

MANIFESTĂRI NEUROLOGICE ÎN UNELE MALADII METABOLICE EREDITARE LA COPII

Svetlana Hadjiu, Ecaterina Prepelița, Elena Hadjiu

Departamentul Pediatrie, Clinica neuropediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Neurological manifestations in some hereditary metabolic diseases in children

Inherited metabolic diseases in children are the most complex problems to be dealt with in neuropaediatrics, although these are rare. The complexity arises from the clinical syndromes as well as the increasing multitude of identified biochemical defects. Specific defects can lead to a wide spectrum of clinical manifestations with onset at variable ages. Sophisticated biochemical and molecular assays are needed for a precise diagnosis in many cases. The methods of diagnosis depend on the child's age. The basic examinations of metabolism include: analysis of glucose, lactate, ammonia, amino acids in plasma and CSF, level assessment of uric acid. Cerebral MRI may suggest the diagnosis of mitochondrial cytopathy. Early diagnosis of congenital abnormalities of metabolism allows to choose a proper treatment, thus child's condition improvement.

Rezumat

Maladiile ereditare metabolice, deși întâlnite rar la copii, sunt cele mai complexe probleme cu care trebuie să se confrunte neuropediatria. Complexitatea derivă din sindroamele clinice și multitudinea crescândă a defectelor biochimice identificate. Defectele specifice pot conduce la un spectru larg de manifestări clinice cu debut la vârste diferite. În multe cazuri sunt necesare teste biochimice și moleculare sofisticate pentru stabilirea unui diagnostic precis. Metodele de diagnostic se utilizează în dependență de vârsta copilului. Examinările de bază ale metabolismului includ: analiza nivelului glucozei, lactatului, amoniului, aminoacizilor din plasmă și LCR, aprecierea nivelului acidului uric etc. MRI cerebrală poate sugera prezența citopatiilor mitocondriale. Diagnosticul precoce al anomaliilor congenitale de metabolism va permite selectarea unui tratament corect și, astfel, ameliorarea stării copilului.

Actualitatea

Eredopatiile metabolice sunt rare ca entități individuale, dar împreună realizează un grup variat de afecțiuni recunoscute până în prezent într-un număr de peste 700 de boli și sindroame. Acestea mai sunt denumite și „erori înăscute de metabolism”, termen introdus de Archibald Garrod (1902-1908) [7, 6]. Acest grup întrunește o sumă de maladii variate, consecutive unor abateri de la desfășurarea normală a diferitor procese metabolice în care sunt implicați: aminoacizi, hidrocarbonați, lipide, pigmenți, săruri minerale, vitamine. Eredopatiile sunt moștenite, cu mod de transmitere autosomal-recesivă și recesiv X-lincată [11]. Acestea sunt niște enzimopatii, produse fie printr-un deficit al enzimelor catalizatoare, fie prin cel al enzimelor care asigură transportul substanțelor biologice. Deficitul enzimatic duce la acumularea în exces a unor metaboliți toxici pentru organism și/sau la insuficiența producerii unor substanțe necesare unui metabolism adecvat.

Conform dimensiunilor moleculelor defecte maladiile metabolice ereditare se clasifică, precum urmează:

1. Boli ale molecule mici (se caracterizează prin episoade acute perinatale sau în primele luni de viață): aminoacizii, acizi organici, zaharuri simple.
2. Boli ale molecule mari (la copii procese degenerative progresive, cronice, la sugari mai mari și copii): glicogen, glicoproteine, lipide, mucopolizaharide [9].

Conform clasificării patogenetice eredopatiile metabolice se divizează în:

1. Anomaliile ce produc intoxicații- acestea sunt erorile înăscute ale metabolismului intermediar care duc la o intoxicație acută sau progresivă, ca rezultat al acumulării compușilor toxici, proximal blocului metabolic. Acestea sunt: grupul erorilor înăscute ale catabolismului

amino-acizilor (fenilketonuria, boala siropului de arțar, homocistinuria, tirozinemia etc.), majoritatea aciduriilor organice (metilmalonice, propionice, izovalerică), defectele congenitale ale ciclului ureei, intoleranțele sugarului (galactozemia, intoleranța ereditară la fructoză), intoxicația cu metale (Wilson, Menkes, hemocromatoza), porfiriile.

2. Anomaliile ce implică metabolismul energetic, la rândul lor divizate în: defecte energetice mitocondriale și defecte energetice citoplasmice, ultimile fiind mai puțin severe. Defectele mitocondriale sunt cele mai severe și în general intratabile. Acestea cuprind: acidemiile lactice congenitale (defecte a enzimei de transport al piruvatului, a piruvatcarboxilazei, piruvat dehidrogenazei și enzimelor ciclului Krebs), anomaliile lanțului respirator mitocondrial (dereglarea lanțului respirator propriu-zis, anomaliile enzimelor de transport mitocondriale sau a sintezei co-enzimei Q-10) și defectele oxidării acizilor grași și metabolismului corpurilor cetonice. Numai defectul co-enzimei Q-10 este parțial tratabil. Defectele energetice citoplasmice includ: dereglările metabolismului glicogenului, glicolizei, gliconeogenezei, hiperinsulinismul, dereglarea metabolismului creatininei (tratabile) și erorile înnăscute ale căii pentozo-fosfat (intratabile).

3. Anomaliile ce implică molecule complexe (fiind dereglată funcționalitatea normală a organitelor celulare): anomaliile depozitării lizosomale, cele ale peroxizomilor, anomaliile procesării și transportului (alpha-1-antitripsină), anomaliile congenitale ale glicozilării, erorile înnăscute ale sintezei de colesterol [4].

