

**WCZESNA DIAGNOSTYKA
CHORÓB RZADKICH**

**JAK MOŻESZ
POMÓC?**



**PRZEWODNIK
DLA RODZICÓW**

CHOROBA GENETYCZNA

Odchylenie od stanu prawidłowego powstałe na skutek zmiany w zapisie lub realizacji informacji genetycznej zawartej w DNA. **Może być ono przekazywane z pokolenia na pokolenie lub powstać „de novo” jako wynik nowej mutacji.**

“ CO TO ZNACZY ŻE CHOROBA JEST GENETYCZNA?

3

DLACZEGO WADA / CHOROBA WYSTĄPIŁA?

CZY MOŻNA BYŁO TO PRZEWIDZIEĆ?

CZY MOŻNA WYLECZYĆ TĘ WADĘ / CHOROBE?

“ CO TO OZNACZA DLA MNIE I MOJEJ RODZINY?

**CZY MOŻE SIĘ POWTÓRZYĆ U KOLEJNEGO
DZIECKA?**

CZY MOŻNA JĄ ROZPOZNAĆ W CIAŻY?

JAKIE BADANIA TRZEBA I MOŻNA WYKONAĆ?

4 DIAGNOZA GENETYCZNA

Skutki choroby genetycznej ponosi nie tylko osoba chora, ale też cała rodzina i społeczeństwo, w którym żyje. Należy to rozpatrywać w kilku różnych aspektach:

- **medycznym**
- **psychosocjalnym**
- **prawnym**

DOTYCZY OKRESU PRENATALNEGO I / LUB POSTNATALNEGO

- diagnostyka prenatalna
- skrining noworodkowy
- identyfikacja nosicieli chorób genetycznych
- identyfikacja rodzin ryzyka genetycznego

PORADNICTWO GENETYCZNE

- poradnictwo przedkoncepcyjne
- diagnostyka prenatalna
- diagnostyka preimplantacyjna
- diagnostyka presymptomatyczna

CHOROBA RZADKA

Rzadko spotykana choroba najczęściej o podłożu genetycznym o przewlekłym i ciężkim przebiegu. Istnieje ok. 6000 różnych chorób rzadkich. W Polsce schorzenie uznaje się za rzadkie, gdy choruje na nią <5 na 10 000 osób.

Największym problemem jest czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania schorzenia. Co więcej, społeczna świadomość na temat występowania tych chorób jest bardzo niska.

6 SZACUJE SIĘ, ŻE NA CHOROBY RZADKIE CHOROJE:

- **w Europie do 30 mln pacjentów; w Polsce – ok. 2,3-3 mln;**
ok. 7000 opisanych różnych RD (Rare Disease): głównie genetycznych, metabolicznych, autoimmunologicznych
- **70%** ujawnia się do 2 roku życia
- **65%** ma ciężki przebieg
- **50%** cechuje się upośledzeniem rozwoju, niepełnosprawnością intelektualną
- **35%** umiera w 1 roku życia
- **12%** między 1 a 15 rokiem życia

Wśród chorób rzadkich wyróżnia się genetycznie uwarunkowane choroby metaboliczne. **Grupy chorób metabolicznych uwarunkowanych genetycznie:**

zaburzenia metabolizmu energetycznego (np. choroby mitochondrialne)

zaburzenia metabolizmu aminokwasów i białek (np. fenyloketonuria)

zaburzenia metabolizmu węglowodanów (np. galaktozemia, fruktozemia)

choroby lizosomalne

choroby peroksysomalne (np. choroba Zellwegera)

zaburzenia metabolizmu steroli

zaburzenia glikozylacji białek

zaburzenia metabolizmu lipoprotein

zaburzenia metabolizmu puryn i pirymidyn

zaburzenia metabolizmu neurotransmiterów

porfirie (zaburzenia biosyntezy hemu)

zaburzenia metabolizmu metali (np. choroba Wilsona i choroba Menkesa – Cu)

CHOROBY RZADKIE: NAJWIĘKSZE BARIERY W ICH ROZPOZNANIU

DIAGNOSTYKA jest bardzo skomplikowana i wymaga wielu różnorodnych badań, biochemicznych, genetycznych, czasami molekularnych

OGRANICZONA WIEDZA WŚRÓD LEKARZY, RODZINNYCH I SPECJALISTÓW opóźnia identyfikację choroby

NIE CZEKAJ NA PIERWSZE OBJAWY CHOROBY RZADKIEJ

Opóźnienie rozpoznania choroby bywa wieloletnie, od momentu wystąpienia pierwszych objawów do postawienia prawidłowego rozpoznania mijają lata.

Średni czas prawidłowej diagnozy choroby rzadkiej to 3 lata i 7 miesięcy. Często dopiero konsultacja 5-go lub 10-go lekarza kończy się postawieniem właściwej diagnozy.

DIAGNOSTYKA WRODZONYCH WAD METABOLIZMU. CO MOŻESZ ZROBIĆ?

- **U OSÓB Z OBJAWAMI CHOROBY**
skrining selektywny – poszukiwanie przyczyn, objawów, defektu metabolicznego: tłuszczu, węglowodanów, białek
- **U OSÓB PRZED UJAWNIENIEM SIĘ OBJAWÓW CHOROBY**
skrining populacyjny – badania przesiewowe noworodków

SKRINING SELEKTYWNY



**POSZUKIWANIE PRZYCZYNY OBSERWOWANYCH
OBJAWÓW**

**BADANIA W KIERUNKU METABOLICZNEGO
PODŁOŻA**

**KIEDY ROBIĆ TAKIE BADANIA?
KIEDY SPRAWDZAĆ?**



10 DIAGNOSTYKA CHORÓB RZADKICH. CZAS JEST KRYTYCZNY

NAJLEPSZYM MOMENTEM NA ZDIAGNOZOWANIE JEST DIAGNOZA ZARAZ PO URODZENIU, KIEDY NIE WYSTĄPIŁY JESZCZE ŻADNE OBJAWY.

Niektóre objawy są wykrywane jeszcze w okresie prenatalnych, w czasie okresowych badań ciążowych.

**IM WCZEŚNIEJSZA DIAGNOZA,
TYM SZYBCIEJ MOŻNA
WPROWADZIĆ LECZENIE.**

Jest bardzo duża różnorodność kliniczna tych chorób. Różny jest również przebieg choroby, objawy mogą się pojawić nagle w wyniku infekcji, szczepienia, pobytu w szpitalu lub przebieg postępujący od dłuższego czasu – dziecko nie przybiera na wadze, nie rośnie, nie rozwija się intelektualnie.

Najlepszy moment dla pacjenta, kiedy jeszcze nie pojawiają się objawy. Każdy żywy urodzony noworodek jest badany w ten sposób – poprzez badanie suchej kropli krwi, pobieranej z piętki zaraz po urodzeniu lub w trzeciej dobie życia. Badanie to nie daje jednak rozpoznania choroby, daje sugestię – jakiej grupy chorób może dotyczyć wykryta nieprawidłowość. To wstępna identyfikacja choroby, zanim wystąpią objawy kliniczne, ma to zapobiec nieodwracalnym powikłaniom.

NA CO ZWRACAĆ UWAGĘ?

1 ZAPACH MOCZU I CIAŁA (BADANIE PRZEDMIOTOWE)

- **mysi** — fenyloketonuria syropu klonowego
- **„maggi”** — choroba syropu klonowego
- **spoconych stóp** — np. acyduria izowalerianowa
- **moczu kociego samca** — np. deficyt wielu karboksylaz
- **kapusty** — tyrozynergia t.1
- **zjełczanego masła** — tyrozynergia t.1
- **siarki** — np. Cystynuria
- **rybi** — np. trimetyloaminuria

2 ZMIANA KOLORU MOCZU I PIELUSZEK

- **brązowy lub czarny** — alkaptonuria, mioglobina, hemoglobina
- **czzerwony** — krwiomocz, porfirie, barwniki pokarmowe, zespół czerwonych pieluszek (bakterie)
- **piasek pomarańczowy** — hiperurikozuria
- **zielono-niebieski** — zaburzenia wchłaniania tryptofanu, żółtaczkę zastoinową, barwniki spożywcze

3 GLUKOZA ^ v

- ^ **Amoniak**
- ^ **RKZ: kwasica**
- ^ **Mleczany**
- ^ **Ketony**
- ^ **CPK, LDH**

LIZOSOMY – CHOROBA LIZOSOMALNA

W wyniku niektórych mutacji w genach kodujących białka enzymów lizosomalnych może wystąpić brak lub drastyczne obniżenie aktywności enzymu lizosomalnego.

Pociąga to za sobą gromadzenie wielocząsteczkowych, nierozłożonych metabolitów we wnętrzu lizosomów, co powoduje ich proliferację, pęcznienie, a następnie pęknięcie i śmierć komórki. Spichrzane są nie tylko bezpośrednie substraty, lecz również ich toksyczne pochodne (np. Lizosulfatyd).

