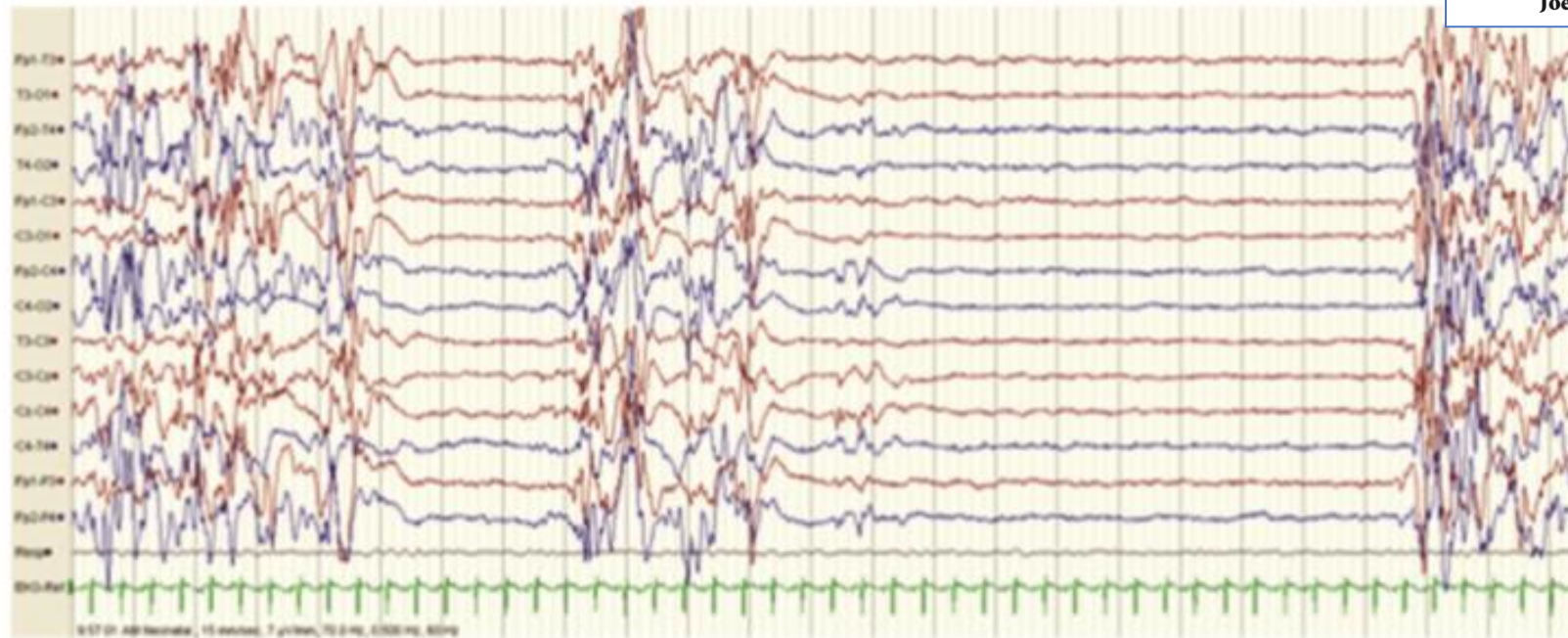


FIGURE 5: EEG of term infant with glycine encephalopathy shows burst-suppression pattern.

fenyloketonuria

- Padaczka, jeśli dieta niewprowadzona u noworodka
- **Lekooporna, zespół Westa**
- Zaburzenia poznawcze
- Postać klasyczna PAH hydroksylaza fenyloalaniny
- Nietypowa –niedobór tetrahydrobiopteryn-kofaktora dla PAH

choroby cyklu mocznikowego

- **Noworodek**- rodzi się pozornie zdrowy, szybko obrzęk mózgu, letarg, zaburzenia oddychania, zaburzenia ruchowe
- Drgawki częste
- EEG różne, wieloogniskowe
- późny początek: EEG ciągle wyładowanie rozp jako stan padaczkowy napadów częściowych złożonych

defekt syntezy L-seryny

- Początek u płodu –małogłowie
- Od początku zaburzony rozwój
- **Padaczka u noworodka**
- **Niemowlę: zespół Westa**
- **5-9 rż napady toniczne, atoniczne, miokloniczne, nieświadomości**
- Wzmożone napięcie, niedowład 4-kończynowy, oczopląs, zaćma, hypogonadyzm
- MRI możliwy norma, potem atrofia, zaburzenie mielinizacji
- Niski poziom seryny w surowicy i PMR

kwasice organiczne

- Noworodek wydaje się być zdrowy przez pierwsze dni
- Encefalopatia toksyczna: wymioty, zaburzenia karmienia, **drgawki**, zaburzenia napięcia mm, letarg

Choroba syropu klonowego

- akumulacja aminokwasów rozgałęzionych
- Postać klasyczna:
 - objawy 4-7dż ciężka encefalopatia,
różne napady, stany padaczkowe.
 - EEG m.in. cisza-wyładowanie**

Kwasica propionowa

- Wymioty, odwodnienie, encefalopatia
- **drgawki od okresu noworodkowego: ogniskowe, zgięciowe, uog T-K, toniczne, miokloniczne**
- **40 % pacjentów ma napady od okresu niemowlęcego**
- **U starszych napady nieświadomości**
- **Fotostymulacja i gorączka prowokują**
- Lekooporność
- MRI- zmiana sygnału w j. ogoniastym, skorupie , gałce bladej, obniżenie NAA w j. podkorowych

Kwasica glutarowa typu I

- Zaburzenie metabolizmu lizyny, hydroxylizyny i tryptofanu
- Ostra encefalopatia (noworodek, niemowlę) – rozwój ciężkich dyskinez: **dystonii**
- **Drgawki w fazie ostrej**
- Przewlekła padaczka rzadko, ale lekooporna
- **Dystoniczne epizody** mylone z napadami padaczkowymi
- MRI- hipoplazja czołowo-skroniowa

L-2 Hydroxyglutaric aciduria presenting with status epilepticus

Sedat Işıkay

Işıkay S. *BMJ Case Rep* 2013; doi:10.1136/bcr-2013-010164

- Objawy kliniczne mogą być niewielkie, wolno postępujące
- Wielkogłowie
- Padaczka o różnym przebiegu, stan padaczkowy

MRI T2

Hiperintensywne zmiany w

- istocie białej podkorowej –płat czołowy po prawej,
- gałce bladej,
- jądrach zębatych

L-2-Hydroxyglutaric Aciduria: A Case Report

Nebojša J. Jović^{1,2}, Ana Kosać¹, Katarina Koprivšek³

8 rż – pierwsze napady o ogniskowym początku
– z dobrą reakcją na leki p/padaczkowe.

Wolny postęp zaburzeń neurologicznych

MRI - 4 lata

zaburzenia metabolizmu biotyny

- hipotonia, ataxia, zaburzenia słuchu i wzroku, zmiany skórne, kwasica mleczanowa
- drgawki u 38-55%, początek pierwsze 3-4mż, **zgięciowe, uog T-K, kloniczne, miokloniczne**

zaburzenia metabolizmu GABA

- **Deficyt transaminazy GABA**: rzadko, zaburzenia poznawcze, senność, choreoatetoza, **wczesna (noworodkowa/niemowlęca) encefalopatia padaczkowa**, PMR: wysoki poziom GABA;
- **Deficyt SSADH** dehydrogenazy semialdehydu bursztynowego : zaburzenie degradacji GABA, objawy różne, łagodne => ciężkie: upośledzenie IQ, pozapiramidowe, psychiatryczne, **padaczka lekooporna**, wzrost poziomu kwasu gamma-hydroksymasłowego (GHB) we krwi, moczu oraz PMR
- **EEG cisza-wyładowanie, hypsarytmia**

Phenotype of GABA-transaminase deficiency

Neurology® 2017;88:1919-1924

Mary Kay Koenig,
Ryan Hodgeman,
James J. Riviello, I
Wendy Chung, M



- Flumazenil – antagonist recetora benzodiazepinowego w GABA_A –różny efekt

I.4 MRI- FLAIR

Poszerzenie szczelin
Sylwiusza i zbiornika
mostowo-
śródmózgowego

W intensywnej terapii

ChPL

- Wybiórcze znoszenie ośrodkowego działania benzodiazepin w celu przywrócenia czynności oddechowej.
- W diagnostyce i leczeniu przedawkowań lub zatruc wywołanych tylko lub głównie benzodiazepinami.

w GABA_A –rozny efekt

I.4 MRI- FLAIR

Poszerzenie szczelin
Sylwiusza i zbiornika
mostowo-
śródmózgowego

Glut1 DS.

G1D

Zespół deficytu transportera glukozy typu 1

Glucose transporter type 1 Deficiency Syndrome

Zespół DE Vivo (lata 90-te)

niemowlę

- Mózg - 2% masy ciała
- 15% wyrzutu serca
- 20% konsumpcji tlenu
- 25% zużycia glukozy

Glukoza

- stanowi podstawowe źródło energii dla komórek

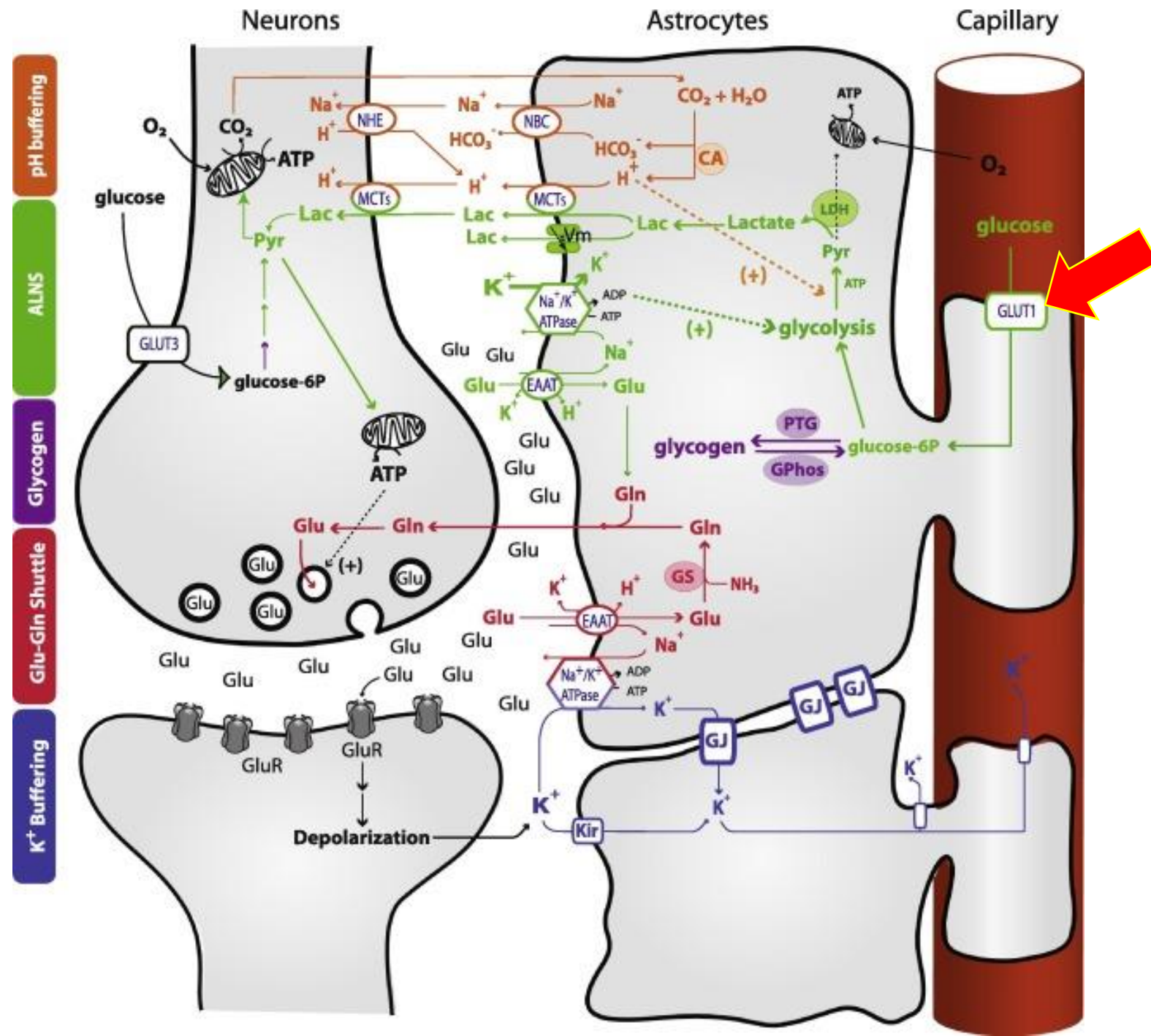
transportery glukozy

GLUT 1, 2, 3 12

- Transporter **GLUT1** kodowany jest przez gen *SLC2A1* i wraz z **GLUT3** są głównymi transporterami glukozy w mózgu

Regulation of neuron–astrocyte metabolic coupling across the sleep–wake cycle

J.-M.Petit.J.Magistretti

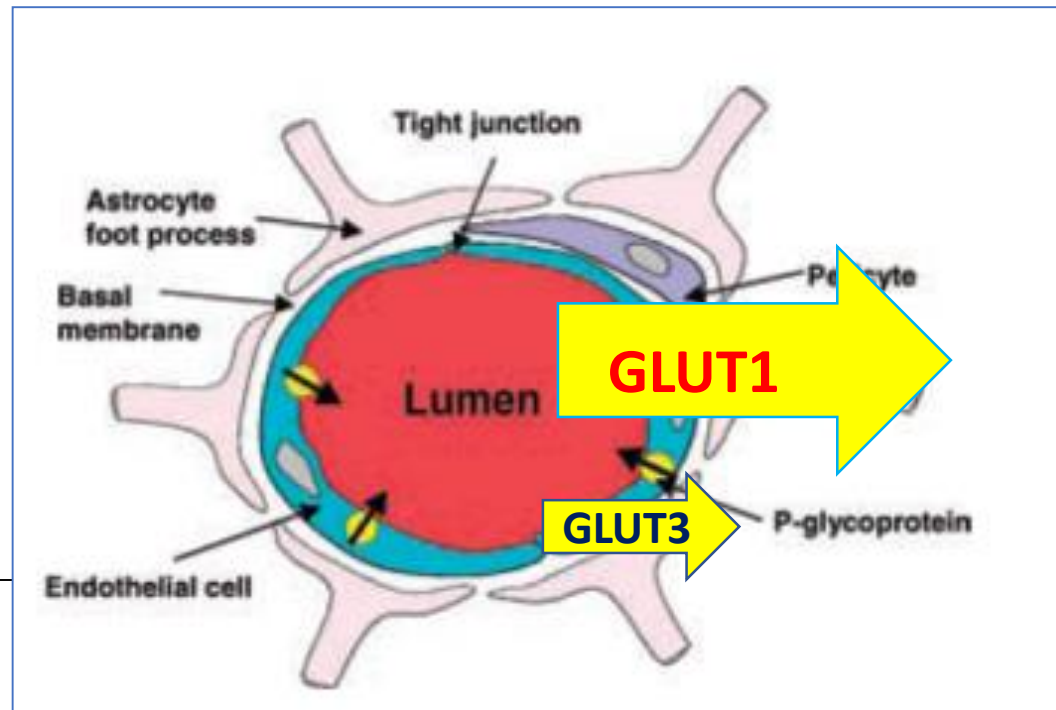


GLUT1- DS

- Transport glukozy +

galaktozy, H₂O,
prekursora vitC,
glikopeptydy

- Komorki endotelialne **bariera krew-mózg**,
- astrocyty,
- neurony
- erytrocyty

