

lek. med. Anna Bauer
Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii
Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

Projekt POWER
„Choroby genetycznie uwarunkowane –edukacja i diagnostyka”
„Charakterystyka i diagnostyka wrodzonych zaburzeń glikozylacji”

WTÓRNE ZABURZENIA N-GLIKOZYLACJI.

Wrodzone zaburzenia glikozylacji (CDG):

1. Pierwotne: grupa genetycznie uwarunkowanych zaburzeń spowodowanych nieprawidłowościami metabolizmu na szlakach biochemicznych N- i O-glikozylacji białek oraz lipidów
2. Wtórne: galaktozemia, fruktozemia, alkoholizm, uszkodzenie wątroby

Wrodzona nietolerancja fruktozy.

- Hereditary fructose intolerance - HFI
- Niedobór aktywności enzymu aldolazy B
- Dziedziczy się autosomalnie recesywnie
- Gen *ALDOB* - najczęstsza mutacja *p.Ala150Pro*
- Częstość występowania ok. 1 na 26 000 w Europie, 1 na 20 000 w USA
- Pierwszy opis w 1956 roku: „idiosynkratyczna reakcja na fruktozę” u pacjenta, u którego po spożyciu sacharozy i fruktozy wystąpiły gwałtowne nudności, bóle brzucha i omdlenia.

PATOMECHANIZM

- Aldolaza B katalizuje rozkład fruktozo-1-fosforanu na aldehyd glicerynowy i fosforan dihydroksyacetonu.
- Niedobór aldolazy B powoduje kumulację fruktozo-1-fosforanu, który jest toksyczny dla wątroby.
- Następstwem jest także hamowanie aktywności fosforylaze A, co zaburza glikogenezę.
- Niedobór aldolazy B powoduje również upośledzenie glukoneogenezy.

GLÓWNE ŹRÓDŁO FRUKTOZY

- owoce
- niektóre warzywa
- cukier (sacharoza)

- sorbitol
- miód
- słodycze

ZABURZENIA BIOCHEMICZNE

- hipoglikemia
- hipertransaminazemia
- hiperurikemia
- hipermagnezemia
- hipofosfatemia
- kwasica mleczanowa
- hiperalaninemia

DIAGNOSTYKA

- Substancje redukujące w moczu
- Izoformy transferyny
- Biopsja wątroby – aktywność aldolazy B
- Badanie molekularne (powszechne mutacje).

LECZENIE

- unikanie produktów zawierających fruktozę, sacharozę, sorbitol (FSS-restricted diet)
- suplementacja witamin (m.in. wit. C, kwas foliowy)

ROKOWANIE

- dobre, o ile wcześniej postawione rozpoznanie i włączona dieta
- późne powikłania: zwłóknienie wątroby, kamica nerkowa, tubulopatia, niedobór wzrostu, niepełnosprawność intelektualna (następstwo nawracających hipoglikemii).

Zaburzenia glikozylacji we wrodzonej nietolerancji fruktozy.

Fruktozo-1-fosforan jest silnym inhibitorem izomerazy fosfomannozowej. Enzym ten bierze udział w szlaku N-glikozylacji, wyjaśniając nieprawidłowości w N-glikozylacji obserwowane w HFI.

- Pronicka E, Adamowicz M, Kowalik A, Płoski R, Radomyska B, Rogaszewska M, Rokicki D, Sykut-Cegielska J. Elevated carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and its normalization on

dietary treatment as a useful biochemical test for hereditary fructose intolerance and galactosemia. PEDIATR RES. 2007 JUL;62(1):101-5. DOI: 10.1203/PDR.0B013E318068641A. PMID: 17515832.

- Adamowicz M, Płoski R, Rokicki D, Morava E, Gizewska M, Mierzewska H, Pollak A, Lefeber DJ, Wevers RA, Pronicka E. Transferrin hypoglycosylation in hereditary fructose intolerance: using the clues and avoiding the pitfalls. J Inherit Metab Dis. 2007 Jun;30(3):407. doi: 10.1007/s10545-007-0569-z. Epub 2007 Apr 24. PMID: 17457694.
- Quintana E, Sturiale L, Montero R, Andrade F, Fernandez C, Couce ML, Barone R, Aldamiz-Echevarria L, Ribes A, Artuch R, Briones P. Secondary disorders of glycosylation in inborn errors of fructose metabolism. J Inherit Metab Dis. 2009 Dec;32 Suppl 1:S273-8. doi: 10.1007/s10545-009-1219-4. Epub 2009 Sep 20. PMID: 19768653

Galaktozemia klasyczna

- Przyczyną choroby jest znaczny niedobór lub brak aktywności urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu (**GALT**), jednego z enzymów uczestniczących w metabolizmie galaktozy (szlak Leloir'a).
- częstość występowania na świecie średnio ok. 1:60.000
- lokalizacja genu *GALT*: chromosom 9p13
- Gln 188 Arg (Q188R) - najczęstszy wariant u chorych w populacji kaukaskiej, w Europie ok. 60% wszystkich zmutowanych alleli
- Lys 285 Asn (K285N) – drugi pod względem częstości wariant u chorych w Europie Środkowej.

GLÓWNE ŹRÓDŁO GALAKTOZY

- laktoza zawarta w mleku ssaków, także w pokarmie kobiecym
- produkty mleczne
- warzywa, owoce (małe ilości)

OBJAWY W OSTRYM OKRESIE CHOROBY

- Ogólne: niechęć do jedzenia, wymioty, biegunka, apatia, senność, ubytek masy ciała
- Uszkodzenie wątroby: żółtaczka, cholestaza, hepatomegalia, zaburzenia krzepnięcia, obrzęki
- Uszkodzenie nerek: tubulopatia, kwasica
- Zaćma
- Obrzęk mózgu
- Zakażenie uogólnione (*E.coli*)

PÓŹNE POWIKŁANIA

- Patomechanizm pozostaje niejasny
- Proponowane przyczyny: toksyczny wpływ galaktozo-1-fosforanu w okresie pre- i postnatalnym, endogenna produkcja galaktozy, zaburzenia procesów glikozylacji
- Występowanie odległych powikłań nie koreluje z jakością przestrzegania zaleceń dietetycznych, genotypem, ani wiekiem włączenia diety bezlaktozowej
- Brakuje wiarygodnych markerów ułatwiających przewidywanie wystąpienia odległych powikłań oraz monitorowanie ew. nowych sposobów leczenia

PÓŹNE POWIKŁANIA

- niepełnosprawność intelektualna
- upośledzenie funkcji poznawczych
- zaburzenia rozwoju mowy
- pierwotna niewydolność jajników
- zaćma
- osteoporoza
- objawy neurologiczne (drżenia rąk, zaburzenia równowagi)
- zaburzenia emocjonalne.

DIAGNOSTYKA

- badanie aktywności GALT w erytrocytach (niemiarodajne po transfuzji KKCz)
- półilościowe (test Beutlera-Baludy); ilościowe
 - stężenie galaktozy w surowicy/moczu
 - stężenie galaktozo-1-fosforanu (zdrowi <0,5 mg/dl; wartości refer. dla pacjentów na diecie 1,0-5,5 mg/dl)
 - badanie molekularne
 - izoformy transferyny

BADANIA PRZESIEWOWE NOWRODKÓW

- **Skryning populacyjny** – w USA i większości krajów Europy
- W Polsce galaktozemia **nie** należy do chorób rozpoznawanych w badaniach przesiewowych noworodków, podejrzenie choroby jest wysunięte na podstawie objawów klinicznych i potwierdzone badaniem enzymatycznym
- **Skryning selektywny**: w 1 d.ż. u noworodków z rodzin obciążonych galaktozemią.

LECZENIE - Ostra faza choroby

1. Niezwłoczne wykluczenie laktozy z diety (Nutramigen, mieszanki sojowe)

2. Intensywne leczenie objawowe:

- Hiperbilirubinemia: fototerapia, transfuzja wymienna
- Hipoglikemia: dożylna podaż glukozy
- Cholestaza: kwas ursodezoksycholowy
- Zaburzenia krzepnięcia: świeżo mrożone osocze, witamina K
- Hipoproteinemia: wlew albumin
- Zakażenia: antybiotykoterapia.

Brak leczenia przyczynowego

Leczenie przewlekłe:

- dieta bezlaktozowa z ograniczeniem galaktozy
- suplementacja wapnia i witaminy D3
- hormonalna terapia zastępcza u kobiet
- opieka specjalistyczna - logopedyczna, neurologiczna, okulistyczna, ginekologiczna, psychologiczna, psychiatryczna.

Zaburzenia glikozylacji w galaktozemii.

Udział niedoboru glikozylacji w patologii wątroby na przykładzie wrodzonych zaburzeń glikozylacji (CDG), galaktozemii i fruktozemii.

Maciej Adamowicz, Piotr Socha

„Wydaje się prawdopodobne, że hipoglikozylacja glikoprotein, która towarzyszy ciężkim objawom u dzieci pozostających na diecie mlecznej i ustępuje wraz z nimi w trakcie leczenia, odpowiada przynajmniej za część wczesnej, wielonarządowej patologii choroby. Zaburzona glikozylacja może również być podłożem późnych, neurologicznych objawów.”

Rola badania izoform transferryny w diagnostyce galaktozemii:

1. Diagnostyka u chorych z podejrzeniem galaktozemii, u których wykonanie badania enzymatycznego jest niemiarodajne z powodu przeprowadzonej wcześniej transfuzji krwi.
2. Wykrycie galaktozemii u pacjentów diagnozowanych pierwotnie w kierunku wrodzonych zaburzeń glikozylacji (CDG).

Maratha A. et al. Classical galactosaemia and CDG, the N-glycosylation interface. A review.

JIMD Rep. 2017;34:33-42.