În țările dezvoltate din punct de vedere economic este posibil diagnosticul prenatal al multor boli metabolice ereditare prin demonstrarea defectului enzimatic primar în țesutul fetal, și prin evidențierea acumulării metaboliților sau produselor de stocaj macromoleculari în lichidul amniotic sau în celulele fetale

Cercetări recente au relevat că diagnosticul erorilor înnăscute de metabolism este important din următoarele motive:

- Unele (fenilketonuria) beneficiază de tratament specific, iar copiii cu aceste afecțiuni au șanse crescute de supraviețuire;
- Diagnosticul tardiv antrenează sechele neurologice ireversibile;
- Pentru părinți și rude diagnosticul este necesar în aplicarea sfatului genetic;
- Nașterea unui copil bolnav poate fi prevenită prin contracepție.

Este evident, că pentru soluționarea problemei se cer căi științifice noi de acces, cu aplicarea metodelor moderne de examinare. S-a demonstrat că tehnologiile avansate de studiu precoce al ADN-ului fetal (săptămâna a 10-a) tind să înlocuiască diagnosticul prenatal al erorilor înnăscute de metabolism prin amniocenteză.

Depistarea la timp a afecțiunilor neuro-metabolice este importantă pentru profilaxia complicațiilor grave din partea SNC și ameliorarea invalidității infantile.

Obiectivele

Aprecierea manifestărilor neurologice ale maladiilor metabolice ereditare conform datelor din literatura de specialitate și determinarea parametrilor de stabilire într-un timp util și corect al diagnosticului maladiilor respective.

Materiale și metode

Au fost cercetate sursele din literatura de specialitate referitor la eredopatiile metabolice care implică sistemul nervos. În rezultatul unui studiu minuțios s-au stabilit particularitățile clinice ale unor anomalii metabolice ereditare la copii. Au fost determinați parametrii clinici, biochimici și imagistici pentru stabilirea unui diagnostic corect.

Rezultate și discuții

Conform datelor investigate, unele din particularitățile bolilor ereditare de metabolism sunt:

- Anomaliile metabolice se întâlnesc destul de rar;

- Accesele epileptice reprezintă o manifestare frecventă a tulburărilor metabolice;
- Uneori crizele cedează după o dietă cu adaosuri speciale;
- În multe cazuri, se administrează terapia cu droguri antiepileptice (DAE), care, la fel, este inefficientă [12].

Drept cauze ale întârzierii diagnosticului s-au determinat a fi:

- Depistarea afecțiunilor neuro-metabolice este împiedicată prin întârzierea recunoașterii precoce a fenotipurilor obișnuite
- Datorită părerii false că acestea au tablouri clinice particulare
- Datorită asemănării manifestărilor clinice cu cele întâlnite în alte afecțiuni, cu care este necesar de efectuat un diagnostic diferențiat: septicemia, insuficiența procesului de creștere, retardul creșterii intrauterine, vărsăturile recurente.
- Întru stabilirea diagnosticului clinic sunt indispensabili următorii pași:
- O anamneză detaliată-cel mai important pas în suspectarea unei tulburări metabolice. Un istoric familial pozitiv este extrem de informativ.
- Prezența tulburărilor neurologice inexplicabile: retardul mental, paralizia cerebrală, convulsiile.
- Pierderea achizițiilor dobândite anterior este sugestivă pentru o degenerescență progresivă a SNC.
- În cazul când se suspectă sunt necesare investigații suplimentare [13].
- Caracteristicile eredopatiilor metabolice sunt:
- Cu cât copilul este mai mic, cu atât simptomele sunt mai puțin variate (și acestea acompaniază semnele sistemice).
- În perioada de n.n., cele mai frecvente manifestări clinice ale unei encefalopatii metabolice: convulsiile, apnea, vărsăturile recurente și refuzul alimentației.
- În perioada de sugar se asociază: întârzierea procesului de dezvoltare, spasticitatea sau hipotonia, manifestările autistice, mișcările oculare anormale și coreoatetoza.
- În perioada de școlar: derețorarea performanțelor școlare, pierderea vederii, tulburările de comportament.

În multe cazuri se întârzie diagnosticul și aceasta se întâmplă din următoarele motive:

- Acumularea moleculelor mici (aminoacizi, acizi organici, zaharuri simple) exercită un efect toxic asupra sistemului nervos.
- Simptomele clinice apar odată cu creșterea copilului.
- Bolile metabolice au o evoluție cronică.
- Deseori problema rămâne ascunsă („dormantă”), o altă boală sau un stres duce la perturbarea echilibrului precar, facilitând apariția simptomelor clinice.
- Pronosticul în formele cronice este nefavorabil, dar mai bun în comparație cu formele precoce.
- Particularitățile clinice ale eredopatiilor metabolice la nou-născuți (n.n.) și sugar sunt următoarele:
- Prezența convulsiilor (mioclonii, spasme infantile),
- Letargie sau iritabilitate, stupoare, comă,
- Anomaliile tonusului muscular (spasticitatea sau hipotonia),
- Anomalii ale reflexelor arhaice și osteotendinoase,
- Mișcările involuntare anormale,
- Lipsa contactului vizual [13].

Particularitățile clinice ale eredopatiilor metabolice la copil preșcolar și școlar sunt:

- Convulsiile și epilepsia (mioclonii),
- Episoade de letargie sau iritabilitate, stupoare sau comă,
- Prezența PC: diplegie spastică, tetraplegie spastică,
- Ataxia și mișcările involuntare anormale,
- Deteriorare mintală progresivă, demență,
- Regres al dezvoltării,

- Alterarea senzoriului [13, 5].
- Simptomele neurologice asociate deseori sunt: simptome extrapiramidale (distonie, opistotonus, coreoatetoză); simptome cerebeloase (ataxie); microcefalie sau macrocefalie, tulburări de vorbire, tulburări oculare, mișcări anormale, apraxie, nistagmus și atrofi optică, pată roșie-cireșie maculară sau degenerescență tapeto-retiniană [13].

Conform unui studiu efectuat anterior (aa.1997-2005, Principii de diagnostic ale eredopatiilor metabolice la copii din Buletinul de perinatologie. 2005, Nr. 3, p. 57 - 60) pe un lot de 109 copii suspectați pentru anomalii ereditare de metabolism s-au apreciat unele modificări în comportamentul copiilor și următoarele manifestări clinico-biochimice (vezi tab. 1).

Tabelul 1. Semne clinice și tulburări biochimice sugestive pentru bolile metabolice

Semne clinice	Până la 1 lună (10 copii)	2 – 3 luni (21 copii)	3 – 6 luni (23 copii)	6 – 9 luni (29 copii)	1 – 2 ani (26 copii)
Vărsături	9 (90%)	16 (76,1%)	16 (69,5%)	18 (62%)	18 (69,2%)
Falimentul creșterii	7 (70%)	18 (85,7%)	17 (73,9%)	18 (62%)	20 (76,9%)
Anomalii neurologice	6 (60%)	21 (100%)	23 (100%)	29 (100%)	26 (100%)
Convulsii	9 (90%)	19 (90,5%)	17 (73,9%)	21 (72%)	20 (76,9%)
Anomalii funcționale	7 (70%)	17 (80,8%)	17 (73,9%)	21 (72%)	18 (69,2%)
Diaree	7 (70%)	18 (85,7%)	16 (69,5%)	18 (62%)	17 (65,4%)
Hipotermie	2 (20%)	2 (9,5%)	3 (13%)	2 (6,9%)	1 (3,8%)
Păr amormal	3 (30%)	5 (23,8%)	3 (13%)	5 (17,2%)	4 (15,4%)
Cardiomegalie	2 (20%)	3 (14,3%)	3 (13%)	5 (17,9%)	4 (15,4%)
Cataractă	1 (10%)	2 (9,5%)	1 (4,3%)	1 (3,4%)	1 (3,8%)
Acidoză (metabolică)	6 (60%)	16 (76,1%)	18 (78,2%)	21 (72%)	22 (84,6%)
Transpirație abundentă	5 (50%)	17 (80,8%)	20 (86,9%)	24 (82,7%)	22 (84,6%)
Miros anormal al sudorii și urinii	1 (10%)	3 (14,3%)	5 (21,7%)	6 (20,6%)	7 (30,4%)
Hipoglicemie	5 (50%)	14 (56,7%)	6 (26%)	8 (27,6%)	7 (30,4%)
Neutropenie	6 (60%)	19 (90,5%)	12 (52,2%)	14 (43,2%)	13 (50%)
Trombocitopenie	5 (50%)	14 (56,7%)	11 (47,8%)	14 (43,2%)	13 (50,%)
Deshidratare hiponatremică	4 (40%)	4 (19%)	5 (21,7%)	6 (20,6%)	13 (50%)
Urea	4 (40%)	5 (23,8%)	6 (26%)	8 (27,6%)	13 (50%)
Creatinina	4 (40%)	4 (19%)	5 (21,7%)	7 (24,1%)	13 (50%)
Aminoabizii plasmatici	7 (60%)	15 (71,4%)	16 (59,6%)	19 (65,5%)	17 (65,4%)
Hiperbilirubinemia	6 (60%)	13 (61,9%)	12 (52,2%)	15 (51,7%)	15 (57,7%)

Conform acestui studiu cele mai frecvente semne clinice (vezi tab.1), care au permis să se suspecte o boală metabolică la copii de vârstă fragedă au fost: vărsăturile persistente sau intermitente, în special în asociere cu schimbările în alimentație (70.64%), reținere în dezvoltarea ponderală și în creștere (73.4%), anomalii neurologice (100%) exprimate prin: deprimarea senzoriului, convulsii (78.9%), anomalii ale tonusului muscular, absența sau

pierderea rapidă a reflexelor arhaice; anomalii funcționale (73.4%)) exprimate prin: hepatosplenomegalie, insuficiență hepatică. Acidoza metabolică era prezentă la (76%) din pacienți, miros anormal al sudorii și urinii de picioare transpirate sau miros de sirop de arțar (20.2%), care se întâlnesc corespunzător în acidemia izovalerică și leucinoză. O parte din copiii cu boli metabolice prezentau hipoglicemie (35%), deshidratare hiponatremică (30%). Alți pacienți prezentau neutropenie (58.7%), trombocitopenie (52.3%) (exemplu: în acidemia propionică și metilmalonică). Semnele mai puțin obișnuite, întâlnite în patologia metabolică erau: diareea (69.7%), hipotermia (9%), păr anormal (18.3%), cardiomegalie (15.6%), cataractă (5.5%). S-au diagnosticat modificări în testele de laborator, la copiii suspectați de boli metabolice: urea (33%), creatinina (30.3%) – prin disfuncție tubulară renală, hiperbilirubinemie (56%), spectrul de aminoacizi plasmatici (67.9%).

Manifestările sistemice ale eredităților metabolice sunt: mirosul urinii (de șoarece, picioarelor transpirate etc.); retardul creșterii intrauterine; insuficiența procesului de creștere („falimentul creșterii”); refuzul suptului și vărsături repetate; țipăt slab; cardiomiopatie; hepatomegalie sau hepatosplenomegalie, ficat gras, fibroză/ciroză; degenerescență tubulară renală; susceptibilitate crescută la infecții; depresia măduvei osoase (neutropenie, trombocitopenie, pancitopenie); seboree; alopecie sau păr anormal; pili torti sau trichorrhesis nodoza [13].

Examenul biologic de rutină atunci când se suspectă prezența unei eredități metabolice:

-Examenul sângelui (deosebit de utile sunt testele screening): hemograma, glucoza, calciul, gazele sanguine, electroliții („gaură” anionică), amoniac (amoniemia), aminotransferaze, acid lactic (lactatul sanguin), acid piruvic, acid uric, cetone (beta-OH-butiric și acidoacetic), limfocite vacuolizate [5, 4].

Examenul biochimic sanguin sunt sugestive pentru următoarele patologii: amoniacul (anomaliile ciclului ureei); raportul lactat / piruvat (sindromul Leigh, alte citopatii mitocondriale); aminoacizi, acizi organici și alți metaboliți speciali; raportul C26/C22 acizi grași cu lanț foarte lung (adrenoleucodistrofia, maladia Zellweger, maladia Refsum-tipul infantil); se mai examinează acidul fitanic; acidul pipecolic etc. [13, 5, 15].

-Se examinează leucocitele și eritrocitele din sângele periferic:

1. Pentru eritrocite: teste enzimice pentru diagnosticul galactozemiei, porfiriei;
2. Pentru leucocite: enzime lizozomale și alte teste enzimice; testarea mutațiilor genice ale ADN; lipide și alte incluzii (ceroid lipofuscinoze, gangliozidoze) [5].

-Examenul urinii: pH, cetone urinare, sulfiți, electroliți, acid uric [5].

Screeningul metabolic de rutină: aminoacizi, acizi organici și clorură ferică, galactoză, alte glucide și mucopolizaharide, oligozaharide sialice, acidul N-acetilaspatic, excreția de cupru și porfirine, granule metacromatice și oxalați, cristale de cistină, substanțe reducătoare, DPNH, nitroprusiat, CTAB sau pata Berry, miros specific al urinii [15, 4].

Mirosul specific al urinii poate fi suspect în următoarele patologii:

- Picioare transpirate (acidemia glutarică tip II și izovalerică);
- Zahăr ars, caramel, sirop de arțar (boala urinelor cu miros de sirop de arțar sau leucinoza);
- Varză; dulceag (malabsorbția metioninei);
- Urină de motan (deficitul multiplu de carboxilaze);
- Șoarece, mușcăi (fenilcetonuria);
- Rânced, pește (tirozinemia) [5].

Presupunem creșterea proteinelor în LCR în următoarele boli: Leucodistrofia metacromatică, Maladia Krabbe, Adrenoleucodistrofia infantilă, Boala Zellweger (uneori), Boala Refsum, Sindromul Cockayne [15].

Este extrem de informativ raportul lactat / piruvat în LCR pentru diagnosticul de citopatie mitocondrială [15].

Electrodiagnosticul este util în următoarele situații:

- Electromiografia și viteza de conducere nervoasă : în neuropatii și boli traduse prin afectarea neuronului motor periferic și a mușchilor.
- Consultul oftalmologic : se efectuează electroretinografia și răspunsurile evocate vizuale.
- Consultul ORL : se utilizează răspunsurile evocate auditive de trunchi cerebral.
- Electroencefalografia (furnizează informații decisive în stabilirea diagnosticului).
- Examen imagistic (CT și MRI cerebral): „hipersemmnal” difuz al substanței albe: adrenoleucodistrofie, maladiile Canavan, Alexander, Krabbe); *Pattern*-ul de „ochi de tigru” al nucleilor cenușii bazali: boala Hallervorden-Spatz; „hipersemmnalul” nucleilor cenușii bazali: encefalopatie mitocondrială acută [4].

Biopsie cutanată, de conjunctivă, hepatică, cerebrală (când testele neinvazive sunt insuficiente pentru stabilirea diagnosticului).

La copiii cu o afecțiune nedagnosticată, investigațiile de laborator sunt instrumente importante de screening. Utilizarea acestora depinde, în parte, de accesibilitate și cost.

O maladie metabolică se suspectă când:

- Debutul maladiei are loc în perioada neonatală sau antenatală;
- Când este prezență semiologia neurologică paroxistică (rezistența la tratament), survenite în special în copilărie;
- Retardul psihomotor progresiv sau motor predominant;
- Sunt prezente encefalopatiile “fixe neexplicabile” [10].
- Pentru suspectarea unui diagnostic contează mult prezența la pacient a unor anomalii neurologice:
- Tulburările neurologice neexplicabile, cum ar fi retardul mental, întâlnit frecvent la copii;
- Convulsiile;
- Paralizia cerebrală;
- Pierderea achizițiilor dobândite anterior este sugestivă pentru o degenerescență progresivă a SNC și necesită investigații minuțioase [5].

Pentru diagnosticul eredopatiilor metabolice sunt importante unele momente:

- Vârsta la care au apărut primele simptome;
- Identificarea principalelor semne neurologice și extraneurologice prezentate;
- Utilizarea unor examene complementare simple.
- Manifestările clinice ale maladiilor metabolice ereditare depind în mare parte de:
- Localizarea anatomică a procesului patologic (substanța cenușie sau albă);
- Simptomele clinice predominante („intoxicații” sau deficite energetice);
- Prezența metaboliților toxici (molecule mici și mari);
- Manifestări neurologice (encefalopatii acute și cronice sau progresive).

„Intoxicațiile” și deficitele energetice (acumularea compușilor toxici proximal de blocul metabolic) sunt determinate de alterarea producerii sau utilizării energiei, secundar anomaliilor hepatice miocardice, musculare sau cerebrale. Printre acestea fac parte: aciduriile organice, aminoacidopatiile, anomaliile ciclului ureei, galactozemia, fructozemia, tirozinemia, tulburările de teaurizare a glicogenului, acidozele lactice congenitale, anomaliile de oxidare a acizilor grași, tulburările respiratorii mitocondriale, anomaliile peroxizomale [4].

Vârsta de manifestare a bolii: neonatală, perioada de sugar (1 și 12 luni), perioada de copil mic (1 și 4 ani), perioada de preșcolar (forma juvenilă), perioada de adolescență (5 și 15 ani) [13, 4].

În perioada neonatală este suspect sindromul de anasarcă fetoplacentară și edematos-ascitic, hepatosplenomegalia, semnele dismorfice, sindroamele malformative (răsunetul tulburării metabolice asupra embriogenezei), agenezia de corp calos, cu tulburări de migrare neuronală sau de mielinizare, calcifierile și necrozele cerebrale.

Encefalopatii metabolice și malformațiile cerebrale (cu debutul în perioada neonatală): agenezia de corp calos este anomalia cea mai frecvent semnalată (se asociază tulburările de

migrare neuronală sau de mielinizare, calcificările cerebrale); maladia Zellweger (anomalii ale migrării neuronale); peroxizomopatii de tip Zellweger (displazia olivelor inferioare); deficitul în piruvat dehidrogenază (agenezie de corp calos, heterotopii periventriculare și ale olivelor inferioare, necroză chistică a nucleilor cenușii și a substanței albe); deficitul în piruvat carboxilază (necroză chistică a substanței albe, hipoplazie a corpului calos); hiperglicemia noncetonică (agenezie a corpului calos, displazie corticală); aciduria glutarică tip II (displazie corticală); deficitul în sulfat oxidază (necroză multichistică a substanței albe); Sindromul Smith-Lemli-Opitz (hipoplazie cerebeloasă și cerebrală); deficitul în CPT II (displazie corticală) [4].

Diagnosticul diferențial al encefalopatiilor metabolice și malformațiilor cerebrale la nou-născut se face cu următoarele boli:

- Encefalopatii antenatale, circuloopatii (ischemice sau hemoragice);
- Hipoxi-ischemie acută în timpul nașterii;
- Hemoragii intracerebrale (prematuro);
- Patologie infecțioasă sau inflamatorie neonatală sau congenitală a sistemului nervos central;
- Malformații congenitale;
- Traume severe la naștere [14].

Pentru suspectarea diagnosticului sunt utile: tulburări ale conștiinței, comă, hipotonie; tulburări respiratorii și digestive, crize epileptice; examene complementare (Puncția lombară, MRI cerebrală);

În perioada de sugar (1 și 12 luni) se întâlnesc: maladia Gaucher II și Niemann-Pick (hipotonie asociată cu visceromegalie); maladia Krabbe (sindrom piramidal, ROT abolite); maladia Menkes, sindrom Alpers, deficit de biotinidază (epilepsie severă cu componentă mioclonică).

Aceste perioade de viață îi corespund 3 categorii de pacienți conform prezenței/absenței semnelor extraneurologice și a manifestărilor neurologice:

- **Categoria 1: Maladii asociate cu manifestări extraneurologice** (anomaliile lizosomale și ale lanțului respirator, sindromul Barth, aciduria d-2-hydroxyglutarică, boala Menkes, sindromul Sjögren-Larsson, deficitul de biotinidază, deficiența de cytochrome-b5-reductază, sindromul Criggler-Najjar, sindromul EPEMA).
- **Categoria 2: Maladii cu semne neurologice specifice sau sugestive** (deficitul de piridoxamin-fosfat oxidază, sindromul Lesch-Nyhan, deficiența de cytochrome-b5-reductază, sindromul Criggler-Najjar, GA tip I cu debut precoce, deficiența cerebrală de creatină, sindromul Pelizaeus-Merzbacher x-linkat, deficiența cerebrală de folat, gangliozidoza GM-2, boala Krabbe, GA tip I, sindromul Leigh, boala Canavan, leucodistrofia Alexander, defecte ale ciclului ureei- cel mai frecvent deficitul de OTC, sindrom Angelman).
- **Categoria 3: Maladii cu retard nespecific în dezvoltare** (deficitul de ciclohidrolază, tirozin-hidroxilază, decarboxilaza aminoacizilor aromatici) [4].

În perioada infantilă se întâlnesc: hipoglicemia; deficiența GLUT-1; deficiența de creatină; deficiența de biotinidază; aminoacidopatiile; aciduriile organice; anomaliile congenitale ale glicozilării; piridoxindependența; lipofuscinoza seroidă neuronală infantilă (NCL) [4].

În perioada preșcolară se întâlnesc: lipofuscinoza ceroidă neuronală tardivă infantilă (NCL 2); mucopolizaharidozele și glicoproteinozele; tulburările mitocondriale, cu boala Alpers; anomaliile lizosomale [4].

Perioada infantilă tardivă și începutul perioadei de preșcolar presupun următoarele sindroame și conform lor categoriile respective de pacienți:

- **Categoria 1: Cu anomalii somatice viscerale**, craniovertebrale, oculare sau altele (mucopolizaharidoza tip I și II, mucolipidoza tip III, oligozaharidoza, boala Austin, boala Niemann-Pick
- Tip C, boala Gauscher tip III, lactozil ciramidoza, mucolipidoza tip IV, sindromul Sanfilippo, anomaliile peroxizomale, deficiența de Pirolina-5-carboxilat-sintetază).

- **Categoria 2: Cu spasticitate și paraplegie progresivă** (boala Schindler, deficitul de arginază, defect de sinteză al Cbl, sindromul HHH).
- **Categoria 3: Mers inconstant și mișcări necoordonate** (în timpul statului, mersului, șezutului, realizării mișcărilor comprehensive, vorbitului, înghițitului), datorită ataxiei , neuropatiei periferice, micărilor anormale sau miocloniei (gangliozidoza GM-1 și GM-2, boala Krabbe în perioada infantilă tardivă, sindrom Alpers, deficiența de creatină, CDG, GLUT I, deficitul de PDH, deficiența de LCHAD).
- **Categoria 4: Cu predominarea epilepsiei și mioclonusului** (sindromul MERRF, maladia Lafora, epilepsia mioclonică Unverricht, sialidoza tip I, ceroid-lipofuscinoza tardivă tip Voght, gangliozidoza CM2 tardivă, maladia Gaucher tip II).
- **Categoria 5: Retard sau regresie în dezvoltare izolată** (boala Sanfilippo) [4].

În perioada școlară se suspectă: tulburările mitocondriale, lipofuscinoza ceroidă neuronală juvenilă (NCL 3), epilepsia mioclonică progresivă [4].

Pentru aceste patologii sunt sugestive: regresul psihomotor sau motor predominant, manifestări neurologice caracteristice, tulburări de comportament.

Sunt descrise 6 sindroame neurologice și în dependență de predominarea unuia din ele în cadrul maladiei ereditare metabolice se pot distinge 6 categorii de pacienți:

- **Categoria 1: Cu predominarea sindromului extrapiramidal** (sindrom parkinsonian, distonie, coreoatetoză).
- **Categoria 2: Cu predominarea sindromului piramidal/Cu deteriorare severă neurologică și mintală și implicarea difuză a sistemului nervos central** (leucodistrofia metacromatică juvenilă și maladia Krabbe, gangliozidoza juvenilă GM-1 și GM-2, maladia Niemann-Pick tip C, adrenoleucodistrofia recesivă X-lincată, paraplegii spastice familiale simple (maladia Strumpell), boala Gaucher tip III, anomalii ale lanțului respirator).
- **Categoria 3: Cu polimioclonus și epilepsie** (lipofuscinosis/boala Spielmeyer-Vogt or Batten (datorată mutației genei CLN3), boala Gaucher tip III, gangliozidoza cu debut tardiv GM-2, Niemann-Pick tip III), anomalii ale lanțului respirator).
- **Categoria 4: Cu predominarea sindromului cerebelos:** Maladia Friedreich și fenotipurile Friedreich (deficit în vit. E, abetalipoproteinemia, gangliozidoza CM2 tardivă), Alte degenerescențe spino-cerebeloase.
- **Categoria 5: Cu predominarea polineuropatiei** (porfiriile și tirozinemia tip I).
- **Categoria 6: Cu dereglări de comportament** (pierderea vorbirii, eșecul în performanțele școlare, retard, demență, psihoză, sindrom schizofrenic) [4].

Manifestările clinice ale erorilor înăscute de metabolism sunt nespecifice și polimorfe.

- Retardul psihomotor se dezvoltă până la 2 ani (100%). Este asociat cu sindrom convulsiv (78,9%, conform unui studiului efectuat) și PC (92,6%).
- Sindrom convulsiv: în perioada neonatală este provocat de acidurie, hiperamoniemie, acidemia metilmalonică; convulsiile de tip grand mal până la un an sunt provocate de citrulinemie, hiperornitinemie, hiperamoniemie.
- Voma este cel mai des provocată de citrulinemie, hiperamoniemie tip I și II, hiperglicinemie, hiperlizinemie, hipervalinemie.
- Acidoza metabolică este o manifestare a dereglării metabolismului metioninei, acidului metilmalonic.
- Ataxia este provocată de hiperglicinemie, triptofanurie.
- Sindromul extrapiramidal se întâlnește în clinica fenilcetonuriei și citrulinemiei.
- Dereglări ale auzului- în hiperprolinemia și tulburări oculare- în sindromul Low.
- Hepatosplenomegalia- în acidurie.
- Exema, fotosensibilitate majorată- în triptofanurie.
- Dereglări specifice ale mirosului pacientului- în acidemia izovalerică, fenilcetonuria, malabsorbția metioninei.

Examenul neurologic al nou-născutului și al sugarului are particularități în primele 4-6 luni de viață. Este unul complex și deficil. Prezintă dificultăți particulare, în raport cu maturitatea fiziologică a creierului, încă incompletă la această vârstă. Simptomele neurologice specifice disfuncției uneia sau alteia din regiunile SNC sunt absente.

Simptomele neurologice principale sunt: tulburările de tonus asociate sau nu cu un deficit motor, tulburări de comunicare (ce se apreciază prin comportamentul ocular și reacția la stimuli), prezența sau absența de fenomene paroxistice convulsivante.

O valoare incontestabilă la nou-născut și sugar în primele 4 luni (datorită sărăciei datelor obținute prin examenul neurologic) are anamneza și semnele extraneurologice [1].

Encefalopatia acută se manifestă la n.n. (patologii ale moleculelor mici) cu vărsături recurente, letargie, inapetență, deshidratare, evoluție rapid progresivă, anomalii ale tonusului muscular (hipo- sau hipertonie), convulsii, tulburări vizuale, anomalii respiratorii, respirație anormală, alterarea conștienței, comă și deces. Se afectează inițial substanța cenușie. Reprezintă o „intoxicație” sau encefalopatie toxică [8].

Encefalopatia cronică sau progresivă se manifestă la copilul mic, școlar și adolescent prin: debut insidios, spasticitate și hiperreflectivitate, ataxie, demență progresivă, afectarea vederii și auzului, afectarea ficatului, cordului, rinichilor, mușchilor, este determinată de o boală a moleculelor mari (sau stocaj, teaurizare). Se afectează predominant substanța albă inițial. Reprezintă o „intoxicație” sau un deficit energetic [8].

Investigațiile paraclinice trebuie totdeauna efectuate în corelație cu observațiile clinice, cu rol de a confirma sau verifica ipoteza diagnosticului clinic. Mai rar, ele permit singure stabilirea diagnosticului. În situațiile în care examenul clinic demonstrează o deficiență mentală asociată cu „trăsături” dismorfice și/sau un context malformativ, devine necesar un bilanț genetic. Orientarea clinică permite alegerea examenelor citogenetice sau moleculare cele mai adaptate diagnosticului suspectat.

Cum procedăm în cazul când nu suntem convinși de prezența unei eredopatii metabolice?

- Monitorizăm accesele epileptice care nu sunt comune pentru unele sau altele tulburări metabolice. Pe traseul EEG acestea pot să nu se înregistreze fenomene paroxistice.
- Pentru confirmarea diagnosticului este important să urmărim și alte simptome și sindroame.
- În unele cazuri sunt importante și alte metode de investigare.

Începând de la vârsta de 6 luni, se face diagnosticul PC, care în primele luni (4-6 luni) nu prezintă decât tulburări de tonus. În această etapă de vârstă se pot recunoaște mai ușor cauzele de hipotonie cu paralizie de origine periferică (amiotrofia spinală, în principal), miopatiile congenitale.

Semne sugestive pentru eredopatie metabolică: amiotrofie proximală, tulburări de deglutiție, hipotonie axială a membrilor, anomaliile ROT, afectarea respiratorie- mușchii intercostali și diafragm, afectare cardiacă, hepatomegalie.

Deficitul psihomotor este cel mai frecvent întâlnit în maladiile metabolice sau degenerative. Degradarea psihomotorie este uneori dificil de afirmat când debutează sau se agravează lent. Vârsta de debut, identificarea semnelor neurologice și extraneurologice predominante, completate prin unele examene complementare, permit suspiciunea unui mare număr dintre aceste maladii.

Diagnosticul bolilor metabolice ereditare după vârsta de 1 an.

Maturitatea progresivă a SNC permite evidențierea unor semne neurologice specifice unei disfuncții ale unei anumite regiuni ale SNC sau SNP. O cauză foarte frecventă de consultații după vârsta de 1 an este o anomalie a mersului: întârzierea mersului, mers anormal, regresia mersului. Condițiile în care au survenit anomaliile mersului, simptomele neurologice și extraneurologice asociate, utilizarea unor examene complementare solicitate cu discernământ, permit o orientare a diagnosticului, frecvent mai ușoară, la această vârstă.

Anomaliile mersului sunt datorate unui deficit motor. Acestea se pot instala în mod acut sau cronic și progresiv.

Ataxiile pot apare în multe patologii degenerative. Ataxiile pot fi: acute, acestea sunt sugestive pentru următoarele boli: hipoglicemie, hiponatremie, hiperamoniemie, Maladia Leigh, encefalopatia Wernicke; tranzitorii: în hipoglicemie, hipoamoniemie, anomaliile acizilor organici, boala Hartnup, acidemia hiperpiruvică, leucinoza forma intermitentă, boala Refsum, porfirie și cronice: în bolile degenerative, boala Roussy-Levy, boala Wilson, boala Refsum, deficitul de gamma-glutamyl-cistein sintetaza, sindromul Chediak-Higashi [5].

Crize convulsive, epilepsii și sindroame epileptice cu debut după vârsta de 1 an.

În sindroamele clinice asociate cu acidoză lactică congenitală diagnosticul diferențiat se face cu alte anomalii genetice neurometabolice: anomaliile ciclului ureei, aciduriile organice, anomaliile de oxidare a acizilor grași, anomaliile enzimatică biotin dependente. Dozarea acizilor organici urinari este utilă în aceste cazuri [2].

La fel și raportul lactat/piruvat în sânge [3].

Se exclud și alte situații asociate cu niveluri crescute de acid lactic, cum ar fi:

- Medicamente toxice (antibiotice: tetraciline, acid nalidixic, izoniazida; analgetice: salicilați, acetaminofen; cardiovasculare: papaverina, nitroprusidat epinefrina, salbutamol, alcoolii, solvenți etc.)
- Boli sistemice: hipoxia, șocul, alcaloza respiratorie, insuficiență hepatică, insuficiență renală, diabetul zaharat, convulsii și cauze diverse de contractură musculară excesivă, neoplasme.

Citopatiile mitocondriale debutează la orice vârstă, evoluează variat, sunt frecvent grave. Simptomele clinice cele mai frecvente sunt cele cerebrale, frecvent se asociază cu epilepsia. În perioada de n.n. și în copilărie epilepsiile se întâlnesc în 20-60% din tulburările mitocondriale. Se grupează în sindroame bine individualizate ca: miopatiile cu oftalmoplegie externă, sindromul Kearns-Sayre, Sindromul Leigh, sindroamele MELAS și MARRF. Epilepsia este o patologie cu debut precoce și retard în dezvoltarea psihomotorie, care se întâlnește mai rar în formele ușoare, în care sunt caracteristice incluziunile albe la MRI. Toate crizele au expresie clinică. O citopatie mitocondrială trebuie să fie evocată în cazul asocierii neexplicabile de semne ce interesează mai multe organe ce nu au aceeași origine embriologică.

Concluzii

1. Maladiile metabolice ereditare sunt rare la copii și reprezintă cele mai complexe probleme cu care trebuie să se confrunte medicul neuropediatru. Complexitatea derivă din sindroamele clinice și multitudinea crescândă a defectelor biochimice identificate. Defectele specifice pot conduce la un spectru larg de manifestări clinice cu debut la vârste diferite. În multe cazuri sunt necesare teste biochimice și moleculare sofisticate pentru stabilirea unui diagnostic precis.
2. Luarea în discuție a datelor anamnestice, antecedentele familiale cu arborele geneologic, noțiunea de consanguinitate, patologia legată de sex și de familie, noțiunea de moarte subită a sugarului, prezența de decese neonatale neexplicate, retardul psiho-motor și alte semne neurologice sunt sugestive pentru presupunerea diagnosticului de maladie metabolică ereditară.
3. Sindroamele clinice sunt complexe și derivă din multitudinea crescândă a defectelor biochimice identificate. Defectele specifice pot conduce la un spectru larg de manifestări clinice cu debut la vârste diferite. În multe cazuri sunt necesare teste biochimice și moleculare sofisticate pentru stabilirea unui diagnostic precis.
4. Deseori, sindromul epileptic caracterizează anomaliile metabolice ereditare.
5. Anomaliile metabolice trebuie suspectate atunci când epilepsia este rezistentă la tratamentul antiepileptic și este asociată cu astfel de simptome ca: retardul mintal și dereglările motorii.
6. Metodele de diagnostic se utilizează în dependență de vârsta copilului. Examinările de bază ale metabolismului includ: analiza nivelului glucozei din plasmă și LCR, nivelul

lactatului, amoniului, aminoacizilor din plasmă și LCR, aprecierea nivelului acidului uric etc.

7. În unele cazuri rezultatele obținute în cadrul investigațiilor imagistice sunt patognomice doar unor tulburări metabolice (spre exemplu tabloul MRI caracteristic pentru citopatiile mitocondriale).
8. Diagnosticul precoce al anomaliilor congenitale de metabolism la pacienții cu accese epileptice permite selectarea unui tratament corect și astfel, ameliorarea stării copilului.
9. Confirmarea diagnosticului ne permite să apreciem prognosticul bolii și măsurile de ameliorare a calității vieții copilului.

Bibliografie

1. Arthuis M., Examen neurologique en pratique pédiatrique, În: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G, Dulac O, Mancini J (eds) Neurologie pédiatrique, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 1998; 2-ème ed, ch. 3, p. 65-71.
2. Chalmers RA, Organic acids in urine of patients with congenital lactic acidoses: an aid to differential diagnosis. 1984; p. 79-89.
3. Debray FG, Mitchell GA, Allard P, Robinson BH, Hanley JA, Lambert M., Diagnostic accuracy of blood lactate-to-pyruvate molar ratio in the differential diagnosis of congenital lactic acidosis. *Clin Chem*. May 2007; p. 53(5), 916-21.
4. Fernandes J., Saudubray, J.M., van den Berghe G., Walter, J.H., *Inborn Metabolic Diseases and Treatment* (4th ed.). Springer, 2006; p.4-5, 5-22, 22-27, 28-36, 36-40.
5. Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke, William L. Nyhan, *Inherited Metabolic Diseases*. 2010; p. 15-25, 53-54, 143-146.
6. H. M. Sinclair, *Historical aspects of inborn errors of metabolism*. Magdalen College, Oxford, Department of Biochemistry, University of Oxford, 1962, p. 5.
7. Watson J.D., *Molecular Biology Of The Gene*. Second Edition, W. A. Benjamin inc. New York, 1970; p. 46-47.
8. Joe T. R. Clarke, *Inherited Metabolic Diseases*. Cambridge University Press 2005; p. 18-36, 38-47.
9. John F. O'Brien, *Inborn Errors of Amino Acid, Organic Acid and Fatty Acid Metabolism*. In: Burtis CA, Ashwood ER, Tietz VW editors. *Teitz Textbook of Clinical Chemistry*, 3ed. New Delhi: Elsevier 1986; p. 2208 : 1777.
10. Kayton A., *Newborn screening: a literature review*. Neonatal network: NN 2007; 26 (2), p. 85-95.
11. Maximilian C., *Genetica umana*. Ed.St. si Enciclopedica, Bucuresti, 1982; p. 131.
12. Nicole I Wolf, Thomas Bast, Robert Surtees , *Epileptic Disorders*. Department of Paediatric Neurology, University Children's Hospital Heidelberg, Germany, Neurosciences Unit, Institute of Child Health, University College London, UK, Volum 7, 2006; p. 67-81.
13. Valeriu Popescu, *Nurologie Pediatrică*. vol. II, 2001; p. 1511-1528.
14. Veber G, Domi T, Shroff M, Kouzmitcheva E, MacGregor DL, Kirton A, *Corticospinal tract pre-wallerian degeneration: a novel outcome predictor for pediatric stroke on acute MRI*. 2009; 40 (3) : 780-787.
15. William L. Nyhan, Bruce A. Barshop, Pinar Ozand, *Atlas of metabolic diseases*. 2005; second edition, p. 3-6.