Choroby lizosomalne dziedziczą się w sposób autosomalny recesywny z wyjątkiem **choroby Fabry'ego, choroby Huntera oraz choroby Danona, które dziedziczą się w sposób recesywny sprzężony z płcią.**

GRUPY CHORÓB LIZOSOMALNYCH 13

● **MUKOPOLISACHARYDOZY (MPS 1-9)**

zaburzenia rozkładu glikozaminoglikanów (GAG), które są długotańczuchowymi aminocukrami z resztami siarczanowymi i acetylowymi; GAG wchodzi w skład macierzy pozakomórkowej

● **OLIGOSACHARYDOZY**

alfa i beta-mannozydoza, fukozydoza, AGU, choroba Schindlera — zaburzenia rozkładu kompleksowych węglowodanowych łańcuchów bocznych w glikozylowanych białkach (glikoproteinach)

● **SFINGOLIPIDOZY**

gangliozydoza GM1, gangliozydoza GM2, leukodystrofia metachromatyczna, choroba Krabbe, choroba Niemann-Picka t.A/B, choroba Gauchera, choroba Fabry'ego, choroba Farbera, deficyty sapozyn — zaburzenia rozkładu lipidów błonowych zwłaszcza w układzie nerwowym (cerebrozydy, sulfatydy, sfingomieliina, gangliozydy i inne; wszystkie są pochodnymi ceramidu > sfingozyna + długotańczuchowy kwas tłuszczowy)

● **MUKOLIPIDOZY**

choroba wtęretów komórkowych = I-cell = MLIII/III, sjalidoza, ML-IV łączą objawy MPS i sfingolipidoz

● **LIPIDOWE CHOROBY SPICHRZENIOWE**

choroba Niemann-Picka t.C, choroba Wolmana i CESD, Ceroidolipofuscynozy 1-3, 5-8, 10

● **GLIKOGENOZA T. II**

choroba Pompego — zaburzenie metabolizmu glikogenu

● **CHOROBA DANONA**

brak białka błony lizosomalnej LAMP2; deficyty aktywności katepsyn – galaktosjalidoza (cathA), zespół Papillon-Lefevre (cathC), pyknodyostoza (cathK)