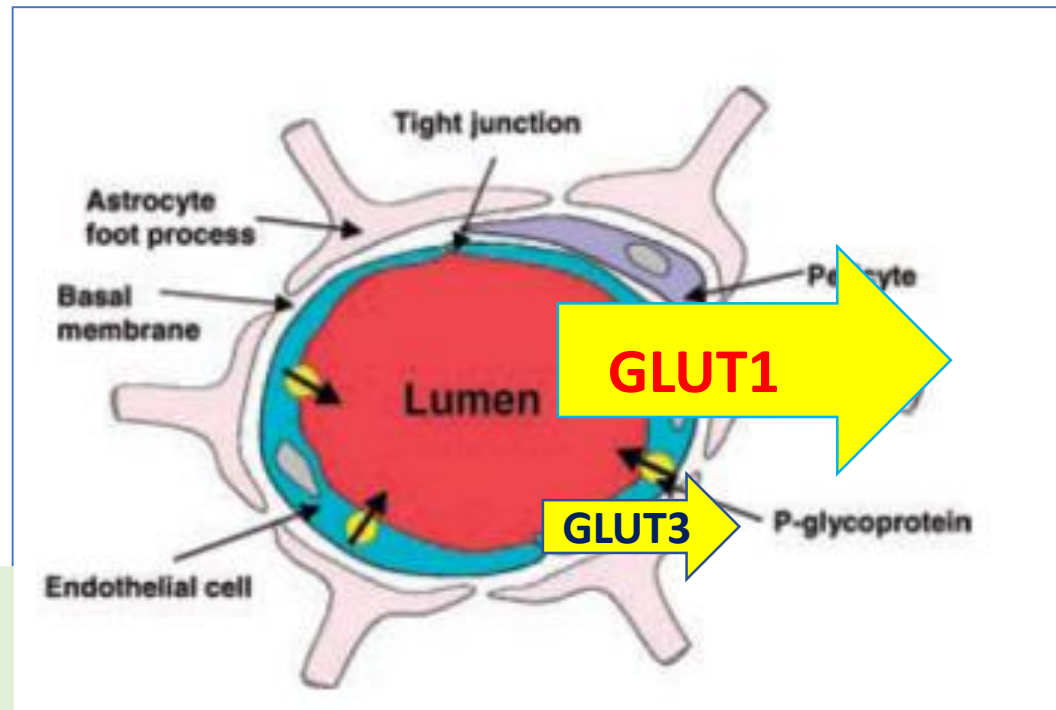


GLUT1- DS

- **Transport glukozy +**

galaktozy, H₂O,
prekursora vitC,
glikopeptydy

- Komorki endotelialne **bariera krew-mózg**,
- neurony
- astrocyty,
- erytrocyty



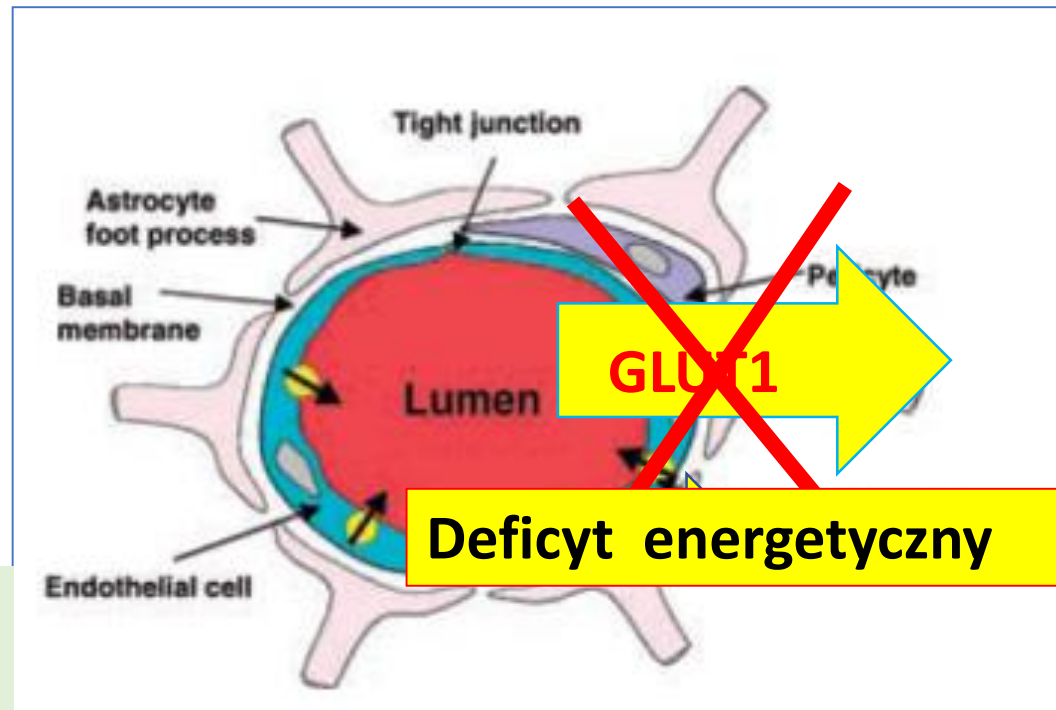
W niewielkim stopniu bez udziału transportera glukozy

GLUT1- DS

- **Transport glukozy +**

galaktozy, H₂O,
prekursora vitC,
glikopeptydy

- Komorki endotelialne **bariera krew-mózg**,
- neurony
- astrocyty,
- erytrocyty



W niewielkim stopniu bez udziału transportera glukozy

Imaging the Metabolic Footprint of Glut1 Deficiency on the Brain

Juan M. Pascual, MD, PhD,¹ Ronald L. van Heertum, MD,² Dong Wang, MD,¹ Kristin Engelstad, BS,¹
and Darryl C. De Vivo, MD¹

Ann Neurol 2002;52:458–464

PET

Hipometabolizm w:
płatach skroniowych przyśrodkowo,
mózdżku,
wzgórzu

Deficyt energetyczny

stężenie glukozy w PMR w GLUT1 DS

- PMR glukoza najczęściej **30-40mg/ml....** < 60mg/dl (3,3mmol/l).
90% pacjentów ma <40mg/dl lub 2.2mmol/l
- przy prawidłowym poziomie glukozy w surowicy krwi
- kwas mlekowy w **PMR** –prawidłowy lub obniżony (< 9mg/dl lub < 0,5mmol/l)

- Początkowo przyjmowano **0,33-0,37 ... <0,45**
- łagodniejsze formy: wskaźnik –do 0,59
- **Obecnie: prawidłowy = > 0,6**

Glut1 -DS

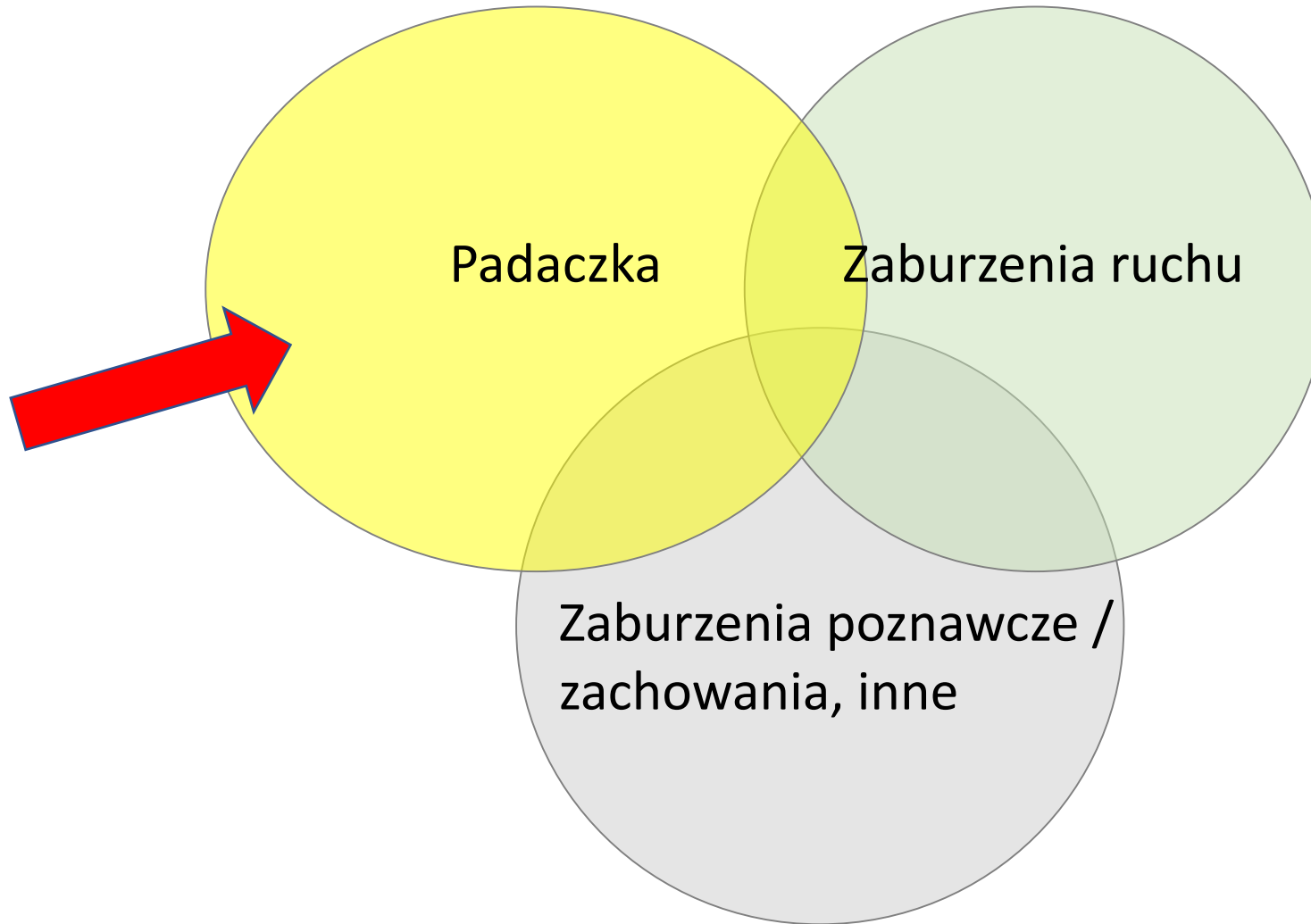
- Mutacje w genie *SLC2A1* na chromosomie 1p34,2- 1998r
- mają charakter *dominujący*

w *90%* jako zmiany *de novo*

Ani lokalizacja ani ciężkość mutacji nie korelują z fenotypem,
Różne fenotypy u osób z taką samą mutacją (też w rodzinie)

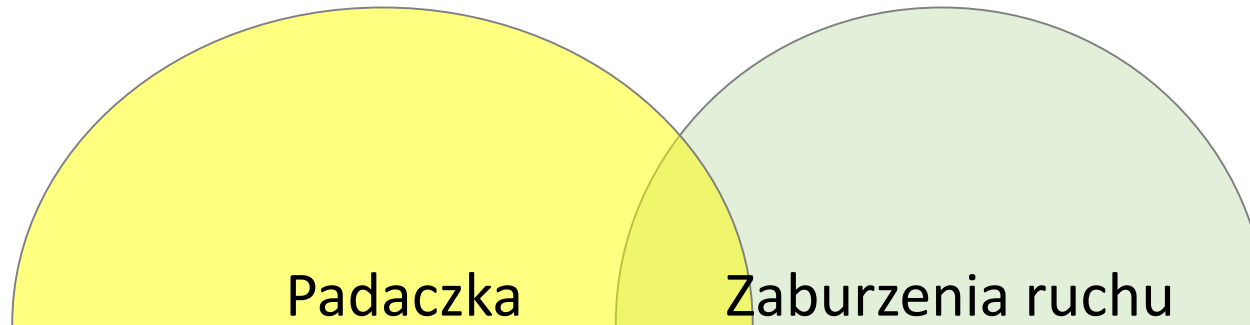
GLUT1-DS

objawy w każdym wieku



GLUT1-DS

objawy w każdym wieku



Padaczka- średnio 8mż (niemowlęta- małe dzieci)

Typy napadów - wszystkie, nie ma specyficznego typu:
nieświadomości; mioklonicznie-astatyczne
u większości –napady polimorficzne

Zespoły padaczkowe – nie ma specyficznego

Zapis EEG – też nie ma specyficznego

Reakcja na Leki p/padaczkowe : brak/ przejściowa

BRIEF COMMUNICATION

Glut-I deficiency syndrome masquerading as idiopathic generalized epilepsy

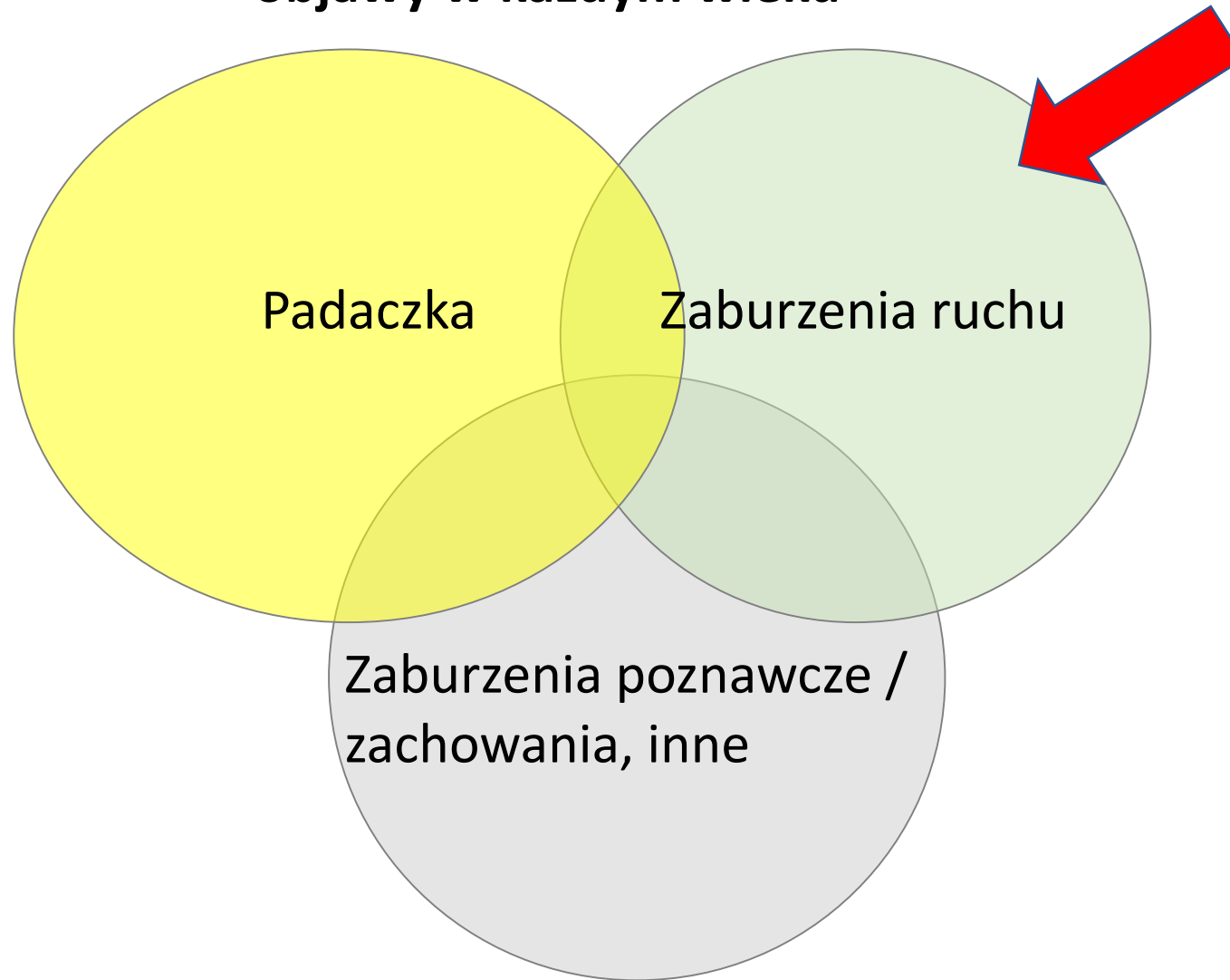
*Eliane Roulet-Perez, †Diana Ballhausen, †Luisa Bonafé,
*Stephanie Cronel-Ohayon, and ‡Malin Maeder-Ingvar

