

Dihidrolipoamid-dehidrogenáz deficiencia

Egy háromarcú betegség

Dr. Elblinger Zsuzsanna
Dr. Zsidegh Petra, Dr. Dezsőfi-Gottl Antal

SEMMELWEIS EGYETEM GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA,
BÓKAY UTCAI RÉSZLEG



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

R.M. 3,5 éves lány

- Vidéki kórház referálja osztályunknak
- Hányások, hypoglycaemia miatt került felvételre - **glükóz 1,5 mmol/l, pH 7,296, laktát 3,1 mmol/l, hepatomegalia**
- Cukor- és folyadékbólus, infúziós terápia mellett metabolikus eltérések rendeződtek
- Bennfekvése 4. napján **GOT 3420 U/l, GPT 6100 U/l**, bágyadtság, bradycardia (60-80/perc)
- Laktát-acidózis újszülött korban
- 2023. júliusában és 2024. januárjában hányás, anyagcsere-kisiklás - utóbbinál transzamináz emelkedés és coagulopathia
- Ismeretlen eredetű anyagcsere-rendellenesség

R.M. 3,5 éves lány

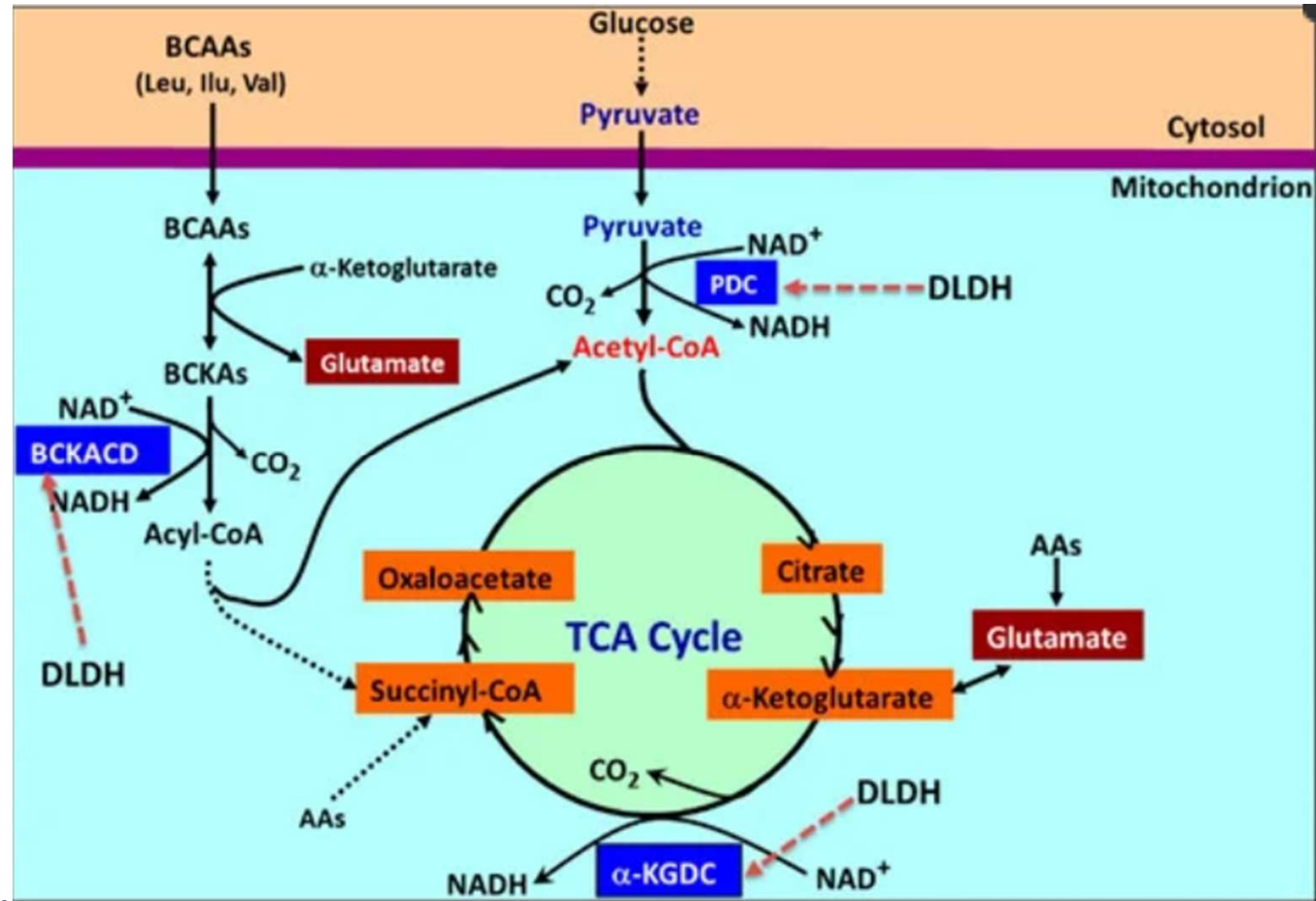
Osztályunkon

- Parenteralis táplálás
- Fül-orr-gégészet: otitis media – ceftriaxon
- Gyors javulás - ápolás 3. napjára transzamináz szintek csökkentek, parenteralis táplálás leállhatott, 7 nap után emisszió
