

Manejo de la Aciduria Glutárica Tipo 1 Después de los 6 años

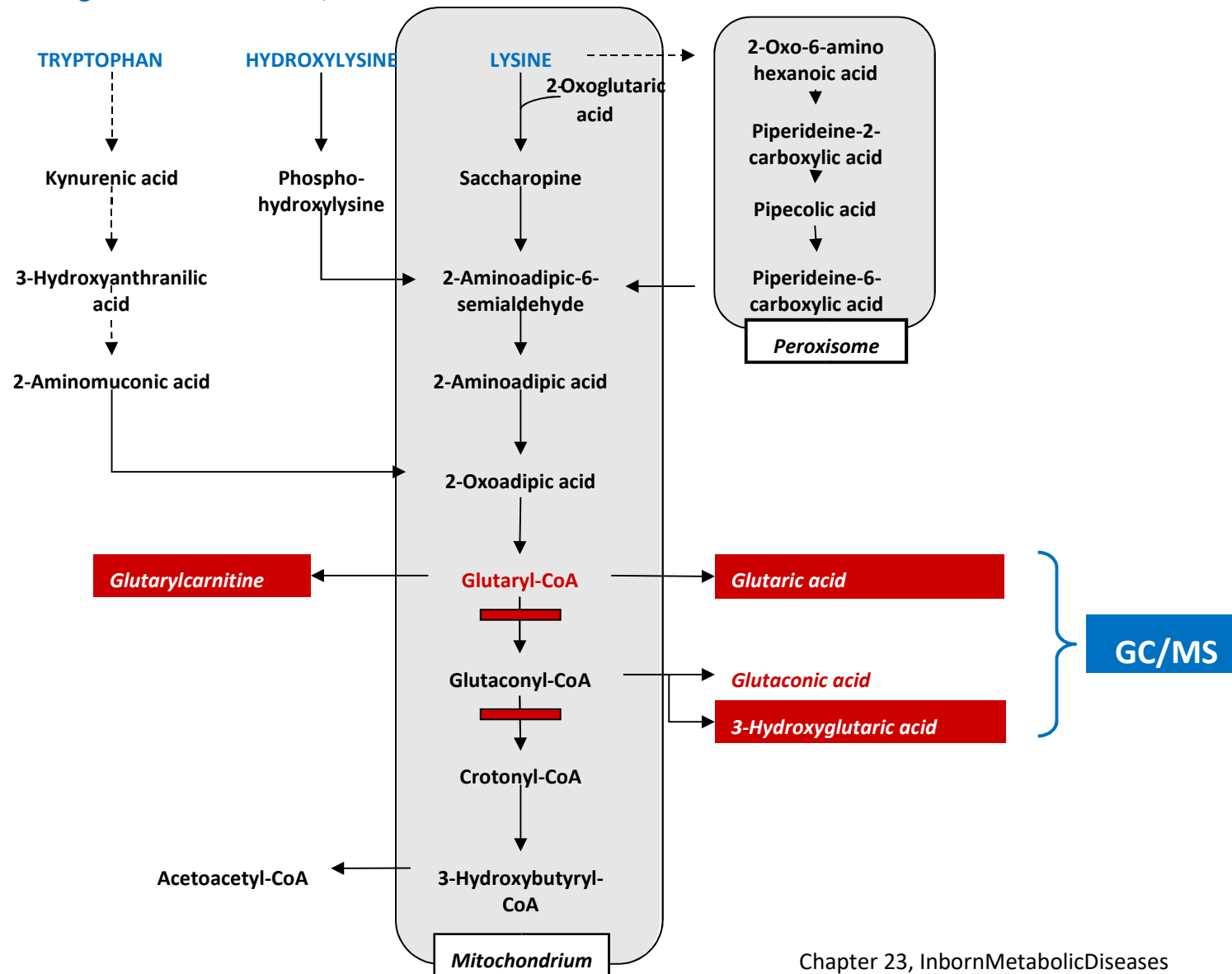
Nikolas Boy, MD

Heidelberg

SSIEM 2018, Nutrition and Dietetics

INTRODUCCIÓN

Vía de degradación de la LISINA, HIDROLISINA Y EL TRIPTÓFANO



Chapter 23, Inborn Metabolic Diseases

(Fernandez, Saudubray eds,)

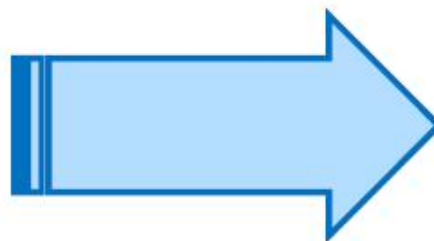


Glutaric aciduria type 1 (GA1)

Change of the disease course



1995



today

Tipos de presentación neurológica de la enfermedad

Daño estratial, ejemplo: movimientos distónicos

- 0-6 años (edad más vulnerable para sufrir daños neurológicos)
- ***Inicio agudo e insidioso***
- Irreversible
- **Fuerte** efecto preventivo del tratamiento

Anormalidades estriatales, con relevancia clínica desconocida

- *Hipoplasia frontotemporal, anomalías en la materia blanca, retraso en la mielinación , T2-hiperintensidad, Talamo, sustancia negra o núcleo dentado.*
- En pacientes no tratados <y> 6 años; incluso prenatalmente.
- Retroceso y progresión, altamente dinámico.

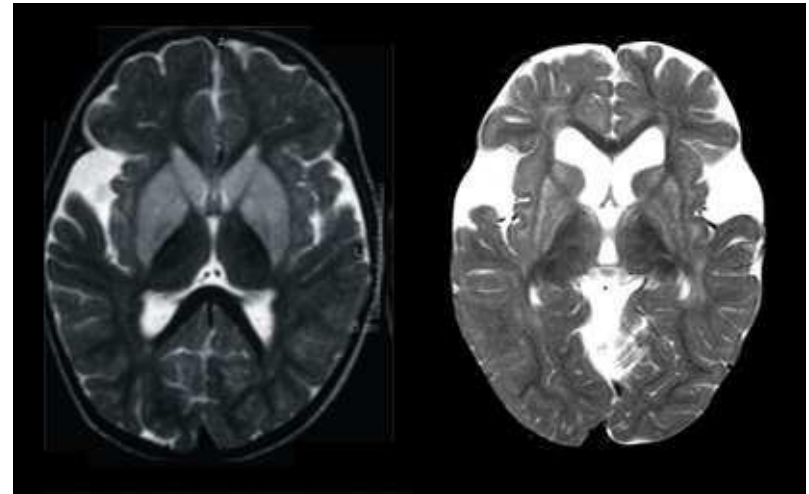
Variantes del daño estratial <6 años

Inicio agudo(crisis encelopática)

(sin tratar): 50-70%, sobretudo entre los 3-24 Meses.

⇒ **Desencadenante: situaciones de catabolismo
(enfermedades infecciosas, vacunas y cirugía)**

Grandes lesiones estratiales, mayoritariamente distonía severa



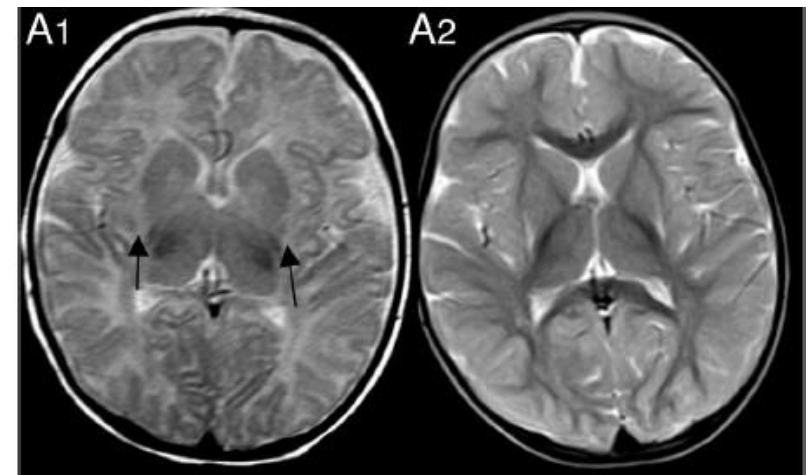
Inicio insidioso: 15-30%, 12-72 meses

⇒ **Desencadenante: desviaciones en el tratamiento dietético**

Lesiones limitadas en el putamen dorsolateral

De media a moderada distonia

Estado latente asintomático a pesar de existir lesiones

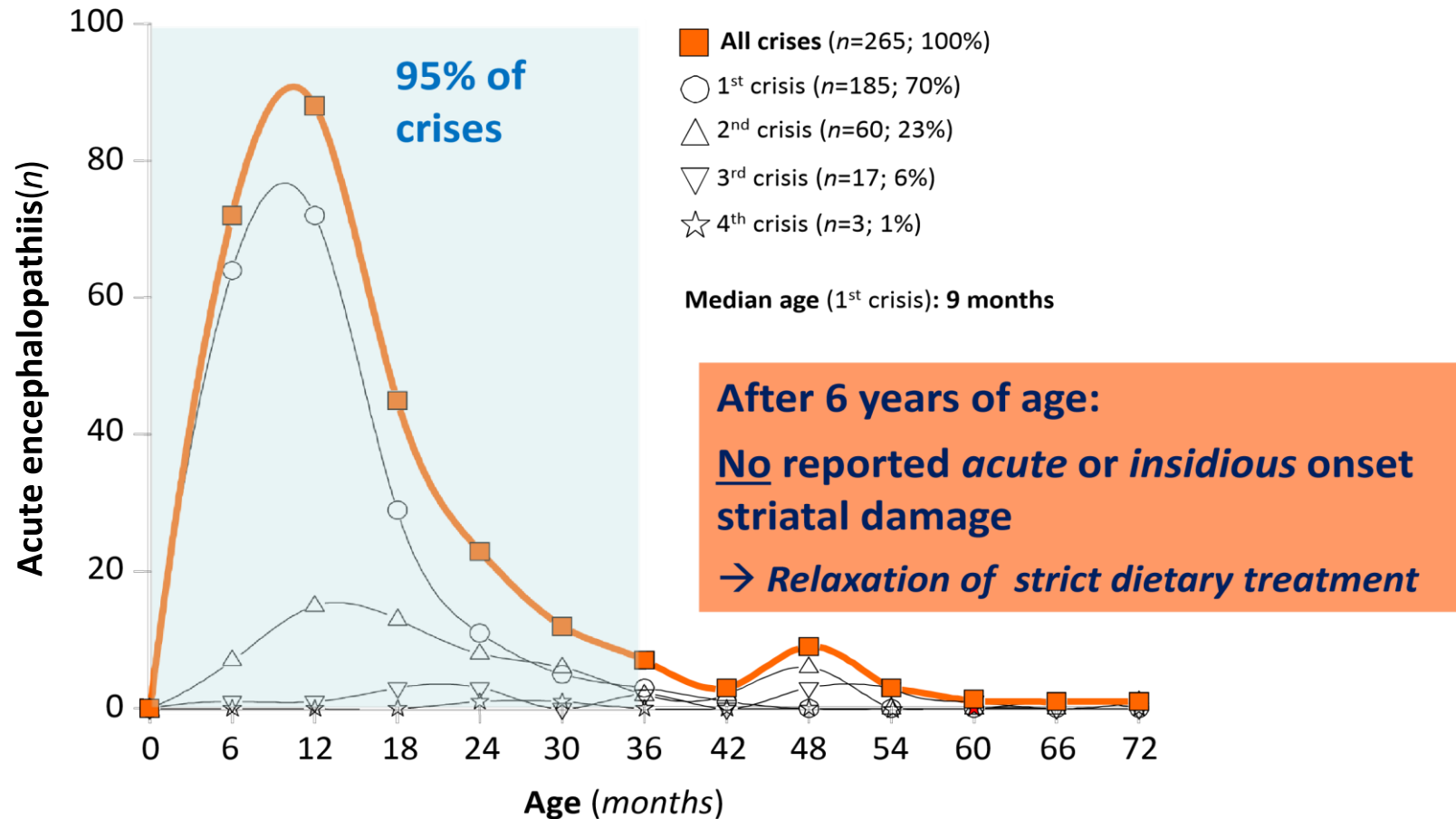


Heringer et al. *Ann Neurol* 2010; 68: 742-52

Harting et al. *Brain* 2009; 132: 1764-1782

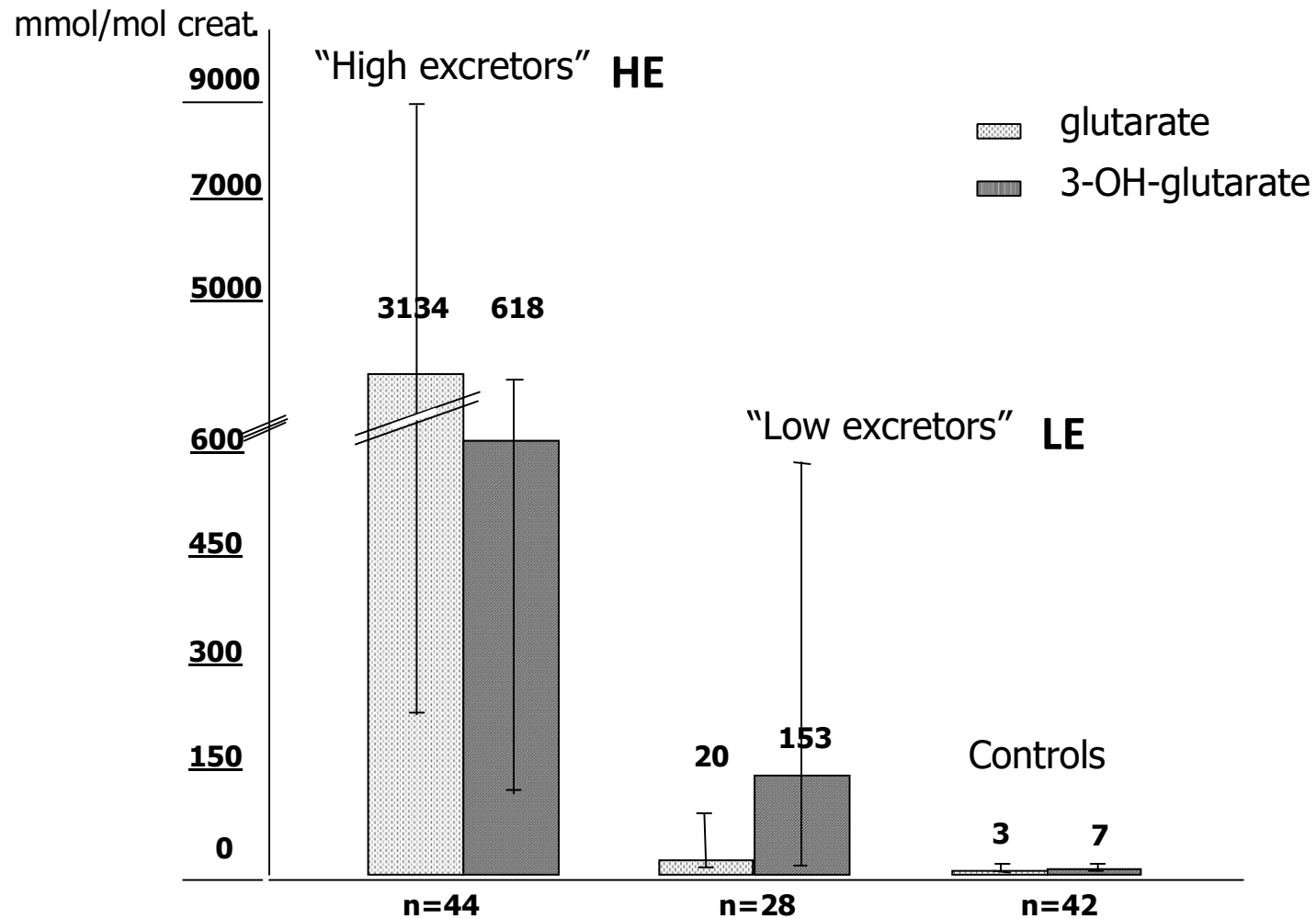
Boy et al. *J Inherit Metab Dis* 2018, [Epub ahead of print]

Crisis encelopática aguda ocurre de 0-6años Etapa muy vulnerable



Después de los 6 años no hay crisis aguda o insidiosa con daño estriatal, se puede relajar el tratamiento dietético.

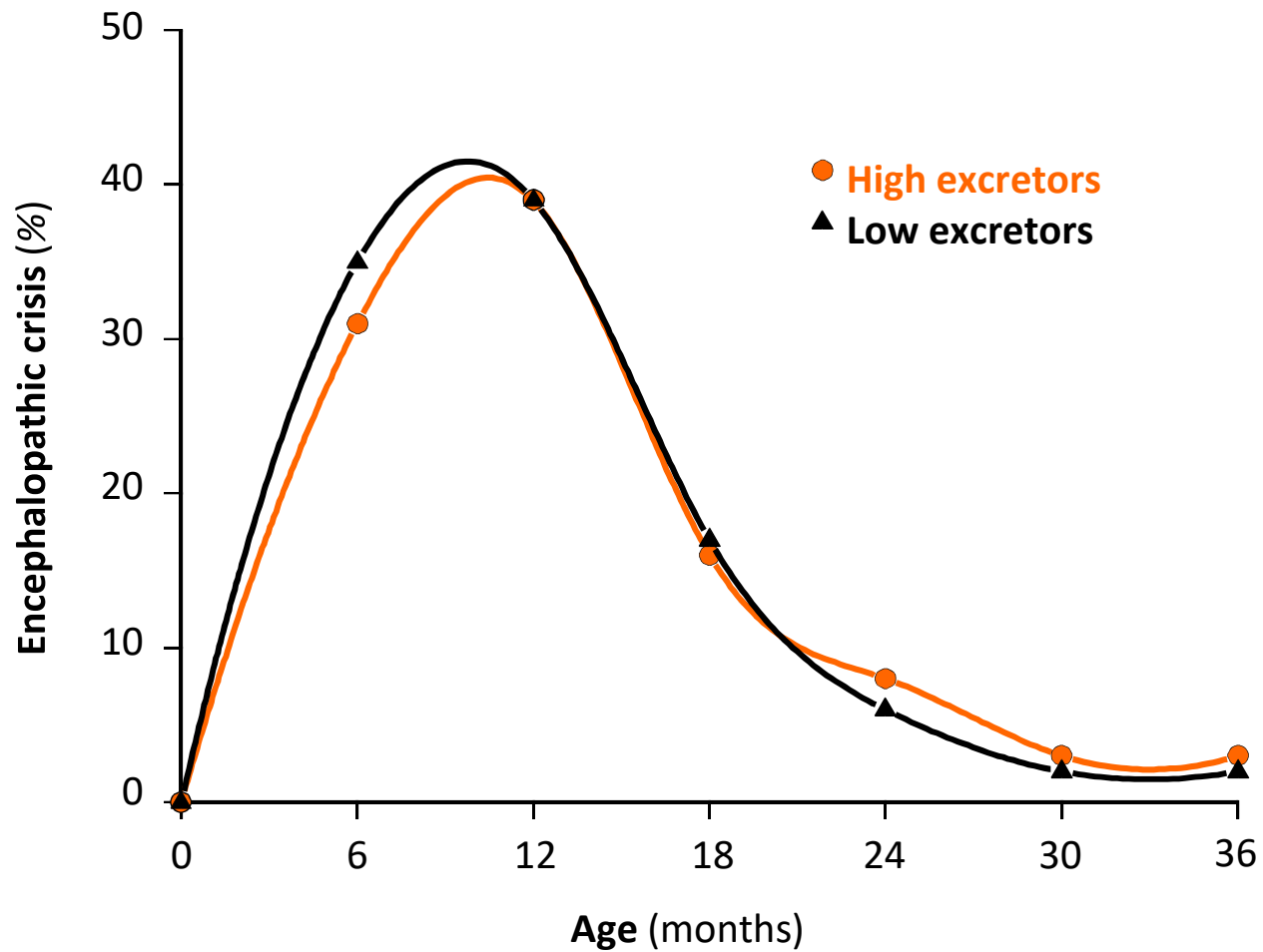
Fenotipos bioquímicos (orina y plasma) 0-2% > 3% actividad residual de GCDH



Christensen et al. *J Inherit Metab Dis* . 2004;27: 861-8.

Baric et al. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22: 867-81.

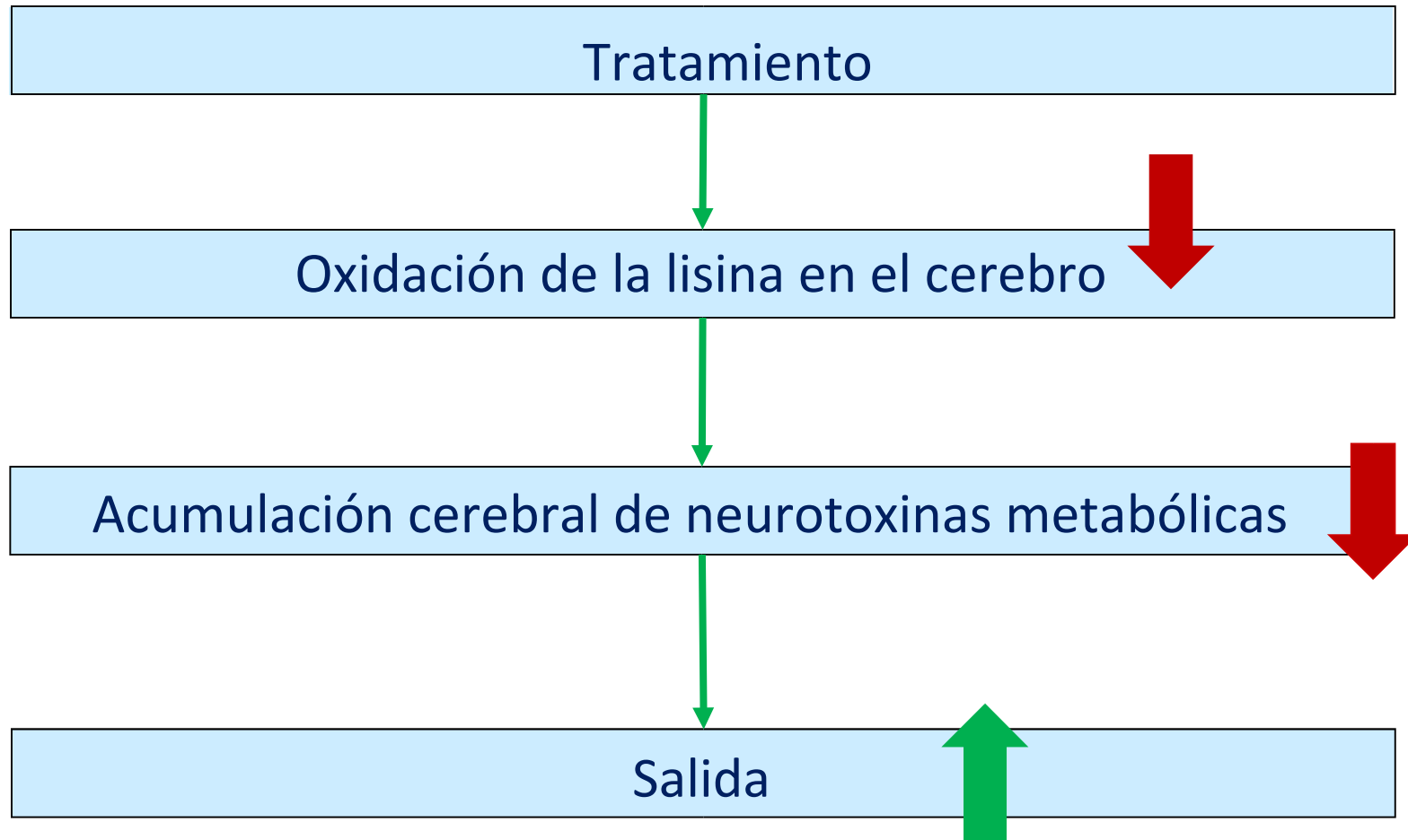
No hay correlación entre los resultados de los altos y bajos excretores.



Las edades en la crisis entre los bajos y los altos excretores es prácticamente la misma.

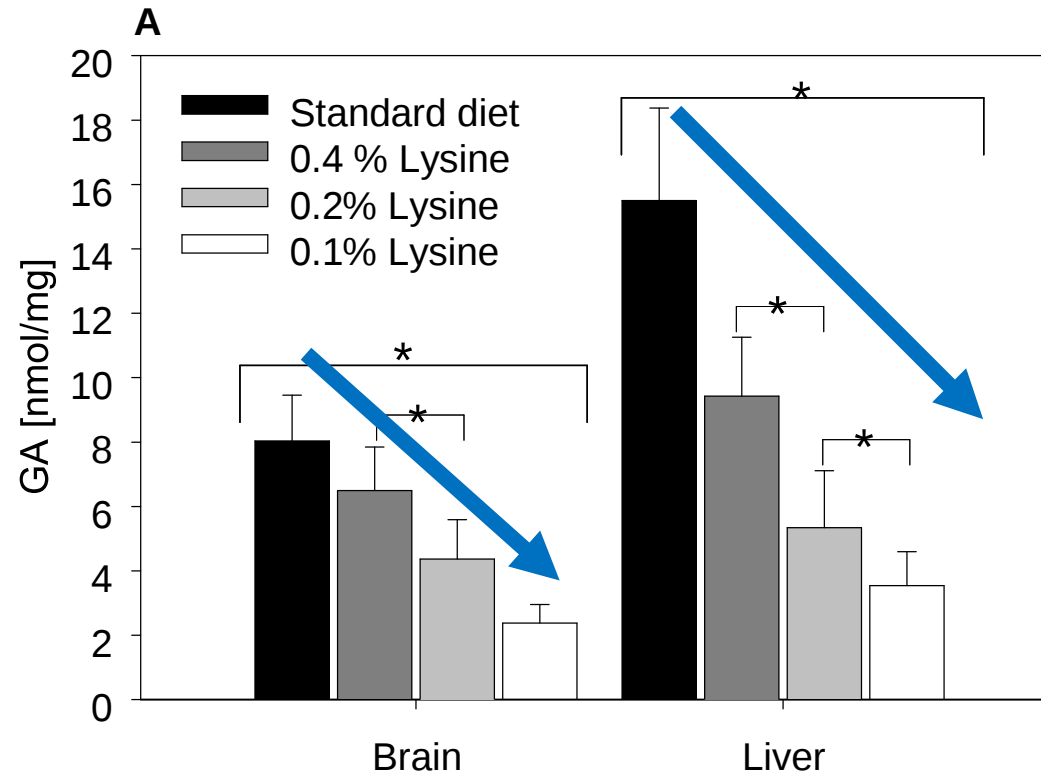
Kölker et al. *Pediatr Res* 2006; 59:840-7

Estrategia de tratamiento



Dieta baja en lisina –*Gcdh*^{-/-} mice

Reducción cerebral de la acumulación de metabolitos tóxicos



0,4 and 0,2% lysine: **adequate growth** 0,1% lysine:
inadequate growth

Sauer et al. *Brain* 2011; 134:157-70.

Tratamiento para menores de 6 años.

Tratamiento de mantenimiento

- Dieta baja en lisina
- Mezcla aminoácidos sin lisina
- Suplementación de carnitina.

Recommendation 5	
Strong recommendation for	Low-lysine diet with additional administration of lysine-free, tryptophan-reduced AAMs containing essential amino acids is strongly recommended for dietary treatment up to age 6 years.
Level of evidence	High to moderate (SIGN level 2++ to 4). Consistency of evidence is high.
Clinical relevance	High.

Recomendación 5

Fuerte recomendación: La dieta baja en lisina junto a la suplementación de mezcla de aminoácidos sin lisina Es recomendable para el tratamiento de mantenimiento de los mayores de 6 años.

Tratamiento de emergencia.

->Previene el incremento de la oxidación de la lisina.

Revised Guidelines: since 2007, 1st revision 2011, 2nd revision 2017
Boy et al. *J Inherit Metab Dis.* 2017; 40: 75-101.

Treatment recommendations < 6 years

According to the current guideline

Table 2 Metabolic maintenance treatment

Treatment		Age				
		0–6 months	7–12 months	1–3 years	4–6 years	
1. Low-lysine diet						
Lysine (from natural protein) ^a	mg/kg per day	100	90	80–60	60–50	Controlled protein intake using natural protein with a low-lysine content and avoiding lysine-rich food; e.g., according to national recommendations such as Optimix ^d
Amino acid mixtures (protein) ^b	g/kg per day	1.3–0.8	1.0–0.8	0.8	0.8	
Energy	kcal/kg per day	100–80	80	94–81	86–63	
2. Micronutrients ^c	%	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100
3. Carnitine	mg/kg per day	100	100	100	100–50	50–30

^a Lysine/protein ratios vary considerably in natural food, and thus, natural protein intake in children on a low-lysine diet is dependent on the natural protein source. Natural protein intake is relatively high if patients predominantly use natural protein with a low-lysine content. For this reason, numerical data on natural protein are not provided

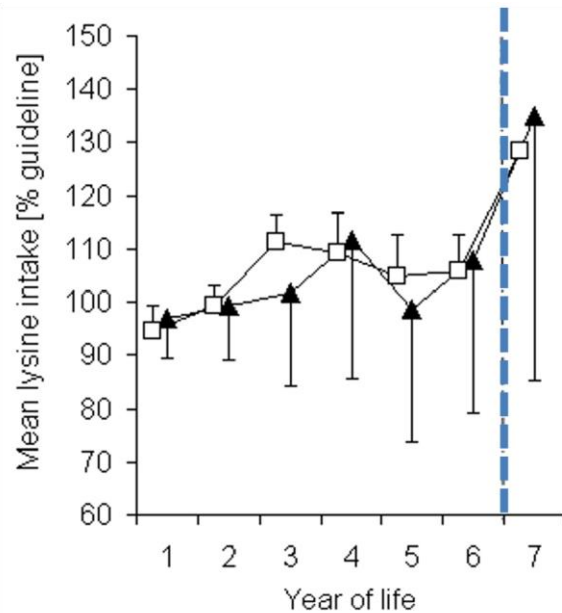
^b Lysine-free, tryptophan-reduced amino acid mixtures should be supplemented with minerals and micronutrients as required to maintain normal levels. Adequate intake of essential amino acids is provided from natural protein and lysine-free, tryptophan-reduced, amino acid supplements. The amount of amino acid supplements is adjusted to reach at least the safe levels (Dewey et al. 1996)

^c According to international dietary recommendations (D-A-CH 2015)

^d Optimix®, National Nutritional Recommendations for Children and Adolescents, by Research Institute for Child Nutrition Dortmund, Germany; URL: <http://www.fke-do.de/index.php>

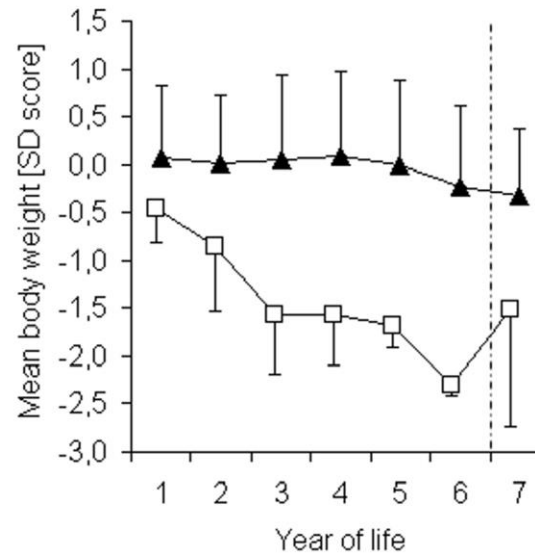
Boy et al. *J Inherit Metab Dis.* 2017; 40: 75-101.

Safety of dietary treatment/ seguridad del tratamiento dietético

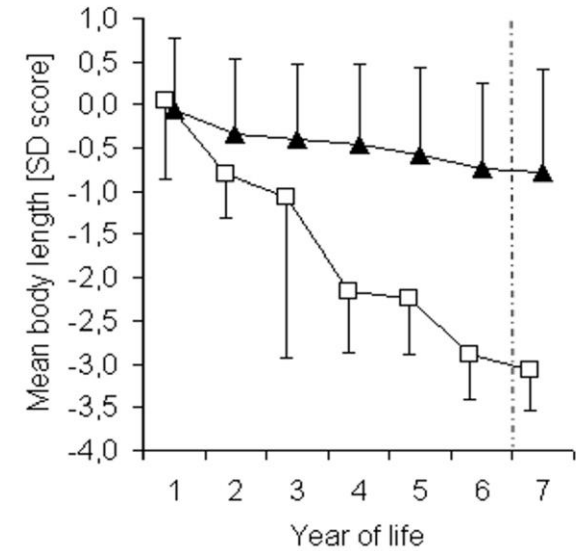


Lysine intake

Ingesta de lisina



Body weight
Peso del cuerpo



Body length
Altura del cuerpo

▲ Asymptomatic (n=29) / asintomáticos

□ Dystonia (n=4)/ distonia

Boy et al. 2013, *J Inherit Metab Dis*; 36:525-33

Tratamiento después de los 6 años

- Control de la ingesta de proteína usando proteína natural baja en lisina y evitando la comida con alto contenido en lisina.

Recommendation no. 6

Recommendation for	After age 6 years, dietary treatment should follow an age-adapted, protein-controlled protocol based on safe levels for protein intake. Dietary changes should be accompanied by regular dietary advice.
Level of evidence	Moderate (SIGN level 2+ to 4). Consistency of evidence is high.
Clinical relevance	High.

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Recomendación numero 6

Después de los 6 años el tratamiento debe seguir una dieta adaptada a la edad, protocolo basado en ingesta de proteína controlada, los cambios en la dieta deben de ser seguidos por el dietista.

Boy et al. *J Inherit Metab Dis.* 2017; 40: 75-101.

Dietary principles > 6 years

- The strict diet with calculation of lysine intake and supplementation of a lysine-free amino acid mixture **can be relaxed > age 6 years to protein controlled nutrition**, i.e. lysine intake
- La dieta estricta con cálculo de ingesta de lisina y fórmula de aminoácidos sin lisina, se puede relajar hacia una dieta con control de las proteínas.
- La dieta controlada en proteínas está basada en las recomendaciones de una dieta saludable para un niño que se sigue en Alemania.
*Research Institute of Child Nutrition,
Germany*
- **Las comidas básicas después de los 6 años son cereales y derivados de estos, fruta y verdura.**
- Estas necesidades deben de ser suplementadas con cantidades limitadas de comida de origen animal para mantener la cantidad de energía necesaria, micronutrientes y vitaminas. (no se debe usar en menores de 6 años)
- La fórmula ya no es necesaria.
- No deben ser usadas Grandes cantidades de lisina.

The ,lysine traffic light‘

protein controlled diet

Appropriate (=basic)

Food (low lysine or lysine –free)

- **Cereal**
Bread, Pasta, Rice, pastries (without nuts or seed)
- **Potatoes**
- **Vegetables** (without pulse)
- **Fruits**
- **Coconut, Macadamia nuts, walnuts, hazelnuts, pecans, chestnuts**
- **Cream, Creme fraiche**
Butter, margarine, vegetable oil, lard
- **Sugar and sugar-containing food** *jam, jelly, honey, sirup, sweets, chocolate*

Can be used without limitation

Limited Food

- **Milk and milk products**
yogurt, cheese with >30% fat
- **Eggs**
- **Meat, sausages**
- **Fish**
- **Pulse** (100-150 g boiled per week)
- **Nuts and seed**
almonds, brazil nuts, pine nuts, sesame, linseed
Milk and milk products should be preferred to meat and sausages

According to Optimix

Necessary for adequate intake of high quality protein, micronutrients and vitamins

Unappropriate Food

- **Nuts and seeds > 1000 mg lysine/100g**
Peanuts, Cashew nuts, pistachio, pumpkin seed, sunflower seed, poppy seed
- **Fish , meat, sausages**
bigger portions
- **Pulse**
Bigger portions of lentils, thick beans, soya beans, peas , chickpeas

Should be avoided

Proteína de alto valor biológico, micronutrientes y vitaminas.

Nutrición controlada en proteínas

Según Optimix® ('optimized mixed food') recommendations for school children
and adolescents, formulated by the Research Institute of Child Nutrition, Germany

E.g. recommendations for average intake of animal food products

Age (years)

Animal food product	Recommended intake	6	7 - 9	10 - 12	13 - 14	15 - 18
Milk, Milk leche y derivados products*	ml/day g/day	350	400	420	425 (f) 450 (m)	450 (f) 500 (m)
Meat, Sausage Carne y salchichas.	g/day	40	50	60	65 (f) 75 (m)	75 (f) 85 (m)
Eggs Huevos	/week	2	2	2-3	2-3 (f/m)	2-3 (f/m)
Fish Pescado	g/week	50	75	90	100 (f/m)	100 (f/m)

* 100ml de leche deben de ser reemplazados por 15g de queso.

Si se siguen las recomendaciones, con una ingesta suficiente de proteínas, grasas, micronutrients, vitaminas y energía están garantizadas

Protocolo de dieta controlada en proteínas

*Edad:6años
Peso:20kg
Altura:119cm*

Amount		Ingredients	Lys mg	Prot g	Fat g	Carb g	kcal
Breakfast /desayuno							
150 ml		Orange juice/ zumo naranja	13	1,0	0	13	65
		Cereal:					
40 g		Cereal/ cereales	139	4,1	2	24	141
5 g		Coconut/ coco	15	0,4	3	0	33
100 g		Berry fruit/ frutos bosque	38	0,8	0	6	36
100 g		Fruit yogurt 3,5% fat yogurt de fruta	279	3,9	3	15	106
Subtotal			484	10,3	9	58	381
Snack/ tentempie							
50 g		Whole grain bread/ pan integral	116	4,2	1	21	116
10 g		Butter/ mantequilla	5	0,1	8	0	74
15 g		Salami/ salami	248	2,9	5	0	56
40 g		Cucumber/ pepino	11	0,2	0	1	6
Subtotal			380	7,4	14	22	252
Lunch/ comida							
160 g		Noodles (weight boiled)/ noodles hervidas	154	8,0	1	45	229
10 g		Olive oil/ aceite de oliva	0	0,0	10	0	88
5 g		Onions/cebolla	3	0,1	0	0	2
5 g		Tomato paste/pasta de tomate	5	0,1	0	0	2
50 g		Mushrooms/champiñon	85	2,1	0	0	12
100 g		Tomatoe/ tomate	36	1,0	0	3	20
40 ml		Vegetable stock/ caldo de verdura	4	0,1	1	0	8
Subtotal			287	11,3	12	49	361
Snack/ tentempie							
100 g		Fruits/ fruta	19	0,3	0	14	65
20 g		Chcocolate bar/ barrita de chocolate	72	1,3	4	13	96
Subtotal			91	1,7	4	28	161
Dinner/ cena							
50 g		Brown -wheat-bread/ pan integral	120	4,3	1	23	123

10 g	Butter/ mantequilla	5	0,1	8	0	74
15 g	Sliced cheese, 45% fat/ queso 45% de grasa	235	3,1	3	0	44
30 g	Pepper/pimiento	18	0,3	0	1	7
150 ml	Cow milk 3,5% fat/leche de vaca 3,5% grasa	425	5,1	5	7	98
	Subtotal	802	12,9	18	31	345
	Drinks/bebidas					
700 ml	Water, tea/agua, té	0	0,0	0	0	0
	Total per day	2045	43,5	57	188	
	Total per day/kg	102	2,2	2,9	9,4	75
	Energy in %		12	34	54	



Tratamiento de emergencia para mayores de 6 años

Recommendation no. 9

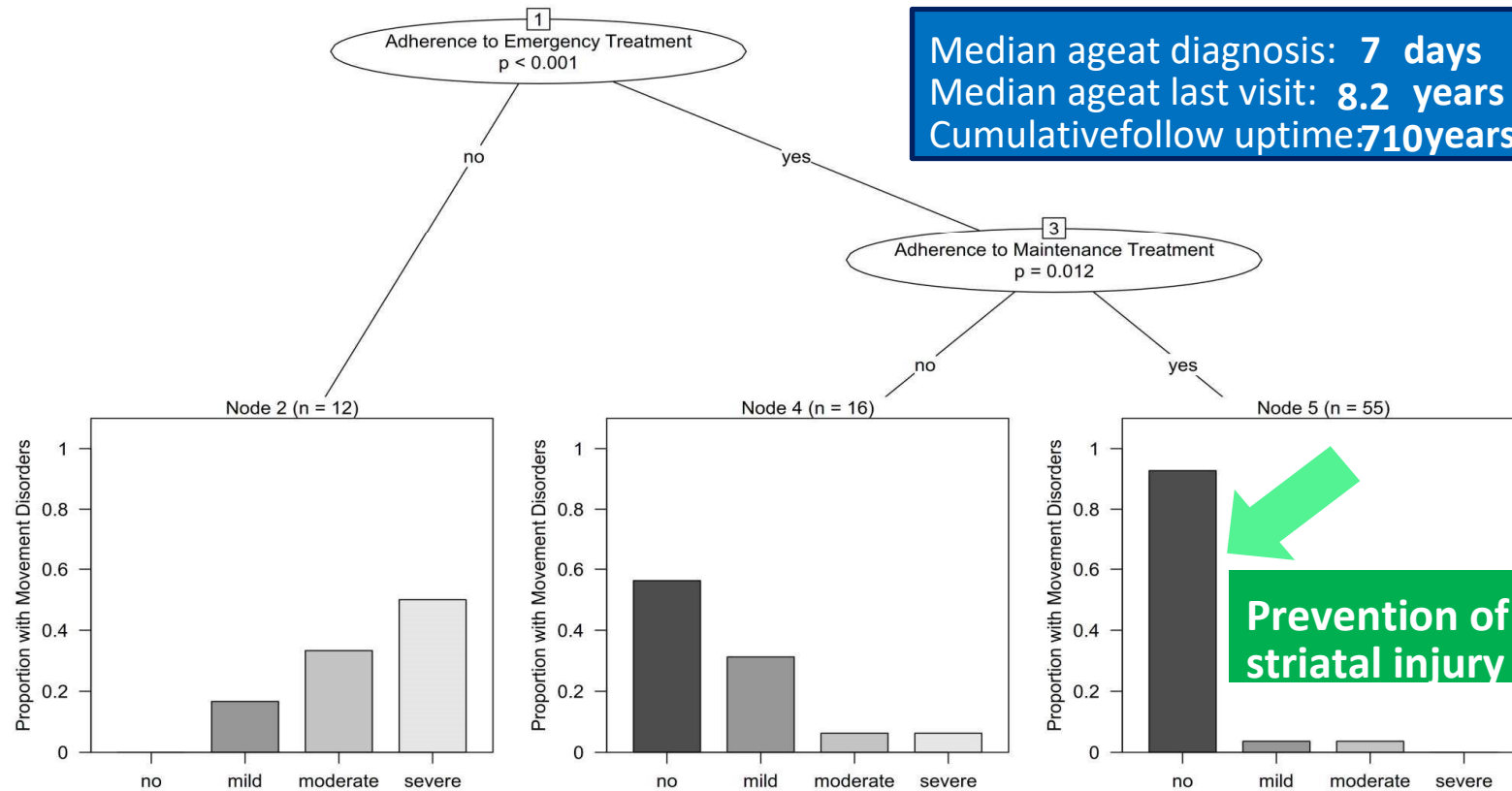
Recommendation for research	Emergency treatment in children after age 6 years should be considered during severe illness or perioperative management and performed similarly to that in the age group 0–6 years, with individual adaptation.
Level of evidence	Low (SIGN level 3). Consistency of evidence is low.
Clinical relevance	Moderate.

La posibilidad de que los estados febriles y las cirugías puedan causar daño cerebral a estas edades no se puede descartar. Hay que proceder con el tratamiento de emergencia igual que cuando eran menores de 6 años, adaptado individualmente al paciente.

Resultados del efecto del tratamiento

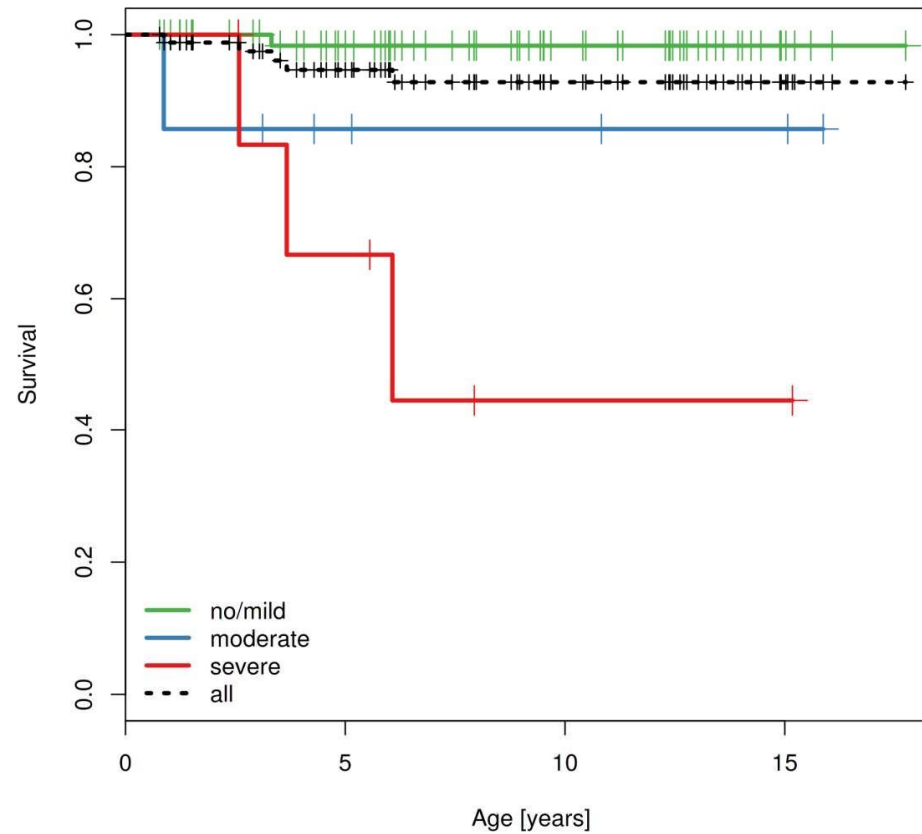
La adherencia al tratamiento predice resultados neurológicos.

Estudio prospective de seguimiento de pacientes diagnosticados con GA1 por cribado metabólico n=87



Emergency treatment	No	Yes	Yes
Low lysine diet	Yes or No	No	Yes

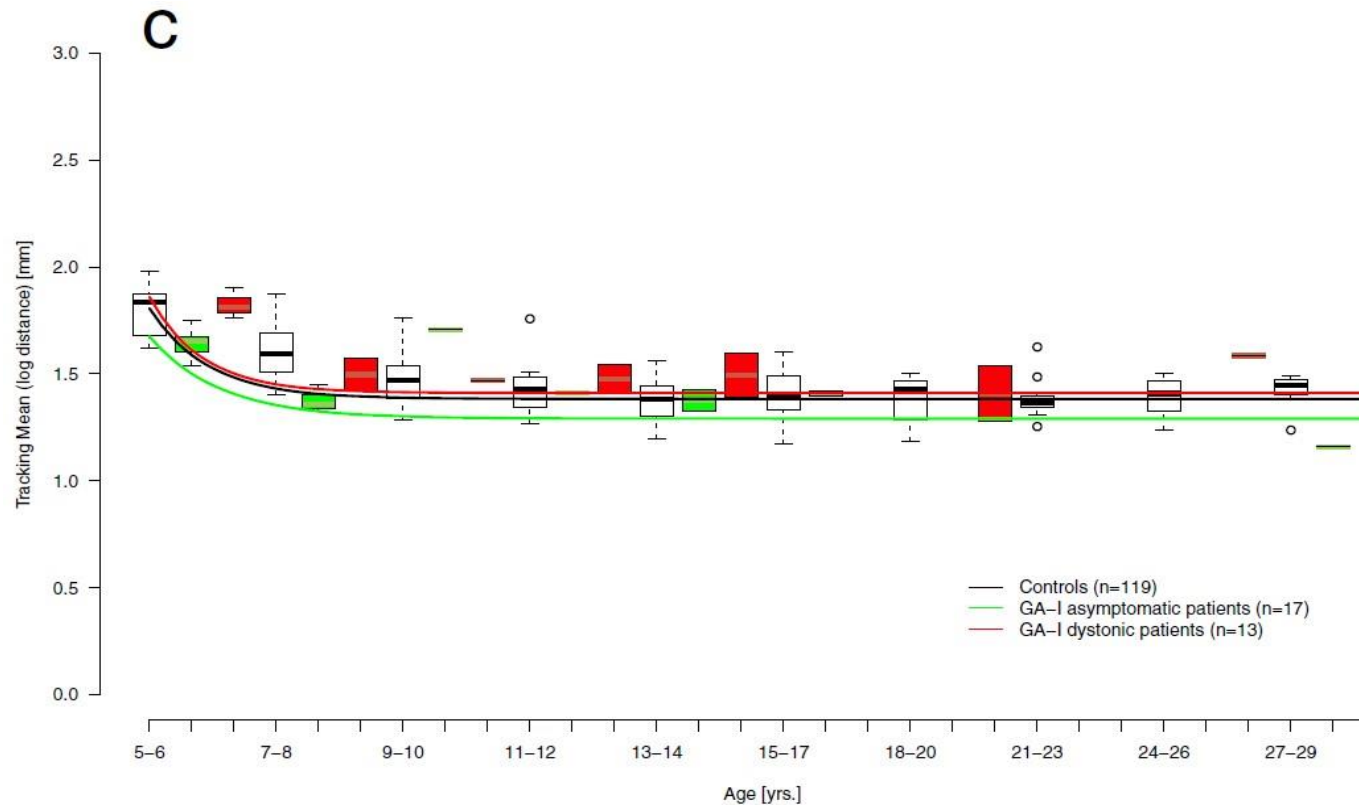
La severidad de los movimientos predican la supervivencia.



Boy et al. *Ann Neurol* 2018; 83: 970–979

Desarrollo neuropsicológico normal

No hay diferencias en lo tests de inteligencia.



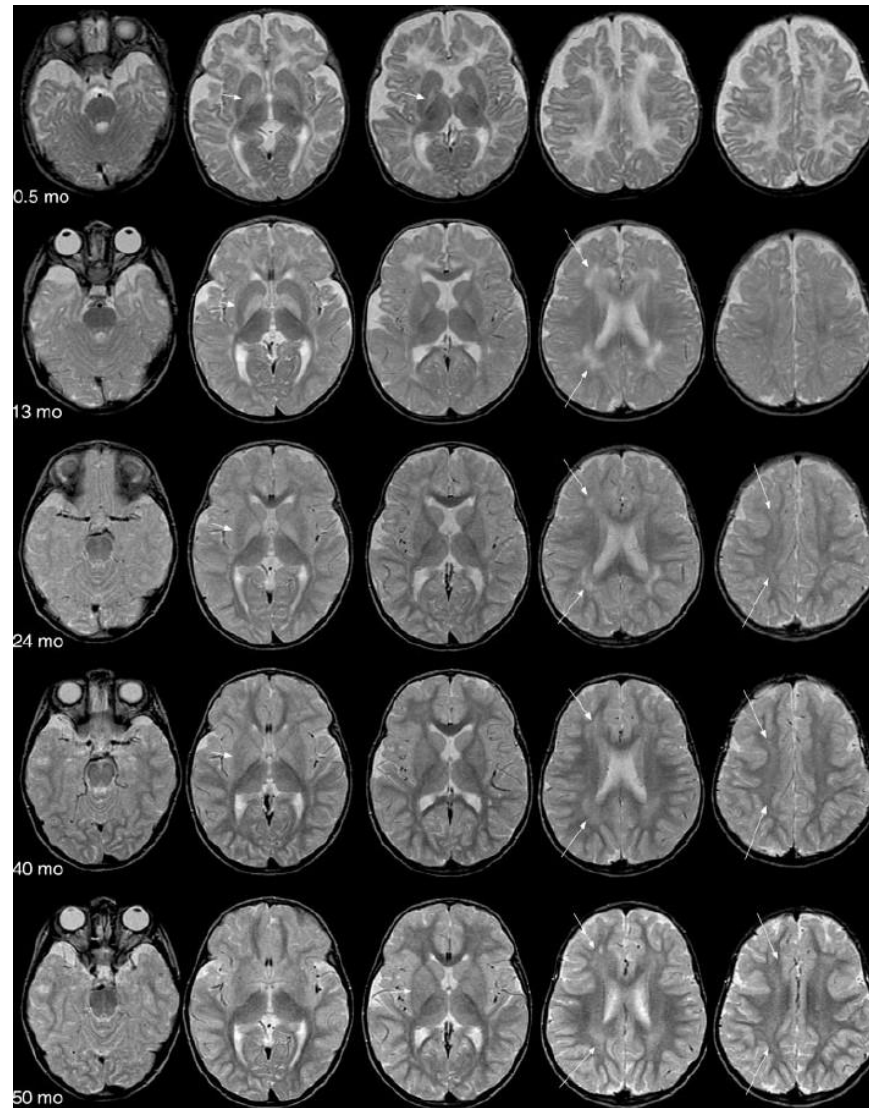
Boy et al. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 163

Conclusiones (1)

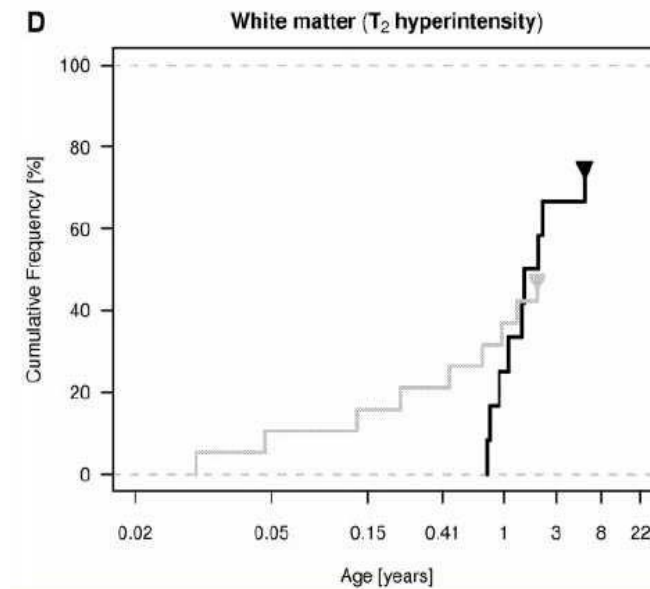
- El resultado neurológico en GA1 está altamente ligado al seguimiento del tratamiento.
- En la mayoría de los pacientes, empezar el tratamiento en periodo neonatal tiene un efecto muy positivo en:
 - (1) **prevención de daño estratial.**
 - (2) **en funciones neurológicas, neuropsicológicas y cognitivas del niño.**
 - (3) **supervivencia**
- El tratamiento dietético se puede relajar después de los 6 años.
- El tratamiento dietético después de los 6 años no ha sido estudiado sistemáticamente.

En la progresión de la enfermedad no hay constancia de la relevancia en las manifestaciones estriatales y renales.

Las anomalías Extraestriatales son altamente dinámicas y con relevancia clínica desconocida

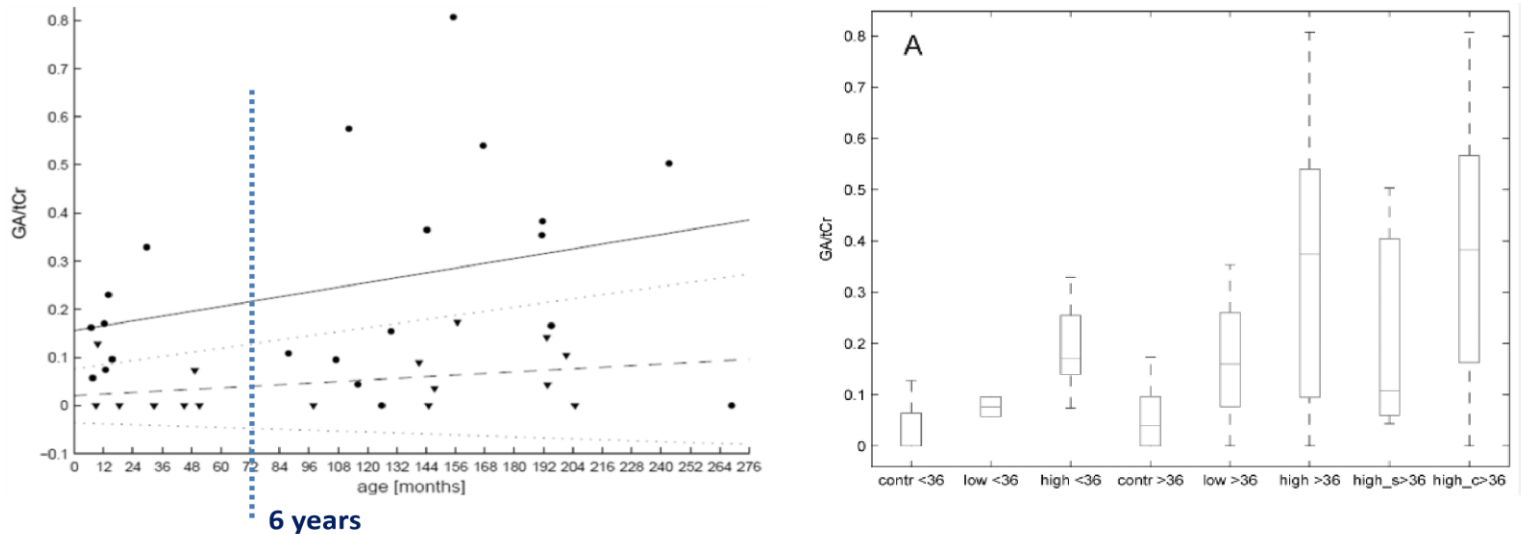


- Hipoplasia Frontotemporal e hiperintensidad pueden normalizarse
- Las alteraciones en la materia blanca progresan y suelen aumentar su frecuencia con la edad.



Harting et al. *Brain* 2009; 132: 1764-1782

El fenotipo de alto excretor como factor de riesgo para la neurotoxicidad crónica *¹H-MR spectroscopy study*



- High Excretors show **higher concentrations of neurotoxic metabolites** and **more white matter abnormalities** with increasing age compared to LE
- Clinical relevance is unknown

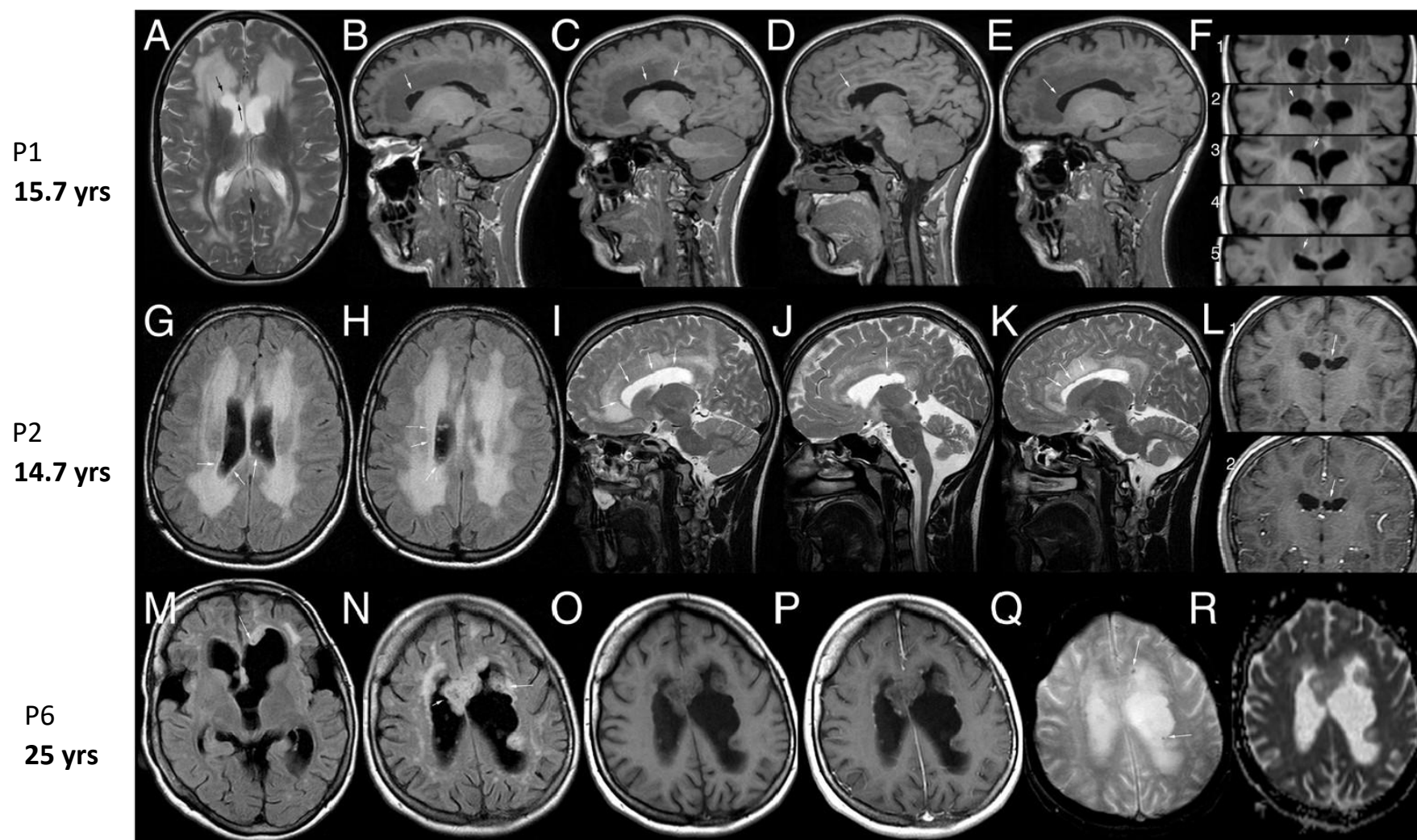
Harting et al. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 829-38

Los altos excretores presentan concentraciones más altas de metabolitos neurotóxicos y presentan más alteraciones de la materia blanca que aumentan con la edad comparado con los bajos excretores

No se sabe la causa clínica.

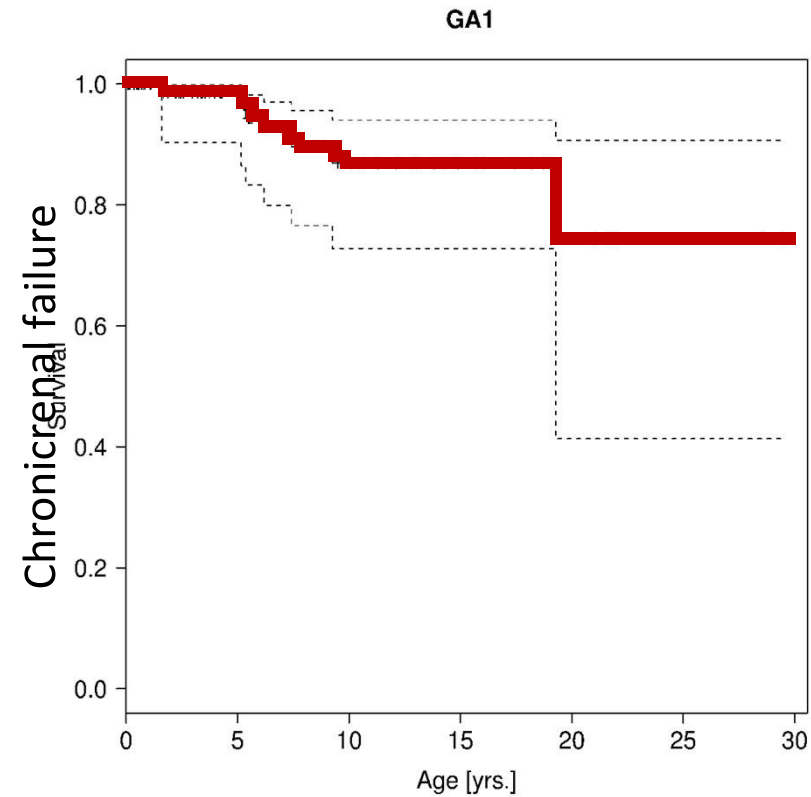
Alteraciones Extraestriatales en pacientes diagnosticados mayores de 6 años

Nódulos Subependimales y alteraciones de la materia blanca: neurotoxicidad crónica



Funcionamiento del riñón

European registry and network for intoxication type metabolic diseases (E-IMD)

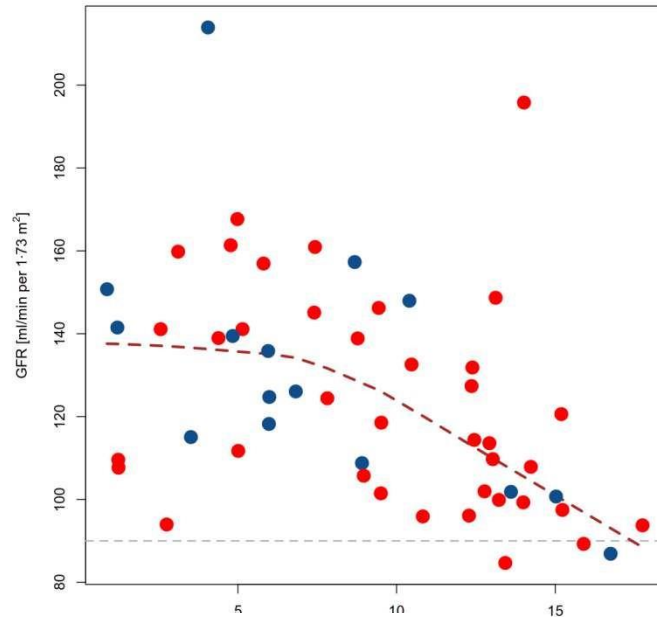


Kölker *et al. J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 1059-1074

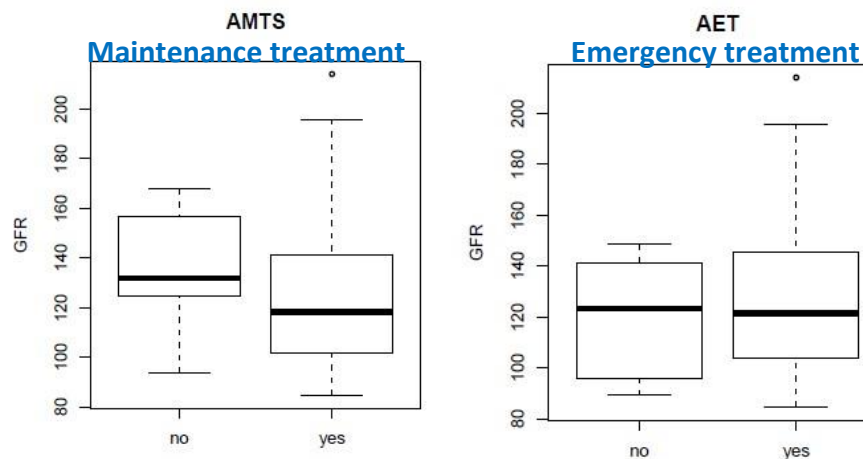
El funcionamiento del riñón empeora con la edad

Estudio prospectivo de 87 pacientes diagnosticados por cribado metabólico en Alemania

No hay diferencia entre alto y bajo excretor



Boy et al. *Ann Neurol* 2018; 83: 970–979



No hay diferencia entre los grupos según el tratamiento

Conclusiones (2)

Después del periodo vulnerable se debe seguir la dieta en mayores de 6 años por:

- El resultado incierto a largo plazo
- El riesgo de neurotoxicidad y progresión de las anomalías estriatales.
- Riesgo de disfunciones renales.

La única diferencia entre los altos y bajos excretores está en las anomalías en la materia blanca y la concentración de metabolitos, pero su curso clínico es exactamente igual.

Sin embargo el tratamiento no tiene efecto en:

- En algunas anomalías estriatales en los altos excretores.
 - **En las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad, como la función renal.**