

Kurs POWER

„Charakterystyka biochemiczna i kliniczna
wrodzonych zaburzeń neurometabolicznych”

Hiperglicynemia w acydurii propionowej i metylomalonowej

Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

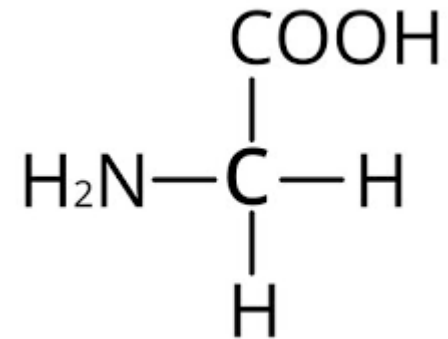
Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 14-16 kwietnia 2021 roku.

Aminokwas:

- Endogenny
- Optycznie nie czynny
- Alifatyczny niepolarny
- Mały rozmiar
- Stanowi około 7% reszt aminokwasowych występujących w białkach

Glicyna



Funkcje:

OUN – przekaznik:

- receptory glicynowe, receptory NMDA
- Różne stężenia w różnych obszarach OUN

Inne: sprzęganie z kwasami żółciowymi (hepatocyty), biosynteza puryn, synteza hemu,...

Glycine cleavage system = glycine cleavage enzyme = Kompleks enzymatyczny dekarboksylazy glicyny = kompleks rozszczepienia glicyny
= wieloenzymowy kompleks rozpadu glicyny

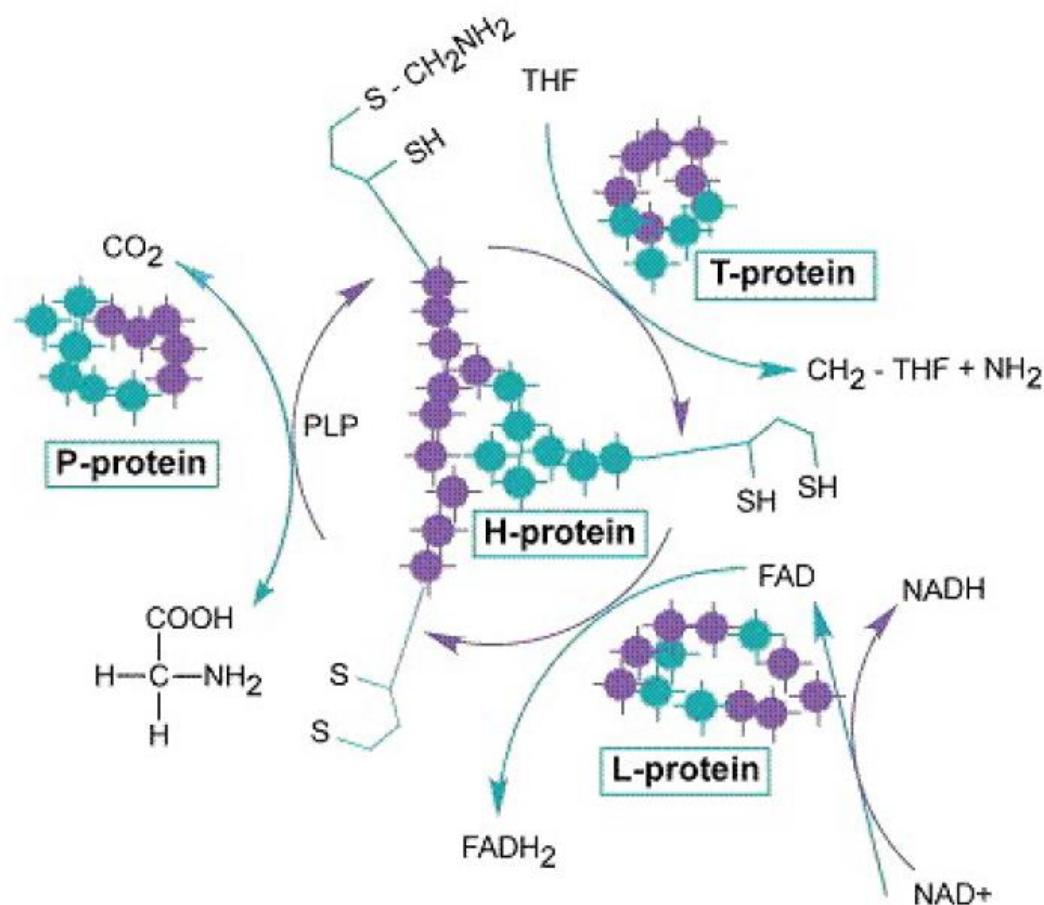


Figure 2. Metabolism of glycine by glycine cleavage enzyme. Glycine enters the four-protein enzyme complex at the lower left, where it is decarboxylated by the P-protein (also known as glycine decarboxylase). A defect of the P-, H-, or T-proteins of this complex causes glycine encephalopathy.

Nonketotic Hyperglycinemia

Synonym: NKH

Johan LK Van Hove, MD, PhD,¹ Curtis Coughlin, II, MS, MBe,¹ Michael Swanson, PhD,¹ and Julia B Hennermann, MD, PhD²

Created: November 14, 2002; Updated: May 23, 2019.