- Korábbi genetikai vizsgálat kiterjesztése - **DIHIDROLIPOAMID-DEHIDROGENÁZ DEFICIENCIA**

Dihidrolipoamid-dehidrogenáz (DLD) deficiencia

- Autoszómális recesszíven öröklődő anyagcsere-betegség, gyakorisága nem ismert
- A DLD mitokondriális enzimkomplexek része

Több anyagcsereútvonal sérülése révén egy komplex, "energiahiányon" alapuló krízis alakul ki



Forrás:

- Yang X, Song J, Yan L-J. Chronic Inhibition of Mitochondrial Dihydrolipoamide Dehydrogenase (DLDH) as an Approach to Managing Diabetic Oxidative Stress. *Antioxidants*. 2019; 8(2):32. <https://doi.org/10.3390/antiox8020032>
- GeneReviews®, Quinonez SC, Thoene JG. Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency

Fenotípusok:

1. Korai kezdetű forma:

- Hypotoniás újszülött, laktát acidózis, általában 1-2 év alatt halálhoz vezet
- A hosszabb ideig túlélőknél növekedési elmaradás, értelmi fogyatékoság, ataxia, görcsök jelentkezhetnek



Forrás: GeneReviews®, Quinonez SC, Thoene JG., Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency

5. dia

DÁO

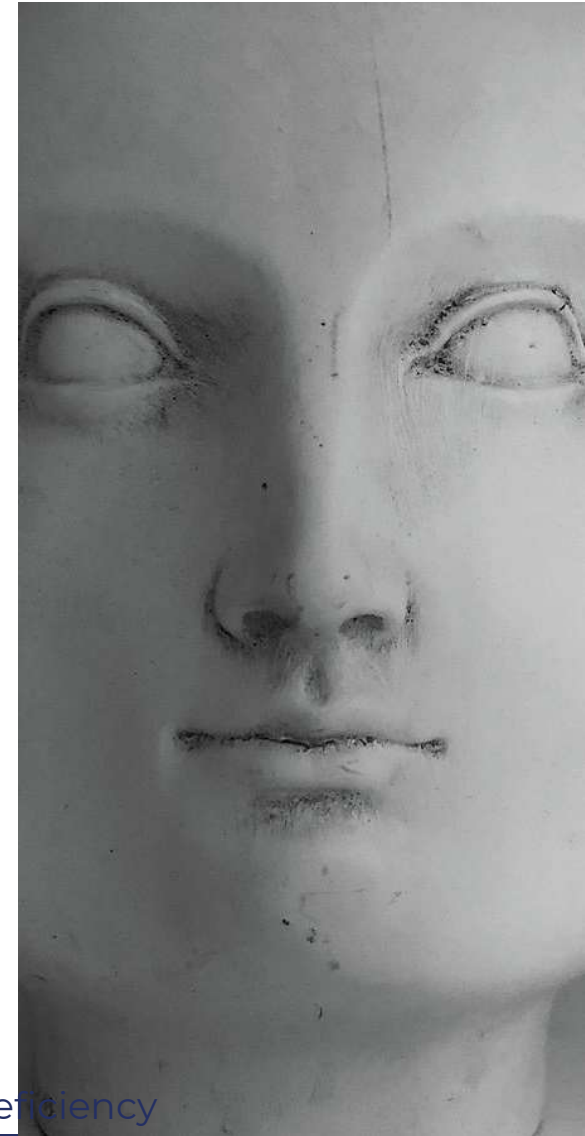
lehetne több dián, képekkel

Dr. Elblinger Zsuzsanna (rezide; 2024-09-15T19:46:42.808

Fenotípusok:

2. Hepatikus forma:

- Újszülöttkortól a 30-as évekig terjed a betegség kezdeti megnyilvánulása
- Krízisek esetén romló májfunkció, akár akut májelégtelenség, halálos eset is ismert
- Laktátemelkedés, hyperammonaemia, coagulopathia társulhat
- Krízis oldódásával értékek normalizálódnak



Forrás: GeneReviews®, Quinonez SC, Thoene JG., Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency

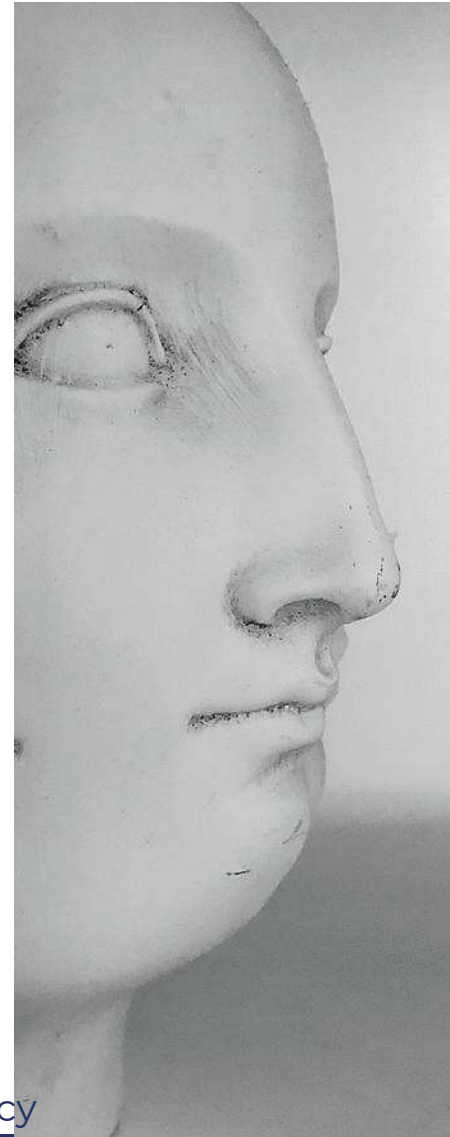
Fenotípusok:

3. Myopathiás forma:

- 2 egyénnél írták le eddig ezt a prezentációt
- Ptosis, gyengeség, emelkedett kreatinin-kináz szint

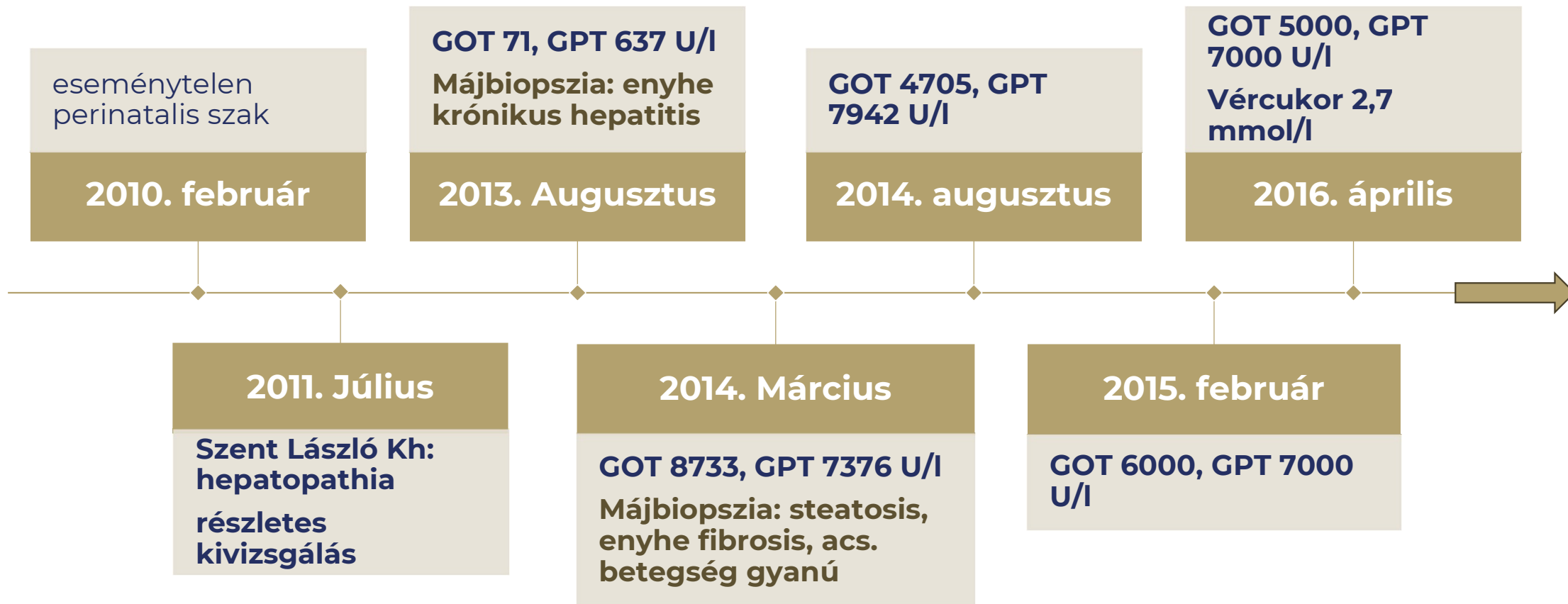
A fenotípusok között átfedés lehetséges.