Glut-1 DS może przypominać idiopatyczną padaczkę uogólnioną

- **Padaczka z napadami nieświadomości o wczesnym początku (< 3-4rż)**
- miokloniczna padaczka niemowląt
- Samoograniczająca się padaczka niemowląt
- **Padaczka z napadami miokloniczno-astatycznymi (zespół Doosego)**
- Młodzieńcza padaczka miokloniczna

GLUT1-DS

objawy w każdym wieku



GLUT1-DS

n wieku

- Często zajęte kończyny dolne
- Niedowłady spastyczne kk.d
- Niedowłady połowicze (udaro- podobne)
- chorea, atetoza, dystonia, balism,
- kurcze mięśni, Kurcz pisarski
- mowa dyzartryczna
- Zaburzenia gałkoruchowe
- niezgrabność ruchowa
- ataksja

Wywołane wysiłkiem
lub ruchem biernym

Początek 1-40rż:

Napadowa dyskineza wyzwalana
wysiłkiem (po > 15 minutach)

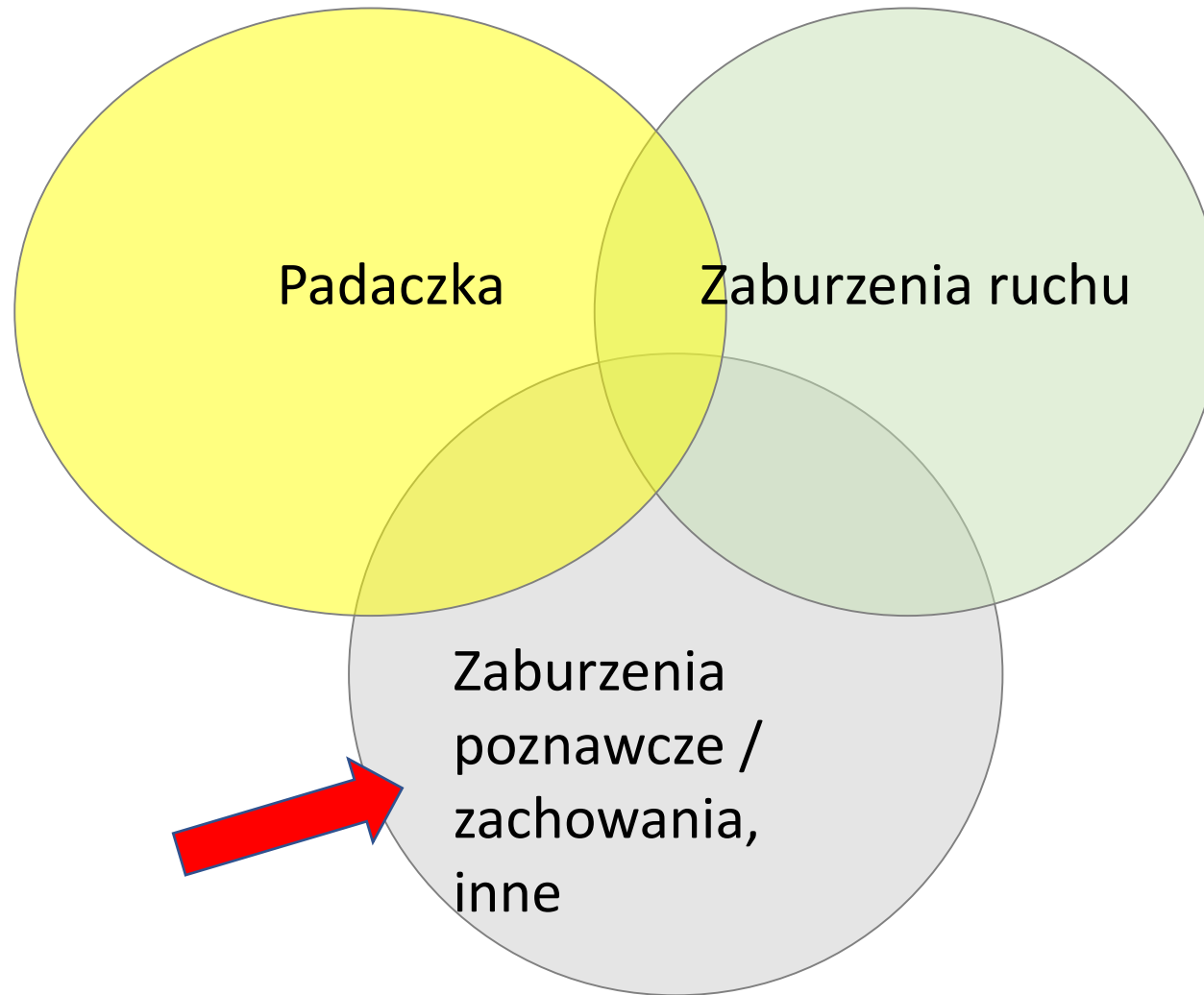
Napadowa choreoatoza wyzwalana
ruchem (DYT 10: *PRRT2*, *SCN8A*, **G1D**)

Napadowa dyskineza
niekinezygeniczna (DYT 8): *MR1*,
KCNMA1, **G1D**

a
e /
ia

GLUT1-DS

objawy w każdym wieku



GLUT1-DS

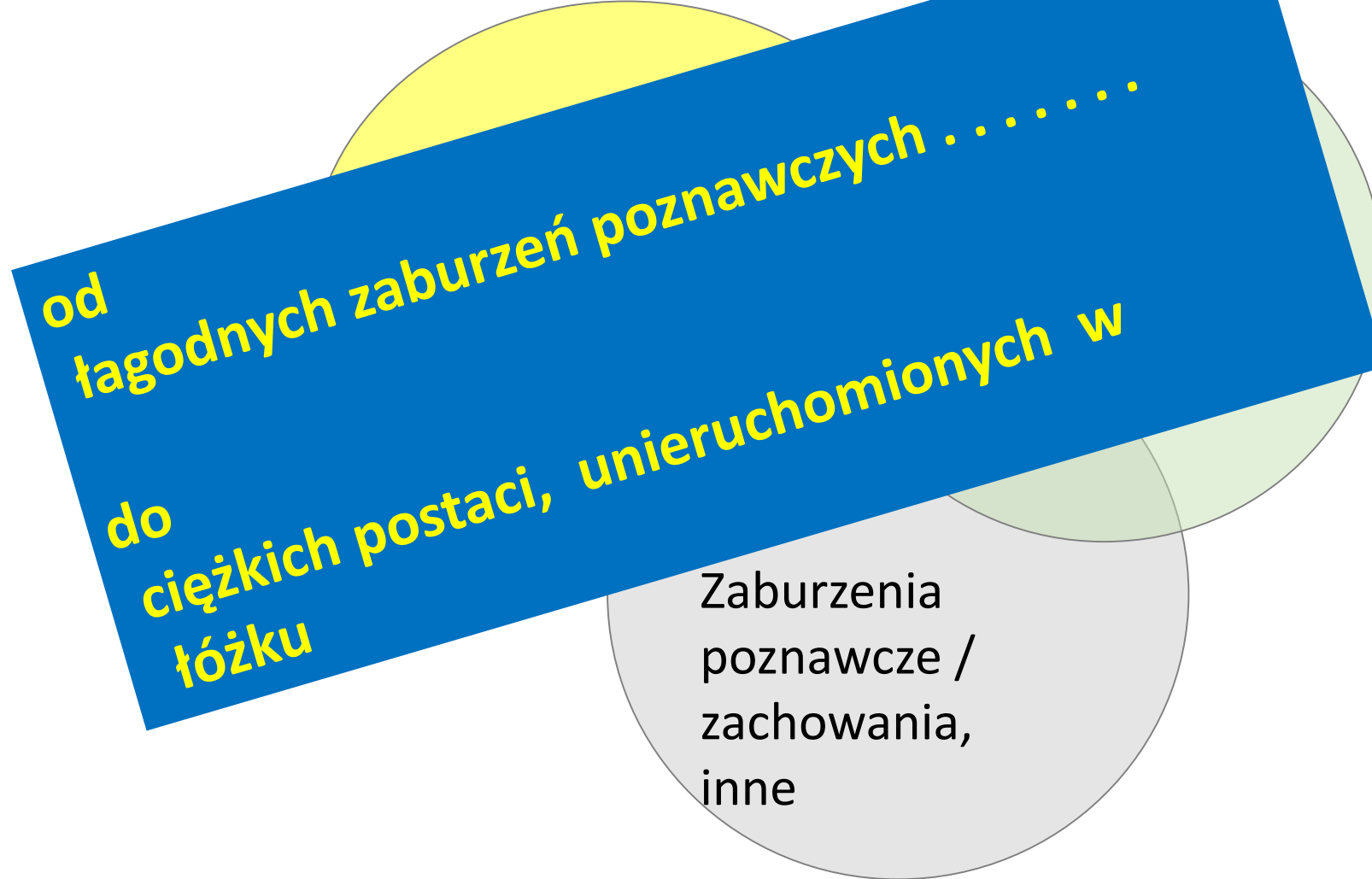
objawy w każdym wieku

- zaburzenia gałkoruchowe (pierwsze objawy)
- małogłowie wtórne
- migrena, migrena połowiczoporażna
- bóle głowy
- zaburzenia psychiczne (schi)
- noworodki: Anemia hemolityczna

poznawcze,
zachowania,
inne

GLUT1-DS

objawy w każdym wieku



Objawy kliniczne - relacja z posiłkami,
fluktuacja w ciągu dnia

- **Pogorszenie** przed śniadaniem, w czasie głodzenia,
wysiłku fizycznego, gorączki, infekcji, zmęczenia

- **poprawa**
po spożyciu posiłku węglowodanowego

„Apetyt na słodczy”

lub

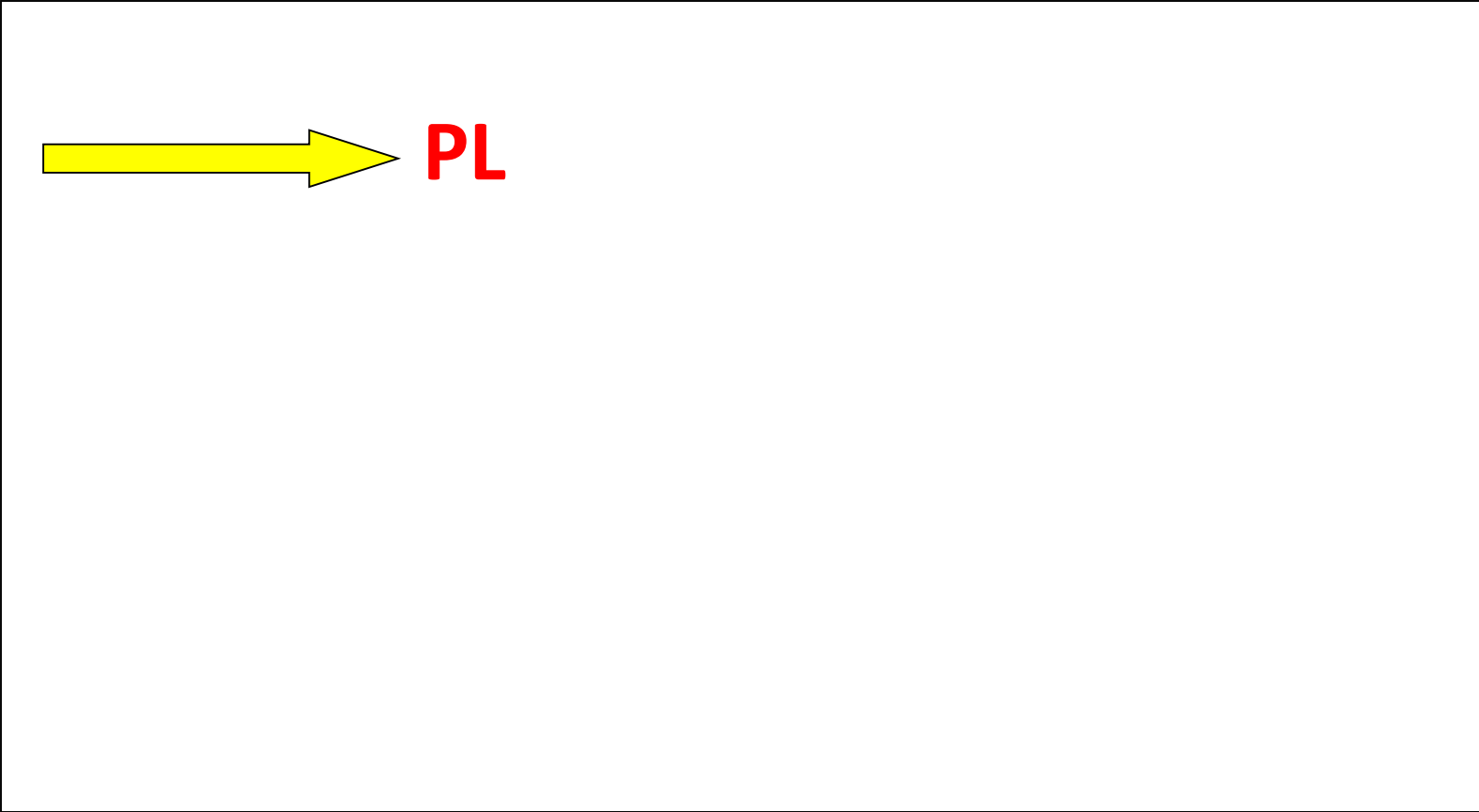
„niejadki”



Fenotypy kliniczne i stopień ciężkości w zespole deficytu GLUT1



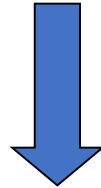
Verrotti, et al. Glut1 deficiency: When to suspect and how to diagnose?"
European Journal Of Paed Neurol 2012



PL

- 4-6 h głodzenia (stabilny poziom glukozy)
- Poziom glukozy w surowicy krwi

PL



Niski poziom glukozy w PMR:
< 60 mg%
Wskaźnik PMR/surowicy < 0,6
Kwas mlekowy: niski/prawidłowy



Dieta
ketogenna



Potwierdzenie
molekularne

Niski poziom glukozy w PMR:

- Po stanie padaczkowym, długich napadach
- Chorobach mitochondrialnych
- Zapaleniu opon m-r
- Krwawieniu podpajęczym

Glut1-DS

- Niski poziom glukozy w PMR
- Może być przejściowy - opóźnione dojrzewanie transportera



Kontrolna PL

A simple blood test expedites the diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome

Domitille Gras et al. *Annals of Neurology* 2017

- Cytometria przepływowa
- Badanie ekspresji transportera glukozy w erytrocytach (RBC test)
- Identyfikacja 23/30 pacjentów z GLUT1 –DS.
Obniżenie ekspresji o 23-59%

GLUT 1 DS

- Mutacja *SLC2A1* u 70-80% pacjentów niskim poziomem glukozy.

inna przyczyna zaburzeń funkcji transportera:
zwijania/formowania białka, aktywacji, transportu

Obecność mutacji w genie *SLC2A1* nie jest niezbędna
do rozpoznania Glut1-DS

Glut1 patofizjologia

- **Niski poziom Glut1 w:**

- komórkach endotelialnych naczyń ➡ zahamowanie angiogenezy naczyń mózgowych, zaburzenia mikrokrażenia
- oligodendrocytach
- mikrogleju
- komórkach ependymalnych
- Ciężki niedobór transportera **uszkadza BBB** => obrzęk naczyniopochodny
- Obecna glioza – wynik neurozapalenia?