= wieloenzymowy kompleks rozpadu glicyny

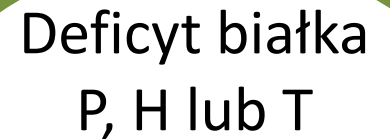


Figure 2. Metabolism of glycine by glycine cleavage enzyme. Glycine enters the four-protein enzyme complex at the lower left, where it is decarboxylated by the P-protein (also known as glycine decarboxylase). A defect of the P-, H-, or T-proteins of this complex causes glycine encephalopathy.

Nonketotic Hyperglycinemia

Synonym: NKH

Johan LK Van Hove, MD, PhD,¹ Curtis Coughlin, II, MS, MBe,¹ Michael Swanson, PhD,¹ and Julia B Hennermann, MD, PhD²

Created: November 14, 2002; Updated: May 23, 2019.

Table 3. Inherited Disorders in the Differential Diagnosis of NKH

	Disorder	Gene(s)	MOI	Clinical Findings	Laboratory Findings
GCS cofactor deficiency ¹	Lipoate deficiency ²	<i>LIAS</i> <i>LIPT2</i> <i>BOLA3</i> <i>GLRX5</i> <i>IBA57</i> <i>NFU1</i>	AR	DD, seizures, spasticity, ataxia, optic atrophy, pulmonary hypertension, cardiomyopathy	• ↑ plasma & CSF glycine levels • Deficient GCS activity • Deficient pyruvate dehydrogenase enzyme activity
	Pyridoxine-dependent epilepsy ³	<i>ALDH7A1</i>	AR	Neonatal epileptic encephalopathy responsive to pyridoxine treatment	• ↑ plasma & CSF glycine levels • Deficient GCS activity
	PNPO deficiency ³ (OMIM 610090)	<i>PNPO</i>	AR	Severe neonatal seizures & coma; ± apnea; seizures respond to pyridoxal-5'-phosphate treatment. ⁴	• ↑ CSF glycine levels • Low CSF pyridoxal-phosphate
	PLPBP deficiency ³ (OMIM 617290)	<i>PLPBP</i>	AR	Presentation similar to PNPO deficiency	
Abnormal regulation of GCS	<i>cblX</i> (cobalamin X) ⁵ (see Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism)	<i>HCFC1</i>	XL	Males: neonatal seizures	• ↑ plasma & CSF glycine levels • Combined methylmalonic aciduria & hyperhomocysteinemia
Glycine transport defect	GLYT1 encephalopathy	<i>SLC6A9</i>	AR	Neonatal encephalopathy, impaired consciousness, often poor respiratory drive, death usually < age 1 yr	• ↑ CSF glycine (range: 21-33 μmol/L) • Normal plasma glycine & ↑ CSF:plasma glycine ratio
Inhibition of GCS activity	Organic acidurias ⁶ (e.g., MMA, PA, IVA)	Multiple genes (e.g., <i>PCCA</i> , <i>PCCB</i> , <i>IVD</i> , <i>MMUT</i> [<i>MUT</i>])	Typically AR	Neonatal encephalopathy, metabolic acidosis, hyperammonemia, ketones	• ↑ plasma & CSF glycine levels but normal CSF:plasma glycine ratio • Abnormal urine organic acids (ketotic hyperglycinemia)

Table 3. Inherited Disorders in the Differential Diagnosis of NKH

	Disorder	Gene(s)	MOI	Clinical Findings	Laboratory Findings
GCS cofactor deficiency ¹	Lipoate deficiency ²	<i>LIAS</i> <i>LIPT2</i> <i>BOLA3</i> <i>GLRX5</i> <i>IBA57</i> <i>NFU1</i>	AR	DD, seizures, spasticity, ataxia, optic atrophy, pulmonary hypertension, cardiomyopathy	• ↑ plasma & CSF glycine levels • Deficient GCS activity • Deficient pyruvate dehydrogenase enzyme activities
	Pyridoxine-dependent epilepsy ³	<i>ALDH7A1</i>	AR	Neonatal epileptic encephalopathy responsive to pyridoxine treatment	
	PNPO deficiency ³ (OMIM 610090)	<i>PNPO</i>	AR	Severe neonatal seizures & coma; apnea; seizures responsive to pyridoxal-5'-phosphate treatment	
	PLPBP deficiency ³ (OMIM 617290)	<i>PLPBP</i>	AR	Presentation similar to PNPO deficiency	
Abnormal regulation of GCS	<i>cbIX</i> (cobalamin X) ⁵ (see Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism)	<i>HCFC1</i>	XL	Males: neonatal seizures	
Glycine transport defect	<i>GLYT1</i> encephalopathy	<i>SLC6A9</i>	AR	Neonatal encephalopathy, impaired consciousness, often poor respiratory drive, death usually < age 1 yr	(μmol/L) • Normal plasma glycine & ↑ CSF:plasma glycine ratio
Inhibition of GCS activity	Organic acidurias ⁶ (e.g., MMA, PA, IVA)	Multiple genes (e.g., <i>PCCA</i> , <i>PCCB</i> , <i>IVD</i> , <i>MMUT</i> [MUT])	Typically AR	Neonatal encephalopathy, metabolic acidosis, hyperammonemia, ketones	• ↑ plasma & CSF glycine levels but normal CSF:plasma glycine ratio • Abnormal urine organic acids (ketotic hyperglycinemia)

Inne przyczyny ↑ stężenia glicyny:

- Stosowanie walproinianów → wtórne zahamowanie GCS w wątrobie
- Ciężka niewydolność wątroby
- Podaż glicyny
- Krwawienie do OUN → ↑ glicyna w pł.m-rdz.

Table 3. Inherited Disorders in the Differential Diagnosis of NKH

	Disorder	Gene(s)	MOI	Clinical Findings	Laboratory Findings
GCS cofactor deficiency ¹	Lipoate deficiency ²	<i>LIAS</i> <i>LIPT2</i> <i>BOLA3</i> <i>GLRX5</i> <i>IBA57</i> <i>NFU1</i>	AR	DD, seizures, spasticity, ataxia, optic atrophy, pulmonary hypertension, cardiomyopathy	• ↑ plasma & CSF glycine levels • Deficient GCS activity • Deficient pyruvate dehydrogenase enzyme activity
	Pyridoxine-dependent epilepsy ³	<i>ALDH7A1</i>	AR	Neonatal epileptic encephalopathy responsive to pyridoxine treatment	• ↑ plasma & CSF glycine levels • Deficient GCS activity
	PNPO deficiency ³ (OMIM 610090)	<i>PNPO</i>	AR	Severe neonatal seizures & coma; ± apnea; seizures respond to pyridoxal-5'-phosphate treatment. ⁴	• ↑ CSF glycine levels • Low CSF pyridoxal-phosphate
	PLPBP deficiency ³ (OMIM 617290)	<i>PLPBP</i>	AR	Presentation similar to PNPO deficiency	
Abnormal regulation of GCS	<i>cbIX</i> (cobalamin X) ⁵ (see Disorders of Inborn Errors of Cobalamin Metabolism)			Males: neonatal seizures	• ↑ plasma & CSF glycine levels • Combined methylmalonic aciduria & hyperhomocysteinemia
Glycine transport defect	Neonatal encephalopathy			Neonatal encephalopathy, impaired consciousness, often poor respiratory drive, death usually < age 1 yr	• ↑ CSF glycine (range: 21-33 μmol/L) • Normal plasma glycine & ↑ CSF:plasma glycine ratio
Inhibition of GCS activity	Organic acidurias ⁶ (e.g., MMA, PA, IVA)	Multiple genes (e.g., <i>PCCA</i> , <i>PCCB</i> , <i>IVD</i> , <i>MMUT</i> [<i>MUT</i>])	Typically AR	Neonatal encephalopathy, metabolic acidosis, hyperammonemia, ketones	• ↑ plasma & CSF glycine levels but normal CSF:plasma glycine ratio • Abnormal urine organic acids (ketotic hyperglycinemia)

