Review

Glutaric aciduria Type II, clinical presentation and medical approach

Aria Sotoudei [1], Asieh Mosallanejad[2*], Farzaneh Abbasi [1], Fatemeh Sayarifard [1], Hosein ShabaniMirzaee[1], Lida Mohammadi[3]

1. Department of Pediatrics, Children's Medical Center, Pediatrics Center of Excellence, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Pediatrics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Medical student, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran
*. Corresponding Author: E-mail: Mosalladr@gmail.com

(Received 15 June 2014; Accepted 17 February 2014)

Abstract

An infant with glutaric aciduria type II or multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) was described in this case report. The clinical findings were metabolic acidosis, hypoglycemia and hypotonia. An elevated glutaric acid, 2-hydroxyglutaric acid and isobuteric acid were found in his urine. Several medium and long chain acyl carnitines were increased in blood. The pattern of accumulated metabolites was consistent with defect in activity of acyl-CoA dehydrogenase.

Keywords: Glutaric Aciduria Type II, Organic acidemia, Multiple Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency

J Clin Exc 2014; 2(1):116-120 (Persian).

رهیافت تشخیصی و درمانی به گلوتاریک اسیدوری نوع دو: معرفی مورد

آریا ستوده[۱]، آسیه مصلی نژاد[۲*]، فرزانه عباسی[۱]، فاطمه سیاری فرد[۱]، حسین شعبانی میرزایی[۱]، لیدا محمدی[۳]

چکیده

در این گزارش، یک شیرخوار پسر مبتلا به گلوتاریک اسیدوری نوع ۲ یا کمبود چندگانه اسیل کوآ دهیدروژناز (MADD: Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency) معرفی می گردد. یافته های بالینی بیمار شامل اسیدوز متابولیک، هیپوگلیسمی و هیپوتونی بود. بررسی اسیدهای آلی ادرار نشان دهنده افزایش گلوتاریک اسید، ۲ هیدروکسی گلوتاریک اسید و ایزوبوتریک اسید بود. الگوی آسیل کارنیتین خون، افزایش اسیل کارنیتین زنجیره متوسط و بلند را نشان داد. الگوی تجمع متابولیت ها با نقص در فعالیت آنزیمی اسیل کوآدهیدروژناز سازگار بود.

واژه‌های کلیدی: گلوتاریک اسیدوری، ارگانیک اسیدمی، کمبود چندگانه اسیل کوآ دهیدروژناز

مقدمه

گلوتاریک اسیدوری نوع ۲ یک بیماری اتوزوم مغلوب و نادر است(۱و۲) به طوری که در یک برنامه غربالگری ۱۳ ساله که در آن حدود ۱/۵ میلیون نوزاد از نظر گلوتاریک اسیدوری نوع ۲ غربالگری شده بودند، ۷ نوزاد مبتلا شناسایی شدند(۳). در این بیماری حداقل جهش ۳ ژن شامل ETFA، EFTB و ETFDH گزارش شده است(۴).

علائم بیماری می تواند کاهش قند خون، اسیدوز، هیپوتونی، کاردیومیوپاتی و یا کما باشد(۵). در برخی از بیماران آنومالی های مادرزادی نیز دیده می شود. در این گزارش، پسری با گلوتاریک اسیدوری نوع ۲ معرفی می گردد.

معرفی مورد

بیمار پسر شیرخواری است که در روز ۴۸ تولد دچار تشنج و هیپوگلیسمی شده است. در معاینه ظاهر غیرطبیعی نداشت و فقط مختصری هیپوتون بود. شیرخوار، فرزند اول، حاصل ازدواج فامیلی از پدر و مادر سالم بود، سن تولد ۳۸ هفته با وزن تولد ۳۵۶۰ گرم و آپگار ۹ بوده است. در سابقه، شیرخوار در روز اول تولد نیز دچار تشنج و هیپوگلیسمی شده بود که با کنترل قند خون مرخص شده بود. جدول شماره ۱ یافته های آزمایشگاهی بیمار را نشان می دهد که بیانگر هیپوگلیسمی می باشد.

۱. بیمارستان مرکز طبی کودکان، گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. بیمارستان امام حسین، گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
*. نویسنده مسئول: E-mail: Mosalladr@gmail.com
تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۲/۱۱/۲۴ تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۱/۲۸

جدول شماره ۱: یافته های آزمایشگاهی بیمار در اولین مراجعه در سن ۴۸ روزگی

پارامترهای مورد بررسی	میزان
قند خون	۴۵ (mg/dl)
PH	۷/۴
PCo2	۲۷ (mmHg)*
HCo3	۱۶ (mmol/l)*

* آنالیز گازهای خونی بیمار بیانگر اسیدوز متابولیک به همراه آلکالوز تنفسی است.

کتون در ادرار وجود نداشت، مواد احیا کننده ادرار منفی و کروماتوگرافی آمینواسیدهای خون به روش HPLC نرمال بود. به منظور رد هیپرانسولینمی در تشخیص افتراقی هیپو گلیسمی غیرکتوتیک، سطح انسولین پلاسما اندازه گیری گردید که ۱/۶ µu/ml (نرمال) گزارش شد.

با توجه به هیپوگلیسمی غیر کتوتیک و اسیدوز متابولیک، اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب به عنوان تشخیص اولیه مطرح گردید و بررسی الگوی اسیل کارنیتین خون و ترکیبات اسید آلی ادرار انجام شد. الگوی اسیل کارنیتین خون افزایش قابل توجه اسیل کارنیتین با زنجیره متوسط و بلند را نشان داد. در بررسی ترکیبات اسید آلی ادرار به روش GC-MS دفع گلوتاریک اسید، ۲ هیدروکسی گلوتاریک اسید و ایزوبوتریک اسید افزایش داشت. بیمار با مایعات وریدی حاوی گلوکوز ۱۰ درصد تحت درمان قرار گرفت و سپس با تشخیص گلوتاریک اسیدوری تیپ ۲، کارنیتین با دوز درمانی(۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) و ریبوفلاوین ۲۰۰ میلی گرم روزانه شروع شد.

در سن ۳/۵ ماهگی مجدداً با علائم لتارژی بستری شد. در این زمان کاملا هیپوتون بود و ادم منتشرداشت. کبد قابل لمس بوده و ۷ سانتیمتر زیر لبه دنده ای لمس می شد. بررسی آنزیم های کبدی انجام شد که در جدول شماره ۲ آمده است. غلظت آمونیاک خون ۰/۷µg/ml (در محدوده نرمال) و غلظت لاکتات خون ۵۰mg/dl بوده است. سایر یافته های آزمایشگاهی در دومین بستری شیرخوار در سن ۳/۵ ماهگی در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول شماره ۲: یافته های آزمایشگاهی بیمار در دومین بستری در سن ۳/۵ ماهگی

پارامترهای مورد بررسی	میزان
قند خون	۳۰ (mg/dl)
PH	۷/۲۵
PCo2	۱۷ (mmHg)
HCo3	۱۱/۲ (mmol/l)
AST	۳۰۷ (IU/L)
ALT	۱۰۳ (IU/L)
ALKP	۱۲۸۷ (U/l)
PT	۱۸,۴ (second)
PTT	۵۷ (second)
BUN	۱۰ (mg/dl)
Cr	۰/۶ (mg/dl)
آنالیز ادرار	
PH	۵
گلوکوز	+۳
پروتئین	+۲
کتون	ناچیز
وزن مخصوص ادرار	۱/۱۴

ALKP: Alkaline Phosphatase; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; Bun: Blood Urea Nitrogen; Cr: Creatinine, PT: Prothrombin Time; PTT: Partial Tromboplastine Time.

شیرخوار با مایعات تزریقی وریدی حاوی گلوکز ۱۰ درصد و بیکربنات، به علاوه کارنیتین ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم و ریبوفلاوین ۲۰۰ میلی گرم روزانه درمان شد.

با توجه به احتمال درگیری سایر ارگان ها در گلوتاریک اسیدوری تیپ ۲، بررسی قلب با اکوکاردیو-گرافی انجام شد که نرمال بود. سی تی اسکن از مغز بیمار نشان دهنده تغییرات آتروفیک و عریض شدن شیارها و بطنها بود. در سونوگرافی کلیه راست ۷۲ میلیمتر و کلیه چپ ۷۷ میلیمتر طول داشت وآنومالی ساختمانی وجود نداشت. بیوپسی کبد انجام شد که تغییرات شدید کبد چرب و استئاتوهپاتیت و فیبروز درجه ۳ تا ۶ را نشان می داد.

در بررسی ژنتیک(DNA analysis) انجام شده، تشخیص گلوتاریک اسیدوری نوع ۲ با موتاسیون ETFDH C,1141 G>C (P.Gly 381 Arg) تأیید شد.

علیرغم اقدامات انجام شده، بیمار به درمان با کارنیتین و ریبوفلاوین پاسخ نداد و در سن ۵ ماهگی با تابلوی برادیکاردی و آپنه فوت نمود.

نتیجه‌گیری

گلوتاریک اسیدوری تیپ ۲ یک بیماری متابولیک نادر است(۲) که در بیشتر موارد ناشی از نقص در ساب یونیت آلفا یا بتای فلاووپروتئین ناقل الکترون یا دهیدروژناز فلاووپروتئین ناقل الکترون: – alpha or beta subunit of electron transfer flavoprotein (ETFA; MIM≠231680, ETFB; MIM ≠ 130410) or ETF dehydrogenase (ETFDH MIM ≠ 231675) می باشد. این بیماری به روش اتوزوم مغلوب به ارث می رسد(۴)، هرچند گزارش هایی از انتقال وابسته به جنس مغلوب این بیماری نیز وجود دارد(۵). این بیماری ژنتیکی باعث اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب، آمینواسیدهای چند شاخه (Amino Branched-Chain Acids)، سارکوزین و لیزین می شود(۶). بنابراین همراهی علایم بالینی و آزمایشگاهی اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب و ارگانیک اسیدمی قابل انتظار است.

گلوتاریک اسیدوری تیپ ۲ بیماری است که از نظر بالینی و بیوشیمیایی بسیار متنوع است(۲) و از نظر فنوتیپی به ۳ فنوتیپ تقسیم می شود: نوع یک با شروع در دوره نوزادی و همراه با آنومالی های مادرزادی، نوع دو با شروع در دوره نوزادی بدون آنومالی مادرزادی و نوع سه که با شروع دیررس می باشد. نوع نوزادی معمولا کشنده است و با هیپوتونی، هپاتومگالی، هیپوگلیسمی غیرکتوتیک شدید، اسیدوز متابولیک، هیپرآمونمی و درگیری چند سیستمی همراه است(۴،۵،۷). هر چند در بیمار ما سطح آمونیاک خون در تمام زمانها نرمال بود. آنومالی های همراه شامل بدشکلی های صورت، تغییرات چربی در کبد و قلب، کلیه پلی کیستیک و یا دیس پلاستیک دوطرفه، Focal Cerebral Microgyria، ریه های هیپوپلاستیک، آتروفی لیمفوئید تیموس و آنومالی های ژنیتال می باشد. بوی ویژه(پای عرق کرده) در این بیماران به علت تجمع ایزووالریک اسید و متابولیت های آن است(۸).

مقادیر زیادی از ارگانیک اسید در ادرار و پلاسمای مبتلایان به این بیماری وجود دارد که لاکتیک اسید و گلوتاریک اسید از سایرین بیشتراند. سایر ارگانیک اسیدهایی که در این بیماری وجود دارند اتیل مالونیک، بوتیریک، ایزوبوتیریک، ۲ متیل بوتیریک و ایزووالریک اسید می باشند(۵). در Magnetic Resonance Imaging (MRI) مغز این بیماران، افزایش سیگنال T2 (T2-Weighted Prolongation) در کورپوس استریتوم، پوتامن، هسته کودیت، پایک های مغزی میانی و اسپلنیوم در کورپوس کالوزوم دیده می شود(۸). از آنجا که این بیماری، (Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: MADD) در برخی موارد قابل درمان است، استفاده گسترده از اسپکترومتری برای یافتن الگوهای ویژه ترکیبات آلی اسیدی در ادرار و خون، الگوی اسیل کارنیتین همراه با آنالیز موتاسیون برای تشخیص بیماری توصیه می شود(۷). برخی از بیماران به خصوص بیماران با موتاسیون ETFDH واضحا به دوزهای درمانی ریبوفلاوین پاسخ می دهند(۴،۹). کارنیتین نیز می تواند داروی خط اول در درمان MADD باشد(۷). هر چند بیمار مورد نظر علیرغم دریافت دوز درمانی ریبوفلاوین وکارنیتین به دارو پاسخ نداده و در سن ۵ ماهگی از دنیا رفت.

References

1. Przyrembel H, Wendel U, Becker K, Bremer HJ, Bruinvis L, Ketting D, Wadman SK. Glutaricaciduria type II: report on a previously undescribed metabolic disorder. Clin Chim Acta. 1976; 66(2): 227-39.
2. Lee HC, Lai CK, Siu TS, Yuen YP, Chan KY, Chan AY, et al. Role of postmortem genetic testing demonstrated in a case of glutaricaciduria type II. Diagn Mol Pathol. 2010; 19(3):184-6.
3. Sahai I, Garganta CL, Bailey J, James P, Levy HL, Martin M, et al. Newborn Screening for Glutaric Aciduria-II: The New England Experience. JIMD reports. Springer. Berlin Heidelberg, 2013: 1-14.
4. Olsen RKJ, AndresenBS, Christensen E, Bross P, Skovby F, Gregersen N. Clear relationship between *ETF/ETFDH* genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. Hum Mutat. 2003; 22:12–23.
5. Sweetman L, Nyhan WL, Trauner DA, Merritt TA, Singh M. Glutaricaciduria Type II. J Pediatr. 1980; 96: 1020–6
6. Stanley CA, Bennett MJ, Mayaepec E. Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation and Related Metabolic Pathways. In: Scheddin R, editor. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. Fourth, Revised Edition. Germany: Springer; 2006; 180.
7. Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK, López LC, Hirano M, Nonaka I, et al. ETFDH mutations, CoQ10 levels, and respiratory chain activities in patients with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Neuromuscul Disord. 2009; 19: 212-6.
8. Mumtaz HA, Gupta V, Singh P, Marwaha RK, Khandelwal N. MR imaging findings of glutaricaciduria type II. Singapore Med J. 2010; 51:e69-71.
9. Cornelius N, Frerman FE, Corydon TJ, Palmfeldt J, Bross P, Gregersen N, et al. Molecular mechanisms of riboflavin responsiveness in patients with ETF-QO variations and multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. Hum Mol Genet. 2012; 21:3435-48.