

Kurs POWER

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

Acyduria izowalerianowa – charakterystyka kliniczna

Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 21-23 czerwca 2021 roku.

Acyduria izowalerianowa

(OMIM 243500)

- Deficyt dehydrogenazy isowalerylo-CoA
- Gen *IVD*
- AR
- Główny czynnik toksyczny – wolny kwas izowalerianowy?

Przebieg:

- *Acute neonatal form*
 - ostry początek, „fulminant acidosis”
 - u noworodka, prowadzący do gwałtownej śpiączki i śmierci
- *Chronic intermittent form*
 - przewlekły
 - bezobjawowy, mogący prowadzić do opóźnienia rozwoju
 - z/bez epizodów zaostrzeń podczas stanów katabolizmu

Acyduria izowalerianowa

- objawy

- Przewód pokarmowy
 - niechęć do jedzenia pokarmów białkowych
 - wymioty, odwodnienie
- Układ nerwowy:
 - Opóźnienie rozwoju psychoruchowego/intelektualnego
 - Senność/śpiączka
 - Drgawki
 - Krwawienie do mózdzku (rzadkie)
- Zapach "spoconych stóp"
- Kwasica metaboliczna z ketonemią/ketonurią
- Hematologia:
 - Trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia
 - Szpik hipoplastyczny

Acyduria izowalerianowa - diagnostyka

1. „Opracowanie metaboliczne”

- Profil kwasów organicznych w moczu met. GCMS:
 - ↑Wydalenie izowaleryloglicyny i kwasu 3-OH-izowalerianowego
- Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi met. MS/MS:
 - ↑ stężenie izowalerylokarnityny
- Karnityna w surowicy/ skk – N-↓ stężenie
- Deficyt aktywności dehydrogenazy izowalerylo-CoA w fibroblastach

2. Badania molekularne

Acyduria izowalerianowa

- postępowanie terapeutyczne

- Dietetyczne:
 - Dieta ubogoleucynowa lub ubogobiałkowa
- Farmakologiczne:
 - L-karnityna 50-100mg/kgmc/doba
 - Glicyna 150-250mg/kgmc/doba
 - L-karnityna +/- glicyna
- Inne:
 - Porada genetyczna!

Acyduria izowalerianowa - diagnostyka

Badania molekularne:

1. Poszukiwanie mutacji 932C→T (A282V)
 - częsta wykrywana u pacjentów z NBS
 - mniejsze wartości metabolitów niż pacjenci objawowi
 - daje większą częstość IVA w NBS niż wg objawów
2. Poszukiwanie innych mutacji

Report

A Common Mutation Is Associated with a Mild, Potentially Asymptomatic Phenotype in Patients with Isovaleric Acidemia Diagnosed by Newborn Screening

Regina Ensenaer,^{1,2} Jerry Vockley,⁴ Jan-Marie Willard,² Joseph C. Huey,¹ Jörn Oliver Sass,⁵ Steven D. Edland,³ Barbara K. Burton,⁶ Susan A. Berry,⁷ René Santer,⁸ Sarah Grünert,⁵ Hans-Georg Koch,⁹ Iris Marquardt,¹⁰ Piero Rinaldo,^{1,2} Sihoun Hahn,^{1,2} and Dietrich Matern^{1,2}

Departments of ¹Laboratory Medicine & Pathology, ²Medical Genetics, and ³Health Sciences Research, Division of Clinical Epidemiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN; ⁴Division of Medical Genetics, Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh; ⁵Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum, Freiburg, Germany; ⁶Children's Memorial Hospital, Chicago; ⁷Department of Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis; ⁸University Children's Hospital, Hamburg; ⁹Children's Hospital, Braunschweig, Germany; ¹⁰Children's Hospital, Oldenburg, Germany

Isovaleric acidemia (IVA) is an inborn error of leucine metabolism that can cause significant morbidity and mortality. Since the implementation, in many states and countries, of newborn screening (NBS) by tandem mass spectrometry, IVA can now be diagnosed presymptomatically. Molecular genetic analysis of the *IVD* gene for 19 subjects whose condition was detected through NBS led to the identification of one recurring mutation, 932C→T (A282V), in 47% of mutant alleles. Surprisingly, family studies identified six healthy older siblings with identical genotype and biochemical evidence of IVA. Our findings indicate the frequent occurrence of a novel mild and potentially asymptomatic phenotype of IVA. This has significant consequences for patient management and counseling.

Isovaleric Acidemia: New Aspects of Genetic and Phenotypic Heterogeneity

Jerry Vockley¹ and Regina Ensenaer²

Table I

Initial diagnostic evaluation for isovaleric acidemia

Evaluation following abnormal newborn screening with an elevated C5 acylcarnitine concentration	
Test	Determination of
Urine organic acid analysis	Multiple abnormal metabolites; isovalerylglycine concentration
Plasma acylcarnitine analysis	Isovalerylcarnitine concentration
Plasma carnitine analysis	Free carnitine concentration
Molecular genetic analysis	Common 932C>T (A282V) <i>IVD</i> gene mutation associated with a mild biochemical phenotype; otherwise heterogeneous mutations
Enzymatic analysis optional (fibroblasts, lymphocytes)	Residual enzyme activity

Isovaleric Acidemia: New Aspects of Genetic and Phenotypic Heterogeneity

Jerry Vockley¹ and Regina Ensenaer²

Recommendations for therapy in isovaleric acidemia

Therapy	Biochemical phenotype	
	Metabolically mild or intermediate ¹	Metabolically severe ²
Prevention of metabolic crisis	Close clinical observation; promote anabolism during illness	
Diet	None	Protein restriction
Medication	Carnitine (30–50 mg/kg per day) if plasma free carnitine concentration is low	Carnitine (100 mg/kg per day)
	None	Glycine (150–250 mg/kg per day)

¹Metabolically mild or intermediate: NBS blood spot C5 acylcarnitine concentration 0.8 to 6 $\mu\text{mol/L}$; urine isovalerylglycine concentration 15 to 195 mmol/mol creatinine.

²Metabolically severe: NBS blood spot C5 acylcarnitine concentration up to 21.7 $\mu\text{mol/L}$; urine isovalerylglycine concentration up to 3300 mmol/mol creatinine. Values derived from Ensenaer et al., 2004.

Table 3 Gestational age and anthropometrical parameters at birth

Disease name	Patients per disease <i>n</i>	Gestational age		Body weight		Supine length		Head circumference	
		<i>n</i>	Weeks (Median)	<i>n</i>	SDS (Median)	<i>n</i>	SDS (Median)	<i>n</i>	SDS (Median)
MMA	149	126	40	127	-0.81	107	-0.50	87	0
PA	101	84	39	91	-0.29	81	-0.15	71	0.44
IVA	52	47	39	45	-0.04	39	0	31	0
GA-I	150	131	40	131	-0.28	114	0	102	0.88
NAGS-D	5	3	38	3	-1.31	3	-1	3	0
CPS1-D	18	13	40	14	-0.10	13	0	13	0.37
OTC-D (f)	114	71	40	70	-0.29	55	0	43	0
OTC-D (m)	82	63	39	65	-0.36	56	-0.33	49	0
ASS-D	61	52	40	51	-0.24	44	-0.13	42	-0.44
ASL-D	44	38	39	36	-0.47	31	-0.43	29	0
ARG1-D	10	8	39.5	8	-0.36	6	-0.79	6	0.11
HHH syndr.	9	7	40	6	0.18	5	0.43	4	0.75

For descriptive statistical information including median, mean, minimum, maximum, interquartile range see Suppl. Table 3

Abbreviations: D, deficiency; f, female; m, male; SDS, standard deviation score; syndr., syndrome

Bold types indicate statistically significant anthropometric parameters, i.e. low birth weight in MMA patients and increased head circumference in GA1 patients

The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation

Kolker et al., JIMD 2015

Rozpoznania IVA 1976-1999:

- Wiek 2-25lat (śr 11,2 lata)
 - <18lat - 16 pacjentów (76%)
 - 19-25lat – 5 pacjentów
 - ♂:♀ - 0,9
- Zmarł 1 pacjent w 13dż
- Pokrewieństwo rodziców 48% (emigranci 80%)
- IVA w rodzinie:
 - 3/21 (14%) – rodzeństwo z IVA
 - 3/21 (14%) – niespodziana śmierć wcześniej urodzonego rodzeństwa w 0-3mż
- Nieobciążony wywiad dotyczący ciąży, porodu, wczesnego okresu pourodzeniowego

- Wiek 2-25lat (śr 11,2 lata)
 - <18lat - 16 pacjentów (76%)
 - 19-25lat – 5 pacjentów
 - ♂:♀ - 0,9
- Zmarł 1 pacjent w 13dż
- Pokrewieństwo rodziców 48% (emigranci 80%)
- IVA w rodzinie:
 - 3/21 (14%) – rodzeństwo z IVA
 - 3/21 (14%) – niespodziana śmierć wcześniej urodzonego rodzeństwa w 0-3mż
- Nieobciążony wywiad dotyczący ciąży, porodu, wczesnego okresu pourodzeniowego

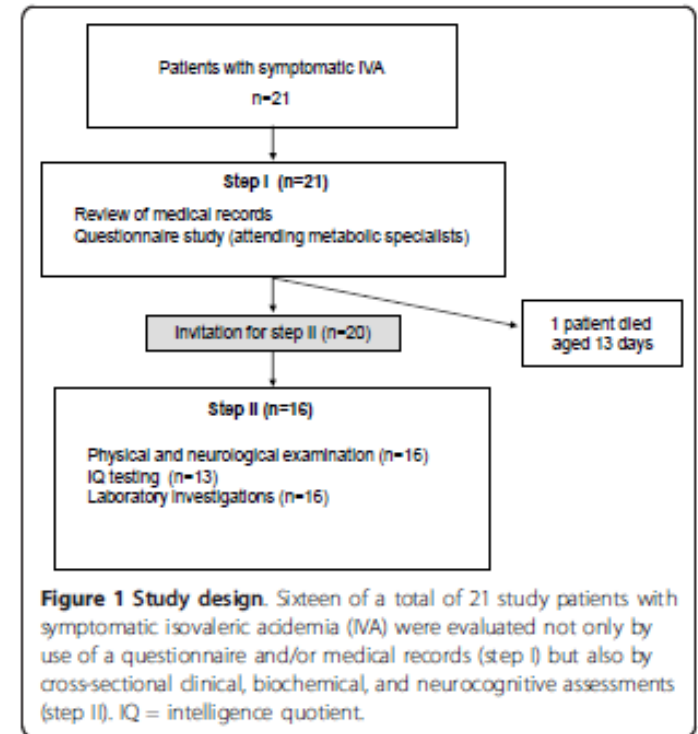


Table 1 Characteristics of study patients with symptomatic isovaleric acidemia.

ID	Age at study (y)	Sex	Ethnicity	Age at diagnosis	Frequency of catabolic episodes ^b			Medical long-term treatment ^c			Leucine-free amino acid supplementation ^d
					SE	MO	IM	C	C+G	none	
1	2.2	M	DE	1 w	0	1	0		X		-
2	3.8	M	DE	1.6 y	0	1	1		X		X
3	5.3	F	TR	1 w	0	5	0		X		-
4	6.1	F	DE	3.7 y	0	2	2	X			-
5	6.5	F	DE	1 w	1	2	0	X			X
6	7.1	F	DE	1 w	1	5	3		X		X
7	7.5	M	DE	1 w	1	0	1		X		-
8	8.4	M	TR	6.3 y	1	1	2		X		-
9	10.7	F	TR	1 w	1	5	2	X			X
10	10.9	F	TR	1 w	2	8	3	X			X
11 ^a	11.5	F	GR	4.5 y	0	1	0		X		-
12	11.6	M	DE	2 w	1	2	0		X		Until age 5 y
13	14.2	M	DE	2.4 y	2	0	0		X		-
14	15.4	M	DE	5 w	0	2	2	X			Until age 15 y
15 ^a	16.5	F	TR	2.4 y	1	1	0	X			-
16	19.0	F	IT	1 w	1	5	0	X			During infancy
17 ^a	20.0	M	TR	5.3 y	0	5	0	X			-
18 ^a	20.0	F	TR	3.7 y	0	1	4	NA	NA	NA	-
19	24.4	M	DE	1 w	0	4	2			X	During infancy
20	25.3	F	GR	6.5 y	0	5	2			X	-
21 ^a	Deceased	M	DE	2 w	1	0	0	-	-	-	-

Information on the clinical presentation including age at diagnosis, number of catabolic episodes, and treatment modalities is detailed.

C = L-carnitine, F = female, G = L-glycine, DE = German, GR = Greek, IT = Italian, ID = identification number, IM = impending catabolic episode, M = male, MO = moderate catabolic episode, NA = not available, SE = severe catabolic episode, TR = Turkish, w = week(s), y = years

^a Patient not participating in study step II; information was available from questionnaire and/or medical records only.

^b Total number of catabolic episodes (as defined in the Methods section), both prior to and following the diagnosis.

^c L-carnitine intake ranged from 10 to 144 mg/kg body weight per day (median 100 mg/kg × d); L-glycine was administered in doses between 53 and 200 mg/kg body weight per day (median 112 mg/kg × d).

^d All patients were on a protein-restricted diet.

Table 1 Characteristics of study patients with symptomatic is

ID	Age at study (y)	Sex	Ethnicity	Age at diagnosis	Frequency of catabolic episodes ^b					
					SE	MO	IM			
1	2.2	M	DE	1 w	0	1	0			
2	3.8	M	DE	1.6 y	0	1	1			
3	5.3	F	TR	1 w	0	5	0			
4	6.1	F	DE	3.7 y	0	2	2			
5	6.5	F	DE	1 w	1	2	0			
6	7.1	F	DE	1 w	1	5	3			
7	7.5	M	DE	1 w	1	0	1			
8	8.4	M	TR	6.3 y	1	1	2			
9	10.7	F	TR	1 w	1	5	2			
10	10.9	F	TR	1 w	2	8	3	X		X
11 ^a	11.5	F	GR	4.5 y	0	1	0		X	-
12	11.6	M	DE	2 w	1	2	0		X	Until age 5 y
13	14.2	M	DE	2.4 y	2	0				
14	15.4	M	DE	5 w	0	2				
15 ^a	16.5	F	TR	2.4 y	1	1				
16	19.0	F	IT	1 w	1	5				
17 ^a	20.0	M	TR	5.3 y	0	5				
18 ^a	20.0	F	TR	3.7 y	0	1				
19	24.4	M	DE	1 w	0	4				
20	25.3	F	GR	6.5 y	0	5				
21 ^a	Deceased	M	DE	2 w	1	0				

Rozpoznanie 0-5tż – 12/21 (57%)

- 0-1tż – 9/12 (75%)

Objawy:

- Niechęć do jedzenia
- Wymioty
- Ciężka kwasica z objawami neurologicznymi i apatią

Rozpoznanie >1rż – 9/21 (43%)

- W stanie ostrym
- 2 diagnozowanych z powodu opóźnienia w rozwoju
- 7/8 (88%) w okresie noworodkowym wymioty, trudności w karmieniu wymagające leczenia

Dziecko zmarłe

- W przebiegu pierwszego napadu kwasicy

Table 1 Characteristics of study patients with symptomatic isovaleric acidemia.

ID	Age at study (y)	Sex	Ethnicity	Age at diagnosis	Frequency of catabolic episodes ^b			Medical long-term treatment ^c			Leucine-free amino acid supplementation ^d
					SE	MO	IM	C	C+G	none	
1	2.2	M	DE	1 w	0	1	0		X		-
2	3.8	M	DE	1.6 y	0	1	1		X		X
3	5.3	F	TR	1 w	0	5	0		X		-
4	6.1	F	DE	3.7 y	0	2	2	X			-
5	6.5	F	DE	1 w	1	2	0	X			X
6	7.1	F	DE	1 w	1	5	3		X		X
7	7.5	M	DE	1 w	1	0	1		X		-
8	8.4	M	TR	6.3 y	1	1	2		X		-
9	10.7	F	TR	1 w	1	5	2	X			X
10	10.9	F	TR	1 w	2	8	3	X			X
11 ^a	11.5	F	GR	4.5 y	0	1	0				
12	11.6	M	DE	2 w	1	2	0				
13	14.2	M	DE	2.4 y	2	0	0				
14	15.4	M	DE	5 w	0	2	2				
15 ^a	16.5	F	TR	2.4 y	1	1	0				
16	19.0	F	IT	1 w	1	5	0				
17 ^a	20.0	M	TR	5.3 y	0	5	0				
18 ^a	20.0	F	TR	3.7 y	0	1	4				
19	24.4	M	DE	1 w	0	4	2				
20	25.3	F	GR	6.5 y	0	5	2				
21 ^a	Deceased	M	DE	2 w	1	0	0				

Information on the clinical presentation including age at diagnosis, number of catabolic episodes, and ethnicity. C = L-carnitine, F = female, G = L-glycine, DE = German, GR = Greek, IT = Italian, ID = identifier, IM = intermediate catabolic episode, NA = not available, SE = severe catabolic episode, TR = Turkish.

^a Patient not participating in study step II; information was available from questionnaire and medical records.

^b Total number of catabolic episodes (as defined in the Methods section), both prior to and after diagnosis.

^c L-carnitine intake ranged from 10 to 144 mg/kg body weight per day (median 100 mg/kg body weight per day (median 112 mg/kg × d)).

^d All patients were on a protein-restricted diet.

Epizody dekompensacji:

- 69 SE i MO
- W tym 41 (59%) u 13 pacjentów po rozpoznaniu
- Głównie wczesny okres niemowlęcy (1/5 noworodki)
- Zmniejszają się /ustępują w czasie
- Po 9rż – nie obserwowano

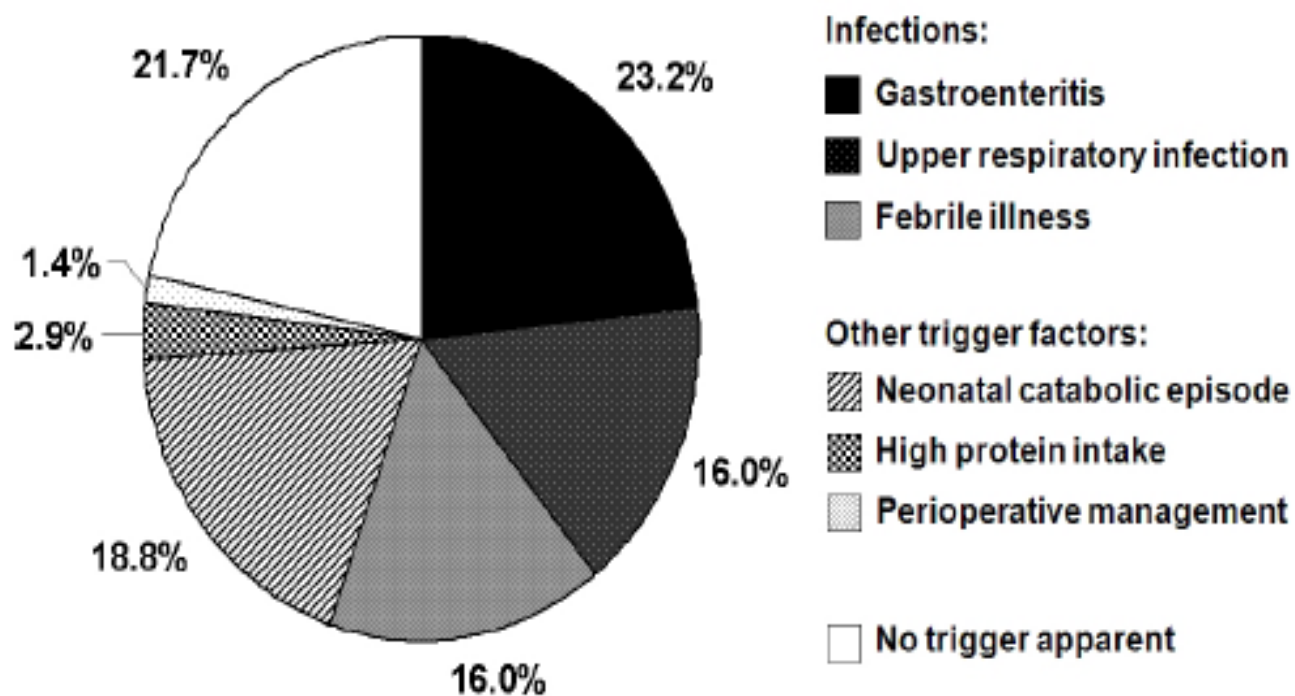


Figure 2 Triggering factors of catabolic episodes in symptomatic isovaleric acidemia (IVA). Moderate and severe catabolic episodes ($n = 69$) in 21 study patients with symptomatic IVA were analyzed as documented in the medical records and/or questionnaires. No specific focus of infection was evident in febrile illnesses.

Catabolic episodes (SE +MO; N=69)

Objawy ogólne:	%
• Nawracające wymioty	80
• Obniżone napięcie	>60
• Zapach spoconych stóp	30
• Trudności w karmieniu	30
• Biegunka	20
• Hiperwentylacja	15
• Hipotermia	3

Table 4 Clinical presentation during the initial metabolic crisis

Disease name	Patients per onset type	Impaired consciousness			Vomiting		Muscular hypotonia		Sepsis-like appearance		Seizures		Hyper-excitability		Odour		Others	
		<i>n</i>	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)	<i>n</i>	Days (Median)
a. OAD patients																		
MMA	EO	56	37	3	24	3	28	4	19	3	7	2	6	4	2	4	37	3
	LO	46	29	270	32	210	20	195	6	183	6	165	6	93	1	180	22	240
PA	EO	53	36	7	24	12	31	7	18	4	7	14	2	2	2	15	31	4
	LO	27	24	195	19	180	13	150	3	240	7	180	0	n/a	0	n/a	12	152
IVA	EO	17	9	7	4	5	10	7	3	2	1	4	6	6	10	4	11	5
	LO	12	3	810	9	570	4	387	2	1044	0	n/a	0	n/a	2	1800	5	390
b. UCD patients																		
NAGS-D	EO	2	1	6	1	6	1	2	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a	1	2
	LO	1	1	3650	0	n/a	0	n/a	1	3650	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a
CPS1-D	EO	11	7	3	3	2	3	4	3	2	4	4	2	6	0	n/a	8	3
	LO	3	3	1200	1	1200	1	84	1	6570	0	n/a	1	6570	1	1200	0	n/a
OTC-D (f)	EO	4	3	4	2	6	1	3	3	4	0	n/a	0	n/a	0	n/a	2	3
	LO	49	33	730	29	690	12	525	2	1230	8	1043	3	1230	0	n/a	22	600
OTC-D (m)	EO	19	13	3	6	7	8	3	12	2	10	2	2	2	0	n/a	8	3
	LO	38	31	725	27	510	11	365	2	2538	9	360	7	810	1	2555	10	378
ASS-D	EO	33	23	3	7	2	21	3	14	3	13	3	4	4	0	n/a	17	3
	LO	8	6	360	5	480	2	103	0	n/a	0	n/a	1	480	0	n/a	2	540
ASL-D	EO	18	14	3	4	5	5	3	4	3	9	3	3	2	0	n/a	9	2
	LO	5	4	740	3	750	3	180	1	730	2	2450	0	n/a	0	n/a	2	2138
ARG1-D	EO	1	1	0	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a	0	n/a
	LO	3	1	2190	1	34	1	2190	2	1112	1	2190	1	2190	0	n/a	1	2190
HHH-D	EO	2	2	4	0	n/a	1	2	1	2	1	2	1	2	0	n/a	1	6
	LO	3	2	540	2	540	1	180	0	n/a	0	n/a	1	450	0	n/a	2	315

Patients with GA1 are excluded from this table, since they present with an encephalopathic crisis but not with a classic metabolic crisis. For descriptive statistical information including median, mean, minimum, maximum, interquartile range see Suppl. Table 4a

Abbreviations: EO, early onset of symptoms (during the newborn period/≤28 days); LO, late onset of symptoms (after the newborn period/>28 days); n/a, not applicable

For descriptive statistical information including median, mean, minimum, maximum, interquartile range see Suppl. Table 4b. Abbreviations: D, deficiency; EO, early onset of symptoms (during the newborn period); f, female; LO, late onset of symptoms (after the newborn period); m, male; n/a, not applicable

The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation

Catabolic episodes (SE +MO; N=69)

Objawy neurologiczne:	%
• Senność	35
• Hipotonia mięśniowa	>20
• Letarg/apatia	<20
• Zaburzenia neurolog. (nadpobudliwość, zaburzenia koordynacji, obniżone odruchy ścięgniste)	15
• Drgawki	5
• Stupor	5
• Śpiączka	5
• Sopor (Głęboki sen)	5
• Hipertonia mięśniowa	5
• Fantazjowanie	1-2

Catabolic episodes (SE +MO; N=69)

Objawy laboratoryjne:	%
• Ketonuria	>50
• Kwasica	<50
• Leukopenia	<30
• Hiperamonemia	20
• Małopłytkowość	<20
• Niedokrwistość	<20
• Neutropenia	<10
• Hiperglikemia	<10
• Hipokaliemia	<10
• Hipoglikemia	<10
• Hipokalcemia	5
• Kwasica mleczanowa	1-2

Table 5 Biochemical pattern of acute metabolic crisis in OAD patients

Disease name	Patients per		pH		pCO ₂		Standard		Lactate (p)		Glucose (s)		Ammonia (p)		Glutamine (p)	
	onset type						bicarbonate									
	n	Onset	n	— (Median)	n	kPa (Median)	n	mmol/L (Median)	n	mmol/L (Median)	n	mmol/L (Median)	n	μmol/L (Median)	n	μmol/L Median
MMA	56	EO	40	7.27	37	2.77 ^(*)	28	13.4 *	33	2.6	27	5.2	42	323 **	19	407 *
	46	LO	30	7.18	23	2	21	8.2	16	3	22	4.5	24	117	7	705
PA	53	EO	34	7.31 *	27	3.33 ^(*)	26	17.4 ^(*)	25	2.5	23	5	43	444 *	17	466
	27	LO	19	7.2	11	2.47	14	9.2	14	2.1	13	3.5	21	142	8	425
IVA	17	EO	12	7.4 ^(*)	11	3.51	10	20	10	1.6	8	5.2	13	239	5	371 ^(*)
	12	LO	5	7.32	4	3.55	3	16	1	0.7	5	5.22	6	70	2	588

For descriptive statistical information including median, mean, minimum, maximum, interquartile range see Suppl. Table 5

(^{*})0.1>p≥0.05, *p<0.05 vs LO of the same disease (unadjusted p-value for explorative analysis), **p<0.00146 vs LO of the same disease (randomized median difference test with Sidak-adjusted p-value for multiple comparison of medians with 100,000 permutations). Patients with GAI did not show a metabolic crisis and thus were not included in this table. Since not all metabolic parameters have been reported for all patients, the sample size by disease and group is shown as range

Abbreviations: EO, early onset (metabolic crisis during newborn period/≤28 days); LO, late onset (metabolic crisis after the newborn period/>28 days); p, plasma; s, serum

The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation

Przebieg kliniczny

Na podstawie dokumentacji – 6 pacjentów:

- 1 pacjent – głuchota, niedoczynność tarczycy, VSD, zapalenie trzustki
- 2 pacjentów – pylorotomia z powodu rozpoznania pylorostenozy

Pacjenci badani – 16 pacjentów

- fizykalnie N, wzrost N, bez objawów narządowych
- neurologicznie:
 - 9 – N
 - 7 – objawy zaburzeń koordynacji i łagodnych zaburzeń motorycznych

W badaniach laboratoryjnych – bez zaburzeń (sugerujących zajęcie narządów lub niedobory pokarmowe)

Table 2 Psychomotor development and cognitive performance of study patients with symptomatic acidemia.

ID	Age at evaluation (y)	Psychomotor development ^b	IQ score
1	2.2	Normal	NA
2	3.8	Mild retardation	NA
3	5.3	Normal	108
4	6.1	Normal	106
5	6.5	Normal	116
6	7.1	Normal	108
7	7.5	Normal	99
8	8.4	Learning disability	90
9	10.7	Learning disability	99
10	10.9	Mild retardation	67
11 ^a	11.5	Normal	NA
12	11.6	Normal	118
13	14.2	Learning disability	85
14	15.4	Normal	116
15 ^a	16.5	Learning disability	93/94 ^c , tested at age 8.5 y
16	19	Normal	119
17 ^a	20	Normal	101/91 ^c , tested at age 11.6 y
18 ^a	20	Normal, speech retardation at age 3.7 y	NA
19	24.4	Normal	122
20	25.3	Severe retardation	51/45 ^c , tested at age 6.8 y

Rozwój psychoruchowy i poznawczy

Na podstawie dokumentacji – 20 pacjentów:

- Ogółem prawidłowy
- 2 pacjentów – łagodny i 1 pacjent – ciężkie opóźnienie rozwoju
- 1 pacjent – zaburzenia rozwoju mowy wczesnej

Pacjenci badani – IQ 13/16 pacjentów 5-24 lat

- 3/16 (19%) – jw. - zaburzenia poznawcze
- 1 pacjent zaburzenia uczenia się - niskie prawidłowe IQ
- 2 pacjentów z zaburzeniami uczenia się – prawidłowe IQ

Rozwój poznawczy

IQ 13 pacjentów badanych:

- Bez związku z liczbą dekompensacji (SE i MO)

Z grupy 20 pacjentów:

- Prawidłowy
 - 9/11 (82%) wcześnie rozpoznanych
 - 4/9 (44%) późno rozpoznanych
- Zaburzenia uczenia się
 - 3/9 (33%) późno rozpoznanych
 - 1/11 (9%) wcześnie rozpoznanych
- Jedyny pacjent z ciężkim opóźnieniem intelektualnym – rozpoznanie w 6,5rż

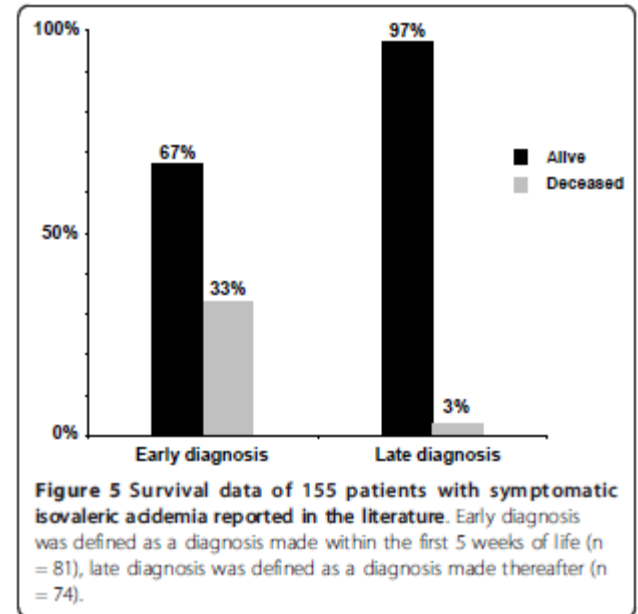
Dane literaturowe

Rozpoznanie - 155 pacjentów:

- 81 pacjentów – wczesne
- 74 pacjentów – późne
 - 7 pacjentów - 5tż-12mż
 - większość pacjentów - 1-6rż

Pierwsze objawy:

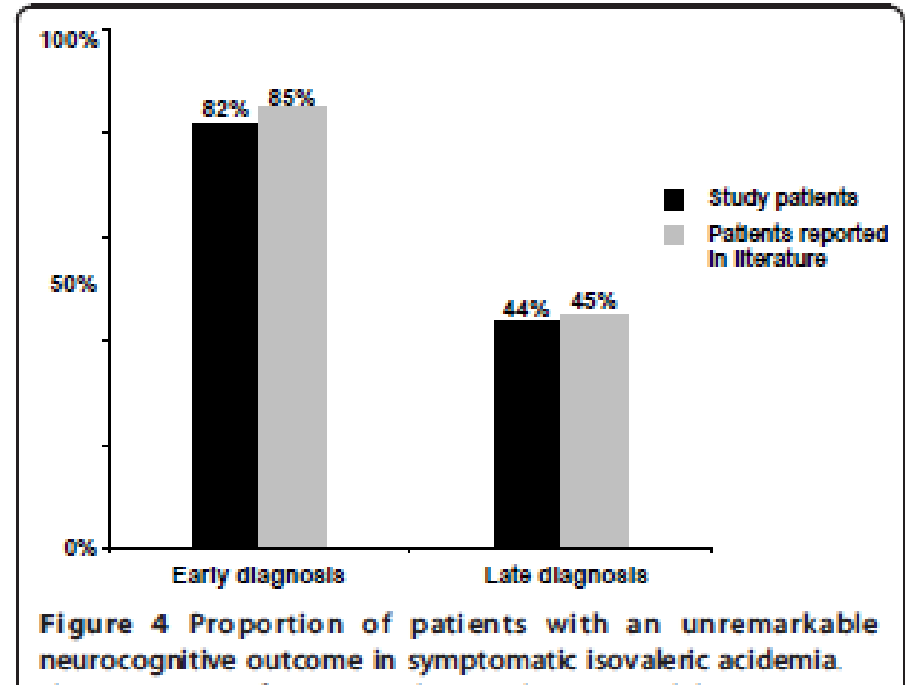
- 6,8 +/- 5,4 dni - 55/81
- 4,6 +/- 2,9 dni – 20/55 - dzieci zmarłe podczas pierwszego epizodu



Dane literaturowe

108/155 pacjentów

- Wczesne rozpoznanie – 46
- Późne rozpoznanie - 62
- Prawidłowy rozwój 67/108 (62%)
 - Wczesnie rozpoznani 39/46 (85%)
 - Późno rozpoznani 28/62 (45%)
- Ciężkie opóźnienie intelektualne 6/155 (4%)



Wnioski:

1. Wysoka śmiertelność związana z wczesnym wystąpieniem objawów.
2. Rozwój neurologiczny i poznawczy u pacjentów o wczesnym wystąpieniu objawów i wcześnie wprowadzonym leczeniu jest lepszy niż u pacjentów z późno postawionym rozpoznaniem.
3. Wiek postawienia rozpoznania a nie liczba dekompensacji ma wpływ na rozwój neurologiczny i poznawczy.

Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria

Ulrike Mütze¹  | Lucy Henze¹ | Florian Gleich¹ | Martin Lindner² | Sarah C. Grünert³ | Ute Spiekerkoetter³ | René Santer⁴ | Holger Blessing⁵ | Eva Thimm⁶ | Regina Ensenaue^{6,7} | Johannes Weigel⁸ | Skadi Beblo⁹ | Maria Arélin⁹ | Julia B. Hennermann¹⁰ | Thorsten Marquardt¹¹ | Iris Marquardt¹² | Peter Freisinger¹³ | Johannes Krämer¹⁴ | Andrea Dieckmann¹⁵ | Natalie Weinhold¹⁶ | Mareike Keller¹ | Magdalena Walter¹ | Katharina A. Schiergens¹⁷ | Esther M. Maier¹⁷ | Georg F. Hoffmann¹ | Sven F. Garbade¹ | Stefan Kölker¹

- Wieloośrodkowe (ośrodki w Niemczech), prospektywne 1998-2018
- 94 pacjentów tj. 73,4% z pacjentów z IVA (92,3% z postacią klasyczną)
- Postacie: łagodna 80%, klasyczna 20%
- IVA klasyczna (24 pacjentów):
 - zgon – 1 (sepsa)
 - dekompensacje:
 - jedna – 10 pacjentów
 - nawracające - 7pacjentów
 - 13 w okresie noworodkowym
 - IQ prawidłowy, ale poniżej średniej populacyjnej; niższy u pacjentów z ciężką noworodkową dekompensacją (IQ 78,8 +/-7,1)
- Rozwój poznawczy – bardzo dobry w postaci łagodnej

WNIOSEK:

- NBS obniża śmiertelność w klasycznej IVA, ale nie zapobiega dekompensacjom w okresie noworodkowym co jest znaczące dla rozwoju neurologiczno-poznawczego

Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria

Ulrike Mütze¹ | Lucy Henze¹ | Florian Gleich¹ | Martin Lindner² | Sarah C. Grünert³ | Ute Spiekerkoetter³ | René Santer⁴ | Holger Blessing⁵ | Eva Thimm⁶ | Regina Ensenaer^{6,7} | Johannes Weigel⁸ | Skadi Beblo⁹ | Maria Arélin⁹ | Julia B. Hennermann¹⁰ | Thorsten Marquardt¹¹ | Iris Marquardt¹² | Peter Freisinger¹³ | Johannes Krämer¹⁴ | Andrea Dieckmann¹⁵ | Natalie Weinhold¹⁶ | Mareike Keller¹ | Magdalena Walter¹ | Katharina A. Schiergens¹⁷ | Esther M. Maier¹⁷ | Georg F. Hoffmann¹ | Sven F. Garbade¹ | Stefan Kölker¹

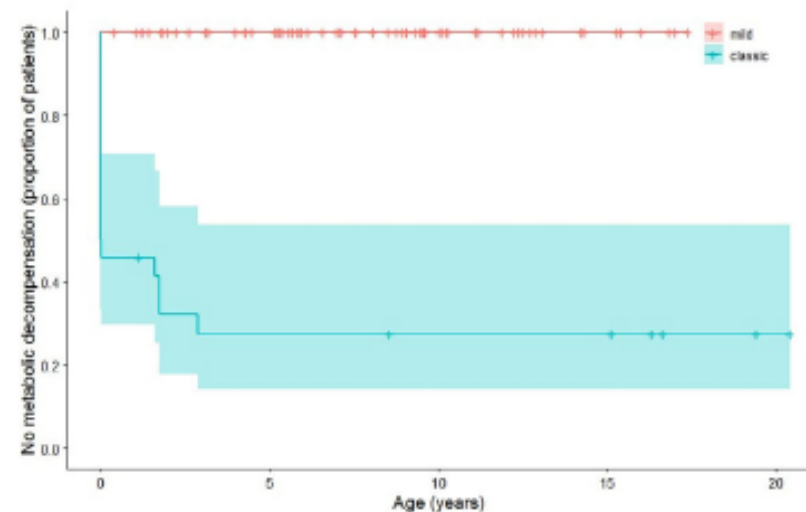


FIGURE 1 Age at first metabolic decompensation. Kaplan-Meier analysis of age at onset of first metabolic decompensation.

TABLE 4 Classic IVA with/without NBS

	NBS cohort (N = 24)	Symptomatic IVA cohort ^{2,36} (N = 21)	P
Age at diagnosis (days), median (IQR, range)	5 (4–8; 2–11)	14 (7–1350.5; 7–2373)	.0004
Age at last visit (years), median (IQR, range)	12.0 (4.3–16.3; 1.1–20.4)	11.2 (7.0–17.1; 2.2–25.3)	.4255
Mean (SD) IQ	N = 16 90.7 (10.9)	N = 16 99.9 (19.5)	.1057
Consanguinity (%)	N = 13 46.2%	N = 21 47.6%	.9998
Metabolic decompensations	Per patient (N _{total})		
Total number of decompensations total	1.2 (28)	3.3 (69)	<.0001
• Moderate decompensations	0.7 (16)	2.7 (56)	<.0001
• Severe decompensations	0.5 (12)	0.6 (13)	.1116
Number of decompensations after diagnosis	0.7 (17)	2.0 (41)	.0234

Dziękuję za uwagę!



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl