

ОПИСАНИЕ НА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО ЗА ЗАБОЛЯВАНЕ
в съответствие с чл. 11, ал. 2 от Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда
за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и
референтните мрежи за редки заболявания. Издадена от Министъра на
здравеопазването, обн., ДВ, бр. 67 от 12.08.2014 г.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
Орнитин транскарбамилазен дефицит
Определение на заболяването
Орнитин транскарбамилазният дефицит е едно от заболяванията в рамките на дефектите в урейния цикъл, свързано с хиперамонемия и изоставане в НПР. Липсата на активност при пациенти от мъжки пол се проявява тежко. Около 15% от жените носителки развиват хиперамонемия през живота си и много имат нужда от хронично медикаментозно лечение. Заболяването е свързано с периоди на тежка декомпенсация и хиперамонемия, особено при интеркурентни инфекции. По време на декомпенсация се налага приложения на глюкозни разтвори, аргинин хидрохлорид и специфични хелатори на амоняка, като Амонапс (натриев фенилбутират).
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
E72.2
Код на заболяването по Orpha code
ORPHA311250
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
Липсват данни за честотата на ДУЦ в България. В момента се проследяват 8 пациенти с ДУЦ под 18-годишна възраст, от които трима с ОТКД.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
За България данните са 8 доказани пациенти с ДУЦ.
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз
Средноевропейската честота на заболяването е под 1:15 000 души.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
Fernando D. Testai, MD, PhD; Philip B. Gorelick, MD, MPH Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 2 Homocystinuria, Organic Acidurias, and Urea Cycle Disorders FREE Arch Neurol. 2010;67(2):148-153
Средноевропейската честота на заболяването е под 1:30 000 новородени.
Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето
ОТКД е в съответствие с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравеопазването и е под 1:30 000 души за България.
Критерии за диагностициране на заболяването
Критериите за поставяне на диагнозата орнитин транскарбамилазен дефицит са следните:
1. Доказване на хиперамонемия и повишена екскреция на оротова киселина в урината.
2. Невъзможност за поддържане на нормални нива на амоняк, без диетична рестрикция.
3. Установяване на патологични мутации в OTC ген.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Тодоров Т., Киров А., Авджиева Д., Тинчева Р., Гергелчева В., Търнев И., Гъчев С., Иванова М., Синигерска И., Тодорова А. Молекулярно-генетичен анализ на някои метаболитни заболявания. Четвърта национална конференция за редки болести и лекарства сираци. Пловдив. 13-14 септември 2013 г., Програма и абстракти, стр.65;
2. П. Костова, А. Кадъм, Д. Авджиева-Тзавелла, Р. Тинчева, Съвременни насоки на диетотерапията в клиничната генетика. VII-ма Национална конференция по хранене, 16-18 май 2014, Варна,
3. A. Todorova, S. Tincheva, D. Avdjieva, H. Kathom, R. Tincheva, T. Todorov, V. Mitev, Ornithine transcarbamylase deficiency and a novel OTC mutation in two Bulgarian families; European Human Genetics Conference 2014, May 31 - June 3, 2014 Milan, Italy. European Journal of Human Genetics, Volume 22, Supplement 1, May 2014 p136, P06.45-S;
4. А. Кадъм, Д. Авджиева, М. Иванова, Р. Тинчева, Р. Вържарова. Клиничен случай на пациент с атипична клиника на пропионова ацидемия. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие, София, 23-25.10.2014, Постер 36, Програма и резюмета стр. 94;
5. А. Кадъм, Дефекти в урейния цикъл – диагноза и лечение; Практическа педиатрия 4/2013; 6-8
6. Тинчева Р.
Хиперамониемия- спешно състояние в педиатрията Педиатрия,1, супл., 32- 35, 2007

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Всички, които се оценяват за ДУЦ, вкл ОТКД, трябва да бъдат диагностицирани в мултидисциплинарно болнично заведение, от специалисти с опит в областта на хиперамониемиите. В идеалния случай екипът трябва да включва специалисти в областта на: педиатрията, клиничната генетика, неврологията, болести на обмяната, молекулярна генетика, генетичната консултация.

Лабораторната диагностика на ОТКД включва демонстрирането на изразен дефицит или липса на ОТК активност, индиректно чрез нивата на амоняк в кръвта и оротова киселина в урината, както и директно чрез ДНК-анализ на ОТК-гена. Това изследване може да бъде направено и организирано в рамките на България.

Доказването на пробанд може да доведе до идентифицирането на повече индивиди, които са рискови за предаване на заболяването на тяхното поколение.

Препоръчително е използването като първа стъпка за диагностицирането на ОТКД, нивото на амоняк в кръвта при налична клиника и нивото на оротова киселина в урина. Втората стъпка е започването на терапия с Амонапс и белтък-рестриктивна диета. Трета стъпка е провеждането на ДНК-анализ за определяне генотипа.

Измерването на нивата на амоняк се извършва по стандартна клинично-лабораторна метоика в рамките на 30 минути от взимането на кръвната проба. Този метод има специфичност и чувствителност приблизително 100%. Използването на DBS (dried blood spot test) за аминокиселини изследван чрез тандем масспектрографски анализ се определя като допълнителен тест с предимства за по-разширен анализ и възможност за установяване на множество други метаболитни заболявания.

Определящ за диагнозата ОТКД е клиничният ход на заболяването, съпроводен с хиперамониемия и екскреция на оротова киселина. Мутациите, водещи до развитие на ОТКД са единични базови промени, водещи до чувствителни или нечувствителни мутации, или ефективни комбинации от вмъкнати части, малки делеции и инсерции. Корелацията между специфичната мутация, т.е. генотипа и тежестта на заболяването, т.е. фенотипа е недобре изразена, но е сигурна по-тежката клиника при мъжкия пол.

Клиничният алгоритъм за диагностика на ДУЦ е представен на следващата фигура:



В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Тинчева Р.
Хиперамониемия- спешно състояние в педиатрията
Педиатрия,1, супл., 32- 35, 2007
2. А. Кадъм,
Дефекти в урейния цикъл – диагноза и лечение;
Практическа педиатрия 4/2013; 6-8

Алгоритми за лечение на заболяването

Пациентите, с доказан ОТКД трябва да се считат за много рискови относно развитието на различна степен на коматозни състояния, интелектуален дефицит, желязо-дефицитна анемия, епилептични прояви и остеопороза. Всички тези прояви трябва да бъдат активно профилактирани – откривани и премахвани своевременно. Необходимо е регулярното изследване на амоняк, пълна кръвна картина, серумно желязо, общ белтък, албумин, калциеви нива, електроенцефалограма, рентгенография за проследяване на костната възраст и структура и психометрия.

Психосоциална помощ се налага поради хроничния характер на заболяването и чувството за стигматизиране, поради необходимостта от стриктно спазване на силно рестриктивна диета.

Диетолечението е основния начин за контрол над заболяването, заедно с натриев фенилбутират.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Тинчева Р.
Хиперамониемия- спешно състояние в педиатрията

<p>Педиатрия,1, супл., 32- 35, 2007 2. А. Кадъм, Дефекти в урейния цикъл – диагноза и лечение; Практическа педиатрия 4/2013; 6-8</p>
<p>Алгоритми за проследяване на заболяването</p>
<p>Всички пациенти с фенилкетонурия трябва да бъдат редовно наблюдавани с обстойна медицинска оценка на състоянието най-малко един път годишно, като за децата проследяването е два пъти годишно. Мониторирането на нивата амоняк се извършва ежеседмично във възрастта до 5 г., след което се намалява до два пъти или веднъж месечно, в зависимост от контрола на амоняка.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>1.Тинчева Р. Хиперамониемия- спешно състояние в педиатрията Педиатрия,1, супл., 32- 35, 2007 2. А. Кадъм, Дефекти в урейния цикъл – диагноза и лечение; Практическа педиатрия 4/2013; 6-8</p>
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</p>
<p>Специфична рехабилитация при пациентите с ОТКД не съществува. Пациентите трябва да спазват препоръките, дадени от лекуващите специалисти за да се посигне по-добър ефект от лечението.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>1.Тинчева Р. Хиперамониемия- спешно състояние в педиатрията Педиатрия,1, супл., 32- 35, 2007 2. А. Кадъм, Дефекти в урейния цикъл – диагноза и лечение; Практическа педиатрия 4/2013; 6-8</p>
<p>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</p>
<p>Всяко семейството получава подходяща генетична консултация, както и ще получи подходящо медицинско проследяване. Пренатална диагноза на ОТКД може да се прави с култура амниоцити или проби с хорионни вѐси чрез директно изследване за мутации при семейства, при които са известни патогенните мутации.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>1. Тинчева Р. Хиперамониемия- спешно състояние в педиатрията Педиатрия,1, супл., 32- 35, 2007 2. А. Кадъм, Дефекти в урейния цикъл – диагноза и лечение; Практическа педиатрия 4/2013; 6-8</p>
<p>Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба</p>
<p>Действащата в момента организация за установяване на пациентите с</p>

хиперамонемия при клинични показания и последващото уточняване и проследяване в Клинична генетика на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, отговаря напълно на стандартите за добра медицинска практика и покрива всички световни препоръки за диагностика и проследяване на пациенти с ДУЦ.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

В Клинична генетика на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ се проследяват всички пациенти с установени абнормни нива на амоняк, установени по клинични показания. В клиниката има изградени стандарти за диагностика, проследяване и мониториране, съвместно с Национална генетична лаборатория.

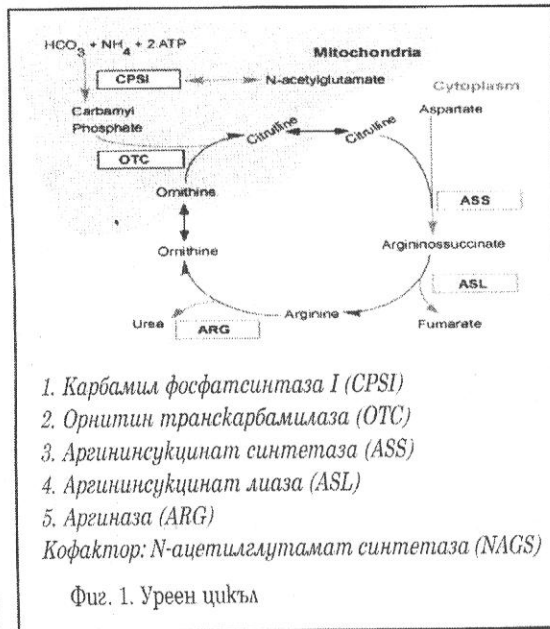
От 2016 г. в екипа участва и диетолог, който да изработва и мониторира диетолечението на пациентите.

Дефекти в уреиния цикъл - диагноза и лечение

А. Кагъм

Клиника по педиатрия за лечение на ендокринни и генетични болести
СБААДБ "Проф. д-р Иван Митев" - София

Уреиният цикъл е основният механизъм за очистване на отпадъчния азот от белтъчния метаболизъм. Дефектите в уреиния цикъл (ДУЦ) са резултат от намалената активност на пет основни ензима и един ензим, необходим за кофактора поради мутация в съответните гени (фиг. 1).



Клинична картина

Дефицитът на всеки един от ензимите CPSI, OTC, ASS, ASL в уреиния цикъл или кофактор произвеждащия ензим (NAGS) води до натрупване на амоняк и други прекурсорни молекули още в първите няколко дни от живота. Тежестта на заболяването зависи както от мястото на ензима в цикъла, така и от тежестта на самия ензимен дефект. Типичният за новородените катаболизъм се комбинира с незрелостта на черния гроб в неонаталния период, което утежнява дефектите на тези ензими. Кърмачетата с ДУЦ през първите 24-48 ч, а при по-леките форми и за по-дълъг период, са безсимптомни, но бързо развиват мозъчен оток и свързаните с него симптоми на летаргия; анорексия; хипер- и хиповен-

тиляция; хипотермия; гърчове; неврологични промени; кома. Абнормният неврологичен статус и енцефалопатията често са свързани със степента на оток в ЦНС и налягането върху мозъчния ствол. Около 50% от новородените с тежка хиперамонемия имат гърчове. Хипервентиляцията, като следствие от мозъчния оток, е честа ранна находка при хиперамонемични кризи, което води до респираторна алкалоза.

При леки или частични дефицити на ензимите от УЦ натрупването на амоняк може да се предизвика от заболяване или стрес независимо от възрастта. Това причинява множество леки повишения на плазмената концентрация на амоняк. Хиперамонемията е поллека и клиничните симптоми са по-слабо доловими. При пациенти с частичен ензимен дефицит първата разпозната проява може да бъде след месеци или

години. Въпреки че клиничните промени варират при специфичните дефекти в уреиния цикъл, при повечето епизодът на хиперамонемия се маркира от загуба на апетит, циклично повръщане, летаргия и промени в поведението. Могат да се изявят и нарушения в съня, халюцинации и психози. По време на хиперамонемията се наблюдават енцефалопатичен запис на ЕЕГ (бавновълнов), както и неспецифична мозъчна атрофия при ЯМР изследване.

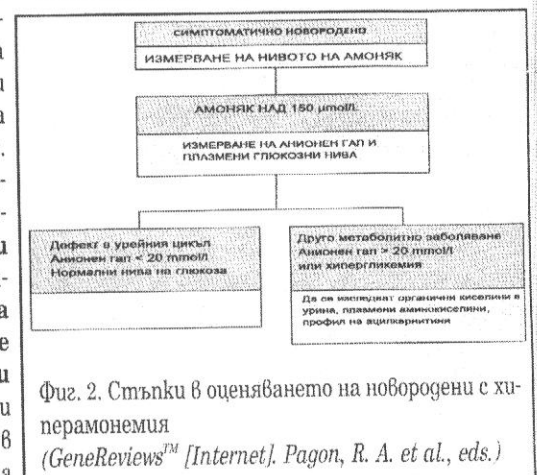
Дефицитът на петия ензим - аргиназа, води до хронично инвалидизиращо заболяване, засягащо първично нервната система.

Диагностика

При симптоматични пациенти. Може да се използва примерен алгоритъм

(фиг. 2) при оценяване на новородени с хиперамонемия (ХА), като задължително се вземат предвид и общото състояние на черния гроб, продължителността на ХА и използваните лекарствени средства.

Лабораторните данни, необходими при съмнение за ДУЦ, са: плазмена концентрация на амоняк, рН, CO_2 , анионен gap, количествен анализ на плазмените аминокиселини, анализ на органичните киселини в урината и определяне на ортовова киселина в урината. Плазмени концентрации на амоняк над $150 \mu\text{mol/L}$, свързани с нормални анионен gap и серумни нива на глюкозата, са сериозна индикация за наличие на ДУЦ.



Скрининг за новородени. Съвременните разширени панели за неонатален скрининг, използвайки тандем маспектрометрия, откриват отклоненията в концентрациите на метаболити, свързани с дефицит на ASS и ASL, въпреки че чувствителността и специфичността на метода не са известни. CPSI, OTC дефицитът и този на NAGS не могат да бъдат открити чрез тандем маспектрометрия въпреки възможното отчитане на аргининемия.

Диференциална диагноза

Много заболявания, нарушаващи чернодробната функция и водещи до хипера-

монемия, могат да имитират ДУЦ. Най-чести са вирусните инфекции на черния гроб и съдовият чернодробен байпас.

Заболявания на черния гроб и жлъчните пътища:

- Инфекция с herpes simplex virus
- Васкуларен байпас на черния гроб
- Билярна атрезия
- Остра чернодробна недостатъчност

Медикаменти: валпроати, циклофосфамид, 5-пентенова киселина.

Вродени дефекти на метаболизма

- Органични ацидемии (пропионова ацидемия, метилмалонова ацидемия)
 - Тирозинемия тип I
 - Галактоземия
 - Митохондриални болести
 - Дефекти в окислението на мастните киселини (MCAD)
 - Цитринов дефицит, изразен чрез цитрулинемия тип II (CTLN2) и неонатална интрахепатална холестаза (NICCD).
 - Орнитин транслоказен дефицит (ННН синдром - хиперорнитинемия, хиперамонемия, хомоциструлинурия) е автосомно-рецесивно заболяване. Симптомите, резултат от хиперамонемията, са като тези при ДУЦ. Повечето засегнати пациенти имат интермитентна хиперамонемия, съпроводена с повръщане, летаргия, и в крайните случаи се стига до кома. Засегнати са интелектуалното развитие и растежът. Често са налице спастицитет и гърчове.

Честота

Общата честота на ДУЦ е 1 : 30 000 новородени, въпреки че не са правени специфични изследвания на популациите.

Дефицит на карбамоилфосфат синтетаза I (CPSI дефицит). Той е най-тежкият сред дефектите на УЦ. Пациентите с пълен CPSI дефицит бързо развиват хиперамонемия в периода на новороденото. Успешно изведените от състояние на криза са в постоянен риск от повторно развитие на остра хиперамонемия.

Дефицит на орнитин транскарбамилаза (OTC дефицит). Липсата на активност при пациентите от мъжки

пол се проявява тежко, както е при дефицит на CPSI. Около 15% от жените носителки развиват хиперамонемия през живота си и имат нужда от хронично медикаментозно лечение.

Цитрулинемия (ASS дефицит). Хиперамонемията е доста тежка. Пациентите могат да инкорпорират част от отпадъчния азот в междинни метаболити на УЦ, което улеснява в лека степен лечението им.

Аргининсулцинова ацидурия (ASL дефицит). Проявява се с бързо прогресираща хиперамонемия в неонаталния период. Лечението често изисква единствено добавяне на аргинин. Това нарушение се излъчва с хронична хепатомегалия и повишение на трансаминазите. Чернодробната биопсия показва уголемени хепатоцити и прогресиране във фиброза с неясна етиология. Пациентите страдат и от trichorrhexis nodosa, чуплива коса с възлеста структура, която се повлиява от добавяне на аргинин към диетата.

Аргининемия (ARG дефицит). Рядко е свързана с бързо начало на хиперамонемията. Пациентите развиват прогресивен спастицитет. Те могат да имат и тремор, атаксия и хореоатетоза. Нарушен е и растежът.

NAGS дефицит. Описан е при много болни. Симптомите имитират тези на CPSI дефицита, тъй като CPSI се инактивира при липса на NAG. Причината е мутация в гена NAGS, кодиращ N-ацетилглютамаат синтетазата.

Молекулярна генетика

Таблица 1. Молекулярна генетика на ДУЦ

Дефицит	Ген	Локус	Дефицит	Ген	Локус
CPSI	CPS1	2q35	ASL	ASL	7cen - q11.2
OTC	OTC	Xp21.1	ARG	ARG1	6q23
ASS	ASS	9q34	NAGS	NAGS	17q21.3

Изследвания

• **Количественият анализ на аминокиселините в плазмата** се използва, за да насочи към предварителна диагноза. Тъй като черният гроб е с известна степен на незрелост при новородените, плазмените концентрации на аминокиселините често са много по-различни от тези на по-големи деца и възрастни.

- Плазмените концентрации на глу-

тамин, аланин и аспаргин, които служат като форми за натрупване на отпадъчния азот, често са увеличени.

- Плазмените концентрации на аргинин могат да са намалени при всички ДУЦ освен при ARG дефицит, при който се повишават около 5-7 пъти.

- Плазмените концентрации на цитрулин подпомагат разграничаването между проксимални и дистални дефекти в урейнния цикъл, тъй като цитрулинът е продукт на проксималните ензими (OTC и CPSI) и субстрат на дисталните ензими (ASS, ASL, ARG). Плазмен цитрулин липсва или е налице само като следи при неонатална форма на CPSI и OTC дефицит и е в ниски до нормални концентрации при късно начало на заболяванията. Плазмените концентрации на цитрулин са значително повишени при цитрулинемия и аргининсулцинова ацидурия.

- Оротова киселина в урината се изследва, за да се разграничат CPSI и OTC дефицитът. Тя е значително повишена при OTC дефицит и с нормални или ниски нива при CPSI дефицит.

• **Ензимна активност.** Въпреки че окончателната диагноза на CPSI, OTC дефицита и този на NAGS зависи от определянето на ензимната активност в препарат от чернодробна биопсия, често комбинацията от анамнеза, клинична картина, изследване на аминокиселини и оротова киселина и молекулярно-генетичен анализ се оказва достатъчна за потвърждение на диагнозата, с което се елиминира рискът от чернодробна биопсия.

Молекулярно-генетичен анализ е

възможен при:

- CPSI дефицит. Изследване на скачениостта се използва за установяване на носителство и пренатална диагностика.

- OTC дефицит. От 75 до 80% от пациентите имат OTC мутация, която може да бъде идентифицирана. Молекулярно-генетичният анализ се използва за поставяне на диагноза, установяване на носителство и пренатална диагностика.

- Цитрулинемия. Анализ за скаченост се използва за определяне на носителство и пренатална диагностика.

Дефицитите на CPS1, ASS, ASL, NAGS и ARG се унаследяват автосомно-рецесивно, а OTC дефицитът - по X-свързан път.

Лечение

Грижата за дете с дефект в УЦ трябва да се осъществява от екип, ръководен от специалист по метаболитни заболявания, в специализиран център. В острата фаза основните стъпки са:

1. Бърза редукция на нивата на амониак (не е необходимо при аргининемия). Това е метод на избор при хиперамонемия, дори без поставена точна диагноза. Най-добрият начин бързо да се редуцира плазменото ниво на амониак е чрез хемодиализа.

2. Фармакологично лечение за осигуряване на алтернативни метаболитни пътища на излишния азот. Блокиране производството на амониак се постига чрез интравенозно въвеждане на аргининхлорид и комбинация от свързващи амониак препарати, като натриев фенилацетат и натриев бензоат.

лекула на карбамилглутамата може да подобри клиничните симптоми, а в случаи с NAGS дефицит да доведе "почти до излекуване". Този препарат следва да се прилага за лечение и при болни с неясна диагноза при първоначалната проява. Дозата за възрастни и деца е 100 mg/kg/дневно до 250 mg/kg/дневно, разпределена на 2-4 дози.

3. Намаляване количеството на азот в диетата.

4. Намаляване катаболизма чрез въвеждане на калории от въглехидрати, мазнини и есенциални аминокиселини. При тежко болни е нужно калориите да се въвеждат под формата на въглехидрати и мазнини или по венозен, или по орален път чрез безбелтъчна диета. Пълната белтъчна рестрикция не трябва да надвишава 24-48 часа, защото лишенияването на организма от есенциалните аминокиселини ще доведе до белтъчен катаболизъм и освобождаване на азот. Пациентите следва да преминат от парентерално на ентерално хранене възможно най-бързо. В ранните срокове на лечение се препоръчва приложението на белтък в доза 1-1.5 g/kg т.м., като есенциалните

Дългосрочното лечение се фокусира върху рестрикцията на белтък в диетата чрез използване на специализирани формули и прилагане на азот-свързващи препарати. Прилагат се профилактични мерки за избягване интеркурентни респираторни и гастро-интестинални заболявания.

Имунизациите се провеждат по общоприетия календар. С внимание се използват антипиретици (предпочита се ибупрофен пред ацетаминофен), а към диетата се добавят мултивитамици.

Приложение на свързващи азота препарати

- Натриев фенилбутират - превръща се в натриев фенилацетат (в червения тракт), който се конюгира в черния дроб с глутамат, за да образува фенилацетилглутамин, който се екскретира през бъбреците.

- Натриев бензоат - конюгира се в черния дроб с глицин, за да образува хипурова киселина, която се екскретира чрез бъбреците.

- Добавянето на цитрулин и аргинин е необходимо в зависимост от това, дали дефектът е в проксималната или дисталната част на уреинния цикъл. Дозирването на венозния аргинин при проксимални дефекти започва от 200 mg/kg (табл. 3).

- Карбамилглутамат може да се използва, за да доведе до нормална или почти нормална функция на ензима CPS1 при NAGS дефицит и при индивиди с CPS1 дефицит, които отговарят на терапията.

Чернодробна трансплантация - при пациенти с тежък ДУЦ тя е най-ефективният метод за превенция на последващи хиперамонемични кризи. Факторите, повлияващи решението за чернодробна трансплантация, включват и степента на неврологична и/или чернодробна увреда (особено при ASL дефицит).

Важно: Манитолът се смята за не-ефективен при лечение на мозъчен оток, предизвикан от хиперамонемия на фона на ДУЦ.

Забележка. Библиографията е на разположение в редакцията.

Таблица 3. Протокол за терапия с амониак-свързващи препарати

Дефицит	Тегло на пациента	Съставки на инфузионния разтвор		Дози			Приложение
		Натриев фенилацетат и натриев бензоат ^{1,2}	Аргинин HCl инжекционен р-р, 10% ²	Натриев фенилацетат	Натриев бензоат	Аргинин HCl	
CPS и OTC	0-20 kg	2.5 mL/kg	2.0 mL/kg	250 mg/kg	250 mg/kg	200 mg/kg	Натоварване ³ Поддържане ⁴
ASS и ASL		2.5 mL/kg	6.0 mL/kg	250 mg/kg	250 mg/kg	600 mg/kg	
CPS и OTC	>20 kg	55 mL/m ²	2.0 mL/kg	5.5 g/m ²	5.5 g/m ²	4000 mg/m ²	
ASS и ASL		55 mL/m ²	6.0 mL/kg	5.5 g/m ²	5.5 g/m ²	12000 mg/m ²	

1. Натриевият фенилацетат/натриевият бензоат се разтваря в глюкоза 10% преди приложението.

2. Преди разреждане.

3. > 90-120 min.

4. > 24 h; аргининовата инфузия да не надвишава 150 mg/kg/h.

При пациенти с NAGS дефицит и при някои с CPS1 дефицит заместването на N-ацетилглутамата с аналоговата мо-

аминокиселини трябва да са 50% от това количество.

5. Намаляване на риска от неврологични поражения. Като предпазни мерки могат да се предприемат: физиологична стабилизация с интравенозни течности (10% глюкоза с 1/4 физиологичен разтвор), кардиопресори при необходимост, като се избягва хиперхидратацията, водеща до мозъчен оток, чиято продължителност корелира с лоша неврологична прогноза.

Хиперамониемия - спешно състояние в педиатрията

Р. Тинчева

Отделение Клинична генетика, УСБАЛДБ - София

Хиперамониемията не е в истинския смисъл на думата заболяване. Касае се за състояние, при което нивото на амоняка в кръвта е повишено поради различни причини и това води до група от симптоми, проявяващи се като отделна болест. Тя най-често е резултат от генетичен дефект в системата, разграждаща амоняка и винаги е показател за наличието на патологичен процес.

При нормални условия черният дроб и мозъка участват в образуването на амоняк, който основно се разгражда в урейния цикъл, завършващ в черния дроб. Все още не е напълно ясен механизма по който високото ниво на амоняка действа токсично върху мозъка. Независимо от причината, довела до това нарушение, клиничната картина е относително постоянна и се проявява с обща възбудимост, сомнолентност, повръщане, липса на апетит, проблеми с дишането, обърканост, оток на мозъка, и кома, водеща до смърт при неефективно или липса на лечение. Повтарящите се епизоди на хиперамониемия водят до прогресиращо нарушение на мозъчната функция.

Общата честота на дефектите в урейния цикъл е 1 на 20,000-25,000 новородени. С изключение на X свързания орнитин транскарбамилазен дефицит, който е и с най-висока честота, всички генетични дефекти водещи до хиперамониемия се унаследяват автозомно-рецесивно- рискът за всяко следващо дете в семейство с доказан такъв дефект е 25%. Клиничната картина на тези форми на заболяването може да се раздели на катастрофална форма на новороденото, форма с късна проява в детството и такава в периода на възрастния човек. Трябва да се отбележи, че заболяването показва вариации и в рамките на едно и също семейство.

АНАМНЕЗА

Фамилна анамнеза за неонатална смърт с неясна етиология трябва да насочи вниманието към вродено метаболитно заболяване, особено ако е налице кръвно-родствен брак. От анамнезата изключително важна е информацията за често боледуване по време на което се влошава състоянието на пациента, появява се повръщане и съзнанието се нарушава. Наличието на споменатите по-горе симптоми задължава лекуващия лекар да изследва нивото на амоняка в кръвта на пациента при всяко дете с енцефалопатия с неясна етиология за да не се пропусне наличието на хиперамониемия. Кръвната проба трябва да се вземе от нетравмиран съд (артерия или вена) и да се изследва непосредствено след вземането или да се пренесе до съответната лаборатория в съд с лед. Това изследване е спешно и неговото извършване трябва да бъде възможно през цялото денонощие. Трябва да се има предвид, че могат да бъдат получени и фалшиво положителни резултати, което налага да се търси корелация с клиничната картина.

Стойности на амоняка:

здрав новороден	- < 100 $\mu\text{mol/L}$
съмнение за вроден дефект на метаболизма	- > 200 $\mu\text{mol/L}$
след неонаталния период - норма	50-80 $\mu\text{mol/L}$,
съмнение за вроден дефект на метаболизма	- > 100 $\mu\text{mol/L}$

Тежко протичащата хиперамониемия е характерна за неонаталния период. Новороденото обикновено е в добро състояние първите 1-2 дни. Повишаването на нивото на амоняка води до начало на клиничните симптоми - летаргия, възбудимост, лошо хранене и повръщане. Тези симптоми корелират с ниво на амоняка 100-150 $\mu\text{mol/L}$, които са 2-3 пъти над нормата. Следващи симптоми могат да бъдат хипервентилацията с прояви на дихателна недостатъчност и гърчове.

Хиперамониемията с късно начало обикновено е резултат от дефекти в урейния цикъл, които могат да се извият през по-късни периоди от живота. По-големите деца имат по-големи енергийни резерви, които им позволяват да компенсират периодите на стрес. При възрастни пациенти обикновено има остатъчна ензимна активност и те декомпенсират при патологични състояния - бъбречни заболявания, инфузия на високо белтъчни разтвори, гастро-интестинално кървене. Характерен симптом е интермитентната атаксия, която се провокира от периодичното повишение на стойностите на амоняка. Това колебание в нивото му може да доведе до интелектуален дефицит и при клинически безсимптомни пациенти.

ЕТИОЛОГИЯ

Дефектите в урейния цикъл водят до хиперамониемия, която е резултат от дефицит на ензимите, включени в него. Клиничната картина на тези дефекти е сходна. Изключение прави аргиназия дефицит.

1. Дефицит на N-ацетилглутамат синтетаза (NAGS) : Дефицитът на този ензим води до липса на N-ацетилглутамат, който е активатор на карбамил фосфат синтетазата. Унаследява се автозомно-рецесивно.

2. Дефицит на карбамил фосфат синтетаза I (CPS I): N-ацетилглутаматът играе роля за свързването на амониевите йони с бикарбоната до образуване на карбамил фосфат. Реакцията протича в чернодробните митохондрии. Хиперамониемията се проявява през първите дни от живота на детето и в повечето случаи заболяването завършва летално. Локусът на ензима е локализиран на късото рамо на втора хромозома. Заболяването се унаследява автозомно-рецесивно.

3. Орнитин транскарбамилазен дефицит (OTC) : Ензимният процес протича в митохондриите- орнитина

се свързва с карбамил фосфата до цитрулин, който след това се изнася от митохондриите. При дефицит на ензима натрупания карбамил фосфат влиза в цитозола и участва в пиримидиновата синтеза. Това е най-честият ензимен дефект в системата на уреиния цикъл с честота 1 на 14,000. Унаследява се свързано с X-хромозомата. Начало на заболяването в неонаталния период се наблюдава при новородени от мъжки пол при които липсва остатъчна ензимна активност. При мъже при които има значителна остатъчна ензимна активност, и жени хетерозиготи за ОТС дефект (около 60% от пациентите) заболяването се проявява късно с вариабилна клинична картина.

4. Дефицит на киселата аргининсулфинил синтетазата (AS): Цитрулина се свързва с аспарата за образуване на аргининсулфинилова киселина. Дефицитът на AS води до цитрулинемия. Началото на заболяването е обикновено между 24 и 72 час след раждането, но са описани и късни форми. Унаследява се автосомно-рецесивно. Генът е локализиран върху хромозома 9.

5. Дефицит на аргининсулфинил лиазата (AL): Този ензим разгражда аргининсулфиниловата киселина до fumarat и аргинин. Неговият дефицит води до аргининсулфинилова ацидурия. Това е вторият по честота дефект на уреиния цикъл. Началото на заболяването може да бъде през неонаталния период или по-късно. Унаследява се автосомно-рецесивно. Генът е локализиран на хромозома 7.

6. Аргиназен дефицит: Този ензим участва в последното ниво на уреиния цикъл когато аргинина се разгражда до урея и орнитин. Неговият дефицит води до аргининемия, която е с най-ниска честота от всички дефекти на уреиния цикъл. Хиперамониемията не е тежка и невротоксичният ефект най-вероятно се дължи на аргинина. Генът е локализиран върху хромозома 6. Неонаталният период обикновено е безсимптомен. Характерни симптоми от Клиничната картина са прогресираща спастична диплегия или квадриплегия, изоставане в НПР, повтарящи се повръщания, изоставане в растежа и гърчове.

ДРУГИ ПРИЧИНИ

1. Органични ацидемии

Обикновено тези заболявания се придружават от кетоза и ацидоза в комбинация с хиперамониемия. Възможният механизъм за увеличеното ниво на амоняк е натрупването на CoA деривати от органични киселини, които подтискат образуването на N-ацетилглутамат - активатор на карбамил фосфат синтетазата в черния дроб. Тук спадат изовалеричната ацидемия, пропионовата ацидемия, метилмалоновата ацидемия, множествен карбоксилазен дефицит.

2. Вродена лактатна ацидоза

Характеризира се с повишено ниво на лактат (10-20 mmol/L), повишено съотношение лактат/пируват, метаболитна ацидоза и кетоза. В някои случаи се наблюдава и повишен амоняк. В тази група спадат пируват дехидрогеназния дефицит, пируват карбоксилазен дефицит, митохондриалните болести, дефектите в окислението на мастните киселини.

3. Дефицит на карнитин: Карнитинът е необходим за транспорта на на дълговерижните мастни киселини в митохондриите. Неговият дефицит води до некотична хипогликемия, повишаване на чернодробните трансминази и умерена хиперамониемия. Характерни

симптоми са мускулна хипотония, кардиомиопатия, хепатомегалия, изоставане в ръста.

4. Дефект в транспорта на лизин, аргинин и орнитин

Характеризира се с дефект в мембрания транспорт на споменатите аминокиселини. Хиперамониемията се дължи на дефицит на орнитин и аргинин. Адекватното лечение води до нормално НПР.

5. Хиперамониемия- хиперорнитинемия- хомоцистинурия (ННН): Заболяването се проявява през първата седмица от живота с проблеми с храненето, гърчове и нарушено съзнание. Дефект в транспорта на орнитина от цитозола в митохондриите води до хиперорнитинемия и нарушението в уреиния цикъл е причината за хиперамониемията. При липса на орнитин митохондриалния карбамил фосфат реагира с лизина до образуване на хомоциструлин.

6. Транзиторна хиперамониемия у новороденото

Наблюдава се при недоносени новородени. Началото е през първия или втория ден след раждането преди приемането на протешни. Клиничната картина се характеризира с гърчове, нарушено съзнание и е сходна с хипоксично-исхемичната енцефалопатия и мозъчния кръвоизлив. Нивото на амоняк е високо и състоянието налага хемодиализа. Около 30% от децата загиват, а при 45% има остатъчна неврологична симптоматика. Като вероятна причина се приема бавното съзряване на уреиния цикъл.

7. Асфиксия

Хиперамониемия се наблюдава при новородени, прекарвали тежка перинатална асфиксия. Високо ниво на амоняк се установява в първите 24 часа от живота и се придружава от повишена SGOT.

8. Реуе синдром

Причината за този синдром обикновено е вирусна инфекция (influenza A или B или варицела) и се свързва с приема на аспири. Симптомите са характерни за мозъчна и чернодробна дисфункция- повръщане, нарушено съзнание, гърчове, мозъчен едем, хепатомегалия без жълтеница. Лабораторните изследвания показват повишени чернодробни трансминази, хиперамониемия и лактатна ацидоза.

9. Медикаменти

Валпроат: Лечението с валпроат е свързано с появата на умерена хиперамониемия. Тя е честа при пациенти с комбинирана антиконвулсивна терапия. Причината е намалена продукция на митохондриалния ацетилCoA, което води до намаляване на N-ацетилглутамата-активатор на карбамилфосфатната синтетазата. От друга страна валпроата може причини карнитинов дефицит който води до нарушени В-окисление и уреен цикъл.

10. Химиотерапия: Остра хиперамониемия се наблюдава след високи дози химиотерапия и води до висок процент смъртност.

11. Заболявания на черния дроб

Това е най-честата причина за хиперамониемия при възрастни пациенти. Увреждането може да бъде причинено от остър процес- вирусен хепатит, исхемия, хепатотоксини. Хроничните болести на черния дроб, които могат да доведат до хиперамониемия включват билиарната атрезия, алфа-антитрипсин дефицита, болестта на Wilson, муковисцидозата, галактоземията, тирозинемията.

12. Бъбречни заболявания

Инфекции на пикочните пътища причинени от

уреаза-продуциращи организми като *Proteus mirabilis*, *Colyebacterium species*, или *Staphylococcus species* могат да доведат до хиперамониемия, особено ако има задръжка на урина и алкално рН.

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Клиничната картина на хиперамониемията в неонаталния период е неспецифична и сходна с тази при дистрес. Това налага винаги при сепсис, мозъчен кръвоизлив, ВСМ и гастроинтестинална обструкция диагнозата хиперамониемия да бъде изключена чрез изследване нивото на амоняка в кръвта. Необходимо е диагнозата да бъде поставена възможно най-бързо.

Лабораторни изследвания

Поставянето на точна етиологична диагноза става с помощта на следните лабораторни методи:

- кръвна проба за определяне количеството на амоняка
- КАС (често с данни за респираторна алкалоза поради стимулиране на дихателния център от амоняка). Пациентите с дефект в уреиния цикъл са рядко с ацидоза. Тежката респираторна ацидоза е симптом на органичните ацидурии или митохондриална болест.
- Лактат в кръвта - за изключване на митохондриална болест
- Урея и електролити
- ПМК
- Чернодробни проби
- Глюкоза
- Анализ на урина
- Аминокиселини в плазма
- Определяне на оротова киселина в урината
- Органични киселини в урина
- Ацилкарнитин на филтърна хартия
- Ехография на вътрешни органи

Лечение

Принципи:

- Трябва да започне веднага слез установяване високо ниво на амоняк в кръвта
- Спиране вноса на протеини и осигуряване на адекватен калориен внос за да се предотврати повишаване на амоняка.

- Изчистване на амоняка чрез медикаменти или екстракорпорална детоксикация
- Повишаване уринната екскреция на амоняк чрез вливане на течности

Медикаментозно лечение:

- интравенозна система с 10% глюкоза със адекватни количества натрий и калий
- приложение на манитол при наличие на клинични данни за мозъчен едем
- липидни разтвори за повишаване на калорийния внос (при изключен дефект в окислението на мастните киселини)
- лечение на наличното интеркурентно заболяване

При ниво на амоняка над 200 $\mu\text{mol/L}$ и клинична картина на енцефалопатия се прилагат аргинин хидрохлорид, натриев бензоат, натриев фенилбутират.

Страничен ефект от лечението са гагене и повръщане, които трябва да се овладяват медикаментозно.

Ако нивото на амоняка е $> 400 \mu\text{mol/L}$ и детето е с клиничната картина на енцефалопатия посоченият по-горе медикаментозен коктейл се влива като болус за 2 часа последван от 24 инфузия със същия състав. Нивото на амоняка се контролира след 2 часа. Ако то остава високо и пациентът е с прояви на енцефалопатия трябва да се обмисли незабавното му включване на хемодиализа или перитонеална диализа.

Трябва да се избягва провеждането на трансфузия на кръв и кръвни продукти, тъй като това води до повишаване нивото на белтъка и амоняка. Медикаменти които подтискат чернодробната функция не следва да се прилагат.

Провеждането на това комплексно лечение трябва да става от специалист в съответно медицинско заведение даващо възможност за бърза диагноза и следене на пациента и след овладяване на кризата от невролог, гастроентеролог, диетолог.

Прогнозата на хиперамониемията зависи от етиологичната причина и адекватното бързо лечение. Степента на неврологичното увреждане не може да се прогнозира и изисква периодично проследяване. Късно поставената диагноза хиперамониемия може да доведе до тежко протичане на епизодите и невъзвратимо увреждане на ЦНС.

Литература

1. **Bachmann C.** Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr.* Jun 2003;162(6):410-6.
2. **Gregory M. Enns, M.B., Ch.B., Susan A. Berry, M.D., Gerard T. Berry, M.D., William J. Rhead, M.D., Ph.D., Saul W. Brusilow, M.D., and Ada Hamosh, M.D., M.P.H.** Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders NEJM, Number 22, Volume 356:2282-2292, 2007
3. **Hjelm M., L V de Silva, J W Seakins, V G Oberholzer, and C J Rolles**

Evidence of inherited urea cycle defect in a case of fatal valproate toxicity. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 January 4; 292(6512): 23-24.

4. **Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, Brusilow SW.** Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1991;119:923-928.

5. **Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM.** Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:407-414

6. **Rutledge SL, Havens PL, Haymond MW, et al.** Neonatal hemodialysis: effective therapy for the encephalopathy of inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 1990;116:125-128.

Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 1

Fabry Disease and Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes

Fernando D. Testai, MD, PhD; Philip B. Gorelick, MD, MPH

Inherited metabolic disorders are single-gene genetic diseases associated with multiorgan damage. Some of these conditions increase the risk of stroke through a variety of mechanisms, and there is evidence that early recognition and initiation of appropriate treatment may improve prognosis. In this 2-part review we provide an update of the genetics, stroke pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of metabolic disorders associated with stroke. In part 1, we concentrate on Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. In part 2 we will review homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders.

Arch Neurol. 2010;67(1):19-24

Stroke is commonly attributed to conventional pathophysiologic mechanisms such as atherothrombosis, cardiogenic causes, and degenerative small-vessel occlusive disease, or may be caused by less common nonatherosclerotic etiologies such as thrombophilic states and hemoglobinopathies. Cryptogenic stroke, however, has been reported in up to 40% of cases, especially when young adults are involved,¹ and remains a clinical diagnostic and treatment challenge. Advances in our understanding of molecular genetics and cellular metabolic pathways have led to the detection of strokes caused by inherited metabolic disorders. These disorders (**Table 1**) may underlie cryptogenic stroke and provide a pathway for novel treatment opportunities if properly diagnosed.

In this 2-part review we discuss clinical manifestations, diagnosis, and treatment of metabolic disorders that have been associated with ischemic stroke. Part 1 is an overview of Fabry disease (FD) and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS). In Part 2 we will address homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders.

Author Affiliations: Department of Neurology and Rehabilitation, Section of Cerebrovascular Disease and Neurological Critical Care and Center for Stroke Research, University of Illinois College of Medicine at Chicago.

FABRY DISEASE

Genetics

Fabry disease is an X-linked sphingolipidosis caused by deficiency of α -galactosidase A (α -gal). The defect of this lysosomal enzyme leads to a failure in the metabolism of glycosphingolipids containing α -D-galactosyl moieties, particularly globosotriaosylceramide (**Figure 1**), which accumulate in the lysosomes of most organ cells. More than 400 mutations of the α -GAL gene have been identified, most being missense or nonsense nucleotide substitutions.² As de novo mutations are documented, the absence of a family history of disease does not rule out the diagnosis of FD. The incidence of FD is estimated to be 1 in 117 000 live births and 1 in 40 000 men.³

Epidemiology

In a German study, 721 adult patients aged 18 to 55 years with cryptogenic stroke (289 women and 432 men) were screened for FD. A biologically significant mutation of α -GAL was found in 4.9% of men and 2.4% of women.⁴ Based on these findings, it was estimated that FD is responsible for 1.2% of cryptogenic strokes in patients younger than 55 years.

Table 1. Inherited Metabolic Disorders Associated With Increased Risk of Stroke

Disorders
Sphingolipidoses
Fabry disease
Mitochondrial diseases
MELAS
Hereditary connective tissue disorders
Homocystinuria
Organic acidurias
Branched-chain organic acidurias
Isovaleric aciduria
Methylmalonic aciduria
Propionic aciduria
Glutanic aciduria
Type I
Type II
Urea cycle
Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency
Ornithine transcarbamylase deficiency
Citrullinemia

Abbreviation: MELAS, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes

According to the FD outcome database (n=366), women with FD are more likely to experience stroke (27%) than men (12%).⁵ In this study, the mean age at onset of stroke was 28.8 years in men and 43.4 years in women. Stroke in patients with FD may occur in the absence of other clinical manifestations and more commonly affects the posterior circulation.^{4,6}

Stroke Pathophysiology

A number of pathophysiologic factors have been linked to stroke in FD. The prevalence of traditional stroke risk factors such as cardiac valvular disease, left ventricular hypertrophy, cardiac arrhythmia, and hypertension may be higher in patients with FD with a history of stroke than in those without a history of stroke.⁷ In addition, progressive accumulation of globosotriaosylceramide in endothelial and vascular smooth muscle cells causes progressive stenosis and occlusion of small arterial vessels. Furthermore, the large vessels dilate, resulting in dolichoectatic changes and flow stagnation, increasing the risk of artery-to-artery embolism and vessel thrombosis. These changes occur more frequently in the posterior circulation, and increased basilar artery diameter has been shown to be a sensitive indicator of FD.⁸ It has been suggested that the vertebrobasilar system may have an intrinsic susceptibility to oxidative stress that has been linked to impairment of cerebral vasoreactivity and persistent vasodilation.⁹ Also, hyperreactivity to acetazolamide infusion and hyporeactivity to ascorbate have been observed in FD, suggesting a lack of autoregulation.⁹

In animal models of FD, accelerated atherosclerosis and enhanced thrombosis suggest the presence of an underlying prothrombotic state.¹⁰ In patients with FD there may be premature atherosclerosis and elevated homocysteine levels.¹¹ Serologic evidence of endothelial and leukocyte activation and high prevalence of autoantibodies (eg, extractable nuclear antigens, double-

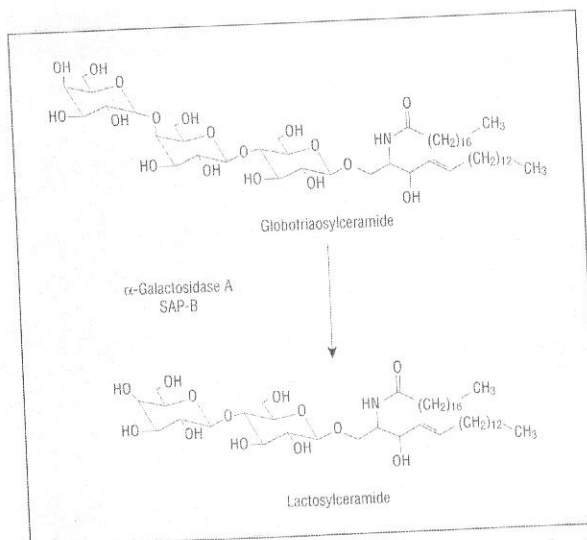


Figure 1. Metabolism of glycosphingolipids. SAP-B indicates saposin-B.

stranded DNA, lupus anticoagulant, anticardiolipin, and antiphosphatidylserine antibodies) have been described in small series.¹² In patients with FD, polymorphic forms of proteins involved in inflammation, vascular wall pathophysiology, and the coagulation cascade (eg, interleukin 6, endothelial nitric oxide synthase, Factor V Leiden, and protein Z) have been associated with characteristic cerebral lesions.¹³

Brain imaging manifestations are common in FD and may provide evidence of stroke pathophysiology. For example, brain magnetic resonance imaging (MRI) show progression of white-matter lesions. On positron emission tomography these areas may be associated with increased regional cerebral blood flow and decreased regional glucose metabolism. These findings may represent an underlying metabolic insufficiency due to impaired arterial autoregulation, cellular dysfunction, or occlusive microangiopathy with luxury perfusion.¹⁴ Elevated regional cerebral blood flow might increase white-matter interstitial pressure which, together with a metabolic vulnerability, leads to demyelination, gliosis, and increased white-matter water content as evidenced on MRI.¹⁴ By using diffusion tensor MRI, diffuse abnormalities have been observed in patients with FD, indicating microstructural abnormalities even when these areas appear normal on conventional MRI.¹⁵

Clinical Manifestations

Patients with FD may present in childhood with painful crises (eg, acroparesthesias), fever, hypohidrosis/anhidrosis, and exercise intolerance. Depending on the residual enzyme activity and severity of the disease, symptoms may go unrecognized for years. Other common clinical manifestations are summarized in **Table 2**. Owing to skewed organ-specific X chromosome inactivation (nonrandom lyonization), women may have atypical organ-specific presentations, making diagnosis more challenging. Such manifestations in women may include those of skin, cardiac, renal, or cerebrovascular abnormalities.

Diagnosis

The laboratory diagnosis of FD is made by direct measurement of α -gal activity in leukocytes or plasma. However, this assay may not identify heterozygotes. Therefore, in women, gene sequencing and genetic linkage studies may be necessary.

Treatment

The goal of treatment for patients with FD with stroke is to prevent new ischemic events and halt progression of underlying disease. Enzyme replacement therapy with α -gal was approved by the US Food and Drug Administration in 2003. In a double-blind study of patients with FD, a significant reduction in the amount of vascular endothelial globosotriaosylceramide deposits of the kidney, heart, skin, and liver was observed after a 20-week α -gal infusion period of 1 mg/kg biweekly ($P < .001$).¹⁶ It also may slow the progression of renal disease, reverse hypertrophic cardiomyopathy and elevated regional cerebral blood flow, and improve autonomic function, neuropathic pain, and perspiration.¹⁷

The effect of enzyme replacement therapy on stroke prevention remains promising but uncertain. In a series of 43 patients with FD, enzyme replacement did not significantly alter the progression of neurological deterioration, especially among those who had preexisting cerebrovascular disease.¹⁸ Possible reasons for failure include intrinsic resistance of brain pathology to enzyme replacement, failure of α -gal to adequately reach the brain, and irreversible vascular damage owing to late initiation of treatment. In relation to stroke prevention, questions remain regarding proper dosage and long-term benefits of enzyme replacement therapy that have not yet been fully clarified. Early treatment with enzyme replacement therapy, however, should be considered. Based on the existent evidence, an expert panel has recommended that enzyme replacement therapy be initiated in all patients with FD as soon as clinical signs and symptoms of disease are observed. This recommendation includes treatment of carriers with significant signs or symptoms.¹⁹ In addition, the use of antithrombotic agents (ie, antiplatelet agents or anticoagulants in appropriate circumstances) and control of vascular risk factors according to currently recommended stroke-prevention guidelines is indicated. Finally, the American Heart Association statement for management of stroke in infants and children recommends enzyme replacement therapy for patients with FD (class I, level of evidence B rating).²⁰ Recombinant α -gal is available in the United States in 5-mg and 35-mg vials with a direct cost of US \$643 and US \$4503, respectively. The usual dosage is 1 mg/kg biweekly. The manufacturer offers a support mechanism to assist patients with reimbursement from health insurers as well as a charitable access program (www.genzyme.com).

Pharmacologic chaperones may provide a new treatment opportunity for FD. By facilitating mutant protein folding, they improve trafficking and prevent endoplasmic reticulum-associated degradation. 1-Deoxygalactonojirimycin is a potent inhibitor of α -gal with chaperone-like properties. This compound corrected α -gal trafficking

Table 2. Clinical Manifestations of Fabry Disease

Location	Manifestation
Skin	Angiokeratomas
	Hypohidrosis/anhidrosis
Kidney	Proteinuria, lipiduria
	Tubular dysfunction (polyuria)
	End-stage renal disease
Eye	Corneal dystrophy
	Whorled corneal opacities (corneal verticillata)
	Lenticular opacities
	Posterior opacity (Fabry cataract)
	Anterior capsular or subcapsular wedge-shaped lipid deposit
	Retinal vascular changes
Gastrointestinal	Episodic diarrhea, vomiting, or constipation
	Postprandial bloating and pain
	Early satiety
	Weight loss
Heart	Left ventricular hypertrophy
	Systolic or diastolic dysfunction
	Valvular disease (mitral insufficiency)
	Coronary artery disease
	Arrhythmia
	Premature coronary artery disease
Nervous system	Ischemic heart disease
	Transient ischemic attack and ischemic stroke
	Painful peripheral neuropathy (acroparesthesias)

and increased residual enzyme activity in FD animal models and in cultured cells from patients with FD.^{21,22}

MITOCHONDRIAL MYOPATHY, ENCEPHALOPATHY, LACTIC ACIDOSIS, AND STROKELIKE EPISODES

Genetics

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes is a progressive disorder caused by mitochondrial dysfunction. Almost 80% of patients with MELAS have a mitochondrial DNA (mtDNA) A-to-G transition at nucleotide 3243 of the transfer RNA of leucine. However, other mtDNA and nuclear DNA mutations have been described.²³ The mtDNA mutations are maternally transmitted in a non-Mendelian manner. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes has no ethnic predilection and is one of the most common maternally inherited mitochondrial disorders. The prevalence of the most common MELAS mutation is estimated to be 7.59 per 100 000 persons in North-east England, 16.3 per 100 000 in Northern Finland, and 236 per 100 000 in Australia.²⁴

Clinical Manifestations

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes is characterized by normal early development followed by strokelike episodes (typically before the age of 40 years), mitochondrial encephalomyopathy, and lactic acidosis. Frequently encountered clinical manifestations of MELAS are summarized in **Table 3**.

Table 3. Clinical Manifestations of MELAS

Location	Manifestation
Constitutional	Exercise intolerance Short stature
Central nervous system	Strokelike episodes Seizures Encephalopathy and/or dementia Headache (usually migrainous) Elevated CSF protein
Peripheral nervous system	Myopathy Peripheral neuropathy
Ear	Hearing loss
Eye	Optic nerve atrophy Pigmentary retinopathy Ophthalmoplegia
Heart	Dilated cardiomyopathy Left ventricular hypertrophy Conduction block Preexcitation syndrome
Kidney	Nephropathy
Gastrointestinal	Dysmotility Vomiting
Endocrine	Diabetes mellitus

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; MELAS, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes.

Stroke Pathophysiology

The etiology of strokelike episodes in MELAS has not been completely explained. Patients may present with neurological deficits that correlate with MRI diffusion-weighted images that show hyperintense cortical multifocal laminar lesions. The apparent diffusion coefficient suggests the presence of vasogenic edema. These lesions may not follow a defined arterial territory distribution, and may spread progressively to other brain areas.²⁵

Different hypotheses have been proposed to explain these findings. According to the mitochondrial angiopathy hypothesis, lesions are ischemic in nature and are caused by cerebral small-vessel mitochondrial and vascular dysfunction.²⁶ However, perfusion MRI, positron emission tomography, and single-photon emission computed tomography studies of patients with MELAS have shown evidence of hyperemia, and MRI studies usually do not show cytotoxic edema typically seen in brain ischemia.²⁷ Alternatively, a mitochondrial-mediated cytopathic mechanism has been proposed. The transfer RNA of leucine mtDNA mutation decreases protein synthesis and causes oxidative phosphorylation failure, leading ultimately to adenosine triphosphate depletion and energy failure. Sano et al²⁸ have provided support for this hypothesis by showing decreased cerebral metabolic rate for oxygen and decreased cerebral oxygen/glucose metabolic ratio. These results are consistent with preserved cerebral perfusion and failure of oxidative phosphorylation.²⁸ In addition, combining the results obtained using MRI, MR spectroscopy, and MR perfusion imaging, Ito et al²⁷ showed that strokelike episodes are related to vasogenic edema, hyperperfusion, and neuronal loss implicating cytopathic toxicity secondary to energy imbalance.

Strokelike events are usually associated with migraine headache and seizures. The spreading nature of strokelike lesions noted on brain MRI has raised the question of a neuronal hyperexcitability mechanism similar to that seen in status migrainosus and status epilepticus. It has been hypothesized that endothelial mitochondrial failure affects the blood-brain barrier and causes a shift in extracellular ion homeostasis, leading to neuronal hyperexcitability and cerebral hyperperfusion. Neuronal hyperexcitability may then initiate epileptic discharges and migraine headaches, which propagate to other brain areas, increasing the energy requirements of metabolically-vulnerable neurons with resultant cell death.²⁹

Diagnosis

The diagnosis of MELAS may be challenging, as the tissue-specific content of mutated mtDNA, and thus the residual mitochondrial activity and clinical presentation, varies among members of the same family. Different factors account for this observation. Because each mitochondrion contains multiple mtDNA copies and each cell has multiple mitochondria, the proportion of normal and mutated mtDNA may vary among cells (heteroplasmy) and organs. Furthermore, each tissue has its own intrinsic threshold, being metabolically active tissues particularly susceptible to the deleterious effect of dysfunctional mitochondria.

A high index of clinical suspicion is a key factor in the diagnosis of MELAS, which is supported by laboratory results and confirmed by biopsy and genetic studies. Patients have increased lactate and pyruvate levels in serum and cerebrospinal fluid, and elevated lactate/pyruvate ratio. Lactic acidosis usually does not lead to systemic metabolic acidosis but can cause significant brain impairment. Some individuals have levels of serum lactate in the reference range and elevated cerebrospinal fluid lactate. Elevated brain lactate may be observed on proton magnetic resonance spectroscopy.³⁰

Diagnosis of MELAS can be confirmed by skeletal muscle biopsy. The modified Gomori trichrome stain may reveal typical ragged-red fibers, which usually stain positive with cytochrome oxidase. A distinctive histological finding in MELAS is the presence of strongly positive succinate dehydrogenase staining of affected skeletal muscle fibers and blood vessels. As succinate dehydrogenase is the only mitochondrial complex that is entirely encoded by nuclear DNA, the strong staining denotes mitochondrial dysfunction with compensatory proliferation. The increased number of mitochondria, some with morphological abnormalities evidenced by the presence of paracrystalline inclusions, can be demonstrated by electron microscopy. Individual mitochondrial respiratory chain enzyme activities can be measured in skeletal muscle, and mitochondrial DNA mutation analysis can be performed on blood, skeletal muscle, hair follicles, urinary sediment, and buccal mucosa.

Brain biopsy shows nonspecific findings resembling ischemic infarction such as neuronal eosinophilia, reactive astrocytosis, inflammatory infiltration, and edema. Angiogenesis is seen in the acute/subacute state and cystic changes in the chronic phase.³¹

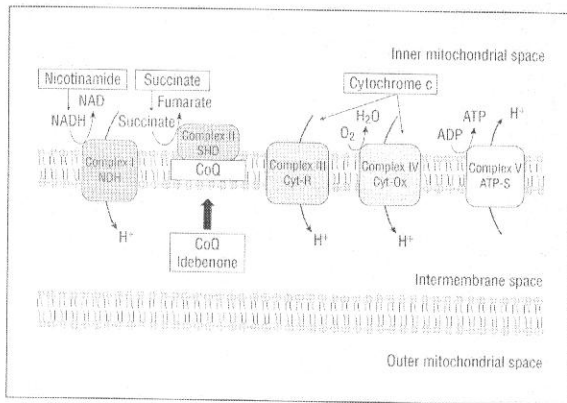


Figure 2. Representation of the mitochondrial respiratory chain and sites of action of compounds used in the treatment of myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. ADP indicates adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; ATP-S, ATP synthase; CoQ, coenzyme Q; Cyt-Ox, cytochrome c oxidase; Cyt-R, cytochrome c reductase; NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced NAD; NDH, NAD dehydrogenase; and SDH, succinate dehydrogenase.

Treatment

A variety of approaches have been proposed to treat patients with MELAS. A limitation, however, is that large-scale clinical trials investigating the risks and benefits of such therapies are lacking. Most available information originates from small case series, anecdotal observations, or hypothesized benefits based on the mechanism of action of a specific treatment of interest. The main goal is to improve adenosine triphosphate production and electron transfer.

Coenzyme Q10 and its synthetic analog, idebenone, have antioxidant properties and have been used to improve the transfer of electrons in the mitochondrial respiratory chain in patients with mitochondrial diseases (**Figure 2**). Small trials and case reports indicate that coenzyme Q10 used alone or in combination with creatine and lipoic acid decreases the level of lactic acid.³² Long-term clinical improvement associated with the use coenzyme Q10, however, remains to be proven. Because coenzyme Q10 does not cross the blood-brain barrier, a theoretical concern is that a direct beneficial effect in the brain is unlikely to occur, except in areas where the blood-brain barrier may be disrupted.

Idebenone has the theoretical advantage of crossing the blood-brain barrier, and case reports suggest that this drug improves mitochondrial metabolism in the brain and decreases the frequency of stroke-like episodes in patients with MELAS.³¹ The drug is not available, however, in the United States.

By inhibiting the pyruvate-dehydrogenase complex kinase, dichloroacetate activates the pyruvate dehydrogenase complex and increases the consumption of pyruvate (**Figure 3**). In MELAS, dichloroacetate has been shown to decrease the level of lactic acid. However, a randomized placebo-controlled trial using dichloroacetate in patients with MELAS did not show treatment benefits and was terminated early owing to frequent peripheral nerve toxicity.³⁴

L-arginine (L-arg) is a substrate of nitric oxide synthase and a precursor of the endogenous vasodilator nitric oxide. The L-arg level decreases in the acute phase of stroke-like episodes, and it has been hypothesized that these events

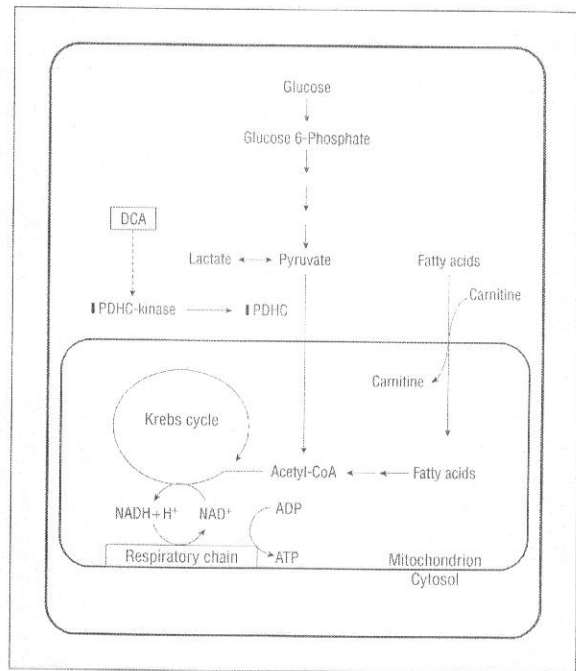


Figure 3. Mechanism of action of dichloroacetate (DCA) on pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) kinase. Activated PDHC-kinase inhibits PDHC by phosphorylation. By inhibiting PDHC kinase, DCA increases the activity of PDHC and the consumption of pyruvate and lactate. ADP indicates adenosine triphosphate; ATP, adenosine triphosphate; CoA, coenzyme A; NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; and NADH, reduced NAD.

are caused by impaired vasodilation due to nitric oxide deficiency. Based on this observation, L-arg was used in patients with MELAS in an attempt to preserve normal vascular tone.³⁵ In an open-label study, the infusion of L-arg (0.5 g/kg per dose) shortly after the onset of stroke-like episodes improved functional cerebral hemodynamics, as measured by ^{99m}Tc-ECD single-photon emission computed tomography, and most of the associated clinical manifestations.³⁶ In another study, 24 patients with MELAS were treated with an intravenous infusion of L-arg (0.5 g/kg per dose) within 30 minutes of onset of a stroke-like episode. Patients showed a significant improvement in all stroke-like symptoms as well as normalization of lactate and pyruvate concentrations within 24 hours of the infusion. Six of these patients were subsequently supplemented with oral L-arg during the interictal phase (0.15-0.3 g/kg per dose). In this group, a significant decrease in the frequency and severity of subsequent events was observed after the initiation of oral L-arg treatment.³⁵ Although additional studies are necessary, these results suggest a possible role for L-arg in the treatment of stroke-like episodes in MELAS.

Owing to mitochondrial failure, patients with MELAS may experience secondary long-chain fatty-acid β -oxidation deficiency (Figure 3). Furthermore, patients with renal involvement may experience, at least theoretically, loss of carnitine. Therefore, oral carnitine supplementation has been used in these patients to enhance β -oxidation. Scaglia and Northrop³⁶ provide a thoughtful review of these and other less-studied vitamins and antioxidants proposed in the management of this condition. The long-term effect of these compounds in MELAS has not been studied.

Clinical Outcome

Although the clinical presentation and progression of MELAS syndrome may be variable, overall, patients tend to have poor outcome. There may be progressive dementia and neurological deterioration related to stroke-like episodes and recurrent seizures. In a cohort of 33 patients with MELAS with the 3243 mtDNA mutation, progressive sensorineural hearing loss, left ventricular hypertrophy, and disability were noted during a 3-year follow-up period.³⁷ Furthermore, in a pediatric cohort, younger age at onset of symptoms has been shown to be an independent predictor of death.³⁸

Our review of inherited metabolic disorders and stroke continues as a separate manuscript, Part 2, which addresses homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders.

Accepted for Publication: April 18, 2009.

Correspondence: Fernando D. Testai, MD, PhD, Department of Neurology and Rehabilitation, University of Illinois College of Medicine at Chicago, 912 S Wood St, Room 855N NPI (MC796), Chicago, IL 60612 (testai@uic.edu).

Author Contributions: Study concept and design: Testai and Gorelick. Acquisition of data: Testai and Gorelick. Analysis and interpretation of data: Testai and Gorelick. Drafting of the manuscript: Testai and Gorelick. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Testai and Gorelick. Administrative, technical, and material support: Testai. Study supervision: Gorelick.

Financial Disclosure: Dr Testai reports no relevant conflicts of interest related to the article. Dr Gorelick reports receiving an honorarium for speaking at a satellite symposium sponsored by Genzyme at the International Stroke Conference in February 2009.

Additional Contributions: The authors thank Naiara Testai for her contribution to the design of the figures.

REFERENCES

- Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin IF, Sacco RL. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study. *Stroke*. 2002;33(12):2789-2793.
- The Human Gene Mutation Database. www.hgmd.org. Accessed March 15, 2009.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-254.
- Roffs A, Böttcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005;366(9499):1794-1796.
- Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(3):236-242.
- Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry registry. *Stroke*. 2009;40(3):788-794.
- Mehta A, Ginsberg L; FOS Investigators. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(447):24-27.
- Fellgiebel A, Keller I, Marin D, et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology*. 2009;72(1):63-68.
- Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):258-263.
- Bodary PF, Shen Y, Vargas FB, et al. Alpha-galactosidase A deficiency accelerates atherosclerosis in mice with apolipoprotein E deficiency. *Circulation*. 2005;111(5):629-632.
- Demuth K, Germain DP. Endothelial markers and homocysteine in patients with classic Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2002;91(439):57-61.
- Martinez P, Aggio M, Rozenfeld P. High incidence of autoantibodies in Fabry disease patients. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(3):365-369.
- Altarescu G, Moore DF, Schiffmann R. Effect of genetic modifiers on cerebral lesions in Fabry disease. *Neurology*. 2005;64(12):2148-2150.
- Moore DF, Altarescu G, Barker WC, Patronas NJ, Herscovitch P, Schiffmann R. White matter lesions in Fabry disease occur in 'prior' selectively hypometabolic and hyperperfused brain regions. *Brain Res Bull*. 2003;62(3):231-240.
- Fellgiebel A, Mazanek M, Whybra C, et al. Pattern of microstructural brain tissue alterations in Fabry disease. *J Neurol*. 2006;253(6):780-787.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001;345(1):9-16.
- Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A; FOS European Investigators. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy: a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain*. 2007;23(6):535-542.
- Buechner S, Moretti M, Burlina AP, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(11):1249-1254.
- Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338-346.
- Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Disease in the Young. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39(9):2644-2691.
- Yam GH, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth J. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290(4):C1076-C1082.
- Ishii S, Yoshioka H, Mannen K, Kulkarni AB, Fan JQ. Transgenic mouse expressing human mutant alpha-galactosidase A in an endogenous enzyme deficient background: a biochemical animal model for studying active-site specific chaperone therapy for Fabry disease. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1690(3):250-257.
- Goto Y, Horai S, Matsuoka T, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology*. 1992;42(3 pt 1):545-550.
- Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion*. 2007;7(3):230-233.
- Yoneda M, Maeda M, Kimura H, Fujii A, Katayama K, Kuriyama M. Vasogenic edema on MELAS: a serial study with diffusion-weighted MR imaging. *Neurology*. 1999;53(9):2182-2184.
- Takahashi N, Shimada T, Murakami Y, et al. Vascular involvement in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Am J Med Sci*. 2005;329(5):265-266.
- Ito H, Mori K, Harada M, et al. Serial brain imaging analysis of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev*. 2008;30(7):483-488.
- Sano M, Ishii K, Momose Y, Uchigata M, Senda M. Cerebral metabolism of oxygen and glucose in a patient with MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1995;92(6):497-502.
- Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology*. 2002;59(6):816-824.
- Feng F, You H, Gao J, et al. Evaluation of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes with magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Chin Med Sci*. 2006;21(4):234-238.
- Mizukami K, Sasaki M, Suzuki T, et al. Central nervous system changes in mitochondrial encephalomyopathy: light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol*. 1992;83(4):449-452.
- Rodriguez MC, MacDonald JR, Mahoney DJ, Parise G, Beal MF, Tarnopolsky MA. Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve*. 2007;35(2):235-242.
- Napolitano A, Salvetti S, Vista M, Lombardi V, Sciliano G, Giraudo C. Long-term treatment with idebenone and riboflavin in a patient with MELAS. *Neuro Sci*. 2000;21(5)(suppl):S981-S982.
- Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology*. 2006;66(3):324-330.
- Koga Y, Akita Y, Junko N, et al. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology*. 2006;66(11):1766-1769.
- Scaglia F, Northrop JL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options [erratum appears in *CNS Drugs*. 2008;22(1):81]. *CNS Drugs*. 2006;20(6):443-464.
- Majamaa-Voltti KA, Winqvist S, Remes AM, et al. A 3-year clinical follow-up of adult patients with 3243A>G in mitochondrial DNA. *Neurology*. 2006;66(10):1470-1475.
- Debray FG, Lambert M, Chevalier I, et al. Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial diseases. *Pediatrics*. 2007;119(4):722-733.

Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 2

Homocystinuria, Organic Acidurias, and Urea Cycle Disorders

Fernando D. Testai, MD, PhD; Philip B. Gorelick, MD, MPH

Several inherited metabolic disorders have been associated with stroke particularly in newborns, children, and young adults. In part 1, we discussed the genetics, stroke pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. In part 2, we overview homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders.

Arch Neurol. 2010;67(2):148-153

In part 1 of our review of inherited metabolic disorders and stroke, we addressed Fabry disease and mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and strokelike episodes syndrome (MELAS).¹ In part 2, we discuss homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders (UCDs).

HOMOCYSTINURIA

Genetics

The term *homocystinuria* refers to an increased urinary excretion of the oxidized form of homocysteine, homocystine. Classic homocystinuria is an autosomal recessive disorder caused by a deficiency of cystathionine β -synthase. This enzyme is encoded by chromosome 21, and more than 90 mutations of this gene have been described.² Classic homocystinuria is characterized by elevated levels of plasma homocysteine and its metabolite, methionine. Homocysteine level elevation with a normal methionine level may be caused by metabolic errors that affect the conversion of homocysteine to methionine such as methylene tetrahydrofolate reductase deficiency and disorders of cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism (**Figure 1**).

Epidemiology

Based on statistics of countries that consistently screen newborns, the estimated worldwide frequency of homocystinuria ranges from 1 case per 58 000 to 1 case per 1 000 000. Significant variability in the frequency of homocystinuria has been observed.³

Clinical Manifestations

Homocystinuria is a multisystemic disorder characterized by myopia, osteoporosis, mental retardation, decreased pigmentation of hair and skin, downward lens dislocation (ectopia lentis), and dolichostenomelia (tall thin individuals with thinning and lengthening of long bones) (**Table 1**). If left untreated, seizures, psychiatric disorders, and thromboembolic events (such as cerebral ischemia, myocardial infarction, and pulmonary embolism) may occur.⁴ Clinically, the following 2 equally prevalent phenotypes have been described: a milder pyridoxal phosphate (vitamin B₆)-responsive form and a more severe pyridoxal phosphate-nonresponsive form.⁴

In a cohort of 629 patients diagnosed as having classic homocystinuria, thromboembolic events were reported in 25%.⁴ Of 253 ischemic events, 51% were peripheral vein thrombosis (with one-quarter resulting in pulmonary embolism), 32% were strokes, 11% were peripheral arterial oc-

Author Affiliations: Department of Neurology and Rehabilitation, Section of Cerebrovascular Disease and Neurological Critical Care and Center for Stroke Research, University of Illinois College of Medicine at Chicago.

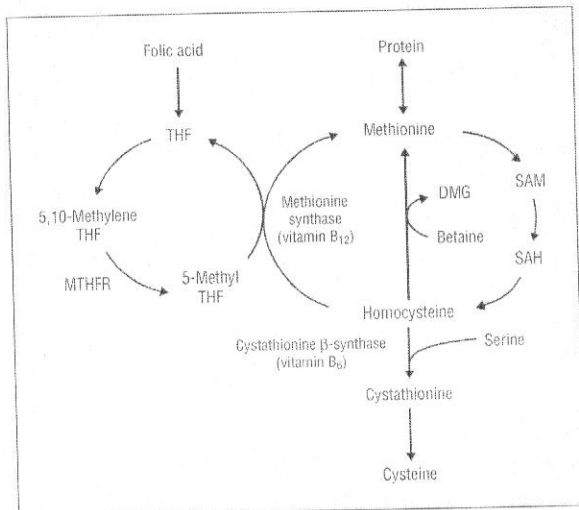


Figure 1. Metabolism of homocysteine and methionine. DMG indicates dimethyl glycine; MTHFR, methyl tetrahydrofolate reductase; SAH, S-adenosyl homocysteine; SAM, S-adenosyl methionine; and THF, tetrahydrofolate.

clusions, 4% were myocardial infarctions, and 2% were ischemic events in other areas.⁴ In this cohort, the risk of having a vascular event was 25% before age 16 years and 50% by age 30 years. The treatment of pyridoxal phosphate responders with vitamin B₆ significantly delayed the occurrence of a first thromboembolic event.

Stroke Pathophysiology

Thromboembolism is the most common cause of death in classic homocystinuria, and different mechanisms have been proposed to explain this observation. Animal models and several observational investigations in humans have shown that an elevated serum homocysteine level is a risk factor for early atherosclerosis.⁵ The latter finding may be further explained by experimental and clinical evidence suggesting that hyperhomocysteinemia causes endothelial dysfunction because of decreased bioavailability of the endogenous vasodilator nitric oxide and oxidative stress.⁶⁻⁸ In addition, an underlying hypercoagulable state has been suggested based on enhanced thrombosis and platelet activation reported in animal models and in vitro investigations.⁸ These changes may alter the stability of the arterial wall and explain the occurrence of intra-arterial thrombosis, arterial dissection, and arteriopathy mimicking fibromuscular dysplasia in young individuals with homocystinuria.^{9,10}

Diagnosis

The diagnosis of homocystinuria is based on clinical presentation and laboratory studies. Screening for this disorder may be performed using a urinary cyanide nitroprusside test (Brand reaction). Typically, there is hyperhomocysteinemia, hypermethioninemia, and hypocysteinemia, and the urinary excretion of methionine, homocysteine, and its oxidized form (homocystine) is elevated. The activity of cystathionine β -synthase may be assessed in cultured fibroblasts, amniotic fluid,

Table 1. Clinical Manifestations of Homocystinuria

Organ	Manifestation
Skin	Hypopigmentation, malar flush, livedo reticularis
Central nervous system	Mental retardation, developmental delay, seizures, ischemic stroke
Psychiatric disorders	Personality disorder, behavior disorder, depression
Skeletal system	Osteoporosis, pectus excavatum or carinatum, genu valgum, scoliosis, dolichostenomelia with marfanoid appearance (rarely, arachnodactyly)
Eye	Extopia lentis, myopia; glaucoma, cataracts, retinal detachment, optic atrophy
Vascular system	Thromboembolism
Kidney	Foul odor of the urine
Gastrointestinal	Pancreatitis

and chorionic villi cells. The responsiveness of cystathionine β -synthase to pyridoxal phosphate can be assessed in in vitro studies. However, this determination does not always correlate with the in vivo response of the patient to pyridoxal phosphate supplementation.³

Treatment

The main treatment goal in homocystinuria is to reduce, and if possible normalize, the plasma level of homocysteine. Pyridoxal phosphate supplementation is administered to enhance the metabolism of homocysteine to cysteine (Figure 1). This is achieved with administration of vitamin B₆ (300-600 mg/d). Supplementation with pyridoxal phosphate should be done judiciously to avoid development of peripheral neuropathy. In addition, folate, betaine, and vitamin B₁₂ are used to promote metabolism of homocysteine to methionine. Because of abnormalities noted in the amino acid profile of these patients, a methionine-free diet supplemented with cysteine is recommended.⁴

Other treatments may include vitamin C, which was shown to ameliorate endothelial dysfunction in 5 patients with homocystinuria.¹¹ Antiplatelet agents are commonly administered for recurrent stroke prevention as it was shown to decrease mortality in patients with atherosclerosis and hyperhomocysteinemia.¹¹

Outcome

The prognosis in homocystinuria is associated with the occurrence of vascular ischemia. Almost 25% of patients die before age 30 years. In a study¹² of 158 patients with cystathionine β -synthase deficiency who were treated for up to 18 years, treatment to lower the homocysteine level significantly reduced the risk of vascular events compared with historical control subjects. In a randomized controlled trial, Vitamin Intervention for Stroke Prevention,¹³ an association between total homocysteine and vascular risk was demonstrated. However, reduction of serum homocysteine after nondisabling cerebral ischemia did not modify significantly the 2-year stroke rate when high-dose and low-dose vitamin B complex regimens were compared with placebo.¹³

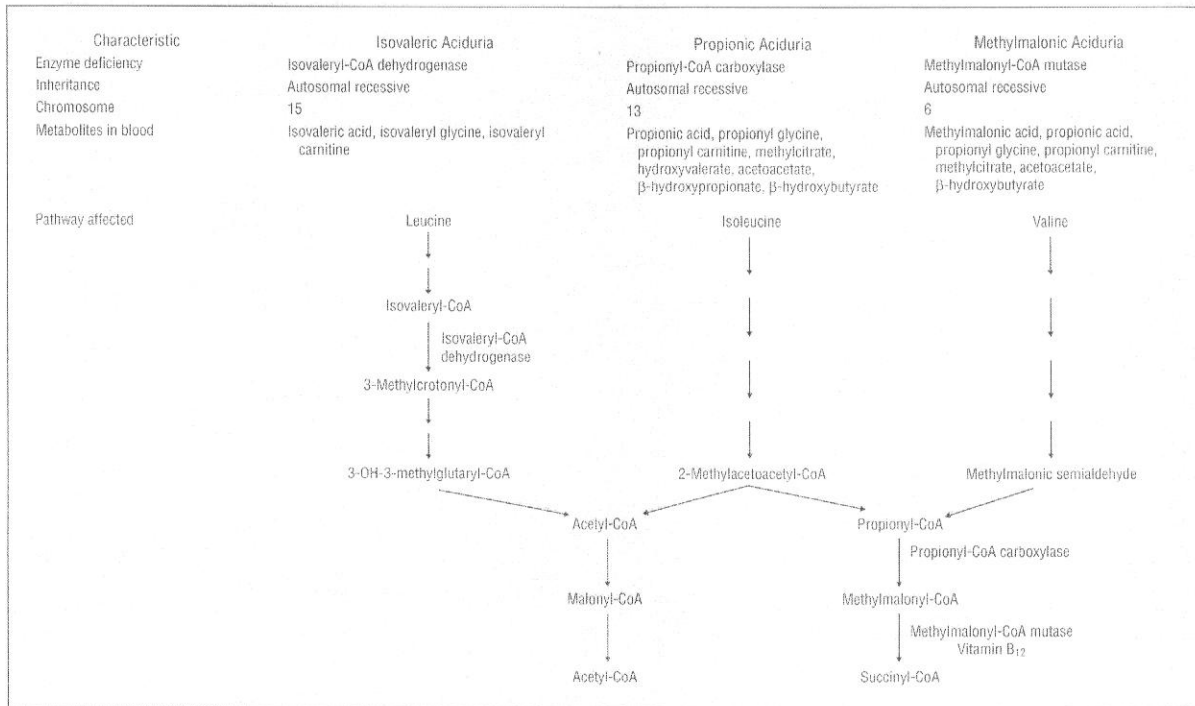


Figure 2. Branched-chain organic acidurias. CoA indicates coenzyme A.

ORGANIC ACIDURIAS

Branched-Chain Organic Acidurias

Genetics. Branched-chain organic acidurias (BCOAs) are inherited disorders of metabolism of branched amino acids and include isovaleric aciduria, propionic aciduria, and methylmalonic aciduria (Figure 2). The typical patient is from an uneventful pregnancy and normal delivery and has a variable initial symptom-free period of hours to weeks. Depending on residual enzyme activity, acute-onset neonatal and chronic infantile intermittent forms have been described.¹⁴

Clinical Manifestations. Patients with BCOAs may initially have nonspecific manifestations such as poor feeding, lethargy, dehydration, and vomiting. In the case of isovaleric aciduria, patients may have a distinctive "sweaty feet" odor during the acute illness caused by the accumulation of isovaleric acid. In laboratory analysis, there is evidence of anion gap acidosis, ketosis, hypocalcemia, hyperlactaciduria, and hyperammonemia. Serum glucose level may be normal, reduced, or elevated, and hematologic abnormalities (such as pancytopenia) are common. Other manifestations may include constipation, abdominal distention, pancreatitis, seizures, growth delay, cognitive impairment, and movement disorders (eg, tremors, choreoathetosis, and dystonia). Stroke manifestations are described in the next subsection.

Branched-chain organic acidurias can mimic other medical emergencies. For example, the constellation of hyperglycemia, ketoacidosis, and dehydration resemble diabetic ketoacidosis, and neutropenia, thrombocytopenia,

or pancytopenia may occur with sepsis. Left untreated, patients with BCOAs progress to coma and death.¹⁴

Stroke Pathogenesis. Cerebellar hemorrhage has been described in isovaleric aciduria, propionic aciduria, and methylmalonic aciduria.^{13,16} More typically, patients with propionic aciduria and methylmalonic aciduria have symmetric basal ganglia ischemic strokes, which may occur in the absence of metabolic decompensation and without other clinical manifestations.¹⁷

The pathogenesis of these lesions is largely unknown. Brain magnetic resonance spectroscopy studies^{18,19} in children with propionic aciduria and methylmalonic aciduria have shown an increased content of lactate during metabolically stable periods, suggesting impaired aerobic metabolism and impending energy failure. Also, an elevation of the glutamine/glutamate peak on magnetic resonance spectroscopy has been observed in the basal ganglia of stable patients with propionic aciduria, suggesting an excess of glutamate, an excitatory neurotransmitter implicated in excitotoxicity and stroke.²⁰

Diagnosis. The laboratory diagnosis of BCOAs depends on the results of plasma acyl carnitine and amino acid analyses and on urine acyl carnitine and organic acid profiles. Metabolic patterns found in different BCOAs are summarized in Figure 2 and have been reviewed by Zschocke and Hoffmann.²¹ Diagnostic confirmation is carried out by enzyme assay in cultured fibroblasts or peripheral leukocytes. Molecular analysis may be performed, as genotype and phenotype relationships have been established. In pertinent

cases, prenatal diagnosis may be done using amniotic fluid or cultured amniocytes.²²

Treatment. The treatment of BCOAs is complex. As a general principle, the goal is to prevent the formation of toxic metabolites. Protein restriction is adjusted judiciously to limit the intake of branched-chain amino acids while allowing protein synthesis and avoiding endogenous protein degradation. In addition, the diet is supplemented with L-carnitine to prevent its deficiency and to facilitate the synthesis of detoxifying acyl carnitine derivatives.¹⁴ Because of a low incidence of BCOAs, there is limited information about specific stroke prevention and management for these patients. The use of aspirin in individuals with isovaleric aciduria is contraindicated, as salicylic acid may interfere with endogenous detoxifying mechanisms catalyzed by the enzyme glycine-N-acylase.²³

Glutaric Aciduria Type 1

Genetics. Glutaric aciduria type 1 (GAT1) is an autosomal recessive disorder of metabolism of lysine, hydroxylysine, and tryptophan. It is caused by a deficiency in glutaryl coenzyme A dehydrogenase.²⁴

Clinical Manifestations. About 75% of affected individuals have progressive macrocephaly. In neuroimaging studies, patients have frontotemporal atrophy, subependymal pseudocyst formation, and delayed myelination.²⁵ Also, there is stretching of bridging veins, predisposing to subdural hematoma, and retinal hemorrhages have been described.²⁴

Patients with GAT1 are prone to acute neurologic crisis characterized by hypotonia or diffuse rigidity, encephalopathy, and dystonic posturing. Seizures may occur during acute metabolic decompensation, but epilepsy is uncommon. The encephalopathic crisis is usually precipitated by common childhood infections and is uniformly associated with striatal necrosis. Infectious illness, dehydration, and delay in initiation of treatment are risk factors for severe injury.²⁴

Stroke Pathogenesis. The mechanism of striatal necrosis is not completely understood. The abrupt presentation and the presence of cytotoxic edema on magnetic resonance images are consistent with a strokelike mechanism.^{24,26} Postmortem biochemical investigations have shown that the basal ganglia of patients with GAT1 contain high concentrations of glutaric acid and are deficient in glutamate decarboxylase and γ -aminobutyric acid, suggesting an excitotoxic mechanism.²⁷ In *in vitro* investigations, glutaric acid and its metabolite, 3-hydroxyglutaric acid, trigger apoptosis in immature oligodendroglial cells and endothelial cells.²⁸ These observations provide a mechanism to explain the abnormal myelination observed in GAT1 and suggest endothelial dysfunction.

Diagnosis. The laboratory diagnosis of GAT1 is based on the analysis of urinary organic acids and acyl carnitine profiles. The presence of elevated urine levels of

glutaric and 3-hydroxyglutaric acids, as well as their acyl carnitine derivatives, suggests the diagnosis. These results should be confirmed by enzyme activity and mutational analysis. The detection of glutaryl carnitine in dried blood spot or in urine is used for newborn screening.^{23,29}

Treatment. Management of these patients includes lysine-free and tryptophan-reduced diet with carnitine supplementation.³⁰ Riboflavin, a cofactor of glutaryl coenzyme A dehydrogenase, is usually administered in patients with GAT1. However, riboflavin responsiveness is rarely observed in clinical practice.

Glutaric Aciduria Type 2

Genetics. Glutaric aciduria type 2 (GAT2), also known as multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency, is an autosomal recessive disorder caused by deficiency in the electron transport flavoprotein or in the electron transport flavoprotein oxyreductase. Mutation of either enzyme impairs mitochondrial fatty acid β -oxidation and amino acid metabolism. The incidence and prevalence of GAT2 are unknown.³¹

Clinical Manifestations. Glutaric aciduria type 2 is characterized by metabolic decompensation triggered by stress. In laboratory studies, patients have acidosis, nonketotic hypoglycemia, hyperammonemia, and organic aciduria. There may be an odor of sweaty feet. In the neonatal form, patients may have congenital abnormalities such as microgyria, lung hypoplasia, facial dysmorphism, bilateral polycystic and dysplastic kidneys, and fatty degeneration of the heart, liver, and kidney.³¹ Also, a late-onset milder form has been described and is characterized by lipid storage myopathy.³² Symmetric hypoplasia of the temporal lobes with axonal loss and hypomyelination may occur in patients with GAT2.³³

Stroke in a 3-year-old child with GAT2 has been described.³⁴ Because of the low incidence of GAT2, risk factors for and pathogenesis of stroke in this disorder have not been defined.

Diagnosis. The laboratory diagnosis of GAT2 is suggested by plasma acyl carnitine profile and urine organic acid analysis. Typically, patients with GAT2 have elevated creatine kinase levels in serum, as well as various combinations of elevated short-chain organic acid levels in the urine such as glutaric, 2-hydroxyglutaric, pyruvic, ethylmalonic, hippuric, adipic, and suberic. Plasma acyl carnitine profile shows an increase of all chain-length acyl carnitines. The diagnosis is confirmed by mutation and enzyme analysis.^{23,35}

Treatment. Patients with GAT2 are treated with a low-fat, low-protein, and high-carbohydrate diet.³⁴ Supplements include carnitine and riboflavin.³⁵

UREA CYCLE DISORDERS

Genetics. The urea cycle is an endogenous metabolic pathway that converts the toxic product of protein metabo-

lism, ammonia, into urea. This process occurs partly in the mitochondrion and partly in the cytoplasm of cells. It requires the participation of the cofactor *N*-acetylglutamate and 5 different enzymes (**Figure 3**). Several inborn metabolic errors affecting the urea cycle have been described (**Table 2**).

Clinical Manifestations. In severe cases, newborns with UCD have lethargy, poor feeding, and vomiting after initiating protein intake. Left untreated, patients may develop cerebral edema and progress to coma, seizure, and death. In the laboratory analysis, there is hyperammonemia without acidosis. In partial UCD deficiencies, hyperammonemia may be triggered by infection or stress at almost any time of life, and the symptoms are more subtle than in patients with early-onset UCDs. In a study³⁶ involving 260 patients with UCDs, the patient age at first hospitalization for hyperammonemia ranged from 1 day to 53 years, and approximately 20% of patients were older than 12

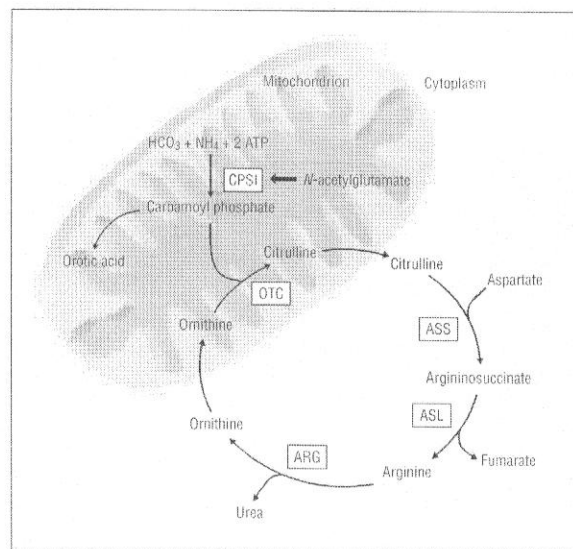


Figure 3. Urea cycle. ARG, arginase; ASL indicates argininosuccinic acid lyase; ASS, argininosuccinic acid synthetase; ATP, adenosine triphosphate; CPSI, carbamoyl phosphate synthetase I; and OTC, ornithine transcarbamylase.

years. If measured outside of an acute crisis, the ammonia level may be slightly elevated or even normal.

Stroke has been described in individuals with ornithine transcarbamylase deficiency, carbamoyl phosphate synthetase I deficiency, and citrullinemia.³⁷⁻³⁹ Also, strokelike episodes have been described in individuals with ornithine transcarbamylase.⁴⁰ In part because of the low incidence of these disorders, the pathogenesis of stroke in UCDs is not well defined.

Diagnosis. Analysis of plasma amino acid and urea cycle intermediates is useful in the diagnosis of UCDs. The metabolic profile depends on the specific biochemical defect (Table 2). The diagnosis can be confirmed by DNA and enzyme analysis.⁴¹

Treatment. The treatment is largely based on restriction of nitrogen intake and stimulation of alternative nitrogen excretion pathways. In the acute setting, a low-protein diet supplemented with essential amino acids is used, along with intravenous infusion of glucose to promote an anabolic state. In addition, patients are treated with arginine hydrochloride, sodium benzoate, and sodium phenylacetate infusion, which are intermediaries of alternative nitrogen excretion pathways. Peritoneal dialysis and hemodialysis may be considered in refractory cases.

Chronic management includes oral sodium benzoate and sodium phenylacetate supplementation, along with protein restriction. Liver transplantation may reverse the metabolic abnormality and has been shown to improve the neurologic outcome of individuals with ornithine transcarbamylase and carbamoyl phosphate synthetase I deficiency.⁴² However, the effect of liver transplantation in the prevention of recurrent stroke has not been determined.⁴²

In summary, in parts 1¹ and 2 of this review, we discussed proper identification, diagnosis, and treatment of inherited metabolic disorders that may cause stroke. Inherited metabolic disorders represent an uncommon but important causes of stroke primarily in neonates, children, and young adults. Recognition of these disorders is germane because they may be a previously unrecognized treatable or preventable cause of cryptogenic stroke.

Table 2. Urea Cycle Disorders

Subtype	Carbamoyl Phosphate Synthetase I Deficiency	Ornithine Transcarbamylase Deficiency	Citrullinemia	Argininosuccinic Aciduria	Argininemia
Enzyme deficiency	Carbamoyl phosphate synthetase I	Ornithine transcarbamylase	Argininosuccinic acid synthetase	Argininosuccinic acid lyase	Arginase
Inheritance	Autosomal recessive	X linked	Autosomal recessive	Autosomal recessive	Autosomal recessive
Chromosome	2	X	9	7	6
Prevalence	1:200 000 to 1:800 000	1:40 000 to 1:80 000	1:100 000	1:150 000	1:1 100 000
Metabolites	↑ Ammonia, ↑ glutamine and asparagine, ↓ citrulline, ↓ arginine	↑↑ Ammonia, ↑↑ orotic acid, ↑ glutamine and asparagine, ↓ citrulline, ↓ arginine, ↑ ornithine	↑ Ammonia, ↑ orotic acid, ↑↑ citrulline, ↑ or ↓ arginine	↑ Ammonia, ↑ orotic acid, ↑↑ argininosuccinate, ↑ citrulline	↔ Or ↑ ammonia, ↑ orotic acid, ↑ arginine

Abbreviations: ↔, Normal levels; ↓, reduced levels; ↑, elevated levels; ↑↑, markedly elevated levels.

Accepted for Publication: April 21, 2009.

Correspondence: Fernando D. Testai, MD, PhD, Department of Neurology and Rehabilitation, Section of Cerebrovascular Disease and Neurological Critical Care and Center for Stroke Research, University of Illinois College of Medicine at Chicago, 912 S Wood St, Room 855N NPI (MC796), Chicago, IL 60612 (testai@uic.edu).

Author Contributions: Study concept and design: Testai and Gorelick. Acquisition of data: Testai and Gorelick. Analysis and interpretation of data: Testai and Gorelick. Drafting of the manuscript: Testai and Gorelick. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Testai and Gorelick. Administrative, technical, and material support: Testai. Study supervision: Gorelick. Financial Disclosure: Dr Gorelick reports receiving an honorarium for speaking at a satellite symposium sponsored by Genzyme at the International Stroke Conference 2009; February 19, 2009; San Diego, California. Additional Contributions: Naiara Testai contributed to the design of the figures.

REFERENCES

1. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol*. 2010;67(1):19-24.
2. Kraus JP, Janosik M, Kozich V, et al. Cystathionine β -synthase mutations in homocystinuria. *Hum Mutat*. 1999;13(5):362-375.
3. Online Mendelian Inheritance in Man. Homocystinuria. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=236200>. Accessed March 27, 2009.
4. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985;37(1):1-31.
5. Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1646-1654.
6. Abahji TN, Nill L, Ide N, Keller C, Hoffmann U, Weiss N. Acute hyperhomocysteinemia induces microvascular and macrovascular endothelial dysfunction. *Arch Med Res*. 2007;38(4):411-416.
7. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, et al. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem*. 1997;272(27):17012-17017.
8. Dayal S, Wilson KM, Leo L, Arning E, Bottiglieri T, Lentz SR. Enhanced susceptibility to arterial thrombosis in a murine model of hyperhomocysteinemia. *Blood*. 2006;108(7):2237-2243.
9. Kelly PJ, Furie KL, Kistler JP, et al. Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine β -synthase deficiency. *Neurology*. 2003;60(2):275-279.
10. Chauveheid MP, Lidove O, Papo T, Laissy JP. Adult-onset homocystinuria arteriopathy mimics fibromuscular dysplasia. *Am J Med*. 2008;121(9):e5-e6. Accessed March 8, 2009.
11. Blum A, Hijazi I, Eizenberg MM, Blum N. Homocysteine (Hcy) follow-up study. *Clin Invest Med*. 2007;30(1):21-25.
12. Yap S, Boers GH, Wilcken B, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2080-2085.
13. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(5):565-575.
14. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. *Semin Neonatol*. 2002;7(1):65-74.
15. Dave P, Curless RG, Steinman L. Cerebellar hemorrhage complicating methylmalonic and propionic acidemia. *Arch Neurol*. 1984;41(12):1293-1296.
16. Fischer AQ, Challa VR, Burton BK, McLean WT. Cerebellar hemorrhage complicating isovaleric acidemia: a case report. *Neurology*. 1981;31(6):746-748.
17. Haas RH, Marsden DL, Capistrano-Estrada S, et al. Acute basal ganglia infarction in propionic acidemia. *J Child Neurol*. 1995;10(1):18-22.
18. Chemelli AP, Schocke M, Sperl W, Trieb T, Aichner F, Felber S. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in five patients with treated propionic acidemia. *J Magn Reson Imaging*. 2000;11(6):596-600.
19. Trinh BC, Melhem ER, Barker PB. Multi-slice proton spectroscopy and diffusion-weighted imaging in methylmalonic acidemia: report of two cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(5):831-833.
20. Bergman AJ, Van der Knaap MS, Smeltink JA, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in propionic acidemia: clinical and biochemical considerations. *Pediatr Res*. 1996;40(3):404-409.
21. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum: Manual of Metabolic Paediatrics*. 2nd ed. Stuttgart, Germany: Schattauer Verlag; 2004.
22. Shigematsu Y, Hata I, Nakai A, et al. Prenatal diagnosis of organic acidemias based on amniotic fluid levels of acylcarnitines. *Pediatr Res*. 1996;39(4, pt 1):680-684.
23. Shigematsu Y, Sudo M, Momoi T, Inoue Y, Suzuki Y, Kameyama J. Changing plasma and urinary organic acid levels in a patient with isovaleric acidemia during an attack. *Pediatr Res*. 1982;16(9):771-775.
24. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;121C(1):38-52.
25. Kölker S, Garbade SF, Boy N, et al. Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. *Pediatr Res*. 2007;62(3):357-363.
26. Pérez-Dueñas B, De La Osa A, Capdevilla A, et al. Brain injury in glutaric aciduria type I: the value of functional techniques in magnetic resonance imaging. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(6):534-540.
27. Elster AW. Glutaric aciduria type I: value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing acute striatal necrosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(1):98-100.
28. Mühlhausen C, Ott N, Chalajour F, et al. Endothelial effects of 3-hydroxyglutaric acid: implications for glutaric aciduria type I. *Pediatr Res*. 2006;59(2):196-202.
29. Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, Brewster TG, Rinaldo P, Matern D. The urinary excretion of glutaryl-carnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric acidemia type I. *Mol Genet Metab*. 2005;84(2):137-143.
30. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(1):5-22.
31. Colevas AD, Edwards JL, Hruban RH, Mitchell GA, Valle D, Hutchins GM. Glutaric acidemia type II: comparison of pathologic features in two infants. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112(11):1133-1139.
32. Köppel S, Gottschalk J, Hoffmann GF, Waterham HR, Biobel H, Kölker S. Late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a frequently missing diagnosis? *Neurology*. 2006;67(8):1519.
33. Stöckler S, Radner H, Karpf EF, Hauer A, Ebner F. Symmetric hypoplasia of the temporal cerebral lobes in an infant with glutaric aciduria type II (multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency). *J Pediatr*. 1994;124(4):601-604.
34. Vallée L, Fontaine M, Nuyts JP, et al. Stroke, hemiparesis and deficient mitochondrial β -oxidation. *Eur J Pediatr*. 1994;153(8):598-603.
35. Gordon N. Glutaric aciduria types I and II. *Brain Dev*. 2006;28(3):136-140.
36. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr*. 2008; 97(10):1420-1425.
37. Keegan CE, Martin DM, Quint DJ, Gorski JL. Acute extrapyramidal syndrome in mild ornithine transcarbamylase deficiency: metabolic stroke involving the caudate and putamen without metabolic decompensation. *Eur J Pediatr*. 2003; 162(4):259-263.
38. Sperl W, Felber S, Skladal D, Wermuth B. Metabolic stroke in carbamyl phosphate synthetase deficiency. *Neuropediatrics*. 1997;28(4):229-234.
39. Choi JH, Kim H, Yoo HW. Two cases of citrullinaemia presenting with stroke. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(1):182-183.
40. Christodoulou J, Qureshi IA, McInnes RR, Clarke JT. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting with stroke-like episodes. *J Pediatr*. 1993;122(3): 423-425.
41. Steiner RD, Cederbaum SD. Laboratory evaluation of urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001;138(1)(suppl):S21-S29.
42. McBride KL, Miller G, Carter S, Karpen S, Goss J, Lee B. Developmental outcomes with early orthotopic liver transplantation for infants with neonatal-onset urea cycle defects and a female patient with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics*. 2004;114(4):e523-e526. Accessed November 9, 2009.