

**Jan Wójtowicz¹, Weronika Głąb¹, Damian Ujazda¹, Kinga Bodziony²,
Aleksandra Komoń¹, Oliwia Dominiak¹, Mateusz Tyniec³,
Kamal Morshed³**

¹Studenckie Koło Naukowe Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, Radom

²Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

³Kliniczny Oddział Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu, Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, Radom

CHOROBA SYROPU KLONOWEGO: DIAGNOSTYKA I WSPÓŁCZESNE STRATEGIE LECZENIA

Maple syrup disease: diagnosis and contemporary treatment strategies

Wprowadzenie

Choroba syropu klonowego (MSUD, ang. *Maple Syrup Urine Disease*) to rzadka, dziedziczna choroba metaboliczna, charakteryzująca się zaburzeniami w metabolizmie aminokwasów rozgałęzionych: leucyny, izoleucyny i waliny. Występuje ona z częstotliwością 1 na 200 tysięcy osób w ogólnej populacji. Jednak w niektórych grupach, takich jak społeczność mennonitów w Stanach Zjednoczonych, choroba ta jest znacznie bardziej powszechna – dotyka 1 na 200 dzieci [1]. Etiologia wynika z mutacji genetycznych wpływających na enzym dehydrogenazę α -ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (BCKD). Niedobór aktywności tego enzymu powoduje zahamowanie przemiany leucyny, izoleucyny i waliny na etapie ich α -ketokwasów: kwasu ketoizokaproнового, α -ketometylowalerianowego i α -ketoizowalerianowego. Nagromadzenie tych metabolitów oraz samych aminokwasów rozgałęzionych we krwi i innych płynach

ustrojowych działa toksycznie, zwłaszcza na ośrodkowy układ nerwowy [2]. Największe znaczenie w kontekście toksyczności ma nadmiar leucyny i jej α -ketokwasu, które szczególnie silnie wpływają na funkcjonowanie układu nerwowego [3].

Choroba syropu klonowego występuje w kilku postaciach klinicznych, różniących się intensywnością objawów i czasem ich wystąpienia. Najczęściej spotykana jest postać klasyczna, w której noworodki rodzą się pozornie zdrowe, jednak już w ciągu 12 – 24 godzin od narodzin dochodzi do wzrostu poziomu aminokwasów rozgałęzionych (BCAA). W drugim do trzeciego dnia życia pojawiają się pierwsze objawy zatrucia metabolicznego, takie jak drażliwość, nadmierna senność i brak apetytu (anoreksja). W ciągu czterech do sześciu dni następuje pogorszenie stanu neurologicznego, co objawia się letargiem, bezdechem, opistotonosem (napinaniem ciała do tyłu) oraz mimowolnymi ruchami kończyn przypominającymi „szermierkę” lub „jazdę na rowerze”. W tym okresie intensyfikuje się również słodki zapach syropu klonowego w moczu. Bez odpowiedniego leczenia ta odmiana MSUD szybko postępuje, prowadząc do obrzęku mózgu i objawów neurologicznych, takich jak drażliwość, letarg, trudności w karmieniu oraz kwasica metaboliczna. W ciężkich przypadkach rozwijają się spastyczność, czterokończynowe porażenie oraz stereotypowe ruchy [4]. Postać pośrednia MSUD ma łagodniejszy przebieg i zmienny początek objawów, zazwyczaj pojawiających się w okresach chorób lub stresu metabolicznego. Objawy obejmują opóźnienia rozwojowe i encefalopatię, a zapach syropu klonowego jest mniej intensywny niż w postaci klasycznej. U pacjentów z tą postacią choroby objawy nasilają się w wyniku stresorów, takich jak infekcje. Postać przerywana MSUD różni się od wcześniej wymienionych tym, że wczesny rozwój dziecka przebiega prawidłowo, a epizody zaburzeń metabolicznych pojawiają się okresowo, najczęściej w wyniku stresu, infekcji lub urazów. Podczas tych epizodów występują ataksja, napady padaczkowe oraz zmiany w zachowaniu, jednak między epizodami pacjenci mogą funkcjonować bez widocznych objawów choroby. Postać tiaminozależna jest podobna do postaci pośredniej, ale jej przebieg można kontrolować przez suplementację tiaminą, która normalizuje stężenie leucyny we krwi i łagodzi objawy. To rzadsza odmiana MSUD, która reaguje na leczenie tiaminą w połączeniu z dietą niskobiałkową. Postać z niedoborem podjednostki E3, znana również jako postać z kwasicą mleczanową, cechuje się wczesnym początkiem objawów, takich jak hipotonia mięśniowa, opóźnienie rozwojowe oraz kwasica mleczanowa. Pacjenci mogą również doświadczać encefalopatii wątrobowej oraz innych zaburzeń funkcji wątroby [5]. Wczesna diagnostyka i nowoczesne metody leczenia mają kluczowe znaczenie dla poprawy jakości życia pacjentów z chorobą syropu klonowego i zapobiegania powikłaniom neurologicznym. Dzięki badaniom przesiewowym noworodków (NBS), możliwe jest szybkie rozpoczęcie leczenia, co prowadzi do poprawy wyników poznawczych i zmniejszenia śmiertelności. W badaniu Scharre S. et al. (2024)