Forrás: GeneReviews®, Quinonez SC, Thoene JG., Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency



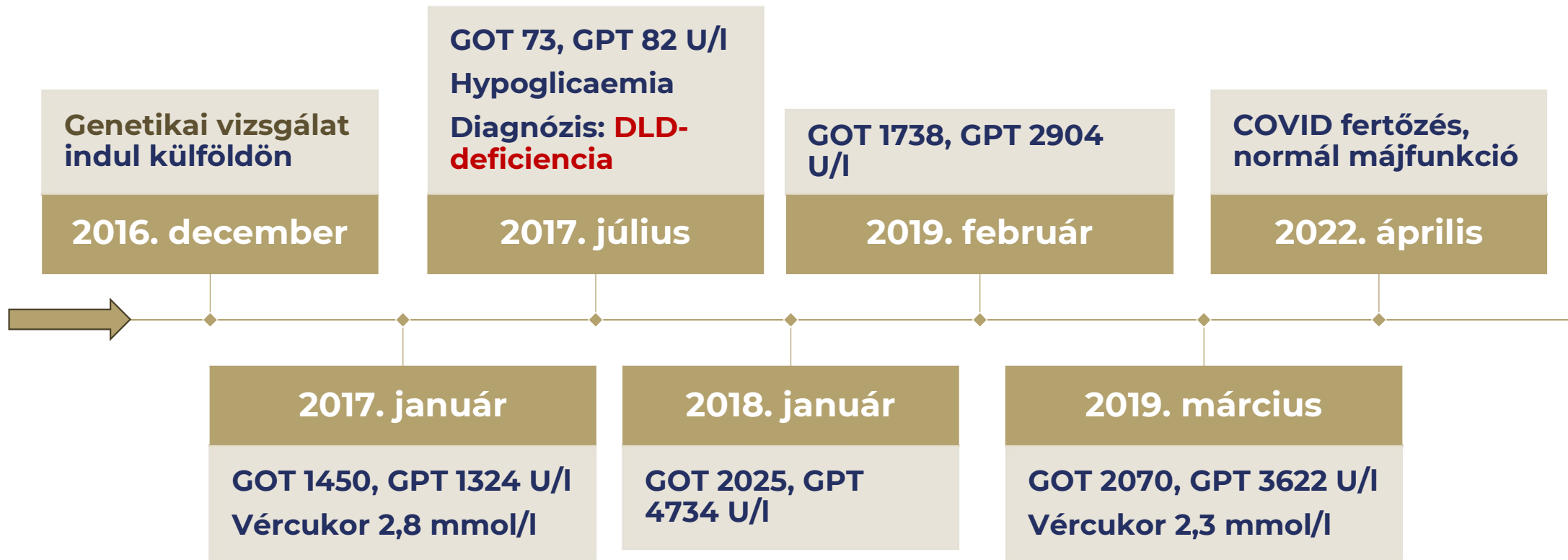
F.C. 14 éves lány

Hányással, akut fertőzéssel járó shubok



F.C. 14 éves lány

Hányással, akut fertőzéssel járó shubok



J.M. 4 éves fiú

- Negatív perinatalis anamnézis
- 2,5 évesen gastroenteritishez társulóan elhúzódó hypoglycaemia, görcs
- Hepatomegalia, emelkedett transzaminázok (GOT 595 U/l, GPT 338 U/l)