Dlaczego mutacja Glut1 zaburza transport glukozy?

A Protein Kinase C Phosphorylation Motif in GLUT1 Affects Glucose Transport and is Mutated in GLUT1 Deficiency Syndrome

Molecular Cell 2015

Authors

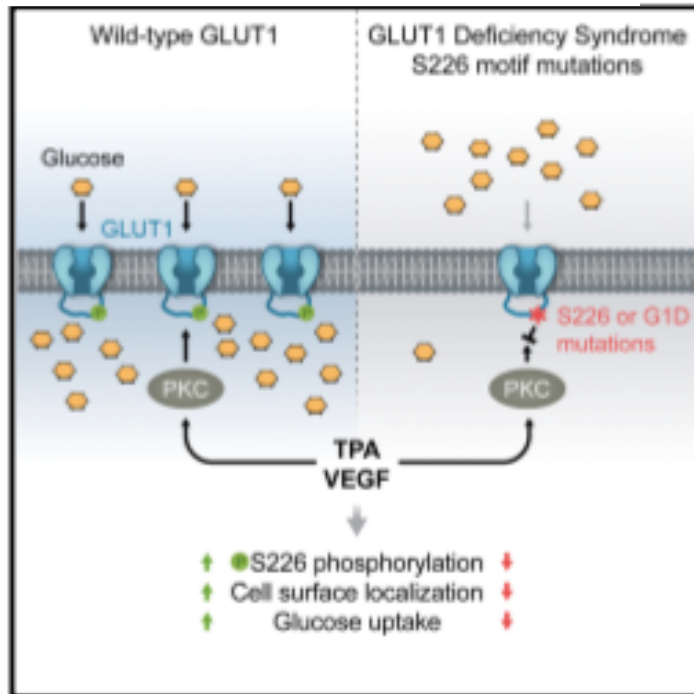
Eunice E. Lee, Jing Ma, ...,
Marcel Mettlen, Richard C. Wang

Correspondence

richard.wang@utsouthwestern.edu

In Brief

The functional significance of GLUT1 phosphorylation by PKC is unclear. Lee et al. identify a phosphorylation site, demonstrate its essential role in the rapid induction of glucose uptake, and find that its phosphorylation is impaired by mutations that cause GLUT1 deficiency syndrome.



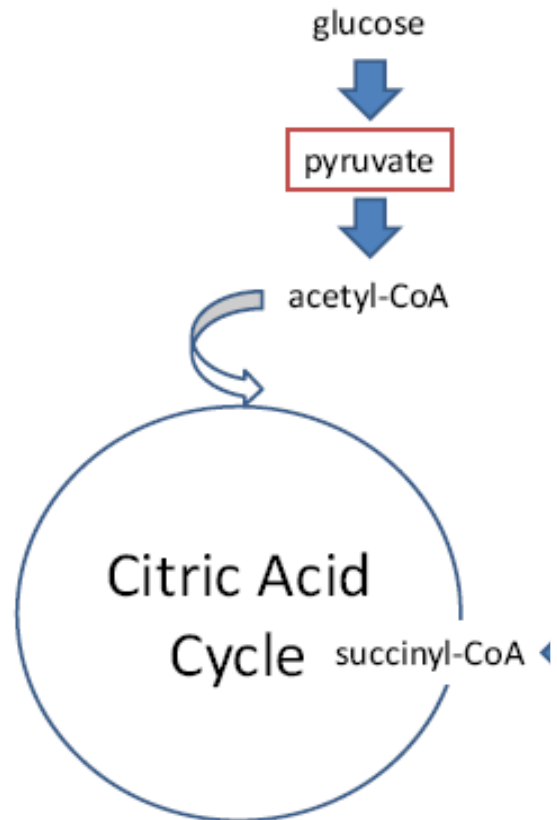
PKC –kinaza białkowa C

TPA –estry forbolu

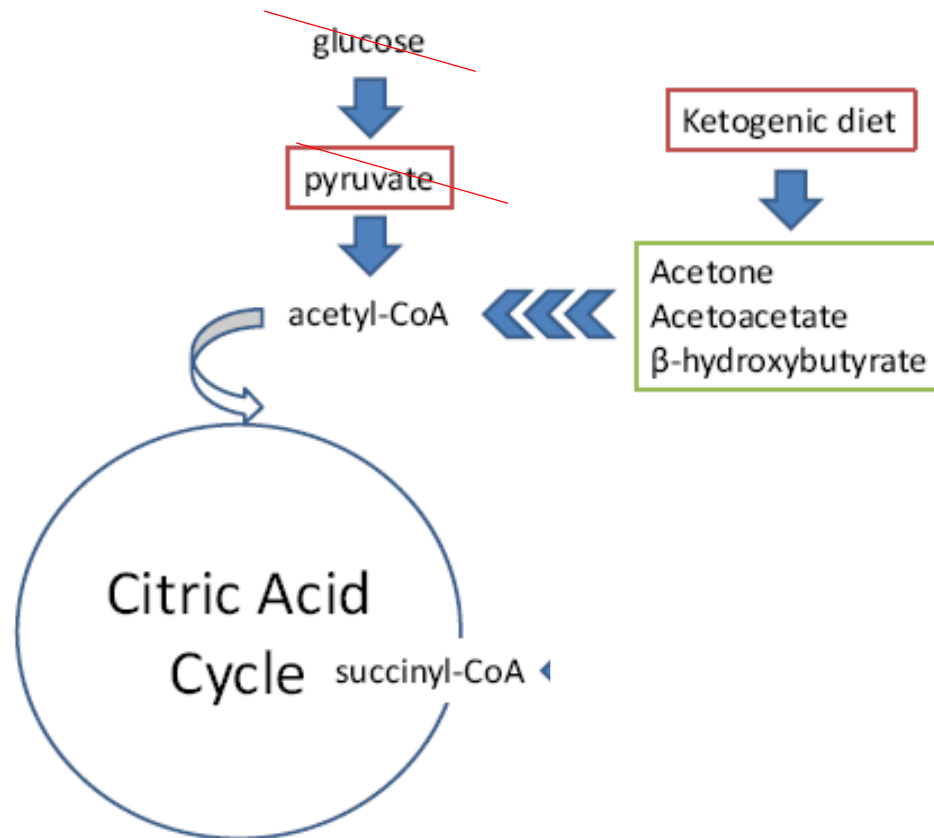
VEGF- czynnik wzrostu endotelum naczyniowego

Leczenie : dieta ketogenna i jej modyfikacje

ketony - alternatywne źródło energii



ketony - alternatywne źródło energii



ketony - alternatywne źródło energii

glucose

DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY

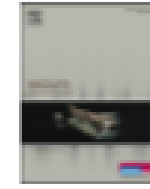
ORIGINAL ARTICLE

Use of modified Atkins diet in glucose transporter type 1 deficiency syndrome

SOFIANE AMALOU¹ | DOMITILLE GRAS¹ | ADINA ILEA¹ | MARIE-ODILE GRENECHE¹ | LAURENT FRANCOIS¹ |
VANINA BELLAVOINE¹ | CATHERINE DELANOE² | STÉPHANE AUVIN^{1,3,4}

U 10 dzieci, w tym 2 niemowląt

Citric Acid
Cycle succinyl-CoA ◀

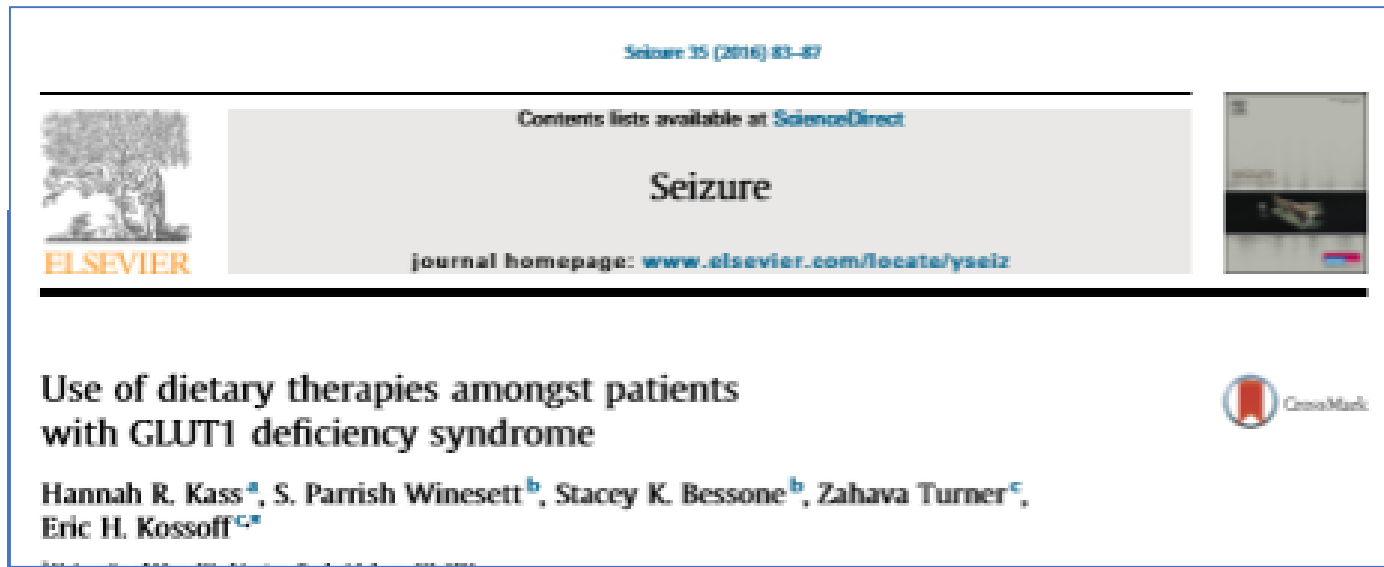


Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome



Hannah R. Kass^a, S. Parrish Winesett^b, Stacey K. Bessone^b, Zahava Turner^c,
Eric H. Kossoff^{c,*}

- Leczenie dietetyczne => znakomita kontrola napadów, często bez leków p/padaczkowych
- Wczesne rozpoznanie i włączenie leczenia korelowało z lepszą poprawą
- Poszczególne modyfikacje DK –podobna skuteczność



- Leczenie dietetyczne => znakomita kontrola napadów, często bez leków p/padaczkowych
- Wczesne rozpoznanie i włączenie leczenia korelowało z lepszą poprawą

GLUT-1 deficiency presenting with seizures and reversible leukoencephalopathy on MRI imaging

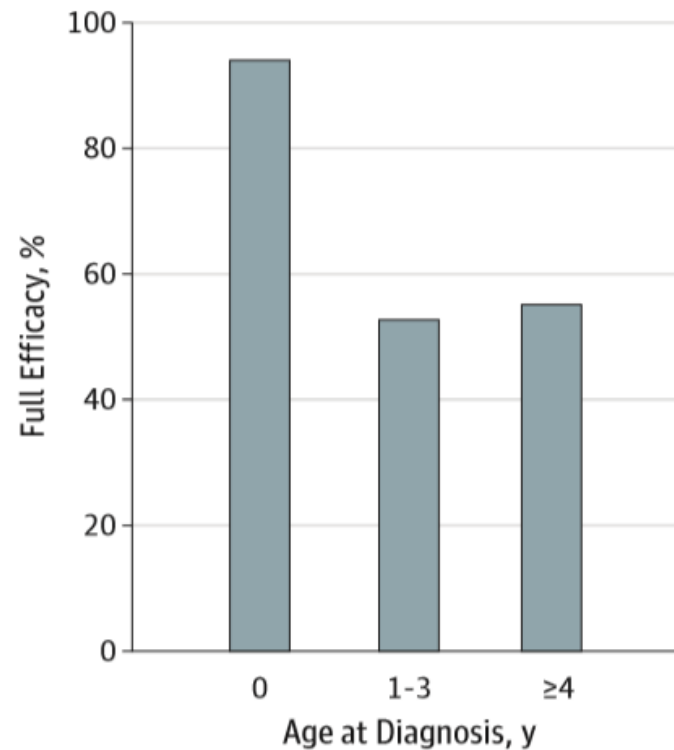
Ismayilova et al. Eur J Ped Neurol 2018

DK –podobna skuteczność

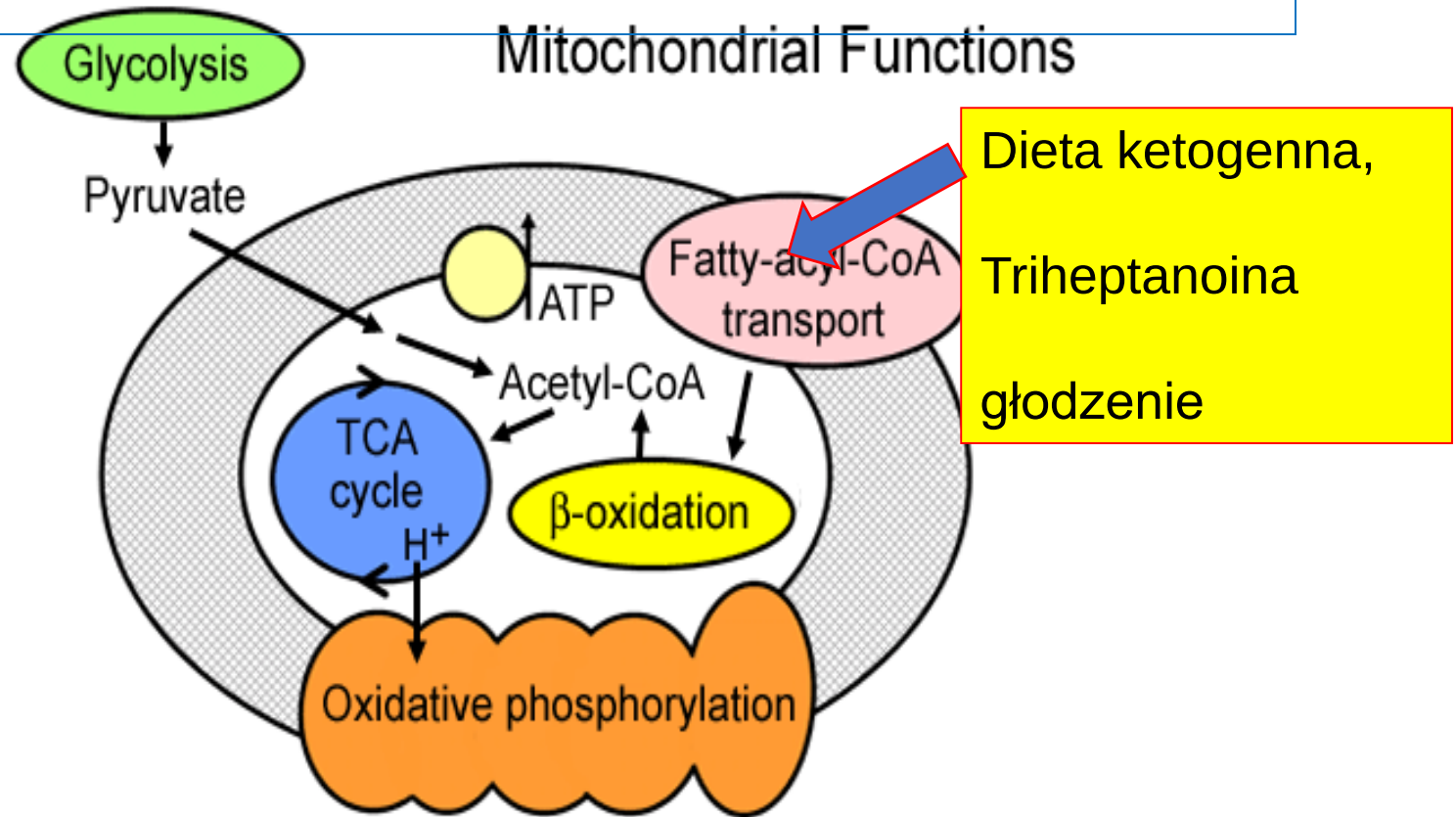
Clinical Aspects of Glucose Transporter Type 1 Deficiency Information From a Global Registry