wykazano, że osób zdiagnozowanych dzięki NBS dotyczą lepsze funkcje poznawcze i niższa śmiertelność w porównaniu do tych, u których diagnoza nastąpiła dopiero po wystąpieniu objawów [6].

Metody

Analizie poddajemy publikacje naukowe dotyczące choroby syropu klonowego, obejmujące najnowsze doniesienia związane z diagnostyką oraz leczeniem tego rzadkiego schorzenia. Źródłem danych są publikacje dostępne w recenzowanych czasopismach naukowych oraz oficjalne bazy naukowe: PubMed/MEDLINE, Web of Science oraz Scopus. Język publikacji ograniczyliśmy do języka angielskiego oraz polskiego. Użyto następujących słów kluczowych: „choroba syropu klonowego”, „badania przesiewowe”, „dieta niskobiałkowa”, „transplantacja wątroby”, „low protein diet”, „maple syrup urine disease”, „liver transplantation”, „screening test”. Bibliografie wyszukiwanych pozycji oraz pozostałe źródła zostały przeszukane ręcznie.

Diagnostyka

W diagnostyce choroby syropu klonowego kluczowe znaczenie mają badania przesiewowe noworodków. Polegają one na pobraniu krwi włośniczkowej (w 3. lub 4. dobie życia) z nakłucia pięty na specjalną bibułę, którą po wysuszeniu wysyła się do odpowiedniego ośrodka diagnostycznego. Pierwszym krokiem jest badanie krwi pobranej na bibułę przesiewową, przeprowadzone metodą tandemowej spektrometrii mas (MS/MS). Dzięki tej technice, możliwe jest wykrycie podwyższonych poziomów aminokwasów, takich jak walina leucyna i izoleucyna. Wysokie stężenie tych aminokwasów wskazuje na podejrzenie MSUD, co jest sygnałem do przeprowadzenia bardziej szczegółowych badań. Kolejnym etapem jest analiza osocza krwi noworodka metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), która pozwala na dokładniejsze określenie poziomu waliny, leucyny i izoleucyny. W tej metodzie wykrywa się również alloizoleucynę, która jest specyficznym markerem diagnostycznym MSUD. Obecność tego aminokwasu potwierdza diagnozę, wskazując na zaburzenie w metabolizmie aminokwasów rozgałęzionych. Ostatecznym krokiem w procesie diagnostycznym jest analiza moczu za pomocą chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią mas (GC/MS). Badanie to umożliwia identyfikację specyficznych kwasów organicznych, takich jak kwas 2-hydroksyizowalerianowy i kwas 2-oksoizokapronowy, które są produktami nieprawidłowego metabolizmu aminokwasów. Ich obecność potwierdza diagnozę MSUD [7].

Tab. 1. Diagnostyka MSUD według Programu badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019–2026

Badany materiał	Wynik
krew na bibule przesiewowej metodą MS/MS	↑ walina ↑ leucyna z izoleucyną
osocze krwi – analiza aminokwasów metodą HPLC	↑ walina ↑ leucyna z izoleucyną ↑ alloizoleucyna (diagnostyczna)
mocz – analiza kwasów organicznych metodą GC/MS	↑ rozgałęzione okso- i hydroksykwasy

