

**Tytuł:** Wątrobowo-mózgowy zespół deplecyjny u dzieci – metodologia, wyniki własne i zalecenia grupy ekspertów / Hepatocerebral depletion syndrome in children – methodology, study results and recommendations

**Słowa kluczowe:** DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY REKOMENDACJA EKSPERCKA WĄTROBOWO-MÓZGOWY ZESPÓŁ DEPLECYJNY

**Keywords:** LIVER FAILURE MOLECULAR DIAGNOSTICS RECOMMENDATIONS OF EXPERT GROUP HEPATOCEREBRAL DEPLETION SYNDROME

**Autorzy:**

Dariusz Rokicki - Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii IP-CZD

Ewa Poronicka - Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa Zakład Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Rafał Płoski - Zakład Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Tamara Szymańska-Dębińska - Zakład Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Agnieszka Karkucińska-Więckowska - Zakład Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Katarzyna Strawa - Zakład Genetyki, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dorota Piekutowska-Abramczuk - Zakład Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Piotr Kaliciński - <p>Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa</p>

Alina Kępka - <p>Pracownia Patofizjologii, Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie</p>

Maciej Pronicki - Zakład Patomorfologii IP-CZD

Irena Jankowska - <p>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa</p>

**Streszczenie:**

Wprowadzenie: Wątrobowo-mózgowy zespół deplecyjny (MDS) charakteryzuje ciężkie,

postępujące uszkodzenie funkcji wątroby oraz współwystępowanie zaburzeń neurologicznych. Wyniki rutynowych badań laboratoryjnych są wysoce niespecyficzne, a podstawę rozpoznania stanowią obecność deplecji mtDNA w wątrobie oraz identyfikacja mutacji w jednym z odpowiedzialnych genów (m.in. DGUOK, MPV17, POLG, C10orf2 lub SUCLG1).

Cel pracy: Zaprezentowanie wyników badań własnych nad wątrobowo-mózgowym zespołem deplecyjnym u dzieci oraz zaproponowanie rekomendacji postępowania w podejrzeniu tego zespołu.

Materiały i metody: Badaniami objęto fragmenty wątroby (bioptaty, wycinki sekcyjne i eksplanty) pobrane od 297 dzieci z chorobami o nieustalonej etiologii. Oceniono obraz histopatologiczny materiału, wykonano analizę molekularną obejmującą oznaczenie poziomu deplecji mtDNA (stosunek mtDNA/nDNA) i identyfikację mutacji w wybranych genach. Materiał podzielono na 3 grupy: badaną, kontrolną (bez cech uszkodzenia wątroby) oraz referencyjną (z potwierdzonym molekularnie wątrobowo-mózgowym MDS). Na podstawie danych literaturowych za nieprawidłową przyjęto arbitralnie wartość mtDNA/nDNA poniżej 30% wartości kontrolnych.

Wyniki: W grupie badanej wartość mtDNA/nDNA poniżej 30% wartości kontrolnych w bioptacie lub wycinku wątroby uzyskano dla 8/243 pacjentów. Na podstawie kompleksowej analizy przebiegu choroby, obrazu histologicznego i badań molekularnych u wszystkich tych pacjentów wykluczono rozpoznanie MDS. Przyczyna wystąpienia deplecji mtDNA w wątrobie poszczególnych pacjentów pozostaje niewyjaśniona. W całym materiale stwierdzono natomiast ujemną korelację między wartością mtDNA/nDNA a obecnością w bioptacie histologicznych cech uszkodzenia wątroby, w tym włóknienia, zapalenia i martwicy, a także wiekiem pacjenta.

Wnioski:

1. Wątrobowo-mózgowy zespół deplecyjny jest niezwykle rzadko występującą przyczyną hepatopatii i ostrej niewydolności wątroby u dzieci.
2. Możliwość występowania deplecji mtDNA o charakterze nabytym (nieuwarunkowanym genetycznie) i o niewyjaśnionym patomechanizmie obniża wartość tego parametru w diagnostyce różnicowej MDS.

## **Abstract:**

Introduction: Hepatocerebral mitochondrial depletion syndrome (MDS) is characterized by

severe, progressive liver failure associated with neurological dysfunction. The results of the routine laboratory tests are highly unspecific. MDS recognition is based on the presence of mtDNA depletion in the liver tissue and identification of causative mutations in one of responsible genes (DGUOK, MPV17, POLG, C10orf2, SUCLG1).

The aim of this work was to present results of the study concerning hepatocerebral depletion syndrome in children and to propose recommendations of proceeding in suspected cases.

**Material and methods:** Fragments of the liver tissues (biopsies, autopsy slices, explants) obtained from 297 affected children with unknown disease etiology were enrolled in this study. We evaluated histopathological picture of the collected samples and performed molecular analyses consisted of the mtDNA depletion (mtDNA/nDNA ratio) assessment and causative mutations identification. The material was divided into three groups, including the tested one, the control group (with no features of liver damage) and the reference group (molecularly confirmed MDS). According to the literature data mtDNA/nDNA ratio below 30% of control values was considered to be pathological.

**Results:** In the study group mtDNA/nDNA ratio below 30% of control values in the liver was found in 8 out of 243 patients. In all 8 patients MDS diagnosis was excluded on the basis of comprehensive analysis of the course of disease, histological and molecular studies. The cause of mtDNA depletion in the liver of the particular cases remains unexplained. In the whole group negative correlation between mtDNA/nDNA value and the presence of histological features of the liver damage, including fibrosis, inflammation, necrosis and age was found.

**Conclusions:**

1. Hepatocerebral MDS constitutes an extremely rare cause of hepatopathy and acute liver failure in children.
2. The possibility of mtDNA depletion of an acquired (not genetically determined) character and unexplained pathomechanism, reduces the value of this parameter in the differential diagnosis of MDS.