Jian Hao, PhD; Dorothy I. Kelly, MA; Jianzhong Su, PhD; Juan M. Pascual, MD, PhD

**Figure. Treatment Efficacy in Relation to Age at Diagnosis
in Glucose Transporter Type 1 Deficiency**



. Mochel F et al. *Triheptanoin dramatically reduces paroxysmal motor disorder in patients with GLUT1 deficiency.* [J Neurol Neurosurg Psychiatry](#). 2016 May;87(5):550-3



Triheptanoina –źródło acetylo CoA i propionyl-CoA
(ciał ketonowych C3, C5)

Korekcja zaburzeń energetycznych- przy nietolerancji diety
ketogennej

2019r badanie => ograniczona przydatność

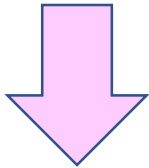
Glut-1 czy dieta ketogenna jest wystarczająca?

- Ketony: B-hydroksymaślan i acetylooctan –zastępują glukozę, ale nie jest to idealna sytuacja
- Ketony transportowane przez BBB przy pomocy **MCT1** (transporter monokarboksylanu 1), są źródłem acetylo-CoA, który wchodzi do cyklu Krebsa
ale.....
- Transport ketonów prowadzi do gwałtownego wyczerpania białek **MCT1**, co powoduje niedobór innych (fizjologicznych ketonów) niezbędnych dla funkcji parenchymy mózgu

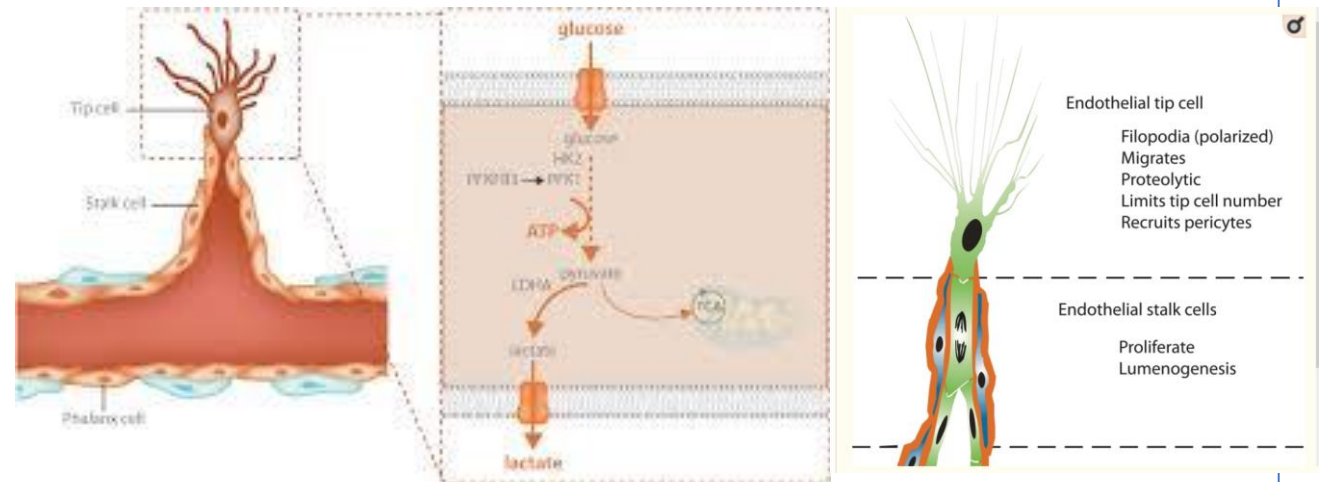
Glut-1 czy dieta ketogenna jest wystarczająca?

skutki braku glikolizy....

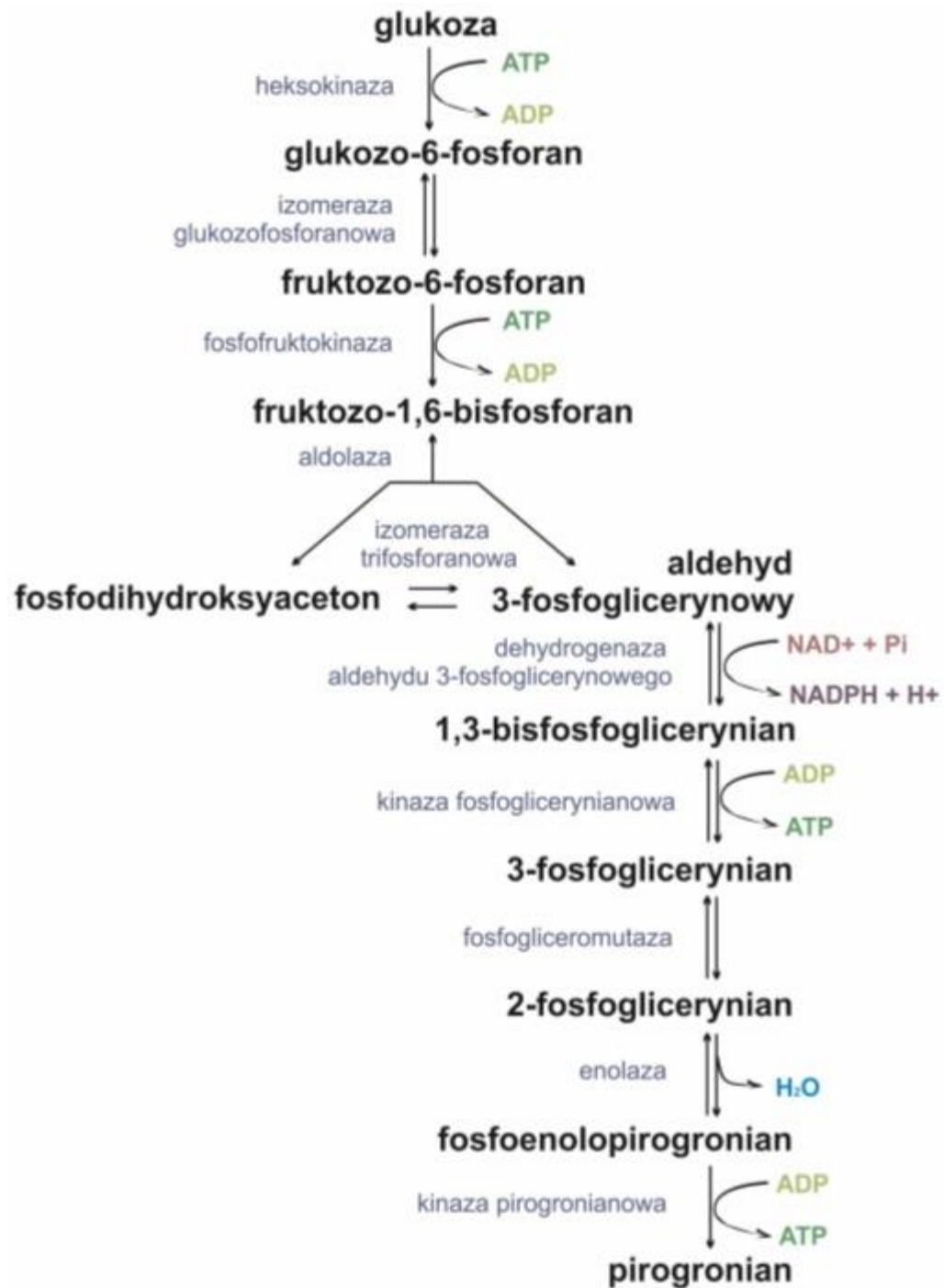
- komórki endotelialne (tip cells) niezbędne dla procesów angiogenezy **zależą od glikolizy jako źródła energii**



zaburzenia mikrokrążenia



- Glukoza i glut1 –służą jako molekuły sygnalizacyjne w procesie rozwoju mózgu

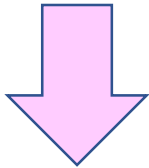


glikoliza

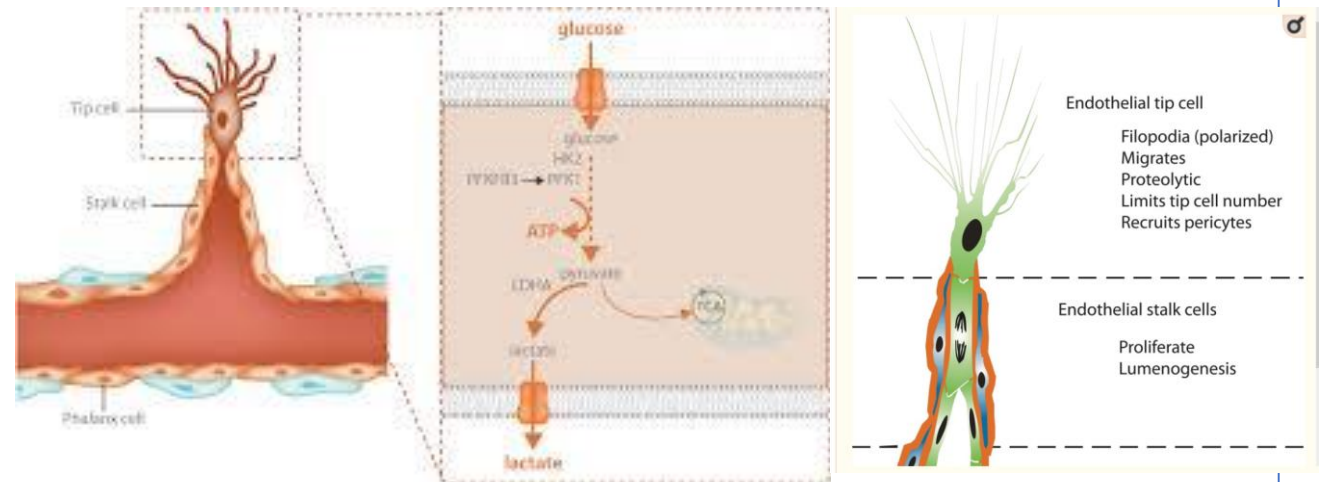
Glut-1 czy dieta ketogenna jest wystarczająca?

skutki **braku glikolizy**....

- komórki endotelialne (tip cells) niezbędne dla procesów angiogenezy zależą od glikolizy jako źródła energii



zaburzenia mikrokrążenia



- Glukoza i glut1 –służą jako **molekuły sygnalizacyjne** w procesie rozwoju mózgu

Próby zwiększenia ekspresji Glut1

- Terapia genowa (na myszach)
- Acetazolamid (jak?) , w dyskinezach
- Czynn timeranskrypcyjny alfa indukowany hipoksją (Hif1alfa) zwiększa ekspresję Glut1
- Kwas alfa liponowy (antyoksydant) Stymuluje transporter Glut 4 => mobilizacja zasobów glukozy z rezerw komórkowych



Ale...do jakiego stopnia możemy zwiększać ekspresję Glut1. Np. w guzach dochodzi do nadmiernej ekspresji Glut1 (upregulation) => promuje proliferację guza

Jeszcze inny transporter glukozy

- Transporter **SLC45A1** –też w mózgu
- Dziedziczenie autosomalne recesywne
- niepełnosprawność IQ, padaczka
- bez obniżenia stężenia glukozy w PMR
- Skuteczna dieta ketogenna?

GLUT1 Ds. + dieta ketogenna + leki p/padaczkowe

Individualizing Treatment Approaches for Epileptic Patients with Glucose Transporter Type1 (GLUT-1) Deficiency

Armond Daci ^{1,2} , Adnan Bozalija ¹, Fisnik Jashari ³ and Shaip Krasniqi ^{2,*}

- Fenobarbital (PB) i VPA – hamują transporter Glut1.
- VPA – hamuje beta-oksydację kwasów tłuszczowych
- Acetazolamid, TPM, zonisamid – hamują anhidrazę węglanową=> nasilenie kwasicy metabolicznej , ryzyko kamicy
- Unikać PB, zwł u niemowląt
- Kofeina, zielona herbata - hamują transporter Glut1.

Individualizing Treatment Approaches for Epileptic Patients with Glucose Transporter Type1 (GLUT-1) Deficiency

Armond Daci ^{1,2} , Adnan Bozalija ¹, Fisnik Jashari ³ and Shaip Krasniqi ^{2,*}

Int. J. Mol. Sci. **2018**, *19*, 122

Table 1. Current treatment options and precautions for GLUT1 deficiency related to epilepsy.

