MUNI MED

European Reference Network
for rare or low prevalence complex diseases

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

Brno EPILEPSYCENTER
Univerzitní centrum pro epileptologii a epileptochirurgii

Primární neurotransmiterové choroby – jak je můžeme vidět v praxi

Autoři

MUDr. Martin Macháček [1]

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D. [1]

MUDr. Lenka Knedlíková [1]

MUDr. Štefania Aulická, Ph.D. [1]

doc. MUDr. Dagmar Procházková, Ph.D. [2]

doc. MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D. [2]

prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc. [3]

prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D. [3]

MUDr. Petr Klement, Ph.D. [3]

MUDr. Dominik Fabián [4]

[1] Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

[2] Pediatrická klinika FN Brno a LF MU

[3] Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN

[4] Klinika dětské anesteziologie a resuscitace LF MU a FN Brno

DEKLARACE KONFLIKTU ZÁJMŮ

	Nemám konflikt zájmů	**Mám konflikt zájmů**	**Specifikace konfliktu (vyjmenujte subjekty, firmy či instituce, se kterými Vaše spolupráce může vést ke konfliktu zájmů)**
Zaměstnanecký poměr	NE		
Vlastník / akcionář	NE		
Konzultant	NE		
Přednášková činnost	NE		
Člen poradních sborů (advisory boards)	NE		
Podpora výzkumu / granty	NE		
Jiné honoráře (např. za klinické studie či registry)	NE		

Definice

Geneticky podmíněné **defekty syntézy**, **transportu** a **degradace neurotransmiterů** nebo jejich esenciálních **kofaktorů**.

Velmi vzácná onemocnění

Nejednotná klasifikace

Vyznačují se **polymorfní symptomatologií**, **obtížnou diagnostikou** a **omezenými možnostmi terapie** s **nejistou prognózou pacienta**

Pacienti popsaní v posledních 20 letech v ČR

Defekty metabolismu a transportu **monoaminů** a jejich kofaktorů

- **AADC deficit (1)**
- **PTPS deficit (1 + 3)**
- **DHPR deficit (1)**
- **TH deficit** (1)
- **AR GTPCH I deficit** (1)
- **AD GTPCH I deficit** (1)

Defekty metabolismu a transportu **aminokyselin** a jejich derivátů

- **Glycinová encefalopatie (2 + 8)**

Dívka; *2009; perinatální anamnéza nevýznamná

Přibližně od 4 měsíců věku postupná zástava psychomotorického vývoje nejasné etiologie

Dominující příznaky:

- **Psychomotorická retardace** – pacientka upoutána na invalidní vozík, významná porucha řeči
- **Těžký centrální hypotonický syndrom**
- Frekventní **okulogyrické krize**
- **Dyskinezy** a **dystonie**
- **Poruchy spánku a chování; hypersalivace**
- **Farmakorezistentní epilepsie**
- **2011 ALTE** => nutnost kompletní KPR

Diagnostika:

- **MR mozku** v 2011 s mírnou kortikální atrofií; **2015 již nález odpovídající věku**
- V izolovaných svalových mitochondriích zjištěny **snížené aktivity komplexů II a IV v porovnání s kontrolou + snížený poměr COX/CS;** histologicky **bez známek myopatie**; NGS na nervosvalová onemocnění bez patogenních variant

Dívka ; 2009; pokračování

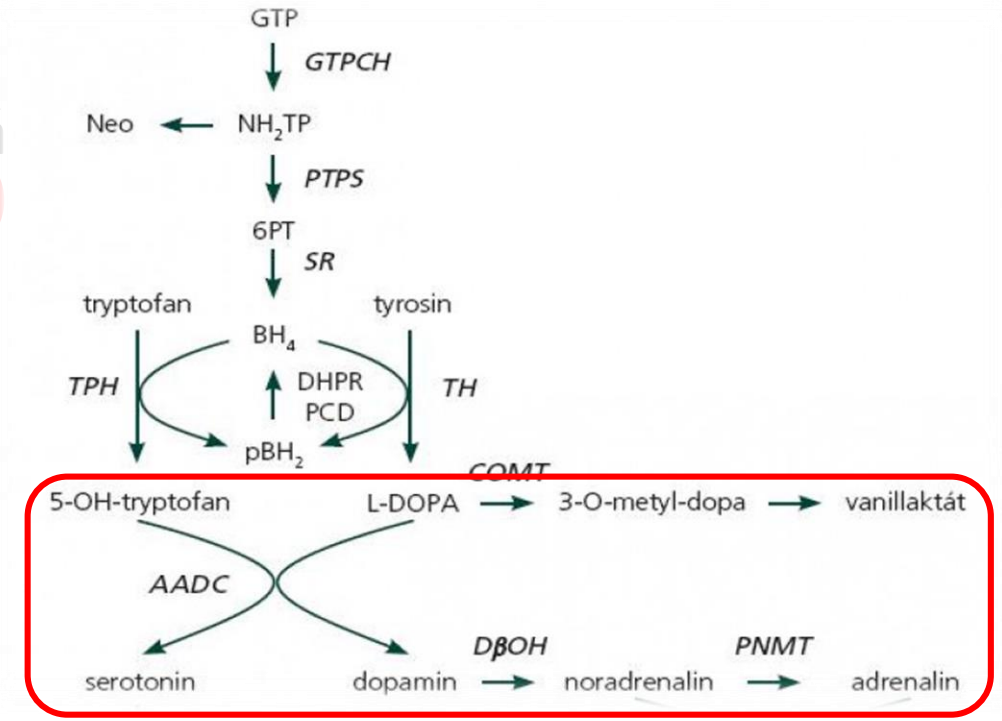
Proveden WES, kde zjištěn **složený heterozygot pro DDC gen**

