

**Tytuł:** Rola badania profilu kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS) w detekcji chorób mitochondrialnych / Urinary organic acid analysis by gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) in the detection of mitochondrial disorders

**Słowa kluczowe:** GC-MS choroby mitochondrialne screening selektywny rekomendacje profil kwasów organicznych w moczu

**Keywords:** recommendations selective screening urinary organic acid profile GC-MS mitochondrial disorders

**Autorzy:**

Grupa Ekspertów

### **Streszczenie:**

Choroby mitochondrialne (MD) to grupa defektów genetycznych o heterogennym tle molekularnym, różnorodnej symptomatologii i niskim poziomie rozpoznawalności. Celem pracy było zbadanie, w jakim stopniu selektywny screening, ukierunkowany na wrodzone wady metabolizmu z wykorzystaniem analizy profilu kwasów organicznych (OA) w moczu metodą GC-MS, może pomóc w określeniu

prawdopodobieństwa MD. Oceniono retrospektywnie metabolity OA u pacjentów w dwóch grupach:

1. w 143 przypadkach potwierdzonej molekularnie MD (grupa mitochondrialna),
2. w 444 przypadkach analiz wykonanych w ramach selektywnego screeningu, w których wykryto zwiększone wydalanie kwasu mlekowego (LA) w moczu (grupa screeningowa).

W grupie mitochondrialnej profil OA nie odbiegał od normy w 24% przypadków, w pozostałych było: obecność kwasu 2-ketoglutarynowego i innych metabolitów cyklu Krebsa (35,5%), utleniania kwasów tłuszczowych (27,3%), dysfunkcji wątroby (10,0%), zaburzenia perystaltyki jelitowej (9,0%). Obecność specyficznych metabolitów, w tym kwasu 3-metyloglutarynowego i etylmalonowego, pozwoliła na identyfikację mutacji w odpowiednich genach u 10 pacjentów. W grupie screeningowej prawdopodobieństwo MD oceniono jako wysokie u 21% pacjentów, co powinno stanowić wskazanie do biopsji mięśnia i/lub analizy DNA. Co najmniej 29 noworodków z tej grupy zmarło, w tym 22 bez znanej przyczyny i bez zabezpieczenia materiału do kontynuowania diagnostyki postmortalnej.

Wnioski:

1. Zmiany w profilu OA nie są swoiste dla MD, ale mogą być przydatne w kwalifikacji pacjenta z chorobą o niejasnej etiologii do diagnostyki mitochondrialnej.
2. Autorzy zalecają zabezpieczenie DNA i uzyskanie zgody na analizę patogenicznych mutacji w przypadkach nieprawidłowego profilu OA, szczególnie u noworodków z niepewnym rokowaniem. Badanie DNA można wykonać z próbki krwi pobranej na EDTA, a także w zamrożonych tkankach, pobranych drogą biopsji lub w czasie sekcji.

### **Abstract:**

Mitochondrial disorders (MD) are a group of genetic defects characterized by heterogeneous molecular background, broad spectrum of symptoms and low detection rate. The aim of this work was to study how selective screening for inborn error of metabolism by urine organic acid GC-MS analysis may help to determine the probability of MD. We retrospectively evaluated OA metabolites from patients divided into two groups:

1. in 143 cases of molecularly confirmed MD (the mitochondrial group);
2. in 444 samples from selective screening, wherein increased excretion of lactic acid was detected (the screening group). In the mitochondrial group OA profile was normal in 24% of the patients. In the other 76% profile was complex, with the presence of 2-ketoglutaric acid and other Krebs cycle's metabolites (35,5%), fatty acid oxidation (27,3%), liver dysfunction (10,0%), intestinal motility (9,0%). The presence of specific metabolites (i.e. methyl glutaric acid and ethylmalonic acid) enabled to identify related gene mutations in 10 patients. Of the screening group, 21% of patients were assessed as having high probability of MD and it should be an indication for muscle biopsy and/or DNA analysis. At least 29 newborn infants of the screening group died, including 22 for which cause of death is unknown and no specimens were left for further investigation.

Conclusions:

1. Abnormalities of the urinary organic acid profile are not specific for MD, but can help to qualify patients who suffer from disease of unclear etiology for mitochondrial diagnosis.
2. In cases of abnormalities of the urinary organic acid profile, the authors recommend to collect DNA specimens and to get permission for analysis of pathogenic mutations, especially when it concerns newborn infants with uncertain prognosis. One can

run a DNA test on either blood collected in EDTA tube, or on biopsy/autopsy tissue specimen.