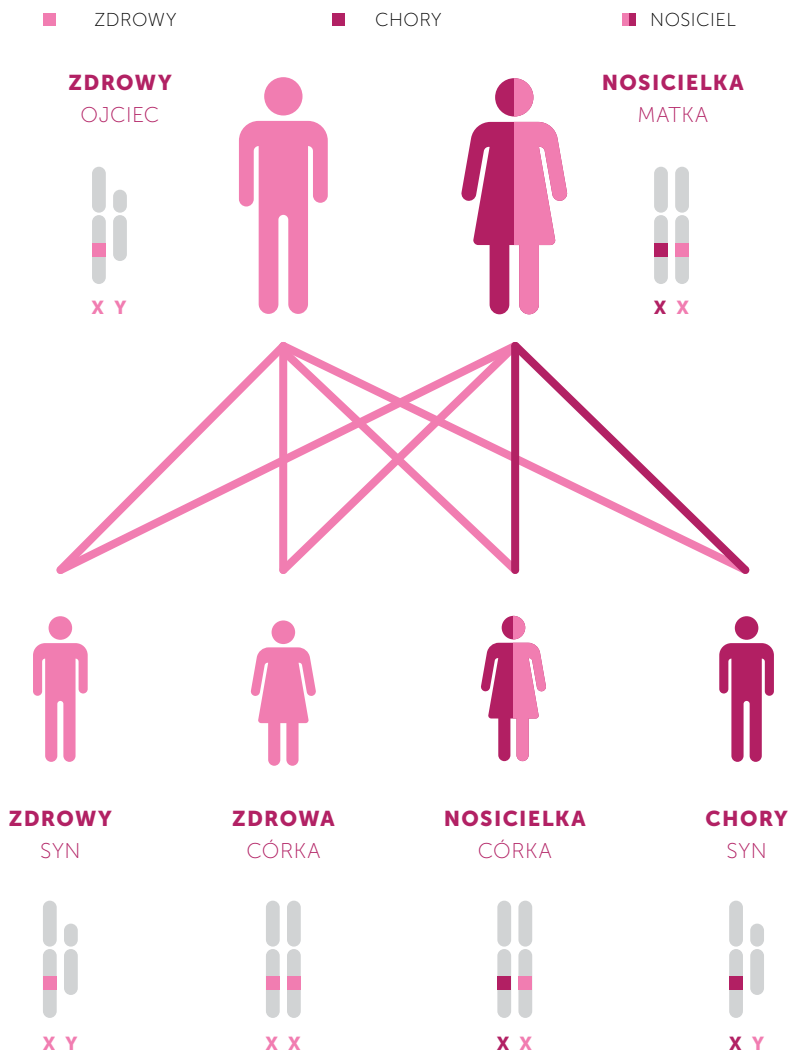
● **DEFEKTY TRANSPORTU LIZOSOMALNEGO**

cystynoza, spichrzanie wolnego kwasu sjałowego

14

DZIEDZICZENIE CHOROBY

RECESYWNE SPRZĘŻONE Z PŁCIĄ



DZIEDZICZENIE CHOROBY

15

AUTOSOMALNE RECESYWNE

■ ZDROWY

■ CHORY

■ NOSICIEL

NOSICIEL
OJCIEC



R r

NOSICIELKA
MATKA



R r



ZDROWY
SYN

SZANSA 1 DO 4



NOSICIEL
SYN

SZANSA 2 DO 4



NOSICIEL
SYN

SZANSA 2 DO 4



CHORY
SYN

SZANSA 1 DO 4

16 PODSTAWOWE OBJAWY KLINICZNE CHORÓB LIZOSOMALNYCH

- **charakter przewlekły, postępujący**
- w okresie noworodkowym **często objawy mało wyraźne**
- czasami **obrzęk płodu**
- **dyzmorficzne rysy twarzy**
- **zmiany w kośćcu** — zwłaszcza o charakterze dysostosis multiplex
- **zmiany skórne** — np. angiokeratoma
- **hipotonia mięśniowa**
- **opóźnienie rozwoju ruchowego** a następnie **umysłowego**
- **deformacja typu zlewki Erlenmayera**
- **postępująca organomegalia** — wątroba, śledziona, serce
- **cechy leukodystrofii** — ataksja, nadpobudliwość, spastyczność, niedowład — padaczka o niejasnej etiologii — utrata słuchu, utrata wzroku
- **wiśniowa plamka na dnie oka, zmętnienie rogówki, podwichnięcie soczewki**

WRODZONE WADY METABOLIZMU

- **występowanie w każdym wieku**
 - **duża różnorodność kliniczna**
 - **przebieg ostry, przewlekły, napadowy**
 - **„maski” chorób częstych (nabytych)**
objawowo przypominają choroby częste, stąd trudno zdefiniować właściwe schorzenie; błędnie postawione rozpoznanie wiąże się z tym, że pacjent nie jest właściwie leczony
- **trudności diagnostyczne**
○ **zalecane badania przesiewowe** (skriningowe)
-

18 AKTUALNE BADANIA PRZESIEWOWE NOWORODKÓW W KIERUNKU WRODZONYCH WAD METABOLIZMU

- **profilaktyka wtórna (II fazy)**
- **wykrycie choroby w okresie bezobjawowym / przedobjawowym**
- **niezbędne potwierdzenie podejrzenia choroby**
- **szybkie ustalenie właściwego postępowania i wydanie zaleceń**

Stale monitorowanie leczenia / przebiegu choroby (regularne kontrole kliniczne, biochemiczne, dietetyczne itp.)

DEFINICJA PRZESIEWU (SKRININGU)



postępowanie profilaktyczne, polegające na wstępnej identyfikacji choroby przed wystąpieniem jej objawów klinicznych, tj. w fazie przed rozwojem nieodwracalnych powikłań

od 2014 każdy noworodek w Polsce jest poddawany takim badaniom



EKSPANSJA PRZESIEWU NOWORODKOWEGO

- **jeden test – wiele chorób** (obecnie ok. 50)
- **przesiew ujawnił większą częstość przypadków wrodzonych wad metabolizmu niż w diagnostyce objawowej**
 - brak diagnozy u objawowych pacjentów
 - inne tagodne fenotypy wwm
 - czasem bezobjawowe, nawet do końca życia

KIEDY PRZESIEW PRZYNOSI KORZYŚĆ?

- **GDY OBJAWY KLINICZNE WYSTĘPUJĄ TUŻ PO URODZENIU**
(np. acydurie organiczne)
- **NOWORODKI BEZOBJAWOWE PO URODZENIU**
ale u których podstępny przebieg choroby doprowadza do nieodwracalnych zaburzeń (np. PKU, homocystynuria)
- **GDY CHOROBA PRZEBIEGA W SPOSÓB NAPADOWY**
z ryzykiem nagłego pogorszenia klinicznego i zgonu
(np. deficyt MCAD)

Przewodnik został opracowany pod opieką merytoryczną konsultantów i specjalistów z zakresu chorób rzadkich.

GDZIE DIAGNOZOWAĆ?

IP – CENTRUM ZDROWIA DZIECKA
(ZAKŁAD BIOCHEMII, ZAKŁAD GENETYKI)

INSTYTUT MATKI I DZIECKA
(ZAKŁAD BIOCHEMII, ZAKŁAD GENETYKI)

INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII
(ZAKŁAD GENETYKI)