

Kurs POWER

„Charakterystyka biochemiczna i kliniczna
wrodzonych zaburzeń aminokwasów –
diagnostyka różnicowa”

Acyduria glutarowa – zaburzenie metabolizmu lizyny

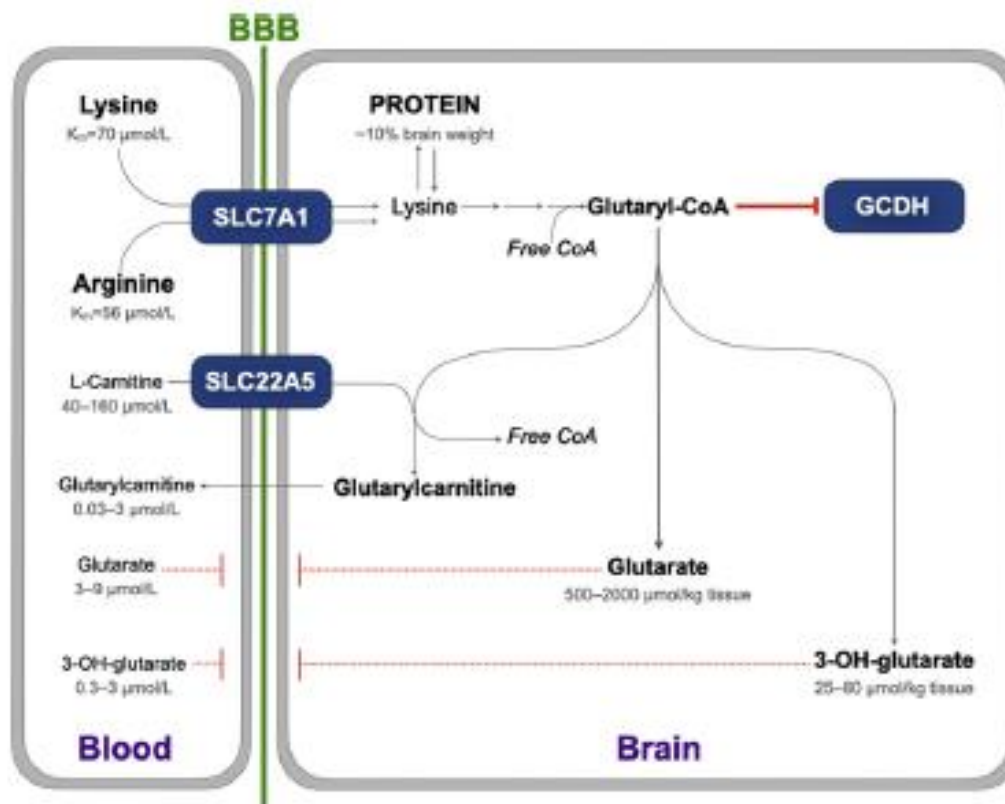
Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 21-23 czerwca 2021 roku.

Acyduria glutarowa typu I



K.A. Strauss, et al.

Molecular Genetics and Metabolism 131 (2020) 325–340

Acyduria glutarowa typu I

- Deficyt **dehydrogenazy glutarylo-CoA** (GCDH) → Akumulacja: kwasu glutarowego, 3-OH-glutarowego i glutakonowego oraz glutarylokarnityny
- Dziedziczenie AR, gen *GCDH* (19p13.2)
- Częstość 1:100,000 urodzeń
 - Częściej: m.in. społeczności Amiszów, Oji-Cree /Kanada/, Lumbee /USA/

Acyduria glutarowa typu I

Noworodki: gł. bezobjawowe, często makrocefalia, u części – hipotonia, niepokój

Bez leczenia: ostra kryza encefalopatyczna 3-36 mż (przy infekcji gorączkowej, szczepieniu, interwencji chirurgicznej): hipotonia, utrata osiągniętego rozwoju ruchowego, drgawki (obustronne uszkodzenie prążkowiego), wtórna dystonia, podoponowe i dosiatkówkowe wylewy, rzadko - hipoglikemia i kwasica.

>6rż i dzieci leczone - ryzyko kryzy encefalopatycznej maleje

Część pacjentów rozwija hipotonię i dystonię niezależnie od wystąpienia kryzy

Rokowanie zależy od czasu postawienia rozpoznania i wprowadzenia leczenia

Acyduria glutarowa typu I

Diagnostyka:

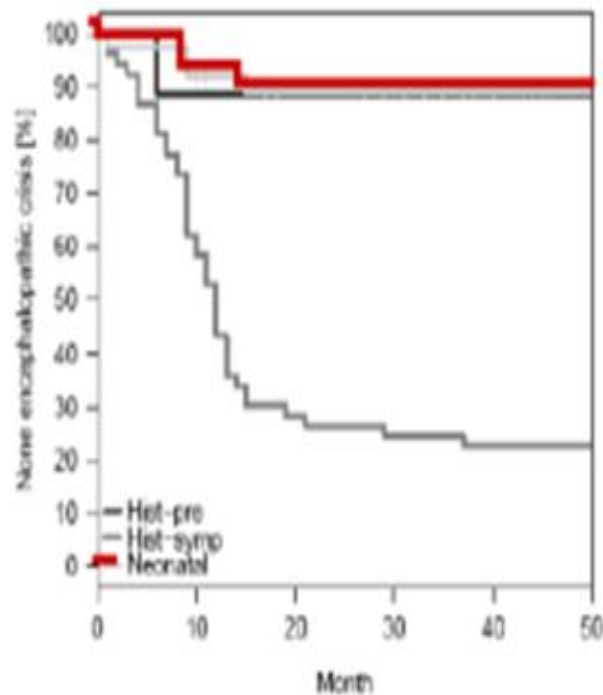
- Biochemiczna:
 - Profil kwasów organicznych w moczu: kwas glutarowy, 3-OH-glutarowy,
 - Karnityna: obniżenie
 - Profil acylokarnityn: podwyższenie C5DC
- Badania molekularne

Leczenie:

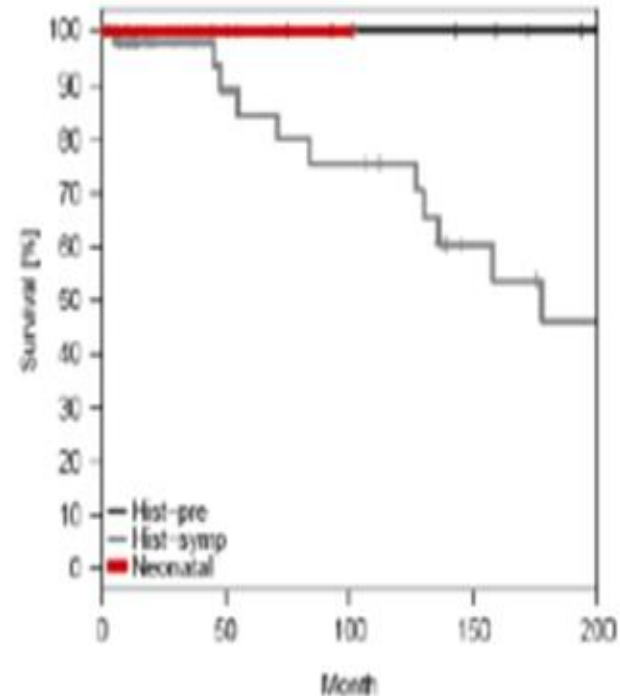
- Karnityna 100mg/kgmc
- Protokół „emergency”
- Dieta z ograniczeniem lizyny i tryptofanu (uwaga na ew niedobór tryptofanu!)
- Jak długo?

Acyduria glutarowa typu I

Encephalopathic crisis



Survival



Combined effect:

- Newborn screening
- Lysine restriction
- Carnitine supplementation
- Intensified emergency treatment

Prawidłowy

Nieprawidłowy

1. Oral motor/feeding function

(nieprawidłowa – pacjent wymaga PG lub nie jest w stanie jeść stosownie do wieku)

Rozpoznani przed NBS 2 (22%) 7 (78%)

Rozpoznani w ramach NBS 9 (90%) 1 (10%)

2. Gross motor function

(nieprawidłowa – pacjent wymaga wózka inwalidzkiego lub in. sprzętu przy chodzeniu)

Rozpoznani przed NBS 2 (22%) 7 (78%)

Rozpoznani w ramach NBS 9 (90%) 1 (10%)

3. Dystonia

(nieprawidłowe ruchy – obecność nieprawidłowych ruchów mimowolnych)

Rozpoznani przed NBS 2 (22%) 7 (78%)

Rozpoznani w ramach NBS 8 (90%) 2 (10%)

„Glutaric acidemia type I: outcomes before and after
expanded newborn screening”

Viau K. et al. Mol Genet Metab 2012.



Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades



Kevin A. Strauss^{a,b,c,*}, Katie B. Williams^a, Vincent J. Carson^{a,b}, Laura Poskitt^{a,b}, Lauren E. Bowser^a, Millie Young^a, Donna L. Robinson^a, Christine Hendrickson^a, Keturah Beiler^a, Cora M. Taylor^d, Barbara Haas-Givler^d, Jennifer Hailey^e, Stephanie Chopko^f, Erik G. Puffenberger^g, Karlla W. Brigatti^h, Freeman Miller^g, D. Holmes Morton^{a,b,h}

Glutaric acidemia type 1 (GA1) is a disorder of cerebral organic acid metabolism resulting from biallelic mutations of *GCSH*. Without treatment, GA1 causes striatal degeneration in > 80% of affected children before two years of age. We analyzed clinical, biochemical, and developmental outcomes for 168 genotypically diverse GA1 patients managed at a single center over 31 years, here separated into three treatment cohorts: children in Cohort I ($n = 60$; DOB 2006–2019) were identified by newborn screening (NBS) and treated prospectively using a standardized protocol that included a lysine-free, arginine-enriched metabolic formula, enteral L-carnitine (100 mg/kg·day), and emergency intravenous (IV) infusions of dextrose, saline, and L-carnitine during illnesses; children in Cohort II ($n = 57$; DOB 1989–2018) were identified by NBS and treated with natural protein restriction (1.0–1.3 g/kg·day) and emergency IV infusions; children in Cohort III ($n = 51$; DOB 1973–2016) did not receive NBS or special diet. The incidence of striatal degeneration in Cohorts I, II, and III was 7%, 47%, and 90%, respectively ($p < .0001$). No neurologic injuries occurred after 19 months of age. Among uninjured children followed prospectively from birth (Cohort I), measures of growth, nutritional sufficiency, motor development, and cognitive function were normal. Adherence to metabolic formula and L-carnitine supplementation in Cohort I declined to 12% and 32%, respectively, by age 7 years. Cessation of strict dietary therapy altered plasma amino acid and carnitine concentrations but resulted in no serious adverse outcomes. In conclusion, neonatal diagnosis of GA1 coupled to management with lysine-free, arginine-enriched metabolic formula and emergency IV infusions during the first two years of life is safe and effective, preventing more than 90% of striatal injuries while supporting normal growth and psychomotor development. The need for dietary interventions and emergency IV therapies beyond early childhood is uncertain.



Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades



Kevin A. Strauss^{a,b,c,*}, Katie B. Williams^a, Vincent J. Carson^{a,b}, Laura Poskitt^{a,b}, Lauren E. Bowser^a, Millie Young^a, Donna L. Robinson^a, Christine Hendrickson^a, Keturah Beiler^a, Cora M. Taylor^d, Barbara Haas-Givler^d, Jennifer Hailey^e, Stephanie Chopko^f, Erik G. Puffenberger^g, Karlla W. Brigatti^h, Freeman Miller^a, D. Holmes Morton^{a,b,h}

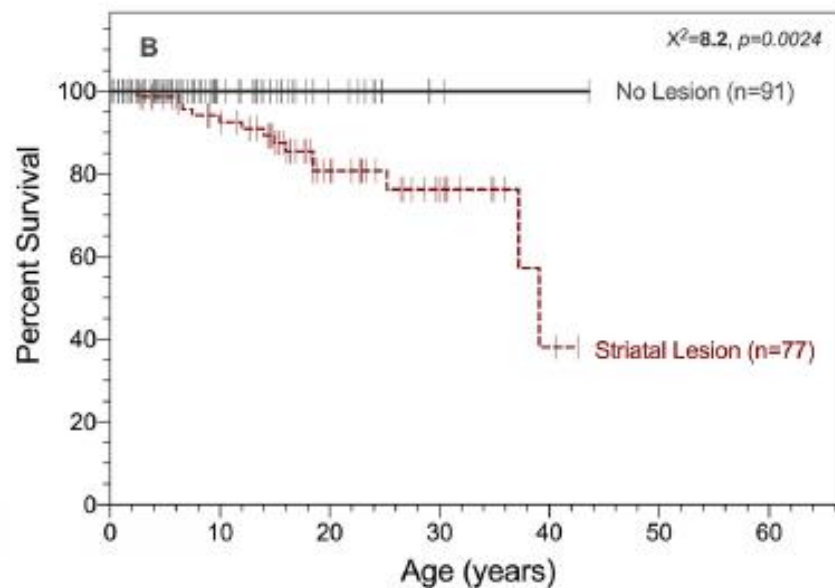
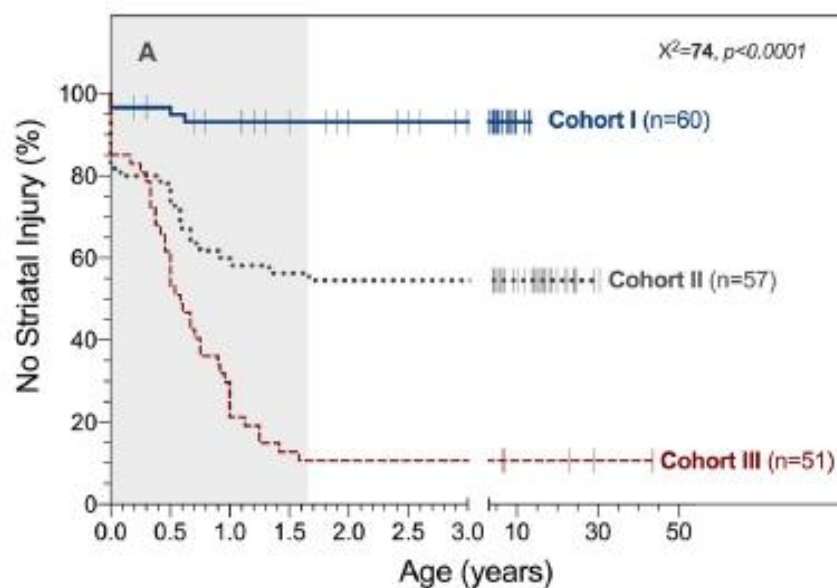


Fig. 5. All Cohorts: Clinical Outcomes. (A) The incidence of striatal degeneration in Cohorts I (blue solid line), II (gray dotted line), and III (red dashed line) was 7%, 47%, and 90%, respectively ($p < .0001$). In 168 patients managed over a span of three decades, no brain injuries were observed after age 19 months (gray shaded area). Note divided abscissa. (B) Striatal lesions were a risk factor for untimely death (red dashed line; median survival 39 years, $p = .0024$). All 91 patients who escaped neurologic injury are alive and functionally independent (gray solid line).



Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades

Kevin A. Strauss^{a,b,c,*}, Katie B. Williams^a, Vincent J. Carson^{a,b}, Laura Poskitt^{a,b}, Lauren E. Bowser^a, Millie Young^a, Donna L. Robinson^a, Christine Hendrickson^a, Keturah Beiler^a, Cora M. Taylor^d, Barbara Haas-Givler^d, Jennifer Hailey^e, Stephanie Chopko^f, Erik G. Puffenberger^g, Karla W. Brigatti^h, Freeman Miller^g, D. Holmes Morton^{a,b,h}

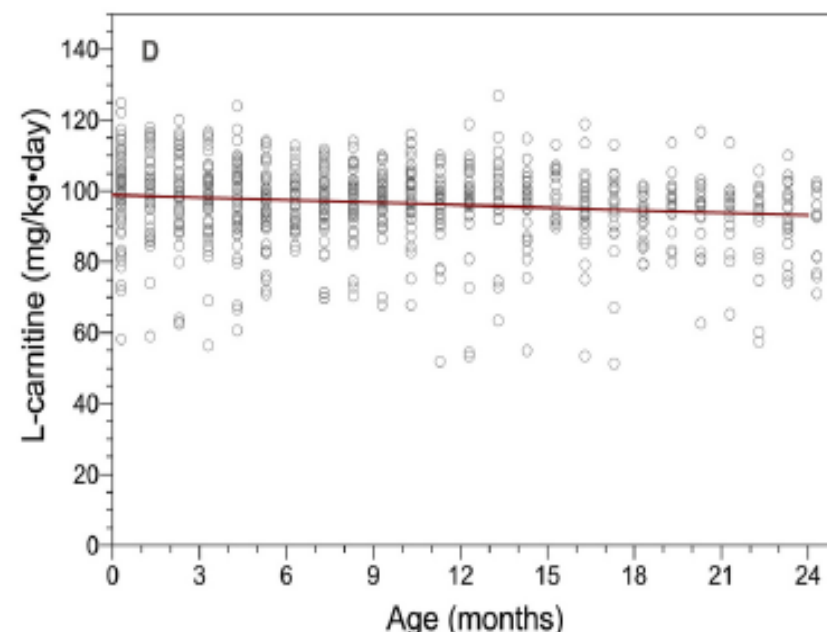
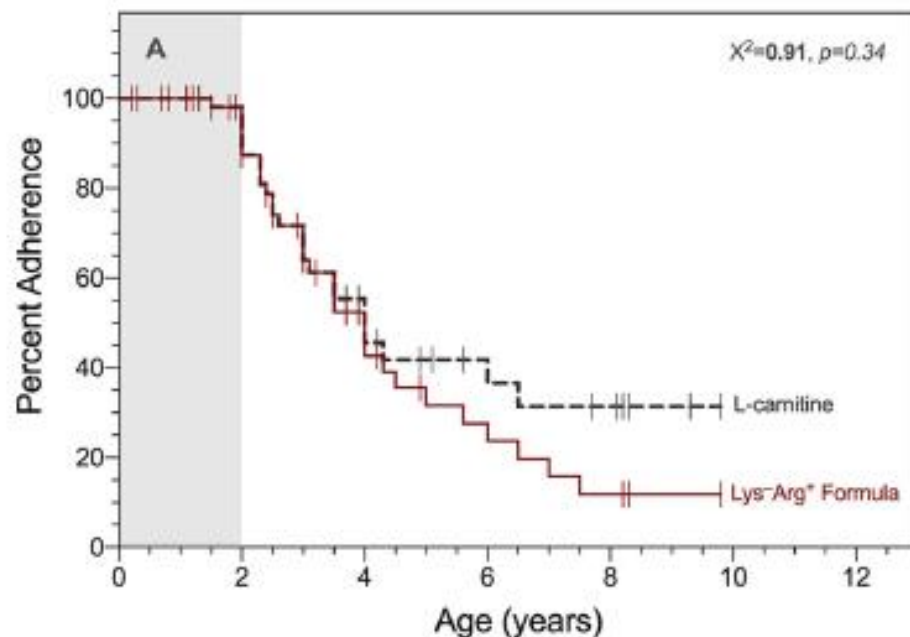
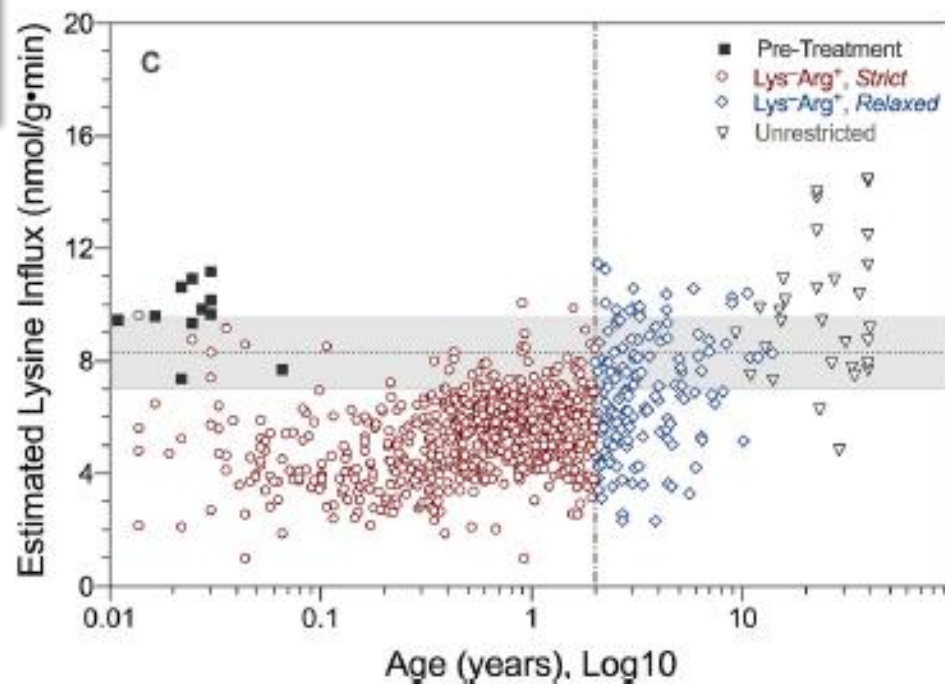


Fig. 4. Cohort I: Dietary Adherence. (A) All Cohort I subjects remained on Lys[−]Arg⁺ metabolic formula during the first two years of life (gray shaded area). Thereafter, the majority of families stopped dietary therapy of their own accord. By age seven years, the probability that a child from Cohort I remained on metabolic formula (red solid line) or enteral L-carnitine (gray dashed line) decreased to 12% and 32%, respectively.



Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades

Kevin A. Strauss^{a,b,c,*}, Katie B. Williams^a, Vincent J. Carson^{a,b}, Laura Poskitt^{a,b}, Lauren E. Bowser^a, Millie Young^a, Donna L. Robinson^a, Christine Hendrickson^a, Keturah Beiler^a, Cora M. Taylor^d, Barbara Haas-Givler^d, Jennifer Hailey^e, Stephanie Chopko^f, Erik G. Puffenberger^a, Karlla W. Brigatti^g, Freeman Miller^a, D. Holmes Morton^{a,b,h}



(C) Plasma lysine, arginine, and ornithine concentrations were used to estimate cerebral lysine influx in relation to dietary exposure in four groups: pre-treated newborns (dark gray squares), young children on a strict diet using Lys⁻Arg⁺ metabolic formula (red circles), children on a relaxed intake of metabolic formula and natural protein (blue diamonds), and older children on an completely unrestricted natural diet (open gray triangles). The gray shaded area represents estimated cerebral lysine uptake (median and IQR) calculated from plasma amino acid profiles of 52 healthy children without GA1. Age on the abscissa is depicted as a log10 scale with a vertical dashed line at age two years.

„Przesiew noworodkowy metodą tandem MS
jest najkorzystniejszą interwencją, aby
zapobiegać nieodwracalnemu uszkodzeniu
mózgu u pacjentów z GA1”

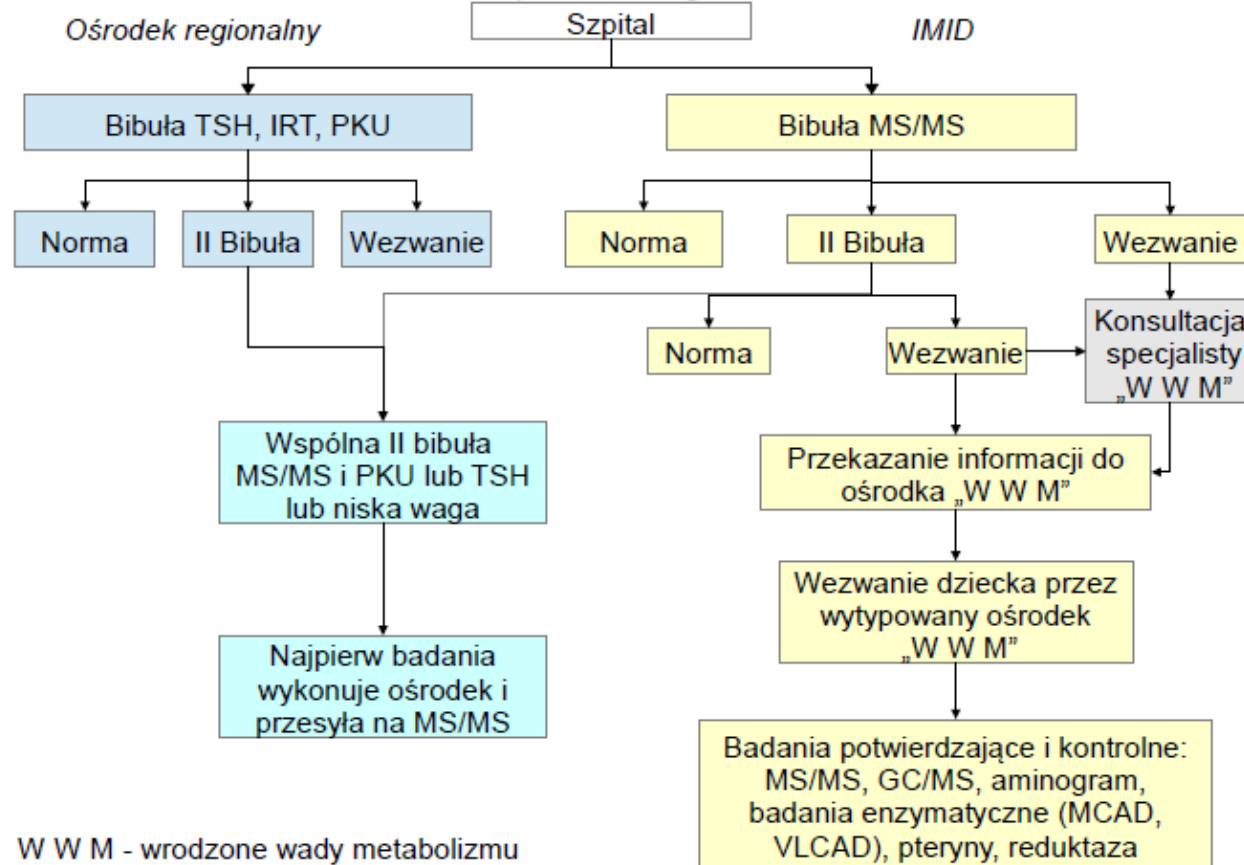
[Heringer J et al., JIMD 2015]

Badania przesiewowe noworodków

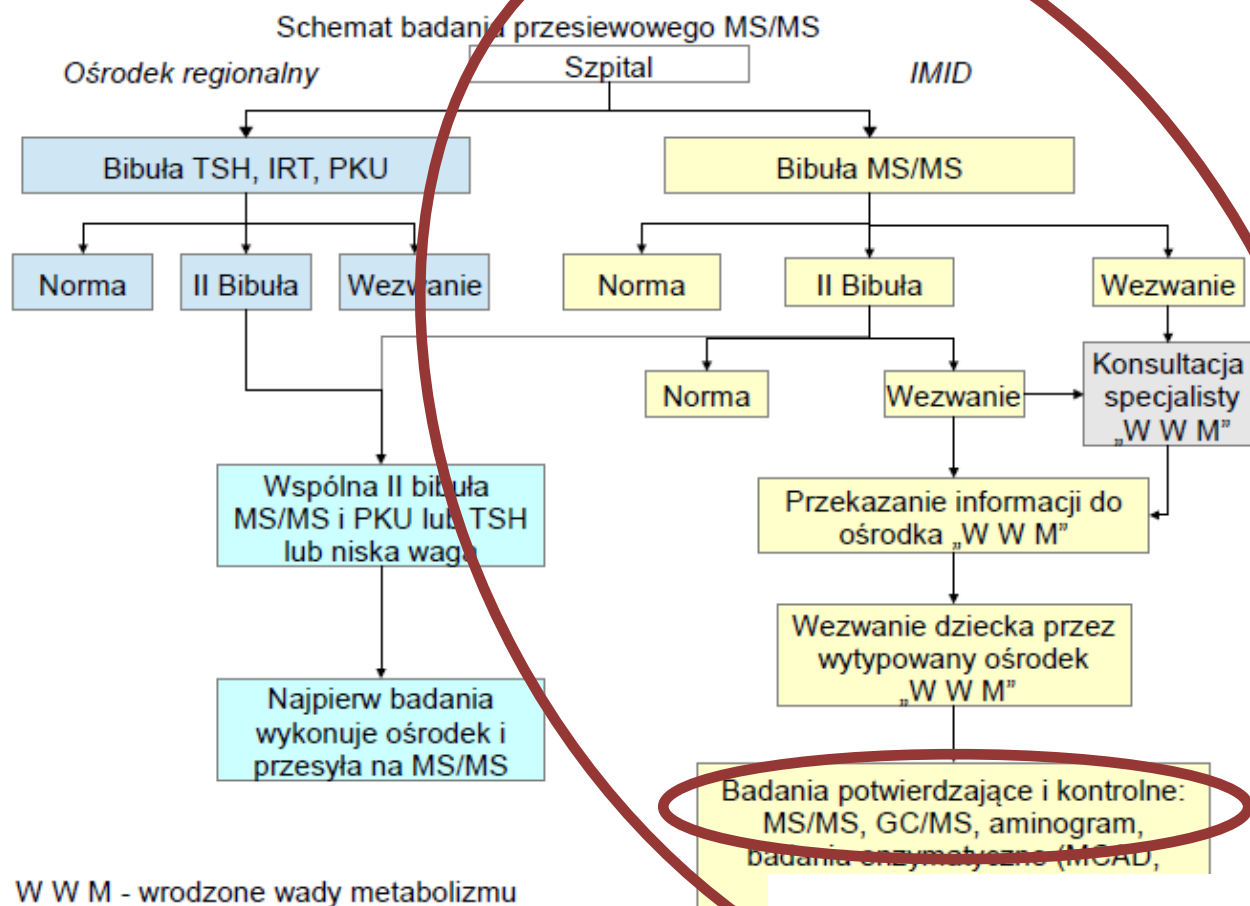
 <i>Tu nakleić kod paskowy</i> Nie dotykać powierzchni krążków! Nie używać bibuł uszkodzonych!		Pesel: _____	
		Nazwisko: _____	
		Płeć: _____	
Imię matki: _____			
Data urodz.: _____ Godz.: _____			
Data pobr.: _____ Godz.: _____			
Ciężar: _____ Hbd: _____			
Apgar: _____ Transfuzja? data: _____			
Antybiotyki?: _____			
Karmienie: Piers ☐ Butelka ☐ Pozajelitowo ☐			
Adres do _____			
kontaktu: _____			
Telefon: _____			
Pobrał: _____			

  MM/YYYY

Schemat badania przesiewowego MS/MS



Acyduria glutarowa typu I



Acyduria glutarowa typu I

- Pacjenci bezobjawowi z nieprawidłowym wynikiem badania przesiewowego noworodków powinni, już w okresie prowadzonej diagnostyki otrzymać zadowalającą (tj wysoką) podaż kalorii
- Szybkie wprowadzenie leczenia dietetycznego jest niezbędne
- Proporcja preparatów bez lizyny i innych źródeł białka naturalnego zależy od bieżących wyników stężeń LYS i TRP w osoczu
- Zarówno zbyt wysokie jak i zbyt niskie stężenia LYS i TRP są niepożądane jako dające konsekwencje neurologiczne

Dziękuję za uwagę!



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl