

## :: Niedobór karboksylazy 3-metylokrotonylo-CoA

Orpha number: 6

### **Definicja choroby:**

Niedobór karboksylazy 3-metylokrotonylo-CoA (3-MCCD) jest dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu leucyny, charakteryzującym się bardzo zmiennym obrazem klinicznym, od przełomu metabolicznego w niemowlęctwie do braku objawów w wieku dorosłym.

### **Epidemiologia:**

Częstość urodzeń w Europie szacowana jest od 1 na 50000 do 1 na 30000. Wprowadzenie programów przesiewowych noworodków opartych na tandemowym spektrometrze mas wykazało dużą częstość tego zaburzenia i obecnie wydaje się być najbardziej powszechną kwasimą organiczną w niektórych populacjach.

### **Opis kliniczny:**

Pacjenci z 3-MCCD mają zmienny fenotyp kliniczny; w zdecydowanej większości pacjenci nie wykazują objawów, a małe podgrupy mają kwasimą organiczną, zwykle w połączeniu z czynnikami wyzwalającymi. Wiele noworodków obecnie diagnozowanych dzięki rozszerzonym badaniom przesiewowym pozostaje bezobjawowych, co wskazuje, że choroba ma bardzo niską penetrację kliniczną. Większość pacjentów objawowych ma prawidłowy wzrost i rozwój aż do pojawienia się ostrego przełomu metabolicznego, który następuje zazwyczaj po łagodnej infekcji, głodówce lub wprowadzeniu diety bogatobiałkowej, w wieku 2-33 miesięcy. Do objawów należą wymioty, śpiączka i bezdech. Rzadko obserwuje się zaburzenia neurologiczne (np. udar metaboliczny, niedowład połowiczny i encefalopatię), osłabienie, zmniejszenie napięcia mięśniowego i opóźnienie rozwojowe. Pomiędzy epizodami przełomu metabolicznego pacjenci zwykle nie mają objawów. U niektórych pacjentów z 3-MCCD objawy mogą nie wystąpić aż do wieku dorosłego; wtedy może pojawić się osłabienie i zmęczenie, inni do końca pozostaną bezobjawowi.

### **Etiologia:**

Za 3-MCCD odpowiedzialne są mutacje w genach *MCCC1* (3q27.1) lub *MCCC2* (5q12-q13). Te dwa geny kodują podjednostki alfa i beta MCCazy, które razem katalizują czwarty etap w szlaku katabolicznym leucyny. Mutacje w tych genach prowadzą do obniżenia lub braku aktywności 3-MCC, tym samym umożliwiają gromadzenie się toksycznych produktów ubocznych przetwarzania leucyny i skutkują objawami klinicznymi. Istnieją dowody na to, że pokrewieństwo skutkujące homozygotycznością dla patogennych mutacji w drugim genie chorób rzadkich może się wiązać z niespecyficznymi ciężkimi fenotypami 3-MCCD..



## **Metody diagnostyczne:**

Badania przesiewowe noworodków za pomocą tandemowego spektrometru mas wykazuje zwiększenie C5-hydroksy acylokarnityny w kropli krwi. Analiza kwasów organicznych w moczu pokazuje podniesiony poziom kwasu 3-hydroksyzowalerianowego i 3-metylokrotonyglicyny. Poziom karnityny w surowicy może być obniżony. Pomiary w limfocytach i fibroblastach wykazują niską aktywność 3-MCC aż po jej brak, podczas gdy inne enzymy karboksylazy mają normalną aktywność. Wyniki badań laboratoryjnych w czasie ostrego kryzysu metabolicznego obejmują kwasicę metaboliczną, hipoglikemię, a w niektórych przypadkach łagodną hiperamonemię. Molekularne badania genetyczne identyfikujące dwa allele powodujące chorobę potwierdzają rozpoznanie. Programy przesiewowe noworodków dostępne są w Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach europejskich.

## **Rozpoznanie różnicowe:**

Rozpoznanie różnicowe obejmuje inne kwasice organiczne, takie jak mnogi niedobór karboksylazy oraz zespół Reye'a (zob. to hasło).

## **Badania prenatalne:**

Diagnostyka prenatalna możliwa jest w rodzinach, w których wiadomo, że występują mutacje powodujące chorobę.

## **Poradnictwo genetyczne:**

3-MCCD jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, zatem zaleca się poradnictwo genetyczne.

## **Postępowanie i leczenie:**

Wczesna diagnoza może pomóc we właściwym postępowaniu z 3-MCCD i zmniejszaniu ryzyka ciężkiego przełomu metabolicznego. Pacjenci bezobjawowi często nie wymagają leczenia. U niektórych pacjentów może być potrzebna doustna suplementacja L-karnityny. Dieta ograniczająca spożycie leucyny zwykle nie jest uzasadniona. Zaleca się unikania poszczenia oraz innych sytuacji wywołujących stres (głównie u niemowląt i małych dzieci) oraz regularne monitorowanie stężenia wolnej karnityny. W trakcie choroby współistniejącej trzeba wdrożyć schemat leczenia w nagłych wypadkach (glukoza dożylnie i korekta acydozy).

## **Rokowanie:**

Rokowanie jest zwykle dobre, ale zależne od nasilenia doświadczanych objawów.

**Recenzent-ekspert:** dr Matthias Baumgartner



Aktualizacja: październik 2014

Tłumaczenie: kwiecień 2016

*This publication is part of the project / joint action '677024 / RD-ACTION' which has received funding from the European Union's Health Programme (2014-2020).*



---

Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.

---