Diet Treatment	Antiepileptic Drugs	Drug Combinations to Avoid with KD	Drugs to Avoid Due to GLUT1 Impairment
Ketogenic (gold standard)	Acetazolamide	Valproate	Phenobarbital, Valproate
Modified Atkins	Topiramate	Zonisamide	Tyrosine kinase inhibitors
Medium chain Triglycerides	Zonisamide	Acetazolamide	Caffeine, Ethanol
Low glycemic index treatment	Phenytoin	Topiramate	Diazepam, Narcotics
Triheptanoin (under investigation)	Carbamazepine	-	Tricyclic antidepressants
Alpha lipoic acid (under investigation)	-	-	General anaesthetics, Chloral hydrate
-	-	-	Guanosine triphosphate analogues

Antoś I.10

IMiD wrzesień 2015

- Wielokrotnie modyfikowane LPP
- Wykluczono większość chorób metabolicznych
- PMR glukoza 36mg% , wskaźnik glukozowy 0,39
- Neuropsycholog: deficyty koordynacji wzrokowo-ruchowej, płynności ruchów, **adynamia, obniżenie napędu psychoruchowego**
- Zespół neurologiczny : dyzartia, dyspraxia, dystonia kończyn dolnych

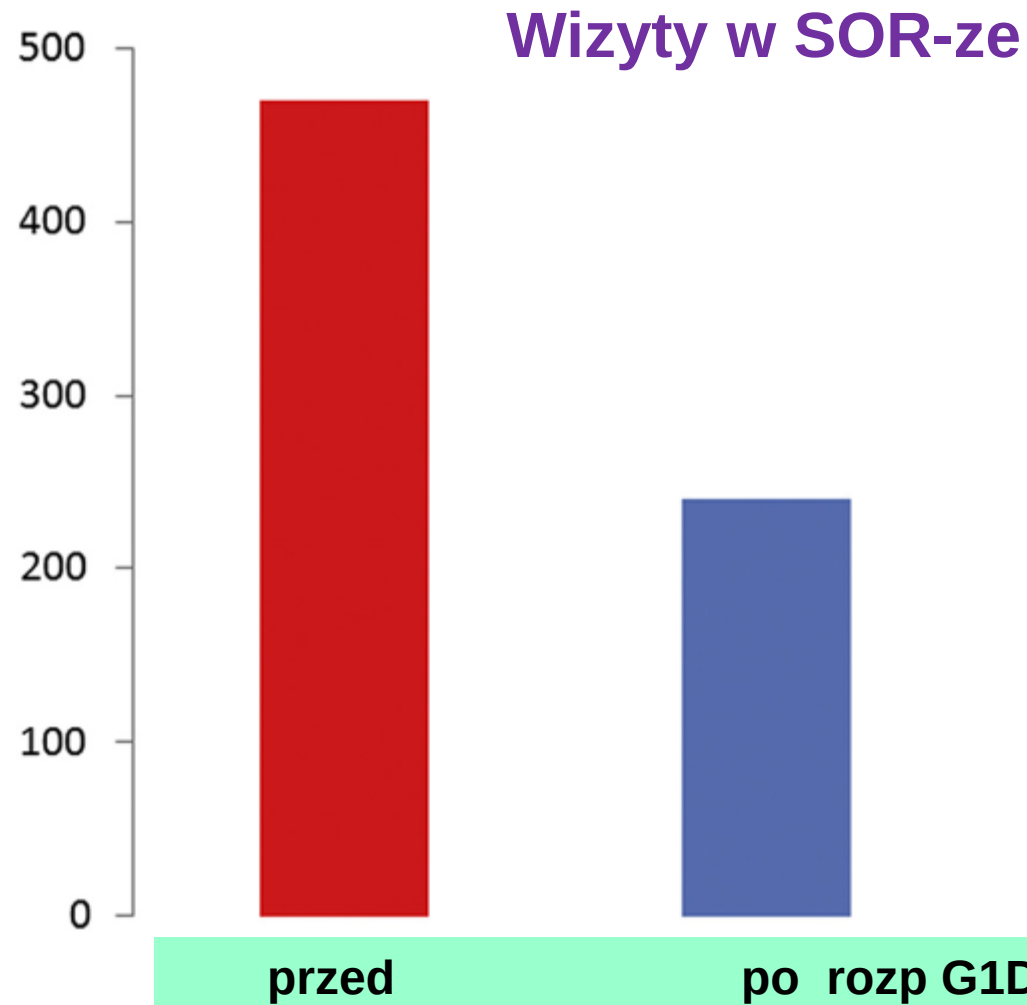


FIGURE 5.

Impact of glucose transporter type I deficiency (G1D) diagnosis. (Left) number of emergency visits before the diagnosis of G1D. (Right) Emergency department visits following the diagnosis and treatment of G1D. Data from the G1D patient registry (G1DRegistry.org, n = 82 patients). (The

GLUT1 DS należy uwzględnić w każdym przypadku

- **lekoopornej padaczki**, zwłaszcza z polimorficznymi napadami, z napadami nieświadomości o wczesnym początku,
- często z **towarzyszącymi zaburzeniami ruchu, zaburzeniami poznawczymi**,
- **zwolnieniem tempa przyrostu obwodu głowy.**
- **Zaburzenia poznawcze**

Zwłaszcza gdy epizody napadowe prowokowane są wysiłkiem fizycznym, głodzeniem.

choroby mitochondrialne

- **Padaczka** u 35-60% chorych z potwierdzeniem biochemicznym

choroby mitochondrialne

- Padaczka często, zwł w MELAS, MERRF, LS< NARP
- Wiele zaburzeń - POLG (zespół Alpersa,
- **drgawki noworodkowe**
- **zespół Ohtahary,**
- **zespół Westa**
- **zespół Lennox-Gastaut,**
- **zespół Landau-Kleffnera**
- **młodzieńcza padaczka miokloniczna**
- **padaczka częściowa ciągła**
- **Padaczki uogólnione i ogniskowe**
- **Stany padaczkowe**



Original Article

Yonsei Med J 2019 Jan;60(1):106-114
<https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.1.106>

Yonsei Medical Journal
YMJ

pISSN: 0513-5796 • eISSN: 1976-2437

Lennox-Gastaut Syndrome in Mitochondrial Disease

Soonie Lee^{1*}, Min-Seong Baek^{1*}, and Young-Mock Lee^{1,2}

372 chorych z chorobą mitochondrialną

40 miało zespół Lennoxa-Gastaut
(32,5 % wcześniej zespół Westa)

Błędne koło w padaczce
w ch. mitochondrialnych

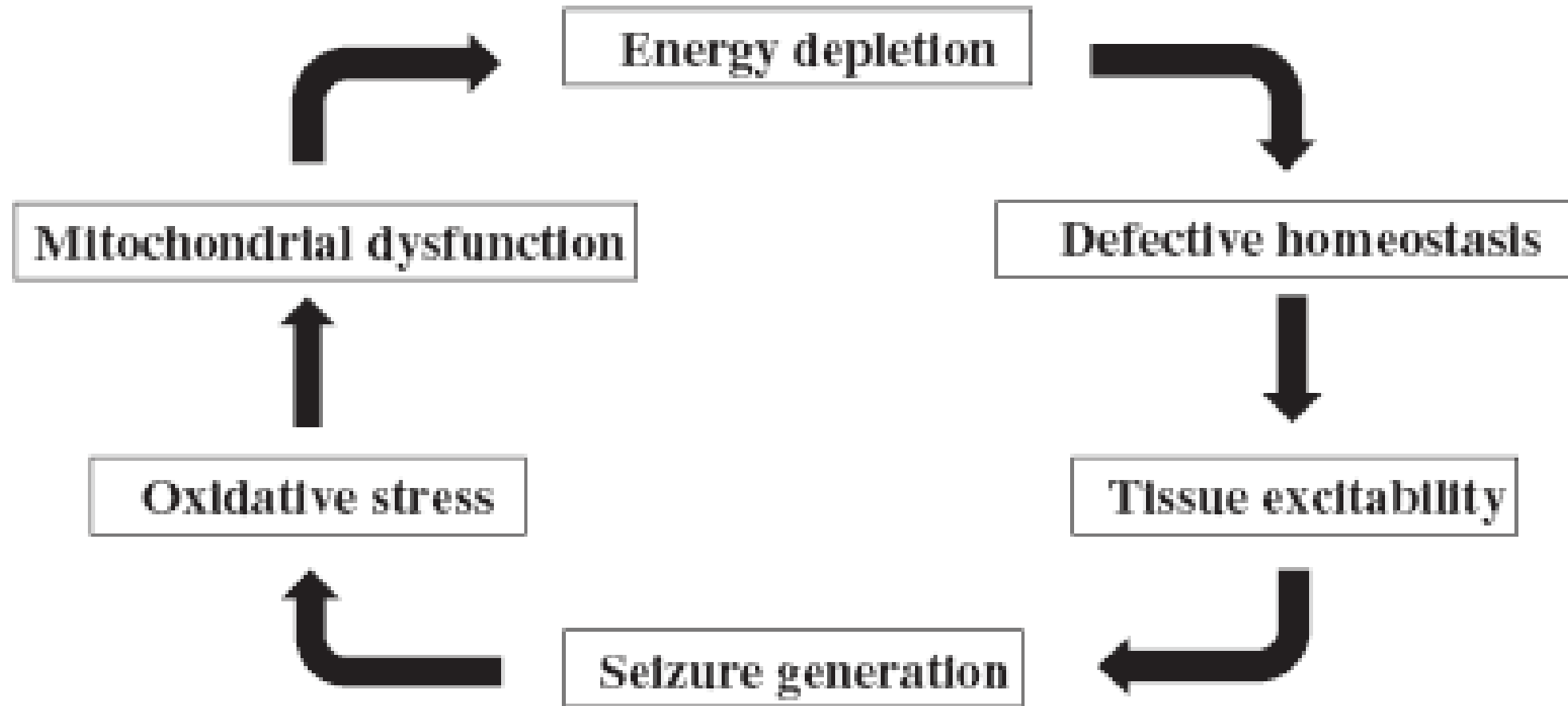


Fig. 1. Vicious cycle of pathogenesis of mitochondrial epilepsy.

zaburzenia metabolizmu kreatyny

- Autosomalnie recesywny: deficyt enzymów biosyntezy: **AGAT** (argininę: glicyne amidinotransferaze), **GAMPT** (guanidinoacetate methyltransferaze)
- X-linked : **deficyt transportera kreatyny** do mózgu i mięśni
- **Padaczka** (u 90% w GAMT), **różne typy napadów: toniczne z bezdechami, uog T-K, miokloniczne, ogniskowe**
- upośledzenie umysłowe, opóźnienie rozwoju mowy, cechy autystyczne, zaburzenia ruchu. Początkowo hipotonia, potem dystonia

Deficyt kofaktora molibdenu
i oksydazy siarczynowej
rozp. jako encefalopatia niedotlenieniowo-
niedokrwienna (ENN)

MRS- pik mleczanów (wtórne upośledzenie
wytwarzania energii) i zmniejszenie NAA

Pacjent

- 3,5 mż M
- Rodzice spokrewnieni
- PCC , m.c 3900
- Od pierwszych godzin drgawki lekooporne
- TK encefalomalacja rozp. jako ENN wewnątrzmaciczna

Deficyt kofaktora molibdenu
rozp. jako encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienne (ENN)

10/12

Małogłowie
spastyczność

Figure 2. Coarse facial appearance and hypertonicity of the patient (case 1) at the age of 10 months.

Review article

Metabolic epilepsy: An update

Laura Papetti^a, Pasquale Parisi^b, Vincenzo Leuzzi^c, Francesca Nardecchia^c,
Giovanna Striano^a, Maria Pia Longo^a, Maria Pia Longo^a, Maria Pia Longo^a, Maria Pia Longo^a

MRI – różne, atrofia, opóźniona mielinizacja, poszerzenie i krętość naczyń
wewnątrz- i zewnątrzczaszkowych, kolekcje płynu podtwardówkowego

defekt metabolizmu puryn i pirymidyn

- Biorą udział w wielu procesach biochemicznych, w tym metabolizmie energetycznym (ATP)
- **Drgawki noworodkowe**
- **Ciężka niemowlęca encefalopatia padaczkowa**
- **Napady: mioklonie, napady ogniskowe, uog T-K, napady zgięciowe, stany padaczkowe**
- Upośledzenie umysłowe, autyzm, objawy mózdkowe, piramidowe

Handb Clin Neurol. 2013 ; 113: 1827–1836. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00052-6.

Metabolic disorders of purine metabolism affecting the nervous system

H.A. Jinnah^{1,*}, Richard L. Sabina², and Georges Van Den Berghe³

Papetti et al. 2013

wrodzone zaburzenia glikozylacji (CDG)

- Od ciężkich zaburzeń rozwoju, hipotonii z zajęciem wielu narządów do hipoglikemii i enteropatii z utratą białka z prawidłowym rozwojem
- **Padaczka** z opóźnieniem rozwoju, dysmorfizmem, hipotonią – najczęściej w CDG-1d
- MRI leukodystrofia

Complex Phenotypes in Inborn Errors of Metabolism Overlapping Presentations in Congenital Disorders of Glycosylation and Mitochondrial Disorders

Pediatr Clin N Am 65 (2018) 375–388
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.017>

Thatjana Gardeitchik, MD^a, Jeroen Wyckmans, MD^b,
Eva Morava, MD, PhD^{b,c,*}

Original article

Epileptic Disord 2017; 19 (1): 15-23

Epileptic spasms in congenital disorders of glycosylation

Andreia G. Pereira¹, Nadia Bahi-Buisson^{2,3},
Christine Barnerias², Nathalie Boddaert^{4,5}, Rima Nabbout²,
Pascale de Lonlay^{6,7}, Anna Kaminska^{8,9}, Monika Eisermann^{8,9}

Zespół Westa

Congenital disorders of glycosylation presenting as epileptic encephalopathy with migrating partial seizures in infancy

CARMEN BARBA¹ | FRANCESCA DARRA² | RAFFAELLA CUSMAI³ | ELENA PROCOPIO⁴ | CARLO DIONISI VICI⁵ | LIESBETH KELDERMANS⁶ | SANDRINE VUILLAUMIER-BARROT⁷ | DIRK J LEFEBER⁸ | RENZO GUERRINI^{1,8} | CDG GROUP*

JIMD Reports
DOI 10.1007/8904_2015_497

RESEARCH REPORT

Electroclinical Features of Early-Onset Epileptic Encephalopathies in Congenital Disorders of Glycosylation (CDGs)

Agata Fiumara • Rita Barone • Giuliana Del Campo • Pasquale Striano • Jaak Jacken

defekt transportera folianów w mózgu *FOLR1*

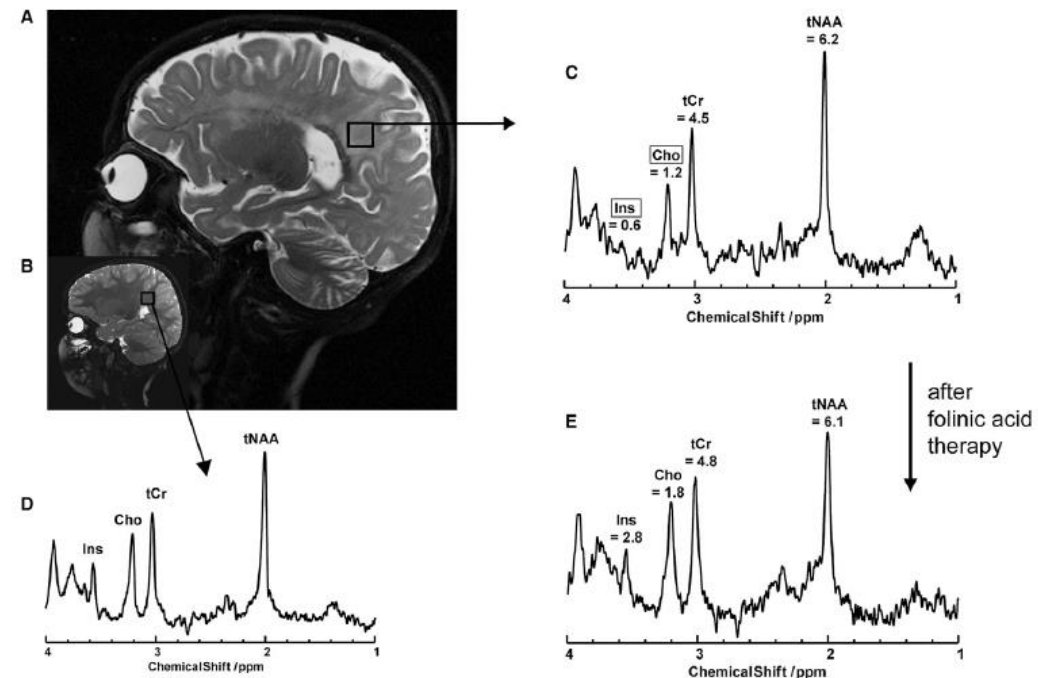
- Prawidłowy rozwój w wieku niemowlęcym
- Wtórne małogłowie
- **Napady miokloniczne i nagłe upadki drop attacks**
- Hypomielinizacja / znaczne opóźnienie mielinizacji
- Niedowład 4-kończynowy
- Kwas folinowy, szansa na prawidłowy rozwój

Folate Receptor Alpha Defect Causes Cerebral Folate Transport Deficiency: A Treatable Neurodegenerative Disorder Associated with Disturbed Myelin Metabolism

Robert Steinfeld,^{1,5,*} Marcel Grapp,^{1,5} Ralph Kraetzner,¹ Steffi Dreha-Kulaczewski,¹ Gunther Helms,²

The American Journal of Human Genetics 85, 354–363, September 11, 2009

- Początkowo dość dobry rozwój, potem padaczka i regres
- 4 rż MRI ciężkie zaburzenia mielinizacji
- Obniżony sygnał choliny i myoinozytolu
- Po leczeniu kwasem folinowym normalizacja tych parametrów



Deficyt transportera tiaminy (dystonia reagująca na biotyne)

- Tiamina-kofaktor kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej
- Różny fenotyp
- **Od ostrej letalnej encefalopatii u niemowląt do napadów częściowych złożonych i stanów padaczkowych u niemowląt**
- Tiamina 200-300mg/d podać szybko w stanie padaczkowym (o niejasnej przyczynie) zwł MRI: w T2 liczne korowe ogniska hyperintensywne i w przyśrodkowym wzgórzu)

Choroby peroxysomalne

- Zaburzenia wielonarządowe
- Patogeneza drgawek:
 - zaburzenia migracji neuronalnej,
 - zaburzenia biochemiczne=> nieprawidłowe kwasy tłuszczowe wchodzące w skład błony komórkowej,
 - zaburzone hamowanie GABA-ergiczne

Choroby peroxysomalne

- **Wczesny początek padaczki:** zespół Zellwegera, noworodkowa adrenoleukodystrofia, niemowlęca choroba Refsuma
- Noworodek: dysmorfia, wady szkieletu, hipotonia, trudności w karmieniu, zaburzenia słuchu i widzenia, drgawki. Dysfunkcja wątroby, serca, nerek.