Acyduria propionowa, acyduria metylomalonowa

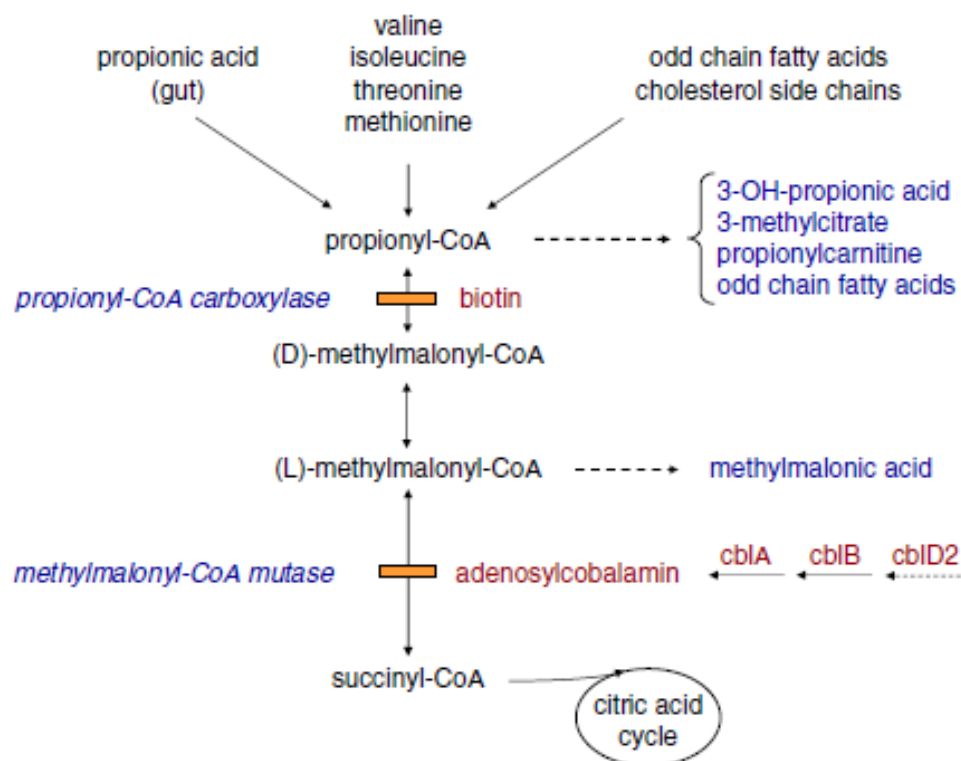
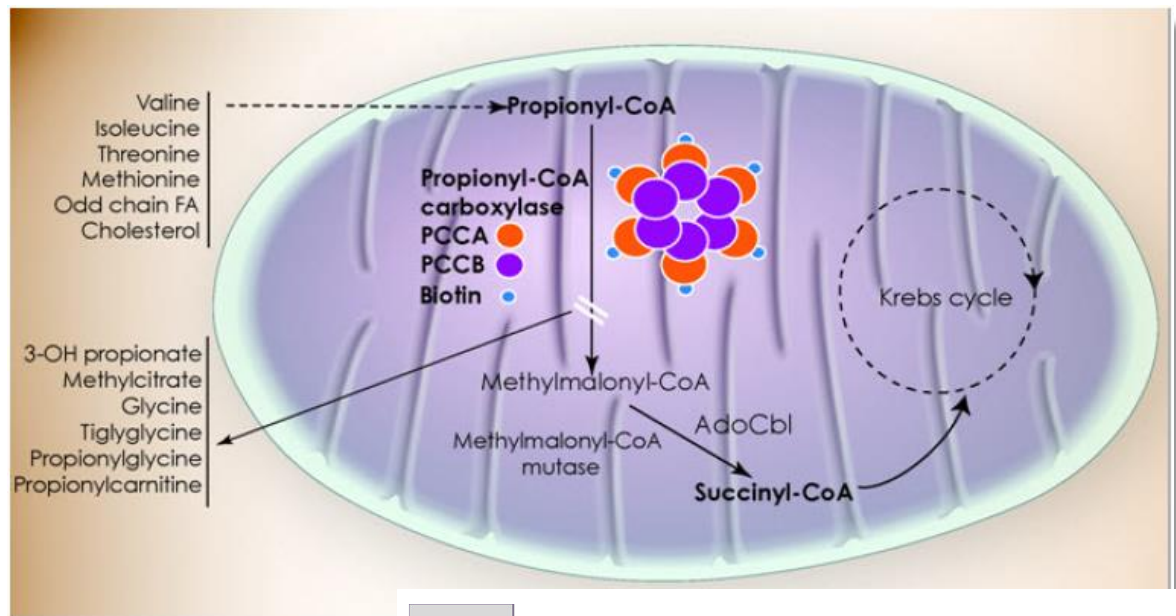


Figure 1 Metabolic interrelationship of MMA and PA.

Baumgartner et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:130

Acyduria propionowa

- Deficyt karboksylazy propionyl-CoA (enzym biotynozależny)
- Częstość 1-9: 1 000 000 (częściej np. Arabia Saudyjska)
- Mutacje w genach *PCCA* (13q32) lub *PCCB* (3q21-q22) kodujących odpowiednio α - i β -podjednostkę
- Dziedziczenie AR



Propionic Acidemia

Oleg A Shchelochkov, MD,¹ Nuria Carrillo, MD,¹ and Charles Venditti, MD, PhD¹

Created: May 17, 2012; Updated: October 6, 2016.

Acyduria propionowa

Postacie :

- Ciężka postać noworodkowa: objawy intoksykacji (osłabione łaknienie i karmienie, wymioty, zaburzenia świadomości), pancytopenia
- Postać przepuszczająca: sztywność, choreoatetoza, demencja (z powodu zawału w jądrach podstawy).
- Przewlekła postępująca: brak prawidłowego rozwoju, przewlekłe wymioty, opóźnienie psychoruchowe, hipotonia, drgawki, zaburzenia ruchowe. Powikłania późne: zaburzenia intelektualne, neuropatia n.II, kardiomiopatia, zespół wydłużonego QTc, zapalenie trzustki, zmiany skórne, zaburzenia immunologiczne.

Źródło: Orphanet

Acyduria propionowa

Diagnostyka:

- Kwasica, ketoza, $\uparrow$ luka anionowa, hipermleczanemia, hiperglicynemia, hiperamonemia, hipoglikemia, cytopenie
- $\uparrow$ C3 (propionylo) karnityna – badania przesiewowe noworodków
- Profil kwasów organicznych moczu metodą GCMS: kwas 3-OH-propionowy, metylocytrynowy, propionyloglicyna
- Potwierdzenie: badanie enzymatyczne lub molekularne

Diagnostyka różnicowa, m.in:

- sepsa u noworodka, inne wady metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych, pylorostenoz, inne przyczyny $\uparrow$ luka anionowa;
- Inne przyczyny wyniszczenia, przewlekłych wymiotów, neutropenii, nietolerancja białek mleka krowiego, celiakia, choroby immunologiczne

Źródło: Orphanet



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

Propionic Acidemia

Oleg A Shchelochkov, MD,¹ Nuria Carrillo, MD,¹ and Charles Venditti, MD, PhD¹

Created: May 17, 2012; Updated: October 6, 2016.

