

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”

**Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu cz. 1**

22-24.02.2021, *on line*

Acydurie organiczne (MMA/PA) – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie i monitorowanie



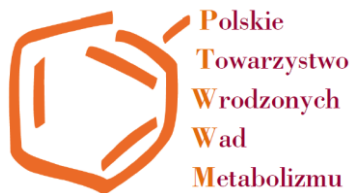
Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Polskie Towarzystwo

Wrodzonych Wad Metabolizmu



www.edu-metgen.imid.med.pl



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Acydurie organiczne

- Heterogenna grupa wwm
- Wykrywane poprzez analizę profilu kwasów organicznych w moczu/krwi metodą GC/MS
- Akumulacja mono-, di- i/lub trikarboksylowych kwasów oraz koenzymu A, estrów karnityny i/lub glicyny
- Wykrywane obecnie poprzez badania przesiewowe noworodków

Wtórne przyczyny MMA

ŻYWIENIOWE

- osoby na ścisłej diecie wegetariańskiej lub wegańskiej
- dzieci karmione piersią przez matki wegetarianki lub z zaburzeniem metabolizmu witaminy B12
- zmniejszona absorpcja jelitowa (u starszych dzieci lub dorosłych)

Genetyczne przyczyny MMA

- Zaburzenia absorpcji lub transportu kobalaminy
- wrodzony deficyt czynnika wewnętrznego
 - zaburzenie transportu kobalaminy w enterocytach (zespół Imerslund-Gräsbecka)
 - deficyt haptokoryny
 - deficyt transkobalaminy
 - deficyt receptora transkobalaminy



Genetyczne przyczyny MMA

Zaburzenia konwersji MMA-CoA

- deficyt mutazy metylomalonylo-CoA
- deficyt epimerazy metylomalonylo-CoA

Zaburzenia wewnątrzkomórkowej utylizacji kobalaminy

- złożony deficyt AdoCbl i MeCbl
- deficyt AdoCbl

Atypowe MMA z encefalomiopatią

- SUCLG1, ligaza sukcyntylo-CoA, podjednostka alfa
- SUCLA2, ligaza sukcyntylo-CoA, podjednostka z ADP

Obraz kliniczny MMA i PA

Postać	Objawy
Ostra noworodkowa	Zespół ciężkiej intoksykacji, encefalopatia metaboliczna, brak łaknienia, wymioty, wiotkość, bezdechy, niewydolność wielonarządowa
Ostra nawracająca	Nawracające dekompensacje metaboliczne (kryzy) z kwasicą
Przewlekła postępująca	Opóźnienie rozwoju psycho-ruchowego, słaby rozwój fizyczny, wiotkość
Powikłania odległe	Upośledzenie umysłowe, deficyty neurologiczne, niewydolność nerek (MMA), kardiomiopatia, zapalenie trzustki

Liver neoplasms in **methyImalonic aciduria**: An emerging complication. Forney P, Hochuli M, Rahman Y, Deheragoda M, Weber A, Baruteau J, Grunewald S. J Inherit Metab Dis. 2019 Sep;42(5):793-802. doi: 10.1002/jimd.12143. Epub 2019 Jul 17.

Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature. Yap S, Vara R, Morais A. Adv Ther. 2020 May;37(5):1866-1896.

- **MethyImalonic Aciduria**: A Treatable Disorder of Which **Adult** Neurologists Need to Be Aware.
Tan AH, Mah JSY, Thong MK, Lim SY. Mov Disord Clin Pract. 2015 Sep 16;3(1):104-105.

Clinical History and Examination

A 28-year-old Indian woman presented with seizures, generalized dystonia, and ataxia. Her parents were first cousins, but there was no other relevant family history. She had a normal birth, but at 6 months of age she was hospitalized after a febrile seizure and was found to have global developmental delay. She was able to walk with one-person assistance around the age of 5 years, but was slow and unsteady. She could speak in short phrases and feed herself, but was dependent on caregivers for personal care. From her teenage years, she was hospitalized for bouts of severe vomiting and dehydration, as well as generalized tonic-clonic seizures. In her mid-twenties, she developed worsening renal function. Examination findings are shown in Video 1.

Table 5 Frequencies of signs & symptoms reported in MMA/PA

Sign/symptom	Frequency	
	MMA	PA
Developmental delay	25-65%	59-100%
Encephalopathy	Frequent during metabolic crises, but no specific data	21-30%
Hypotonia	No data	56-100%
Seizures/epilepsy	16-53%	25-53%
Movement disorder	30-45%	40%
Metabolic stroke like events & basal ganglia lesions	Up to 35%	>10 cases
Optic atrophy	Single cases	>10 cases
Neuropsychiatric symptoms	Rare	rare
Chronic renal failure	28-47%	4 cases
Cardiomyopathy	Few cases	9-23%
Prolonged QTc interval	Not reported	37 cases
Pancreatitis	22 cases	7 cases
Immunodeficiency	Rare	rare

Baumgartner M et al., OJRD 2014

Table 4 Bedside differential diagnostics of inborn errors of metabolism presenting with acute encephalopathy (modified from Haeberle et al. [14])

Parameter	Condition								
	UCD	MMA/PA	β -Keto-thiolase deficiency	MSUD	β -oxidation defects	HMG CoA lyase deficiency	HIHA	Mitochondrial/PC deficiency ^e	PDH deficiency
$\uparrow$ NH ₃	++	+	-	-	+/-	+	+	+/-	-
Acidosis	+/-	+	++	-	+/-	+	-	+	+
Ketonuria ^a	-	++/+++	+++	+/-	-	-	-	+/-	-
Hypoglycemia ^b	-	+/-	-	-	+	+	++	+/-	-
$\uparrow$ Lactic acid ^c	-	+	+	-	+/-	+	-	++	++
$\uparrow$ AST & ALT	(+)	+/-	-	-	++	+/-	-	+/-	-
$\uparrow$ CPK	-	-	-	-	++	-	-	+/-	-
$\uparrow$ Uric acid	-	+	+	+	+	+	-	+/-	+/-
$\downarrow$ WBC/RBC/Plt	-	+	-	-	-	-	-	+/-	-
Weight loss	-	+ ^d	+	+/-	-	-	-	+	-

Non-standard abbreviations include: MSUD, maple syrup urine disease; HMG-CoA lyase, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase; HIHA, Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome; PC, pyruvate carboxylase; PDH, pyruvate dehydrogenase.

^aKetonuria (++ - +++) suggests OA in neonates.

^bHypoglycemia and hyperammonemia ("pseudo-Reye") are predominant in 3-HMG-CoA-lyase deficiency (more than in PC deficiency).

^cLactic acid elevation refers to a plasma lactate > 6 mmol/l; lower levels of 2-6 mM may be due to violent crying or extensive muscle activity.

^dOnly in neonates.

^eOnly type B associated with hyperammonemia but not types A and C.

Grade of recommendation: D.

Diagnostic Approach

1. MMA and characteristic other organic acids in urine ↑
2. Normal plasma homocysteine
3. No nutritional/absorptive B₁₂ deficiency

⇒ test B₁₂ responsiveness

⇒ enzymatic work-up



Deficyt kobalaminy C (cblC)

- MMA z homocystynurią
- Najczęstszy defekt wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy
- Warianty w genie *MMACHC*
- *Early lub late onset*
- Przebieg kliniczny: bezobjawowy, ostry, wolno postępujący
- Objawy: neuropsychiatryczne, zakrzepowo-zatorowe, nerkowe



REVIEW

Open Access

Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia

Matthias R Baumgartner^{1*†}, Friederike Hörster^{2†}, Carlo Dionisi-Vici⁷, Goknur Haliloglu¹⁰, Daniela Karall¹³, Kimberly A Chapman⁶, Martina Huemer¹, Michel Hochuli¹¹, Murielle Assoun³, Diana Ballhausen⁴, Alberto Burlina⁵, Brian Fowler¹, Sarah C Grünert⁸, Stephanie Grünewald⁹, Tomas Honzik¹², Begoña Merinero¹⁶, Celia Pérez-Cerdá¹⁶, Sabine Scholl-Bürgi¹³, Flemming Skovby¹⁸, Frits Wijburg²⁰, Anita MacDonald¹⁴, Diego Martinelli¹⁵, Jörn Oliver Sass¹⁷, Vassili Valayannopoulos¹⁹ and Anupam Chakrapani^{21*}

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”

**Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu cz. 1**

22-24.02.2021, *on line*



Dziękuję za uwagę!

www.edu-metgen.imid.med.pl