

Neurologiczne manifestacje niektórych wrodzonych zaburzeń metabolicznych – typowe sytuacje kliniczne

Neurological manifestations of certain inborn errors of metabolism – typical case reports

Łukasz Kałużny¹, Paweł Kemnitz², Zofia Siwińska-Mrozek¹, Anna Mania², Ilona Pieczonka-Ruszkowska², Małgorzata Pastusiak¹, Mariusz Szczepanik¹, Wojciech Służewski², Wojciech Cichy¹, Jarosław Walkowiak¹

¹ Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Wstęp. Wrodzone zaburzenia metaboliczne stanowią szczególne wyzwanie dla dzisiejszej pediatrii i neurologii dziecięcej. Badania przesiewowe selektywne i – szczególnie – populacyjne dają szansę na wcześniejsze rozpoznanie, redukcję śmiertelności i poprawę jakości życia pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu. Prawidłowa i wczesna diagnoza umożliwia ewentualne wdrożenie leczenia i pełną konsultację genetyczną.

Celem pracy jest prezentacja trzech przypadków chorych z objawami neurologicznymi, którzy wymagali wykonania różnych badań diagnostycznych. **Materiał i metoda.** W pracy przedstawiono opis trojga typowych pacjentów z objawami neurologicznymi reprezentujących różne drogi diagnostyczne: chłopca z epizodami hipoglikemii i znacznego stopnia zaburzeniami rozwojowymi – z deficytem dehydrogenazy hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD), chłopca z chorobą syropu klonowego zdiagnozowanego przypadkowo w przebiegu przesiewu populacyjnego w kierunku fenyloketonurii oraz dziewczynkę z hiperglicyemią nieketotyczną. **Wnioski.** Szybka diagnostyka wrodzonych zaburzeń metabolicznych ułatwia zastosowanie odpowiedniego postępowania terapeutycznego i ocenę rokowania.

Słowa kluczowe: choroby metaboliczne, padaczka, encefalopatia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego

ABSTRACT

Inborn errors of metabolism (IEM) represent a special challenge in pediatrics and pediatric neurology. Selective and especially massive screening program can increase detectability of IEM, reduce mortality and improve quality of life of children affected with an IEM. Specific diagnosis enables therapy and genetic counseling. The paper describes 3 typical case reports: a boy with hypoglycemic episode and severe mental retardation (LCHAD deficiency), a boy with MSUD diagnosed incidentally in massive screening program for PKU (second Guthrie card was checked with MS/MS) and a girl with NKH.

Key words: metabolic disorders, epilepsy, encephalopathy, psychomotor retardation

WSTĘP

Wrodzone zaburzenia metabolizmu (ang. *inborn errors of metabolism* – IEM) są to genetycznie uwarunkowane zaburzenia biochemiczne, w których defekt białek enzymatycznych skutkuje blokiem metabolicznym mającym patologiczne konsekwencje [1–3]. Choroby te rozpoznawane są coraz częściej, co wynika z intensywnie rozwijającego się w ostatnich latach systemu badań przesiewowych populacyjnych (obejmujących swym zakresem wszystkie noworodki) i selektywnych (wykonywanych u dzieci z objawami mogącymi sugerować zaburzenie). Sumaryczna częstość IEM szacowana jest na około 1/2300 urodzeń, a opisanych jest około 2500 zaburzeń dotyczących różnych szlaków

metabolicznych [1–3]. Niestety, w większości przypadków nie dysponujemy leczeniem przyczynowym, rozpoznanie ułatwia jednak udzielenie pełnej porady genetycznej. Wśród metod leczenia wymienia się leczenie żywieniowe (redukcja podaży toksycznych substratów, suplementacja brakujących produktów zablokowanej reakcji biochemicznej), enzymatyczną terapię zastępczą, terapię redukującą powstawanie toksycznych substratów, uzupełnianie kofaktorów i próbe stabilizacji białek enzymatycznych. Nadzieją na przyszłość pozostaje terapia genowa [1–2, 4–8].

Zaburzenia neurologiczne (opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, padaczka, encefalopatia o nieznanym

przyczynie, hipotonia) dotyczą około 3% populacji dzieci i młodzieży. Mimo rozwoju nowoczesnych metod badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego oraz badań molekularnych i neurofizjologicznych wielu pacjentów nadal pozostaje niezdiagnozowanych. W diagnostyce różnicowej należy zwracać uwagę na wrodzone zaburzenia metaboliczne, tym bardziej, że badania selektywne w kierunku IEM są coraz bardziej dostępne i tańsze. W celu przybliżenia diagnostyki różnicowej w kierunku IEM przedstawiamy opis trojga dzieci zdiagnozowanych w badaniach przesiewowych selektywnych. Dwoje spośród nich miało IEM, które odpowiednio wcześniej wykryte mogłoby być skutecznie leczone, co zapobiegłoby powikłaniom neurologicznym.

OPISY PRZYPADKÓW

Pacjent 1

Chłopiec urodzony z ciąży pierwszej, porodu pierwszego, o czasie, siłami natury, z punktacją w skali Apgar 10, m.c. ur. 3095 g. W okresie okołoporodowym u dziecka wystąpiła infekcja paciorkowca powikłana zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, nie stwierdzono wówczas cech dekompensacji metabolicznej. W 5. miesiącu życia hospitalizowany na oddziale intensywnej opieki medycznej z powodu dekompensacji metabolicznej z objawową hipoglikemią (do ok. 2 mg%). Wówczas na podstawie badania profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą MS/MS rozpoznano jedno z zaburzeń beta-oksydacji kwasów tłuszczowych – deficyt dehydrogenazy hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *long chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase* – LCHAD). Wdrożono postępowanie terapeutyczne – leczenie żywieniowe (częste karmienia, posiłki bogate w węglowodany, ubogotłuszczowe). Od momentu wprowadzenia leczenia nie obserwowano epizodów dekompensacji metabolicznej, jednak u dziecka rozwinęła się ciężka encefalopatia w postaci opóźnienia rozwoju psychomotorycznego w stopniu znacznym, małopłowie, napady padaczkowe, cechy spastyki. W wieku 20 miesięcy w badaniu MRI głowy ujawniono obecność zmian w postaci zaniku mózgu oraz torbiele pajęczynówki. W zaburzeniach oksydacji kwasów tłuszczowych typowym powikłaniem epizodów dekompensacji mogą być zaburzenia kardiologiczne – zaburzenia rytmu z wydłużeniem załamków QT i kardiomiopatia. Chłopiec wymagał włączenia leków antyarytmicznych z powodu tachykardii zatokowej, w badaniu echokardiograficznym wykonanym w 14. miesiącu życia stwierdzono jedynie łagodną niedomykalność zastawki trójdziałnej.

Pacjent 2

Dziecko to zostało przyjęte do szpitala rejonowego w 12. dobie życia z powodu utraty łaknienia i utraty masy ciała. Wykonane wówczas zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej wykazało cechy zapalenia płuc. Wywiad okołoporodowy był nieobciążony. Dzieckiem z ciąży i porodu drugiego, urodzone siłami natury w 37. tygodniu ciąży, Apgar wyniósł 10, a m.c. ur. 3080 g. W badaniu przesiewowym populacyjnym w kierunku fenyloketonurii stwierdzono podwyższony wynik w badaniu drugiej, kontrolnej bibuły – stąd chłopiec

został przekierowany w 16. dobie życia do Kliniki Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych w celu weryfikacji diagnozy. W chwili przyjęcia stan ogólny dziecka był średnio ciężki, w badaniu przedmiotowym z odchyłen stwierdzono mierną duszność, zaznaczony wysiłek oddechowcy, skóra była marmurkowata; osłuchowo nad polami płucnymi zaostrenie szmeru płęcherzykowego, rozsiane rżęzenia, furczenia. W badaniach laboratoryjnych z odchyłen stwierdzono jedynie miernie podwyższone stężenie CRP i graniczne stężenie amoniaku. Kontynuowano antybiotykoterapię w osłonie probiotyku, włączono leki bronchodylatacyjne w nebulizacji. W drugiej dobie pobytu obserwowano pogorszenie stanu ogólnego dziecka, nasiloną duszność, sinicę, trudności w karmieniu – zmodyfikowano antybiotykoterapię, podano steroidy systemowo, włączono żywienie przez sondę; dziecko wymagało intensywnego nadzoru pediatrycznego. W kontrolnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono zagęszczenia okołoskrzelowe w częściach centralnych i polach dolnych obu płuc. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie stwierdzono nieprawidłowości, w przeziemiennym obrazie mózgowia był prawidłowy. Badanie echokardiograficzne serca ujawniło dwupłatkową zastawkę aortalną ze śladową niedomykalnością, drożny otwór owalny – bez znaczenia hemodynamicznego. Z powodu obserwowanej złej tolerancji karmień przez sondę, epizodów bradykardii i bezdechów wysunięto podejrzenie przepukliny przeponowej u dziecka – wykonane badanie radiologiczne (pasaż przewodu pokarmowego) nie potwierdziło rozpoznania, wykazało jednak bardzo małą pojemność żołądka – 25 ml. Zmodyfikowano objętość i częstość karmień, uzyskując poprawę tolerancji żywienia i zmniejszenie dolegliwości.

W kolejnych dniach terapii obserwowano początkowo poprawę stanu ogólnego dziecka – ustąpienie duszności. Częściowy powrót do żywienia drogą doustną spowodował ponownie narastającą senność, obniżenie napięcia mięśniowego, utratę łaknienia. Wyniki badań serologicznych w kierunku zakażenia cytomegalowirusem i toksoplazmozy były ujemne.

Nie potwierdzono u dziecka rozpoznania fenyloketonurii – kontrolne stężenie Phe w surowicy metodą kolorymetryczną było prawidłowe. Badanie przesiewowe selektywne w kierunku wrodzonych zaburzeń metabolicznych metodą MS/MS (wykonane standardowo w ramach procedur przesiewu populacyjnego u dziecka z hiperfenyloalaninemią) wykazało podwyższone miano leucyny, izoleucyny i waliny, co wskazało na rozpoznanie choroby syropu klonowego (ang. *maple sirup urine disease* – MSUD) u dziecka. W związku z powyższym przerwano żywienie enteralne, wstrzymano podaż białka, włączono wlew dożylny 10% glukozy, a następnie całkowite żywienie parenteralne (glukoza + lipidy, bez podaży aminokwasów) – uzyskując poprawę stanu klinicznego dziecka: redukcję senności, wzrost reaktywności. W znieczuleniu ogólnym założono dwa cewniki do naczyń centralnych i wykonano pilny zabieg hemodiafiltracji. Przebieg po zabiegu był bez powikłań. Kontrolny aminogram surowicy przed i po dializoterapii wskazywał na skuteczną redukcję stężenia toksycznych aminokwasów.

W stanie ogólnym wyrównanym dziecko przekazano do Kliniki Chorób Metabolicznych IP CZD, gdzie wdrożono leczenie żywieniowe – dietę z ograniczeniem podaży aminokwasów rozgałęzionych – leucyny, waliny i izoleucyny. Dziecko pozostaje pod stałą opieką Poradni Metabolicznej Szpitala Klinicznego im. K. Jonschera w Poznaniu. Jego stan jest stabilny.

Pacjent 3

Dziewczynka 3-miesięczna, hospitalizowana w szpitalu rejonowym a następnie w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej z powodu uogólnionych drgawek. Dziecko z ciąży i porodu trzeciego, o czasie, drogą cięcia cesarskiego, ocenione na 10 punktów w skali Apgar, m.c. ur. 3220 g. Wywiad rodzinny był obciążony: starsza siostra dziewczynki (13 lat) była leczona z powodu padaczki i mózgowego porażenia dziecięcego, objawy zaburzeń rozwoju narastały od 6. tygodnia życia dziecka. Stwierdzono opóźnienie rozwoju psychomotorycznego w stopniu głębokim – u dziewczynki potwierdzono rozpoznanie takie jak u siostry.

Przy przyjęciu do Kliniki stan ogólny dziecka był wyrównany. W badaniu przedmiotowym, poza nieznacznym wzmoczeniem napięcia mięśniowego, nie stwierdzono znaczących odchyłań. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono nieprawidłowości, stężenie amoniaku i kwasu mlekowego oraz aktywność kinazy kreatyninowej były w granicach normy, hipoglikemii nie obserwowano. Codziennie występowały liczne epizody napadowe o typie napadów skłonów. W związku z powyższym włączono do leczenia dodatkowo kwas walproinowy, nie obserwując poprawy, uzyskano ją dopiero po leczeniu fenobarbitem. Przeprowadzono w trybie pilnym badanie przesiewowe selektywne w kierunku wrodzonych zaburzeń metabolicznych. Wynik badania profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS był prawidłowy, natomiast badanie suchej kropli krwi metodą MS/MS wykazało miernie podwyższone stężenie glicyny – diagnostykę poszerzono o badania w kierunku hiperglicynemii nieketotycznej. W aminogramie surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono znacznie podwyższone stężenie glicyny, stosunek jej poziomu w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy wynosił 0,09, co uzasadniło rozpoznanie hiperglicynemii nieketotycznej u dziecka. Wdrożono leczenie redukujące stężenie glicyny: beznozesan sodu (250 mg/kg m.c./na dobę) oraz dekstrometorfan (Acodin, początkowo 2,5 mg/kg m.c., następnie dawkę zwiększono do 5 mg/kg m.c.). Zmodyfikowano leczenie objawowe przeciwdrgawkowe, tj. odstawiono kwas walproinowy, który podnosi stężenie glicyny w surowicy. Poza tym uzupełniono leczenie o preparat lewetyracetamu ze skutkiem pozytywnym. Obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego dziecka, wzrost reaktywności, ustąpienie napadów drgawkowych. Ostatnie kontrolne badania glicyny wykazały znaczny spadek jej stężenia. Uzupełniona diagnostyka metaboliczna starszej siostry potwierdziła także rozpoznanie hiperglicynemii nieketotycznej.

DYSKUSJA

Deficyty enzymatyczne opisywane we wrodzonych zaburzeniach metabolizmu dotyczą dysfunkcji wszystkich tkanek organizmu, a ich manifestacja narządowa jest zależna od rodzaju wady, typu mutacji, ekspresji tkankowej i ewentualnie genów modyfikujących. Wśród typowych objawów IEM dotyczących układu nerwowego wymienić należy:

- opóźnienie rozwoju psychomotorycznego;
- cechy encefalopatii;
- lekooporne napady padaczkowe;
- hipotonię, hipertonię, ataksję, drżenia;
- małogłowie lub makrocefalię;
- cechy uszkodzenia nerwu wzrokowego, niedosłuch [4–6, 9, 10].

Niektórym zaburzeniom towarzyszyć mogą typowe cechy dysmorfii (np. syndaktylia palców stóp w zespole Smitha-Lemliego-Opitza, kręcone, łamliwe, szorstkie włosy w chorobie Menkesa czy pogrubienie rysów twarzy w mukopolisacharydozach), zmiany narządowe (głównie wątroby, serca, nerek – np. w zaburzeniach beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, chorobach spichrzeniowych) [1–2, 4].

W latach 2000–2014 w Klinice Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych zdiagnozowano w ramach przesiewu selektywnego 73 pacjentów z rzadkimi chorobami metabolicznymi, z czego u 36 (tab. I) objawy neurologiczne i opóźnienie rozwoju psychomotorycznego dominowało w obrazie klinicznym. Od października 2011 r. wprowadzono system badań przesiewowych populacyjnych w kierunku rzadkich chorób metabolicznych na podstawie tandemowej spektrometrii mas. W ciągu pierwszych trzech lat zdiagnozowano 24 dzieci w okresie bezobjawowym. Wprowadzone leczenie w tych przypadkach uniemożliwiło rozwój objawów chorobowych.

Tabela I. Wrodzone zaburzenia metabolizmu zdiagnozowane w ramach przesiewu selektywnego w latach 2000–2014, w których dominowały objawy neurologiczne *Inborn errors of metabolism with primary neurological manifestations diagnosed based on selective screening (2000–2014)*

Wrodzone zaburzenia metabolizmu <i>Inborn errors of metabolism</i>	Liczba pacjentów <i>Number of patients</i>
Hiperglicynemia nieketotyczna <i>Non-ketotic hyperglycinaemia – NKH</i>	5
Deficyt transkarbamoilazy ornitynowej <i>Ornithine transcarbamylase deficiency – OTC</i>	7
Choroba syropu klonowego <i>Maple sirup urine disease – MSUD</i>	2
Kwasica metyloglutakonowa <i>Methylglutaconic aciduria – MGA t. 3</i>	2
Kwasica glutarowa t.1 <i>Glutaric aciduria t. 1 – GA1</i>	1

Wrodzone zaburzenia metabolizmu <i>Inborn errors of metabolism</i>	Liczba pacjentów <i>Number of patients</i>
Homocystynuria <i>Homocystinuria – HCY</i>	2
Deficyt GTCPH I <i>GTP cyclohydrolase deficiency</i>	1
Mukopolisacharydozy <i>Mucopolysaccharidoses – MPS</i>	3
Zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych <i>Fatty acid oxidation disorders – VLCAD-1, LCHAD-4, MCAD-2</i>	7
Glikogenozy <i>Glicogenosis t. VI</i>	1
Zaburzenia glikozylacji białek <i>Disorders of protein glycosylation – CDG</i>	1
Choroba Krabbe <i>Krabbe disease</i>	3
Deficyt syntazy metioniny <i>Methionine synthase deficiency</i>	1

Opisane przypadki chorobowe przybliżają sposób myślenia diagnostycznego w kierunku wykrywania IEM. U pierwszego z opisanych dzieci, z deficytem LCHAD, uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego było spowodowane epizodem ciężkiej hipoglikemii. Jest to typowy przykład potwierdzający słuszność koncepcji rozszerzonych badań przesiewowych populacyjnych noworodków oraz najszybszego przeprowadzania selektywnych badań przesiewowych w chorobach, dla których istnieje skuteczne leczenie w przypadku najmniejszego podejrzenia IEM. U drugiego dziecka (MSUD) pogorszenie stanu ogólnego nastąpiło po posiłkach pełnowartościowych z białkiem, co wskazuje na nietolerancję jak w aminocidopatiach czy hiperamonemiach. U trzeciego pacjenta przeprowadzona niezwłocznie diagnostyka metaboliczna umożliwiła szybkie wdrożenie leczenia oraz udzielenie pełnej porady genetycznej, jednak leczenie jedynie w miernym stopniu redukuje niekorzystny przebieg choroby. U zdecydowanej większości poddanych przesiewowi selektywnemu pacjentów w naszym szpitalu badania dały wynik negatywny – szacunkowo u jedynie 1 pacjenta na 50–100 badanych uzyskujemy potwierdzenie rozpoznania IEM, co odpowiada danym światowym. Należy także pamiętać o ograniczonych możliwościach terapeutycznych w chorobach neurometabolicznych – ma to znaczenie podczas rozmowy z rodzicami pacjentów; nieuzasadnione jest

budzenie nadmiernej nadziei związanej z potwierdzeniem rozpoznania [13].

Dzięki rozszerzeniu badań przesiewowych populacyjnych o niektóre rzadkie choroby metaboliczne wykrywane metodą tandemowej spektrometrii mas (21 jednostek chorobowych, od listopada 2013 r. system objął całą Polskę) coraz częściej rozpoznawane jest w okresie bezobjawowym. Aktualnie panel dostępnych badań w kierunku IEM z manifestacją neurologiczną jest coraz szerszy, dostępne są obok opisanych powyżej badania stężenia neurotransmiterów w płynie mózgowo-rdzeniowym, badania aktywności niektórych enzymów w leukocytach, badanie izoform transferyny w kierunku zaburzeń glikozylacji białek, badania genetyczne i inne. Pomocne pozostają badania neuroobrazowe, np. MRI [3, 11, 12].

Z praktycznego punktu widzenia wygodny jest podział zaburzeń metabolicznych dających objawy neurologiczne na dwie grupy: przebiegające pod postacią stopniowego narastania zaburzeń rozwojowych oraz na przebiegające pod postacią nagłej dekomensacji u dziecka uprzednio bezobjawowego. O ile w pierwszym przypadku możemy spokojnie planować diagnostykę różnicową, o tyle w przypadku nagłego pogorszenia stanu dziecka konieczna jest – obok badań neurologicznych – pilna diagnostyka w kierunku IEM [3].

U dziecka z podejrzeniem nagłej dekomensacji metabolicznej wskazane jest szybkie wykonanie badań biochemicznych (gazometria, elektrolity, glukoza, CK, CRP, aminotransferazy, próby nerkowe, koagulologia) oraz – co szczególnie istotne – szybkie oznaczenie stężenia amoniaku i kwasu mlekowego. Ważne jest zabezpieczenie materiału (surowica, krew pobrana na bibułę filtracyjną, moczu) w celu uzupełnienia diagnostyki w kierunku IEM. Istotne jest zapobieganie procesom katabolicznym poprzez podaż dożylną 10% glukozy (100–150 ml/kg m.c./dobę, co oznacza 7–10 mg/kg m.c./min), a przy podejrzeniu kwasicy organicznych – wstrzymanie podaży białka [3].

Istnieje wiele problemów i pułapek, w które można wpaść, nie mając doświadczenia w leczeniu chorób metabolicznych. Dlatego w przypadku podejrzenia IEM u pacjenta wskazany jest pilny kontakt z ośrodkiem specjalistycznym.

WNIOSEK

Choroby metaboliczne pozostają ciągle niedocenianą przyczyną zaburzeń neurologicznych, szczególnie w okresie niemowlęcym. Badania przesiewowe selektywne i – szczególnie – populacyjne dają szansę na wcześniejsze rozpoznanie, redukcję śmiertelności i poprawę jakości życia pacjentów z IEM.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Blau N., Duran M., Gibson K.M., et al.: *Physician's Guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 2014.
- [2] Scriver Ch.R., Beaudet A.L., Sly W.S., et al.: *Valle D.: The metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. Eighth edition, vol. 1–4, McGraw-Hill Medical Publishing Division 2001.
- [3] Zschocke J., Hoffmann G.F.: *Vademecum metabolicum*. 3rd, revised edition. Milupa/Schattauer, Friedrichsdorf 2011.
- [4] Garcia-Cazorla A., Wolf N.I., Serrano M., et al.: Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J. Inher. Metabol. Dis.* 2009; 32: 597–608.
- [5] Garcia-Cazorla A., Wolf N.I., Serrano M., et al.: Inborn errors of metabolism and motor disturbances in children. *J. Inher. Metabol. Dis.* 2009; 32: 618–629.
- [6] Wolf N.I., Garcia-Cazorla A., Hoffmann G.F.: Epilepsy and inborn errors of metabolism in children. *J. Inher. Metabol. Dis.* 2009; 32: 609–617.
- [7] Prietsch V., Lindner M., Zschocke J., Nyhan W.L., Hoffman G.F.: Emergency management of inherited metabolic diseases. *J. Inher. Metabol. Dis.* 2002; 25: 531–546.
- [8] Ruiz Pons M., Sanchez-Valverde F., Dalmau Serra J.: *Nutritional treatment of inborn errors of metabolism*. Ergon, Spain 2007.
- [9] Jardim L.B., Villanueva M.M., de Souza C.F.M., Netto C.B.O.: Clinical aspects of neuropathic lysosomal storage disorders. *J. Inher. Metabol. Dis.* 2010; 33: 315–329.
- [10] Rokicki D., Gremia M.: Hipoglikemia u dzieci. *Klin. Ped.* 2000; 8: 39–43.
- [11] Wang T.L., Weng W.C., Peng S.F., Tzen K.Y.: Neuroimaging in children with paediatric neurotransmitter diseases. *J. Inher. Metabol. Dis.* 2009; 32: 361–370.
- [12] Jaeken J.: Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's (nearly) all in it! *J. Inher. Metabol. Dis.* 2011; 34: 853–858.
- [13] Karnabeek C.D., Stockler S.: Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: A systematic literature review. *Mol. Gen. Metabol.* 2012; 105: 368–381.

Adres do korespondencji:

Łukasz Kałużny, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, e-mail: lukasz@jerozolima.poznan.pl

