

**Tytuł:** Obraz kliniczny i ocena efektów leczenia pacjentów z acydurią metylomalonową / Clinical findings and evaluation of treatment in the children with methylmalonic aciduria

**Słowa kluczowe:** ACYDURIA METYLOMALONOWA ?BADANIA PRZESIEWOWE ? NIEWYDOLNO?? NEREK ?WITAMINA B12

**Keywords:** METHYLMALONIC ACIDURIA ?NEWBORN SCREENING ?RENAL FAILURE ? VITAMIN B12

**Autorzy:**

Dariusz Rokicki - Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii IP?CZD

Dorota Wesó?-Kucharska - Klinika Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Magdalena Lewandowska - Klinika Chirurgii i Onkologii Dzieci?cej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4 im. M. Konopnickiej w ?odzi

Anna Bogda?ska - <p>Zak?ad Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Do?wiadczałnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa</p>

Dariusz Koz?owski - Pracownia Bada? Radioimmunologicznych i Biochemii, Zak?ad Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Do?wiadczałnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Magdalena Pajdowska - Pracownia Bada? Radioimmunologicznych i Biochemii, Zak?ad Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Do?wiadczałnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Magdalena Wojty?o - Klinika Pediatrii, ?ywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Ewa Ehmke vel Emczy?ska-Seliga - <p>Klinika Pediatrii, ?ywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa</p>

**Streszczenie:**

**Wst?p:** Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA) spowodowana jest defektem enzymu (mutazy metylomalonylo-CoA) na szlaku katabolicznym izoleucyny (ILE) i waliny (VAL), co prowadzi do kumulowania się w organizmie toksycznych metabolitów pośrednich (m.in. kwasu metylomalonowego). Nieprawidłowe funkcjonowanie enzymu może wynikać z jego braku, obniżonej aktywności lub defektów syntezy kofaktora (adenozylkobalamina, AdoCbl). MMA może mieć przebieg ostry (pod postacią noworodkowego zespołu intoksykacji) lub przewlekły, w którym obserwuje się wiele objawów, głównie związanych z uszkodzeniem układu nerwowego i nerek. W postaci przewlekłej mogą występować epizody gwałtownego pogorszenia się stanu ogólnego, czyli tzw. dekompensacji metabolicznej, które nieleczone mogą prowadzić do śpiączki i zgonu.

**Cel pracy:** Celem pracy była retrospektywna analiza obrazu klinicznego i efektów leczenia pacjentów z MMA pozostających pod opieką Kliniki Pediatrii, ?ywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka (IPCZD) w Warszawie.

**Wyniki:** W pracy przedstawiono 5 pacjentów z MMA ? u każdego z nich choroba związana była z nieprawidłową syntezą kobalaminy A (cblA). U wszystkich osób rozpoznanie ustalono na podstawie rozszerzonego skринingu selektywnego (ocena wydalania kwasu metylomalonowego w moczu metodą GC/MS). W chwili rozpoznania mediana wieku wynosiła 18,8 miesiący, a dominującym objawem były nawracające wymioty oraz opóźniony rozwój psychoruchowy. U wszystkich chorych stwierdzono cechy kwasicy metabolicznej z istotnie zwiększonymi anionami. U 4 pacjentów w momencie rozpoznania

stwierdzono podwyższony aktywność transaminaz, małopłytkowość oraz zwiększone stężenie kwasu mlekowego. Wszyscy pacjenci od momentu rozpoznania pozostają na diecie z ograniczeniem ILE i VAL oraz otrzymują suplementację karnityn, a 3 z nich dodatkowo podawana jest witamina B12 (hydroksykobalamina). Mediana czasu trwania terapii wynosi 12,2 lat. W trakcie leczenia uzyskano dobre wyrównanie metaboliczne u wszystkich chorych. U 3 pacjentów stwierdzono niewydolność nerek oraz wdrożono leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego.

**Wnioski:** Pacjenci z MMA prezentują wiele niespecyficznych objawów klinicznych. Włączenie diety z ograniczeniem ILE i VAL, a także suplementacja karnityn oraz witamin B12 minimalizują ryzyko dekomensacji metabolicznych, ale nie chroni przed wystąpieniem przewlekłej niewydolności nerek.

## **Abstract:**

**Background:** Methylmalonic aciduria (MMA) is caused by an enzyme defect (methylmalonyl-CoA mutase) on the isoleucine (ILE) and valine (VAL) catabolic pathway, leading to the accumulation of toxic intermediate metabolites (including methylmalonic acid) in the body. Abnormal functioning of the enzyme may be due to its lack, decreased activity or defects of the cofactor synthesis (adenosylcobalamine, AdoCbl). MMA may have an acute course (in the form of a neonatal intoxication syndrome) or chronic, in which there is a rich symptomatology of symptoms associated mainly with damage to the nervous system and the kidneys. In the chronic form, there may also be episodes of rapid deterioration of the general condition, i.e. metabolic decompensation, which if untreated can lead to coma and death.

**Methods:** The aim of the study was a retrospective analysis of the clinical picture and the effects of treatment of patients with methylmalonic aciduria, remaining under the care of the Department of Paediatrics, Nutrition and Metabolic Diseases, IPCZD in Warsaw.

**Results:** The study presents 5 patients diagnosed with MMA aciduria associated with abnormal cobalamin A synthesis (cblA phenotype). The diagnosis of all patients was made on the basis of an extended selective screening (evaluation of urinary methylmalonic acid excretion using GC/MS). At the time of diagnosis, the median age was 18.8 months and the predominant symptom was recurrent vomiting and delayed psychomotor development. All patients were diagnosed with metabolic acidosis with a significantly increased anion gap. In 4 patients, transaminases, thrombocytopenia and elevated lactic acid were found at the time of diagnosis. All patients, from the moment they are diagnosed, remain on a limited ILE and VAL diet and receive carnitine supplementation, and three of them additionally receive vitamin B12 (hydroxocobalamin). The median duration of therapy is 12.2 years. During the treatment, a good metabolic control was obtained in all patients. Three patients have confirmed renal failure and pharmacologically treated hypertension.

**Conclusions:** Patients with MMA present a wide range of non-specific clinical symptoms. Inclusion of a diet with limited ILE and VAL and carnitine and vitamin B12 supplementation minimizes the risk of metabolic decompensation, but does not protect against the occurrence of chronic renal failure.