Badania przeprowadzone w Hiszpanii przez M. L. Couce et al. analizowały wyniki kliniczne u pacjentów z MSUD, którzy zostali wcześniej zdiagnozowani, przez noworodkowe badania przesiewowe oraz tych pacjentów, u których diagnozę postawiono na podstawie objawów klinicznych. Wyniki te wskazują na wyraźne korzyści z wczesnej diagnozy – pacjenci zidentyfikowani dzięki NBS mieli niższe stężenie leucyny podczas diagnozy, krótszy czas hospitalizacji i mniej poważne epizody metaboliczne. Wykazano, że wczesne wykrycie choroby i intensywne monitorowanie poziomu leucyny wpływały korzystnie na rozwój neurologiczny pacjentów, ograniczając ryzyko ciężkich powikłań, takich jak encefalopatia. Wnioski autorów podkreślają konieczność rozszerzenia programu NBS w hiszpańskich regionach, gdzie takie testy nie są jeszcze standardem, co mogłoby znacząco poprawić wyniki zdrowotne dzieci z MSUD [8]. Badania przeprowadzone w Szanghaju w Chinach wykazały, że wdrożenie badań przesiewowych noworodków na podstawie spektrometrii masowej znacząco poprawiło rokowania u pacjentów z MSUD. W analizie porównawczej pacjentów zdiagnozowanych przez NBS oraz tych, u których diagnoza została postawiona na podstawie objawów klinicznych, wykazano, że pacjenci zdiagnozowani wcześniej osiągalni lepsze wyniki neurologiczne i mieli większe szanse na przeżycie. Badanie wskazuje, że większość pacjentów z klasyczną postacią MSUD zdiagnozowanych w ramach NBS miała mniejsze ryzyko ciężkich objawów, takich jak napady padaczkowe czy rozwój śpiączki [9]. Badanie przeprowadzone w Irlandii przez zespół Daniela O'Reilly analizowało wpływ wieloletniego programu NBS na zdrowie pacjentów z MSUD. Dzięki wdrożeniu programu przesiewowego w 1972 roku, pacjenci byli diagnozowani wcześniej, co umożliwiło szybką interwencję medyczną i wprowadzenie rygorystycznej diety oraz strategii „dni chorobowych” (zwiększone spożycie kalorii i dializa w sytuacji nagłego zaostrzenia). Wyniki pokazały, że pacjenci z klasyczną postacią MSUD, zdiagnozowani dzięki NBS, mają lepsze wyniki intelektualne i fizyczne oraz mniejszą liczbę hospitalizacji w porównaniu do pacjentów, u których chorobę zdiagnozowano na późniejszym etapie. W badanej grupie większość pacjentów osiągnęła prawidłowe funkcjonowanie intelektualne,

co wskazuje na skuteczność wczesnej diagnozy i interdyscyplinarnego podejścia do leczenia MSUD w programie NBS [10]. Przegląd dostępnej literatury pokazuje, że wdrożenie badań przesiewowych noworodków umożliwia szybką interwencję oraz poprawę rokowań u pacjentów. Wczesna identyfikacja i leczenie pozwalają na ograniczenie toksycznych skutków nadmiaru aminokwasów rozgałęzionych oraz zmniejszają ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań neurologicznych.

Leczenie

Leczenie choroby syropu klonowego wymaga kompleksowego podejścia, które obejmuje zarówno postępowanie w stanach ostrych dekompensacji, jak i leczenie przewlekłe, mające na celu kontrolę metaboliczną oraz zapobieganie zaostrzeniom. W przypadku ostrej dekompensacji metabolicznej, pacjenci wymagają natychmiastowej hospitalizacji, żeby możliwie szybko ograniczyć skutki nagromadzenia toksycznych metabolitów. W pierwszym etapie leczenia zaprzestaje się podaży białka, aby zmniejszyć produkcję szkodliwych produktów przemiany materii. Następnie, w celu jak najszybszego usunięcia nagromadzonych metabolitów, stosuje się metody dializy, takie jak hemodializa lub dializa otrzewnowa. Dodatkowo pacjenci otrzymują dożylny wlew glukozy (z ewentualnym dodatkiem insuliny) oraz lipidów, co pomaga zahamować katabolizm białek, jednocześnie dostarczając energii niezbędnej w stanie zaostrzeń. Kluczowe jest także monitorowanie stężenia wszystkich aminokwasów we krwi, żeby na bieżąco dostosowywać terapię i kontrolować stan metaboliczny pacjenta [11]. Leczenie przewlekłe opiera się na diecie o niskiej zawartości białka naturalnego, którą uzupełnia się specjalistycznymi preparatami niezawierającymi aminokwasów rozgałęzionych, takich jak leucyna, izoleucyna i walina. Dieta ta umożliwia pokrycie potrzeb energetycznych i żywieniowych bez ryzyka nagromadzenia toksycznych metabolitów. Dodatkowo podawane są suplementy witaminy B1, co może wspierać resztkową aktywność enzymatyczną u pacjentów z postacią tiaminozależną. Regularne monitorowanie poziomu aminokwasów rozgałęzionych we krwi pozwala na bieżąco kontrolować stan metaboliczny i zapobiegać dekompensacji [12]. W badaniu przeprowadzonym przez Pretese R. et al. stwierdzono, że pacjenci stosujący dietę niskobiałkową oraz specjalne mieszanki bez aminokwasów rozgałęzionych, osiągają zbliżony do zdrowych osób skład ciała, z odpowiednimi proporcjami tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej. Jednakże w badanej grupie zauważono negatywną korelację między spożyciem mieszanki bez BCAA a gęstością mineralną kości, co wskazuje na możliwość wpływu tej diety na proces mineralizacji kości. Wyniki sugerują potrzebę optymalizacji składu preparatów aminokwasowych, aby zminimalizować ich wpływ na metabolizm kostny oraz uwzględnienia dodatkowych działań profilaktycznych, takich jak suplementacja witaminy D i zachęcanie pacjentów