Enzymatické vyšetření velmi nízká plazmatická **AADC aktivita pod 1 pmol/ml/min (N 47-119)**

Diagnóza: Deficit dekarboxylázy L-aromatických aminokyselin (AADC deficit)

Patogeneze:

- AR defekt v DDC genu => nefunkční přeměna **DOPA na dopamin** a **5-OH tryptofan na serotonin => těžký deficit serotoninu a katecholaminů**



AADC-D aktuální možnosti

Diagnostika

- **Zvýšená hladina 3-ortho-metyl-DOPA v suché kapce krve** (screening)
  - Aktuálně v dikci Kliniky dětské neurologie LF MU a FN Brno
- Významně **snížená hladina AADC** v plazmě
- **Snížená koncentrace HVA + 5-HIAA v CSF a moči**
- **Genetické potvrzení poruchy genu DDC**

Substituční terapie:

- Pramipexol
- Selegilin
- Pyridoxin

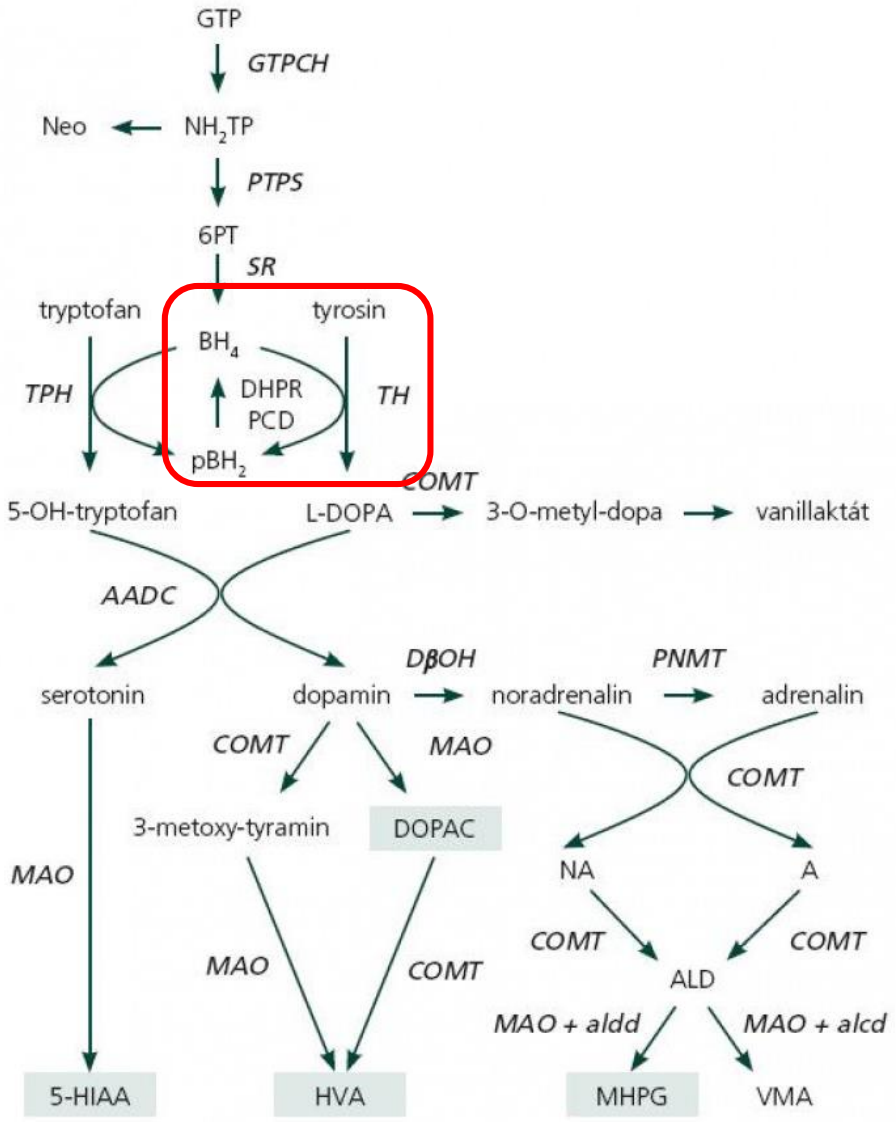
A co kauzální terapie?

ARTICLE

https://doi.org/10.1038/s41467-021-24524-8 OPEN

Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons

Toni S. Pearson[1,2,12], Nalin Gupta[1,12], Waldy San Sebastian[1], Jill Imamura-Ching[1], Amy Viehoever[3], Ana Grijalvo-Perez[3], Alex J. Fay[3], Neha Seth[4], Shannon M. Lundy[5], Youngho Seo[6], Miguel Pampaloni[6], Keith Hyland[7], Erin Smith[8], Gardenia de Oliveira Barbosa[9], Jill C. Heathcock[9], Amy Minnema[10], Russell Lonser[10], J. Bradley Elder[10], Jeffrey Leonard[10,11], Paul Larson[1] & Krystof S. Bankiewicz[1,10]✉



Chlapec; *2006; hyperfenylalaninemie v NS

Okamžitě zahájena příslušná dieta + příjem na pediatrickou kliniku k došetření

Diagnostika:

- Vyšetření genu PAH v normě
- **Vysoké vylučování biopterinu v moči**
- **Aktivita DHPR pod 1 % kontrol**

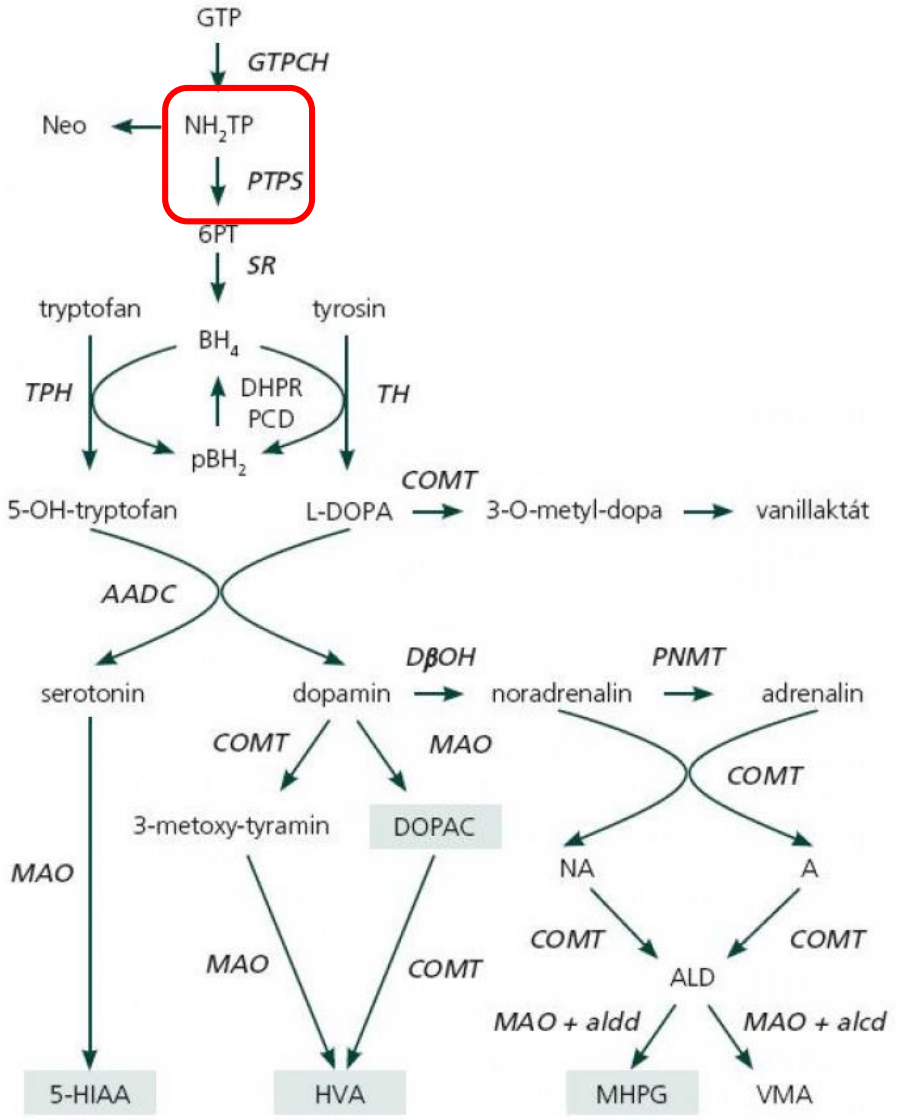
Diagnóza: deficit dihydropteridin reduktázy (DHPR-D)

- **Patogeneze:** porucha QRPR genu => **těžká porucha recyklace BH_4** => porucha enzymů PAH, TH a TPH + porucha metabolismu B9 a NOS => **maligní fenylketonurie** + deficit serotoninu a katecholaminů **(responzivní na 5-OH tryptofan a DOPA)**

Management: substituce 5-OH tryptophanu, **folátu**, levodopa + carbidopa

Outcome:

- **Kognitivně normální vývoj**
- **Rozvoj hyperprolaktinémie s následným hypogonadotropním hypogonadismem (na MR mozku vyloučen prolaktinom) a pubertas tarda => spontánní úprava**



Chlapec; *2018; hyperfenylalaninemie v NS

Okamžitě zahájena příslušná dieta + příjem na pediatrickou kliniku k došetření

Diagnostika:

- Vyšetření genu PAH bpn
- Vyšetření aktivity DHPR bpn
- **Nízké hladiny vylučovaného biopterinu** v moči
- Významný **pokles fenylalaninu v séru po terapeutickém testu** (podání BH_4)
- **Zjištění složené heterozygotní mutace v genu PTS**

Diagnóza: Deficit 6-pyruvoyl-tetrahydropterin syntázy

- **Patogeneze:** porucha PTS genu => **těžký deficit syntézy BH_4** => porucha enzymů PAH + TH + TPH => **maligní fenylketonurie** + deficit serotoninu a katecholaminů **(responzivní na 5-OH tryptofan a DOPA)**

Management: substituce 5-OH tryptofanu, BH_4, levodopa + carbidopa

Outcome: dobře prospívající chlapec s normálním vývojem

Dívka; *2021; rozvoj příznaků od 2. dne

Vývoj pacientky:

- **Apatie**, bloudivé pohyby bulbů s **okulárním dippingem**, těžký centrální **hypotonický** syndrom, eratické **myoklonie**, **nevýbavné novorozenecké** rr.
- **EEG: suppression-burst vzorec**
- **MR mozku:** PLIC bilat. a perirolandický kortex bez **patrné myelinizace**; **dysgenese kalózního tělesa**; okrsky **restrikce difuze** v bazálních gangliích, mezimozku, pontu a prodloužené míše
- **Genetické vyšetření: složený patogenní heterozygot v genu AMT**

Diagnóza: glycinová encefalopatie (non-ketotická hyperglycinemie)

- AR porucha v jednom z 4 genů glycine-cleavage systému => vede k **patologickému hromadění glycinu v těle**

Management:

- Převedení do **paliativní péče**
- Terapie EME (**early myoclonic epilepsy**) trojkombinací PB, LEV, CZP

Outcome: těžká psychomotorická retardace, četné záchvaty, infaustní prognoza

Je glycinová encefalopatie vždy časně fatální? – Dívka č. 2; *1999

Již časně po narození projevy **centrálního hypotonického syndromu**; hyperkinetické a dystonické projevy; epileptické záchvaty; na **MR mozku kortikální atrofie**

Již v 4 měsících věku zjištěna diagnóza – vysoký poměr glycinu v CSF proti krvi

- Později geneticky potrvzená mutace – složený heterozygot v **genu GLDC**

Od 4 měsíců zahájena terapie vedoucí k významnému poklesu glycinu v séru

- **Benzoan sodný** (přeměna glycinu na hipurát)
- **Dextrometorphan** (slabá inhibice NMDAr)

Outcome:

- **Dívka žije dodnes tj 23 let!**
- Těžká mentální retardace
- Záchvaty agresivity a nočního neklidu
- Farmakorezistentní epilepsie na CZP, LEV; CBZ

Děkuji za Vaši pozornost