

GLUTAARATSIDUURIA TÜÜP 1

ORPHA: 25 OMIM # 231670

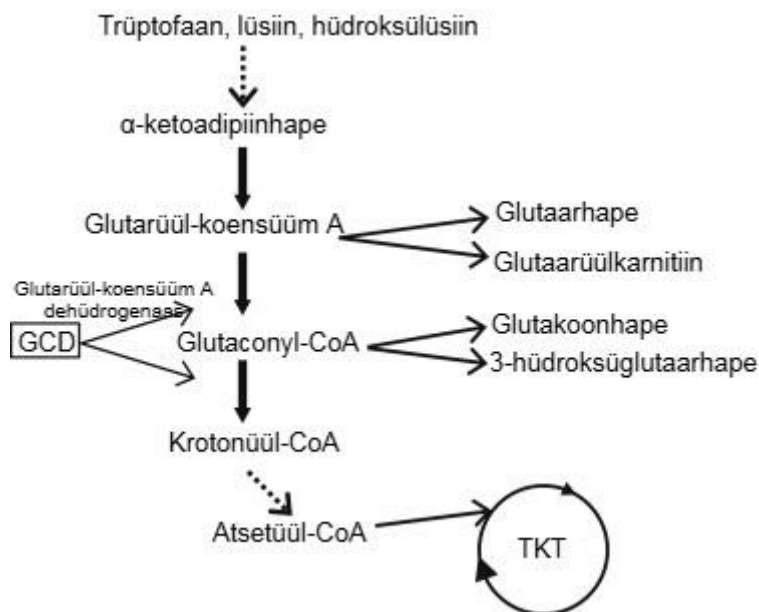
Esinemissagedus: 1 / 100 000

Ülevaade

Glutaaratsiduuria tüüp 1 (glutarüül-koensüüm A dehüdrogenaasi puudulikkus) on autosoom-retsessiivne neurometaboolne haigus, millele on iseloomulikud entsefalopaatilised kriisid (aju ulatusliku haaratusega talitlushäired) ja tõsine düstooneiline düskineetiline liikumishäire.

Tekkepõhjused

Haiguse põhjuseks on muutus *GCDH* geenis (19p13.2), mis annab juhised ensüümi glutarüül-koensüüm A dehüdrogenaasi tootmiseks. Vastava ensüümi puudumisel on häiritud lüsiini, hüdroksülüsiini ning trüptofaani lagundamine ning taolises organismis kuhjub glutarüül-koensüüm A, mille reaktsioonil karnitiiniga moodustub glutarüülkarnitiin (C5DC). Seejärel hakkavad organismis kuhjuma glutaarhape, 3-hüdroksüglutaarhape, glutakoonhape ja glutarüülkarnitiin (joonis 1). Neid on võimalik tuvastada mass-spektromeetria abi.



Joonis 1. Trüptofaani, lüsiini ja hüdroksülüsiini lagundamise rada organismis. GCD (glutarüül-koensüüm A dehüdrogenaas) puudumisel hakkab kuhjuma vaheühend glutarüül-koensüüm A ning lisaks kuhjuvad glutaarhape, 3-hüdroksüglutaarhape, glutakoonhape ja glutarüülkarnitiin.

Modifitseeritud,
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802896-4.00002-X>, 2024.

Kliiniline pilt

Nii kliiniline pilt kui ka haiguse algus võivad varieeruda indiviiditi. Haigus võib alata nii vastsündinuperioodis kui täiskasvanueas. Gliosis, neuronite kahjustus ja progressiivne liikumishäire algavad enamasti esimesel eluaastal. Peamine kliiniline väljendus on ekstrapüramidaalne liikumishäire, mis hõlmab endas jäsemete kangust, värinat, kohmakat kõnnakut, pea ja kaelaosa düstooneiat ja füüsilist rahutust. Need sümptomid on põhjustatud *striatumi* neuronite kärbumisest. Raskematel juhtudel lõpeb haigus surmaga. Enamasti puuduvad sümptomid haigusest haaratud isiku sündides. 70% juhtudel esineb vastsündinuperioodis vaid makrotsefaalia (normist suurem pea ümbermõõt). Ülejäänud

sümptomid avalduvad enamasti teise elukuu ja 4. eluaasta vahel. Patsientidel esineb metaboolne dekompensatsioon koos ketoatsidoosi, hüperammonieemia ja hüpoglükeemiaga (metaboolne kriis). Metaboolse kriisi sümptomiteks on kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, lihasnõrkus ja ärrituvus. Haigestumine võib olla metaboolse kriisi vallandajaks. Haiguse sümptomiteks on veel ajukahjustus, kasvupeetus, düstooneiline düskineetiline liigutushäire, liigne higistamine, õpiraskused, motoorse arengu mahajäämus, treemor (värin), maksa suurenemine, palavikud, krambihood, rabdomüolüüs (kiire lihaskoe lagunemine) koos tõusnud seerumi kreatiinkinaasi näitajaga vereanalüüsis, aju ja reetina verejooksud ning aju atroofia.

Pärandumine

Haigus pärandub autosoom-retsessiivselt (joonis 2). Retsessiivne tähendab, et haigus avaldub, kui haigestunud on *GCDH* geenis haigustpõhjustav muutus mõlemas geenialeelis (geenikoopias). Sellisel juhul kannab patsiendi kumbki vanem ühes alleelis haigusseoselist muutust, kuid teine alleel on muutuseta ja vanematel seega haigus enamasti ei avaldu ning neid nimetatakse haiguse kandjateks. Haigusega isik pärandab haigust põhjustava muutuse oma lastele:

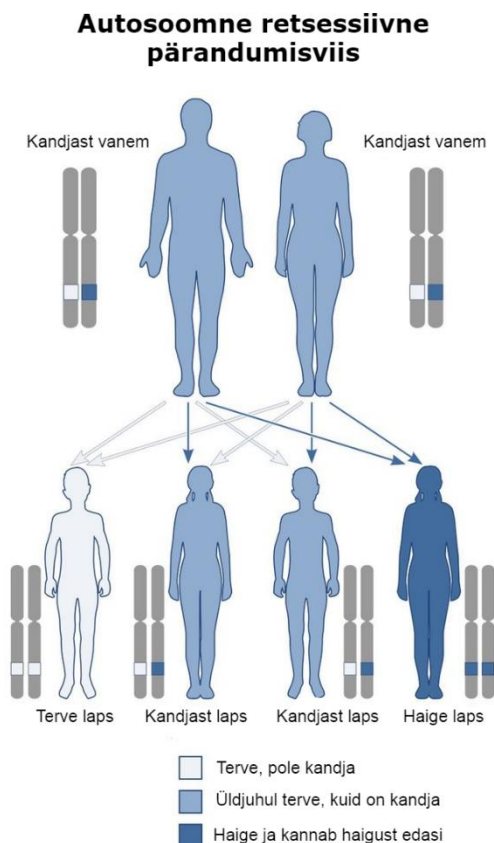
- kui tema partner kannab samuti ühes alleelis haigusseoselist muutust, siis kordusrisk nende järglastele on 50%;
- kui partner on samuti homosügoot ehk haigusega isik, siis kordusrisk nende järglastele on 100%;
- kui partner ei kannata haigusseoselist muutust, siis risk on väga madal, risk on võrreldav tavapopulatsiooni riskiga.

Jälgimine ja ravi

Glutaaratsiduuria tüüp 1 kuulub Eestis sõeltestitavate ainevahetushaiguste hulka. Sõeluuringul mõõdetakse glutarüülkarnitiini (C5DC) taset veres.

Metaboolset kriisi saab enamasti vältida tarbides lisaks karnitiini ja järgides kindalt dieeti. Dieet peab olema madala lüsiini ja trüptofaani sisaldusega ning juurde peab manustama L-karnitiini.

Kriiside ajal peaks sööma kalorikast toitu ning kohandama L-karnitiini annust.



Joonis 2. Autosoomne retsessiivne pärandumisviis. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023

Prognoos

Raskekujuline vorm võib olla surmaga lõppev entsefalopaatia esinemise tõttu. Kergema vormi korral võivad patsiendid olla isegi asümptomaatilised. Tänapäeval on haigus ravitav, kuna dieedi ja L-karnitiini tarbimisega on võimalik hoida haigus hästi kontrolli all.

Kasutatud kirjandus

Kölker S *et al.*, 2007 Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inher Metab Dis.* 2007 Feb;30(1):5-22. doi: 10.1007/s10545-006-0451-4. Epub 2007 Jan 3. PMID: 17203377.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-006-0451-4>

Rayat S, *et al.*, 2021. A novel mutation in the glutaryl-CoA dehydrogenase gene (GCDH) in an Iranian patient affected with Glutaric acidemia type 1. *Clin Case Rep.* 2021 Sep 7;9(9):e04749. doi: 10.1002/ccr3.4749. PMID: 34512980; PMCID: PMC8423083.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8423083/>

Orphanet

<https://www.orpha.net/>

OMIM

<https://omim.org/>

Tartu Ülikooli Kliinikum

https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/raamat/Uy/Vastsyndinute_soeluuring_kaasasyndinud_ainevahetushaiguste_ja_hypotyreoosi_suhtes_v06.pdf