do aktywności fizycznej [13]. Badanie dotyczące stosowania diety niskobiałkowej u 7 dzieci z terenu całej Polski – 3 dziewczynki i 4 chłopców – urodzonych w latach 1985–2001, w wieku od 1,5 roku do 18 lat z rozpoznaną chorobą syropu klonowego, również wskazują, że mimo ograniczenia aminokwasów rozgałęzionych, dieta może zapewnić odpowiedni rozwój fizyczny pacjentów. W badanej grupie dzieci, większość osiągnęła normy dla wzrostu i masy ciała, co świadczy o skuteczności diety w dostarczaniu niezbędnych składników odżywczych. Jednak analiza diety wykazała niedobory kluczowych mikroelementów i witamin, w tym: żelaza, cynku, miedzi, witamin B1, B2, niacyny oraz witaminy C, których zawartość często spadała poniżej 90% zalecanej dziennej normy. Wartość energetyczna diety oraz zawartość większości składników pokarmowych, z wyjątkiem wapnia, były zgodne z zaleceniami [14]. Obiecującą długoterminową metodę leczenia choroby syropu klonowego stanowi transplantacja wątroby, której efektywność potwierdzają wyniki najnowszych badań. Badania nad transplantacją wątroby w MSUD wskazują, że nawet 10% prawidłowej aktywności enzymatycznej BCKD pochodzącej z przeszczepionej wątroby jest wystarczające do osiągnięcia stabilności metabolicznej. Dzięki temu, pacjenci po transplantacji mogą przejść na dietę bez restrykcji białkowych, co znacznie poprawia ich codzienne funkcjonowanie oraz umożliwia pełniejszy rozwój fizyczny i psychiczny [15]. W badaniu przeprowadzonym na grupie dzieci poddanych przeszczepowi wątroby w wyniku MSUD, zaobserwowano znaczną poprawę w zakresie homeostazy aminokwasowej – poziomy leucyny, izoleucyny i waliny normalizowały się w ciągu pierwszego tygodnia po transplantacji. Dodatkowo, wyniki długoterminowe pokazały, że pacjenci nie doświadczali metabolicznych zaostrzeń związanych z przebiegiem chorób towarzyszących, co sugeruje, że przeszczepiona wątroba skutecznie wspiera metabolizm tych kluczowych aminokwasów [16]. Oprócz stabilności metabolicznej, transplantacja wątroby pozytywnie wpływa na rozwój neuropsychologiczny i somatyczny pacjentów z MSUD. W badaniach odnotowano poprawę w zakresie rozwoju motorycznego i poznawczego, co jest niezwykle ważne, biorąc pod uwagę ryzyko poważnych uszkodzeń neurologicznych związanych z przewlekłymi zaburzeniami metabolicznymi. W jednym z badań wykazano, że pacjenci, którym przed przeszczepem towarzyszyły opóźnienia rozwojowe, po operacji zaczęli osiągać znaczne kroki rozwojowe, takie jak poprawa motoryki i funkcji poznawczych. Dzieci wcześniej mające trudności z kontrolą mięśniową, po kilku miesiącach od przeszczepu wykazywały znaczną poprawę, co wskazuje na pozytywny wpływ transplantacji na jakość życia oraz funkcjonowanie w codziennych sytuacjach [17]. Badania nad zastosowaniem ludzkich komórek nabłonkowych owodni (hAEC) w terapii komórkowej wskazują, że mogą one stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywę dla przeszczepów wątroby w leczeniu wrodzonych chorób metabolicznych, takich jak choroba syropu klonowego. Prezentowane badania przedkliniczne na

modelach mysich wykazały, że przeszczepienie hAEC zwiększa aktywność enzymu BCKDH i stabilizuje poziom aminokwasów rozgałęzionych, co prowadzi do poprawy stanu zdrowia bez konieczności stosowania immunosupresji. Dodatkowo hAEC wykazują właściwości immunomodulacyjne i są mniej inwazyjne niż klasyczne transplantacje, co czyni je obiecującą opcją terapeutyczną, zwłaszcza dla niemowląt, u których natychmiastowa interwencja może zapobiec trwałym uszkodzeniom neurologicznym. Badanie podkreśla jednak potrzebę dalszych badań klinicznych, aby potwierdzić skuteczność tej metody, określić optymalne dawki oraz sposoby podania hAEC w praktyce klinicznej [18]. Przyszłe kierunki badań w zakresie leczenia choroby syropu klonowego koncentrują się na eksploracji terapii genowej oraz udoskonaleniu transplantacji wątroby. Terapia genowa, oparta na wektorach wirusa AAV8, wykazała obiecujące wyniki w przedklinicznych badaniach na myszach, które mają podobne objawy do ludzkiej MSUD. Podawanie genu BCKDH prowadziło do znacznej poprawy przeżywalności oraz normalizacji metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych, co sugeruje wysoki potencjał kliniczny tej strategii [19]. Alternatywnie, dalszy rozwój technik transplantacji wątroby, w tym ocena bardziej precyzyjnych metod oceny zgodności immunologicznej i wsparcia metabolicznego, może zredukować ryzyko powikłań pooperacyjnych i wydłużyć okres stabilności metabolicznej. Integracja tych innowacyjnych podejść otwiera nowe możliwości terapeutyczne, mogące w przyszłości znacząco poprawić wyniki leczenia pacjentów z MSUD [20]. Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów z chorobą syropu klonowego zapobiegają występowaniu ostrych zaostrzeń. Obejmują one zarówno regularne badania laboratoryjne, jak i nowoczesne technologie wspierające samodzielne zarządzanie dietą. Badacze sugerują zastosowanie systemów monitorowania opartych na aplikacjach mobilnych, które umożliwiają automatyczne śledzenie spożycia aminokwasów rozgałęzionych (leucyna, izoleucyna i walina). Dzięki integracji z innymi urządzeniami, pacjenci mogą monitorować swoje posiłki poprzez zrobienie mu zdjęcia, na podstawie którego aplikacja analizuje skład odżywczy i dostarcza informacji o ilości spożywanych aminokwasów, co znacząco ułatwia przestrzeganie zaleceń dietetycznych. Systemy elektronicznej dokumentacji zdrowotnej, zintegrowane z aplikacją mobilną, pozwalają na przechowywanie i analizę tych danych, co umożliwia lepszą komunikację między pacjentami i specjalistami, a także pozwala na szybką interwencję w przypadku wystąpienia powikłań [21]. Przykładem może być aplikacja *MSUD Baby Buddy*, która wspiera opiekunów dzieci z chorobą syropu klonowego w precyzyjnym monitorowaniu spożycia białka i aminokwasów rozgałęzionych. Aplikacja dostarcza zalecenia dotyczące dziennej dawki białka i aminokwasów na podstawie wieku, wagi, poziomów BCAA we krwi oraz preferencji co do formuły żywieniowej. Średni wynik użyteczności (SUS) wyniósł 84,25, co wskazuje na wysoką intuicyjność aplikacji, która ułatwia opiekunom samodzielne planowanie żywienia dziecka oraz zmniejsza konieczność częstych wizyt u specjalistów [22].

Dyskusja

Porównanie wyników uzyskanych w badaniu z wcześniejszymi opracowaniami wskazuje na istotne korzyści wynikające z wczesnej diagnostyki i nowoczesnych metod leczenia choroby syropu klonowego. Prace autorstwa Couce L. M. et al. wykazały, że noworodkowy przesiew pozwala na szybkie wykrycie MSUD, co znacząco ogranicza ryzyko poważnych powikłań neurologicznych. W badaniu tym pacjenci z wczesnym rozpoznaniem mieli niższe stężenie leucyny w momencie diagnozy, mniej poważne zaosrzczenia i lepsze rokowania neurologiczne niż ci, u których wykryto chorobę później [8]. Wyniki te są zgodne z badaniami przeprowadzonymi w Szanghaju, które dowiodły, że wdrożenie noworodkowych badań przesiewowych pozwala na poprawę funkcji neurologicznych i zwiększenie szans na przeżycie [9]. Dalsze badania, takie jak te przeprowadzone przez O'Reilly D. et al., wskazują, że wieloletni program przesiewowy stosowany w Irlandii, skutkował poprawą wyników neurologicznych i mniejszą liczbą hospitalizacji wśród pacjentów [10]. Powszechnie stosowane leczenie MSUD dietą niskobiałkową niesie ze sobą ryzyko niedoborów mikroelementów i witamin, co podkreślają badania Pretese R. et al., wskazujące także na konieczność suplementacji oraz monitorowania stanu odżywienia pacjentów [13]. Alternatywne podejście skupiające się na transplantacji wątroby u pacjentów z chorobą syropu klonowego stanowi jedną z kluczowych metod leczenia, umożliwiającą długotrwałą stabilizację metaboliczną oraz poprawę jakości życia. Badania Ewing C. B. et al. wykazały, że przeszczepienie wątroby może zapewnić około 10% prawidłowej aktywności enzymatycznej kompleksu dehydrogenazy α -ketokwasów rozgałęzionych, co jest wystarczające do zapobiegania ostrym epizodom metabolicznym i eliminuje konieczność stosowania restrykcyjnej diety niskobiałkowej, pacjenci po transplantacji wykazują poprawę w zakresie homeostazy aminokwasowej, a poziomy kluczowych aminokwasów rozgałęzionych – leucyna, izoleucyna i walina – szybko się stabilizują [15]. W perspektywie długoterminowej, transplantacja wpływa korzystnie na rozwój neuropsychologiczny pacjentów z MSUD. W badaniach Kumar V. et al. u dzieci, które przed zabiegiem miały opóźnienia rozwojowe, zaobserwowano postęp w zakresie motoryki oraz funkcji poznawczych, co jest istotne ze względu na ryzyko ciężkich uszkodzeń neurologicznych w przypadku braku odpowiedniego leczenia. Jednocześnie transplantacja obniża ryzyko wystąpienia powikłań metabolicznych, które mogą być wynikiem stresu, infekcji lub urazów [17]. Badania Takano C. et al. wskazują na potencjał terapii komórkowej z użyciem ludzkich komórek nabłonkowych owodni. Przeszczepienie tych komórek pozwala na wzrost aktywności enzymu BCKDH bez konieczności stosowania immunosupresji. Dalsze badania nad skutecznością hAEC oraz terapia genowa na bazie wektorów wirusowych mogą w przyszłości stanowić uzupełnienie lub alternatywę dla klasycznej transplantacji, co jest szczególnie istotne

dla pacjentów z ograniczonym dostępem do przeszczepów [18]. Rozwój terapii genowej stanowi potencjalnie przełomowy kierunek w leczeniu MSUD. Badania przedkliniczne na modelach zwierzęcych wskazują, że terapia genowa może przywrócić aktywność enzymatyczną niezbędną do właściwego metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych, co otwiera perspektywę zastosowania tej metody u ludzi w przyszłości. Konieczne są jednak dalsze badania kliniczne, które pozwolą ocenić bezpieczeństwo, skuteczność oraz długoterminowe efekty terapii genowej u pacjentów z MSUD [19]. Współczesne technologie wspierające codzienne zarządzanie chorobą, takie jak aplikacja *Baby Buddy*, stanowią innowacyjne narzędzie ułatwiające monitorowanie diety i parametrów metabolicznych. Badania Banjar H. R. i Alrige M. et al. pokazują, że aplikacje te, dzięki integracji z dokumentacją medyczną, wspierają opiekunów w utrzymaniu lepszej kontroli metabolicznej, co z kolei redukuje liczbę hospitalizacji i znacząco poprawia jakość życia pacjentów [21,22].

Wnioski

- Analiza dostępnych metod diagnostycznych i terapeutycznych dla choroby syropu klonowego (MSUD) jednoznacznie wskazuje na kluczową rolę noworodkowych badań przesiewowych oraz interdyscyplinarnego podejścia w leczeniu. Wczesne rozpoznanie umożliwia podjęcie działań minimalizujących ryzyko poważnych powikłań neurologicznych, co wspiera lepsze rokowania pacjentów.
- Dieta niskobiałkowa, mimo swojej skuteczności w kontrolowaniu MSUD, wymaga optymalizacji, aby zapobiec potencjalnym niedoborom mikroelementów i witamin, które mogą negatywnie wpływać na rozwój pacjentów. Alternatywnie, transplantacja wątroby jako terapia metaboliczna, przynosi długoterminową stabilność metaboliczną oraz znacząco poprawia jakość życia, oferując pacjentom bardziej elastyczny sposób radzenia sobie z chorobą.
- Nowoczesne technologie mobilne wspierające monitorowanie diety oraz parametrów biochemicznych stanowią obiecujące narzędzie zarówno dla pacjentów, jak i ich opiekunów. Dzięki nim możliwe jest bardziej precyzyjne zarządzanie stanem metabolicznym pacjentów, co może przyczynić się do zmniejszenia częstości hospitalizacji.
- Kierunki przyszłych badań powinny uwzględniać rozwój terapii genowej, która, na podstawie wyników badań przedklinicznych, wykazuje potencjał do trwałej poprawy metabolizmu aminokwasów u pacjentów z MSUD. Ponadto, dalsze udoskonalenia w zakresie transplantacji wątroby oraz integracja technologii mobilnych w codziennym zarządzaniu chorobą mogłyby znacząco poprawić wyniki leczenia i jakość życia pacjentów.

Oświadczenie o konflikcie interesów: Autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów.

Wykaz skrótów:

MSUD – choroba syropu klonowego

BCAA – aminokwasy rozgałęzione

NBS – badania przesiewowe noworodków

BCKD – dehydrogenaza α -ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach

HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa

MS/MS – metoda tandemowej spektrometrii mas

GC/MS – chromatografia gazowa połączona ze spektrometrią mas

hAEC – ludzkie komórki nabłonkowe owodni

BCKDH – kompleks dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów

AAV8 – wirus stowarzyszony z adenowirusem serotyp 8

SUS – średni wynik użyteczności

Bibliografia:

1. Kotulska K., *Choroby spowodowane zaburzeniami przemiany aminokwasów*, „Neurologia po Dyplomie”, 2022(3), p. 54–61.
2. Lissauer T., Carroll W., *Pediatrics*, tłum. Jackowska T., Wrotek A., Elsevier, wyd. 6, 2022.
3. Kotulska K., *Choroby spowodowane zaburzeniami przemiany aminokwasów*, „Neurologia po Dyplomie”, 2022(3), p. 54–61.
4. Strauss KA., Puffenberger EG., Carson VJ., *Maple Syrup Urine Disease*, „GeneReviews”, University of Washington, Seattle, 1993, PMID: 20301495.
5. Hassona Y., Alqaisi D., Flaifl Y i in., *The oral phenotype and dental management in patients with maple syrup urine disease; case report and scoping review*, „BMC Oral Health”, 2024(24), 362, <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04135-7>.
6. Scharre S., Mengler K., Schnabel E. i in., *Impact of early diagnosis, disease variant, and quality of care on the neurocognitive outcome in maple syrup urine disease: a meta-analysis*, „Genetics in Medicine”, 2024, 101303, <https://doi.org/10.1016/j.gim.2024.101303>.
7. *Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019–2026*. Podstawa prawna: art. 48 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm).
8. Couce ML., Ramos F., Bueno MA. i in., *Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis*, „European Journal of Paediatric Neurology”, 2015, 19(6), p. 652–659, <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.07.009>.
9. Chen T., Wang J., Luo X. i in., *Newborn screening of maple syrup urine disease and the effect of early diagnosis*, „Clinica Chimica Acta”, 2023, 548, 117483, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117483>.
10. O'Reilly D., McNulty J., Monavari AA. i in., *Maple syrup urine disease: Clinical outcomes, metabolic control, and genotypes in a screened population after four decades of newborn bloodspot screening*

- in the Republic of Ireland*, „Journal of Inherited Metabolic Disease”, 2021, 44(3), p. 639–655, <https://doi.org/10.1002/jimd.12337>.
11. Kawalec W., Grenda R., Ziółkowska H., *Pediatrics*. Wydanie 2, Warszawa, PZWL, 2018.
 12. Albrecht P., *Pediatrics – poradnik kliniczny*, Wydanie 2 polskie, Elsevier, 2021.
 13. Pretese R., Wang Z., Ramirez M. i in., *The Impact of Diet on Body Composition in a Cohort of Pediatric and Adult Patients with Maple Syrup Urine Disease*, „Nutrients”, 2024, 16(18), 3145, <https://doi.org/10.3390/nu16183145>.
 14. Kowalik A., Narojek L., Sykut-Cegielska J., *Realizacja diety z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny u dzieci z chorobą syropu klonowego (MSUD)*, Roczniki Państwowego Zakładu Higieny, 2007, 58(1), p. 95–101.
 15. Ewing CB., Koppaka V., Chinnakotla S. i in., *Metabolic control and „ideal” outcomes in liver transplantation for maple syrup urine disease*, „The Journal of Pediatrics”, 2021, 237, p. 59–64, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.06.028>.
 16. Vasudevan A., Shanmugam N., Rammohan A. i in., *Long-Term Amino Acid Homeostasis, Neurodevelopmental and Growth Profiles Following Liver Transplantation in Maple Syrup Urine Disease*, „Pediatric Transplantation”, 2024, 28, <https://doi.org/10.1111/petr.14845>.
 17. Kumar V., Vij M., Prasad K. i in., *Domino liver transplantation for maple syrup urine disease in children: A single-center case series*, „Pediatric Transplantation”, 2023, 27(8), <https://doi.org/10.1111/petr.14603>.
 18. Takano C., Ohta H., Shimada K. i in., *Clinical perspective on the use of human amniotic epithelial cells to treat congenital metabolic diseases with a focus on maple syrup urine disease*, „Stem Cells Translational Medicine”, 2021, 10(6), 829–835, <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0225>.
 19. Pontoizeau C., Simon-Sola M., Gaborit C. i in., *Neonatal gene therapy achieves sustained disease rescue of maple syrup urine disease in mice*, „Nature Communications”, 2022, 13, 3278 <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30880-w>.
 20. Shimizu S., Yoshino H., Morioka D. i in., *Surgical technique and the long-term outcomes of pediatric living donor domino liver transplantation from patients with maple syrup urine disease*, „Pediatric Transplantation”, 2022, 26(2), <https://doi.org/10.1111/petr.14174>.
 21. Banjar HR., *A smart monitoring system for self-nutrition management in pediatric patients with inherited metabolic disorders: Maple Syrup Urine Disease (MSUD)*, „Healthcare”, 2023, 11(2), 178, <https://doi.org/10.3390/healthcare11020178>.
 22. Alrige M., Almutairi N., Banjar HR. i in., *Knowledge-based dietary intake recommendations of nutrients for pediatric patients with Maple Syrup Urine Disease*, „Healthcare”, 2023, 11(3), 301, <https://doi.org/10.3390/healthcare11030301>.

**STRESZCZENIE:**

Choroba syropu klonowego (MSUD) to rzadka, dziedziczna choroba metaboliczna, wynikająca z zaburzeń w metabolizmie aminokwasów rozgałęzionych: leucyny, izoleucyny i waliny. W artykule omawiamy diagnostykę MSUD, podkreślając znaczenie badań przesiewowych noworodków, które umożliwiają wczesne rozpoznanie i zmniejszają ryzyko neurologicznych powikłań. Przedstawiamy dotychczasowe metody leczenia, takie jak stosowanie diety niskobiałkowej, i związane z nią problemy, oraz alternatywne rozwiązania na przykład przeszczepienie wątroby. Przyszłe kierunki badań koncentrują się na terapii genowej, udoskonaleniach metod transplantacji oraz rozwoju aplikacji mobilnych, które znacząco wspierają opiekunów w zarządzaniu chorobą poprzez wspomaganie, monitorowanie diety i parametrów metabolicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba syropu klonowego, noworodek, badania przesiewowe, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT:

Maple syrup disease (MSUD) is a rare, hereditary metabolic disease resulting from disorders in the metabolism of branched chain amino acids: leucine, isoleucine and valine. In this article, we discuss the diagnosis of MSUD, emphasizing the importance of newborn screening tests, which enable early diagnosis and reduce the risk of neurological complications. We present current treatment methods, such as the use of a low-protein diet and the problems associated with it, as well as alternative solutions, such as liver transplantation. Future research directions focus on gene therapy, improvements in transplantation methods, and the development of mobile applications that significantly support caregivers in disease management by assisting in the monitoring of diet and metabolic parameters.

KEY WORDS: maple syrup disease, newborn, screening, diagnosis, treatment