

2/2.13 Wybrane wrodzone wady metabolizmu

Wrodzone zaburzenia metabolizmu występują stosunkowo rzadko (szeroko ujęte z częstością 1/500 noworodków), stanowią jednak poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny, bowiem wiele z nich, nierozpoznanych we właściwym czasie i/lub źle leczonych, prowadzi często do nieodwracalnych zaburzeń rozwojowych i znacznie pogarsza rokowania. Decydującą rolę w terapii większości schorzeń metabolicznych odgrywa odpowiednia dieta, a jej skomponowanie i wdrożenie do praktyki jest trudnym wyzwaniem dla całego zespołu terapeutycznego (chorego, jego rodziców, lekarza, pielęgniarki, a zwłaszcza dietetyka). W rozdziale omówione zostały, dość arbitralnie wybrane, choć niewątpliwie jedne z najważniejszych zaburzeń przemiany węglowodanów i aminokwasów.

Zaburzenia przemiany węglowodanów

Galaktoza

Galaktoza, obok glukozy i fruktozy, należy do trzech heksoz wchłanianych w przewodzie pokarmowym człowieka. W postaci wolnej w pokarmach występuje w niewielkich ilościach, natomiast jest częstym składnikiem cukrów złożonych oraz cukrowych pochodnych białek i tłuszczów. Największym jej źródłem jest laktoza rozpadająca się pod wpływem laktazy do glukozy i galaktozy. Ważnym jej źródłem jest także kazeina (100 g = 184 mg galaktozy). Występuje ona we wszystkich niemal produktach roślinnych: zbożach, owocach, warzywach. Obficie reprezentowana jest także w błonniku pokarmowym, choć jej dostępność z tego źródła nie została dokładnie określona.

Galaktoza wchłania się szybko drogą aktywnego transportu. Głównym miejscem jej metabolizmu jest wątroba. Zasadnicze znaczenie galaktoza ma jako substancja energetyczna. Wchodząc w szlak glikolityczny, po przemianie w glukozo-6-fosforan, może także stać się, jako glukozo-1-fosforan, substratem do syntezy glikogenu. Dodatkowym bardzo ważnym jej zadaniem ustrojowym jest glikozylacja białek i lipidów.

Galaktozemia

Mianem tym określa się zaburzenia katabolizmu galaktozy (i jej metabolitów) będące efektem różnych defektów enzymatycznych dziedziczonych autosomalnie recesywnie. Zaburzenie może dotyczyć trzech zasadniczych enzymów:

Galaktoza

Zaburzenia
katabolizmu
galaktozy

- **Niedobór urydylilotransferazy galaktozo-1-fosforanowej (GALT) (galaktozemia klasyczna)**

Średnią częstość występowania na świecie określa się na 1:62 000 (Polska: 1:35 000). Początek objawów w 90% przypadków występuje w pierwszym tygodniu życia (2–4 doba). Ujawnia się w postaci uszkodzenia wątroby (m.in. skaza krwotoczna), tubulopatią (uszkodzenie kanalików nerkowych), brakiem łąknienia, nudnościami, wymiotami, biegunką, sennością, spadkiem napięcia mięśniowego, śpiączką, drgawkami. Nierzadkim powikłaniem galaktozemia w tym okresie życia jest posocznica wywołana przez *E. coli*. Późno rozpoznana i nieleczona galaktozemia prowadzi do niekiedy znacznego opóźnienia psychomotorycznego i zaćmy (toksyczny wpływ galaktitolu).

- **Niedobór galaktokinazy (GALK)**

Występuje rzadko (1:100 000), a podstawowym objawem jest gwałtownie postępująca zaćma przy zupełnie normalnym rozwoju umysłowym.

- **Niedobór UDP-galaktozo-4-epimerazy (GALE)**

Uogólniona postać jest zjawiskiem niezwykle rzadkim, opisano tylko kilka przypadków. W okresie noworodkowym przebiega jak klasyczna galaktozemia, jednak wyłączenie z diety galaktozy nie powoduje ustąpienia objawów psychoneurologicznych. Postać obwodowa też występuje rzadko i na dodatek przebiega bezobjawowo.

Rozpoznawanie

Opiera się na oznaczaniu galaktozy w surowicy krwi 30 minut po posiłku mlecznym, aktywności enzymatycznej i stężenia galaktozo-1-fosforanu w erytrocytach, badaniach genetyczno-molekularnych. Możliwa jest diagnostyka prenatalna.

Rozpoznanie galaktozemia

Leczenie galaktozemia

Leczenie:

- Natychmiastowe włączenie diety bezlaktozowej!
- Zakaz karmienia piersią!
- Całe życie dieta bezmleczna i bezlaktozowa (przy 25% i większym niedoborze enzymu nie podaje się mleka w pierwszym roku życia i ogranicza się podaż mleka w drugim roku życia, później ograniczenia nie są już tak konieczne).
- Pamiętać trzeba o lekach zawierających laktozę, choć jeśli są one naprawdę niezbędne, muszą być podawane.
- Wykluczyć należy masło, margaryny z mlekiem.
- Nie wolno spożywać wątroby, mózdzku.
- Wykluczyć należy rośliny strączkowe.
- Unikać należy fabrycznych przetworów mięsa, gdyż mogą zawierać laktozę.
- Substytucja witaminy D₃ i wapnia (800–1200 mg/dobę).

Produkty dozwolone:

- Mleka sojowe (Humana SL, Bebilon sojowy), ewentualnie hydrolizaty białkowe bezlaktozowe (Nutramigen LGG, Pregestimil). Bebilon-pepti – nie!
- Mięso, ryby, jaja, oleje roślinne.
- Niektóre owoce (najmniej galaktozy zawierają: pomarańcze, grejpfruty, winogrona zielone – < 5 mg/100 g).
- W niedoborze epimerazy konieczne jest spożywanie niewielkich ilości galaktozy. UDP-galaktoza jest niezbędna do dalszych przemian (glikolipidy, glikoproteiny, wielocukry).
- Nawet przy diecie „ściśle pozbawionej galaktozy” przyjmuje się ok. 100 mg/dobę (z owoców i warzyw oraz w postaci galaktolipidów i reszt galaktozylowych).

Fruktoza

Fruktoza jest cukrem powszechnie występującym w owocach, miodzie, sacharozie. Objawy wrodzonej nietolerancji fruktozy ujawniają się w chwili przejścia z wyłącznego karmienia piersią na karmienie sztuczne lub włączenia do diety soków, miodu, sacharozy. Średnia podaż fruktozy w normalnej diecie wynosi ok. 50–100 g/dobę.

Fruktoza

Wrodzona nietolerancja fruktozy

Na skutek bloku metabolicznego dotyczącego aldolazy B dochodzi do kumulacji fruktozo-1-fosforanu mającego toksyczny wpływ na wątrobę, nerki i mózg oraz spadku stężenia fosforanów. Dziedziczenie jest autosomalne recesywne. Częstość występowania: 1:20 000.

Wrodzona
nietolerancja fruktozy

Objawy kliniczne pojawiają się po włączeniu produktów zawierających fruktozę (sacharozy, owoców, jarzyn).

Ostre objawy choroby – to: hipoglikemia, nudności, wymioty, bladość, apatia, poty, letarg, napady drgawkowe.

Przy długotrwałej podaży pojawiają się zaburzenia rozwoju fizycznego, postępujące uszkodzenie wątroby, hepatomegalia, żółtaczkę, zaburzenia krzepnięcia, obrzęki, wodobrzusze, marskość wątroby. Charakterystyczną cechą tej choroby jest uszkodzenie kanalików nerkowych, zahamowanie rozwoju fizycznego oraz niezwykle częsta awersja do słodczy!

Rozpoznawanie

Podstawową rolę odgrywa dobrze zebrany wywiad żywieniowy (moment wprowadzenia do diety fruktozy), test karencji i ekspozycji, diagnostyka enzy-

Rozpoznanie wrodzonej nietolerancji fruktozy

matyczna w bioptacie nieuszkodzonej wątroby, analiza genetyczno-moleku-larna (trzy powszechne mutacje). Dożylny test tolerancji fruktozy nie jest obecnie stosowany, gdyż może być niebezpieczny dla życia.

Metody leczenia

Leczenie:

- Eliminacja z diety fruktozy, sacharozy, sorbitolu, miodu, owoców – konieczna suplementacja witamin rozpuszczalnych w wodzie. Po 3. roku życia dopuszczalne i akceptowalne jest spożycie fruktozy na poziomie 10–20 mg/dobę, pod warunkiem że wzrost, wyniki analiz biochemicznych, czynność wątroby i nerek są prawidłowe.
- W okresie niemowlęcym zaleca się karmienie piersią lub standardowymi mieszankami modyfikowanymi (przed podaniem należy sprawdzić ich skład).
- Można podawać małe ilości świeżych jarzyn: sałata, szpinak, kalafior, fasolka szparagowa, szparagi, rzodkiewki, selery, pory, ogórki, pietruszka, koper i większe ilości kiszonych ogórków, kapusty oraz warzywa mieszane.
- Posiłki powinny być małe i częste.
- Rokowanie dobre.

Glikogen

Glikogenozy

Glikogenozy

Objawiają się zaburzeniami gromadzenia glikogenu w wątrobie i mięśniach, prowadzącymi do dysfunkcji określonego narządu, i niekiedy hipoglikemią. W związku z tym objawy mogą być pierwotnie wątrobowe, mięśniowe i mieszane. Wszystkie glikogenozy dziedziczą się autosomalnie recesywnie, z wyjątkiem niektórych postaci glikogenozy VI i IX, które mają dziedziczenie recesywne sprzężone z chromosomem X.

Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych glikogenoz zebrano w tabeli 1.

Tabela 1. Glikogenozy i ich podział

Glikogenoza	Enzym	Lokalizacja	Objawy
Ia (von Gierke)	Glukoza-6-fosfataza	Wątroba, nerki	Hipoglikemia, hepatomegalia, kwasica mleczanowa, hiperlipidemia, hiperurykemia, nefromegalia, karłowatość, skłonność do krwawień
Ib	Translokaza glukoza-6-fosforanowa	Wątroba	Jw. + neutropenia, skłonność do zakażeń
Ic	Translokazapirofosforanowa	Wątroba	Jak w Ib

Glikogenoza	Enzym	Lokalizacja	Objawy
II (Pompe)	α -glukozydaza (<i>lizosomalna</i>)	Uogólniona	Postać dziecięca: kardiomegalia, hepatomegalia, postępująca hipotonia mięśniowa. Postać młodzieńcza: miopatia
III (Forbes, Cori)	Amylo-1,6-glukozydaza (<i>debrancher</i>)	Wątroba, mięśnie, serce, erytrocyty	Hipoglikemia, hepatomegalia, miopatia
IV (Andersen)	Amylo-1,4-1,6-transglukozydaza (<i>brancher</i>)	Wątroba	Hepatosplenomegalia, marskość wątroby
V (McArdle)	Fosforylaza mięśniowa	Mięśnie	Hipotonia mięśniowa, powysiłkowe skurcze mięśniowe, szybka męczliwość, mioglobinuria
VI (Hers)	Fosforylaza wątrobowa	Wątroba, erytrocyty	Hipoglikemia, hepatomegalia, często bezobjawowa
VIa	Kinaza fosforylasy b	Wątroba, erytrocyty	Hepatomegalia, hipoglikemia
VII (Tarui)	Fosfofruktokinaza	Mięśnie, erytrocyty	Hipoglikemia, hepatomegalia
IX	Kinaza fosforylasy b	Wątroba, mięśnie, erytrocyty	Hepatomegalia, hipoglikemia, przebieg cięższy niż VI a
0	Syntetaza glikogenu	Wątroba	Hipoglikemia, zaburzenia rozwoju fizycznego

Rozpoznawanie:

- Hipoglikemia? Obniżona tolerancja głodzenia (I i III).
- Hiperlipidemia, hiperurykemia, kwasica mleczanowa (I).
- Neutropenia, zaburzenia funkcji granulocytów (Ib, Ic).
- USG: hepatomegalia, splenomegalia, nefromegalia.
- Testy obciążeniowe (tolerancji glukozy, galaktozy, obciążenie glukagonem, wysiłkowy).
- Glikogen w mięśniach i wątrobie.
- Histologia mięśni i wątroby.
- Oznaczanie aktywności enzymów.

Leczenie:

- Typ Ia (glukozo-6-fosfataza):
 - posiłki co 2–3 godziny, w nocy żywienie przez sondę,
 - maltodekstryny i niegotowana, surowa skrobia kukurydziana,
 - nie podawać sacharozy i fruktozy, laktoza do 0,5 g/dobę,
 - węglowodany – 65% zapotrzebowania kalorycznego,

- unikać laktozy,
- suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i witaminy C,
- suplementacja wapnia,
- dieta niskotłuszczowa.
- Typ Ib i c (translokaza): jak wyżej + GCSF (czynnik stymulujący granulocyty).
- Typ III (amyl-1,6-glukozydaza): jak w typie I, jednak bez restrykcji mleka i owoców.
- Typ II (alfa-glukozydaza lizosomalna): brak leczenia, doświadczalnie enzymatyczna terapia zastępcza.
- Typ IV (amyl-1,4-1,6-glukozydaza): przeszczep wątroby.
- Typ V (fosforylaza mięśniowa) i Typ VII (fosfofruktokinaza): ew. dieta bogatobiałkowa.
- Typ VI (fosforylaza wątrobowa) i Typ IX (kinaza fosforylasy b): unikać długiego głodzenia.

Zaburzenia przemiany aminokwasów

Niedobory enzymów biorących udział w przemianach aminokwasów prowadzą zwykle do kumulacji metabolitów pośrednich i wtórnie do uszkodzenia narządów, takich jak mózg, wątroba i nerki. Leczenie dietetyczne zwykle nie ogranicza się tylko do wieku dziecięcego i musi być kontynuowane do końca życia.

Aminokwasy rozgałęzione

Choroba syropu klonowego

Choroba syropu klonowego

Choroba spowodowana jest niedoborem kompleksu dehydrogenazy rozgałęzionych alfa-ketokwasów. Następstwem jest wzrost ketokwasów pochodzących z leucyny, izoleucyny, waliny (głównie kwasu 2-OH-izowalerianowego i 2-oksoizokapronowego). Dziedziczenie jest autosomalne recesywne. Częstość występowania w Europie wynosi 1:200 000.

Postać ostra manifestuje się dekompensacją w 3.–5. dobie życia, kiedy to pojawiają się: senność lub bezsenność, problemy z karmieniem, napady bezdechów, upośledzenie odruchów, obrzęk mózgu, śpiączka.

Postać łagodna objawia się opóźnieniem psychoruchowym, spastycznością czterokończynową, nawracającymi dekompensacjami z ketoacydozą, wyzwalanymi zwykle przez infekcje, lub wzmożoną podażą białka.

Rozpoznawanie:

- Wzrost stężenia leucyny, izoleucyny, waliny w surowicy krwi i oksokwasów w moczu.
- Obniżona aktywność enzymów w fibroblastach.

Rozpoznawanie choroby syropu klonowego

Leczenie:

- W okresie pojawienia się ostrych objawów – intensywna terapia.
- Hemofiltracja, transfuzja wymienna, dializa w celu obniżenia toksycznych metabolitów.
- Próba z tiaminą – 10 mg/kg/dobę.
- Dieta z obniżoną zawartością leucyny, izoleucyny, waliny – należy utrzymać stężenie leucyny na poziomie 100–250, izoleucyny 50–150, a waliny 150–250 $\mu\text{mol/l}$; dzieci z klasyczną postacią tolerują zwykle 400–600 mg/dobę tych aminokwasów łącznie.
- Diety syntetyczne niskobiałkowe, dieta żelatynowa + niezbędne dodatki (witaminy, minerały, LCPUFA).
- Rokowanie korzystne, jeśli leczenie rozpoczęto wcześniej i było ono ściśle przestrzegane.

Leczenie choroby syropu klonowego

03

Aminokwasy aromatyczne**Tyrozynemia**

Wyróżnia się dwa zasadnicze typy tyrozynemii: typ I – spowodowany zaburzeniem przemiany tyrozyny na poziomie hydrolazy fumaryloacetooctanu, prowadzącym do kumulacji toksycznych metabolitów, m.in. bursztynyloacetonu, oraz typ II – spowodowany defektem aminotransferazy tyrozyny.

Typ I (wątrobowo-nerkowy) tyrozynemii objawia się w sposób ostry w wieku noworodkowym i wczesnoniemowlęcym wymiotami, biegunką, skazą krwotoczną i krwawieniami, posocznicą, ciężką niewydolnością wątroby, hipoglikemią i uszkodzeniem nerek lub przewlekłe w postaci hepatomegalii, marskości wątroby, opóźnienia wzrastania, krzywicy, skazy krwotocznej, neuropatii i kryz neurologicznych. Częstość występowania – 1:100–120 tysięcy.

Typ I (wątrobowo-nerkowy) tyrozynemii

Typ II (skórno-oczny) tyrozynemii objawia się bolesnymi nadżerkami i owrzodzeniami rogówki, nadmiarem łez, fotofobią, zaburzeniami widzenia, zmianami skórnymi pod postacią hiperkeratozy dłoni i stóp oraz objawami neurologicznymi polegającymi na zaburzonej koordynacji ruchowej.

Typ II (skórno-oczny) tyrozynemii

Rozpoznawanie tyrozynemii

Rozpoznawanie**Typ I:**

- ↑ bursztynyloacetonu, bursztynyloacetoocetan w moczu (pochodne fumaryloacetoocetanu i maleiloacetoocetanu).
- ↑ tyrozyny we krwi (niewielki).

Typ II:

- Bardzo znaczny ↑ tyrozyny we krwi.
- ↑ 4-OH-fenylpirogronianu, 4-OH-fenylomleczanu, 4-OH-fenyllooctanu w moczu (pochodne tyrozyny i fenyloalaniny).

Leczenie tyrozynemii

Leczenie**Typ I:**

- Dieta uboga w metioninę, fenyloalaninę i tyrozynę (FEN i TYR 25-30-50 mg/kg/dobę).
- Mieszanki na import docelowy: TYR Anamix Infant, Junior, Milupa TYR 1, Milupa TYR 2 prima, Milupa TYR 2 secunda, Milupa TYR 3, XPHEN TYR, TYR Anamix Junior LQ – Milupa-Nutricia, TYR LophlexLQ – SHS International.
- Inhibitor dioksygenazy kwasu 4-hydroksyfenylpirorgonowego – blokuje akumulację toksycznych metabolitów (Nitisinon) 1–2 mg/kg/dobę.
- Przeszczep wątroby – od chwili pojawienia się (2-(2-nitro-4-trifluorometylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) rzadko konieczny.

Typ II:

- Dieta ubogobiałkowa.
- Dieta uboga w fenyloalaninę i tyrozynę.

Fenyloketonuria

Fenyloketonuria

Fenyloketonuria spowodowana jest zahamowaniem przemiany fenyloalaniny w tyrozynę wywołanym brakiem hydroksylazy fenyloalaninowej. Następstwem jest nadmierne gromadzenie fenyloalaniny i fenyloketonów. Dziedziczenie jest autosomalne recesywne. Częstość występowania ocenia się na 1:7500 do 1:8000. Objawami są: upośledzenie rozwoju psychomotorycznego, nadpobudliwość, napady mózgowce, spastyczność, jasna skóra, blond włosy, wypryski, mysi zapach ciała (kwas fenylooctowy).

Rozpoznawanie:

- Badanie przesiewowe – dodatnie, gdy stężenie fenyloalaniny > 2,5 mg/dl.
- Chorzy mają zwykle stężenia fenyloalaniny sięgające 20–50 mg/dl.
- Wyłączyć defekt czterohydrobiopteryny (BH-4) poprzez test z BH-4.

Rozpoznawanie
fenyloketonurii**Leczenie:**

- Zaraz po rozpoznaniu: dieta ze znacznie zredukowaną fenyloalaniną.
- Cel leczenia to uzyskanie stężenia fenyloalaniny w surowicy krwi na poziomie: 0–12 lat: 2–6 mg/dl; > 12 lat: 2–10 mg/dl; dorośli: 2–15 mg/dl.
- Preparaty: Phenyl-Free 1 i 2, 2HP – Mead Johnson Nutrition, Lophlex – SHS International, Milupa PKU 1, Milupa PKU 1 mix, Milupa PKU 2 mix, 2 prima, Milupa PKU 2 secunda, Milupa PKU 2 shake, Milupa PKU 3 advanta, Milupa PKU 3 tempora – Milupa-Nutricia, XP-Analog LCP, XP Maxamum – SHS International.
- Leczenie przynajmniej do 16. roku życia, choć wskazane jest stałe monitorowanie.
- Przed ciążą i w czasie ciąży: dieta pozwalająca utrzymać stężenie fenyloalaniny na poziomie 2–6 mg/dl (np. PAM-Maternal).

Leczenie
fenyloketonurii

03

Niedobór czterohydrobiopteryny

Czterohydrobiopteryna jest koenzymem hydroksylazy fenyloalaniny, tyrozyny i tryptofanu. Jej brak prowadzi do atypowej fenyloketonurii, a dodatkowo do niedoboru dopaminy i serotoniny! Dziedziczenie niedoboru BH-4 jest autosomalnie recesywne, a częstość występowania szacowana jest na ok. 1–3% (6%) dzieci z hiperfenyloalaninemią.

Niedobór cztero-
hydrobiopteryny

Objawami niedoboru czterohydrobiopteryny są: upośledzenie rozwoju psychomotorycznego, hipotonia tułowia, hipertonia kończyn, choreoatetoza, niedorozwój umysłowy, opadanie powiek, nadmierne ślinienie.

Rozpoznawanie:

- Doustny test z BH-4 (spadek fenyloalaniny o 50% w 4–8 godz. testu).
- Oznaczanie reduktazy dwuhydropterydynowej oraz innych enzymów przemiany BH-4 w fibroblastach.

Rozpoznawanie
czterohydro-
biopteryny**Leczenie:**

- Defekty syntezy: BH-4 5–10 mg/kg/dobę, L-Dopa (2–10 mg/kg/dobę) + karbidopa (10% podaży L-Dopa), 5-hydroksytryptofan (2–10 mg/kg/dobę).

Leczenie cztero-
hydrobiopteryny

- Niedobór reduktazy dwuhydropterydynowej: dodatkowo dieta uboga w fenyloalaninę + kwas folinowy 15 mg/dobę; nie należy podawać BH-4.

Aminokwasy siarkowe

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym powstającym z demetylacji metioniny, nie jest wbudowywana do białek. Homocysteina w przypadku niedoboru metioniny w diecie jest wykorzystywana do resyntezy metioniny. Grupy metylowe powstające z demetylacji metioniny są wykorzystywane w wielu reakcjach biochemicznych (blisko 100).

Homocystynuria

Homocystynuria

Niedobór syntetazy cystationiny prowadzi do nadmiernego wydalania homocysteiny w moczu. Homocysteina prowadzi do uszkodzenia kolagenu. Dziedziczenie jest autosomalne recesywne, a częstość występowania 1:200 000. Podstawowymi objawami homocystynurii są: Marfano-podobny wygląd, zwichnięcie soczewek, wzmożona zatorowość, gigantyzm, osteoporoza, opóźnienie psychomotoryczne, arachnodaktylia. Początek choroby następuje zwykle w okresie szkolnym.

Rozpoznawanie homocystynurii

Rozpoznawanie:

- ↑ homocysteiny i metioniny we krwi.
- ↑ wydalanie homocysteiny w moczu.
- Enzym w fibroblastach.

Leczenie:

- Witamina B₆: 50–100 mg/dobę i więcej.
- Dieta uboga w metioninę: niemowlęta 20–40 mg/kg/dobę; dzieci starsze 12–25 mg/kg/dobę (głównie ubogie w metioninę białka roślinne lub syntetyczne źródła aminokwasów).
- Zwiększona podaż cystyny (30–300 mg/kg/dobę).

Acydurie organiczne (kwasice organiczne)

Są to zaburzenia metabolizmu pośredniego z gromadzeniem kwasów karbonylowych wykrywanych w analizie GC/MS moczu.

Objawy acydurii organicznych:

- W postaci noworodkowej mogą to być objawy zagrażające życiu: senność, trudności w karmieniu, hipotonia lub hipertonia osiowa, mioklonie, obrzęk mózgu, śpiączka, niewydolność wielonarządowa, nietypowy zapach.
- Postać przewlekła przerywana – może się ujawnić w wieku dorosłym. Cechuje się nawracającymi epizodami kwasicy ketonowej ze śpiączką, sennością, ataksją, ogniskowymi objawami neurologicznymi i zespołem Reye'a.
- Postać przewlekła postępująca objawia się zaburzeniami rozwoju fizycznego, przewlekłymi wymiotami, anoreksją, osteoporozą, hipotonią, nawracającymi infekcjami (typowym zakażeniem jest kandydoza).

Acydurie organiczne
– objawy

Kwasica propionowa

Spowodowana jest brakiem karboksylazy propionylo-CoA. PropionyloCoA hamuje enzymy cyklu Krebsa. Częstość występowania od 1:50 000 do 1:500 000.

Kwasica propionowa

Powikłania to: opóźnienie umysłowe, objawy pozapiramidowe, osteoporozą, zapalenie trzustki, kardiomiopatia, hipokalcemia.

Leczenie:

- Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.
- Karnityna: 50–100 mg/kg/dobę.
- Metronidazol (zmniejszenie jelitowej bakteryjnej syntezy kwasu propionowego).
- W kwasicy dwuwęglany.
- W hiperamonemii benzoesan sodu.
- Intensywny nadzór w przypadku infekcji.

Kwasica metylomalonowa

Spowodowana jest brakiem mutazymetylomalonylo-CoA. Częstość występowania szacunkowa 1:50 000.

Powikłania to: zaburzenia neurologiczne, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, hipotonia, trudności w nauce, uszkodzenia jąder podstawy i objawy udarowe, utrata włosów, zaburzenia wzrostu, osteoporozą, nawracające zapalenia trzustki, kwasica cewkowa z hiperamonemią, przewlekła niewydolność nerek, kardiomiopatia.

Kwasica
metylomalonowa

Leczenie:

- Witamina B₁₂ u chorych reagujących na nią.
- Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.
- Karnityna: 50–100 mg/kg/dobę.
- Metronidazol (zmniejszenie jelitowej syntezy kwasu propionowego).
- Dwuwęglany w kwasicy.
- Benzoesan sodu w hiperamonemii.
- Intensywny nadzór w przypadku infekcji.

Kwasica izowalerianowa

Niedobór dehydrogenazy izowalerylo-CoA. Częstość występowania nieokreślona.

Powikłania to: uszkodzenie OUN, naturalna awersja do pokarmów białkowych, zapalenia trzustki, trudności w uczeniu, zaburzenia wzrastania.

Leczenie:

- Dieta ubogobiałkowa i suplementy aminokwasowe ubogie w izoleucynę.
- Karnityna.
- Glicyna.
- Intensywny nadzór w przypadku infekcji.

Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych

Kwasy tłuszczowe i ich potencjalnie toksyczne pochodne są gromadzone z powodu niedoboru jednego z enzymów uczestniczących w mitochondrialnym utlenianiu kwasów tłuszczowych. Oksydacja taka ma miejsce przy długotrwałym głodzeniu i/lub w okresach wzmożonego zapotrzebowania (gorączka, stres), gdy produkowana energia pochodzi ze spalania tłuszczów.

Zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych i ketogenezy mogą prowadzić do hipoglikemicznej śpiączki hipoketotycznej, która przebiega z uszkodzeniem wątroby i hiperamonemią. W zaburzeniach oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych u noworodków może dojść do noworodkowej kwasicy mleczanowej z kardiomiopatią i hepatopatią.

Kwasica
izowalerianowa

Zaburzenia utleniania
kwasów tłuszczowych

Leczenie dietetyczne:

- Dieta niskotłuszczowa, wysokowęglowodanowa.
- Monitorowanie stężenia niezbędnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi.
- Unikanie pozostawania na czczo. W ciągu dnia regularne spożywanie posiłków i ograniczanie głodu w nocy. U niemowląt w wieku > 9–12 miesięcy można podawać przed snem surową skrobię kukurydzianą (1–1,5 g/kg) w celu prewencji nocnej hipoglikemii.
- Z wyjątkiem niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych MCADD (w tym zaburzeniu MCT są przeciwwskazane), w pozostałych zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych można stosować trójglicerydy o średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT), co prowadzi do obniżenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W tych okolicznościach można sięgnąć po mieszanki bogate w MCT – Lipistart (VitaFlo), Monogen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson), Bebilonpepti MCT (Nutricia), Humana MCT (Humana), MCT Peptide (SHS International), a także preparaty w postaci płynu będące czystymi MCT, jak np. Liquigen lub MCT Oil (SHS International).

Zaburzenia cyklu mocznikowego

Cykl mocznikowy jest cyklem enzymatycznym, w którym amoniak przekształcany jest w mocznik. Składa się on z sześciu enzymów, z których każdy z osobna może być nieaktywny na skutek defektu genetycznego.

W przypadku ostrej amonemii każde dostarczone z pożywieniem białko powoduje wzrost stężenia amoniaku, z drugiej jednak strony ograniczenie podaży białka może prowadzić do katabolizmu własnych białek i także do wzrostu stężenia amoniaku.

Objawy:

- U noworodków: senność, niechęć do jedzenia, hiperwentylacja, drgawki, postępująca encefalopatia ze śpiączką, wahania temperatury ciała, zanik odruchów, krwawienia śródczaszkowe.
- Niemowlęta i dzieci: zahamowanie rozwoju fizycznego, trudności w karmieniu, wymioty, encefalopatia z sennością, ataksja, drgawki, objawy neurologiczne.
- Młodzież i dorośli: przewlekłe objawy neurologiczne lub psychiatryczne, zaburzenia zachowania, zaburzenia orientacji, śpiączka, encefalopatia związana ze stresem, dużą podażą białka, katabolizmem.

Zaburzenia cyklu
mocznikowego

Leczenie:

- Stałe utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej.
- Ograniczenie podaży białka do dolnych granic zalecanych np. przez WHO, przy czym powinno to być białko naturalne zawierające ok. 50% aminokwasów niezbędnych. W razie niepowodzenia można zastąpić połowę białka naturalnego mieszaniną aminokwasów niezbędnych, np. Cyclinex-1 (Abbott), Cyclinex-2 (Abbott), EAA suplement (Vitaflo), Essential Aminoacid Mix (Nutricia), WND-1 (Mead Johnson), WND-2 (Mead Jonson).
- Podawanie argininy w dawkach zależnych od defektu: 100–200 mg/kg/dobę w Syntetaza karbamilo-fosforanowa/transkarbamyłaza ornitynowa lub 600 mg/kg/dobę w liaza arginino-bursztynianowa/syntaza arginino-bursztynianowa.
- Usuwanie nadmiaru amoniaku benzoesaniem sodu: 250–400 mg/kg/dobę lub fenylomaślanem sodu: 250–500 mg/kg/dobę.
- Można rozważyć laktulozę jako wiążącą i usuwającą amoniak powstający w jelitach.

Piśmiennictwo do rozdziału 2/2.13

1. Zschocke J., Hoffman G.F., *Vademecum metabolicum. Diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism*, Milupa, 2011.
2. Spiekerkoetter U., Lindner M., Santer R. et al., *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop*, "J Inherit Metab Dis." 32(4), 2009, 498–505.
3. Singh R.H., *Nutritional management of patients with urea cycle disorders*, "J Inherit Metab Dis." 30(6), 2007, 880–887.
4. Acosta P.B., Yannicelli S., Ryan A.S. et al., *Nutritional therapy improves growth and protein status of children with a urea cycle enzyme defect*, "Mol Genet Metab." 86(4), 2005, 448–455.
5. Morton D.H., Strauss K.A., Robinson D.L. et al., *Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients*, "Pediatrics" 109(6), 2002, 999–1008.
6. Acosta P.B., *Nutritional management of patients with inherited metabolic disorders*, Sudbury, MA: Jones and Bartlett, 2010.
7. Van Wegberg A.M.J., MacDonald A., Ahring K. et al., *The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment*, "Orphanet J Rare Dis." 12, 12(1), 2017, 162.
8. Vanclooster A., Devlieger R., Meersseman W. et al., *Pregnancy during nitisinone treatment for tyrosinaemia type I: first human experience*, "JIMD Rep." 5, 2012, 27–33.
9. Anibh Martin Das, *Clinical utility of nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type-1 (HT-1)*, "Appl Clin Genet." 10, 2017, 43–48.
10. Gillingham M.B., Connor W.E., Matern D. et al., *Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency*, "Mol Genet Metab." 79(2), 2003, 114–123.
11. McDonald A., *Inborn Errors of Metabolism*, [w:] Koletzko B. et al. (eds), *Pediatric Nutrition in practice*, "World Rev Nutr Diet." Basel, Karger 113, 2015, 226–233.