MRI polimikrogyria (płat czołowy, wieczko).

Napady często ogniskowe ruchowe

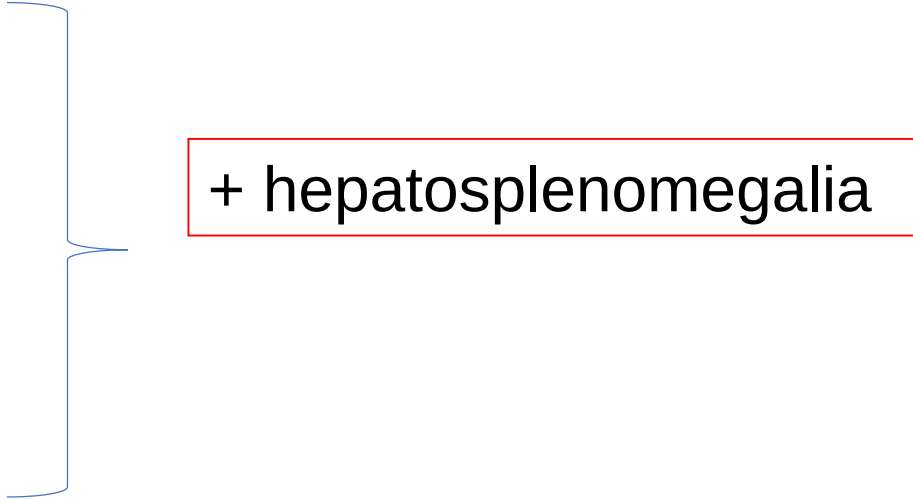
Choroby peroxysomalne

Późniejszy początek padaczki

- Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X
- Początek przed 10rż : ataxia, spastyczność, głuchota, ślepotą, zmiana osobowości, choroba Addisona
- **Napady padaczkowe <5%: ogniskowe, uogólnione**

Spichrzeniowe choroby lizosomalne

Wczesne zaburzenia poznawcze, drgawki...regres ruchowy

- Neuronalna ceroidolipofuscynoza (NCL) + zaburzenia widzenia bez organomegalii
 - Gangliozydozy (GM1 i GM2)
 - Choroba Niemana-Picka
 - Choroba Gauchera
 - Sialidozy
- 
- + hepatosplenomegalia

Ceroidolipofuscynoza neuronalna

Wrodzona- drgawki, małopłowie

Wczesno-niemowlęca INCL

Koniec 1rż

Regres kamieni milowych
Zaburzenia ruchowe, widzenia
**Napady miokloniczne,
atoniczne, uog T-K**

Późno-niemowlęca LINCL

Po 1rż (2-4rż)

Regres IQ,
**Napady miokloniczno-
astatyczne, atoniczne,
uog T-K, ogniskowe z
zaburzeniami świadomości**
Zaburzenia ruchowe,
widzenia

Młodzieńcza 4-10rż wczesna utrata widzenia, **drgawki**, regres IQ

Późno-niemowlęca NCL2

- Po okresie prawidłowego rozwoju: drgawki, zaburzenia językowe i ruchowe, regres, otępienie ślepota, zgon
- CLN2/TPP1 gen kodujący lizosomalną tripeptydylopeptydazę I
05/100 000 żywych urodzeń
- Cerliponaza alfa USA i UE

Skala klinicznej oceny CLN2

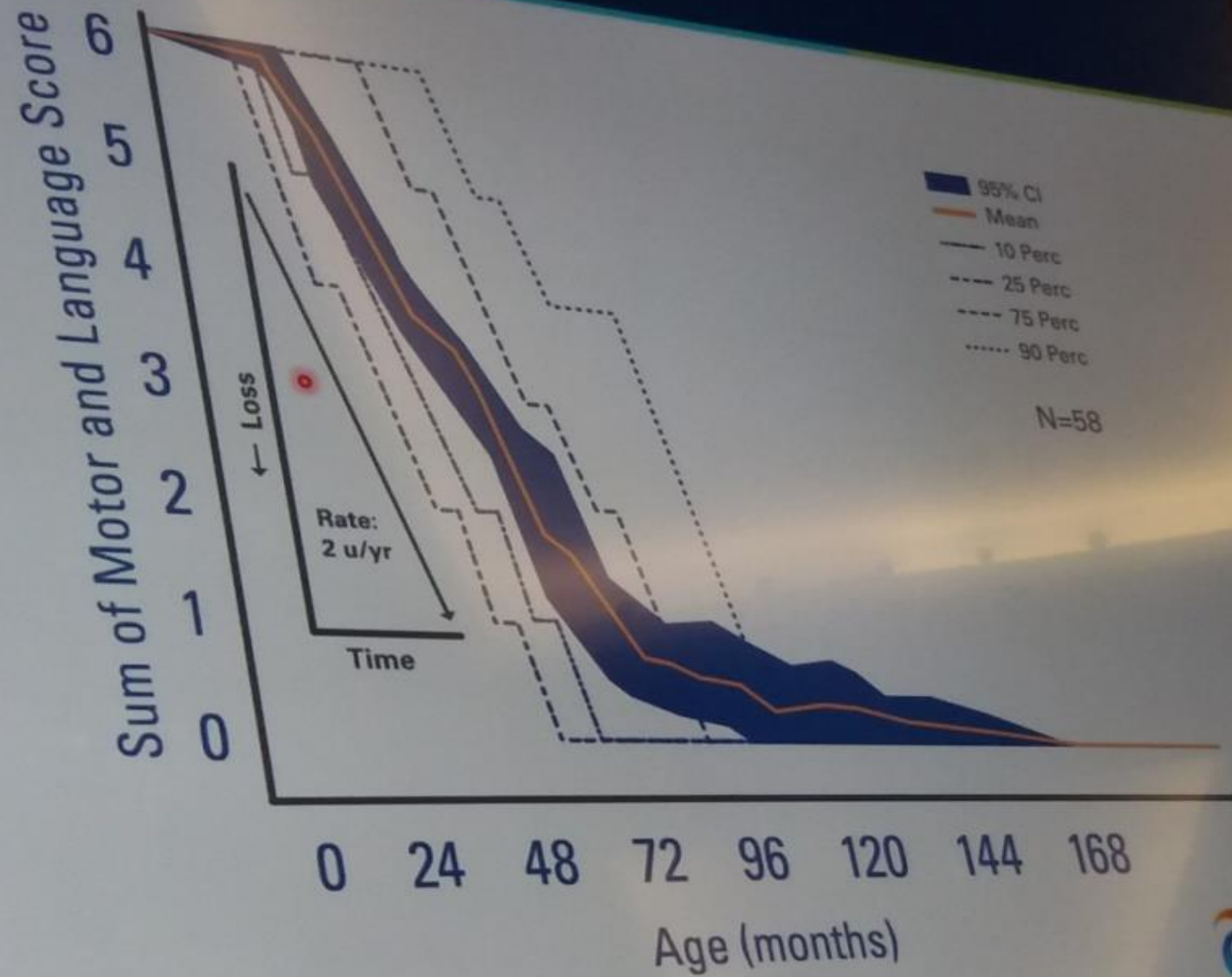
Funkcje Punktacja Klasyfikacja

Ruchowe

- 3** Chód zasadniczo normalny. Brak wyraźnej ataksji; brak patologicznych upadków.
- 2.** Samodzielny chód, określony jako zdolność do przejścia 10 kroków bez pomocy. Widoczna niestabilność; możliwe sporadyczne upadki.
- 1** Wymaga zewnętrznej pomocy przy chodzeniu lub może tylko czołgać się.
- 0** Nie może już chodzić lub czołgać się.

Mowa

- 3** Brak zaburzeń mowy. Zrozumiała i zasadniczo odpowiednia do wieku. Nie odnotowano jeszcze pogorszenia.
- 2** Mowa stała się wyraźnie nieprawidłowa: niektóre słowa są zrozumiałe, pacjent może budować krótkie zdania do komunikowania pojęć, próśb lub potrzeb. Ten wynik oznacza spadek z poprzedniego poziomu umiejętności (od indywidualnego maksimum osiągniętego przez dziecko).
- 1** Mało zrozumiała. Niewiele zrozumiałych słów.
- 0** Brak zrozumiałych słów lub odgłosów

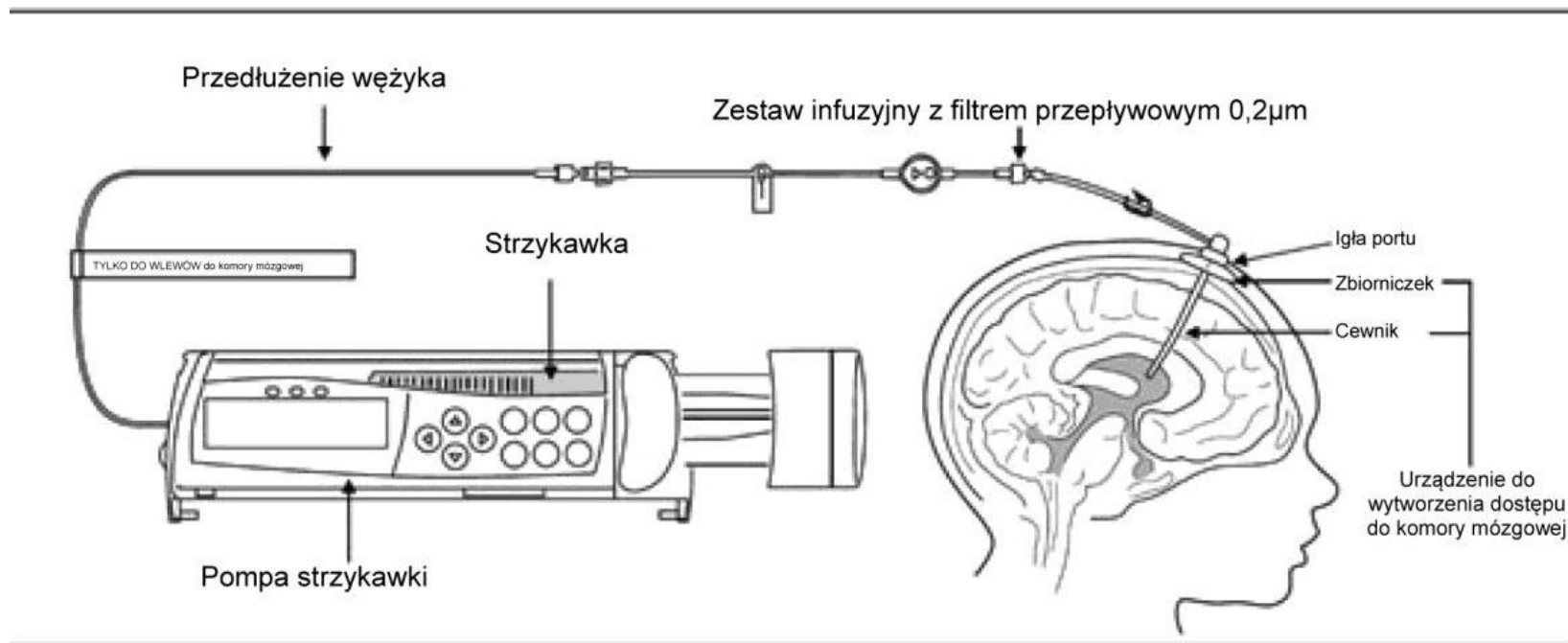


Cerliponaza alfa (CHPL)

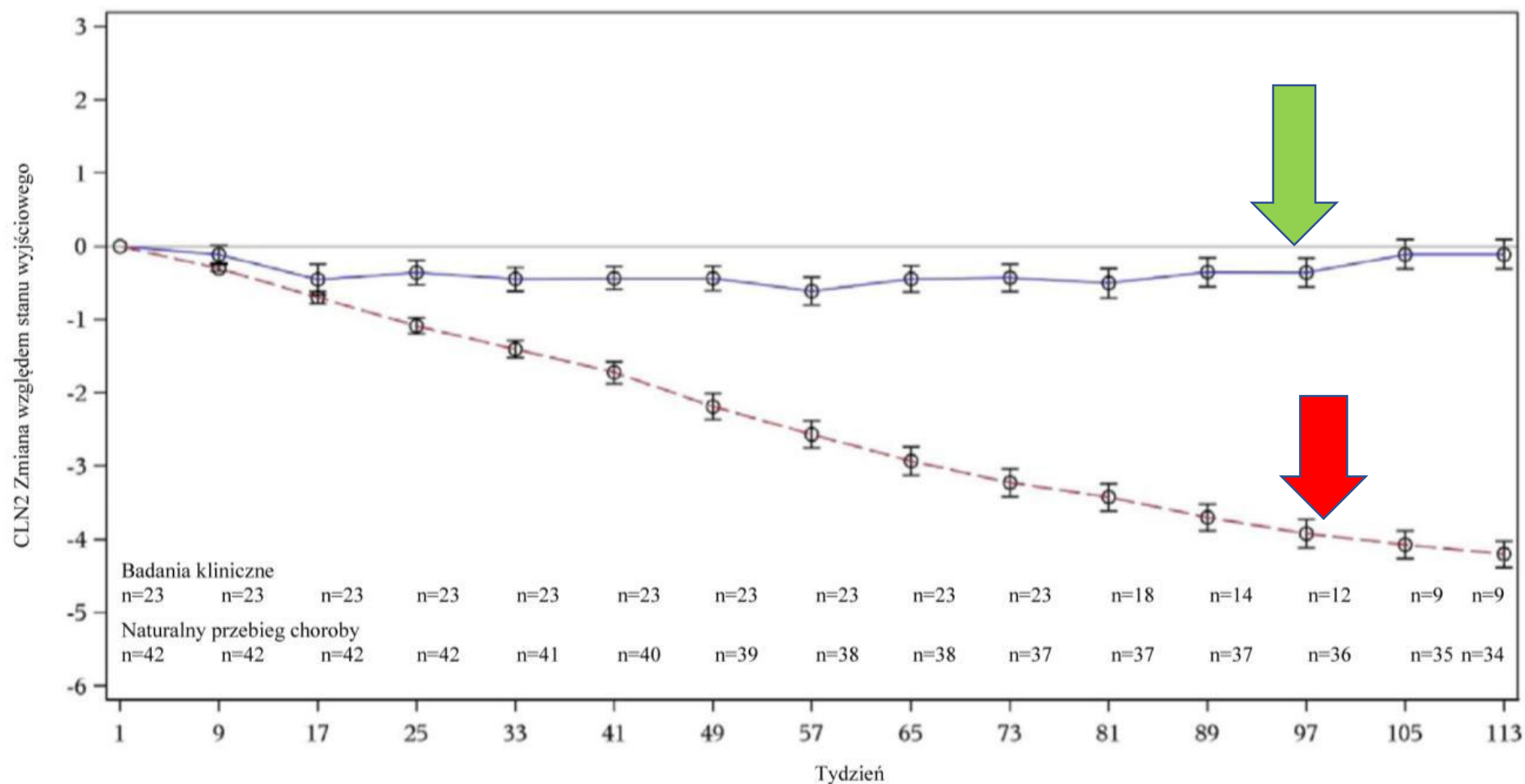
- rekombinowana forma ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1 (rhTPP1). Cerliponaza alfa to proteolityczny, nieaktywny proenzym (zymogen), który jest aktywowany w lizosomie. Cerliponaza alfa jest pobierana przez komórki docelowe i przenoszona do lizosomów przez niezależny od kationu receptor mannozo-6-fosforanu (Ci-MPR, znany również jako receptor M6P/IGF2). Profil glikozylacji cerliponazy alfa powoduje spójny wychwyt komórkowy i skierowanie do lizosomu w celu aktywacji.
- Aktywowany enzym proteolityczny (rhTPP1) rozszczepia tripeptydy z N-końca docelowego białka bez określonej swoistości substratowej. Nieodpowiednie stężenie TPP1 powoduje chorobę CLN2, która prowadzi do neurodegeneracji, utraty funkcji neurologicznych i śmierci w dzieciństwie

Cerliponaza alfa nie przechodzi przez barierę krew-mózg

Podawanie co 14 dni do komory bocznej . Infuzja 4 godz



Średnia zmiana wyniku w skali CLN2 względem stanu wyjściowego (Grupa kontrolna z **naturalnym przebiegiem choroby** a pacjenci **przyjmujący produkt leczniczy** Skala klinicznej oceny zaburzeń ruchu i mowy w CLN2 Brineura, 300 mg co drugi tydzień)



Padaczki związane z IEM w wieku młodzieńczym i dorosłych

Postępujące padaczki miokloniczne

- Mioklonie, napady padaczkowe: miokloniczne, uogólnione t-k, nietypowe nieświadomości
- Regres rozwoju IQ
- Ataksja mózdkowa
- Postępujące pogarszanie stanu klinicznego, funkcjonowania....
- Początkowo mogą przypominać młodzieńczą padaczkę miokloniczną (JME)
- EEG –zwolnienie czynności podstawowej, fotowrażliwość, zmiany wieloogniskowe, uogólnione...

Padaczki związane z IEM w wieku młodzieńczym i dorosłych

Choroby genetyczne neurozwyrodnieniowe:

- choroba Unverrichta-Lundborga,
- młodzieńcza płasawica Huntingtona

IEM:

- ceroidolipofuscynoza,
- sialidoza typ I,
- choroba Gauchera typ III,
- cytopatie mitochondrialne,
- choroba Lafora

Pewne leki p/padaczkowe mogą nasilić napady:
fenytoina, karbamazepina,
gabapentyna, vigabatryna,
tiagabina, lamotrigina

preferowane LPP: BZD,
VPA, LEV, TMP, ZNS, PB

padaczki wieku młodzieńczego bez niepełnosprawności IQ/regresu umysłowego

- **Choroba Wilsona –potencjalnie uleczalna choroba**

Padaczka u ok 8%: napady mogą poprzedzać objawy pozapiramidowe (ok 20%), równoczasowo (ok 46%), po leczeniu chelation (ok 29%), w późnej fazie choroby (ok 4%)

- **Porfiria ostra przerywana – napady w czasie ostrych epizodów u 5-25%.** Zwykle występują inne klasyczne objawy: bóle brzucha, objawy psychiatryczne, neuropatia obwodowa, czerwony mocz. Napady są prowokowane: VPA, LTG, CBZ, PHT, TMP –unikać. Podejrzanie porfirii-jeśli wprowadzenie nowego LPP bardzo pogarsza przebieg padaczki

Typy napadów padaczkowych

Napady nieświadomości często atypowe

- Glut 1-DS
- defekt syntezy L-seryny
- Kwasica propionowa
- Deficyt kreatyny GAMPT
- Choroba Gauchera (typowe i atypowe a)
- deficyt dehydrogenazy pirogronowej PDH

Prowokowane fotostymulacją (FS), hypertermią (Ht)
jako **drgawki gorączkowe**

- Kwasica propionowa (FS, Ht)
- Deficyt kreatyny (Ht)
- Niedobór seryny (Ht)
- Choroba Menkesa (Ht)
- Typ II hyperprolinemii (drgawki gorączkowe złożone)
- Deficyt transportera tiaminy (infekcja/Ht)

Stan padaczkowy

drgawkowy stan padaczkowy

- Noworodki –dekompensacja metaboliczna hipoglikemia, hyperamonemia,
- Noworodki IEM: deficyt kofaktorów PDE, PLP oraz choroby peroxysomalne
- Niemowlęta- ogniskowy kloniczny połowiczny/ drgawki gorączkowe(hypertermia)- ch Menkesa, PDE/PLP

drgawkowy stan padaczkowy

- CLN –status napadów mioklonicznych, klonicznych
- chorobie Alpersa 3-10 lat u zdrowych w lekooporny stan padaczkowy, często połowiczny
- MELAS- stan padaczkowy często związany z udarem, drgawkowy lub bezdrgawkowy



Rozpoznawanie podłoża metabolicznego

Trudności w klasyfikacji encefalopatii padaczkowych

- Nowe fenotypy wielu encefalopatii padaczkowych vs etiologia
- Obraz nieswoisty

Trudności diagnostyczne

Jeden zespół padaczkowy



Różna etiologia:

.....
.....
.....
.....

Ta sama etiologia



Różne fenotypy padaczkowe:

.....
.....
.....
.....

Trudności diagnostyczne

Zespół Ohtahary



ENN
wady mózgu
Niedobór biotynidazy
ARX
.....

**Choroby
mitochondrialne**



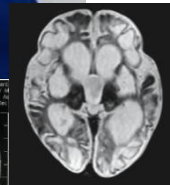
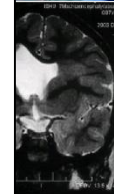
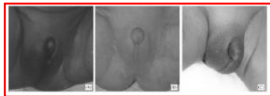
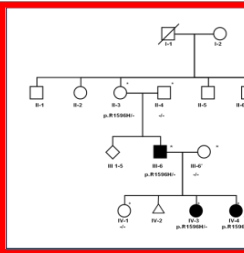
zespół Ohtahary
Zespół Westa
Inne padaczki
.....

Dane istotne do rozpoznania?

- Wiek zachorowania
 - Noworodki/płód
 - Niemowlęta , wiek przedszkolny
 - Dzieci szkolne
 - Nastolatki i dorośli
- Semiotologia napadu/zespół padaczkowy
- Neuroobrazowanie: MRI, MRS
- EEG
- Zajęcie innych narządów (kardiomiopatia, retinopatia, hepatosplenomegalia...)

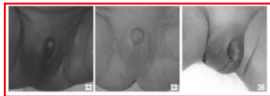
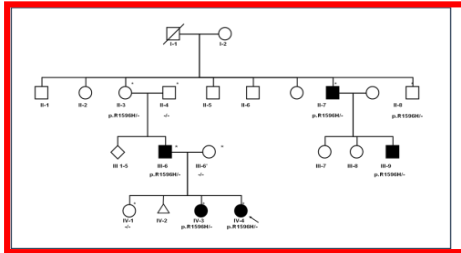
diagnostyka

Wywiad o
rodzinny



diagnostyka

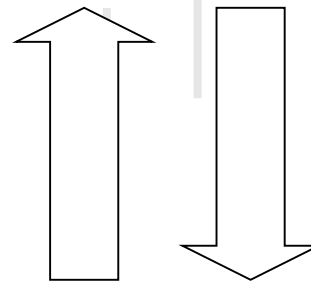
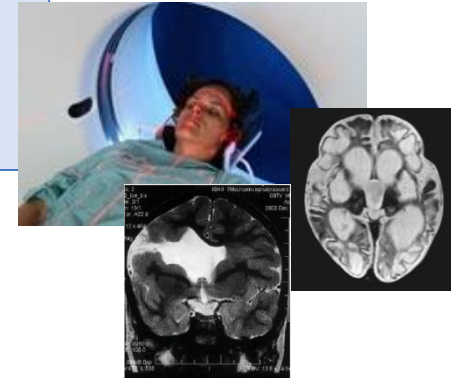
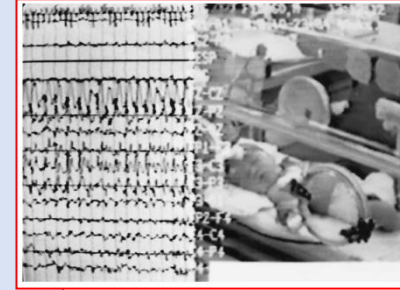
Wywiad osobniczy,
rodzinny



typy napadów

EEG, video EEG ,

etiologia (MR, badania
laboratoryjne, metaboliczne,
molekularne)



Zespół padaczkowy

Kiedy podejrzewać wrodzone wady metabolizmu?

- ▶ Wywiad rodzinny: pokrewieństwo rodziców i/lub przypadki nagłej śmierci niemowląt, wczesnych zgonów, padaczek noworodkowych
- ▶ Drgawki u płodu
- ▶ lekooporne na konwencjonalne LPP
- ▶ Postępujący przebieg regres
- ▶ EEG: zapis cisza-wyładowanie lub hypsarytmia
- ▶ MRI- duży zanik mózgu



Kiedy podejrzewać wrodzone wady metabolizmu?

- ▶ Wywiad rodzinny: pokrewieństwo rodziców i/lub przypadki nagłej śmierci niemowląt, wczesnych zgonów, padaczek noworodkowych
- ▶ Drgawki u płodu
- ▶ lekooporne na konwencjonalne LPP
- ▶ Postępujący przebieg, regres
- ▶ EEG: zapis cisza-wyładowanie lub hypsarytmia
- ▶ MRI- duży zanik mózgu
- ▶ MRI – cechy uszkodzeń jak w ENN, ale bez wywiadu okołoporodowego wskazującego na przebyty stan niedotlenieniowy

Np. deficyt kofaktora molibdenu

Kiedy podejrzewać wrodzone wady metabolizmu?

- Padaczki nie odpowiadające klasycznemu zespołowi padaczkowemu
- Postępujące padaczki miokloniczne
- Stan padaczkowy o niejasnej przyczynie (ch.Menkesa)
- Napady związane z porą posiłku
- Okresowo prowokowane hypertermią („drgawki gorączkowe”), wysiłkiem
- Nasilenie napadów pod wpływem pewnych leków p/padaczkowych

Kryzy metaboliczne lub pogorszenia przy zmianie diety, stresie, zabiegach

- Kwasice organiczne
- Niektóre aminoacidopatie
- Hiperamonemie
- Zaburzenia β -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.

Kiedy wrodzone wady metabolizmu mało prawdopodobne?

- Prawidłowy rozwój, klasyczny obraz zespołu padaczkowego, dobra odpowiedź na standardową terapię
- Drgawki gorączkowe proste u dziecka z prawidłowym rozwojem
- Ewidentna zmiana organiczna w mózgu
- Pewne zespoły padaczkowe: padaczka Rolandyczna, CSWS, JME

leczenie

Leczenie – po właściwym rozpoznaniu

- Specyficzne – możliwe? dieta?
- Wybór leku p/padaczkowego, ew p/wskazania
- Porada genetyczna

**Ważne !
identyfikacja zaburzeń
możliwych do leczenia**

Zaburzenia metaboliczne, w których wcześnie zastosowana terapia umożliwia prawidłowy rozwój dziecka i ustąpienie napadów

GLUT 1-DS

Zależne od deficytu kofaktora

Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy:
Neurodevelopmental outcome

Molecular Genetics and Metabolism 116 (2015) 35–43

Curtis R. Coughlin II

Dieta ketogenna

Pirydoksyna, fosforan
5-pirydoksalu, kwas folinowy,
biotyna

Fenyloketonuria

Dieta niskofenyloalaninowa

Fenyloketonuria nietypowa

Substytucja L-DOPA, 5OH-tryptofanu, kwasu folinowego

Deficyt syntezy seryny

Suplementacja seryny

IEM poddające się leczeniu

- Każdy noworodek z lekoopornymi drgawkami o niejasnej przyczynie
- Każde dziecko <3rż z lekooporna padaczka o niejasnej przyczynie: podać pirydoxynę 30mg/kg/ d w 2 dawkach przez co najmniej 3 dni (max dawka dobową 300mg).
Uwaga, może wywołać drgawki
- Deficyt biotynidazy
- GLUT1-DS

Dietary therapy in childhood epilepsy, an overview

Sheffali Gulati*, Biswaroop Chakrabarty

Wskazania:

- GLUT1-DS
- Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej

P/wskazania

- Zaburzenia metabolizmu i transportu karnityny
- Zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych
- Deficyt karboxylazy pirogronianowej
- porfiria

Dieta ketogenna

Leki p/padaczkowe do stosowania

- Wszystkie leki p/padaczkowe poza VPA
- VGB, sterydy – zespole Westa : MERRF, deficyt tetrahydrobiopteryny
- Sterydy nie są p/wskazane, choć nasilają katabolizm białek (w chorobach z intoksykacją)

IEM- należy unikać leczenia

- Ograniczenia dla VPA: choroby mitochondrialne, zaburzenia cyklu moczniowego, Glut1
ale... ostrożnie odstawiać, żeby nie sprowokować napadów – zaburzenie metabolizmu energetycznego. Karnityna
- U pacjentów z kwasicą metaboliczną unikać leków prowadzących do kwasicy metabolicznej (acetazolamid, topiramát, zonisamid)
- Fenobarbital –inhibitor kompleksu I łańcucha oddechowego, GLUT1-DS

Leczenie w IEM

- Leki neuroprotekcyjne, blokujące receptory glutaminergiczne, np. Topiramát, Lamotrigina,

Wczesne encefalopatie padaczkowe rokowanie zależy od:

- Podłoża biologicznego: wady mózgu/ etiologia metaboliczna/genetyczna
 - Ciężkości napadów padaczkowych
 - Nasilenia wyładowań w EEG
- 
- Encefalopatie
padaczkowe

Dziękuję za uwagę