

Recomendaciones propuestas para el diagnóstico y manejo de individuos con Aciduria Glutárica tipo I: segunda revisión.

Nikolas Boyl & Chris Mühlhausen2 & Esther M. Maier3 & Jana Heringer1 & Birgit Assmann1 & Peter Burgard1 & Marjorie Dixon4 & Sandra Fleissner3 & Cheryl R. Greenberg5,6 & Inga Harting1,7 & Georg F. Hoffmann1 & Daniela Karall8 & David M. Koeller9 & Michael B. Krawinkel10 & Jürgen G. Okun1 & Thomas Opladen1 & Roland Posset1 & Katja Sahm1 & Johannes Zschocke11 & Stefan Kölker1

Recibido: 3-08-2016, revisado 18-10-2016; Aceptado 19-10-2016; Publicación on line: 16-11-2016

Resumen

La Aciduria Glutárica tipo I (AG I, GA1) es una enfermedad metabólica hereditaria rara causada por la deficiencia de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa localizada en las vías catabólicas de la L-lisina, L-hidroxilisina y L-triptófano. El defecto enzimático provoca concentraciones elevadas de ácido glutárico, ácido 3-hidroxi-glutárico, ácido glutacónico y glutarilcarnitina en los tejidos corporales, los cuales pueden ser detectados de manera fiable por cromatografía de gases/espectrometría de masas (ácidos orgánicos) y espectrometría de masas en tándem (acilcarnitinas). La mayoría de los individuos con AG-I no tratados experimentan crisis de encefalopatía aguda durante los primeros 6 años de vida que son desencadenadas por enfermedades infecciosas, reacciones febriles a vacunas, y/o cirugía. Estas crisis provocan daño del núcleo estriado y consecuente trastorno del movimiento con distonía; y por consiguiente, una mortalidad y morbilidad significativa. En algunos pacientes, la enfermedad neurológica también puede desarrollarse sin crisis clínicamente aparentes a cualquier edad. El cribado neonatal para AG-I está siendo usado en un creciente número de países en todo el mundo y es coste-efectivo. El tratamiento metabólico; consistente en una dieta baja en lisina, suplementos de carnitina, y tratamiento de emergencia intensificado durante situaciones de catabolismo; es efectivo y mejora el pronóstico neurológico en aquellos individuos diagnosticados de forma temprana. Sin embargo, el tratamiento después del inicio de los síntomas, es menos efectivo. El tratamiento dietético es más flexible después de los 6 años de edad y debe ser supervisado por centros metabólicos especializados. El principal objetivo de esta segunda revisión de las recomendaciones propuestas es re-evaluar las recomendaciones previas y añadir nuevos hallazgos de la investigación, aspectos clínicos relevantes, y la perspectiva de los individuos afectados.

Abreviaturas

C5DC Glutarilcarnitina
GA Ácido glutárico
GCDH Glutaril-CoA deshidrogenasa
GRADE Grado de recomendaciones
IU Unidad Internacional
3-OH-GA ácido 3-Hidroxi-glutárico
SIGN Scottish intercollegiate guidelines network

Introducción

La Aciduria Glutárica tipo I es un trastorno metabólico autosómico recesivo del metabolismo de la Lisina, con una incidencia en el mundo estimada de 1:110.000. Es primariamente un trastorno neurológico y se considera una Aciduria Orgánica cerebral causada por la deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa. Publicaciones recientes, sin embargo, han desafiado esta visión, demostrando que el sistema nervioso periférico y los riñones también pueden estar implicados a largo plazo en la enfermedad. El gen GCDH está localizado en el cromosoma 19p13.2 y codifica una proteína de la matriz mitocondrial dependiente del flavin-adenina-dinucleótido, que está implicado en la degradación de L-lisina, L-Hidroxilisina y L-triptófano. Hasta el momento 187 mutaciones patogénicas han sido publicadas y están en la base de datos de mutaciones genéticas humanas. Bioquímicamente la AG I se caracteriza por la acumulación de ácido glutárico, ácido 3-hidroxi-glutárico, ácido glutacónico y glutarilcarnitina C5D5. Éstos metabolitos pueden ser detectados en fluidos corporales (orina, plasma, líquido cefalorraquídeo) y tejidos utilizando

cromatografía de gases/espectrometría de masas o espectrometría de masas en tándem por electro spray-ionización. Dos subgrupos bioquímicos de individuos, arbitrariamente definidos, han sido descritos basándose en la excreción urinaria de ácido glutárico: bajo y alto. Los bajos excretores en su mayoría portan mutaciones sin sentido en al menos un alelo GDHC, resultando en actividad enzimática residual de hasta el 30%. Los dos subtipos tienen un curso clínico similar y un alto riesgo de desarrollar daño del núcleo estriado si no son tratados. Un estudio neurorradiológico reciente reveló una gran frecuencia de anomalías en la sustancia blanca que progresan con la edad y altas concentraciones intracerebrales de ácido glutárico y ácido 3 hidroxiglutarico detectados in vivo mediante espectroscopia por resonancia magnética de protones en altos excretores. Sin embargo la relevancia clínica de estas observaciones tiene que ser determinada.

Desde la descripción de los dos primeros pacientes en 1975, más de 500 individuos con Aciduria Glutárica tipo I han sido mostrados en todo el mundo. Se conocen cinco mutaciones aisladas genéticas que muestran una alta frecuencia de portadores (hasta 1:10) e incidencia (hasta 1:250); la comunidad Amish en el condado de Lancaster, Filadelfia, Estados Unidos, las primeras naciones Ojji-Cree en Manitoba y Ontario oeste, Canadá, los viajeros irlandeses en la República de Irlanda y Reino Unido, la tribu india Lumbee en Carolina del Norte, Estados Unidos y los Xhosa, y otros grupos de población negra en Sudáfrica.

En recién nacidos y bebés, síntomas neurológicos no específicos tales como bajo tono muscular y retraso del desarrollo motor ocurren en alrededor de la mitad de todos los individuos con Aciduria Glutárica tipo I, mientras que otros están asintomáticos. La macrocefalia es un hallazgo frecuente (75%) pero no específico y está presente al momento o poco después de nacer. Considerando una frecuencia de macrocefalia del 3% en individuos de la población general, el valor predictivo positivo de macrocefalia para aciduria glutárica tipo I es bajo. Sin tratamiento, el 80 o 90% de los bebés desarrollarán trastornos neurológicos durante un periodo vulnerable del desarrollo cerebral (principalmente entre los 3 y 36 meses de edad, con casos aislados hasta una edad de 72 meses) después de una crisis encefalopática aguda. Tales crisis están con frecuencia desencadenadas por enfermedades febriles intercurrentes, reacciones febriles a vacunas, o intervenciones quirúrgicas. Las secuelas neurológicas características de estas crisis son daño agudo del núcleo estriado bilateral y en consecuencia un trastorno del movimiento complejo. La morbilidad y mortalidad de estos individuos es alta. En contraste, el pronóstico a largo plazo de los individuos diagnosticados de forma temprana es prometedor, aunque las tasas de mortalidad todavía no están disponibles, debido a que el cribado neonatal empezó al final de los años 90.

Otros dos tipos de inicio clínico han sido descritos: individuos con un *inicio insidioso* que desarrollan trastorno neurológico y daños del núcleo estriado en la ausencia de crisis encefalopáticas. Aunque la frecuencia de esta variante de la enfermedad es supuestamente alrededor del 10 al 20% de los individuos sintomáticos, los estudios demuestran frecuencias más altas en algunas poblaciones. Y lo que es más, en cohortes de cribado neonatal se ha observado inicio insidioso en individuos que no se adhieren a las actuales recomendaciones dietéticas. Notablemente, el inicio insidioso en una de las cinco cohortes genéticas que ha desaparecido después de la mejora del tratamiento dietético. Los individuos con la forma de *inicio tardío* pueden presentar síntomas neurológicos no específicos tales como cefaleas, vértigo, marcha atáxica transitoria, habilidades motoras finas reducidas, o desmayos después de hacer ejercicio, pero no desarrollan daño del núcleo estriado. Los cambios en la sustancia blanca periventricular son un hallazgo prominente en la resonancia magnética cerebral. Sin embargo todavía no está claro si este subgrupo propuesto debería ser considerado una entidad propia. Notablemente, han sido presentados casos aislados de lesiones cerebrales neoplásicas en individuos no tratados con enfermedad de inicio tardío y en un adulto. Sin embargo no está claro si estos hallazgos son una coincidencia o si los adultos con Aciduria Glutárica tipo I tienen un riesgo aumentado de neoplasias cerebrales (como en la aciduria L2-hidroxiglutarica, otra aciduria orgánica cerebral). La frecuencia de epilepsia está aumentada en pacientes con Aciduria Glutárica tipo I, y las crisis incluso pueden ser el síntoma de presentación inicial. Como primera manifestación cerebral un estudio reciente manifestó una frecuencia aumentada de insuficiencia renal y crónica en adultos afectados, lo cual también ha sido demostrado en un modelo de ratón de Aciduria Glutarica tipo I. Durante las últimas tres décadas, los objetivos terapéuticos han sido establecidos y optimizados. De forma análoga a otras acidurias orgánicas, el tratamiento dietético en combinación con suplementos orales de L-carnitina (tratamiento de mantenimiento) y un tratamiento intensificado de emergencia durante enfermedades intercurrentes, son la clave del tratamiento y han reducido considerablemente la frecuencia de crisis encefalopáticas agudas y trastornos del movimiento, (ahora 10-20%, antes 80-90%), y consecuentemente la morbilidad y mortalidad en individuos que son diagnosticados de forma temprana.

La Aciduria Glutárica tipo I se considera por lo tanto una condición tratable. Sin embargo, no se conocen signos o síntomas característicos o patognomónicos que ocurran antes de las crisis encefalopáticas, de manera que el diagnóstico clínico temprano es difícil. Dado que la C5DC puede ser detectados en gotas de sangre seca por espectrometría de masas en el cribado neonatal y el tratamiento temprano es efectivo, la Aciduria Glutárica tipo I ha sido incluida en muchos paneles de cribado neonatal nacionales, lo cual ha probado ser una estrategia diagnóstica coste efectiva.

Aunque el pronóstico de la Aciduria Glutárica tipo I ha mejorado en las últimas dos décadas, todavía existen diferencias en el diagnóstico y manejo de la enfermedad. El principal objetivo de esta segunda revisión de las recomendaciones es reevaluar las recomendaciones de la guía previa y formular nuevos temas y nuevas recomendaciones para el diagnóstico y manejo, basadas en la mejor evidencia disponible, experiencia clínica relevante, y perspectivas de los individuos afectados.

Métodos

Desarrollo de las guías

El proceso para el desarrollo de la guía comenzó en 2003 y fue publicado por primera vez en 2007. La primera revisión de la guía fue publicada cuatro años más tarde, basada en los resultados de un estudio de seguimiento prospectivo evaluando el impacto clínico de las recomendaciones de la guía. Se ha demostrado que la adherencia a las recomendaciones terapéuticas mejora de forma significativa el pronóstico en individuos con Aciduria Glutárica tipo I diagnosticada por cribado neonatal, un resultado positivo confirmado en otra cohorte. Esta segunda revisión se basa en el resultado de la reunión del grupo de desarrollo de guías clínicas, celebrada en Heidelberg el 27 de noviembre de 2015, en la que participaron 15 expertos internacionales en medicina metabólica, neuropediatría, bioquímica clínica, nutrición, neurorradiología, y psicología, así como un representante de un grupo de apoyo de individuos afectados. Además el grupo de desarrollo de la guía, recibió comentarios de expertos internacionales externos. La tabla 1 muestra un resumen de las 17 recomendaciones de esta segunda revisión.

R recomendación S declaración	PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS	NIVEL RECOMENDACIÓN SIGN
R1	Cuando se sospecha de GA-I, los estudios diagnóstico, el desarrollo de planes de tratamiento, la información apropiada y la capacitación de las personas afectadas y sus familias, deben tener lugar en centros especializados en metabolismo. Las personas afectadas deben ser transferidas a dichos centros sin demora.	Fuerte recomendación SIGN 2++ Relevancia clínica alta
R2	Un resultado positivo del cribado neonatal y datos clínicos, bioquímicos y / o neurorradiológicos sugestivos de GA1 deben confirmarse mediante estudio diagnóstico, incluyendo el análisis cuantitativo de GA y 3-OH-GA en orina y / o sangre, mutación del gen GCDH, y / o análisis enzimático GCDH en leucocitos o fibroblastos (Fig. 1).	Fuerte recomendación Nivel de evidencia moderado SIGN 2+ a 4 Consistencia de la evidencia alta RELEVANCIA CLÍNICA ALTA
S1	La GA-I materna debería incluirse en el diagnóstico diferencial si el cribado muestra: (1) disminución de carnitina libre o (2) aumento de C5DC pero diagnóstico de confirmación en el niño es negativa o no hay otra explicación adecuada.	
R3	En niños con hemorragia Subdural (incluida la sospecha del síndrome de bebé sacudido) y / o colecciones de fluido bitemporal que sugieren hipoplasia frontotemporal y / o quistes aracnoideos, se recomienda un estudio diagnóstico utilizando el algoritmo para el estudio diagnóstico dirigido (Fig. 1)	Fuerte recomendación Nivel de evidencia moderado SIGN 2+A4 Consistencia de la evidencia moderada RELEVANCIA CLÍNICA ALTA
S2	La hemorragia subdural generalmente se encuentra en combinación con otras anomalías neurorradiológicas características para GA-I hipoplasia frontotemporal, espacios de CSF ampliados, etc., Suppl. Tabla 3). La hemorragia subdural aislada sin estas anomalías características per se no es sugestivo de GA-I y no lleva a un diagnóstico dirigido.	
	TRATAMIENTO METABÓLICO DE MANTENIMIENTO	
R4	Se debe implementar un tratamiento metabólico y un seguimiento regular por un equipo interdisciplinario en un centro metabólico especializado	Fuerte recomendación Nivel de evidencia de alta a moderada SIGN 2++ a 4 Relevancia clínica alta

S3	No hay evidencia de un beneficio clínico de la dosis alta de arginina como suplementación oral para el tratamiento de mantenimiento o para el uso de arginina IV para el tratamiento de emergencia. Por esta razón, la ingesta de arginina solo debe proporcionado por mezcla de aminoácidos libre de lisina, triptófano reducido y arginina proteína natural dentro de una dieta equilibrada baja en lisina.	
R5	Dieta baja en lisina con administración adicional de lisina, se recomienda encarecidamente el uso de mezclas reducidas de triptófano que contengan aminoácidos esenciales para tratamiento dietético hasta los 6 años de edad	Fuerte recomendación para: Nivel de evidencia: alto a moderado SIGN 2++ a 4 Consistencia de evidencia alto. Relevancia clínica alta
R6	Después de los 6 años de edad, el tratamiento dietético debe seguir una adaptación por edad, protocolo controlado con proteínas basado en niveles seguros para la ingesta de proteínas. Los cambios dietéticos deben ir acompañados de consejos dietéticos regulares.	Recomendación Nivel de evidencia: moderado SIGN 2+ a 4. Consistencia de la evidencia alta. Relevancia clínica Alta
R7	La L-carnitina debe complementarse con el objetivo de mantener la concentración de L-carnitina libre en plasma normal.	Recomendación Nivel de evidencia de alta a moderada SIGN 2++ a 4 Relevancia clínica alta
TRATAMIENTO DE EMERGENCIA		
R8	Se recomienda encarecidamente comenzar el tratamiento de emergencia sin demora y realizar agresivamente durante una enfermedad febril, reacciones febriles a vacunaciones o manejo perioperatorio dentro del período vulnerable de lesión estriatal (hasta la edad de 6 años).	Fuerte recomendación Nivel de evidencia alto a moderado SIGN 2++ a 3 Relevancia clínica muy alta
R9	El tratamiento de emergencia en niños después de los 6 años se debe considerar aplicar durante enfermedad grave o manejo perioperatorio, y realizar de manera similar a la del grupo de edad de 0-6 años con adaptación individual.	Recomendación Nivel de evidencia bajo SIGN 3 Relevancia clínica moderada
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS		
R10	Las complicaciones neurológicas (es decir, epilepsia, trastorno del movimiento) o neuroquirúrgicas (hemorragia subdural) deben ser manejadas por un neuropediatra (neurólogo) y / o neurocirujano en estrecha cooperación con el especialista metabólico.	Fuerte recomendación Nivel de evidencia: moderado SIGN level 2- a 3 Relevancia clínica:Alta
MONITORIZACIÓN		
R11	La efectividad terapéutica debe ser monitoreada mediante un seguimiento regular e intensificada a cualquier edad si los síntomas empeoran, se manifiestan nuevos síntomas (relacionada con la enfermedad o terapia), o se sospecha de no cumplimiento de las recomendaciones de tratamiento. Para puntos finales clínicos de monitoreo, ver recomendaciones 13-17.	Fuerte recomendación Nivel de evidencia: Moderado (SIGN 2++ a 3). Relevancia clínica: Dependiendo del punto final en particular.
R12	Las personas con GA-I deben ser ingresadas en un hospital y monitoreadas de cerca en un Traumatismo craneal	Recomendación Nivel de evidencia: Bajo (SIGN 3 a 4) Relevancia clínica: Alta
R13	El análisis de las concentraciones urinarias de GA y 3-OH-GA no debe utilizarse para monitoreo del tratamiento	Recomendación Nivel de evidencia: Moderado (SIGN 2+ a 3) Relevancia clínica: Baja
R14	Los bebés y niños con una dieta baja en lisina deben tener aminoácidos en el plasma (idealmente 3-4 h postprandial) cuantificado regularmente. Las concentraciones de lisina y otros aminoácidos esenciales deben mantenerse dentro del rango normal.	Fuerte recomendación Nivel de evidencia: Moderado (SIGN 2+ a 4). La consistencia de la evidencia es alta Relevancia clínica: Alta
R15	El nivel de carnitina en plasma debe controlarse regularmente en todas las personas con GA-I.	Recomendación Nivel de evidencia: Moderado (SIGN 2+ a 4). Consistencia de la evidencia es moderada. Relevancia clínica: Alta

R16	La investigación neurorradiológica debe realizarse si hay signos de deterioro neurológico.	Recomendación Nivel de evidencia: Moderado (SIGN 2+ a 4). Consistencia de la evidencia moderada. Relevancia clínica: Moderada a alta
R17	Las funciones neuropsicológicas, es decir, inteligencia / cociente de desarrollo, funciones motoras, y el lenguaje, debe ser evaluado regularmente para detectar tempranamente déficits específicos y permitir el inicio de los servicios de intervención apropiados.	Recomendación Nivel de evidencia (SIGN 2+ a 3). Consistencia de la evidencia moderada. Relevancia clínica: Alta
S4	Los efectos psicosociales del diagnóstico y tratamiento de GA-I deben evaluarse en las personas afectadas y sus familias como parte del monitoreo de rutina.	

TABLA 1 Resumen de las recomendaciones (R) y declaraciones (S) de la segunda revisión

El nivel de recomendación sólo se proporciona para recomendaciones (R); la base de evidencia para las declaraciones (S) es limitada, pero el grupo de desarrollo de directrices los consideró esenciales para una buena práctica clínica.

Procedimiento de consenso

Se identificaron preguntas claves relevantes mediante el procedimiento de consenso interdisciplinar comprendiendo las recomendaciones de la primera revisión y nuevas preguntas claves que surgieron desde entonces. Para alcanzar un consenso formal, se eligió un proceso estructurado de consenso con moderación neutral. Todas las preguntas claves fueron sistemáticamente discutidas por el grupo de desarrollo de guías. Para cada recomendación el nivel de consenso alcanzado incluyó: (1) formulación específica de la recomendación y (2) contenido de las tablas asociadas. Se alcanzó consenso para todas las recomendaciones.

Revisión sistemática de la literatura

La evidencia para esta guía siguió la metodología utilizada por el Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN; URL: <http://www.sign.ac.uk>) y Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). La literatura desde 1975 a 2010 fue usada para la primera revisión, reevaluación, y revisión de las guías. La literatura de 2011 a 2015 se utilizó en una revisión sistemática utilizando MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Medlink, y Orphane. También se realizaron búsquedas en Internet en varias páginas web, incluyendo sociedades nacionales e internacionales para errores innatos del metabolismo y grupos de apoyo. Cada grupo de trabajo seleccionó y evaluó la literatura, antes de que las conclusiones fueran consideradas como evidencia.

Calificación de las recomendaciones

La metodología de SIGN y GRADE considera:

- Nivel de evidencia
- Relevancia clínica y experiencia
- Balance de beneficio y daño
- Preferencias generales y perspectivas de los individuos afectados, resultando en recomendaciones con alta probabilidad de ser implementadas y aceptadas

De acuerdo a esto, el grupo de desarrollo de guías, primero calificó los niveles de evidencia como alto, moderado, abajo o muy bajo, y después calificó las recomendaciones por:

- Consistencia de la evidencia
- Relevancia clínica de los resultados
- Experiencia clínica
- Balance de beneficios y daño
- Preferencias de los individuos afectados
- Consideraciones éticas, legales y económicas
- Practicabilidad

Para una máxima transparencia, se proporciona para cada recomendación la información del nivel de evidencia, consistencia de la evidencia, y relevancia clínica tenida en cuenta para llegar a una conclusión. Para más detalles ver la tabla de evidencia de la revisión sistemática de la literatura.

Niveles de recomendación (según SIGN y GRADE)

***Recomendación fuerte a favor/en contra:** Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan/no sobrepasan las consecuencias deseables:

- La evidencia es de alta calidad
- Alto grado de certeza de que los efectos serán conseguidos en la práctica
- Pocos efectos adversos del tratamiento
- Alto grado de aceptación entre los individuos afectados

***Recomendación condicional a favor/en contra:** Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan/no sobrepasan las consecuencias deseables:

- Debilidades en la base científica
- Grado de incertidumbre sobre la magnitud del efecto que se puede esperar en la práctica
- Necesidad de mantener el balance entre los efectos deseables e indeseables del tratamiento
- Diversos grados de aceptación entre los individuos afectados

***Recomendación para investigación o recomendación condicional para uso restringido en ensayos clínicos:** El balance entre consecuencias deseables e indeseables es similar o incierto

Recomendaciones y declaraciones

Las recomendaciones apoyan intervenciones específicas basadas en un cierto nivel de evidencia y/o factores clínicos, mientras que las declaraciones proporcionan consejos que pueden no tener una base científica, pero son considerados como esenciales para la Buena Práctica Clínica

Aclaración

Las recomendaciones propuestas, no están destinadas a servir como estándar de manejo y cuidado para individuos afectados. Los estándares de cuidado son formulados en base a todos los datos clínicos disponibles y están influenciados por el progreso científico. La adherencia a estas recomendaciones no asegura un diagnóstico correcto ni un pronóstico beneficioso en todos los individuos afectados. Las evaluaciones clínicas finales deben ser hechas por profesionales sanitarios con experiencia y deben incluir discusiones sobre opciones diagnósticas y terapéuticas con los individuos afectados y sus familias. Sin embargo, las recomendaciones proporcionan una base racional para la toma de decisiones en el manejo clínico de AGI.

Cambios desde la primera revisión en 2011

Hasta donde nosotros sabemos, ninguna de las recomendaciones en la guía publicada previamente ha sido probada como no válida. Sin embargo, los cambios en los niveles de recomendación se han hecho basados en nueva evidencia científica, integración de la relevancia clínica y experiencia, la perspectiva de los individuos afectados, y otros aspectos de la metodología SIGN y GRADE. Se han añadido a la guía dos recomendaciones (números 12 y 17), y cinco declaraciones. Las previas recomendaciones números 11,12,13 y 16 se han combinado en una recomendación resumida (numero 10), y las recomendaciones previas números 2 y 3 se han resumido en la recomendación número 2, reduciendo el número total de 21 a 17.

Procedimientos diagnósticos

***Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico de Aciduria Glutárica tipo I se confirma por actividad enzimática significativamente reducida y/o por la detección de mutaciones patogénicas en los dos alelos de GCDH. Todos los otros signos, síntomas y anomalías de laboratorio encontradas en individuos afectados sugieren pero no confirman el diagnóstico. Estos signos no específicos incluyen macrocefalia, encefalopatía, daño de ganglios basales, enfermedad de sustancia blanca, trastornos del movimiento tales como distonía y corea, hemorragias subdurales y retinianas, y concentraciones elevadas de ácido glutárico, ácido 3-hidroxi-glutárico y glutarilcarnitina en fluidos corporales.

El diagnóstico diferencial fenotípico de la Aciduria Glutárica tipo I incluye:

- Macrocefalia benigna familiar, hidrocefalia comunicante
- Enfermedades metabólicas asociadas con macrocefalia (por ejemplo enfermedad de Canavan)
- Encefalopatías metabólicas que afectan a los ganglios basales (por ejemplo síndrome de Leigh entre las enfermedades mitocondriales)
- Errores del metabolismo causantes de ictus como las acidurias orgánicas clásicas, trastornos del ciclo de la urea, y enfermedades mitocondriales (por ejemplo síndrome de MELAS – miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios parecidos a ictus)
- Causas no metabólicas de daño del núcleo estriado (infección por *Mycoplasma pneumoniae*)
- Encefalopatías no metabólicas (encefalitis, meningitis, intoxicación)
- Parálisis cerebral infantil o abuso infantil

El diagnóstico diferencial metabólico de concentraciones elevadas de ácido glutárico y 3-hidroxiglutarico se resume en la tabla 4.

Recomendación número 1

Fuerte recomendación para: Cuando se sospecha de GA-I, los estudios diagnóstico, el desarrollo de planes de tratamiento, la información apropiada y la capacitación de las personas afectadas y sus familias, deben tener lugar en centros especializados en metabolismo. Las personas afectadas deben ser transferidas a dichos centros sin demora.

Nivel de evidencia Un estudio (SIGN nivel 2 ++) tiene demostrado efecto positivo de supervisión por un centro metabólico (Heringer et al. 2010)

Relevancia clínica Alta

***Cribado neonatal:** La Aciduria Glutárica tipo I es un candidato razonable para cribado neonatal y ha sido incluida en los paneles de cribado neonatal por espectrometría de masas en muchos países en todo el mundo.

Objetivos principales: El diagnóstico neonatal e inicio de tratamiento aumentan la probabilidad de un curso de enfermedad asintomático. El objetivo del cribado neonatal es reducir el riesgo de trastornos neurológicos irreversible como consecuencia del daño al núcleo estriado.

Definiciones: El cribado neonatal masivo en la población de Aciduria Glutárica tipo I se lleva a cabo mediante el análisis de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem en gotas de sangre seca, mientras que el cribado de alto riesgo se lleva a cabo en neonatos con riesgo aumentado conocido a priori.

Espectrometría de masas en tándem: El metabolito diagnóstico es la glutarilcarnitina en gotas de sangre seca. Algunos laboratorios también utilizan como parámetros secundarios el ratio con otras acilcarnitinas. La introducción de la monitorización de reacciones múltiples en la espectrometría de masas en tándem, ha aumentado la sensibilidad y ha reducido la tasa de resultados falsos positivos.

Niveles de corte: Un valor de glutarilcarnitina por encima del límite se considera cribado positivo y requiere seguimiento. Cada laboratorio tiene que definir el nivel de corte de glutarilcarnitina basándose en su propia metodología y población de pacientes. No existen estudios controlados que definan los valores patológicos de acilcarnitinas, y/o ácido glutárico y 3-hidroxiglutarico.

Obstáculos para el diagnóstico: El cribado neonatal no identifica a todos los pacientes de forma fiable, especialmente los excretores bajos con concentraciones normales o mínimamente elevadas de glutarilcarnitina en gotas de sangre seca. Por lo tanto, un resultado negativo del cribado neonatal no excluye completamente el diagnóstico de Aciduria Glutárica tipo I. Se han desarrollado nuevos métodos analíticos para mejorar la detección de los excretores bajos. El diagnóstico diferencial de una concentración elevada de glutarilcarnitina incluye deficiencia múltiple de acil-coA deshidrogenasa, insuficiencia renal y Aciduria Glutárica tipo I materna.

Aciduria Glutárica tipo I materna: En algunos casos, se llega al diagnóstico de Aciduria Glutárica tipo I materna después del estudio diagnóstico de una concentración disminuida de carnitina libre o aumentada de glutarilcarnitina en el cribado neonatal de un niño. Los parámetros bioquímicos en estos niños se normalizan en unas semanas.

Declaración 1:

La aciduria glutárica tipo-I debe ser incluida en el diagnóstico diferencial si el cribado neonatal muestra (1) carnitina libre disminuida o (2) glutarilcarnitina elevada pero el diagnóstico de confirmación en el niño es negativo o no se puede encontrar otra explicación adecuada al cribado inicial anormal.

Para el estudio diagnóstico en subpoblaciones de aislados genéticos con una alta frecuencia de portadores y alta incidencia de Aciduria Glutárica tipo I, se recomiendan procedimientos diagnósticos alternativos, por ejemplo, detección directa de la mutación además del cribado neonatal por espectrometría de masas en tándem para bebés en riesgo de las poblaciones con excretores bajos conocidas.

Confirmación de un resultado de cribado positivo

Los resultados patológicos del cribado neonatal se deben repetir en la misma gota de sangre seca (y si es posible en el mismo laboratorio) y confirmado mediante una o más técnicas alternativas, incluyendo el análisis cuantitativo de ácido glutárico y 3-hidroxiglutarico en orina y/o sangre con cromatografía de gases/espectrometría de masas, análisis de la mutación del gen GCDH, y/o análisis enzimático de GCDH en leucocitos o fibroblastos.

Un nivel normal de ácido 3-hidroxiglutarico en orina o sangre no indica Aciduria Glutárica tipo I pero tampoco lo excluye definitivamente, dado que algunos excretores bajos pueden presentar concentraciones normales de forma intermitente. En contraste, un nivel elevado de ácido 3-hidroxiglutarico es muy sugerente de Aciduria Glutárica tipo I. Siempre se deben considerar los inconvenientes de los resultados anormales del análisis de ácidos orgánicos en orina. (Tabla 4)

Si los resultados bioquímicos sugieren el diagnóstico, el tratamiento específico debe iniciarse de forma inmediata, sin esperar a la confirmación por análisis molecular genético o enzimático (Figura 1). La detección de un genotipo patogénico (asegurado o probable) confirma el diagnóstico. La sensibilidad del análisis genético es 98-99%. Hay evidencia de una correlación del genotipo con los parámetros bioquímicos y actividad enzimática residual pero no con el fenotipo clínico. Por lo tanto, todos los individuos diagnosticados deben recibir la misma forma de tratamiento. La figura 1 resume el algoritmo diagnóstico para Aciduria Glutárica tipo I.

Se ha descrito en una familia una variante especial de GCDH con un efecto dominante negativo y cribado neonatal anormal. La actividad enzimática residual era 10-20% (significativamente más baja que otros individuos heterocigotos y en el rango de los individuos con Aciduria Glutárica tipo I sintomáticos), y no se observaron anomalías clínicas o neurorradiológicas. A día de hoy no está claro si el tratamiento está indicado en tales individuos. Sin embargo, en general el estado portador heterocigoto no se considera patológico, dado que estos individuos permanecen asintomáticos sin tratamiento.

Si solo se encuentra una o ninguna mutación causante de enfermedad, pero se encuentran otras características bioquímicas y/o neurorradiológicas sugerentes de Aciduria Glutárica tipo I, se debe determinar la actividad de GCDH en leucocitos o fibroblastos. Una actividad significativamente reducida confirmará el diagnóstico, mientras que una actividad normal (o valores en el rango de los portadores heterocigotos) lo excluye. En individuos sintomáticos se ha reportado actividad enzimática residual de hasta el 30%. Los estudios de la enzima GDCH también pueden ser evaluados antes que los estudios genéticos dependiendo de la disponibilidad local.

***Diagnóstico dirigido debido a signos clínicos sugestivos**

El estudio diagnóstico dirigido es menos importante desde el inicio de los programas de cribado neonatal, pero todavía es relevante para individuos que nacieron antes de esta era, en países sin programas de cribado y para excretores bajos que pueden haber pasado el cribado neonatal. Si un paciente presenta signos o síntomas clínicos sugerentes y/o hallazgos neurorradiológicos (Tabla 3), o si se detectan anomalías bioquímicas específicas, se debe hacer un estudio diagnóstico dirigido. Además, la Aciduria Glutárica tipo I debe ser específicamente excluida mediante análisis bioquímico y/o genético en hermanos de individuos con Aciduria Glutárica tipo I. Los signos sugerentes incluyen síntomas neurológicos agudos que ocurran durante enfermedad febril, u otros estados catabólicos, tales como alteraciones del movimiento agudos o crónicos (disponía, corea etc), epilepsia, hipotonía troncal o disartria. Los individuos con la forma de inicio tardío

pueden presentar signos neurológicos no específicos tales como polineuropatía, incontinencia, cefalea, demencia de inicio precoz o temblor. Las anomalías neurorradiológicas ocurren con frecuencia y se resumen en la Tabla 3.

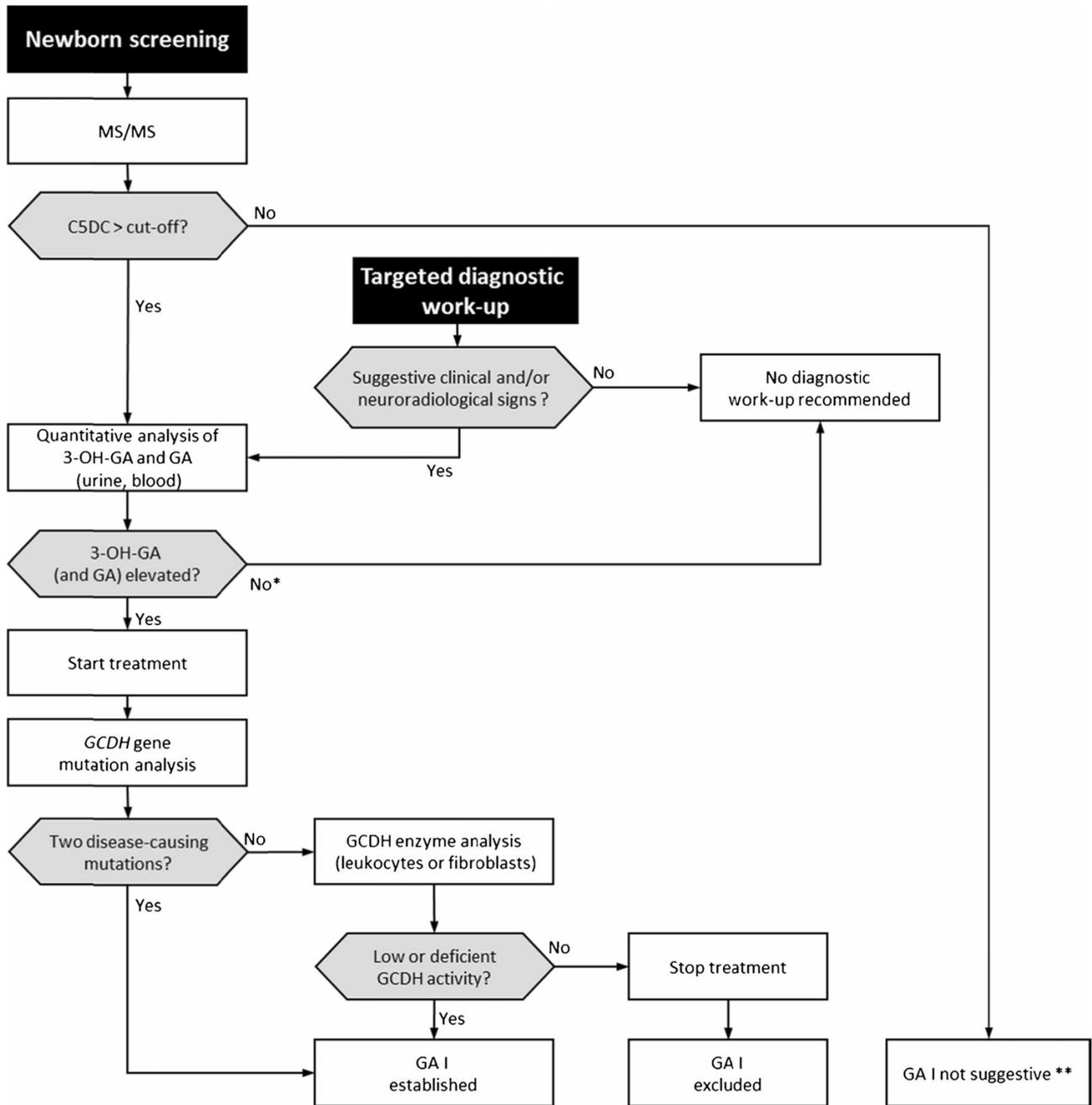


Figura 1 Algoritmo diagnóstico para GA I

Métodos: El diagnóstico dirigido utiliza los mismos métodos que el diagnóstico de confirmación de resultados anormales del cribado neonatal, por ejemplo análisis cuantitativo de ácido glutárico y 3-hidroxiglutarico en orina y sangre mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas, análisis genético molecular del gen GCDH y análisis de la enzima GCDH en leucocitos o fibroblastos (figura 1). En individuos con deplección secundaria de carnitina y excretores bajos, la sensibilidad de la espectrometría de masas en tándem de aquí carnitina en gotas sangre seca A reducida. El análisis de glutarilcarnitina en orina es un método alternativo pero con poca disponibilidad y menor sensibilidad que el análisis cuantitativo de ácido 3-hidroxiglutarico en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas. La utilización de tests de sobrecarga in vivo utilizando lisina, o el test de ayuno prolongado son potencialmente dañinos y están obsoletos. El uso adicional de tests de sobrecarga in vitro no aumentan la sensibilidad diagnóstica. La figura 1 resume el algoritmo diagnóstico para la Aciduria Glutárica tipo I.

El diagnóstico también se puede hacer mediante pruebas genéticas sin análisis bioquímico previo. Este procedimiento puede ganar importancia en el futuro debido a la disponibilidad creciente y el uso de técnicas de secuenciación del ADN del genoma completo.

Recomendación 2

Fuerte recomendación para: Un resultado positivo del cribado neonatal y datos clínicos, bioquímicos y/o neurorradiológicos sugestivos de GAI deben confirmarse mediante estudio diagnóstico, incluyendo el análisis cuantitativo de GA y 3-OH-GA en orina y/o sangre, mutación del gen GCDH, y/o análisis enzimático GCDH en leucocitos o fibroblastos (Fig. 1). Nivel de evidencia Moderado SIGN 2+ a 4. Consistencia de evidencia alta Relevancia clínica Alta.

Hemorragia subdural y quistes aracnoideos

Aunque la hemorragia subdural puede aparecer en cualquier edad en la AG-I, hay un pico en la infancia tardía cuando la macrocefalia es mayor. La frecuencia exacta de hemorragia subdural se desconoce debido a que los individuos afectados pueden permanecer asintomáticos. La hemorragia subdural en la AG-I puede confundirse por abuso con traumatismo craneal, y por lo tanto es un reto diagnóstico.

Las colecciones de fluidos temporales bilaterales incluyendo el espacio de líquido cefalorraquídeo temporal anterior y la fisura de Silvio han sido descritas y son muy sugerentes de AG-I. Son típicamente bilaterales aunque pueden ser asimétricas e incluso ocupantes de espacio, con hidrocefalia. Los quistes aracnoideos bitemporales sólo han sido confirmados en uno o dos pacientes tras craneotomía. Sin embargo, diferenciarlos de hipoplasia frontotemporal puede ser un reto. En una revisión recientemente publicada, en 16/20 individuos se llegó al diagnóstico de AG-I tras un estudio diagnóstico dirigido por hemorragia subdural. Casi todos los casos tenían otras anomalías neurorradiológicas típicas.

Recomendación número 3

Fuerte recomendación para: En niños con hemorragia Subdural (incluida la sospecha del síndrome de bebé sacudido) y/o colecciones de fluido bitemporal que sugieren hipoplasia frontotemporal y/o quistes aracnoideos, se recomienda un estudio diagnóstico utilizando el algoritmo para el estudio diagnóstico dirigido (Fig. 1). Nivel de evidencia Moderado SIGN 2+ a 4. Consistencia de evidencia moderada Relevancia clínica Alta

Declaración 2:

El hallazgo de hemorragia subdural generalmente se acompaña de otras anomalías radiológicas características de AG-I (por ejemplo hipoplasia frontotemporal, espacios de líquido cefalorraquídeo ensanchados etc. Tabla 3). El hallazgo aislado de hemorragia subdural sin estas anomalías características no es sugerente de AG-I per se y no debería llevar a un estudio diagnóstico dirigido.

Tratamiento metabólico de mantenimiento

***Inicio de tratamiento**

Cuando se sospecha AG-I debido a una concentración elevada de ácido 3-hidroxiglutarico en orina, se debe iniciar tratamiento metabólico de forma inmediata. El desarrollo y evaluación de planes de tratamiento, el entrenamiento y educación de los individuos afectados y sus familias, y evitar efectos adversos del tratamiento dietético (por ejemplo malnutrición, retraso del crecimiento) requieren la experiencia de centros metabólicos especializados, incluyendo especialistas en enfermedades metabólicas heredadas, consejo genético, nutricionistas, enfermeras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, logopedas, psicólogos, y trabajadores sociales. El seguimiento regular en centros expertos en metabolismo aumenta significativamente la probabilidad de un curso de la enfermedad asintomático.

Recomendación número 4

Fuerte recomendación para: La hemorragia subdural generalmente se encuentra en combinación con otras anomalías neurorradiológicas características para GA-I hipoplasia

frontotemporal, espacios de CSF ampliados, etc., Suppl. Tabla 3). La hemorragia subdural aislada sin estas anomalías características per se no es sugestivo de GA-I y no lleva a un diagnóstico dirigido.

*Nivel de evidencia de alto a moderado SIGN 2++ a 4. Consistencia de evidencia moderada
Relevancia clínica alta*

***Eficacia del tratamiento**

Cuando el diagnóstico se hace después del desarrollo de enfermedad neurológica, el pronóstico es malo, y el impacto del tratamiento es limitado, aunque algunos individuos afectados pueden beneficiarse de la prevención de deterioro neurológico progresivo.

En contraste, el 80-90% de los individuos con AG-I permanecen asintomáticos si el tratamiento se inicia en el periodo neonatal antes del inicio de los síntomas. La terapia metabólica combinada consiste en una dieta baja en lisina, suplementos de carnitina, y tratamiento de emergencia durante las crisis, induciendo el catabolismo; y permite un desarrollo y crecimiento normal. Los individuos que se adhieren a las recomendaciones de tratamiento raramente desarrollan distonía (5%), mientras que la no adherencia al tratamiento aumenta la tasa a un 44% y la no adherencia al tratamiento de emergencia aumenta la tasa al 100%.

***Tratamiento dietético**

Recomendaciones internacionales y tratamiento individualizado

Las recomendaciones dietéticas considerando las necesidades apropiadas para la edad de un niño en crecimiento han sido desarrolladas por organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), o las Sociedades de Nutrición alemana, austriaca y suiza. Las recomendaciones pueden variar significativamente debido al uso de diferentes requerimientos proteicos y al uso de niveles medios versus niveles seguros. Las recomendaciones normalmente se establecen en base al nivel seguro (=media +2 desviaciones standard de la ingesta diaria requerida). Los miembros del grupo de desarrollo de guías, normalmente utilizan los niveles seguros revisados, y las recomendaciones D-A-CH para calcular los protocolos dietéticos individualizados. Estas recomendaciones se han utilizado en varios ensayos clínicos con buen resultado. Las recomendaciones de ingesta de nutrientes y de energía por D-A-CH fueron revisadas en 2015 y son similares a las de D-A-CH y OMS/Organización para la Alimentación y la Agricultura/Universidad de Naciones Unidas.

Principios de dieta baja en lisina hasta los 6 años de edad: El tratamiento dietético de la AG-I tiene como objetivo reducir la ingesta de lisina, que es cuantitativamente el aminoácido precursor más importante de los neurotóxicos ácido glutámico y ácido 3-hidroxiglutarico, a la vez que mantener una ingesta suficiente de nutrientes esenciales y sustratos energéticos. En el modelo animal de AG-I, las concentraciones cerebrales de ácido glutámico y ácido 3-hidroxiglutarico se correlacionan de forma positiva con la ingesta diaria de lisina en la dieta. Dado que la medida de los metabolitos in vivo requiere métodos invasivos, los datos en individuos con AG-I son escasos, y el conocimiento se basa en estudios post-mortem.

Limitar la ingesta de proteínas reduce la ingesta de lisina de forma concomitante. Sin embargo, el contenido de lisina en comidas naturales varía considerablemente, por ejemplo del 2-4% (lisina/proteína) en cereales y el 9% (lisina/proteína) en pescado (Tabla 5). Por lo tanto, el cálculo directo de la ingesta de lisina en lugar de la proteína natural total, es más preciso y reduce la variabilidad diaria de ingesta de lisina a largo plazo. Esta estrategia se ha utilizado en varios ensayos clínicos. Además de una ingesta de lisina reducida, los individuos con AG-I también recibieron mezclas de aminoácidos libres de lisina y reducidos en triptófano, con el objetivo de proporcionar una cantidad suficiente de aminoácidos esenciales, minerales, elementos traza, y vitaminas. Esta terapia nutricional (dieta baja en lisina y suplementos AAM) combinada con suplementos de carnitina y un tratamiento de emergencia intensificado se ha asociado con el pronóstico neurológico más favorable y con crecimiento normal en varios estudios. En contraste, el efecto clínico fue menos pronunciado en cohortes con una dieta baja en proteínas utilizando el cálculo de ingesta proteica (en vez de lisina) y sin mezcla de aminoácidos.

Triptófano: El contenido de triptófano en las proteínas naturales es sólo 0.6-2%, su cuantificación en plasma es técnicamente complicada, y su deplección puede causar déficit neurológicos severos. Por lo tanto, la AAM utilizada para tratamiento dietético debe ser reducida en triptófano pero no libre de triptófano.

Arginina: Se ha propuesto que la reducción del transporte de lisina a través de la barrera hematoencefálica causado por la arginina, la cual compite con lisina por el transporte a través de CAT1, puede ser utilizada para el tratamiento, esta estrategia se ha llamado tratamiento dietético complementario. La arginina es un aminoácido semiesencial que puede ser sintetizado vía ciclo de la urea y para la que los requerimientos mínimos no han sido definidos. Sólo el 40% la arginina de la dieta llega a la circulación después de la digestión y metabolismo intestinal. El contenido de arginina de las proteínas naturales varía considerablemente, así como la cantidad de arginina en los AAMs disponibles en el mercado que se utilizan en el primer año de vida. Como resultado, la ingesta diaria de arginina en bebés con AG-I puede variar significativamente dependiendo de la cantidad y el tipo de proteína natural y los AAM libre de lisina y reducidos en triptófano en su dieta. Hay menos variabilidad en el contenido de arginina de los AAM utilizados en los niños más mayores y adultos, pero en cualquier caso la ingesta diaria de arginina puede variar dependiendo del tipo y cantidad de proteína natural incluida en la dieta. A pesar de esta potencial variabilidad los resultados clínicos incluyendo desarrollo motor y riesgo de trastornos del movimiento son similares, independientemente del contenido de arginina del AAM que se use. Los estudios en un modelo animal de ratón mostraron que el suplemento con arginina puede reducir la concentración cerebral de metabolitos neurotóxicos (ácido glutámico y 3-hidroxiglutámico) pero sólo si se administra a dosis supra-fisiológicas. En el mismo estudio se encontró que una dieta baja en lisina era mucho más efectiva en reduciendo los niveles cerebrales de metabolitos neurotóxicos. La evidencia es insuficiente como para apoyar el suplemento con dosis altas de arginina oral añadida o en sustitución del uso de AAM libres de lisina, reducidos en triptófano y con contenido de arginina. Durante enfermedades agudas se han reportado concentraciones plasmáticas reducidas de arginina en algunos individuos con AG-I. Sin embargo, la relevancia clínica de este hallazgo es desconocida, y los niveles bajos de arginina en plasma son un fenómeno común durante las enfermedades agudas independientemente de AG-I, debido a un mayor uso de arginina por las vías de arginasa y óxido nítrico. No hay evidencia para el tratamiento con arginina intravenosa durante las enfermedades agudas en AG-I.

Declaración 3:

No existe evidencia de que el tratamiento de mantenimiento con suplementos orales de arginina en altas dosis o de que el uso de arginina intravenosa como tratamiento de emergencia sea beneficioso. Por este motivo, la ingesta de arginina debe ser proporcionada mediante los AAM libres en lisina, reducidos entre triptófano y con contenido de arginina, y mediante proteínas naturales dentro de una dieta equilibrada baja en lisina.

TRATAMIENTO		EDAD				
		0-6 MESES	7-12 MESES	1-3 AÑOS	4-6 AÑOS	+6 AÑOS
DIETA BAJA EN LISINA	(A) Lisina de proteína natural mg/kg día	100	90	80-60	60-50	(D) Ingesta proteica controlada utilizando proteína natural con bajo contenido de lisina
	(B) Mezcla de aminoácidos sin lisina y bajo en triptófano	1.3-0.8	1-0.8	0.8	0.8	
	Energía kcal/kg día	100-80	80	94-81	86-63	
(C) NUTRIENTES	%	Mayor o igual a 100				
CARNITINA	mg/kg día	100	100	100	100-50	50-30

Tabla 2 Tratamiento metabólico de mantenimiento

Si no se logra un crecimiento y desarrollo normales, estas recomendaciones deberían modificarse de acuerdo con las necesidades individuales.

(A) Las proporciones de lisina / proteína varían considerablemente en los alimentos naturales, y por lo tanto, la ingesta de proteínas naturales en niños con una dieta baja en lisina depende de la dieta natural y fuente de proteína. La ingesta de proteína natural es relativamente alta si los pacientes usan predominantemente proteína natural con un bajo contenido de lisina. Por esta razón, los datos numéricos sobre proteína natural no se proporcionan.

(B) Las mezclas de aminoácidos libres de lisina y triptófano deben complementarse con minerales y micronutrientes según sea necesario para mantener los niveles normales. La ingesta adecuada de aminoácidos esenciales proviene de proteínas naturales y suplementos de aminoácidos libres de lisina y triptófano. La cantidad de los suplementos de aminoácidos se ajustan para alcanzar al menos los niveles seguros (Dewey et al., 1996)

(C) Según las recomendaciones dietéticas internacionales (D-A-CH 2015)

***El tratamiento dietético después de los seis años de edad.** El pronóstico a largo plazo de la AG-I es desconocido. Además de las crisis encefalopáticas agudas, hay evidencia creciente de la ocurrencia de variantes de la enfermedad de inicio tardío y de inicio insidioso. Las variantes de inicio agudo e inicio insidioso se manifiestan durante los primeros seis años de vida, mientras que los individuos con inicio tardío con frecuencia se manifiesta durante la adolescencia o la edad adulta. Además hay evidencia de cambios progresivos en resonancia magnética cerebral fuera del núcleo estriado después de los seis años de edad, pero la relevancia clínica no está clara. La eficacia del tratamiento dietético después de los seis años no ha sido sistemáticamente estudiado. Sin embargo, debido a que el curso clínico es desconocido, es aconsejable continuar una ingesta controlada de proteínas con proteínas naturales de bajo contenido en lisina y evitar comidas ricas en lisina después de los seis años de edad. Para prevenir problemas del crecimiento o malnutrición, el cambio de una dieta baja en lisina a una dieta de proteínas controladas después de los 6 años de edad, debe ir acompañado de consejo dietético de forma regular.

Recomendación número 5

Fuerte recomendación para: Dieta baja en lisina con administración adicional de lisina, se recomienda encarecidamente el uso de mezclas reducidas de triptófano que contengan aminoácidos esenciales para tratamiento dietético hasta los 6 años de edad.

Nivel de evidencia: alto a moderado SIGN 2++ a 4 Consistencia de evidencia alto.

Relevancia clínica alta

Recomendación número 6

Recomendación para: Después de los 6 años de edad, el tratamiento dietético debe seguir una adaptación por edad, protocolo controlado con proteínas basado en niveles seguros para la ingesta de proteínas. Los cambios dietéticos deben ir acompañados de consejos dietéticos regulares.

Nivel de evidencia: moderado SIGN 2+ a 4. Consistencia de la evidencia alta.

Relevancia clínica Alta

Alimentación del bebé. La leche materna es fisiológica y beneficiosa para los bebés, pero, excepto en la fenilcetonuria, la evidencia de una lactancia exitosa en bebés con enfermedades heredadas del metabolismo está limitada a unas pocas publicaciones. Se debe fomentar la lactancia en bebés con AG-I. El grupo de desarrollo de guías tiene más experiencia con la lactancia a demanda después de dar ciertas cantidades de AAM libres lisina reducidos en triptófano, limitando así la ingesta de lisina, de forma análoga a la fenilcetonuria. Éste procedimiento se asociado con un beneficio clínico. La experiencia clínica con administración de leche en polvo después de la lactancia es escasa. Debido a que la cantidad de lisina en la leche materna es desconocida, la ingesta diaria de lisina se debe calcular cuando la leche materna es la única fuente de proteína natural, y se debe calcular la ingesta de leche materna y debe ser estable. Como el contenido de lisina de la leche en polvo es conocida, la alimentación con biberón se puede utilizar para calcular la ingesta de lisina.

Niños con problemas de la alimentación. Los niños con problemas de alimentación necesitan supervisión de un nutricionista experto en metabolismo. Esos niños pueden necesitar alimentación enteral, farmacoterapia, o cirugía (por ejemplo funduplicatura gastrostomía, yeyunostomía) para mantener un suministro adecuado de energía.

Trastornos del movimiento distónicos. Los niños con distonía severa, o estatus distónico, pueden tener una demanda de energía aumentada a pesar del tratamiento con medicamentos anti-distonía e inmovilidad. Los individuos con distonía necesitan supervisión dietética intensiva para adaptar la ingesta de energía y evitar el catabolismo. Además están en riesgo de neumonía por aspiración y malnutrición debido a las discinesias orofaciales.

Educación. La eficacia de una dieta baja en lisina depende de forma crítica de una adecuada provisión de información y educación a los padres, individuos afectados y cuidadores. Es esencial que reciban un apoyo continuado y educación del equipo metabólico interdisciplinario.

*Farmacoterapia

Suplementos de carnitina. La deplección secundaria de carnitina en plasma ocurre con frecuencia en individuos con AG-I no tratados, pero se desconocen las concentraciones intracelulares de carnitina. La conjugación de carnitina con el ácido glutárico resulta en la formación de glutarilcarnitina no tóxica, y se propone que reduce la reserva intracelular de coenzima A a través de la acumulación creciente de glutarilcoenzima A. Esto resulta en una deplección secundaria de carnitina, que se puede compensar mediante suplementos orales de carnitina, como ha sido demostrado en un modelo de ratón. Se considera que los suplementos de L-carnitina contribuyen a reducir el riesgo de daño del núcleo estriado en individuos diagnosticados de forma temprana y reduce la tasa de mortalidad en individuos con AG-I sintomática. Aunque no existen estudios aleatorizados controlados que demuestren un efecto positivo de la carnitina en el pronóstico clínico, generalmente se recomienda el suplemento de carnitina de por vida. Con frecuencia se utiliza una dosis oral inicial de 100 mg de L-carnitina/Kg al día dividido en tres dosis, y después se ajusta de forma individual para mantener una concentración de L-carnitina libre en plasma dentro del rango normal. Puede ser necesario reducir la dosis debido a efectos adversos, tales como diarrea y olor a pescado. Un estudio experimental demostró una producción aumentada de N-óxido de trimetilamina (TMAO), un metabolito aterogénico de carnitina que se forma por el metabolismo de la microbiota intestinal, después de la ingesta de carnitina en carne roja. Se desconoce si el suplemento con carnitina a largo plazo está asociado con aterosclerosis en AG-I. Actualmente se cree que el beneficio del suplemento con carnitina sobrepasa los potenciales riesgos.

Recomendación número 7

Recomendación para: La L-carnitina debe complementarse con el objetivo de mantener la concentración de L-carnitina libre en plasma normal.

Nivel de evidencia: alto a moderado SIGN 2++ a 4. Consistencia de la evidencia alto.

Relevancia clínica alta

Riboflavina. Aunque algunos individuos afectados pueden mostrar mejora bioquímica después del suplemento con riboflavina, no hay evidencia de que la riboflavina mejore el pronóstico clínico. No hay protocolos estandarizados para evaluar la respuesta a riboflavina, y no se puede predecir mediante análisis de mutación. La riboflavina también causa efectos gastrointestinales adversos tales como náusea y dolor abdominal.

Agentes neuroprotectores. No hay evidencia de que el uso de otras drogas tales como fenobarbitona, N-acetilcisteína, monohidrato de creatina, topiramato, antagonistas del receptor de glutamato, y antioxidantes sean beneficiosos en AG-I.

La tabla 2 resume la mejores prácticas recomendadas para el tratamiento metabólico de mantenimiento.

*Tratamiento de emergencia

El tratamiento de mantenimiento por sí sólo no es suficiente para evitar las crisis encefalopáticas, por ello es importante un protocolo de tratamiento intensificado de emergencia si los individuos afectados están en riesgo de catabolismo debido a enfermedades febriles, reacciones febriles a vacunas, o durante periodos de ayuno perioperativos/peri-intervención. Un tratamiento de emergencia inadecuado o retrasado resulta en un alto riesgo de daño del núcleo estriado y disfonía. El tratamiento de emergencia se debe iniciar sin demora, con su sospecha clínica baja, y con una intensificación paulatina.

Principios El tratamiento de emergencia en AG-I sigue los principios elementales de tratamiento por intoxicación en enfermedades metabólicas:

- Prevenir o revertir el estado catabólico mediante una ingesta de alta energía (además de insulina en caso de hiperglicemia y/o lípidos si es necesario)
- Reducir la producción de ácido glutárico y 3-hidroxi-glutárico neurotóxico mediante reducción u omisión de proteínas naturales durante 24-48 horas
- Apoyar los mecanismos fisiológicos de detoxificación y prevenir deplección secundaria de carnitina mediante suplementos de carnitina
- Equilibrio de electrolitos y pH a través de fluidos intravenosos

Tratamiento preventivo. El retraso del tratamiento de emergencia se asocia con un riesgo significativo de enfermedad neurológica. Para prevenirlo, se deben estrategias de prevención (Tabla 3).

Inicio del tratamiento de emergencia. Las crisis encefalopáticas agudas pueden ocurrir durante cualquier enfermedad febril, reacción febril a vacunas, o cirugía, durante el periodo vulnerable de los 0 a 6 años. Los síntomas de alarma incluyen condiciones que aceleran el catabolismo, tales como vómitos y diarrea (con o sin fiebre), y síntomas neurológicos severos (por ejemplo hipotonía muscular, irritabilidad, rigor, disfonía, nivel de conciencia alterado). Después de los seis años el riesgo de desarrollar crisis agudas se reduce considerablemente. Sin embargo la posibilidad de daño cerebral succínico no se puede excluir, y el umbral para empezar el tratamiento de emergencia debe ser bajo en este grupo de edad.

Recomendación número 8

Fuerte recomendación para: Se recomienda encarecidamente comenzar el tratamiento de emergencia sin demora y realizar agresivamente durante una enfermedad febril, reacciones febriles a vacunaciones o manejo perioperatorio dentro del período vulnerable de lesión estriatal (hasta la edad de 6 años).

Nivel de evidencia: alto a moderado SIGN level 2++ a 3. Consistencia de evidencia alta.

Relevancia clínica muy alta.

Tratamiento de emergencia ambulatorio

Se recomienda un periodo de tratamiento ambulatorio en casa de hasta 12 horas si el individuo se encuentra clínicamente bien a pesar de una enfermedad infecciosa intercurrente, o una reacción febril a vacunas, la temperatura es menor de 38.5°, si la dieta se tolera y no hay síntomas de alarma (por ejemplo alteración del nivel de conciencia, disfonía, vómitos, irritabilidad, hipotonía). El niño debe ser reevaluado cada dos horas en cuanto a nivel de conciencia, fiebre, tolerancia a la alimentación. Si los padres están adecuadamente entrenados las soluciones de maltodextrina o los suplementos de carbohidrato comparables, se pueden dar por vía oral o por tubo nasogástrico, de gastronomía o yeyunostomía, para proporcionar suficiente suministro de energía. Si la temperatura corporal sobrepasa los 38, 5° se deben administrar antipiréticos como paracetamol, o ibuprofeno. Si el tratamiento de emergencia ambulatorio puede ser llevado a cabo adecuadamente, y el niño no desarrolla síntomas de alarma, el tratamiento de mantenimiento debe ser reintroducido de forma paulatina durante las siguientes 48-72 horas. La Tabla 4 resume las mejores prácticas recomendadas para el tratamiento de emergencia ambulatorio.

Tratamiento de emergencia en el hospital Si hay síntomas de alarma como vómito repetidos, diarrea recurrente, ingesta reducida, temperatura alta, o signos neurológicos sospechosos, los individuos deben ser inmediatamente trasladados al hospital o centro metabólico más cercano para comenzar el tratamiento de emergencia.

Educación y capacitación de los padres	Los padres deben ser informados en detalle sobre la historia natural, el mantenimiento y la emergencia tratamiento, el pronóstico y el riesgo particular de manifestación de un encefalopatía aguda crisis. Los padres deben ser evaluados regularmente con este conocimiento.
Protocolos de tratamiento / tarjetas de emergencia	Los protocolos escritos para el mantenimiento y el tratamiento de emergencia deben actualizarse periódicamente y proporcionado a todas las personas involucradas (padres, centros metabólicos, hospitales locales, y pediatras). Además, se debe proporcionar una tarjeta de emergencia (preferiblemente laminada) resumir información clave y principios de tratamiento de emergencia y que contiene información de contacto del centro metabólico de tratamiento.
Suministros	Suministros adecuados de productos dietéticos especializados (maltodextrina, sin lisina, mezclas de aminoácidos reducidas en triptófano); medicamento requerido para mantenimiento y el tratamiento de emergencia (carnitina, antipiréticos) siempre se debe mantener en casa.
Estrecha cooperación con los locales hospitales y pediatras	Después del nuevo diagnóstico de GA-I en un niño, el hospital más cercano y el pediatra local deben ser informado e instruido. El tratamiento de emergencia para pacientes internados debe: (1) tener lugar en el hospital más cercano, (2) comenzar sin demora, y (3) ser supervisado por el responsable centro metabólico, que debe contactarse sin demora. Información esencial, incluida la escrita Deben proporcionarse protocolos de tratamiento antes de que sea necesario el tratamiento de emergencia para pacientes internados.
Gestión de vacaciones	Los especialistas / centros metabólicos más cercanos al lugar de vacaciones deben recibir información sobre GA-I y tratamiento reciente antes de comenzar las vacaciones. Los padres deben ser provistos con información de contacto del especialista correspondiente.

Consulta en el centro metabólico para enfermedades infecciosas	Los padres o los hospitales / pediatras locales deben informar inmediatamente al metabólico responsable centrar si: (1) la temperatura sube > 38.5 ° C; (2) vómitos / diarrea u otros síntomas de se desarrollan enfermedades intercurrentes; (3) aparecen nuevos síntomas neurológicos. Administración de el tratamiento de emergencia siempre debe ser supervisado por el centro metabólico responsable.
Manejo perioperatorio	Si se planifica una intervención quirúrgica (electiva o de emergencia), el metabólico responsable centro debe ser informado con antelación para discutir la gestión perioperatoria con cirujanos y anestesiólogos.

Tabla 3 Estrategias para optimizar el régimen de emergencia

Tratamiento de emergencia para pacientes ambulatorios (hasta los 6 años de edad)				
CARBOHIDRATOS ORALES maltodextrina				
Edad en años	%	Kcal/100 ml	Kj/100 ml	Volumen /día ml
Hasta 0.5 años	10	40	167	Min 150 ml/kg
0.5-1 año	12	48	202	120 ml/kg
1-2 años	15	60	250	100 ml/kg
2-6 años	20	80	334	1200-1500 ml
INGESTA PROTEICA				
Proteína natural	De acuerdo con régimen de emergencia: reducción del 50% o 100% de proteína durante un máximo de 24 h, luego reintroducir y aumentar gradualmente hasta tratamiento de mantenimiento, se alcanza en 48-72 h.			
Mezcla de aminoácidos	Si se tolera, administrar de acuerdo con la terapia de mantenimiento (ver la Tabla 2).			
FARMACOTERAPIA				
L-Carnitina	Ingesta doble de carnitina			
Antipiréticos	Si temperatura > 38.5 ° C: ibuprofeno o paracetamol			

Tabla 4

Las soluciones de maltoaldextrina (Dixon y Leonard 1992) deben administrarse cada 2 h, día y noche. Las concentraciones se pueden adaptar si clínicamente está indicado. Si la mezcla de aminoácidos es tolerado, puede estar fortificado con maltodextrina. Las personas deben volver a evaluarse cada 2 h con respecto al nivel de conciencia, alimentación, tolerancia, fiebre y síntomas alarmantes.

El porcentaje en volumen, es decir, 100 g de maltodextrina en 1000 ml de agua da como resultado una solución al 10%

Tratamiento de emergencia para pacientes internados (hasta los 6 años de edad)		
INFUSIÓN INTRAVENOSA		
Glucosa	Edad en años	Glucosa g/kg al día IV
	0 - 1	(12-) 15
	1 - 3	(10-) 12
	3 - 6	(8-) 10
Insulina	Si se produce hiperglucemia persistente > 150-180 mg / dl (> 8-10 mmol / L) y / o glucosuria, comience con 0.025-0.05 UI de insulina / kg por vía IV y ajuste la velocidad de infusión según la glucosa sérica.	
INGESTA DE PROTEÍNA		
Proteína de alimentos naturales	Retirarlo durante un máximo de 24 h, luego vuelva a introducirlo y aumente gradualmente hasta que se alcance la cantidad del tratamiento de mantenimiento. en 48-72 h.	
Mezcla de aminoácidos	Si se tolera, se deben administrar de acuerdo con la terapia de mantenimiento (consulte la Tabla 2).	
FARMACOTERAPIA		
L-Carnitina	100 mg/kg al día IV según su dosis normal.	
Antipiréticos	Si la temperatura > 38.5 ° C, antipiréticos, como ibuprofeno o paracetamol	
Bicarbonato sódico	Si acidosis: la alcalinización de la orina también facilita la excreción urinaria de ácidos orgánicos	

MONITORIZACIÓN	
Parámetros metabólicos	Sangre: glucosa, gases, creatinina, aminoácidos en plasm, carnitina en plasma
	Orina: cuerpos cetónicos, pH
Análisis de rutina	Electrolitos, hemograma, creatinina, proteína C-reactiva, hemocultivo (si está indicado)
Constantes vitales	Frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura, diuresis; Glasgow Coma Scale si la conciencia es reducida; evaluación neurológica (hipotonía, irritabilidad, rigor, distonía)

Tabla 5 Durante la fase de recuperación. Resume las mejores prácticas recomendadas para el tratamiento de emergencia hospitalizado.

Tratamiento de emergencia después lo de los seis años de edad Aunque no se han reportado crisis encefalopáticas después de los seis años de edad, no se puede excluir la posibilidad de que una enfermedad febril o un procedimiento quirúrgico cause daño cerebral subclínico en este periodo de edad. Por lo tanto el tratamiento de emergencia después de los seis años de edad debe ser administrado de forma liberal. Es importante señalar que el que la ingesta de glucosa siempre debe ser adaptada a la edad. En la actualidad sólo se han publicado casos aislados de tratamiento de emergencia en adolescentes y adultos.

Recomendación número 9:

*Recomendación para investigación Tratamiento de emergencia en niños después de los 6 años de edad debe considerarse durante una enfermedad grave o manejo perioperatorio y realizado de manera similar al grupo de edad de 0-6 años, con adaptación individual.
Nivel de evidencia bajo (SIGN nivel 3).
La consistencia de la evidencia es baja.
Relevancia clínica: Moderado.*

Embarazo y manejo periparto de mujeres El manejo del embarazo debe ser supervisado por un equipo interdisciplinario. No hay evidencia científica ni experiencia clínica suficiente sobre la eficacia o la necesidad del tratamiento de emergencia durante el periodo periparto, y no se pueden hacer recomendaciones. Se han publicado casos de un curso clínico sin complicaciones para la madre y el niño en mujeres que han recibido tratamiento emergencia durante el periodo periparto, así como en mujeres que no recibieron ninguna terapia específica. Sin embargo, para los procedimientos quirúrgicos como cesáreas se debe considerar la recomendación número 9 como válida.

Complicaciones neurológicas Las principales complicaciones neurológicas de la AG-I son el desarrollo de trastorno del movimiento distónico y hemorragia subdural. También hay frecuencia aumentada de epilepsia.

Manejo de los trastornos del movimiento El daño del núcleo estriado resulta en un trastorno del movimiento complejo que se manifiesta principalmente como disonía y/o movimientos coreiformes superpuestos con hipología axial. La disonía puede evolucionar de móvil a fija y puede asociarse con parkinsonismo rígido-acinético o espasticidad.

Recomendación número 10

*Fuerte recomendación: Complicaciones neurológicas (epilepsia, desorden del movimiento) o neuroquirúrgicas (hemorragia subdural) deben ser atendidas por un neuropediatra y/o neurocirujano, en colaboración con el especialista en metabolismo.
Nivel de evidencia: moderado SIGN level 2- a 3
Relevancia clínica: Alta*

Escalas de evaluación de distonía La evaluación objetiva de los trastornos del movimiento incluye la evaluación de la localización clínica, la severidad, y la eficacia del tratamiento. La escala de distonía Barry-Albright se ha utilizado en algunos estudios pero puede ser de uso limitado en bebés y niños pequeños, debido a que probablemente, se infraestima la severidad de los trastornos del movimiento en este grupo de edad, debido a la severa hipotonía de tronco. La escala de disonía Burke-Fahn-Marsden también se ha utilizado en niños pero no específicamente en AG-I. El sistema de clasificación de función motora (GMFCS) se utiliza ampliamente en diferentes trastornos neurológicos en niños, y, aunque no evalúa específicamente la disonía, es un test útil y estandarizado para analizar la discapacidad motora global.

Terapia farmacológica

En general, el tratamiento de los trastornos de movimientos asociados a AG-I es un reto, con poca evidencia existente en cuanto a la efectividad de diferentes fármacos.

Baclofeno. Junto con las benzodiazepinas, el baclofeno oral (en monoterapia o terapia combinada) es el fármaco más ampliamente utilizado y aparentemente efectivo para el tratamiento a largo plazo de los trastornos del movimiento en AG-I, y debe ser utilizado en dosis acordes a las recomendaciones generales. El baclofeno administrado de forma intratecal se ha utilizado con éxito en individuos con AG-I y disfonía severa. En niños más jóvenes con prominente hipotonía axial, el uso de baclofeno puede estar limitado por el empeoramiento de un tono muscular reducido.

Benzodiazepinas. El diazepam y clonazepam han mostrado efectos positivos en más del 90% de los individuos sintomáticos. Las dosis deben ser administradas acorde a las recomendaciones generales. En individuos con síntomas variables, la dosis diaria puede ser ajustada dentro de un determinado rango. *Para prevenir la taquifilaxia puede ser necesario un tratamiento de forma intermitente.* La Zopiclona, una ciclopironolona utilizada como fármaco hipnótico principalmente en disfonía no metabólica, ha demostrado efectos positivos en algunos individuos afectados al reducir la proporción de trastornos del movimiento hiperkinéticos y el tono muscular general, debido a sus cualidades sedativas, hipnóticas, ansiolíticas y relajante muscular. En contraste a las otras benzodiazepinas, su efecto farmacodinámico está mediado por el receptor de ácido gamma-aminobutírico A (GABA-A, subunidades BZ1 y BZ2) y a la modulación del canal de cloro con un bajo riesgo de desarrollar tolerancia y adicción. Los individuos tratados están más relajados y despiertos durante el día, ya que están menos afectados por su trastorno del movimiento durante la noche. Es importante adaptar la dosis con precaución y una reducción escalonada, y preferiblemente en régimen de hospitalización. Si el tratamiento con baclofeno o benzodiazepinas no es efectivo, o si ocurren efectos adversos, se debe considerar como segunda línea los fármacos anticolinérgicos.

Fármacos anticolinérgicos. El trihexifenidilo puede ser eficaz en el tratamiento de la disfonía, sobre todo en adolescentes y adultos, pero también puede ser eficaz en niños si la dosis se incrementa poco a poco. Sin embargo, los efectos adversos ocurren con frecuencia (por ejemplo síntomas transitorios como visión borrosa y boca seca, o síntomas persistentes como pérdida de memoria y confusión), y puede empeorar la disfonía hiperkinética. En adultos se debe hacer un seguimiento regular de tonometría ocular.

Toxina botulínica. La toxina botulínica tipo A puede ayudar a prevenir la dislocación de cadera y reducir la disfonía de extremidades. Algunos individuos pueden desarrollar anticuerpos en contra de la toxina, y puede ser necesario el cese del tratamiento. Generalmente se administra cada 3-6 meses.

Fármacos sin beneficio probado o con efectos adversos. Algunos fármacos antiepilépticos han sido utilizados sin efecto clínico significativo. La vigabatrina y el valproato mostraron beneficio clínico en el 10-25%. La vigabatrina puede causar defectos del campo visual periférico como efecto adverso; el valproato puede afectar de forma negativa a la proporción mitocondrial de acetil-CoA/CoA. Por lo tanto ninguna de estos fármacos debe ser utilizado para disfonía en AG-I. La carbamazepina, L-dopa, y amantadina son ineficaces. La gabapentina puede mejorar la distonía debida a diferentes trastornos de forma significativa, sin embargo, no se han publicado resultados en AG-I.

Tratamiento antiepiléptico El riesgo de epilepsia está aumentado en AG-I. Las crisis pueden ser el primer o único síntoma de la enfermedad. Crisis epilépticas aisladas pueden ocurrir durante las crisis encefalopáticas. También se han evaluado casos de espasmos infantiles e hipsarritmia en ausencia de encefalopatía. Los movimientos distónicos pueden ser malinterpretados como crisis epilépticas. Ningún estudio ha analizado la eficacia de los fármacos antiepilépticos en AG-I. Sin embargo, como se ha mencionado previamente, el valproato y la vigabatrina se deben evitar. La elección del fármaco antiepiléptico debe derivarse de la semiología de las crisis epilépticas y de los patrones específicos del electroencefalograma.

Neurocirugía La cirugía estereotáctica (palidotomía) se ha realizado en tres individuos con AG-I severamente distónicos. En dos de ellos, el resultado clínico fue pobre, sin embargo en el tercero se demostró mejora de la disfonía a corto plazo. No se han publicado los datos del pronóstico a largo plazo después de palidotomía. La estimulación cerebral profunda se ha realizado en cuatro casos con algunos resultados positivos.

Hemorragia subdural y quistes aracnoideos Neurocirugía. Hay algunos casos aislados de individuos con AG-I que han sido sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos para tratar quistes aracnoideos y/o hemorragia subdural. El pronóstico neurológico después de la intervención fue en general pobre, y los síntomas empeoraron con frecuencia. Además, las intervenciones neuroquirúrgicas en individuos que no habían sido diagnosticados previamente y sin tratamiento, aumenta el riesgo de crisis encefalopática aguda. Ver Recomendación número 10 para el manejo de las complicaciones neuroquirúrgicas. El manejo metabólico pericirugía debe basarse en las recomendaciones mencionadas anteriormente, y el tratamiento debe ser supervisado por un especialista en metabolismo (ver Recomendaciones números 4-9).

Seguimiento

Objetivos generales

El objetivo de un seguimiento clínico es evaluar la eficacia del tratamiento e identificar cualquier nuevo síntoma, complicación o efectos adversos del tratamiento dietético o farmacológico. En general, el seguimiento debe incluir parámetros que:

- Sean fiables y predictivos de un resultado clínicamente relevante
- Permitan decisiones terapéuticas
- Tengan reproducibilidad aceptable para permitir su uso para seguimiento a corto plazo
- Sean suficientemente asequibles
- Sean prácticos. Para la AG-I ningún marcador predice de forma fiable el pronóstico. Por lo tanto, el seguimiento debe incluir todos los parámetros antropométricos, neurológicos, bioquímicos, cognitivos y terapéuticos resumidos en la Tabla 6.

Seguimiento clínico

La AG-I se asocia con un riesgo aumentado de trastornos neurológicos severos, y el tratamiento se debe adaptar específicamente a cada paciente. EL seguimiento clínico es importante para asegurar la adherencia a las recomendaciones de tratamiento, las cuales son esenciales para prevenir daño neurológico significativo y la muerte temprana. El seguimiento frecuente también puede ayudar a reafirmar a los pacientes y sus familias que los tratamientos recomendados están siendo eficaces, lo cual ayuda a mantener el cumplimiento terapéutico. El seguimiento clínico regular debe incluir parámetros antropométricos, hitos del desarrollo, evaluación neurológica, tests psicológicos específicos, y parámetros dietéticos. Aunque el pronóstico cognitivo en general puede ser normal, se pueden encontrar déficit cognitivos sutiles, principalmente en el desarrollo del lenguaje y de las habilidades motoras finas. La experiencia de pediatras generales, especialistas en metabolismo y nutricionistas, así como interconsultas con otras especialidades (por ejemplo neuropediatras, psicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, y trabajadores sociales), deben ser incluidas en la evaluación y el seguimiento de los individuos con AG-I.

La Tabla 6 resume las mejores prácticas recomendadas para el seguimiento clínico.

Recomendación número 11

Fuerte recomendación para: La efectividad terapéutica debe ser monitoreada con seguimiento regular e intensificado a cualquier edad si los síntomas progresan, se manifiestan nuevos síntomas (enfermedad o terapia relacionada), o se sospecha de falta de adherencia a recomendaciones de tratamiento. Ver Recomendaciones 13-17.

Nivel de evidencia: Moderado (SIGN 2++ a 3)

Relevancia clínica: Dependiendo del punto final en particular.

PUNTOS CLÍNICOS		0-1 año	1-6 años	+ 6 años	+ 18 años
HISTORIA	Historia general y desarrollo, infecciones intercurrentes, para pacientes ambulatorios o tratamiento de emergencia para pacientes internados, tratamiento dietético, farmacoterapia, vacunas, pediatría regular exámenes preventivos	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada año	Cada año
ANTROPOMÉTRICOS	Peso ,altura, perímetro cefálico	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada año	Cada año

ESTADO CLÍNICO	Examen general; de desarrollo hitos; estado neurológico incluyendo habilidades motoras finas; evaluación de trastorno del movimiento como distonía, corea, temblor, debilidad muscular, articulación del habla; y recepción, comportamiento, concentración y desarrollo	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada año	Cada año
DIETA	Ingesta diaria de lisina (mg / kg), proteína natural y proteína de mezcla de aminoácidos (g / kg); calorías (kcal / kg); grasa (g / kg)	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada año	Cada año
BIOQUÍMICA	Tabla 7	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada año	Cada año
NEURORRADIOLÓGICA	Resonancia magnética	Ante cualquier deterioro neurológico ver recomendación número 16			
PARÁMETROS DEL DESARROLLO MOTOR Y FUNCIONES PSICOLÓGICAS	Evaluación regular de la inteligencia, función motora, y habla / lenguaje (ver Recomendación n. 17)		12-24 meses BSID III /Denver-Scales; a 3 años WPPSI I-III; a 5 años WPPSI I-III	A 8 años WISC IV	A 18 años WISC IV
CALIDAD DE VIDA	Evaluación separada de la calidad de la vida para las personas afectadas y sus padres	Cada año			
PSICOSOCIAL	Reembolso de gastos por medicamentos o viaje, identificación para discapacitados, etc.	En el inicio	Según requerimiento		

Tabla 6 Monitorización clínica

Seguimiento clínico después de lesiones craneales: Incluso con el tratamiento recomendado y en pacientes sin macrocefalia, la hemorragia subdural puede ocurrir después de un traumatismo craneal menor.

Recomendación número 12

Recomendación para: Los individuos con AG-I deben ser hospitalizados y supervisión clínica estrecha después de un traumatismo craneal.

Nivel de evidencia: Bajo (SIGN 3 a 4)

Relevancia clínica: Alta

Seguimiento bioquímico

Ácidos orgánicos. El inicio del tratamiento dietético resulta en concentraciones urinarias reducidas de ácido glutárico y 3-hidroxiglutarico, pero no es así en los excretos bajos. Las concentraciones urinarias de ácido glutárico y 3-hidroxiglutarico no se correlacionan con parámetros clínicos.

Recomendación número 13

Recomendación para: El análisis de las concentraciones urinarias de ácido glutárico y 3-hidroxiglutarico no debe ser utilizado para el seguimiento del tratamiento

Nivel de evidencia: Moderado (SIGN 2+ a 3)

Relevancia clínica: Baja

Aminoácidos. El análisis cuantitativo de los aminoácidos en plasma ayuda a asegurar que los pacientes con una dieta baja en lisina reciben una dieta nutricionalmente adecuada. No hay una clara correlación entre las concentraciones plasmáticas de lisina y la ingesta de lisina, pero los niveles de lisina se deben mantener dentro del rango normal. El triptófano no se puede medir de forma precisa mediante análisis convencional de aminoácidos. Por lo tanto, si se sospecha clínicamente una deficiencia de triptófano, los niveles plasmáticos de triptófano se deben medir utilizando cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) o espectrometría de masas en tándem. No se ha asegurado deficiencia de triptófano en individuos que reciben AAMs libres en lisina y reducidos en triptófano.

Recomendación número 14

Fuerte recomendación para: Se deben cuantificar con frecuencia los aminoácidos en plasma en bebés y niños con una dieta baja en lisina (de forma ideal 3-4 horas después de comer). La concentración de lisina y de otros aminoácidos esenciales se debe mantener dentro del rango normal.

Nivel de evidencia: Moderado (SIGN 2+ a 4). La consistencia de la evidencia es alta

Relevancia clínica: Alta

Carnitina. Los suplementos con carnitina previenen la deplección secundaria de carnitina libre y contribuyen a un pronóstico favorable. El estado de la carnitina en plasma se puede evaluar mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) o espectrometría de masas en tándem, y proporciona información sobre la adherencia al tratamiento. El análisis por espectrometría de masas en tándem en gotas de sangre seca puede detectar deplección secundaria de carnitina pero es menos precisa que el análisis en plasma. Las concentraciones plasmáticas de carnitina están normalmente en el límite superior de la normalidad cuando se administra de acuerdo a las recomendaciones de la Tabla 2.

Recomendación número 15

Recomendación para: Se deben seguir con frecuencia los niveles de carnitina en plasma en todos los individuos con AG-I.

Nivel de evidencia: Moderado (SIGN 2+ a 4). Consistencia de la evidencia es moderada.

Relevancia clínica: Alta

Perfil de acilcarnitina. Aunque eficaz para el cribado neonatal, la evaluación regular de glutarilcarnitina y otras acilcarnitinas en gotas de sangre seca o en suero no proporciona información relevante o fiable para seguimiento del tratamiento. Por ejemplo, las concentraciones de glutarilcarnitina aumentan considerablemente con suplementos de carnitina, independientemente de la ingesta de lisina.

Seguimiento bioquímico adicional. El análisis de otros parámetros, tales como recuento celular en sangre, albúmina, calcio, fósforo, vitamina D, ferritina, y transaminasas en suero, puede ser útil para la vigilancia de rutina, ayudando a detectar ingesta insuficiente de micronutrientes o sustratos energéticos. Sin embargo, son generalmente normales en individuos que cumplen con las recomendaciones de tratamiento durante los primeros 6 años de vida. Por lo tanto, estos parámetros solo deben ser analizados si está indicado clínicamente.

Función renal. Un estudio reciente demostró que algunos adolescentes y adultos con AG-I tienen insuficiencia renal crónica. Por lo tanto, se debe seguir la función renal en adultos con AG-I. En un modelo de ratón de AG-I se ha observado disfunción tubular renal después de una prueba con elevadas proteínas.

La Tabla 7 resume las mejores prácticas recomendadas para el seguimiento bioquímico.

PARÁMETRO		EDAD en años			
		0-1	1_6	más de 6	Más de 18
AMINOÁCIDOS	Estado nutricional	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada 12 meses	Cada 12 meses
CARNITINA	Evitar el agotamiento, no adherencia	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada 12 meses	Cada 12 meses
CREATININA, CISTATINA-C, FILTRACIÓN GLOMERULAR	Función renal			Cada 12 meses	Cada 12 meses
Hemograma completo, calcio, fósforo, albúmina, transaminasas, hormonas paratiroides, fosfatasa alcalina, vitamina B12, estado del hierro	Estado nutricional general, estado óseo Si mineralización ósea inadecuada, se precisan pruebas adicionales	Ante cualquier signo anormal, de malnutrición, problemas del desarrollo, alimentación.			

Tabla 7 Mínimos requerimientos para el seguimiento bioquímico.

Seguimiento bioquímico durante enfermedad aguda

Los individuos con AG-I están en riesgo de deshidratación y de desequilibrio electrolítico durante los periodos de vómitos recurrentes, diarrea, y/o ingesta reducida de nutrientes y fluidos, aumentando el riesgo de crisis encefalopática. Los gases en sangre y los electrolitos en suero deben ser evaluados al ingreso y el tratamiento de emergencia se debe ajustar en consecuencia. Se han reportado casos aislados de rabdomiolisis. También se recomienda seguimiento de los niveles de creatina quinasa durante las crisis.

Seguimiento neurorradiológico

Estudios de resonancia magnética (RM) cerebral han revelado un patrón característico de anomalías de sustancia gris y blanca y amplios espacios de líquido cefalorraquídeo en la AG-I (Tabla suplementaria 3). Sin embargo, las anomalías en el núcleo estriado y fuera del núcleo estriado en RM son muy variables y dinámicas. La RM con secuencias de difusión permiten la detección de lesiones del núcleo estriado de forma más precisa y temprana que la topografía computerizada (TC). La ecografía craneal también puede detectar anomalías en la estructura del cerebro tan pronto como en el último trimestre del embarazo. Las RM en serie pueden permitir un mayor entendimiento de la neuropatogénesis observando su evolución temporal, sin embargo, no se consideran esenciales para el seguimiento.

Se han publicado 3 casos de lesiones subependimarias en individuos con la forma de AG-I de inicio tardío, pero la relación causal con la enfermedad metabólica subyacente no está clara.

Recomendación número 16

Recomendación para: Los estudios neurorradiológicos se deben realizar si ocurren signos de deterioro neurológico

Nivel de evidencia: Moderado (SIGN 2+ a 4). Consistencia de la evidencia moderada

Relevancia clínica: Moderada a alta

Se ha demostrado recientemente que las concentraciones cerebrales de los metabolitos neurotóxicos ácido glutárico y 3-hidroxi-glutárico se pueden detectar mediante RM por espectroscopia no invasiva in vivo. Todavía no está claro si este método se puede utilizar para seguimiento a largo plazo y adaptación del tratamiento.

Diagnóstico del desarrollo motor y psicológico

No se han mostrado estudios detallados de las funciones cognitivas en AG-I. Dadas las características anomalías cerebrales que se observan con frecuencia en AG-I (Tabla suplementaria 3) y el impacto de los cambios en sustancia blanca observados en otras enfermedades neurológicas, los individuos con AG-I pueden estar en riesgo de disfunción cognitiva. Por lo tanto, es importante una evaluación regular de las funciones neuropsicológicas. La presunción de que el intelecto está preservado en la AG-I se basa en una pequeña serie de casos sin grupo control adecuado y utilizando diferentes metodologías. Otros estudios han reportado un coeficiente de inteligencia reducido o disfunción cognitiva sutil en AG-I. También se ha descrito deterioro cognitivo en individuos con AG-I de inicio tardío. Un estudio reciente ha demostrado que el análisis del procesamiento de la información se puede utilizar para evaluar las funciones neuropsicológicas en AG-I, pero su relevancia y su papel en el seguimiento a largo plazo no está claro.

El seguimiento de las funciones psicológicas debe incluir inteligencia (coeficiente de desarrollo en niños pequeños) para evaluar el nivel general de desarrollo, las funciones motoras (incluyendo las habilidades motoras finas), y el lenguaje (Tabla 6). Las estrategias de intervención temprana solo pueden ser implementadas después de la detección temprana de déficit específicos.

Recomendación número 17

Recomendación para: Se deben evaluar de forma regular las funciones neuropsicológicas (inteligencia/coeficiente de desarrollo, función motora y lenguaje), para detectar déficit específicos de forma precoz y permitir así el inicio de estrategias de intervención apropiadas.

Nivel de evidencia (SIGN 2+ a 3). Consistencia de la evidencia moderada.

Relevancia clínica: Alta

Calidad de vida

Las enfermedades metabólicas tienen una enorme influencia en la vida diaria. Los individuos con acidurias orgánicas muestran mayor discapacidad mental así como problemas de comportamiento y emocionales. La evaluación de factores psicosociales y de la calidad de vida en individuos afectados y sus familias es por tanto una parte importante del manejo a largo plazo. El impacto de la enfermedad puede ser una mayor carga para la familia que para el paciente, especialmente cuando los pacientes son jóvenes. En consecuencia, la habilidad de la familia para afrontar la enfermedad del paciente puede tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente.

Declaración número 4:

Los efectos psicosociales del diagnóstico y tratamiento de la AG-I deben ser evaluados tanto en los individuos afectados como en sus familias como parte del seguimiento rutinario.

Procedimientos generales para cuidados médicos

No se han realizado estudios sistemáticos para determinar el enfoque óptimo para el manejo médico de la AG-I (u otras enfermedades metabólicas). Basándose en la mayor experiencia clínica y conocimiento del grupo de desarrollo de guías, recomendamos el siguiente procedimiento:

Después del diagnóstico definitivo (Figura 1), el individuo afectado es inicialmente ingresado para una estancia corta en un centro metabólico interdisciplinario. Las familias reciben formación intensiva por un especialista en enfermedades metabólicas heredadas, con el objetivo de formar una perspectiva en cuanto al diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Se inicia la terapia metabólica de mantenimiento, y los padres son educados de forma intensiva en el manejo dietético y farmacoterapia. Adicionalmente, las familias reciben consejo psicosocial y tarjetas de emergencia con los detalles sobre el tratamiento de emergencia y la información de contacto del centro metabólico. Las familias deben ser educadas en como reconocer síntomas que indican catabolismo inminente y se les debe dar una introducción al tratamiento de emergencia de forma escalonada. Los especialistas en metabolismo explicaran a las familias la importancia de los estudios de seguimiento, incluyendo su frecuencia y contenido. Se pueden necesitar intérpretes. El manejo a largo plazo se debe realizar en un centro metabólico interdisciplinario en colaboración con hospitales infantiles externos (por ejemplo para el tratamiento de emergencia), pediatras generales locales (por ejemplo vacunas, revisiones médicas rutinarias), centros ambulatorios especializados, grupos de apoyo a familias de individuos con AG-I (intercambio de experiencias), y otras entidades, tales como colegios y centros de día, importantes para asegurar el bienestar de los individuos afectados. Una parte importante de el proceso de evaluación y tratamiento es trasladar los nuevos resultados de la investigación a el manejo clínico.

Transición a la medicina adulta y cuidado a largo plazo

La transición de la pediatría a la medicina adulta para los adolescentes y adultos jóvenes con enfermedades metabólicas es esencial para el manejo a largo plazo y debe ser organizada como un proceso bien planificado, continuo e interdisciplinario, integrando a todas las piezas clave. No existen procedimientos estándar para la transición debido a la ausencia de centros ambulatorios interdisciplinarios. Sin embargo, algunos conceptos de la transición del cuidado han sido desarrollados, en los cuales especialistas de adultos ven inicialmente a los individuos con AG-I junto con los pediatras expertos en metabolismo, nutricionistas, psicólogos y trabajadores sociales, y más adelante los ven de forma independiente.

En la pubertad y el inicio de la edad adulta, los déficit en la adherencia al tratamiento pueden ocurrir debido al no cumplimiento y a otros factores desconocidos, resultando en un impacto negativo en el pronóstico clínico. Como el curso a largo plazo de las enfermedades metabólicas pediátricas en este grupo de edad se desconoce, es esencial una supervisión continua por un centro de metabolismo con personal suficiente y recursos técnicos.

Aunque los detalles de la neuropatogénesis y el pronóstico a largo plazo todavía no están claros en la AG-I, el conocimiento ha aumentado considerablemente desde la publicación de las primeras guías en 2007. Los nuevos descubrimientos en investigación básica y clínica, así como un mayor entendimiento del fenotipo y la historia natural de la AG-I han llevado a mejores resultados. Hace 5 años, la primera revisión de las guías fue publicada. Para esta segunda revisión de las recomendaciones propuestas para el diagnóstico y tratamiento de

la AG-I, los nuevos hallazgos de la investigación, la experiencia clínica, y la experiencia del grupo de desarrollo de guías, así como las perspectivas de los individuos afectados, han sido integradas y esperamos que sean aceptadas e implementadas. Sin embargo, se necesitan futuros estudios en el pronóstico a largo plazo, seguimiento del tratamiento, caracterización de los varios tipos de inicio de AG-I, y los métodos para una detección fiable de los excretores bajos.

Agradecimientos Esta segunda revisión de la guía fue respaldada por la Sociedad Alemana de Pediatría (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ). Los coautores resumidos como colaboradores individuales adicionales son: Diana Ballhausen (Centro de enfermedades macillas, CHUV-Clinique Infantil, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suiza); Alberto B. Burlina (División de Metabolismo Heredado) Enfermedades, Hospital Universitario, Padua, Italia); Ralph Fingerhut (University Children's Hospital, Zürich, Suiza); Angeles García- Cazorla (Departamento de Neurología y Metabolismo, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, E-08950 Barcelona, España); Berthold Koletzko (Dr. von Hauner para niños Hospital, Universidad Ludwig-Maximilians de Munich, Universidad de Munich Medical Center, Munich, Alemania); Martin Lindner (División de Enfermedades Metabólicas, University Children's Hospital Frankfurt, Frankfurt, Alemania); Sabine Scholl-Bürgi (Clínica de Pediatría I, Trastornos metabólicos hereditarios, medicina, Universidad de Innsbruck, Innsbruck, Austria) y Stephan vom Dahl (Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Enfermedades Infecciosas, Universidad Hospital, Universidad de Düsseldorf, Düsseldorf, Alemania). Agradecemos a Avihu Boneh, Alessandro P. Burlina, Ernst Christensen, Marinus Duran, Stephen I. Goodman, Mårten Kyllermann, James V. Leonard, Edith Müller, Eileen R. Naughten y Bridget Wilcken por su contribuciones al desarrollo de la guía inicial y primera revisión de recomendaciones de directrices (Kölker et al., 2007b, 2011).

Además, agradecemos a la Sra. Mirjam Kallmes como representante de un grupo de apoyo para personas con GA-I por su valiosa contribución en el Reunión de GDG.

Detalles de la financiación El proceso para la segunda revisión de la guía fue apoyado financieramente por la Sociedad Alemana de Pediatría (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ) y logísticamente con el apoyo del Hospital Universitario de Heidelberg, Alemania. La directriz proceso no ha sido influenciado por las organizaciones financieras.

Conflicto de intereses Consideración de los conflictos de intereses siguió a un procedimiento recientemente recomendado (Zschocke et al., 2016). Todos los autores declarar que las respuestas a todas las otras preguntas en el JIMD compiten la forma de interés es BNO ^ . Los autores confirman la independencia de los patrocinadores. El GDG no aceptó el financiamiento directo de compañías de productos médicos o fundaciones de empresas. Nikolas Boy, Chris Mühlhausen, Jana Heringer, Brigit Assmann, Diana Ballhausen, Alberto B. Burlina, Marjorie Dixon, Ralph Fingerhut, Ángeles García-Cazorla, Cheryl R. Greenberg, Inga Harting, Berthold Koletzko, Martin Lindner, Jürgen G. Okun, Thomas Opladen, Roland Posset, Katja Sahm, Sabine Scholl- Bürgi, Stephan vom Dahl y Johannes Zschocke declaran que tienen sin conflicto de intereses Cuatro miembros (Peter Burgard, Sandra Fleissner, Stefan Kölker, Michael Krawinkel) fueron consultores para un farmacéutico empresa; cinco miembros (Peter Burgard, Sandra Fleissner, Georg F. Hoffmann, Stefan Kölker, Esther M. Maier) dieron presentaciones durante reuniones organizadas por una compañía farmacéutica; tres miembros (Peter Burgard, Daniela Karall, Michael Krawinkel) recibió financiación financiamiento para investigación; un miembro (David M. Koeller) actuó como experto testigo. No se declaró ningún conflicto de intereses serio. El contenido de esto el artículo no ha sido influenciado por los patrocinadores.

References

- Air EL, Ostrem JL, Sanger TD et al (2011) Deep brain stimulation in children: experience and technical pearls. *J Neurosurg Pediatr* 8: 566–574
- Afroze B, Yunus ZM(2014) Glutaric aciduria type 1—importance of early diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc* 64:593–595
- Al-Dirbashi OY, Jacob M, Al-Amoudi M, Al-Kahtani A-OA, El-Badaoui F, Rashed MS (2005) Quantification of glutaric and 3-hydroxyglutaric acids in urine of glutaric acidemia type I patients by HPLC with intramolecular excimer-forming fluorescence derivatization. *Clin Chim Acta* 359:179–188
- Al-Dirbashi OY, Kölker S, Ng D et al (2010) Diagnosis of glutaric aciduria type 1 by measuring 3-hydroxyglutaric acid in dried urine spots by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 34:173–180
- Badve MS, Bhuta S, McGill J (2015) Rare presentation of a treatable disorder: Glutaric aciduria type 1. *N Z Med J* 128:61–64
- Bähr O, Mader I, Zschocke J, Dichgans J, Schulz JB (2002) Adult onset glutaric aciduria type I presenting with leukoencephalopathy. *Neurology* 59:1802–1804
- Baric I, Wagner L, Feyh P, Liesert M, Buckel W, Hoffmann GF (1999) Sensitivity of free and total glutaric and 3-hydroxyglutaric acid measurement by stable isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inher Metab Dis* 22:867–882
- Barry MJ, VanSwearingen JM, Albright AL (1999) Reliability and responsiveness of the Barry-Albright

Dystonia Scale. *Dev Med Child Neurol* 41:404–411

- Basinger AA, Booker JK, Frazier DM, Koeberl DD, Sullivan JA, Muenzer J (2006) Glutaric aciduria type I in patients of Lumbee heritage from North Carolina. *Mol Genet Metab* 88:90–92
- Bayley Scales of Infant and Toddler Development (2006), 3rd edn.
- Beauchamp MH, Boneh A, Anderson V (2009) Cognitive, behavioural and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type I detected through newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. doi:10.1007/s10545-009-1167-z
- Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway CJ, Wilcken B (2008) Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 31:503–507
- Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR (2000) Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical onset of glutaric aciduria type I. *J Pediatr* 137:681–686
- Boneh A, Beauchamp M, Humphrey M, Watkins J, Peters H, Yapfite-Lee J (2008) Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab* 94:287–291
- Boy N, Haeghe G, Heringer J et al (2013) Low lysine diet in glutaric aciduria type I-effect on anthropometric and biochemical followup parameters. *J Inherit Metab Dis* 36:525–533
- Boy N, Heringer J, Haeghe G et al (2015) A cross-sectional controlled developmental study of neuropsychological functions in patients with glutaric aciduria type I. *Orphanet J Rare Dis* 10:163
- Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, Gron ICH, Rasmussen K (1979) Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). *J Pediatr* 94:669–673
- Brismar J, Ozand PT (1995) CT and MR of the brain in glutaric aciduria type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *Am J Neuroradiol* 16:675–683
- Bross P, Frederiksen JB, Bie AS et al (2012) Heterozygosity for an inframe deletion causes glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in a patient detected by newborn screening: Investigation of the effect of the mutant allele. *J Inherit Metab Dis* 35:787–796
- Brown A, Crowe L, Beauchamp MH et al (2015) Neurodevelopmental profiles of children with glutaric aciduria type I diagnosed by newborn screening: A follow-up case series. *JIMD Rep* 18:125–134
- Burlina AP, Zara G, Hoffmann GF, Zschocke J, Burlina AB (2004) Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. *J Inherit Metab Dis* 27:911–915
- Burlina AP, Danieli D, Malfa F et al (2012) Glutaric aciduria type I and glioma: the first report in a young adult patient. *J Inherit Metab Dis* 35:S1–S182
- Busquets C, Merinero B, Christensen E et al (2000) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically and biochemically distinct. *Pediatr Res* 48:315–322
- Carman KB, Aydogdu SD, Yakut A et al (2012) Glutaric aciduria type I presenting as subdural haematoma. *J Paediatr Child Health* 48:712
- Castillo L, Chapman TE, Yu YM et al (1993) Dietary arginine uptake by the splanchnic region in adult humans. *Am J Physiol* 265:E532–539
- Cerisola A, Campistol J, Pérez-Duenas B et al (2009) Seizures versus dystonia in encephalopathic crisis of glutaric aciduria type I. *Pediatr Neurol* 40:426–431
- Chace DH, Kalas TA, Naylor EW (2003) Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 40:1797–1817
- Chalmers RA, Bain MD, Zschocke J (2006) Riboflavin-responsive glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 29:162–172
- Chow SL, Rohan C, Morris AA (2003) Rhabdomyolysis in glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 26:711–712
- Christensen E (1983) Improved assay of glutaryl-CoA dehydrogenase in cultured cells and liver: application to glutaric aciduria type I. *Clin Chim Acta* 129:91–97
- Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J (2004) Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 27:861–868
- Couce ml, López-Suárez O, Bóveda MD et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* 17:383–389
- Crombez EA, Cederbaum SD, Spector E, Chan E, Salazar D, Neidich J, Goodman S (2008) Maternal glutaric aciduria type I identified by newborn screening. *Mol Genet Metab* 94:132–134
- de Ridder D, Geenen R, Kuijper R et al (2008) Psychological adjustment to chronic disease. *The Lancet* 372:246–255
- Desai NK, Runge VM, Crisp DE, Crisp MB, Naul LG (2003) Magnetic resonance imaging of the brain in glutaric aciduria type I. *Invest Radiol* 38:489–496

- Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (D-A-CH) (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl. Frankfurt am Main; Umschau/Braus
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (D-A-CH) (2015): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Bonn, 2. Auflage; Neuer Umschau Buchverlag
- Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA (1995) Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr* 126:696–702
- Dewey KG, Beaton G, Fjeld C, Lonnerdal B, Reeds P (1996) Protein requirements of infants and children. *Eur J Clin Nutr* 50:119–147
- Dixon M, Leonard JV (1992) Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child* 67:1387–1391
- Doraiswamy A, Kesavamurthy B, Ranganatha L (2015) Batwing appearance e A neuroradiologic clue to glutaric aciduria-type 1. *Int J Epidemiol* 2:44–48
- Elster AW (2004) Value of diffusion-weighted resonance imaging for diagnosing acute striatal necrosis. *J Comput Assist Tomogr* 28:98–100
- Elze MC, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Lumsden DE, Hutton JL, Lin JP (2016) Burke-Fahn-Marsden dystonia severity, Gross Motor, Manual Ability, and Communication Function Classification scales in childhood hyperkinetic movement disorders including cerebral palsy: a Rosetta Stone study. *Dev Med Child Neurol* 58:145–153
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K et al (2014) Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* 37:881–887
- Fernández-Álvarez E, García-Cazorla A, Sans A et al (2003) Hand tremor and orofacial dyskinesia: clinical manifestations of glutaric aciduria type I in a young girl. *Mov Disord* 18:1076–1077
- Forstner R, Hoffmann GF, Gassner I et al (1999) Glutaric aciduria type I: ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatr Radiol* 29:138–143
- Fridakis MJ, Liadinioti C, Stefanis L et al (2015) Rare late-onset presentation of glutaric aciduria type i in a 16-year-old woman with a novel gcdh mutation. *JIMD Rep* 1:85–92
- Francis DEM, Smith I (1981) Breast-feeding regime for the treatment of infants with phenylketonuria. In: Bateman C (ed) *Applied nutrition*. John Libbey, London, pp 82–83
- Fu Z, Wang M, Paschke R, Rao S, Frerman FE, Kim JJP (2004) Crystal structures of human glutaryl-CoA dehydrogenase with and without an alternate substrate: structural bases of dehydrogenation and decarboxylation reactions. *Biochemistry* 43:9674–9684
- Gallagher RC, Cowan TM, Goodman SI, Enns GM (2005) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency and newborn screening: Retrospective analysis of a low excreter provides further evidence that some cases may be missed. *Mol Genet Metab* 86:417–420
- Garbade SF, Greenberg CR, Demirkol M et al (2014) Unravelling the complex mri pattern in glutaric aciduria type I using statistical models—a cohort study in 180 patients. *J Inherit Metab Dis* 37:763–773
- Garcia P, Martins E, Diogo L et al (2008) Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I. *Eur J Pediatr* 167:569–573
- German Society for Newborn Screening [Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V., DGNS] (2015) National Screening Report Germany 2013; URL: <http://www.screening-dgns.de/reports.php>
- Gitiaux C, Roze E, Kinugawa K et al (2008) Spectrum of movement disorders associated with glutaric aciduria type 1: a study of 16 patients. *Mov Disord* 23:2392–2397
- Glasziou P, Irwig L, Mant D (2005) Monitoring in chronic disease: a rational approach. *BMJ* 330:644–648
- Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A et al (2012) Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* 25:514–519
- Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC (1975) Glutaric aciduria: a new inborn error of amino acid metabolism. *Biochem Med* 12:12–21
- Goodman SI, Stein DE, Schlesinger S et al (1998) Glutaryl-CoA dehydrogenase mutations in glutaric acidemia (Type I): Review and report of thirty novel mutations. *Hum Mutat* 12:141–144
- Gramer G, Haegi G, Glahn EM, Hoffmann GF, Lindner M, Burgard P (2014) Living with an inborn error of metabolism detected by newborn screening—parents' perspectives on child development and impact on family life. *J Inherit Metab Dis* 37:189–195
- Greenberg CR, Reimer D, Singal R et al (1995) A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the

glutaryl-CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type I. *Hum Mol Genet* 4:493–495

- Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA et al (2002) Outcome of the three years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric aciduria type I in Manitoba and Northwestern Ontario, Canada. *Mol Genet Metab* 75:70–78
- Gupta N, Singh PK, Kumar M et al (2015) Glutaric acidemia type I- clinico-molecular profile and novel mutations in GCDH gene in Indian patients. *JIMD Rep* 21:45–55
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al (2011) GRADE guidelines: 1.Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64:383–394
- Hald JK, Nakstad PH, Skjeldal OH, Stromme P (1991) Bilateral arachnoid cysts of the temporal fossa in four children with glutaric aciduria type I. *Am J Neuroradiol* 12:407–409
- Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A et al (2009) Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain* 132:1764–1782
- Harting I, Boy N, Heringer J et al (2015) (1)H-MRS in glutaric aciduria type I: Impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. *J Inherit Metab Dis* 38: 829–838
- Hartley LM, Khwaja OS, Verity CM (2000) Glutaric aciduria type I and nonaccidental head injury. *Pediatrics* 107:174–175
- Haworth JC, Booth FA, Chudley AE et al (1991) Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *J Pediatr* 118:52–58
- Hennermann JB, Roloff S, Gellerman J et al (2009) False-positive newborn screening mimicking glutaric aciduria type I in infants with renal insufficiency. *J Inherit Metab Dis*. doi:10.1007/s10545-009-9017-6
- Heringer J, Boy SPN, Ensenauer R et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* 68:743–752
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA et al (2013) Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* 81:849–850
- Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG et al (1991) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: A distinct encephalopathy. *Pediatrics* 88:1194–1203
- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 27:115–123
- Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol M (2005) Breast-feeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 28:457–465
- Ituk US, Allen TK, Habib AS (2013) The peripartum management of a patient with glutaric aciduria type I. *J Clin Anesth* 25: 141–145
- Jamiolkowski D, Kölker S, Glahn EM, Barić I, Zeman J, Baumgartner MR, Mühlhausen C, Garcia-Cazorla A, Gleich F, Haege G, Burgard P, E-IMD consortium (2016) Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 39:231–241
- Jamjoom ZA, Okamoto E, Jamjoom AH, Al-Hajery O, Abu-Melha A (1995) Bilateral arachnoid cysts of the sylvian region in female siblings with glutaric aciduria type I. Report of two cases. *J Neurosurg* 82:1078–1081
- Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP et al (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* 106:488–490
- Kamate M, Patil V, Chetal V et al (2012) Glutaric aciduria type I: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol* 15:31–34
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS et al (2013) Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 19:576–585
- Köhler M, Hoffmann GF (1998) Subdural haematoma in a child with glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* 28:582
- Kölker S, Hoffmann GF, Schor DS et al (2003) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: region-specific analysis of organic acids and acylcarnitines in post mortem brain predicts vulnerability of the putamen. *Neuropediatrics* 34:253–260
- Kölker S, Garbade S, Greenberg CR et al (2006) Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl- CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 59:840–847
- Kölker S, Garbade SF, Boy N et al (2007a) Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by neonatal screening in Germany. *Pediatr Res* 62:353–

- Kölker S, Christensen E, Leonard JV et al (2007b) Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis* 30:5–22
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV (2011) Diagnosis and management of glutaric aciduria type I—revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 34:677–694
- Kölker S, Boy SP, Heringer J et al (2012) Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I - a decade of experience. *Mol Genet Metab* 107:72–80
- Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V et al (2015a) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 38:1041–1057
- Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB et al (2015b) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 38:1059–1074
- Korman SH, Jakobs C, Darmin PS et al (2007) Glutaric aciduria type 1: clinical, biochemical and molecular findings in patients from Israel. *Eur J Paediatr Neurol* 11:81–89
- Krstulovic AM, Brown PR, Rosie DM, Champlin PB (1977) Highperformance liquid-chromatographic analysis for tryptophan in serum. *Clin Chem* 23:1984–1988
- Kulkens S, Harting I, Sauer S et al (2005) Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* 64:2142–2144
- Kurtcan S, Aksu B, Alkan A et al (2015) MRS features during encephalopathic crisis period in 11 years old case with GA-1. *Brain Dev* 37: 546–551
- Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M et al (1994) Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: Clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord* 9:22–30
- Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E et al (2004) Long-term followup, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol* 8:121–129
- Laich A, Neurauder G, Widner B, Fuchs D (2002) More rapid method for simultaneous measurement of tryptophan and kynurenine by HPLC. *Clin Chem* 48:579–581
- Lee CS, Chien YH, Peng SF et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* 28:61–67
- Lin SK, Hsu SG, Ho ES et al (2002) Novel mutations and prenatal sonographic findings of glutaric aciduria (type I) in two Taiwanese families. *Prenat Diagn* 22:725–729
- Lindner M, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF (2004) Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 27:851–859
- Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kölker S (2006) Neonatal screening for glutaric aciduria type I: strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis* 29:378–382
- Liow NY, Gimeno H, Lumsden DE et al (2016) Gabapentin can significantly improve dystonia severity and quality of life in children. *Eur J Paediatr Neurol* 20:100–107
- Lipkin PH, Roe CR, Goodman SI, Batshaw ml (1988) A case of glutaric aciduria type I: effect of riboflavin and carnitine. *J Pediatr* 112:62–65
- Loeber JG, Burgard P, Cornel MC et al (2012) Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis* 35:603–611
- Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NE (2005) The role of arginine in infection and sepsis. *J Parenter Enteral Nutr* 29:S70–S74
- Lumsden DE, Kaminska M, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Perides S, Ashkan K, Selway R, Lin JP (2013) Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. *Dev Med Child Neurol* 55:567–574
- Lütcherath V, Waaler PE, Jellum E, Wester K (2000) Children with bilateral temporal arachnoid cysts may have glutaric aciduria type 1 (GAT1); operation without knowing that may be harmful. *Acta Neurochir (Wien)* 142:1025–1030
- Ma J, Tan L, Chen S (2013a) A case of choreoathetosis due to glutaric aciduria type 1. *Mov Disord* 28:1808
- Ma L, Savory S, Agim NG (2013b) Acquired protein energy malnutrition in glutaric acidemia. *Pediatr Dermatol* 30:502–504
- MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriksz C, Chakrapani AA, Saudubray JM (2006) Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis* 29:299–303
- Marigliano M, Anton G, Sabbion A et al (2013) Difficult management of glucose homeostasis in a 21-month-old child with type 1 diabetes and unknown glutaric aciduria type I: a case report. *Diabetes Care* 36:e135–e136
- Marti-Masso JF, Ruiz-Martínez J, Makarov V et al (2012) Exome sequencing identifies GCDH (glutaryl-

CoA dehydrogenase) mutations as a cause of a progressive form of early-onset generalized dystonia. *Hum Genet* 131:435–442

- Martinez-Lage JF, Casas C, Fernandez MA, Puche A, Rodriguez Costa T, Poza M (1994) Macrocephaly, dystonia, and bilateral temporal arachnoid cysts : glutaric aciduria type 1. *Childs Nerv Syst* 10: 198–203
- McClelland VM, Bakalinova DB, Hendriksz C, Singh RP (2009) Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 51:235–239
- Mohammad SA, Abdelkhalek HS, Ahmed KA et al (2015) Glutaric aciduria type 1: Neuroimaging features with clinical correlation. *Pediatr Radiol* 45:1696–1705
- Monavari AA, Naughten ER (2000) Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type I by dietary management. *Arch Dis Child* 82:67–70
- Monbaliu E, Ortibus E, Roelens F, Desloovere K, Deklerck J, Prinzie P, de Cock P, Feys H (2010) Rating scales for dystonia in cerebral palsy: reliability and validity. *Dev Med Child Neurol* 52:570–575
- Moore T, Le A, Cowan TM (2012) An improved LC-MS/MS method for the detection of classic and low excreter glutaric acidemia type 1. *J Inher Metab Dis* 35:431–435
- Morris AAM, Hoffmann GF, Naughten ER, Monavari AA, Collins JE, Leonard JV (1999) Glutaric aciduria and suspected child abuse. *Arch Dis Child* 80:404–405
- Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE, Nichter CA, Kelley RI (1991) A common cause of episodic encephalopathy an spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet* 41: 89–95
- Müller E, Kölker S (2004) Reduction of lysine intake while avoiding malnutrition—major goals and major problems in dietary treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 27: 903–910
- Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y et al (2011) Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab* 102:343–348
- Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z (2009) Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD006659
- Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, Goodman SI, Sulaiman G, Croke DT (2004) Glutaric Aciduria Type I, Outcome in the Republic of Ireland. *J Inher Metab Dis* 27:917–920
- Neumaier-Probst E, Harting I, Seitz A, Ding C, Kölker S (2004) Neuroradiological findings in glutaric aciduria type I (glutaryl- CoA dehydrogenase deficiency). *J Inher Metab Dis* 27:869–876
- Oguz KK, Ozturk A, Cila A (2005) Diffusion-weighted MR imaging and MR spectroscopy in glutaric aciduria type I. *Neuroradiology* 47: 229–234
- Optimix®, Nutritional recommendations for children and adolescents, Research Institute for Child Nutrition Dortmund, Germany; URL <http://www.fke-do.de/index.php>; retrieved from 8th March 2016
- Patay Z, Mills JC, Löbel U, Lambert A, Sablauer A, Ellison DW (2012) Cerebral neoplasms in L-2 hydroxyglutaric aciduria: 3 new cases and meta-analysis of literature data. *AJNR Am J Neuroradiol* 33: 940–943
- Pfeil J, Listl S, Hoffmann GF et al (2013) Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: A cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis* 8:167
- Pierson TM, Nezhad M, Tremblay MA et al (2015) Adult-onset glutaric aciduria type I presenting with white matter abnormalities and subependymal nodules. *Neurogenetics* 16:325–328
- Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF (2002) Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inher Metab Dis* 25:531–546
- Pusti S, Das N, Nayek K et al (2014) A treatable neurometabolic disorder: glutaric aciduria type 1. *Case Rep Pediatr* 2014:256356
- Radha Rama Devi A, Ramesh VA, Nagarajaram HA et al (2016) Spectrum of mutations in glutaryl-coa dehydrogenase gene in glutaric aciduria type I - study from South India. *Brain Dev* 38: 54–60
- Rakocevic G, Lyons KE, Wilkinson SB, Overman JW, Pahwa R (2004) Bilateral pallidotomy for severe dystonia in an 18-month-old child with glutaric aciduria. *Stereotact Funct Neurosurg* 82:80–83
- Renaud dl (2012) Leukoencephalopathies associated with macrocephaly. *Semin Neurol* 32:34–41
- Rice J, Waugh MC (2009) Pilot study on trihexiphenidyl in the treatment of dystonia in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 24:176–182
- Sanger TD, Bastian A, Brunstrom J et al (2007) Prospective open-label clinical trial of trihexiphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *J Child Neurol* 22:530–537
- Sauer SW, Opp S, Hoffmann GF et al (2011) Therapeutic modulation of cerebral L-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type I. *Brain* 134:157–170
- Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM (2008) Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical

neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann N Y Acad Sci* 1142:266–309

- Schulze-Bergkamen A, Okun JG, Spiekorkötter U et al (2005) Quantitative acylcarnitine profiling in peripheral blood mononuclear cells using in vitro loading with palmitic and 2-Oxoadipic acids: biochemical confirmation of fatty acid oxidation and organic acid disorders. *Pediatr Res* 58:873–880
- Seccombe DW, James L, Booth F (1986) L-Carnitine treatment in glutaric aciduria type I. *Neurology* 36:264–267
- Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y, Tajima G, Sakura N, Naito E, Yorifuri T (2005) Stable-isotope dilution gas chromatography–mass spectrometric measurement of 3-hydroxyglutaric acid, glutaric acid and related metabolites in body fluids of patients with glutaric aciduria type 1 found in newborn screening. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 823:7–12
- Singh P, Goraya JS, Ahluwalia A, Saggarr K (2011) Teaching NeuroImages: Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *Neurology* 77:e6
- Smith WE, Millington DS, Koeberl DD, Lesser PS (2001) Glutaric acidemia, type I, missed by newborn screening in an infant with dystonia following promethazine administration. *Pediatrics* 107:1184–1187
- Souci WS, Fachmann W, Kraut H (2008) Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 7. Auflage, ISBN-13: 978-3804750388
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet* 121C:38–52
- Strauss KA, Lazovic J, Wintermark M, Morton DH (2007) Multimodal imaging of striatal degeneration in Amish patients with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain* 130:1905–1920
- Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* 104:93–106
- Thies B, Meyer-Schwesinger C, Lamp J et al (2013) Acute renal proximal tubule alterations during induced metabolic crises in a mouse model of glutaric aciduria type 1. *Biochim Biophys Acta* 1832:1463–1472
- Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, Wilcox AH, Seymour CA (1998) A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med* 20:331–343
- Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, Brewster TG, Rinaldo P, Matern D (2005) The urinary excretion of glutarylcarnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* 84:137–143
- Treacy EP, Lee-Chong A, Roche G, Lynch B, Ryan S, Goodman SI (2003) Profound neurological presentation resulting from homozygosity for a mild glutaryl-CoA dehydrogenase mutation with a minimal biochemical phenotype. *J Inher Metab Dis* 26:72–74
- Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S (2003) Neuroimaging findings in glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* 33:823–830
- Van der Watt G, Owen EP, Berman P et al (2010) Glutaric aciduria type 1 in South Africa-high incidence of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in black South Africans. *Mol Genet Metab* 101:178–182
- Van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG, Modderman P, van Spronsen FJ (2003) A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 162:323–326
- Vester ME, Bilo RA, Karst WA et al (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* 11:405–415
- Vester ME, Visser G, Wijburg F, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR (2016) Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr* 175:1001–1006
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 106:430–438
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C et al (2010) Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 33:S133–S138
- Vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, et al. Hrsg. (2014). *Inherited metabolic diseases in Adults*. Springer-Verlag; ISBN 978-3-642-45188-1
- Walter JH (2003) L-Carnitine in inborn errors of metabolism: What is the evidence? *J Inher Metab Dis* 26:181–188
- Wang Q, Li X, Ding Y et al (2014) Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* 36:813–822
- Watson AR (2000) Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol*

14:469–472

- Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA et al (2006) Newborn screening: toward a uniform screening panel and system—executive summary. *Pediatrics* 117:S315–S319
- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) (2006), 3rd edn
- Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC IV) (2007), 4th edn
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Kl C (2003) Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 348:2304–2312
- Woelfle J, Kreft B, Emons D, Haverkamp F (1996) Subdural hematoma and glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* 26:779–781
- World Health Organization (2007) Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. WHO Technical Report Series 935. World Health Organization, Geneva
- Yang L, Yin H, Yang R et al (2011) Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit* 17:H55–H59
- Yannicelli S, Rohr F, Warman FL (1994) Nutrition support for glutaric acidemia type I. *J Am Diet Assoc* 94:183–191
- Young-Lin N, Shalev S, Glenn OA et al (2013) Teaching neuroimages: infant with glutaric aciduria type 1 presenting with infantile spasms and hypsarrhythmia. *Neurology* 81:e182–e183
- Zaki OK, Elabd HS, Ragheb SG et al (2014) Demographic and clinical features of glutaric acidemia type 1; a high frequency among isolates in Upper Egypt. *Egypt J Med Hum Gen* 15:187–192
- Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR et al (2016) Living with intoxication-type inborn errors of metabolism: a qualitative analysis of interviews with paediatric patients and their parents. *JIMD Rep*. doi:10.1007/8904_2016_545
- Zielonka M, Braun K, Bengel A et al (2015) Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: A case report. *J Child Neurol* 30:1065–1069
- Zinnanti WJ, Lazovic J, Housman C, LaNoue K, O’Callaghan JP, Simpson I, Woontner M, Goodman SI, Connor JR, Jacobs RE, Cheng KC (2007) Mechanism of age-dependent susceptibility and novel treatment strategy in glutaric acidemia type I. *J Clin Invest* 117:3258–3270
- Zschocke J, Quak E, Guldborg P, Hoffmann GF (2000) Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 37:177–181
- Zschocke J, Baumgartner MR, Morava E, Patterson MC, Peters V, Rahman S (2016) Recommendations and guidelines in the JIMD: suggested procedures and avoidance of conflicts of interest. *J Inher Metab Dis* 39:327–329