Table 2. Features of Neonatal-Onset Propionic Acidemia

Clinical Features	Laboratory Findings
Poor feeding	High anion-gap metabolic acidosis
Vomiting	Ketonuria
Irritability	Hyperammonemia (>90%)
Lethargy	Hypoglycemia
Progressive encephalopathy	Elevated 3-OH propionic acid & methylcitric acid
Seizures	Hyperglycinemia
Coma	Elevated propionylcarnitine
Respiratory failure	Anemia
	Leukopenia
	Thrombocytopenia

Table 4. Features of Late-Onset Propionic Acidemia

Clinical Features	Laboratory Findings
- Encephalopathy, coma, and/or seizures precipitated by catabolic stressors (e.g., intercurrent illness, surgery) - Vomiting, protein intolerance, failure to thrive, hypotonia, developmental regression, movement disorders - Isolated cardiomyopathy¹	± metabolic acidosis & hyperammonemia - Elevated 3-OH propionic acid & methylcitric acid - Hyperglycinemia - MRI abnormalities including basal ganglia lesions²

Acyduria propionowa

1961 – Childs et al. – „Idiopathic (ketotic) hyperglycinaemia”

Lata 60-te - Kolejne opisy

1969 – Hsia et al. - enzym

OMIM

- # 606054
- PROPIONIC ACIDEMIA
- *Alternative titles; symbols*
- PROPIONYL-CoA CARBOXYLASE DEFICIENCY
PCC DEFICIENCY
GLYCINEMIA, KETOTIC
HYPERGLYCINEMIA WITH KETOACIDOSIS AND
LEUKOPENIA
KETOTIC HYPERGLYCINEMIA

Arch. Dis. Childh., 1964, **39**, 397.

HYPERGLYCINAEMIA AND HYPERGLYCINURIA IN A NEWBORN INFANT

BY

H. K. A. VISSER, H. W. VEENSTRA, and C. PIK
From the Department of Paediatrics, State University, Groningen, The Netherlands

(RECEIVED FOR PUBLICATION NOVEMBER 21, 1963)



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl



Acyduria metylomalonowa (izolowana)

- Dziedziczenie AR
- Częstość 1:48 000 – 1:61 000 (Ameryka Pn), 1:26 000 (Chiny)
- Deficyt:
 - *cbIA* - mutacje w genie *MMAA* (4q31.1-2)
 - *cbIB* - mutacje w genie *MMAB* (12q24.1)
 - *cbIDv2* (d. *cbIH*) – mutacje w genie *MMADHC* (2q23.2)
 - *mut0* i *mut-* - mutacje w genie *MUT* (6p21)

Postacie:

- Odpowiadająca na witaminę B12 – zaburzenia syntezy adenozylokobalaminy (AdoCbl) w wyniku deficytu *cbIA*, *cbIB* or *cbID* variant 2 [*cbIDv2*]
- Nieodpowiadająca na witaminę B12 – całkowity (*mut0*) lub częściowy (*mut-*) deficyt aktywności mutazy metylomalonylo-CoA

Źródło: Orphanet

Acyduria metylomalonowa

- Objawy kliniczne obejmują: senność , śpiączkę, brak prawidłowego rozwoju, nawracające wymioty, odwodnienie, niewydolność oddechową, hipotonię mięśniową, opóźnienie rozwoju psychoruchowego i intelektualnego, hepatomegalię, śpiączkę.
- Przewlekłe powikłania: zaburzenia neurologiczne, przewlekła niewydolność nerek
- Pacjenci z postacią *mut0* lub *cbIB* wydają się mieć poważniejszy przebieg choroby niż pacjenci z postacią *cbIA*, *cbIDv2* lub *mut-*.

Źródło: Orphanet



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

Isolated Methylmalonic Acidemia

Synonym: Isolated Methylmalonic Aciduria

Irini Manoli, MD, PhD,¹ Jennifer L Sloan, PhD,¹ and Charles P Venditti, MD, PhD¹

Created: August 16, 2005; Revised: December 1, 2016.

Table 2. Molecular Genetic Testing Used in Isolated Methylmalonic Acidemia

Gene ¹	Proportion of Isolated MMA Attributed to Mutation of This Gene ²
<i>MMUT</i>	60% (78% <i>mut</i> ⁰ enzymatic subtype, 22% <i>mut</i> ⁻ enzymatic subtype)
<i>MMAA</i>	25%
<i>MMAB</i>	12%
<i>MCEE</i>	Unknown
<i>MMADHC</i>	Unknown

Clinical Presentation in 45 Patients with Methylmalonic Acidemia

Signs and Symptoms at Onset	Mutant Class				
	<i>CblA</i>	<i>CblB</i>	<i>mut⁻</i>	<i>mut⁺</i>	Total
Lethargy	78	83	100	85	84
Failure to thrive	75	86	40	77	73

Laboratory Findings in 45 Patients with Methylmalonic Acidemia

Recurrent vomiting
Dehydration
Respiratory distress
Muscular hypotonia
Developmental delay
Hepatomegaly
Coma

Findings at Clinical Onset	Mutant Class				
	<i>CblA</i>	<i>CblB</i>	<i>mut⁻</i>	<i>mut⁺</i>	Total
Normal serum cobalamin	100	100	100	100	100
Metabolic acidosis	100	88	100	85	92
Ketonemia/ketonuria	78	67	100	85	81
Hyperammonemia	50	83	80	75	71
Hyperglycinemia/glycinuria	70	83	40	70	68
Leukopenia	70	45	60	62	60
Anemia	10	45	0	58	55
Thrombocytopenia	75	45	40	40	50

Disorders of Propionate and Methylmalonate Metabolism, Wayne A. Fenton; Roy A. Gravel; David S. Rosenblatt
The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.