Interaktív kérdés:



1. Hepatomegalia és hypoglycaemia együttes fennállása esetén milyen anyagcserebetegség merül fel leginkább?

- a. Ureaciklus-zavar
- b. Niemann-Pick betegség
- c. Glikogéntárolási betegség

J.M. 4 éves fiú

- Negatív perinatalis anamnézis
- 2,5 évesen gastroenteritishez társulóan elhúzódó hypoglycaemia, görcs
- Hepatomegalia, emelkedett transzaminázok (GOT 595 U/l, GPT 338 U/l)
- Glikogéntárolási betegségek genetikai vizsgálata negatív → teljes exom szekvenálás
- **Dg: DLD-deficiencia**, homozigóta cisztás fibrózis

Diagnózis felállítása

- **Genetikai vizsgálat** szükséges
- Nincs klinikai diagnosztikus kritériumrendszer
- Újszülöttkori szűrés alapján nem kimondható
- Laboratóriumi eltérések: nem specifikusak
 - **Metabolikus acidózis, hypoglycaemia, transzamináz emelkedés, CK emelkedés**
 - Emelkedett elágazó szénláncú aminosav-, laktát-, piruvátszint
- Mikor juthat eszünkbe?
 - Korai kezdetű hypotonia, letargia, hányás
 - *Hányással, hányingerrel kezdődő, visszatérő májkárosodás, májelégtelenség*
 - Izomgörcsök, gyengeség

Kezelés

- Nincs konszenzusos ajánlás
- Éhezés, májtoxikus gyógyszerek kerülése
- Krízis esetén cukorbólus, folyadékbólus, emelt cukortartalmú infúzió, súlyos acidózis esetén bikarbonát pótlás
- Coagulopathia rendezése FFP-vel
- Koenzim Q10, biotin, tiamin szupportáció

DÁ0

14. dia

- DÁO** legyen konkrét "dózisokkal" részletezve?
Dr. Elblinger Zsuzsanna (rezide; 2024-09-15T19:44:59.961)
- DÁO 0** milyen szerepük van koenzim, biotin stb-nek?
Dr. Elblinger Zsuzsanna (rezide; 2024-09-15T19:45:18.962)

Májelégtelenséggel járó anyagcsere-betegségek - differenciáldiagnosztika

Prezentáció ideje	Felmerülő betegség	Jellemző egyéb eltérések
Bármelyik életkor	Tyrosinaemia	AFP ↑
	(Hosszú szénláncú) zsírsavoxidáció defektusai	Laktát, húgysav, CK, ammónia ↑ glükóz, keton ↓ ,(cardio)myopathia
	Ureaciklus-zavarok	Ammónia ↑↑↑
3 hó alatt	Neonatalis haemochromatosis	Ferritin, AFP ↑
	Galactosaemia	Táplálás megkezdése után indul, cataracta
	Légzési lánc betegségei	Laktát ↑↑↑
	Niemann-Pick betegség A, B, C típus	Icterus, hypotonia, hepatosplenomegalia
3 hó - 2 év	Fruktóz intolerancia	Glükóz ↓
	Légzési lánc betegségei	Laktát ↑
2 év felett	Wilson-kór	Kayser-Fleischer gyűrű, vese eltérések, neurológiai tünetek (tremor)
	Alfa-1-antitripszin hiány	Alfa-1-antitripszin-szint ↓
	Glikogenózis VI/IX típus	Glükóz ↓, laktát, CK ↑

Köszönöm a figyelmet!



Fotó: Douglas Fromm,
fineartamerica.com

Felhasznált irodalom:

Quinonez SC, Thoene JG. Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency. 2014 Jul 17 [Updated 2021 Sep 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220444/>

Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke, William L. Nyhan: Inherited Metabolic Diseases - A Clinical Approach, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769