

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”

Zaburzenia metabolizmu aminokwasów.

Metabolomika jako nowa dziedzina nauki

04-08.10.2021 *on line*

Acyduria glutarowa typu 1

- zaburzenie metabolizmu lizyny i tryptofanu

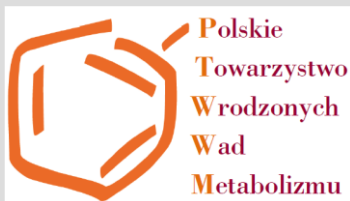
Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Polskie Towarzystwo

Wrodzonych Wad Metabolizmu



www.edu-metgen.imid.med.pl

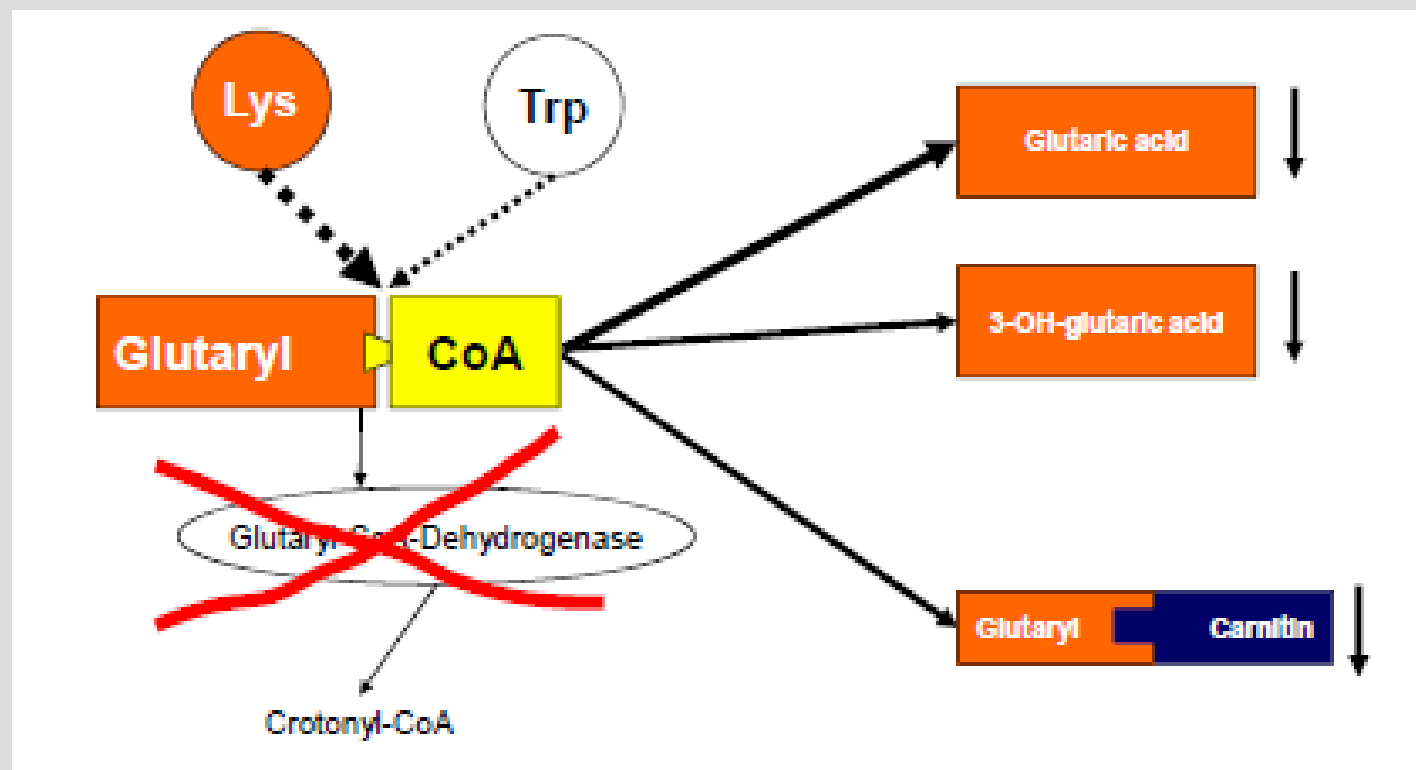
„Mózgowe” acydurie organiczne

- acyduria glutarowa typu 1
- acyduria L-2-hydroksyglutarowa
- acyduria D-2-hydroksyglutarowa
- encefalopatia etylomalonowa...

GA 1

- Pierwszy opis w 1975 - Goodman S.I.
- Deficyt dehydrogenazy mitochondrialnej flawoproteiny glutarylo-CoA
- Kodowanej przez gen *GCDH* z *locus* 19p13.2
- >200 mutacji opisanych

Acyduria glutarowa typu I



Glutarylokarnityna

zmniejsza pulę karnityny w organizmie.

Produkcja glutarylokarnityny i jej usuwanie z moczem redukuje ilość karnityny – ważnej substancji w ustroju.

Karnityna jest niezbędna do produkcji energii dla wszystkich narządów/układów .

Obniżenie stężenia karnityny zaburza proces produkcji energii.

Kryzy metaboliczne

Gromadzenie kwasów organicznych i deficyt karnityny nasila się zwłaszcza podczas kryz metabolicznych.

Czynniki prowokujące ujawnienie się kryz metabolicznych w GA1:

- Przedłużone głodzenie
- Gorączka, infekcje np.: biegunka wirusowa
- Szczepienia
- Zabiegi operacyjne / ze znieczuleniem
- Niedożywienie / niedostateczna podaż kaloryczna

Stany jw. wzmożonego **katabolizmu**:

Wówczas metabolity: glutarylo-CoA, kwasy glutarowy i 3-hydroxyglutarowy pochodzą z białek obecnych w mięśniach organizmu człowieka.

Obraz kliniczny acydurii glutarowej typu 1

- makrocefalia (może być prenatalnie wykrywana)
- ostra encefalopatia: w 6-18 m.ż. podczas infekcji/szczepienia pogorszenie stanu klinicznego z wymiotami, sennością, objawami neurologicznymi (dystonia, wzmożone napięcie)
- przebieg przewlekły neurodegeneracyjny: choreoatetozy, drgawki
- *late-onset form*: demencja, drżenia, padaczka

[Boy N et al., 2017]

Zasady leczenia

- L-karnityna min. 100 mg/kg/d
- dieta z ograniczeniem Lys i Trp (**wcześnie**)
- leczyć kryzy

Rokowanie zależy od czasu [Viau, MGM 2012]:

- rozpoznania
- rozpoczęcia leczenia
- właściwej interwencji w kryzach

Założenia leczenia dietetycznego GA 1

Uzasadnieniem dla leczenia dietetycznego u przed objawowych pacjentów jest zmniejszenie produkcji kwasu glutarowego i 3-hydroksyglutarowego poprzez:

- dietę z ograniczeniem białka (lizyny i tryptofanu)
- włączenie preparatów białkozastępczych (import docelowy)
- zapobieganie stanom katabolizmu (unikanie przedłużonego głodzenia, wysoka podaż kalorii w czasie infekcji!)
- zbilansowanie wartości energetycznej i odżywczej diety w poszczególnych etapach rozwoju dziecka

Monitorowanie leczenia dietetycznego w GA 1

- rozwój fizyczny
- wskaźniki stanu odżywienia
- stężenie aminokwasów w osoczu (lys, trp)
- stężenie karnityny w osoczu
- wartość energetyczna i odżywcza diety (udział białka ekwiwalentu)

NBS is the most beneficial intervention to prevent irreversible cerebral damage in patients with MMA-Cbl⁻ and GA1

[Heringer J et al., JIMD 2015]

ORIGINAL ARTICLE

Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations

Stefan Kölker • Ernst Christensen • James V. Leonard • Cheryl R. Greenberg •
Avihu Boneh • Alberto B. Burlina • Alessandro P. Burlina • Marjorie Dixon •
Marinus Duran • Angels García Cazorla • Stephen I. Goodman • David M. Koeller •
Mårten Kyllerman • Chris Mühlhausen • Edith Müller • Jürgen G. Okun •
Bridget Wilcken • Georg F. Hoffmann • Peter Burgard

Praktyczne wskazówki w GA1

- Bezobjawowi pacjenci z nieprawidłowym wynikiem NBS, w okresie okołodiagnostycznym **muszą otrzymać wystarczającą (dużą) ilość kalorii**
- **Bezzwłoczne** leczenie dietetyczne jest konieczne
- Proporcja preparatu z mlekiem kobiecym zależy od aktualnych stężeń Liz i Try w osoczu
- Zarówno za wysokie, jak i za niskie stężenia Liz Try, mogą powodować zaburzenia neurologiczne
- HE i LE mogą prezentować ciężkie objawy kliniczne