Acyduria propionowa, acyduria metylomalonowa

Postępowanie – ogólne zasady:

- Stany nagłe
 - zahamowanie katabolizmu: wstrzymanie podaży białka naturalnego, podaż bezpiecznych kalorii dożylnie
 - Leczenie hiperamonemii: benzoesan sodu, kwas kargluminowy, hemodializy
- Postępowanie dietetyczne: ograniczenie podaży białka naturalnego lub podaży Met, Wal, Ile, Tre
- Suplementacja L-karnityny
- Inne: okresowa podaż metronidazolu
- Leczenie objawowe
- Profilaktyka dekompensacji metabolicznych

Źródło: Orphanet

Acyduria propionowa

„analiza aminokwasów zwykle pokazuje podwyższone stężenie glicyny i lizyny we krwi, moczu i PMR, ale prawidłowy wskaźnik glicyna PMR/osocze.”

Baumgartner et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:130
<http://www.ojrd.com/content/9/1/130>

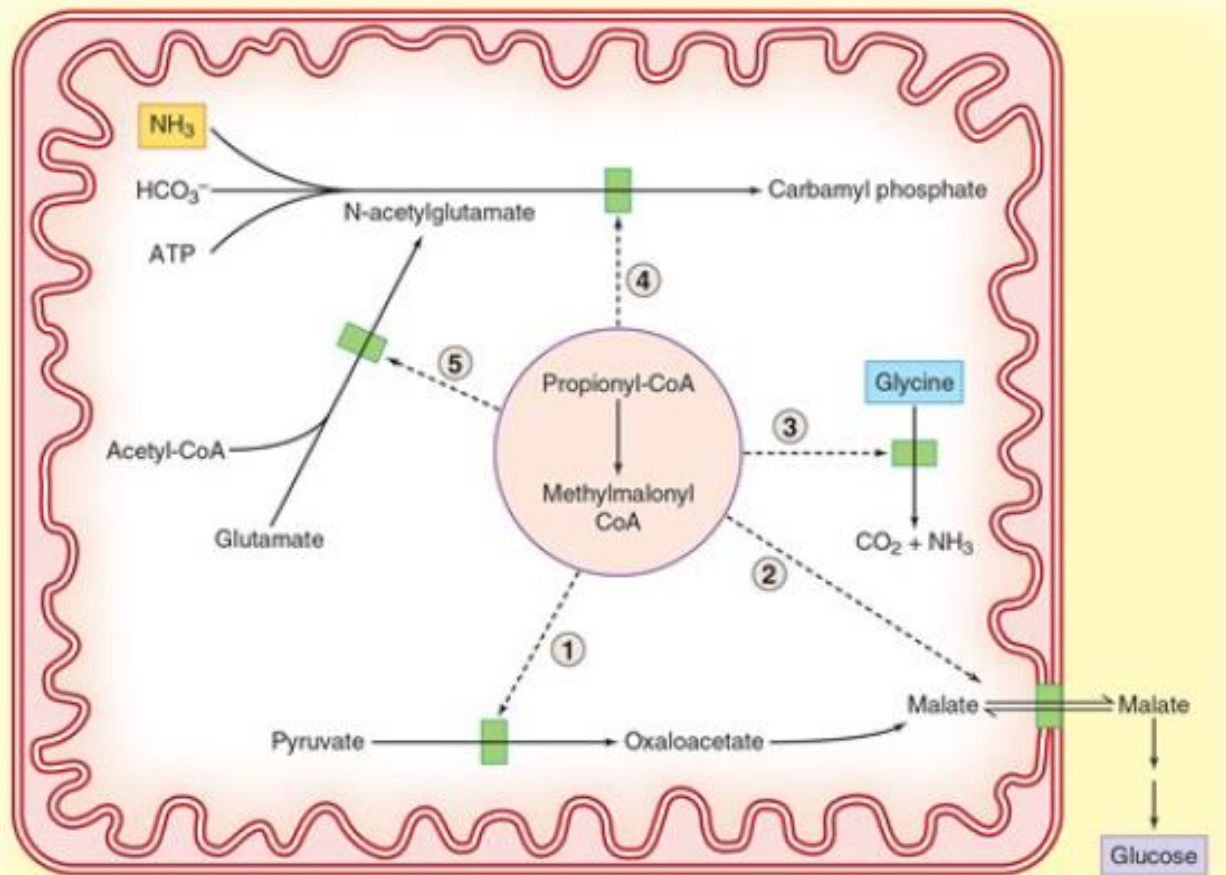


REVIEW

Open Access

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

Acyduria propionowa



-inhibicja GCS w wątrobie



- wsk. glicyna PMR/osocze – prawidłowy

- glicyna w osoczu koreluje z dwuwęglanami w surowicy

Disorders of Propionate and Methylmalonate Metabolism, Wayne A. Fenton; Roy A. Gravel; David S. Rosenblatt
The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease;

Table 1 Plasma and CSF glycine concentrations and CSF/plasma glycine ratios in PA patients

Patient	Sex	Age	CSF protein (150–450 mg/L)	CSF glycine ^a	Plasma glycine ^b	CSF/plasma ratio (<0.047)
1	M	2.2 years	2010	80	607	0.132
		2.2 years	670	34	1153	0.029
		2.3 years	180	13	617	0.021
2	F	5 months	1230	23	1431	0.016
3	M	3 days	280	42	1644	0.026
4	M	3 months	NA	14	509	0.028
Levy et al (1972)				11	636	0.017
Hayasaka et al (1982)	F	~2 months	NA	31	1440	0.022
			NA	8	287	0.028

Elevated concentrations or ratios are indicated in bold.

NA=not available.

Reference values: ^a CSF glycine: <12 months, 3.7–7.6 $\mu\text{mol/L}$; 3–18 years, 2.9–7.9 $\mu\text{mol/L}$. ^b Plasma glycine: infants (<3 months), 154–338 $\mu\text{mol/L}$; children, 107–343 $\mu\text{mol/L}$ (Shih 2003).

J Inherit Metab Dis (2008) 31:395–398

Table 1. CSF and Plasma Glycine Concentration ($\mu\text{mol/L}$) in Nonketotic Hyperglycinemia (NKH)

	NKH Phenotype		Normal Control
	Severe NKH ¹	Attenuated NKH ¹	
CSF glycine concentration	228 (40–510) ²	99 (41–230)	<20 $\mu\text{mol/L}$ ³
Plasma glycine concentration	1133 (342–2363)	822 (342–1590)	125–450 ^{3, 4}
CSF/plasma glycine ratio ⁵	0.22 (0.09–0.45)	0.13 (0.04–0.22)	≤ 0.02



Nonketotic Hyperglycinemia

Synonym: NKH

Johan LK Van Hove, MD, PhD,¹ Curtis Coughlin, II, MS, MBe,¹ Michael Swanson, PhD,¹ and Julia B Hennermann, MD, PhD²

Created: November 14, 2002; Updated: May 23, 2019.

Table 1 Plasma and CSF glycine concentrations and CSF/plasma glycine ratios in PA patients

Patient	Sex	Age	CSF protein (150–450 mg/L)	CSF glycine ^a	Plasma glycine ^b	CSF/plasma ratio (<0.047)
1	M	2.2 years	2010	80	607	0.132
		2.2 years	670	34	1153	0.029
		2.3 years	180	13	617	0.021
2	F	5 months	1230	23	1431	0.016
3	M	3 days	280	42	1644	0.026
4	M	3 months	NA	14	509	0.028
Levy et al (1972)				11	636	0.017
Hayasaka et al (1982)	F	~2 months	NA	31	1440	0.022
			NA	8	287	0.028

Elevated concentrations or ratios are indicated in bold.

NA=not available.

Reference values: ^a CSF glycine: <12 months, 3.7–7.6 $\mu\text{mol/L}$; 3–18 years, 2.9–7.9 $\mu\text{mol/L}$. ^b Plasma glycine: infants (<3 months), 154–338 $\mu\text{mol/L}$; children, 107–343 $\mu\text{mol/L}$ (Shih 2003).

J Inherit Metab Dis (2008) 31:395–398

Table 1. CSF and Plasma Glycine Concentration ($\mu\text{mol/L}$) in Nonketotic Hyperglycinemia (NKH)

	NKH Phenotype		Normal Control
	Severe NKH ¹	Attenuated NKH ¹	
CSF glycine concentration	228 (40-510) ²	99 (41-230)	<20 $\mu\text{mol/L}$ ³
Plasma glycine concentration	1133 (342-2363)	822 (342-1590)	125-450 ^{3, 4}
CSF/plasma glycine ratio ⁵	0.22 (0.09-0.45)	0.13 (0.04-0.22)	≤ 0.02



Nonketotic Hyperglycinemia

Synonym: NKH

Johan LK Van Hove, MD, PhD,¹ Curtis Coughlin, II, MS, MBe,¹ Michael Swanson, PhD,¹ and Julia B Hennermann, MD, PhD²

Created: November 14, 2002; Updated: May 23, 2019.

Acyduria propionowa

J Inherit Metab Dis (2008) 31:395–398
DOI 10.1007/s10545-008-0796-y

ORIGINAL ARTICLE

The relation of cerebrospinal fluid and plasma glycine levels in propionic acidaemia, a 'ketotic hyperglycinaemia'

S. Scholl-Bürgi • S. H. Korman • D. A. Applegarth •
D. Karall • Y. Lillquist • P. Heinz-Erian •
A. G. F. Davidson • E. Haberlandt • J. O. Sass

Wnioski:

- Podwyższone stężenie glicyny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi odwzorowanie stężenia glicyny w osoczu
- Bez objawów zahamowania GCS w mózgu, także podczas dekompensacji
- Obraz neurologiczny pacjentów z PA nie jest związany z metabolizmem glicyny
- Oznaczanie wsk. glicyna w pł.m-rdz/osocze a nie tylko w pł.m-rdz.
- W diagnostyce różnicowej hiperglicynemii konieczne profil kwasów organicznych moczu i profil acylokarnityn we krwi.

Metabolic decompensation in methylmalonic aciduria: which biochemical parameters are discriminative?

Tamaris Zwickler • Gisela Haegle • Alina Riderer •
Friederike Hörster • Georg F. Hoffmann •
Peter Burgard • Stefan Kölsch

Pacjenci z izolowaną MMA - 10:

mut⁰ - 6

cbIA def – 2

cbIB def - 2

Wizyty (1975-2009):

344 wizyt rutynowych

103 epizody dekompensacji

- 90% nawracające wymioty

- 20% zaburzenia świadomości

- 5% tylko odmowa jedzenia

- Grupy:

1 - bez objawów dekompensacji;

2 - wymioty i/lub odmowa jedzenia

3 - zaburzenia świadomości

Metabolic decompensation in methylmalonic aciduria: which biochemical parameters are discriminative?

Tamaris Zwickler • Gisela Haege • Alina R
Friederike Hörster • Georg F. Hoffmann •
Peter Burgard • Stefan Kölker

Table 2 Statistical analysis

Glicyna [umol/l]:

Grupa 1: śr. 542 [163-1965]

Grupa 2: śr. 492 [213-954]

Grupa 3: śr. 445 [362-556]

Pacjenci z izolowan

mut⁰ - 6

cbIA def -

cbIB def -

Wizyty (1975-2009)

344 wizyt rutynow

103 epizody dekor

- 90% nawracające

- 20% zaburzenia ś

- 5% tylko odmow

- Grupy:

1 - bez objawów d

2 - wymioty i/lub c

3 - zaburzenia świa

Primary parameters
(1) Organic acids (urine)
(2) Organic acids (plasma)
(3) Acylcarnitine profile (dried blood spot)

(4) Carnitine status (serum)
(5) Amino acids (plasma)

Secondary parameters
(6) Acid-base balance

Parameters reflecting organ dysfunction
(7) Clinical chemistry

(8) Complete blood count

Methylmalonylcarnitine (C4:DC) [μmol/L]	0.95 (0.55)	[0.5; 2.7]	105	1 (0.75)	[0.52; 3.1]	11	1.02 (0.65)	[0.4; 2.16]	6	0.941	0.073
Ratio propionylcarnitine/free carnitine (C3/C0)	0.61 (0.36)	[0.1; 1.7]	122	0.72 (0.48)	[0.14; 1.91]	14	0.95 (0.28)	[0.6; 1.23]	5	0.087	0.515
Free carnitine [μmol/L]	50 (26)	[4; 159]	120	45 (34)	[10; 125]	15	36 (20)	[17; 60]	4	0.446	0.304
Alanine [μmol/L]	423 (174)	[167; 1,092]	124	445 (210)	[207; 1,040]	17	216 (80)	[111; 293]	5	0.033	0.668
Citrulline [μmol/L]	26 (11)	[6; 55]	111	18 (11)	[2; 32]	14	25 (17)	[2; 46]	5	0.026	0.399
Glutamine [μmol/L]	528 (112)	[290; 850]	112	407 (136)	[214; 589]	13	432 (120)	[247; 555]	5	0.001	0.674
Glutamate [μmol/L]	65 (44)	[11; 235]	110	75 (36)	[23; 138]	12	160 (207)	[22; 517]	5	0.019	0.921
Glycine [μmol/L]	542 (259)	[163; 1965]	124	492 (188)	[213; 954]	17	445 (75)	[362; 556]	5	0.513	0.226
Isoleucine											61
Methionine											176
Threonine											289
Valine [μmol/L]											69
Ammonia [mmol/L]											695
Lactate [mmol/L]											358
pH											99
pCO ₂ [kPa]											945
Standard bicarbonate [mmol/L]											13
Base excess [mmol/L]											302
GFR [ml/min/1.73 m ²]											252
Creatinine [μmol/L]											414
Urea [mmol/L]											813
ALT [U/L]											963
Prothrombin time [s]											219
Lipase [U/L]											972
Uric acid [mg/dL]											102
Glucose [mmol/L]											225
Sodium [mmol/L]	139 (2.2)	[135; 144]	90	139 (2.2)	[131; 142]	22	142 (7.8)	[139; 139]	4	0.005	1.184
Potassium [mmol/L]	4.55 (0.58)	[3.39; 6.1]	92	4.35 (0.5)	[3.35; 5.39]	22	4.16 (0.47)	[3.58; 4.66]	4	0.163	0.384
Hemoglobin [g/L]	118 (16.3)	[81; 150]	133	122 (18.4)	[81; 183]	51	123.5 (20.7)	[90; 165]	21	0.177	0.171

Przeanalizowano 35 parametrów:

„Jedynie patologiczne zmiany w gosp kwasowo-
zasadowej (↓ pH, pCO₂, HCO₃, BE) i ↑ stężenie
amoniaku były parametrami biochemicznymi
najbardziej wiarygodnymi w identyfikacji
dekompensacji metabolicznej i ocenie jej
ciężkości”

Przeanalizowano 35 parametrów:

„Jedynie patologiczne zmiany w gosp kwasowo-
zasadowej (↓ pH, pCO₂, HCO₃, BE) i ↑ stężenie
amoniaku były parametrami biochemicznymi
najbardziej wiarygodnymi w identyfikacji
dekompensacji metabolicznej i ocenie jej
ciężkości”

Dziękuję za uwagę!



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl