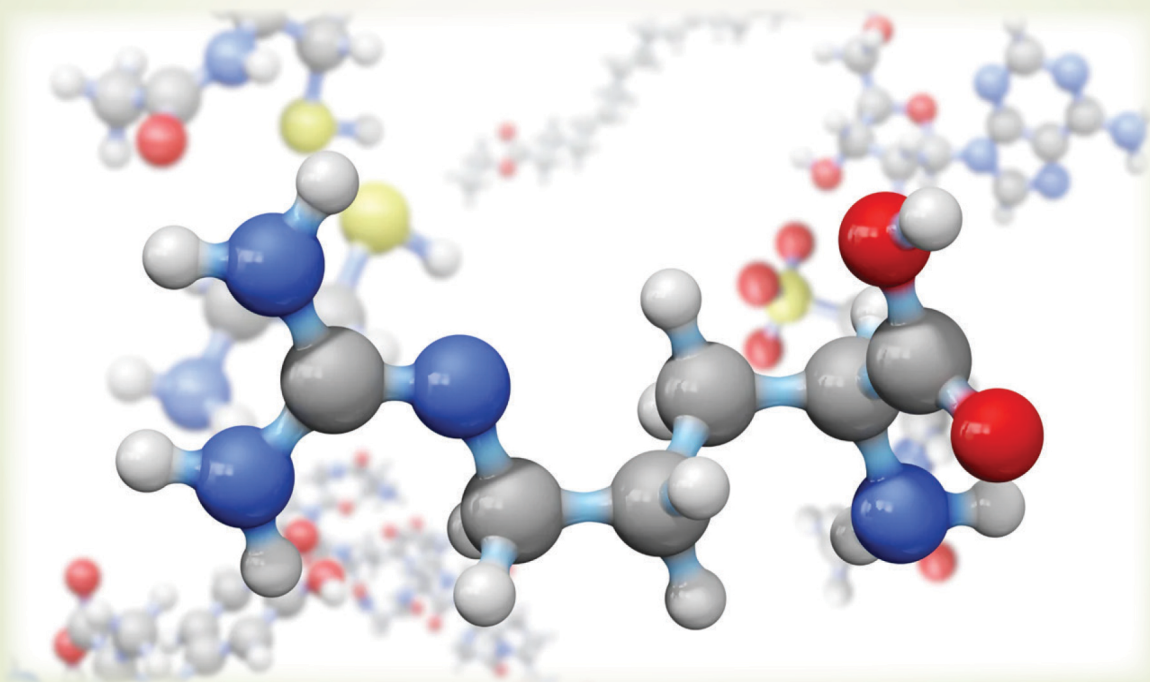




SOCIETATEA ROMÂNĂ DE DIABET
NUTRIȚIE ȘI ENDOCRINOLOGIE PEDIATRICĂ

„PROTOCOALE ÎN ERORI ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM”

2025



Coordonator: Prof. dr. Iulian Velea

EDITURA

MIRTON

"PROTOCOALE ÎN ERORI ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM"

© Toate drepturile rezervate autorului

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
VELEA, IULIAN

Protocoale în erori înnăscute de metabolism /
coord.: prof. dr. Iulian Velea. - Timișoara : Mirton, 2025
Conține bibliografie
Index
ISBN 978-973-52-2157-7

"PROTOCOALE ÎN ERORI ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM"

Coordonator: Prof. dr. Iulian Velea

EDITURA MIRTON
Timișoara, 2025

Autori:

Tatiana CHIȘNOIU

Asistent Universitar, Universitatea "Ovidius", Facultatea de Medicină Constanța, Romania
Medic primar pediatrie, Departmentul de Pediatrie, Spital Clinic Județean "Sf Apostol Andrei", Constanța, Romania.

Diana MICLEA

Medic primar Genetică Medicală, medic specialist Endocrinologie, medic specialist Pediatrie, Clinica 1 Pediatrie Spital Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca
Șef Lucrări Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Romania

Cristina Maria MIHAI

Conferențiar Universitar, Univeritatea "Ovidius", Facultatea of Medicină Constanța, Romania

Medic primar pediatrie, Departmentul de Pediatrie, Spital Clinic Județean "Sf Apostol Andrei", Constanța, Romania

Cristian MINULESCU

Medic primar pediatrie

Societatea franceză pentru studiul bolilor înăscute de metabolism

Societatea Română de Pediatrie

Denisa PESCARI

Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice

Masterat Nutriție Clinică și Comunitară

Student Doctorand UMFT "Victor Babeș" Timișoara

Kinga Cristina SLĂVESCU

Medic primar pediatrie Clinica 2 Pediatrie, Spital Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca,
Șef Lucrări Departamentul Mama și Copilul, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Romania

Adrian STURZA

Conferențiar Universitar Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Timișoara.

Medic specialist – Diabet zaharat, nutriție și boli metabolice Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brânzeu", Centrul de Diabet zaharat, nutriție și boli metabolice, Timișoara.

Prefață

Erorile înnăscute de metabolism sunt un grup heterogen de tulburări care pot fi moștenite sau pot apărea ca rezultat al mutațiilor spontane care au drept consecință afectarea căilor metabolice implicate în metabolismul carbohidraților, acizilor grași sau proteinelor.

Deși, individual, erorile înnăscute de metabolism sunt foarte rare, ca grup, erorile înnăscute de metabolism apar cu o incidență relativ mare, 1 la 2500 de nașteri.

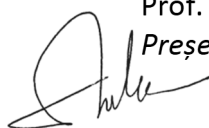
Din punct de vedere al tabloului clinic se pot manifesta la orice vârstă de la nou-născut până la adolescent sau chiar adult. Conștientizarea existenței erorilor înnăscute de metabolism și mai ales recunoașterea acestor boli, reprezintă un pas important către evaluarea și instituirea măsurilor terapeutice în timp util prin intermediul unei echipe multidisciplinare.

Misiunea Societății Române de Diabet, Nutriție și Endocrinologie Pediatrică (ENDOPED®) este de a promova cercetarea de ultimă oră, educația de calitate și îngrijirea medicală superioară în domeniile diabetului, nutriției și endocrinologiei pediatrice.

Pornind de la aceste deziderate ne-am gândit să oferim anul acesta participanților la Congresul ENDOPED câteva protocoale de diagnostic în cele mai importante erori înnăscute de metabolism.

20 martie 2025

Prof. Dr. Iulian Velea
Președinte ENDOPED



Cuprins

Ghid de diagnostic și tratament în fenilketonurie <i>Slăvescu Kinga Cristina</i>	9
Protocol pentru diagnosticul și managementul homocistinuriei <i>Adrian Sturza</i>	19
Protocol pentru diagnosticul și managementul tirozinemiei <i>Adrian Sturza</i>	23
Protocol pentru diagnosticul și managementul bolii urinelor cu miros de sirop de arțar (MSUD) <i>Adrian Sturza</i>	27
Managementul nutrițional în bolile de depozitare a glicogenului la copii. Provocări și strategii terapeutice <i>Cristina Maria Mihai, Tatiana Chișnoiu</i>	33
Boala Wilson <i>Denisa Pescari</i>	59
Hemocromatoza <i>Denisa Pescari</i>	71
Boli genetice de metabolism tratabile <i>Diana Miclea</i>	81
Protocol hipoglicemie <i>Cristian Minulescu</i>	101
Protocol hiperamonemie <i>Cristian Minulescu</i>	105
Protocol acidoza metabolică <i>Cristian Minulescu</i>	111

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN FENILCETONURIE

Slavescu Kinga Cristina

Abrevieri

PKU	Fenilcetonurie
Phe	Fenilalanina
PAH	Fenilalanin-hidroxilază
BH4	Tetrahidrobiopterină
HFA	Hiperfenilalaninemie
DBS	Dry blood spot, spot de sânge pe hârtie de filtru

Definiție, etiologie

Descrisă pentru prima dată în 1934 de către Fölling, fenilcetonuria (PKU) este o boală metabolică genetică cu transmitere autosomal-recesivă datorată deficitului de fenilalanin-hidroxilază (PAH). PAH transformă fenilalanina (Phe) în tirozină (Tyr) necesitând cofactor tetrahidrobiopterina (BH4). Deficitul de PAH duce la acumulare de Phe în sânge (hiperfenilalaninemie, HFA) și creier. Netratată, PKU se caracterizează prin dizabilitate intelectuală ireversibilă, microcefalie, deficite motorii, erupții cutanate eczematoase, autism, convulsii, probleme de dezvoltare, tulburări de comportament și simptome psihiatrice.^{1, 2}

Fenilcetonuria (PKU) se datorează mutațiilor genei care codifică fenilalanin-hidroxilaza (PAH) genă situată pe cromozomul 12 (12q22-q24.1). Au fost descrise peste 3240 mutații ale acestei gene (ultima actualizare în baza de date 22.02.2025), dar cea mai frecventă mutație care induce PKU clasică este R408W (substituirea argininei cu triptofan în molecula PAH). Peste 1000 de mutații sunt considerate patogene.³

Epidemiologie

Fenilcetonuria (PKU) afectează în mod egal ambele sexe.

PKU este cea mai frecventă eroare înăscută a metabolismului aminoacizilor, la nivel global 0,45 milioane de persoane au PKU.

Incidența PKU variază în funcție de zona geografică și de grupurile etnice. Incidența globală a PKU este aproximativ 1:20.000 nou-născuți. Cea mai mare incidență este întâlnită la sugarii de rasă albă din Europa: 1:5.000 -

1:15.000, excepție făcând Finlanda unde incidența este foarte rară (1:200.000). În România prevalența este estimată la 1:10.000.

Prevalența medie a purtătorilor (carrier) la populația caucaziană este 1:50. Deficitul de tetrahidrobiopterină (BH4), coenzima PAH, poate genera de asemenea HFA, incidența acestei afecțiuni fiind rară, de 1-2% dintre bolnavii cu HFA.^{2,4}

Clasificarea PKU

Forma clinică de boală depinde de nivelul activității reziduale a enzimei PAH. Activitatea reziduală PAH este asociată atât cu nivelul fenilalaninемiei plasmatice cât și cu toleranța copilului la Phe.

1. După Phe plasmatică pot fi următoarele forme clinice:

- **PKU clasică severă** (classic PKU=cPKU) cu concentrații de Phe din sânge pre-tratament de $> 1.200 \mu\text{mol/L}$
- **PKU ușoară** (mildPKU=mPKU) cu concentrație pre-tratament de $600\text{--}1.200 \mu\text{mol/L}$ Phe în sânge
- **Hiperfenilalaninemie ușoară** (HFA) cu concentrații sanguine de Phe pre-tratament de $120\text{--}600 \mu\text{mol/L}$.^{1,2}

2. După nivelul toleranței la Phe formele clinice sunt:

- PKU clasică cu o toleranță a phe $< 21 \text{ mg/kg/zi}$;
- PKU moderată cu o toleranță a phe de $21\text{--}50 \text{ mg/kg/zi}$;
- PKA ușoară cu o toleranță a phe de $> 50 \text{ mg/kg/zi}$.¹

Toleranța exactă a Phe este dificil de determinat din cauza condițiilor nestandardizate și a discrepanțelor între aportul prescris și efectiv de Phe. Din acest motiv în practica curentă se recomandă folosirea unei scheme simplificate după necesarul de tratament.²

3. După tratament:

- pacienți care necesită tratament (Phe $>360 \mu\text{mol/L}$ sau $> 6 \text{ mg/dL}$) – dietă, BH4 sau ambele.
- pacienți care nu necesită tratament (Phe $<360 \mu\text{mol/L}$ sau $< 6 \text{ mg/dL}$)⁵

Manifestări clinice/ simptomatologie

Nou-născuții cu PKU prezintă rareori simptome în perioada neonatală, deși unii părinți observă tulburări de somn sau tulburări alimentare. Simptomele se dezvoltă lent în câteva luni, pe măsură ce Phe se acumulează în

sânge și afectează creierul și sistemul nervos. Dacă nu sunt tratați, sugarii afectați dezvoltă încet dizabilitate intelectuală în primele câteva luni de viață, care în cele din urmă devine severă.

Alte simptome includ:

- Convulsii,
- Tremurături,
- Epilepsie,
- Greață și vărsături,
- Erupție cutanată asemănătoare eczemei,
- Piele, păr și ochi mai deschise la culoare decât frații care nu au această afecțiune (Phe este implicată în producerea de melanină de către organism, pigmentul responsabil de culoarea pielii și a părului)
- Toleranță scăzută la infecții,
- Comportament agresiv sau auto-vătămător,
- Hiperactivitate,
- Uneori simptome psihiatrice,
- Miros de mușchi al respirației, pielii și urinei,

Creierul rămâne sensibil la neurotoxicitatea Phe toată viața. Efecte mai subtile ale PKU au fost identificate la copiii mai mari și adolescenți, corelate cu o complianță redusă la managementul nutrițional.

- Dificultăți de conceptualizare, de raționament și rezolvare a problemelor,
- Coeficient IQ scăzut,
- Capacitate de concentrare scăzută,
- Anxietate,
- Depresie ,
- Iritabilitate,
- Stare de bine emoțională scăzută,
- Stimă de sine scăzută,
- Integrare socială deficitară ^{6, 7}

Diagnosticul fenilcetonuriei

Fiecare nou-născut trebuie testat prin **screening neonatal** pentru depistarea fenilcetonuriei.

Diagnosticul prin screening neonatal permite instituirea unui tratament specific precoce, încă din primele zile de viață și în consecință prevenirea handicapului neuro-psihomotor indus de această afecțiune.

În România screeningul neonatal pentru fenilcetonurie se realizează la nivel național în centre regionale, activitate finanțată de către Ministerul Sănătății în cadrul Programului Național de Sănătate a Femeii și Copilului.¹

Momentul recoltării probei de screening PKU la nou-născut este dependent de vârsta gestațională a nou-născutului și starea sa de sănătate.

- La nou-născuții normoponderali proba de screening va fi recoltată la 48-72h de la naștere,¹ sau chiar la 24 ore dacă măsurarea fenilalaninei este însoțită de determinarea raportului fenilalanină/tirozină.²
- La subponderali sau nou-născuții hrăniți inițial cu soluții glucozate și electrolitice, fără proteine (aminoacizi), medicul va recomanda recoltarea probei a 3-5-a zi de la introducerea alimentației lactate.
- La prematuri se efectuează două recoltări și anume la câteva zile după naștere și la externarea din maternitate.^{1,2,8}

Creșterea Phe plasmatice, element necesar în diagnostic, este dependentă de introducerea alimentației cu lapte. În cazul nou-născuților hrăniți fără proteine, nu există aportul de Phe necesar creșterii fenilalaninei plasmatice.

Metoda de screening pe dry spot (DBS) este considerată cea mai eficientă metodă de screening neonatal în PKU. Proba de screening este recoltată pe bandelela Guthrie din călcâiul copilului.^{1,8}

Trimiterea rapidă a probelor la laboratorul de analiză permite accelerarea procesului de diagnostic și implicit instituirea tratamentului.

Spectrometria de masă în tandem (MS/MS) este considerată astăzi metoda de selecție deoarece permite măsurarea precisă și rapidă - nu numai a Phe ci și a mai multor biomarkeri simultan, din aceeași probă. Dacă la testul de screening **valorile Phe sunt > 2mg/dl sau peste 120 μmol/L testul este considerat pozitiv** și medicul coordonator al centrului de screening trebuie

să informeze familia și să orienteze copilul spre un centru de diagnostic și tratament în PKU pentru confirmarea diagnosticului.

Fenilalanina crescută la testul de screening ridică suspiciunea diagnosticului de PKU.

Testul de screening pozitiv necesită confirmarea diagnosticului într-un laborator de specialitate.

Un test pozitiv la screeningul neonatal pentru PKU, trebuie confirmat diagnostic prin **dozarea fenilalaninei plasmatică**. Testul screening este doar un test orientativ, deoarece există posibilitatea unor rezultate fals pozitive. Medicul poate opta și spre asocierea dozării fenilalaninei, a tirozinei și a raportului fenilalanină/tirozină. Dozarea tirozinei și a raportului fenilalanină/tirozină alăturate fenilalaninei plasmatică sunt investigații care aduc un plus diagnosticului mai ales în situația nou-născuților cu probleme de alimentație.

Un copil care are fenilalanină plasmatică **peste 360 $\mu\text{mol/l}$ (crescut)** este diagnosticat cu **hiperfenilalaninemie** și trebuie să fie imediat **tratat**.

Copiii cu HFA trebuie testați și pentru **deficitul de BH4**. Depistarea deficiențelor de biosinteză și reciclare a cofactorului BH4 este esențială în stabilirea conduitei terapeutice deoarece copiii cu această afecțiune nu răspund la tratamentul dietetic. În această situație trebuie să se administreze neurotransmițători (dopamină, precursorii de serotonină) și BH4 sintetic (Sapropterină). Medicul poate opta pentru screeningul de BH4 prin dozarea pterinelor sanguine / urinare precum și a activității dihidropterin reductazei (DHPR) pe spot de sânge sau prin testul de încărcare cu Sapropterină.^{1,2,9}

Confirmarea diagnosticului se face prin **testare genetică moleculară**, complexul genei PAH. Clasificarea genotipurilor PAH poate permite predicția biochimică și fenotipuri metabolice a mai multor genotipuri și să fie utilă pentru managementul HPA la nou-născuți. Asemenea, cel puțin într-o anumită măsură, răspunsul la BH4 poate fi prezis sau exclus din genotipul pacientului.^{2,4}

Diagnosticul diferențial al HFA la nou-născut

- consum crescut de proteine,
- prematuritate,
- boală hepatică,

- deficit de BH4 (deficit de GTP-ciclohidrolază (AD sau Ar), deficit de 6-piruvil-tetrahidropterin-sintetază, deficit de sepiapterin-reductază, deficit de Q-dihidropteridin-reductază, deficit de pterin-4-alfa-carbinolamină dehidratază)^{2,10}

Tratamentul fenilcetonuriei

Scopul principal al tratamentului este dezvoltarea neurocognitivă normală și integrarea psihosocială.

- Trebuie asigurată creșterea normală și o stare nutrițională optimă (dieta conține un aport echilibrat de nutrienți și energie). Suplimentele cu vitamine și minerale sunt fie adăugate la substituentul proteic, fie administrate ca supliment separat.
- Trebuie inițiat, ideal, în primele 10 zile de viață (depinde de rapiditatea rezultatelor de la screening).
- Tratamentul trebuie individualizat în funcție de toleranța pacientului la Phe.
- Durata tratamentului este pe viață !
- Terapia dietetică este baza tratamentului PKU. Poate fi asociată/înlocuită în anumite cazuri cu Sapropterină (pacienți cu PKU responsivi la Sapropterină).
- Toți pacienții care au Phe > 360 $\mu\text{mol/L}$ (> 6 mg/dL) trebuie tratați !
- Sugarii cu valori serice ale Phe între 120 - 360 $\mu\text{mol/L}$ nu necesită tratament dietetic, dar medicul trebuie să monitorizeze Phe plasmatică în primii 2 ani de viață ca și la cei cu dietă.^{1,2,11}

Regimul dietetic restrictiv în Phe va determina reducerea fenilalaninei plasmatice, iar adaosul de aminoacizi va asigura aportul necesar de aminoacizi pentru creștere și dezvoltare.

Cantitatea de Phe introdusă inițial depinde de valoarea concentrației serice de Phe la stabilirea diagnosticului.

Rezultatele tratamentului pe termen lung s-au dovedit a fi mai bune printre copiii alăptați, comparativ cu cei hrăniți cu formulă. Superioritatea alăptării rezidă din faptul că laptele matern este scăzut în Phe și este una dintre cele mai bune surse naturale de BH4 coenzima PAH.

La sugarul diversificat se menține restricția proteică, proteinele naturale provenind atât din lapte cât și din legumele și fructele, recomandate pentru vârstă, calculate în funcție de toleranța la Phe.^{1,2}

Tratamentul dietetic al PKU constă din triada (1+2+3):

1. alimentație restricționată în Phe și proteine naturale - se recomandă la liber fructele și legumele care conțin Phe < 75 mg/100 g;
2. substituent cu proteine sintetice (aminoacizi fără Phe), 52 - 80% din totalul de proteine - administrat în cel puțin 3 doze egale pe parcursul zilei.
3. alimente medicale hipoproteice - pentru a furniza calorii și a contribui la senzația de sațietate și varietatea meselor.

În schemele dietetice cantitatea de alimente naturale nemodificate este calculată prin metoda echivalenței dintre Phe și proteine sau a tabelelor cu compoziția în Phe și proteine a alimentelor.¹

Toleranța individuală = cantitatea de Phe care poate fi ingerată din produse naturale (care conțin Phe), pentru a avea valori ale Phe <360 μmol/L la 5 determinări consecutive.

Necesarul de proteine totale = Proteina naturală (echivalentă toleranței la Phe) + Proteina din substituentul proteic fără Phe.^{1,11}

Necesarul de proteine variază în funcție de vârstă:

- < 1 an: 2-3 g/kg/zi
- 1-10 ani: 1,5-2 g/kg/zi
- >10 ani: 1 g/kg/zi

Restricția proteică și de Phe presupune:

- excluderea alimentelor cu conținut proteic crescut (carne și preparate din carne, pește, ouă, brânză, cacao, soia, cereale, alune, nuci, pâine, paste făinoase, sucuri/medicamente cu aspartam);
- consumul în cantitate limitată a alimentelor cu conținut moderat de proteine (lapte, iaurt, smântână, frișcă, orez, cartofi, morcovi, gulii, varză, conopidă, spanac, roșii, ardei, castraveți, portocale, banane, mere, avocado, pere, piersici);
- consumul în cantități normale, dar nu excesiv, de alimente cu conținut redus de proteine și Phe (zahăr, ulei, margarină, gem, miere, sirop natural, amidon din porumb sau cartof).

Cazein Glicomacropetidele (CGMP) reprezintă o alternativă la suplimentele de aminoacizi fără Phe.

CGMP sunt un produs secundar al zerului de brânză (reziduuri de Phe), disponibile sub formă de pudră, lichid și batoane. Avantajele utilizării CGMP în PKU în comparație cu suplimentele de aminoacizi fără Fen sunt gustul mai bun, îmbunătățesc sațietatea și retenția de azot.

CGMP administrat pentru întreaga doză de substituent proteic, crește nivelul de Phe din sânge la copiii cu PKU bine tratați, ca urmare se recomandă precauție când se dorește înlocuirea aminoacizilor cu CGMP.^{11,12}

Tratamentul medicamentos (Diclorhidratul de Sapropterină)

Administrarea de Sapropterină duce la creșterea toleranței la Phe din dieta și/sau ameliorarea simptomelor clinice la persoanele responsive la Sapropterină atât la copii cât și la adulți.

Sapropterina este o formă sintetică a cofactorului natural, BH4. Deși nu au deficit de BH4 endogenă, anumiți pacienți cu deficiență PAH care au o anumită activitate enzimatică reziduală răspund la administrarea de Sapropterină cu o creștere a metabolizării Phe în Tyr. Aproximativ 25-30% din pacienții cu deficiență PAH răspund la testarea cu Sapropterină. Răspunsul pacientului cu PKU la tratamentul cu Sapropterină trebuie documentat printr-o testare prealabilă a sensibilității la acest preparat.

Testarea se face în mod obișnuit la copilul cu vârsta peste 4 ani și la adult. Ultimele date recomandă posibilitatea testării de la naștere. Medicul poate opta pentru un test de încărcare la Sapropterină la (BH4) la 48 ore sau la un test prelungit timp de 1-4 săptămâni.^{1,2,13}

Monitorizarea dietei în PKU

Medicul trebuie să monitorizeze Phe plasmatică la pacientul cu PKU, copil sau adult toată viața. La copilul cu PKU dezvoltarea normală și integrarea psihosocială adecvată vor fi realizate numai dacă valoarea Phe este menținută în următoarele limite:

- copil sub 10 ani : 120-360 $\mu\text{mol/L}$;
- adolescent: 120-600 $\mu\text{mol/L}$;
- copil peste 16 ani și adult: 450-1.200 $\mu\text{mol/L}$.¹

Pacienții (aparținătorii) vor recolta sânge pe hârtie de filtru (DBS) pe care îl vor trimite la centrele arondate pentru evaluarea nivelului Phe.

Monitorizarea Phe plasmatică va fi realizată în funcție de vârstă:

- < 1 an: săptămânal;
- 1-12 ani: de două ori pe lună;
- >12 ani: lunar;
- adult – lunar.²

Managementul acestei boli se va efectua de către o echipă multidisciplinară format din: medic pediatru specializat în boli metabolice, nutriționist specializat în boli metabolice, neurolog pediatru specializat în boli metabolice, psiholog și asistent social.

În timpul bolilor frecvent apare apetit scăzut și aport redus de energie, ca urmare crește concentrația de Phe în sânge din cauza catabolismului (metabolizarea proteinelor). Menținerea aportului de substituent proteic este esențială pentru a ajuta la minimizarea catabolismului în timpul bolii. Se recomandă administrarea acestora în doze mai mici și mai frecvente pe parcursul zilei.^{2,11}

La **femeia cu PKU** pre concepțional este obligatorie menținerea nivelurilor de Phe maternă < 360 $\mu\text{mol/l}$. În PKU maternă, niveluri ridicate de Phe în sânge în timpul sarcinii au un efect teratogen asupra dezvoltării fătului, care poate duce la retard de creștere intrauterină, greutate mică la naștere, dismorfism facial, microcefalie, întârziere în dezvoltare, dizabilități intelectuale și malformații cardiace congenitale.^{1,2,14}

Bibliografie:

1. <https://www.ms.ro/media/documents/FinalOrdinGhid-PKU-1.pdf>
2. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* **2017**;12(1):162. doi:10.1186/s13023-017-0685-2
3. <http://www.biopku.org/home/pah.asp>
4. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet.* **2020**;107(2):234-250. doi:10.1016/j.ajhg.2020.06.006

5. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*. **2011**;104(Suppl):S2–9.
6. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*. **2007**;17(2):91-101. doi:10.1007/s11065-007-9021-2
7. VanZutphen K, Packman W, Sporri L, et al. Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet*. **2007**;72(1):13-18. doi:10.1111/j.1399-0004.2007.00816.x
8. Hannon WH, De Jesus V, Ballance LO, et al. Blood collection on Filter Paper For Newborn Screening Programs- Approved Standard – Sixth Edition. Wayne, PA: *Clinical Laboratory Standards Institute*; **2013** [CLSI document NBS01-A6]
9. Opladen T, Abu Seda B, Rassi A, Thony B, Hoffmann GF, Blau N. Diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency using filter paper blood spots: further development of the method and 5 years experience. *J Inherit Metab Dis*. **2011**; 34(3):819–26.
10. Opladen, T., López-Laso, E., Cortès-Saladelafont, E. et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis* 15, 126 (**2020**).
11. MacDonald, A., van Wegberg, A.M.J., Ahring, K. et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis* 15, 171 (**2020**).
12. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, MacDonald A. Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control? *J Hum Nutr Diet*. **2017**;30(4):515–23.
13. Longo N, Siriwardena K, Feigenbaum A, Dimmock D, Burton BK, Stockler S, et al. Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy. *Genet Med*. **2015**;17(5):365–73.
14. Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The maternal Phenylketonuria international study: 1984–2002. *Pediatrics*. **2003**; 112(6 Pt 2):1523–9.

PROTOCOL PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL HOMOCISTINURIEI

Adrian Sturza

Introducere

Homocistinuria este o afecțiune rară autosomal-recesivă cauzată de defecte ale enzimei cistationină beta-sintetază (CBS), care duce la acumularea de homocisteină și metionină în sânge și urină.

Detectarea și managementul precoce sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor, cum ar fi dizabilitatea intelectuală, tromboembolismul și anomaliile scheletale.

Protocolul de diagnostic

A. Prezentarea clinică

Pacienții cu homocistinurie pot prezenta:

- întârziere în dezvoltare, dizabilitate intelectuală,
- ectopia lenticulară (deplasarea cristalinului), miopie,
- trăsături scheletice marfanoide (membre lungi, arahnodactilie),
- osteoporoză și risc crescut de fracturi,
- evenimente tromboembolice (tromboză venoasă profundă, accident vascular cerebral)
- anomalii comportamentale asemănătoare autismului sau schizofreniei

B. Diagnosticul de laborator

1. Teste biochimice

- Analiza aminoacizilor din plasmă: homocisteină și metionină crescute
- Analiza aminoacizilor din urină: Excreție crescută de homocisteină
- Homocisteina totală plasmatică (tHcy): crescută la pacienții netratați

2. Teste de confirmare

- Analiza activității enzimei: Măsurarea activității CBS în fibroblaste sau biopsie hepatică
- Testare genetică moleculară: Identificarea mutațiilor genei CBS

3. Screeningul neonatal

- Spectrometria de masă detectează niveluri crescute de metionină
- Pot apare rezultate fals-negative; testarea homocisteinei plasmatice este recomandată pentru confirmare

Managementul de laborator și monitorizare

A. Testare de bază și urmărire

Test	Bază	Frecvența urmăririi
Homocisteina totală plasmatică	La diagnostic	La fiecare 3-6 luni
Metionina plasmatică	La diagnostic	La fiecare 3-6 luni
Vitaminele B6, B12, folat	La diagnostic	Anual
Profilul de coagulare	La diagnostic	După indicațiile clinice
Scanare densitate osoasă (DEXA)	La diagnostic	La fiecare 2-3 ani
Examinare oftalmologică	La diagnostic	Anual
Evaluare cardiovasculară	La diagnostic	Anual

Protocolul de management clinic

A. Managementul dietetic

- Dieta cu metionină restricționată: Dietă cu proteine scăzute și formulă metabolică special
- Suplimentare cu cisteină: Deoarece devine un aminoacid esențial
- *Proba cu piridoxină (vitamina B6):*
 - 50-500 mg/zi pentru a determina răspunsul
 - Pacienții responsivi la B6 necesită restricții dietetice mai scăzute

B. Terapia farmacologică

- *Betaina (Trimetilglicina):* Stimulează remetilarea homocisteinei în metionină
- *Vitamina B6 (Piridoxina):* Pentru pacienții responsivi la B6
- *Vitamina B12 și folat:* Pentru a optimiza calea de remetilare
- *Aspirină sau terapie anticoagulantă:* În cazul pacienților cu risc trombotic

C. Îngrijire de susținere

- Evaluări oftalmologice regulate pentru evaluarea cristalinului
- Evaluări ortopedice pentru scolioză și anomalii ale oaselor

- Suport neuropsihologic pentru simptomele cognitive și psihice
- Consiliere genetică pentru familiile afectate

Managementul de urgență al complicațiilor acute

A. Evenimente tromboembolice

- Anticoagulare imediată
- Monitorizare atentă a parametrilor de coagulare

B. Tulburari metabolice

- Hidratare și corectarea eventualelor dezechilibre electrolitice
- Nutriție parenterală, dacă este necesar
- Evitarea stresului catabolic (de exemplu, infecții, post prelungit)

VI. Monitorizarea pe termen lung și urmărirea

- Urmărire pe viață
- Ajustări dietetice pe baza rezultatelor de laborator
- Educarea pacientului și a îngrijitorilor cu privire la managementul de urgență
- Screening pentru complicații, inclusiv osteoporoză, evenimente vasculare și tulburări psihiatrice

Concluzie

Diagnosticul precoce și intervenția adecvată îmbunătățesc semnificativ prognosticul în cazul homocistinuriei. Un abord multidisciplinar, care implică specialiști metabolici, dieteticieni, consilieri genetici, neurologi și oftalmologi, este esențial pentru obținerea celor mai bune rezultate pentru pacient.

PROTOCOL PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL TIROZINEMIEI

Adrian Sturza

Introducere

Tirozinemia este o afecțiune rară autosomal-recesivă caracterizată prin acumularea de tirozină și metaboliții săi toxici, din cauza defectelor în catabolismul tirozinei. Cea mai comună și severă formă, Tirozinemia Tip 1 (HT1), este rezultatul unei deficiențe de fumarylacetoacetat hidrolază (FAH), ceea ce duce la complicații severe la nivelul ficatului, rinichilor și sistemului nervos. Diagnosticul precoce și tratamentul sunt esențiale pentru prevenirea deteriorării ireversibile a organelor.

Protocol de Diagnostic

A. Prezentare clinică

1. *Prezentare neonatală și infantilă*
 - Eșec în creștere, alimentație deficitară, vărsături, diaree, Hepatomegalie, icter, tendințe de sângerare (din cauza coagulopatiei)
 - Disfuncție renală (sindrom Fanconi, rahitism, poliurie)
 - Crize neurologice (durere, dificultăți respiratorii, disfuncție autonomă)
2. *Prezentare la debut târziu*
 - Cancer hepatic (HCC)
 - Bolii hepatice cronice, ciroză
 - Retard al creșterii

B. Diagnostic de laborator

1. *Teste biochimice*
 - Analiza aminoacizilor din plasmă: Tirozină și fenilalanină crescute
 - Analiza acizilor organici din urină: Prezența succinilacetonei (marker patognomonic)
 - Teste de funcție hepatică: Transaminaze crescute (ALT, AST), coagulopatie (PT, INR)
 - Teste de funcție renală: dezechilibre electrolitice, aminoacidurie, hipofosfatemie

2. Teste confirmatorii
 - Testul de activitate enzimatică: Activitatea FAH în fibroblaste sau biopsie hepatică
 - Testare genetică moleculară: Analiza mutațiilor genei FAH
3. Screening neonatal
 - Spectrometrie de masă (MS/MS): Detecția succinilacetonei crescute
 - Rezultate false negative pot apărea în testările precoc; repetarea testării în cazurile suspecte

Managementul și Monitorizarea de Laborator

Teste de bază și de urmărire

Test	La diagnostic	Frecvența următoarelor teste
Tirozină și fenilalanină plasmatică	La diagnostic	Lunar
Succinilacetonă urinară	La diagnostic	La fiecare 3 luni
Teste de funcție hepatică (ALT, AST, bilirubină, PT/INR)	La diagnostic	La fiecare 3 luni
Alfa-fetoproteină (AFP)	La diagnostic	La fiecare 6 luni (risc HCC)
Teste de funcție renală	La diagnostic	La fiecare 6 luni
Evaluare nutrițională	La diagnostic	Anual
Ecografie hepatică	La diagnostic	La fiecare 6-12 luni (supravegherea HCC)

Protocolul de Management Clinic

A. Management Dietetic

- Dieta restricționată în tirozină și fenilalanină: Dietă cu proteine scăzute pentru a limita precursorii tirozine
- Formula metabolică specială: Alimente medicale fără tirozină și fenilalanină
- Consumul caloric adecvat: Prevenirea catabolismului, care agravează dezechilibrul metabolic

A. Terapie Farmacologică

- Nitisinon (NTBC):
 - Inhibă 4-hidroxyfenilpiruvat dioxygenaza (HPD), prevenind acumularea de metaboliți toxici

- Doza inițială: 0,5–1 mg/kg/zi, ajustată în funcție de răspuns
- Monitorizare: Asigurarea că succinilacetona rămâne nedetectabilă în urină

B. *Transplant hepatic* - indicat în cazurile de:

- dezvoltarea carcinomului hepatocelular (HCC)
- ciroză severă / fibroză severă în ciuda terapiei NTBC

C. *Îngrijire de Susținere*

- Management neurologic: Tratarea crizelor prin hidratare, corectarea dezechilibrelor electrolitice, management al durerii
- Îngrijire renală: Monitorizarea și tratarea disfuncției tubulare, suplimentarea cu fosfați, dacă este necesar
- Consiliere genetică: Planificare familială și evaluarea riscurilor pentru viitoarele sarcini

Managementul de Urgență al Complicațiilor Acute

A. *Insuficiență hepatică acută*

- Administrarea de vitamina K pentru coagulopatie
- Plasmă proaspăt congelată (FFP) în caz de sângerare semnificativă
- Considerarea transplantului hepatic în cazurile severe

B. *Crize neurologice*

- Hidratare, corectarea dezechilibrelor electrolitice
- Medicamente pentru durere severă sau disfuncție autonomă
- Monitorizarea dificultăților respiratorii și furnizarea de îngrijire de susținere

Monitorizarea și Urmărirea pe Termen Lung

- Urmărire pe termen lung – din punct de vedere metabolic și hepatic
- Evaluări dietetice regulate și ajustări
- Respectarea strictă a NTBC pentru prevenirea progresiei bolii
- Supravegherea HCC: Măsurători de rutină AFP și imagistică hepatică
- Educarea pacientului și a îngrijitorilor privind respectarea dietei și recunoașterea timpurie a simptomelor

Concluzie

Diagnosticul precoce și intervențiile corespunzătoare îmbunătățesc semnificativ rezultatele pentru Tirozinemia Tip 1. O abordare multidisciplinară care implică specialiști în boli de metabolism, dieteticieni, gastroenterologi, nefrologi și consilieri genetici este esențială pentru gestionarea optimă a bolii și prevenirea complicațiilor severe.

PROTOCOL PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL BOLII URINILOR CU MIROS DE SIROP DE ARȚAR (MSUD)

Adrian Sturza

Boala Urinilor cu miros de sirop de arțar (MSUD) este o afecțiune metabolică rară cauzată de o deficiență a complexului alfa-keto acid dehidrogenaza cu lanț ramificat (BCKD), care afectează metabolismul aminoacizilor cu lanț ramificat (BCAAs) – leucina, izoleucina și valina. Acumularea acestor aminoacizi și a produselor lor toxice de degradare duce la afecțiuni neurologice și de dezvoltare. Diagnosticul imediat și managementul clinic adecvat sunt esențiale pentru îmbunătățirea rezultatelor.

1. Diagnosticul MSUD

- **Prezentarea clinică:**
- **MSUD cu debut neonatal (MSUD clasic):**
 - Se prezintă, de obicei, în primele 2-3 zile de viață
 - Simptomele includ alimentație deficitară, letargie, vărsături, iritabilitate, convulsii și un miros caracteristic de sirop de arțar sau zahăr ars în urină.
 - Dacă nu este tratată, poate duce la comă, întârzieri în dezvoltare și moarte.
- **MSUD cu debut intermediar și târziu:**
 - Simptomele pot apărea mai târziu în copilărie, adolescență sau maturitate.
 - Pacienții au adesea o apariție mai graduală a simptomelor, cum ar fi întârzierea dezvoltării, ataxia, anomalii motorii și simptome psihiatrice.

Pași cheie pentru diagnostic:

- **Screeningul neonatal:**
 - *Screening biochimic:*

- Cea mai utilizată metodă în programele de screening neonatal
- Creșterea nivelurilor de leucină, izoleucină și valină (în special leucina) sugerează MSUD.

Teste confirmatorii:

- *Analiza aminoacizilor din plasmă:*
 - Confirmarea diagnosticului implică măsurarea aminoacizilor cu lanț ramificat (BCAAs) din plasmă sau urină.
 - *Leucina:* Creștere semnificativă, de obicei $>500 \mu\text{mol/L}$ (intervalul normal: $80\text{--}150 \mu\text{mol/L}$).
 - *Izoleucina și valina:* Crescute, dar într-o măsură mai mică.
 - *Alloisoleucina:* Prezența acestui compus este foarte specifică pentru MSUD.
- *Analiza acizilor organici din urină:*
 - Creșterea acizilor alfa-keto cu lanț ramificat (cum ar fi ketoisocaproat, keto- β -metilvalerat și ketoizovalerat) sunt caracteristice MSUD.
 - *Testare genetică:* Testarea genetică moleculară a genelor BCKDHA, BCKDHB și DBT poate confirma diagnosticul prin identificarea mutațiilor asociate bolii.
- *Imagistică neurologică:* RMN sau CT pot arăta modificări, cum ar fi edem cerebral global, la pacienții cu crize metabolice acute sau MSUD de lungă durată.

2. Managementul de laborator al MSUD

Monitorizarea markerilor biochimici:

- *Aminoacizii din plasmă:* Monitorizarea în serie a leucinei și a altor BCAAs este esențială pentru gestionarea episoadelor acute și prevenirea afectării neurologice.
- *Acizii organici din urină:* În timpul crizelor metabolice, urina trebuie analizată pentru prezența acizilor keto anormali cu lanț ramificat.

Managementul crizei metabolice:

- *Nivelurile de leucina din plasmă:*
 - Criză ușoară: Leucina plasmatică $>300\text{--}500 \mu\text{mol/L}$.
 - Criză severă: Leucina plasmatică $>1000 \mu\text{mol/L}$.

Managementul agresiv este necesar dacă leucina plasmatică depășește 500 $\mu\text{mol/L}$.

3. Managementul clinic al MSUD

Management acut (Criza metabolică):

a. Spitalizarea:

Spitalizare imediată pentru monitorizare și gestionare intensivă, în special la sugari sau pacienți simptomatici.

b. Suport nutrițional:

- *Fluide intravenoase:* Administrarea de soluții intravenoase care conțin glucoză pentru a menține nivelul glicemiei și a preveni catabolismul.
- *Restricționarea proteinelor:* restricționarea temporară a aportului de proteine, în special a BCAAs, pentru a preveni acumularea ulterioară. Acest lucru poate fi realizat prin administrarea unei soluții intravenoase fără proteine sau a unei amestecuri speciale de aminoacizi care conține puține BCAAs.
- Antagoniști ai aminoacizilor cu lanț ramificat (BCAA):
- Administrarea de *tiamină* (vitamina B1) pentru a spori activitatea enzimatică reziduală BCKD în unele cazuri.
- *Benzoat de sodiu:* În unele cazuri severe, poate fi utilizat ca opțiune de tratament pentru a facilita eliminarea aminoacizilor cu lanț ramificat în exces.

c. Dializă (dacă este necesar):

- *Hemodializă* sau *dializă peritoneală* poate fi necesară pentru pacienții cu acidoză metabolică severă, niveluri ridicate de leucina și răspuns slab la terapiile standard.

- d. Monitorizarea stării neurologice:** Examinări neurologice seriale pentru a detecta semne de deteriorare progresivă a creierului sau de decompensare metabolică.

Prevenirea hiperamoniemiei:

Monitorizarea și tratamentul nivelurilor ridicate de amoniac, care pot apărea în crizele metabolice severe.

Management pe termen lung:

1. Management dietetic:

- *Dietă cu proteine restricționate:* Managementul pe viață implică o dietă cu proteine scăzute, concepută pentru a limita aportul de

leucină, izoleucină și valină, asigurând totuși aportul suficient al celorlalți aminoacizi esențiali.

- *Formulă MSUD specializată*: O formulă metabolică care conține un amestec de aminoacizi esențiali, cu excepția aminoacizilor cu lanț ramificat (BCAAs).
- *Monitorizare frecventă*: Monitorizarea regulată a aminoacizilor din plasmă este esențială pentru ajustarea aportului dietetic și asigurarea unui statut nutrițional corect.
- *Suplimentarea cu aminoacizi cu lanț ramificat*:
 - Pentru persoanele cu dietă restricționată, se folosesc formule speciale sau suplimente de aminoacizi pentru a asigura creșterea și dezvoltarea adecvată, prevenind în același timp toxicitatea.
- **Urmărire regulată**:
 - Vizite regulate pe viață la un specialist metabolic pentru a monitoriza controlul metabolic, creșterea, dezvoltarea și statusul nutrițional.
 - Evaluări periodice pentru a urmări funcția cognitivă și motorie.
- **Plan de îngrijire de urgență**:
 - *Educația familiei* pentru a recunoaște semnele crizelor metabolice și a institui tratamentul de urgență atunci când este necesar (de exemplu, infuzia rapidă de glucoză, restricționarea proteinelor și spitalizarea precoce).
 - *Brățări de alertă medicală*: Asigurarea că pacienții poartă identificarea care alertează pe alții despre condiție în caz de urgență.

Consiliere genetică:

- Se oferă consiliere genetică familiilor persoanelor afectate pentru a discuta despre modelele de moștenire (autosomal-recesiv) și riscurile pentru viitoarele sarcini.
- Testarea prenatală poate fi oferită pentru sarcinile ulterioare prin prelevarea de vilozități coriale (CVS) sau amniocenteză.

1. Prognostic:

- Detectarea timpurie și tratamentul pot îmbunătăți semnificativ rezultatele. Sugarii cu MSUD clasic, diagnosticați devreme și care

primesc tratament adecvat, pot avea o speranță de viață normală și o dezvoltare cognitivă aproape normală.

- Diagnosticul întârziat și managementul inadecvat pot duce la daune neurologice ireversibile, dizabilitate intelectuală și, în cazuri severe, la moarte.

2. Considerații suplimentare:

- **Suport psihosocial:** Familiile au nevoie de suport psihologic datorită caracterului pe viață al bolii și provocărilor gestionării alimentare și metabolice.
- **Nevoi educaționale:** Educația continuă despre boală și managementul acesteia este crucială pentru îngrijitori și pentru persoanele afectate.

MANAGEMENTUL NUTRIȚIONAL ÎN BOLILE DE DEPOZITARE A GLICOGENULUI LA COPII: PROVOCĂRI ȘI STRATEGII PRACTICE

Cristina Maria Mihai, Tatiana Chișnoiu

Introducere

Bolile de depozitare a glicogenului (GSD), cunoscute și sub denumirea de glicogenoze, sunt anomalii ereditare ale metabolismului glucidic.

GSD-urile pot apărea la orice vârstă, de la viața prenatală până la maturitate.

Aceste tulburări sunt cauzate în principal de o deficiență a anumitor enzime implicate în descompunerea glicogenului, ceea ce duce la acumularea anormală de glicogen în ficat sau în mușchii scheletici¹. Incapacitatea de a mobiliza glucoza din glicogen provoacă hipoglicemie și slăbiciune indusă de efort la persoanele afectate, ceea ce poate duce la complicații pe termen lung².

Definiție

Bolile de depozitare a glicogenului (GSD) sunt un grup de afecțiuni genetice rare, caracterizate prin acumularea anormală de glicogen în diverse organe, în special în ficat și mușchi.

Aceste boli sunt cauzate de deficiențe enzimatice specifice implicate în metabolismul glicogenului, afectând fie sinteza, fie descompunerea acestuia¹.

Clasificarea bolilor de stocare ale glicogenului

Bolile de depozitare a glicogenului (GSD) sunt clasificate în funcție de enzima deficitară și organul afectat.

Mai jos este prezentată o clasificare detaliată a principalelor tipuri de GSD:

Tabel 1 Clasificarea principalelor tipuri de boli de stocare a glicogenului (GSD)³

Organ/Sistem Afectat	Tip GSD	Enzimă/Proteină Deficitară	Denumire Alternativă
Ficat	GSD 0a	Glicogen sintaza-2	Deficiență de glicogen sintază
	GSD Ia	Glucozo-6-fosfatază	Boala von Gierke
	GSD Ib	Transportorul de glucozo-6-fosfat	
	GSD III	Enzima de ramificare a glicogenului	Boala Cori-Forbes
	GSD IV	Enzima de ramificare a glicogenului	Boala Andersen
	GSD VI	Fosforilaza hepatică	Boala Hers
	GSD IXa	Kinaza fosforilazei	
	Deficiența GLUT2	Transportorul GLUT2	Boala Fanconi-Bickel
Mușchi scheletici	GSD V	Fosforilaza musculară	Boala McArdle
	GSD VII	Fosfofructokinaza	Boala Tarui
	GSD X	Fosfoglicerat mutaza	
	GSD XI	Lactat dehidrogenaza A	
	GSD XII	Aldolaza A	
	GSD XIII	β-enolaza	
	GSD XIV	Fosfoglucumutaza-1	
Mușchi scheletici și cardiac	GSD IIa	Maltaza acidă lizozomală	Boala Pompe
	GSD IIb	Proteină 2 asociată membranei lizozomale	
	GSD XV	Glicogenina-1	
	GSD 0b	Glicogen sintaza musculară	

1. BOALA DE STOCARE A GLICOGENULUI TIP 0 (GSD 0)

Boala de stocare a glicogenului tip 0 (GSD 0) este cauzată de o deficiență a enzimei numite glicogen sintază. Această enzimă este esențială pentru producerea glicogenului în organism. Atunci când o persoană are deficit de

glicogen sintază, cantitatea de glicogen stocată în ficat este foarte mică. Nivelul scăzut de glicogen în ficat înseamnă că, atunci când persoana nu mănâncă (perioade de post), nivelul zahărului din sânge poate scădea foarte mult (hipoglicemie)³.

La pacienții cu GSD 0, hipoglicemia de post apare de obicei atunci când un bebeluș nu mai este hrănit în timpul nopții (începând din copilăria târzie). La începutul copilăriei, copiii nu prezintă simptome, dar renunțarea la hrănirea nocturnă poate fi dificilă. Pot apărea somnolență matinală (înainte de micul dejun), paloare, vărsături, oboseală și, uneori, convulsii asociate cu nivelul scăzut de glucoză⁴. În timpul episoadelor de boală gastrointestinală (infecții digestive) sau a perioadelor de alimentație deficitară, copiii pot părea foarte obosiți și lipsiți de energie. Hipoglicemia este adesea descoperită în urma analizelor de laborator efectuate de medic pentru a determina cauza stării copilului.

Copiii cu GSD 0 pot avea o creștere ușor încetinită (întârziere ușoară a creșterii). În general, pacienții cu această afecțiune nu au probleme de învățare (dezvoltare cognitivă normală). În timpul exercițiilor fizice, aceștia se pot simți obosiți mai repede decât alte persoane. De asemenea, pot avea crampe musculare, deoarece organismul încearcă să producă energie din acidul lactic acumulat. Persoanele cu GSD 0 nu prezintă caracteristici fizice distincte față de cele fără această boală. Ficatul nu este mărit în dimensiune⁵.

Un medic care examinează urina de dimineață a unui pacient cu GSD 0 poate observa anumite semne (nivel crescut de glucoză și cetone), ceea ce poate duce inițial la suspiciunea de diabet. Orice copil care necesită mese sau gustări frecvente și prezintă hipoglicemie (cu cetone detectate în urină) poate avea GSD 0. Testele detaliate de sânge și urină efectuate de medic pot evidenția modele specifice acestei afecțiuni. Dacă se examinează o biopsie hepatică a unui pacient cu GSD 0, se va observa o cantitate foarte mică de glicogen. În prezent, testarea genetică ADN dintr-o probă de sânge este disponibilă pentru diagnosticarea GSD 0^{4,5}.

Obiectivul principal al tratamentului pentru GSD 0 este prevenirea hipoglicemiei prin evitarea perioadelor de post. Se recomandă mese și gustări frecvente, la fiecare 3-4 ore în timpul zilei. Administrarea de amidon de porumb crud poate acționa ca o sursă de glucoză cu eliberare lentă. Dacă este administrat în cantități adecvate, acesta poate preveni hipoglicemia nocturnă. O dietă bogată în proteine poate ajuta la reducerea

crampelor, oboselii şi stării de epuizare pe care multe persoane cu GSD 0 le resimt⁶.

În prezent, GSD 0 este considerată o boală foarte rară. Totuşi, datorită disponibilităţii recente a testării genetice pentru această afecţiune, medicii cred că GSD 0 este mai frecventă decât se estima anterior. Boala afectează atât bărbaţii, cât şi femeile. Până acum, cazuri de GSD 0 au fost descrise în Europa de Est, Europa de Vest, America de Nord şi America de Sud⁶.

Genele sunt instrucţiuni esenţiale pentru funcţionarea organismului. Deficitul de glicogen sintază este cauzat de o mutaţie a genei GYS2 (glicogen sintază-2). GSD 0 se moşteneşte în familie într-un mod autosomal recesiv⁷.

2. BOALA DE STOCARE A GLICOGENULUI TIP I (GSD I)

Boala de stocare a glicogenului tip I (GSD I) reprezintă aproximativ 25% din toate cazurile de GSD diagnosticate în SUA şi Europa, având o incidenţă estimată de aproximativ 1 la 100.000 de nou-născuţi vii⁸.

2.a. Simptome şi manifestări clinice

În GSD I, cele mai frecvente simptome iniţiale includ ficatul mărit (*hepatomegalie*) şi nivelul scăzut de zahăr în sânge (*hipoglicemie*). După ce mâncăm, excesul de glucoză este stocat sub formă de glicogen, în principal în ficat, pentru a fi utilizat ulterior, în perioadele de post (*3-4 ore fără alimentaţie*), menţinând astfel un nivel normal de glucoză în organism. În GSD I, problema metabolică este localizată la nivelul ficatului, deoarece lipseşte enzima necesară pentru eliberarea glucozei din glicogen⁹.

Există două subtipuri ale bolii de stocare a glicogenului tip I: GSD Ia şi GSD Ib.

- GSD Ia este cauzată de o deficienţă a enzimei glucozo-6-fosfatază (G6Pază) în ficat, rinichi şi alte organe.
- GSD Ib este cauzată de o deficienţă a transportorului glucozo-6-fosfat (G6PT), o enzimă care ajută la transportul enzimei G6Pază.

Aceste două enzime lucrează împreună pentru a ajuta organismul să descompună glicogenul şi să elibereze glucoza necesară în perioadele de post. Lipsa uneia dintre aceste enzime determină apariţia aceluiaşi simptome la pacienţi, încă din primii ani de viaţă⁸⁹.

Persoanele cu GSD I nu pot elibera glucoza din glicogen, ceea ce duce la incapacitatea de a menţine nivelul normal de zahăr în sânge. La câteva ore

după masă, acești pacienți dezvoltă hipoglicemie (*scăderea glicemiei*), care poate provoca foame cronică, oboseală și iritabilitate. Aceste simptome sunt deosebit de evidente la sugari, iar hipoglicemia devine vizibilă în momentul în care copilul începe să doarmă mai mult pe timpul nopții. În cazurile severe, hipoglicemia poate duce la convulsii hipoglicemice¹⁰.

2.b. Efectele acumulării de glicogen și complicațiile metabolice

Deoarece pacienții cu GSD I pot stoca glucoza sub formă de glicogen, dar nu o pot elibera, în timp, acest glicogen se acumulează în ficat, determinând mărirea acestuia (hepatomegalie). Este ca și cum cineva ar putea pune alimente în dulapul din bucătărie, dar nu le-ar putea scoate când îi este foame.

Pe măsură ce organismul încearcă să compenseze scăderea glicemiei, nivelurile unor metaboliți cresc în sânge:

- Acid lactic
- Trigliceride și lipide (grăsimi)
- Acid uric

Ficatul stochează atât glicogen, cât și grăsimi, ceea ce duce la hepatomegalie. Cu toate acestea, ficatul continuă să își îndeplinească funcțiile normale și nu apare insuficiență hepatică. Totuși, rinichii se măresc din cauza depozitării excesive de glicogen⁷⁹.

Persistența hipoglicemiei poate duce la întârziere de creștere și dezvoltare și la valori anormale ale metaboliților în sânge și urină. Un număr semnificativ de pacienți cu GSD I dezvoltă hipertensiune arterială, care necesită tratament¹⁰. Pe lângă complicațiile metabolice, pacienții cu GSD Ib pot dezvolta infecții bacteriene și fungice frecvente, din cauza funcționării anormale a globulelor albe numite neutrofile. Acești pacienți au niveluri scăzute de neutrofile în sânge (neutropenie). Pentru a stimula producția de neutrofile, mulți pacienți cu GSD Ib primesc tratament cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite (GCSF). În plus, acești pacienți pot dezvolta pancreatită cronică, boli inflamatorii intestinale cronice și boala Crohn¹¹.

2.c. Diagnostic

Diagnosticul GSD I implică:

- Analize de sânge (glucoză, colesterol, trigliceride, lactat, acid uric)
- Măsurători de creștere
- Ecografie pentru evaluarea dimensiunilor ficatului și rinichilor

- Testare genetică ADN pentru identificarea mutațiilor specifice GSD la și lb
- În unele cazuri, biopsia hepatică poate fi necesară dacă testele genetice nu confirmă diagnosticul¹².

2.d. Tratament și management

Tratamentul pentru GSD I are ca scop corectarea tulburărilor metabolice și promovarea creșterii și dezvoltării.

Principalele măsuri terapeutice includ:

- Mese frecvente și bogate în carbohidrați pentru a menține nivelul glicemiei
- Evitarea fructozei și galactozei, care se găsesc în fructe, sucuri, zahăr, miere, dulciuri și lactate
- Administrarea de amidon de porumb crud, deoarece acesta este digerat lent și eliberează treptat glucoză între mese
- Hrănire enterală (prin sondă nazogastrică) pe timpul nopții, pentru a preveni hipoglicemia nocturnă
- Suplimente de vitamine și calciu, din cauza restricțiilor dietetice stricte¹³.

Dieta pentru GSD I este complexă, iar tratamentul optim ar trebui să fie coordonat de un nutriționist și un medic specializat în boli metabolice.

2.e. Complicații pe termen lung

- Adenoame hepatice (tumori benigne ale ficatului) – apar de obicei în jurul pubertății și pot fi detectate prin investigații imagistice de rutină¹⁴.
- Boală renală – majoritatea pacienților cu GSD I peste 20 de ani dezvoltă proteinurie (excreție de proteine în urină), hipertensiune arterială, pietre la rinichi și, în cazuri severe, insuficiență renală, care poate necesita dializă și transplant renal¹⁵.
- Hipertensiune pulmonară și osteopenie (oase fragile), crescând riscul de fracturi¹⁴.

2.f. Prognostic

În trecut, pacienții cu GSD I rar supraviețuiau copilăriei. Astăzi, menținerea glicemiei în limite normale printr-o terapie eficientă corectează anomaliile metabolice și îmbunătățește creșterea. Cu toate acestea, nu este clar dacă toate complicațiile pe termen lung pot fi prevenite prin dietă. Totuși, datorită diagnosticului precoce, dietei corecte și controlului metabolic

îmbunătățit, mulți pacienți cu GSD I trăiesc mai mult și au o calitate mai bună a vieții¹⁶.

3. BOALA DE STOCARE A GLICOGENULUI TIP II (GSD II) – BOALA POMPE

Boala Pompe (GSD tip II) este o boală genetică autosomal recesivă, cauzată de lipsa funcției enzimei alfa-1,4-glucozidază acidă (cunoscută și sub numele de maltază acidă). GSD II face parte atât din grupul bolilor de stocare a glicogenului (GSD), cât și din bolile de stocare lizozomală (LSDs), deoarece această enzimă acționează într-un compartiment special al celulelor noastre numit lizozom¹⁷.

3.a. Rolul lizozomilor și cauza bolii Pompe

Așa cum corpul uman este format din organe, fiecare cu funcția sa specifică, și celulele sunt organizate în compartimente numite organite. În cazul bolii Pompe, organitul care ne interesează este lizozomul. Lizozomii sunt prezenți în celule în număr și dimensiuni variabile, în funcție de țesutul în care se află. Ei conțin un spațiu central umplut cu material care este complet închis de o membrană¹⁸.

Lizozomii acționează ca niște mici "gunoieri" ai celulei. Ei colectează excesul de substanțe din celule, le descompun în fragmente mai mici și apoi le eliberează din nou în celulă, fie pentru a fi refolosite, fie pentru a fi eliminate din organism.

În boala Pompe (GSD II), problema constă în incapacitatea lizozomilor de a descompune glicogenul în glucoză, din cauza defectului enzimei acid alfa-glucozidază (GAA). Astfel, glicogenul se acumulează continuu în lizozomi și interferează cu funcțiile normale ale acestora¹⁹.

3.b. Cum afectează acumularea de glicogen organele?

Fără funcția corespunzătoare a enzimei GAA, glicogenul care ajunge în lizozomi nu este descompus, ci se acumulează treptat, ceea ce afectează funcționarea celulelor. În boala Pompe (GSD II), acest proces are un impact semnificativ asupra mușchiului cardiac (inima) și altor mușchi.

Pe măsură ce glicogenul continuă să se depoziteze în lizozomi, aceștia cresc în dimensiuni și, în timp, se pot descompune complet. Acest lucru afectează funcționarea celulelor și organelor pe care acestea le alcătuiesc, în special inima și mușchii scheletici^{20,21}.

3.c. Clasificarea bolii Pompe (GSD II)

Boala Pompe (GSD tip II) este împărţită în subtipuri, în funcţie de: vârsta de debut, severitatea bolii, rata de progresie.

Cantitatea de enzimă acid alfa-glucozidază (GAA) activă din muşchii unui individ influenţează tipul şi severitatea bolii. În general, cu cât există mai multă enzimă activă, cu atât boala apare mai târziu, deşi există şi excepţii.

În funcţie de vârsta de debut, boala Pompe se împarte în două forme principale:

- Forma infantilă precoce (debut în primele luni de viaţă)
- Forma cu debut tardiv (aparitia simptomelor în copilărie, adolescenţă sau la vârsta adultă)²².

4. BOALA DE STOCARE A GLICOGENULUI TIP III (GSD III)

Boala de stocare a glicogenului tip III (GSD III) este cauzată de deficienţa activităţii enzimei debranşante a glicogenului (GDE). Această enzimă, împreună cu fosforilaza, ajută la descompunerea ramurilor glicogenului pentru a elibera glucoză liberă. Lipsa enzimei GDE duce la acumularea de glicogen cu lanţuri scurte în ficat, muşchi şi inimă²³.

Glicogenul anormal nu este solubil şi poate deteriora ţesuturile în care se acumulează (ficatul şi/sau muşchii). Acest lucru poate fi comparat cu un fir de nisip în pantof, care, deşi mic, irită pielea. Descompunerea incompletă a glicogenului în glucoză provoacă hipoglicemie (nivel scăzut de zahăr în sânge), deoarece organismul nu poate elibera glucoza necesară²⁴.

4.a. Rolul glicogenului în organism şi probleme în GSD III

Glucoza este principala sursă de energie a organismului. După masă, excesul de glucoză este depozitat sub formă de glicogen în ficat şi muşchi (similar cu economisirea banilor într-o bancă). Când organismul are nevoie de energie, anumite enzime transformă glicogenul înapoi în glucoză²⁵.

În cazul GSD III, enzima debranşantă este fie defectă, fie insuficientă. Astfel, glicogenul nu este complet descompus şi se acumulează în ficat şi/sau muşchi. Această acumulare determină mărirea ficatului şi afectarea funcţiei acestuia²⁶.

GSD III este o boală genetică recesivă autosomală, cauzată de o mutaţie în gena AGL (amylo-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase), responsabilă pentru producerea enzimei debranşante²⁷.

Fiecare persoană moștenește două copii ale genei AGL, una de la mamă și una de la tată. Dacă doar una dintre copii este afectată, organismul poate încă produce suficientă enzimă. Dacă ambele copii sunt alterate, organismul nu mai poate produce enzima debranșantă, ceea ce duce la GSD III²⁸.

4.b. Tipurile de GSD III

Există două forme principale de GSD III:

GSD IIIa – afectează ficatul, mușchii scheletici și uneori mușchiul inimii. Majoritatea pacienților au această formă.

GSD IIIb – afectează doar ficatul și reprezintă mai puțin de 15% din cazuri²⁹.

4.c. Simptome și evoluție

În copilărie, GSD III poate semăna cu GSD I, manifestându-se prin:

- Ficat mărit (hepatomegalie)
- Statură mică
- Hipotonie (tonus muscular scăzut)
- Hipoglicemie³⁰

Ficatul poate reveni la dimensiuni normale la pubertate, dar unii pacienți dezvoltă ciroză hepatică din cauza acumulării glicogenului anormal³¹.

Copiii cu GSD III sunt adesea diagnosticați deoarece au un abdomen proeminent cauzat de ficatul mărit.

Uneori, au hipoglicemie la post prelungit (mai mult de 4 ore fără mâncare), dar aceasta nu este la fel de severă ca în GSD I.

Creșterea este încetinită, dar majoritatea pacienților ating înălțimea normală ca adulți.

4.d. Afectarea musculară în GSD IIIa

Slăbiciunea musculară apare de obicei din copilărie, dar poate deveni mai gravă la vârsta adultă, uneori necesitând scaun cu roțile după 50-60 de ani³¹.

Pentru diagnostic și diferențierea între GSD IIIa și GSD IIIb, sunt necesare: Biopsie hepatică și musculară (arătând acumulare de glicogen anormal și deficit de GDE). Testarea genetică (detectează mutațiile specifice GSD IIIa și IIIb)³³.

4.d. Complicații și tratament

Osteopenie (oase fragile) – detectată prin scanare DEXA

Colesterol ridicat și lipide în sânge

Spre deosebire de GSD I, acidul uric și acidul lactic sunt normale³⁴

Nu există un tratament curativ pentru GSD III.

Hipoglicemia poate fi prevenită prin mese frecvente bogate în carbohidrați. Dieta bogată în proteine a arătat unele beneficii pentru pacienții cu slăbiciune musculară³⁵. Deoarece provoacă distrofie musculară, GSD III poate beneficia de ***servicii oferite de Asociația pentru Distrofie Musculară (MDA)***³⁶.

Deși pacienții pot trăi până la vârste înaintate, problemele musculare devin mai severe odată cu înaintarea în vârstă.

Slăbiciunea musculară progresează lent, iar unii pacienți au nevoie de scaun cu roțile după vârsta de 50 de ani.

Inima poate deveni ușor mărită, dar funcționează normal. Rareori, mușchiul cardiac se poate îngroșa, ducând la insuficiență cardiacă³⁷.

5. BOALA DE STOCARE A GLICOGENULUI TIP IV (GSD IV)

În GSD IV, nu există o acumulare excesivă de glicogen în țesuturi, ci o acumulare de glicogen cu structura anormală. Aceasta se datorează lipsei enzimei de ramificare a glicogenului, ceea ce duce la formarea de glicogen cu lanțuri foarte lungi.

Această structură anormală declanșează sistemul imunitar, care atacă glicogenul și țesuturile unde este stocat. Acest proces provoacă cicatrizarea severă (ciroză) a ficatului și altor organe, inclusiv a mușchilor³⁸.

Nou-născuții cu GSD IV par normali la naștere, dar în curând prezintă întârziere în creștere și dezvoltare. Simptomele includ:

- Ficat și splină mărite
- Greutate redusă
- Hipotonie musculară

Boala are o evoluție progresivă spre ciroză hepatică severă și alte complicații. Majoritatea pacienților mor înainte de vârsta de 5 ani³⁹.

Au fost identificați câțiva pacienți adulți cu afectare musculară severă, având glicogen anormal specific GSD IV⁴⁰.

Tratamentul se concentrează pe gestionarea insuficienței hepatice.

Unii pacienți au beneficiat de transplant hepatic, dar problemele musculare și cardiace pot persista după transplant⁴¹.

6. BOALA DE STOCARE A GLICOGENULUI TIP V (GSD V)

Enzima fosforilază joacă un rol esențial în descompunerea glicogenului în glucoză. În absența fosforilazei în mușchi, glucoza nu poate fi eliberată din glicogenul stocat în mușchii scheletici pentru a produce energie. Persoanele cu GSD V întâmpină dificultăți în efectuarea exercițiilor fizice, în special a celor anaerobe.

Deoarece nu pot metaboliza glicogenul – principala sursă de energie pentru activitățile anaerobe – organismul caută alte surse de energie, descompunând țesutul muscular.

Descompunerea mușchilor (rabdomioliză) duce la simptome precum:

- Durere musculară
- Crampe musculare
- Oboseală musculară
- Sensibilitate musculară

Eliberarea mioglobinei (o proteină roșie din mușchi) în sânge poate cauza mioglobinurie, manifestată prin urină roșie închisă sau maro-roșcată. De asemenea, nivelurile de creatin kinază serică sunt foarte ridicate⁴².

Caracteristici clinice

- Examenul fizic al pacienților este normal
- Se plâng de crampe musculare dureroase după efort
- Au o musculatură bine dezvoltată, ficat de dimensiuni normale și înălțime normală
- Nu prezintă hipoglicemie
- biopsie musculară arată concentrații crescute de glicogen și deficit al enzimei fosforilază⁴³.

Tratament

Nu există un tratament specific pentru GSD V. Pacienții trebuie să învețe să intre în "al doilea vânt" (second wind, un fenomen în care organismul începe să utilizeze grăsimile ca sursă de energie, de obicei după 10 minute de exercițiu aerobic).

Trebuie evitate exercițiile anaerobe, deoarece pot cauza rabdomioliză severă și acumulare de mioglobină în rinichi, ceea ce poate duce la insuficiență renală temporară. Unii pacienți dezvoltă miopatii semnificative mai târziu în viață⁴⁴.

7. BOALA DE STOCARE A GLICOGENULUI TIP VI (GSD VI)

În GSD VI, simptomele cele mai frecvente includ:

- hepatomegalie,
- hipoglicemie,
- întârziere în creştere în copilărie.

După masă, excesul de glucoză este depozitat ca glicogen în ficat pentru a fi utilizat mai târziu, când organismul este în post (3-4 ore fără mâncare). Fosforilaza este enzima esenţială pentru descompunerea glicogenului în glucoză⁴⁵.

GSD VI este similară cu GSD I, dar simptomele sunt mai uşoare, deoarece organismul poate produce glucoză din proteine.

Deoarece glicogenul nu poate fi descompus corect, acesta se acumulează în ficat, determinând umflarea ficatului. Aceasta este similară cu umplerea dulapului cu alimente, dar fără posibilitatea de a le scoate când sunt necesare⁴⁶.

Alte caracteristici:

- Hipoglicemie după post şi niveluri crescute de cetone în sânge şi urină
- Hiperlipidemie (niveluri crescute de colesterol şi grăsimi în sânge) – dacă apare, este uşoară
- Lacticemia şi uricemia sunt normale
- Muşchii scheletici şi inima nu sunt afectate
- Ficatul revine la dimensiuni normale cu un bun control metabolic
- Adenoamele hepatice sunt rare şi nu apare insuficienţă hepatică în cazurile bine tratate⁴⁷.

8. BOALA DE STOCARE A GLICOGENULUI TIP VII (GSD VII)

Enzima fosfofructokinază este necesară pentru descompunerea glicogenului în energie în muşchi. În GSD VII, această enzimă lipseşte sau este insuficientă, împiedicând glicoliza (procesul prin care glicogenul este transformat în energie în timpul efortului muscular).

8.a. Simptomele GSD VII

Simptomele sunt similare cu cele din GSD V, dar mai severe⁴⁴:

- oboseală rapidă la efort,
- durere musculară

- crampe musculare
- slăbiciune musculară
- rabdomioliză (descompunerea mușchilor pentru a obține energie)
- mioglobinurie (urină de culoare roșie închisă sau maro-roșcată)⁴⁸.

8.b. Diagnostic și complicații

Biopsie musculară: evidențiază deficit de fosfofructokinază și acumulare moderată de glicogen

Pacienții pot prezenta și anemie hemolitică (distrugerea globulelor roșii)⁴².

9. BOALA DE STOCARE A GLICOGENULUI TIP IX (GSD IX)

Boala de stocare a glicogenului tip IX (GSD IX) face parte dintr-un grup de tulburări metabolice caracterizate printr-un deficit al enzimei fosforilază kinază. Această enzimă este esențială pentru descompunerea glicogenului, un tip de zahăr complex. GSD IX aparține unui grup mai larg de boli în care organismul nu poate metaboliza glicogenul în glucoză (boli de stocare a glicogenului)¹⁸.

În mod normal, glicogenul este transformat în glucoză, una dintre principalele surse de energie ale corpului. Atunci când există un exces de glicogen, acesta este stocat în ficat și mușchi. Când organismul are nevoie de energie, glicogenul este convertit în glucoză. Persoanele cu GSD IX nu pot descompune eficient glicogenul, ceea ce duce la acumularea excesivă a acestuia în ficat, mușchi sau ambele¹⁹.

Simptomele formei hepatice a GSD IX

- Ficat mărit anormal (hepatomegalie)
- Hipoglicemie (nivel scăzut de glucoză în sânge)
- Cetoze crescute (niveluri mari de cetone în sânge din cauza metabolismului grăsimilor pentru energie în timpul postului)
- Întârziere în creștere
- Simptomele și severitatea bolii pot varia semnificativ de la o persoană la alta, chiar și între indivizii cu același subtip.

Forma hepatică a GSD IX este moștenită fie într-un mod recesiv autosomal, fie într-un mod X-linkat, în funcție de gena afectată. Forma musculară este rară și este moștenită doar pe linie X-linkată²⁰.

9.a. Subtipuri de GSD IX

GSD-IXa este cel mai frecvent subtip, afectând aproximativ 75% dintre pacienţi. Este cauzat de deficitul de fosforilază kinază hepatică şi este cunoscut şi sub numele de glicogenoza hepatică X-linkată sau ****deficienţă de fosforilază kinază X-linkată (GSD-IXa legată de PHKA2)****¹⁸.

Simptomele tipice includ:

- Hepatomegalie
- Hipoglicemie
- Niveluri crescute de cetone în sânge în timpul postului
- Întârziere în creştere
- Uneori, întârzieri în dezvoltarea motorie²⁰
- Hipoglicemia în GSD IX
- Hipoglicemia poate apărea după:
 - Post nocturn
 - Posturi mai scurte
 - Reducerea aportului alimentar în timpul bolilor
- Simptomele hipoglicemiei includ:
 - Tremurături
 - Iritabilitate
 - Oboseală inexplicabilă
 - Dureri de cap
 - Piele palidă
 - Puls rapid

Când hipoglicemia este severă, organismul începe să descompună grăsimile pentru energie, ceea ce duce la ****cetoze crescute (hiperchetoză)****²¹.

Această hipoglicemie hiperchetonică poate fi însoţită de greata şi vărsături. În unele cazuri, hipoglicemia poate fi recurentă şi severă. De asemenea, în literatura medicală au fost raportate cazuri în care pacienţii au dezvoltat fibroză hepatică sau, în unele cazuri, ciroză ireversibilă²⁴.

Întârzierile de creştere pot fi semnificative în copilărie. Majoritatea copiilor prezintă o recuperare a creşterii şi ating o înălţime normală la maturitate. Hipotonia (tonus muscular redus) şi slăbiciunea musculară pot fi observate în copilărie. Pubertatea poate fi întârziată²³.

Uneori, pacienţii pot avea ****niveluri crescute de colesterol (hipercolesterolemie) şi trigliceride (hipertrigliceridemie)****²³.

9.b. Cauza genetică a GSD IX: GSD IX este cauzată de mutații în genele: PHKA1, PHKA2, PHKB, PHKG2

Aceste gene conțin instrucțiunile pentru producerea proteinelor esențiale în multe funcții ale organismului.

Dacă apare o mutație, proteina rezultată poate fi defectă, inefficientă sau absentă, afectând mai multe organe³⁶. GSD IX poate fi moștenită X-linkat sau autosomal recesiv.

Bolile genetice recesive apar atunci când o persoană moștenește o copie mutantă a genei de la ambii părinți. Dacă o persoană primește o genă normală și una mutantă, devine purtător și nu prezintă de obicei simptome³⁹

Riscuri genetice:

- 25% șansă ca ambii părinți purtători să aibă un copil afectat (1 din 4 sarcini)
- 50% șansă ca un copil să fie purtător (1 din 2 sarcini)
- 25% șansă ca un copil să moștenească două gene normale și să fie complet sănătos

Formele autosomale recesive ale GSD IX afectează în mod egal bărbații și femeile, în timp ce formele X-linkate afectează predominant bărbații, deși femeile pot prezenta simptome³⁹.

Se estimează că GSD IX tip A, B și C afectează 1 din 100.000 de persoane din populația generală. GSD IX este una dintre cele mai frecvente forme de boli de stocare a glicogenului³⁹.

În prezent, nu există un tratament curativ, iar terapia se bazează pe gestionarea simptomelor. Pentru controlul hipoglicemiei:

- Mese frecvente, bogate în carbohidrați
- Suplimente cu amidon de porumb
- Alimentație continuă pe timp de noapte (prin sondă gastrică, dacă este necesar)
- Pacienții cu mutații în genele PHKA2 sau PHKB prezintă o ameliorare a simptomelor la pubertate. Totuși, cei cu forme mai severe pot necesita tratament pe termen lung pentru prevenirea hipoglicemiei³⁹.

10. STRATEGII DE MANAGEMENT PENTRU BOLILE DE STOCARE A GLICOGENULUI

Tabel 2: Strategii de Management pentru Bolile de Stocare a Glicogenului³²

Tip GSD	Strategii de management
GSD tip 0, III, IV, VI, IXA	Administrarea de amidon nemodificat sau modificat pentru prevenirea hipoglicemiei și insuficienței hepatice în cazurile severe
GSD tip Ia, Ib	Amidon nemodificat sau modificat pentru hipoglicemie, allopurinol pentru hiperuricemie și transplant hepatic în cazurile severe
Deficiență de GLUT2 sau boala Fanconi-Bickel	Mese frecvente și mici pentru prevenirea hipoglicemiei, amidon nemodificat sau modificat și restricția galactozei
Deficiență de fosforilază musculară (GSD tip V)	Încărcare cu glucoză înainte de exerciții fizice
Deficiență de maltază acidă lizozomală (GSD tip IIa)	Terapie de substituție enzimatică, amidon modificat pentru prevenirea hipoglicemiei și, dacă este necesar, transplant hepatic

PARTICULARITĂȚI ÎN MANAGEMENTUL GSD-IX

Tratamentul pentru GSD-IX se concentrează pe gestionarea simptomelor specifice fiecărui individ.

Nu există restricții alimentare stricte asociate cu GSD-IX, deși aportul de zaharuri simple ar trebui limitat. Se recomandă o dietă bogată în proteine și carbohidrați complecși.

Postul prelungit trebuie evitat. Sunt recomandate mese frecvente și mici, suplimentate cu amidon nemodificat pentru a preveni hipoglicemia. Unele persoane pot avea nevoie de o gustare înainte de culcare sau de suplimentare cu amidon pentru a preveni hipoglicemia nocturnă. Altele pot necesita doar suplimentare cu amidon înainte de culcare.

Dacă apare hipoglicemia sau cetoza, persoanele afectate pot fi tratate cu Polycal (un supliment de polimer de glucoză) sau suc de fructe. Cu toate acestea, unii indivizi pot să nu tolereze terapia orală cu Polycal sau suc de fructe și pot necesita administrare intravenoasă (IV) de glucoză.

1. Monitorizare

Monitorizarea regulată a nivelului de glucoză din sânge și a cetonelor este necesară, mai ales în perioadele de stres. Funcția hepatică trebuie evaluată prin verificarea nivelurilor enzimelor hepatice, cum ar fi:

- Aspartat aminotransferază (AST)
- Alanină aminotransferază (ALT)
- Fosfatază alcalină
- Gamma-glutamyl transferază (GGT)

De asemenea, se recomandă efectuarea unei ecografii abdominale sau a unui RMN la fiecare 6-12 luni sau ori de câte ori este necesar.

2. Prognostic

Prognosticul este în general favorabil pentru GSD-IX legat de cromozomul X și pentru anumite forme autozomal recesive ale bolii. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri mai severe, inclusiv fibroză hepatică și ciroză, chiar și în forma legată de cromozomul X.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege pe deplin complicațiile pe termen lung și evoluția bolii la vârsta adultă.

Dacă persoanele afectate necesită anestezie generală, trebuie luate precauții împotriva hipertermiei maligne. Aceasta este o afecțiune care poate pune viața în pericol și este caracterizată printr-o reacție anormală la relaxante musculare și medicamente pentru anestezie generală.

3. Ghid General de Nutriție pentru Boala de Stocare a Glicogenului Tip IX

Glicogenul este o formă de glucoză stocată în organism, iar glucoza este principala sursă de energie pentru corp și creier.

În GSD-IX, ficatul nu poate descompune glicogenul pentru a elibera glucoză. Astfel, persoanele afectate sunt expuse riscului de hipoglicemie în timpul perioadelor de post.

Mai jos este un ghid general de nutriție recomandat pentru persoanele cu GSD-IX pentru a optimiza controlul glicemiei, nutriția și nivelurile de energie.

3.a. Proteine

Proteinele sunt macronutrienți esențiali pentru creștere și dezvoltare.

În GSD-IX, proteinele joacă un rol crucial în producerea de glucoză, deoarece persoanele afectate nu pot accesa zaharurile stocate (glicogen).

De asemenea, proteinele sunt necesare pentru producerea:

- Anticorpilor (care ajută organismul să lupte împotriva bolilor)
- Hormonilor
- Enzimelor
- ADN-ului

Pentru persoanele cu GSD-IX, este extrem de important să asigure un aport adecvat de proteine.

Necesarul de proteină: se recomandă o dietă bogată în proteine, cu un aport de 2-3 grame de proteine per kilogram de greutate corporală pe zi. Aportul de proteine trebuie distribuit uniform pe parcursul zilei, inclusiv la:

- Mic dejun
- Gustare de dimineaţă
- Prânz
- Gustare de după-amiază
- Cina
- Gustare înainte de culcare

Deoarece GSD-IX împiedică accesul la zaharurile stocate, consumul de proteine ajută la furnizarea unei surse alternative de glucoză pentru organism. Cele mai bune surse de proteine provin din alimente de origine animală, în special: Carne, Lactate, Ouă

Deşi şi alimentele vegetale conţin proteine, cantitatea este mai mică, iar proteinele din sursele animale sunt mai bine absorbite şi utilizate de organism.

Alte surse de proteine includ:

- Toate produsele lactate
- Toate tipurile de carne
- Lapte de soia
- Tofu
- Fasole gătită sau coaptă
- Unt de arahide
- Diferite tipuri de nuci
- Majoritatea surselor de proteine, cu excepţia lactatelor şi a fasolei uscate gătite, conţin doar cantităţi mici de carbohidraţi.

Tabel nr. 3 Conținutul de proteine în alimente (grame)

Aliment	Conținut de proteine (grame)
28 g (1 oz) carne	7 g
56 g (2 oz) carne (1 ciocănel de pui / pulpă mică de pui)	14 g
85 g (3 oz) carne (1 cotlet mediu de porc, 1 hamburger mic, ½ piept de pui)	21 g
125 g (½ cană) fasole uscată gătită, mazăre sau linte	7 g
1 ou mare	6 g
1 hot dog	6 g
15 g (1 lingură) unt de arahide	4 g
56 g (2 oz) pește (ton)	14 g
86 g (3 oz) file de pește (fără pesmet)	21 g
125 g (½ cană) brânză cottage	14 g
1 felie de pâine	3 g
85 g (3 oz) paste	3 g
125 g (½ cană) fulgi de ovăz	3 g
1 iaurt	7 g
60 g (¼ cană) arahide	9 g

3.b. Carbohidrați

Toți carbohidrații sunt clasificați fie ca carbohidrați complecși, fie ca zaharuri simple. Carbohidrații complecși durează mai mult să fie digerați decât zaharurile simple și includ alimente precum: pâine, cereale, grâu, orez, paste, biscuiți și fasole.

Combinarea consumului de amidon din porumb cu carbohidrați complecși la fiecare masă este esențială pentru menținerea unor niveluri stabile ale glicemiei. Dieta trebuie să se concentreze pe un aport crescut de carbohidrați complecși, limitând în același timp zaharurile simple, conform următoarelor recomandări:

Se recomandă ca fiecare masă să conțină mai puțin de 5 grame de zahăr simplu.

- Zaharurile simple includ:
- Glucoza
- Galactoza (zahărul din lapte)
- Lactoza (galactoză + glucoză)

- Fructoza (zahărul din fructe)
- Sucroza (fructoză + glucoză)

Deși laptele și fructele conțin zaharuri simple, ele nu sunt descurajate, deoarece furnizează vitamine și minerale esențiale.

Produsele lactate nu trebuie evitate, deoarece sunt surse excelente de calciu și vitamina D. Fructele conțin vitamine și antioxidanți importanți, benefici pentru sănătatea generală.

Alimentele bogate în zahăr și sirop de porumb cu conținut ridicat de fructoză trebuie limitate în GSD tip IX. Exemple de astfel de alimente:

- Biscuiți, prăjituri, plăcinte
- Bomboane, gogoși
- Înghețată și alte deserturi

3.c. Lipidele (grasimi)

Grăsimile din alimentație trebuie limitate la 20% din totalul kaloriilor zilnice, cu o distribuție egală între:

- Grăsimi mononesaturate
- Grăsimi polinesaturate
- Grăsimi saturate

Consumul de colesterol trebuie limitat la <300 mg/zi. Se recomandă consumul de pește (în special pește gras) de cel puțin două ori pe săptămână.

3.d. Suplimente cu multivitamine și calciu

Datorită restricțiilor asupra fructelor și lactatelor și faptului că un procent mare din calorii provine din amidon din porumb, care este sărac în vitamine, minerale și alți nutrienți esențiali, pacienții prezintă adesea un aport foarte scăzut de vitamine și minerale esențiale.

Suplimentarea cu calciu este extrem de importantă, împreună cu un supliment zilnic de multivitamine. Multivitaminele sunt mai bine absorbite atunci când sunt luate cu mesele.

Nu se recomandă administrarea multivitaminelor în același timp cu un supliment de calciu. Suplimentele de calciu NU trebuie luate împreună cu suplimente de fier, deoarece fierul inhibă absorbția calciului, reducând asimilarea acestuia.

3.e. Plan alimentar – 7 mese în 24 de ore

Două mese trebuie să conțină lapte fără lactoză cu cereale și o măsură de Polycal (orele 24:00-03:00).

Dieta variată, bogată în proteine (~40g proteine/zi), incluzând:

- Carne slabă: pui, curcan, pește slab
- Legume: mazăre, fasole, linte, broccoli, dovlecei, morcovi
- Produse lactate fără lactoză: lapte fără lactoză, iaurt
- Evită zahărul, produsele îndulcite și fructele.
- Între mese, administrează amidon din porumb (1 lingură), amestecat cu 2 linguri de apă sau lapte fără lactoză.

3.f. Amidon nemodificat din porumb

Amidonul nemodificat din porumb este un amidon complex care ajută la menținerea unui nivel stabil al glicemiei, deoarece se digeră mai lent decât alți carbohidrați complecși. Când este consumat pe parcursul zilei și/sau nopții, poate ajuta la menținerea glicemiei în intervalul normal.

Instrucțiuni pentru prepararea amidonului din porumb

- Așază un recipient curat și uscat pe un cântar de bucătărie.
- Apasă butonul Zero/Tare pentru a reseta cântarul cu recipientul pe el.
- Măsoară doza prescrisă de amidon din porumb în recipient. Nu estima doza folosind lingurițe sau linguri, deoarece nu este precis.
- Adaugă lichid (opțiuni recomandate: apă, băutură neîndulcită sau lapte).
- Acoperă recipientul și agită bine până când amidonul este complet dizolvat.

Note importante:

Amidonul din porumb trebuie amestecat cu lichid imediat înainte de consum. Încălzirea/gătirea amidonului din porumb îi distruge proprietățile. Nu amesteca amidonul cu lingura, deoarece se va lipi de aceasta. Masa principală trebuie consumată înainte de administrarea amidonului, pentru a evita senzația de prea plin.

Alimentele și amidonul din porumb trebuie combinate pentru a menține un nivel stabil al glicemiei și pentru un management optim al bolii. Amidonul din porumb se degradează în timp (aproximativ o lună). Nu cumpăra cantități mari care să dureze mai mult de această perioadă.

CONCLUZII

Managementul nutrițional rămâne piatra de temelie a terapiei în GSD-urile pediatrie, necesitând planuri dietetice individualizate și îngrijire multidisciplinară.

Abordarea provocărilor prin intervenții personalizate, educarea îngrijitorilor și progresele tehnologice poate îmbunătăți controlul metabolic și rezultatele pe termen lung la copiii cu GSD.

Este necesară cercetare suplimentară pentru optimizarea strategiilor dietetice și explorarea unor terapii adjuvante, în vederea îmbunătățirii managementului bolii.

Bibliografie

1. LY TT, MAAHS DM, REWERS A, ET AL. ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF HYPOGLYCEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIABETES. PEDIATR DIABETES. 2014 SEP. 15 SUPPL 20:180-92. [MEDLINE]
2. HICKS J, WARTCHOW E, MIERAU G. GLYCOGEN STORAGE DISEASES: A BRIEF REVIEW AND UPDATE ON CLINICAL FEATURES, GENETIC ABNORMALITIES, PATHOLOGIC FEATURES, AND TREATMENT. ULTRASTRUCT PATHOL. 2011 OCT;35(5):183-96.
3. SCHREUDER AB, ROSSI A, GRÜNERT SC, DERKS TGJ. GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE III. IN: ADAM MP, FELDMAN J, MIRZAA GM, PAGON RA, WALLACE SE, AMEMIYA A, EDITORS. GENEREVIEWS® [INTERNET]. UNIVERSITY OF WASHINGTON, SEATTLE; SEATTLE (WA): MAR 9, 2010
4. KANUNGO S, WELLS K, TRIBETT T, EL-GHARBAWY A. GLYCOGEN METABOLISM AND GLYCOGEN STORAGE DISORDERS. ANN TRANS MED. 2018 DEC;6(24):474
5. OZEN H. GLYCOGEN STORAGE DISEASES: NEW PERSPECTIVES. WORLD J GASTROENTEROL. 2007 MAY 14;13(18):2541-53.
6. OLDFORS A, DIMAURO S. NEW INSIGHTS IN THE FIELD OF MUSCLE GLYCOGENOSES. CURR OPIN NEUROL. 2013 OCT;26(5):544-53.
7. HIJAZI G, PASCHALL A, YOUNG SP, SMITH B, CASE LE, BOGGS T, AMARASEKARA S, AUSTIN SL, PENDYAL S, EL-GHARBAWY A, DEAK KL, MUIR AJ, KISHNANI PS. A RETROSPECTIVE LONGITUDINAL STUDY AND COMPREHENSIVE REVIEW OF ADULT PATIENTS WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE III. MOL GENET METAB REP. 2021 DEC;29:100821.
8. MORRIS AA, THEKEKARA A, WILKS Z, CLAYTON PT, LEONARD JV, AYNLEY-GREEN A. EVALUATION OF FASTS FOR INVESTIGATING HYPOGLYCAEMIA OR SUSPECTED METABOLIC DISEASE. ARCH DIS CHILD. 1996 AUG;75(2):115-9.
9. SALTİK-TEMİZEL İN, COŞKUN T, YÜCE A, KOÇAK N. FANCONI-BICKEL SYNDROME IN THREE TURKISH PATIENTS WITH DIFFERENT HOMOZYGOUS MUTATIONS. TURK J PEDIATR. 2005 APR-JUN;47(2):167-9.
10. MARTIN AP, BARTELS M, SCHREIBER S, BUEHRDEL P, HAUSS J, FANGMANN J. SUCCESSFUL STAGED KIDNEY AND LIVER TRANSPLANTATION FOR GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IB: A CASE REPORT. TRANSPLANT PROC. 2006 DEC;38(10):3615-9.
11. KOEBERL DD, KISHNANI PS, CHEN YT. GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPES I AND II: TREATMENT UPDATES. J INHERIT METAB DIS. 2007 APR;30(2):159-64.

12. KABBANY, M.N.; CONJEEVARAM SELVAKUMAR, P.K.; HAN, X.; WANG, X.; GROVE, D.; TONELLI, A.R.; DWEIK, R.A.; MINARICH, L.; RADHAKRISHNAN, K.; ALKHOURI, N. BREATH ANALYSIS IN CHILDREN WITH KETOGENIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES. *LIVERS* 2022, 2, 336-343. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/LIVERS2040025](https://doi.org/10.3390/LIVERS2040025)
13. DERKS, T.G.J.; RODRIGUEZ-BURITICA, D.F.; AHMAD, A.; DE BOER, F.; COUCE, M.L.; GRÜNERT, S.C.; LABRUNE, P.; LÓPEZ MALDONADO, N.; FISCHINGER MOURA DE SOUZA, C.; RIBA-WOLMAN, R.; ET AL. GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA: CURRENT MANAGEMENT OPTIONS, BURDEN AND UNMET NEEDS. *NUTRIENTS* 2021, 13, 3828. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/NU13113828](https://doi.org/10.3390/NU13113828)
14. JACOBY, J.T.; DOS SANTOS, B.B.; NALIN, T.; COLONETTI, K.; REFOSCO, L.F.; DE SOUZA, C.F.M.; SPRITZER, P.M.; POLONI, S.; HACK-MENDES, R.; SCHWARTZ, I.V.D. BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES. *NUTRIENTS* 2021, 13, 2987.
15. PEEKS, F.; STEUNENBERG, T.A.H.; DE BOER, F.; RUBIO-GOZALBO, M.E.; WILLIAMS, M.; BURGHARD, R.; RAJAS, F.; OOSTERVEER, M.H.; WEINSTEIN, D.A.; DERKS, T.G.J. CLINICAL AND BIOCHEMICAL HETEROGENEITY BETWEEN PATIENTS WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA: THE ADDED VALUE OF CUSUM FOR METABOLIC CONTROL. *J. INHERIT. METAB. DIS.* 2017, 40, 695–702.
16. ROSSI, A.; SIMEOLI, C.; SALERNO, M.; FERRIGNO, R.; DELLA CASA, R.; COLAO, A.; STRISCIUGLIO, P.; PARENTI, G.; PIVONELLO, R.; MELIS, D. IMBALANCED CORTISOL CONCENTRATIONS IN GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE I: EVIDENCE FOR A POSSIBLE LINK BETWEEN ENDOCRINE REGULATION AND METABOLIC DERANGEMENT. *ORPHANET J. RARE DIS.* 2020, 15, 99.
17. KISHNANI, P. S., AUSTIN, S. L., ABDENUR, J. E., ARN, P., BALI, D. S., BONEY, A., ... & WATSON, M. S. (2014). DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE I: A PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS. *GENETICS IN MEDICINE*, 16(11), E1. [HTTPS://DOI.ORG/10.1038/GIM.2014.128](https://doi.org/10.1038/GIM.2014.128)
18. BHATTACHARYA, K. (2011). NUTRITIONAL MANAGEMENT OF GLYCOGEN STORAGE DISEASES. *EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION*, 65(5), 629-635. [HTTPS://DOI.ORG/10.1038/EJCN.2011.11](https://doi.org/10.1038/EJCN.2011.11)
19. WEINSTEIN, D. A., STEUERWALD, U., DE SOUZA, C. F. M., & DERKS, T. G. J. (2018). INBORN ERRORS OF METABOLISM WITH HYPOGLYCEMIA: GLYCOGEN STORAGE DISEASES AND INHERITED DISORDERS OF GLUCONEOGENESIS. *PEDIATRIC CLINICS*, 65(2), 247-265. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.PCL.2017.11.003](https://doi.org/10.1016/J.PCL.2017.11.003)
20. KISHNANI, P. S., SUN, B., KOEBERL, D. D., & CHEN, Y. T. (2019). METABOLIC AND MOLECULAR BASIS OF GLYCOGEN STORAGE DISEASES AND LESSONS FROM ANIMAL MODELS. *JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE*, 42(3), 529-545. [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/JIMD.12064](https://doi.org/10.1002/JIMD.12064)
21. STANLEY, C.A.; ROZANCE, P.J.; THORNTON, P.S.; DE LEON, D.D.; HARRIS, D.; HAYMOND, M.W.; HUSSAIN, K.; LEVITSKY, L.L.; MURAD, M.H.; SIMMONS, R.A.; ET AL. RE-EVALUATING “TRANSITIONAL NEONATAL HYPOGLYCEMIA”: MECHANISM AND IMPLICATIONS FOR MANAGEMENT. *J. PEDIATR.* 2015, 166, 1520–1525.E1
22. SAUDUBRAY, J.M.; DE LONLAY, P.; TOUATI, G.; MARTIN, D.; NASSOGNE, M.C.;

- CASTELNAU, P.; SEVIN, C.; LABORDE, C.; BAUSSAN, C.; BRIVET, M.; ET AL. GENETIC HYPOGLYCAEMIA IN INFANCY AND CHILDHOOD: PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSIS. *J. INHERIT. METAB. DIS.* 2000, 23, 197–214.
23. HAY, W.W.; RAJU, T.N.K.; HIGGINS, R.D.; KALHAN, S.C.; DEVASKAR, S.U. KNOWLEDGE GAPS AND RESEARCH NEEDS FOR UNDERSTANDING AND TREATING NEONATAL HYPOGLYCEMIA: WORKSHOP REPORT FROM EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT. *J. PEDIATR.* 2009, 155, 612–617
24. CASERTANO, A.; ROSSI, A.; FECAROTTA, S.; ROSANIO, F.M.; MORACAS, C.; DI CANDIA, F.; PARENTI, G.; FRANZESE, A.; MOZZILLO, E. AN OVERVIEW OF HYPOGLYCEMIA IN CHILDREN INCLUDING A COMPREHENSIVE PRACTICAL DIAGNOSTIC FLOWCHART FOR CLINICAL USE. *FRONT. ENDOCRINOL.* 2021, 12, 684011
25. SECHI, A.; DEROMA, L.; LAPOLLA, A.; PACI, S.; MELIS, D.; BURLINA, A.; CARUBBI, F.; RIGOLDI, M.; DI ROCCO, M. FERTILITY AND PREGNANCY IN WOMEN AFFECTED BY GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE I, RESULTS OF A MULTICENTER ITALIAN STUDY. *J. INHERIT. METAB. DIS.* 2012, 36, 83–89
26. LAWRENCE, N.T.; CHENG SUPANIMIT, T.; BROWN, L.M.; DERKS, T.; SMIT, G.P.A.; WEINSTEIN, D.A. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA. *J. PEDIATR. GASTROENTEROL. NUTR.* 2017, 64, E52–E54.
27. PEEKS, F.; STEUNENBERG, T.A.H.; DE BOER, F.; RUBIO-GOZALBO, M.E.; WILLIAMS, M.; BURGHARD, R.; RAJAS, F.; OOSTERVEER, M.H.; WEINSTEIN, D.A.; DERKS, T.G.J. CLINICAL AND BIOCHEMICAL HETEROGENEITY BETWEEN PATIENTS WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA: THE ADDED VALUE OF CUSUM FOR METABOLIC CONTROL. *J. INHERIT. METAB. DIS.* 2017, 40, 695–702
28. CASSIMAN, D.; LIBBRECHT, L.; VERSLYPE, C.; MEERSSEMAN, W.; TROISI, R.; ZUCMAN-ROSSI, J.; VAN VLIERBERGHE, H. AN ADULT MALE PATIENT WITH MULTIPLE ADENOMAS AND A HEPATOCELLULAR CARCINOMA: MILD GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA. *J. HEPATOL.* 2010, 53, 213–217
29. AI, J.; HE, W.; HUANG, X.; WU, Y.; LEI, Y.; YU, C.; GÖRGÜLÜ, K.; DIAKOPOULOS, K.N.; LU, N.; ZHU, Y. A CASE REPORT OF ACUTE PANCREATITIS WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA IN AN ADULT PATIENT AND REVIEW OF THE LITERATURE. *MEDICINE* 2020, 99, E22644
30. BÉRAT, C.-M.; RODA, C.; BRASSIER, A.; BOUCHEREAU, J.; WICKER, C.; SERVAIS, A.; DUBOIS, S.; ASSOUN, M.; BELLOCHE, C.; BARBIER, V.; ET AL. ENTERAL TUBE FEEDING IN PATIENTS RECEIVING DIETARY TREATMENT FOR METABOLIC DISEASES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS IN A LARGE FRENCH COHORT. *MOL. GENET. METAB. REP.* 2021, 26, 100655
31. DERKS, T.G.; MARTENS, D.H.; SENTNER, C.P.; VAN RIJN, M.; DE BOER, F.; SMIT, G.P.A.; VAN SPRONSEN, F.J. DIETARY TREATMENT OF GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA: UNCOOKED CORNSTARCH AND/OR CONTINUOUS NOCTURNAL GASTRIC DRIP-FEEDING? *MOL. GENET. METAB.* 2013, 109, 1–2
32. NALIN, T.; VENEMA, K.; WEINSTEIN, D.A.; DE SOUZA, C.F.M.; PERRY, I.D.S.; VAN WANDELEN, M.T.R.; VAN RIJN, M.; SMIT, G.P.A.; SCHWARTZ, I.V.D.; DERKS, T.G.J.

- IN VITRO DIGESTION OF STARCHES IN A DYNAMIC GASTROINTESTINAL MODEL: AN INNOVATIVE STUDY TO OPTIMIZE DIETARY MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES. J. INHERIT. METAB. DIS. 2014, 38, 529–536
33. JELASKA, B.K.; OSTOJIĆ, S.B.; BEROVIĆ, N.; KOKIĆ, V. CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN THE TREATMENT OF OBESITY IN PATIENTS WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA. ENDOCRINOL. DIABETES METAB. CASE REP. 2014, 2014, 130056.
34. ROSSI, A.; HOOGEVEEN, I.J.; LUBOUT, C.M.A.; DE BOER, F.; FOKKERT-WILTS, M.J.; RODENBURG, I.L.; VAN DAM, E.; GRÜNERT, S.C.; MARTINELLI, D.; SCARPA, M.; ET AL. A GENERIC EMERGENCY PROTOCOL FOR PATIENTS WITH INBORN ERRORS OF METABOLISM CAUSING FASTING INTOLERANCE: A RETROSPECTIVE, SINGLE-CENTER STUDY AND THE GENERATION OF WWW.EMERGENCYPROTOCOL.NET. J. INHERIT. METAB. DIS. 2021, 44, 1124–1135.
35. BUTLER, J.; DRESS, A.; THEODORE-OKLOTA, C.; EGAN, S.; PAULICH, M.; BYRD, C.; EVANS, C. THE HUMANISTIC BURDEN OF GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA—THE IMPACT ON SYMPTOMS, DIET AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE. IN PROCEEDINGS OF THE VIRTUAL ISPOR 2020, ORLANDO, FL, USA, 18–20 MAY 2020.
36. MARTINEZ, C.C.; TONON, T.; NALIN, T.; REFOSCO, L.F.; DE SOUZA, C.F.M.; SCHWARTZ, I.V.D. FEEDING DIFFICULTIES AND OROFACIAL MYOFUNCTIONAL DISORDER IN PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES. JIMD REP. 2018, 45, 21–27
37. BEN CHEHIDA, A.; BEN MESSAOUD, S.; BEN ABDELAZIZ, R.; MANSOURI, H.; BOUDABOUS, H.; HAKIM, K.; BEN ALI, N.; BEN AMEUR, Z.; SASSI, Y.; KAABACHI, N.; ET AL. A LOWER ENERGETIC, PROTEIN AND UNCOOKED CORNSTARCH INTAKE IS ASSOCIATED WITH A MORE SEVERE OUTCOME IN GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE III: AN OBSERVATIONAL STUDY OF 50 PATIENTS. J. PEDIATR. ENDOCRINOL. METAB. 2018, 31, 979–986
38. WILKE, M.V.M.B.; DE OLIVEIRA, B.M.; STAROSTA, R.T.; SHINAWI, M.; LU, L.; HE, M.; MA, Y.; STOLL, J.; DE SOUZA, C.F.M.; DE SIQUEIRA, A.C.M.; ET AL. A BROAD CHARACTERIZATION OF GLYCOGEN STORAGE DISEASE IV PATIENTS: A CLINICAL, GENETIC, AND HISTOPATHOLOGICAL STUDY. BIOMEDICINES 2023, 11, 363. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/BIOMEDICINES11020363](https://doi.org/10.3390/biomedicines11020363)
39. FROESE, D.S.; MICHAELI, A.; MCCORVIE, T.J.; KROJER, T.; SASI, M.; MELAEV, E.; GOLDBLUM, A.; ZATSEPIN, M.; LOSSOS, A.; ÁLVAREZ, R.; ET AL. STRUCTURAL BASIS OF GLYCOGEN BRANCHING ENZYME DEFICIENCY AND PHARMACOLOGIC RESCUE BY RATIONAL PEPTIDE DESIGN. HUM. MOL. GENET. 2015, 24, 5667–5676.
40. PARADAS, C.; AKMAN, H.O.; IONETE, C.; LAU, H.; RISKIND, P.N.; JONES, D.E.; SMITH, T.W.; HIRANO, M.; DIMAURO, S. BRANCHING ENZYME DEFICIENCY. JAMA NEUROL. 2014, 71, 41–47
41. IJIMA, H.; IWANO, R.; TANAKA, Y.; MUROYA, K.; FUKUDA, T.; SUGIE, H.; KUROSAWA, K.; ADACHI, M. ANALYSIS OF GBE1 MUTATIONS VIA PROTEIN

- EXPRESSION STUDIES IN GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IV: A REPORT ON A NON-PROGRESSIVE FORM WITH A LITERATURE REVIEW. *MOL. GENET. METAB. REP.* 2018, 17, 31–37.
42. LEE, Y.-C.; CHANG, C.-J.; BALI, D.; CHEN, Y.-T.; YAN, Y.-T. GLYCOGEN-BRANCHING ENZYME DEFICIENCY LEADS TO ABNORMAL CARDIAC DEVELOPMENT: NOVEL INSIGHTS INTO GLYCOGEN STORAGE DISEASE IV. *HUM. MOL. GENET.* 2010, 20, 455–465
43. SZYMAŃSKA, E.; SZYMAŃSKA, S.; TRUSZKOWSKA, G.; CIARA, E.; PRONICKI, M.; SHIN, Y.S.; PODSKARBI, T.; KĘPKA, A.; ŚPIEWAK, M.; PŁOSKI, R. VARIABLE CLINICAL PRESENTATION OF GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IV: FROM SEVERE HEPATOSPLENOMEGALY TO CARDIAC INSUFFICIENCY. SOME DISCREPANCIES IN GENETIC AND BIOCHEMICAL ABNORMALITIES. *ARCH. MED. SCI.* 2018, 14, 237–247
44. DA SILVA, J.D.; PEREIRA, Â.; SOARES, A.R.; GUIMAS, A.; ROCHA, S.; CARDOSO, M.; GARRIDO, C.; SOARES, C.A.; NUNES, I.S.; FORTUNA, A.M. DIAGNOSTIC ACCURACY AND THE FIRST GENOTYPE–PHENOTYPE CORRELATION IN GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE V. *PEDIATR. RES.* 2023, 1–7

BOALA WILSON

Denisa Pescari

Definiție

Boala Wilson, cunoscută și sub denumirea de degenerescență hepato-lenticulară, este o afecțiune genetică rară, moștenită **autosomal recesiv**, care afectează metabolismul cuprului. Aceasta este cauzată de mutații în gena **ATP7B**, localizată pe **chromozomul 13**, care codifică o proteină necesară pentru transportul și eliminarea cuprului din organism.

În mod normal, cuprul este absorbit din alimentație și utilizat în diverse procese enzimatice esențiale, iar excesul este excretat prin bilă. La pacienții cu boala Wilson, această excreție este afectată, ceea ce duce la acumularea excesivă a cuprului în diverse organe.

Ficatul este primul organ afectat, dar în timp, cuprul se depozitează și în creier, rinichi, cornee și alte țesuturi, provocând o gamă largă de simptome neurologice, hepatice și oftalmologice.

Datorită variabilității manifestărilor clinice, boala Wilson poate fi diagnosticată în copilărie, adolescență sau chiar la vârsta adultă, fiind adesea confundată cu alte afecțiuni hepatice sau neurologice. Cu toate acestea, diagnosticarea precoce și instituirea unui tratament adecvat sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor severe.

Prevalență

Prevalența bolii Wilson variază în funcție de regiune și de metodele de diagnostic utilizate. Estimările inițiale indicau o prevalență de aproximativ **1 la 30.000** până la **1 la 50.000** de persoane în Statele Unite, Europa și Asia, însă prevalența reală ar putea fi mai mare decât cea raportată anterior, subliniind importanța diagnosticării precoce și a conștientizării acestei afecțiuni.

Studiile genetice recente sugerează că prevalența genetică a bolii ar putea fi mai mare decât cea raportată anterior. De exemplu, o analiză a varianțelor patogene ale genei ATP7B a estimat o prevalență de aproximativ 13,9 la 100.000 de persoane, echivalentul a 1 la 7.194 de persoane.

În Europa, prevalența bolii Wilson este estimată la aproximativ 1 la 30.000 de persoane.

În România, nu există date naționale precise privind prevalența bolii Wilson. Cu toate acestea, un studiu realizat în zona montană Rucăr a raportat o prevalență de 1 la 1.130 de persoane, cea mai mare prevalență raportată și confirmată genetic la nivel mondial. Această valoare ridicată poate fi atribuită unui posibil nivel ridicat de consangvinitate în trecut în acea regiune.

Etiopatogenie

Boala Wilson este o tulburare genetică autosomal recesivă cauzată de mutații în gena **ATP7B**, situată pe cromozomul **13q14.3**. Gena ATP7B codifică o proteină transmembranară esențială pentru homeostazia cuprului, care acționează ca o ATP-ază transportoare de cupru în hepatocite. Această proteină are două funcții principale:

Incorporarea cuprului în ceruloplasmină, o proteină plasmatică responsabilă de transportul și metabolismul cuprului.

Excreția cuprului în bilă, principalul mecanism prin care organismul elimină excesul de cupru.

În mod normal, cuprul ingerat din alimentație este absorbit la nivel intestinal și transportat către ficat, unde este utilizat pentru sinteza enzimelor dependente de cupru, precum citocrom c-oxidaza și superoxid dismutaza. Cuprul neutilizat este în mod normal eliminat prin secreția biliară. În boala Wilson, mutațiile genei ATP7B determină un defect în mecanismele de transport și excreție a cuprului, ducând la acumularea sa progresivă în celulele hepatice.

Mecanismul acumulării de cupru:

Datorită incapacității de a transporta cuprul în bilă, acesta se acumulează inițial în **hepatocite**, unde provoacă stres oxidativ și deteriorare mitocondrială, declanșând apoptoza și necroza celulară. Pe măsură ce hepatocitele sunt distruse, cuprul eliberat intră în circulația sistemică și se depune în alte organe și țesuturi:

- *Creier*, în special la nivelul ganglionilor bazali, unde produce disfuncții neurologice și psihiatrice.
- *Corneea*, unde depunerea de cupru determină apariția inelelor Kayser-Fleischer.

- *Rinichi*, contribuind la disfuncții tubulare și alterarea metabolismului electroliților.
- *Inimă*, putând duce la cardiomiopatii și aritmii.

Variabilitatea genetică și expresia fenotipică:

Au fost identificate **peste 500 de mutații** ale genei ATP7B, cu distribuție geografică variabilă. Cele mai frecvente mutații includ:

- *H1069Q*, cea mai comună în populațiile europene, asociată cu debut tardiv și afectare neurologică predominantă.
- *R778L*, mai frecventă în populațiile asiatice, corelată cu afectare hepatică severă.
- *C271*, o mutație non-sens care duce la absența completă a funcției proteinei ATP7B.

Gradul de afectare hepatică și neurologică variază semnificativ în funcție de tipul mutației și de alți factori genetici și epigenetici care influențează metabolismul cuprului.

Aspecte moleculare și patogenice:

Proteina ATP7B este localizată în aparatul Golgi al hepatocitelor, unde mediază procesarea cuprului. În condiții normale, când nivelul cuprului crește, ATP7B este translocată către canaliculele biliare pentru a facilita excreția acestuia. În boala Wilson, această translocare este defectuoasă, ducând la sechestrarea cuprului în citoplasmă și la acumularea acestuia sub formă de agregate toxice.

Excesul de cupru favorizează *peroxidarea lipidelor, formarea de specii reactive de oxigen și alterarea proteinelor mitocondriale*, ceea ce contribuie la distrugerea celulară progresivă. Această toxicitate duce inițial la steatoză hepatică, apoi la fibroză și, în absența tratamentului, la ciroză și insuficiență hepatică fulminantă.

Transmiterea genetică și riscul familial:

Boala Wilson este moștenită autosomal recesiv, ceea ce înseamnă că un individ trebuie să moștenească două copii defecte ale genei ATP7B, una de la fiecare părinte, pentru a dezvolta boala.

- Persoanele heterozigote (care moștenesc doar o copie mutantă) sunt purtători sănătoși și, de obicei, nu prezintă simptome.

- Probabilitatea ca doi părinți purtători să aibă un copil afectat este de 25% pentru fiecare sarcină.

În familiile cu antecedente de boală Wilson, screeningul genetic și testele biochimice sunt recomandate pentru identificarea precoce a persoanelor afectate și a purtătorilor asimptomatici.

Tablou clinic

Boala Wilson este o afecțiune multisistemică, deoarece acumularea excesivă de cupru afectează diverse organe și sisteme. Simptomele pot varia semnificativ de la un pacient la altul, iar debutul clinic poate avea forme hepatice, neurologice, oftalmologice sau psihiatrice.

Manifestări hepatice: Ficatul este primul organ în care se acumulează cuprul, astfel că majoritatea pacienților dezvoltă inițial afectare hepatică. Severitatea manifestărilor poate varia de la *afectare asimptomatică la insuficiență hepatică fulminantă*. Principalele simptome hepatice includ:

- *Icter* – colorația gălbuie a pielii și mucoaselor, cauzată de afectarea funcției hepatice.
- *Hepatomegalie* – mărirea ficatului, uneori asociată cu durere în hipocondrul drept.
- *Ciroză hepatică* – în stadiile avansate, acumularea de țesut fibrotic duce la hipertensiune portală și ascită.
- *Insuficiență hepatică acută fulminantă* – formă rară, dar gravă, caracterizată prin encefalopatie hepatică, coagulopatie severă și insuficiență multiorganică.

Manifestări neurologice: Depunerea cuprului la nivelul sistemului nervos central afectează în principal *ganglionii bazali*, structuri implicate în controlul mișcării. Pacienții cu forme neurologice pot prezenta:

- *Tremor* – poate fi intențional (apare în timpul mișcării) sau de repaus, asemănător celui din boala Parkinson.
- *Disartrie* – vorbirea încetinită, neclară sau monotonă.
- *Rigiditate musculară și bradikinezie* – dificultăți în inițierea mișcărilor și tonus muscular crescut.
- *Distonie* – posturi anormale sau mișcări involuntare, mai ales la nivelul gâtului și membrelor.
- *Tulburări de mers și echilibru* – dificultăți în coordonarea mișcărilor, mers instabil.

Manifestări oftalmologice: Una dintre cele mai caracteristice semne clinice ale bolii Wilson este *inelul Kayser-Fleischer*, o depunere de cupru la nivelul membranei Descemet a corneei. Acesta apare la peste 90% dintre pacienții cu simptome neurologice și poate fi detectat prin biomicroscopie cu lampă cu fantă. Inelul Kayser-Fleischer este uneori absent în formele strict hepatice ale bolii.

Manifestări psihiatrice: Boala Wilson poate afecta și funcția neuropsihiatrică, determinând simptome precum:

- *Depresie și anxietate* – modificări ale dispoziției, episoade de tristețe persistentă sau neliniște.
- *Tulburări de comportament* – iritabilitate, agresivitate, schimbări bruște de personalitate.
- *Dificultăți de concentrare și declin cognitiv* – probleme de memorie, dificultăți în luarea deciziilor.
- *Psihoză* – în cazuri rare, boala poate mima schizofrenia, cu episoade de halucinații și delir.

Variația tabloului clinic:

La copii și adolescenți, boala Wilson debutează frecvent cu *afectare hepatică*, în timp ce la adulți sunt mai frecvente manifestările *neurologice și psihiatrice*. Uneori, boala poate rămâne asimptomatică pentru o perioadă lungă de timp și poate fi descoperită accidental prin analize de rutină.

Diagnostic pozitiv

Deoarece simptomele pot varia considerabil, investigațiile paraclinice sunt esențiale pentru confirmarea afecțiunii.

Investigații de laborator

Testele de laborator sunt utilizate pentru a evalua metabolismul cuprului și funcția hepatică.

- *Ceruloplasmină serică* <20 mg/dl – Ceruloplasmina este o proteină transportoare a cuprului. Nivelurile scăzute sunt sugestive pentru boala Wilson, dar nu sunt diagnostice, deoarece ceruloplasmina poate fi influențată de inflamație, sindroame nefrotice și alte afecțiuni hepatice.
- *Cantitatea totală de cupru plasmatic* <70 mg/dl.

- *Cupru urinar >100 µg/24h* – Excreția urinară a cuprului este crescută la pacienții cu boala Wilson și reprezintă un indicator sensibil. Se recomandă colectarea urinei timp de 24 de ore pentru acuratețe maximă (valori normale: sub 40 µg/24h)
- *Cupru hepatic >250 µg/g (prin biopsie)* – Cuprul hepatic acumulat poate fi măsurat prin biopsie și este un criteriu major de diagnostic. Valorile peste 250 µg/g de țesut hepatic uscat sunt considerate sugestive pentru boala Wilson.
- *Teste genetice pentru mutația ATP7B* – Analiza mutațiilor genei ATP7B poate confirma diagnosticul și este utilă pentru screeningul familial. Se recomandă secvențierea întregii gene ATP7B pentru a identifica mutațiile patogene.

Alte teste utile:

- *Indicele de cupru liber (NCC)* – raportul dintre cuprul seric și ceruloplasmina, util în cazurile atipice.
- *Testul de provocare cu D-penicilamină* – utilizat în cazurile limită, măsoară creșterea excreției urinare a cuprului după administrarea de D-penicilamină (administrarea inițială a 500 mg penicilamină și repetarea la 12 ore, colectându-se ulterior urina pe 24 ore).

Algoritm de diagnostic

Confirmarea bolii se bazează pe scorul Leipzig, care integrează criterii clinice și paraclinice:

- Evaluarea simptomelor clinice și istoricul familial*
 - Prezența simptomelor hepatice (icter, hepatomegalie, insuficiență hepatică) sau neurologice (tremor, distonie, disartrie).
 - Antecedente familiale de boală Wilson sau rude diagnosticate.
- Determinarea ceruloplasminei serice și a cuprului urinar*
 - Ceruloplasmina <20 mg/dl + cupru urinar >100 µg/24h → suspiciune crescută.
 - Ceruloplasmina: normală, dar simptomele sugerează boala Wilson, se continuă cu investigații suplimentare.
- Testele genetice confirmă diagnosticul la pacienții cu mutații bialelice ATP7B.*
- Biopsia hepatică cu determinarea conținutului de cupru este utilă în cazurile în care testele genetice sunt neconcludente.*

Diagnostic diferențial

- Hepatite autoimune și virale
- Boala hepatită grasă non-alcoolică (NAFLD)
- Hemocromatoza
- Boala Parkinson, atrofia multisistemică (în cazurile cu simptome neurologice)
- Tulburări psihiatrice primare (în formele cu manifestări psihiatrice)

Tratament

Vizează reducerea acumulării toxice de cupru și prevenirea afectării ireversibile a ficatului și a sistemului nervos.

Terapia este pe tot parcursul vieții și trebuie inițiată cât mai curând posibil pentru a preveni progresia bolii.

Agenți chelatori (medicamente care leagă cuprul și favorizează eliminarea acestuia prin urină).

- *Penicilamină*
 - Cel mai frecvent agent chelator utilizat. Acționează prin formarea unui complex solubil cu cuprul, facilitând excreția acestuia prin urină.
 - Doza inițială: 250–500 mg/zi va fi crescută treptat până la 1–2 g/zi, administrată în doze divizate.
 - Efectele adverse includ reacții alergice, mielosupresie, sindrom nefrotic și reacții autoimune (lupus-like syndrome, miastenie gravis).
- *Trientină (Trientine dihydrochloride, TETA)*
 - Alternativă la penicilamină, cu mai puține efecte adverse.
 - Doza inițială este de **750–1.500 mg/zi**, divizată în 2-3 administrări.
 - Mai puțin imunogenă, fiind preferată la pacienții cu intoleranță la penicilamină.

Terapia cu zinc

- Zincul inhibă absorbția intestinală a cuprului, reducând treptat depozitele acestuia în organism.
- Indicat la: pacienții asimptomatici, purtători ai mutației ATP7B sau pentru menținerea remisiunii după tratamentul inițial cu agenți chelatori.

- Doza: 150 mg/zi la adulți și 75 mg/zi la copii, administrată pe stomacul gol.
- Efecte adverse posibile: iritare gastrică, anemie feriprivă.

Transplant hepatic

Singura opțiune curativă în *insuficiența hepatică fulminantă* sau în cazurile avansate de *ciroză decompensată* care nu răspund la terapia medicamentoasă.

Poate asigura vindecarea metabolică completă (noul ficat va avea o funcție ATP7B normală).

Supraviețuirea post-transplant > 80% la 10 ani (prognostic bun, mai ales în primul an).

Indicații principale:

- *Insuficiență hepatică fulminantă cu coagulopatie severă.*
- *Ciroză avansată cu complicații* (ascită refractară, hemoragie digestivă superioară).
- *Neuropatie severă progresivă* care nu răspunde la terapie.

Recomandări nutriționale și tehnici culinare pentru pacienții cu boala Wilson

Dieta are scopul de a limita absorbția de cupru din alimente și de a menține un echilibru nutrițional optim. În combinație cu terapia medicamentoasă, ajustările dietetice pot ajuta la reducerea progresiei bolii și la prevenirea depunerii suplimentare de cupru în organism.

DIETA NU ÎNLOCUIEȘTE TRATAMENTUL FARMACOLOGIC !

Aportul de cupru și alimentele bogate în cupru

Cuprul este un oligoelement esențial, dar la pacienții cu boala Wilson, metabolismul său este afectat, ducând la acumulare excesivă. Aportul zilnic recomandat este de 1–3 mg de cupru pe zi, însă la pacienții cu boala Wilson, acesta trebuie limitat sub 1 mg pe zi.

Alimentele care conțin cantități mari de cupru și care **trebuie evitate** includ:

- Nuci și semințe (migdale, caju, alune, semințe de floarea-soarelui)
- Ciocolată și derivate din cacao
- Organe animale (ficat, rinichi, creier)
- Fructe de mare și pești bogați în cupru (midii, stridii, creveți, crab)

- Legume verzi și leguminoase (broccoli, spanac, linte, fasole, mazăre)
- Ciuperci

Alimente sigure pentru consum

Pentru a asigura un regim alimentar echilibrat și variat, pacienții pot consuma fără restricții:

- Carne albă (pui, curcan, porc slab)
- Pești săraci în cupru (cod, somon, merluciu)
- Lactate și ouă (lapte, iaurt, brânză proaspătă, ouă fierte)
- Cereale și produse pe bază de grâu și orez (pâine albă, paste, orez alb)
- Fructe și legume cu conținut redus de cupru (mere, pere, banane, morcovi, cartofi, dovleac)

Tehnici de preparare a alimentelor pentru reducerea conținutului de cupru

Unele tehnici de gătit pot reduce concentrația de cupru din alimente, făcându-le mai sigure pentru consum.

- Fierberea alimentelor reduce cantitatea de cupru, deoarece acesta este solubil în apă. Se recomandă aruncarea apei în care au fost fierte legumele și carnea.
- Evitarea gătitului în vase de cupru, deoarece metalul poate migra în alimente. Este recomandată utilizarea vaselor din inox, ceramică, sticlă sau emailate.
- Evitarea metodelor de preparare care păstrează lichidul de gătit, deoarece cuprul trece în lichid. Supa de legume, de exemplu, poate avea un conținut crescut de cupru.
- Spălarea alimentelor în apă acidulată cu lămâie sau oțet, deoarece acizii pot ajuta la reducerea conținutului de cupru.
- Evitarea conservării alimentelor în recipiente metalice și utilizarea recipientelor din sticlă sau plastic alimentar.

Apa potabilă și sursele ascunse de cupru

Un aspect important în controlul dietei este conținutul de cupru din apa de băut.

- Dacă apa potabilă provine din țevi de cupru, aceasta poate avea un conținut ridicat al acestui metal. Se recomandă utilizarea filtrelor speciale pentru îndepărtarea metalelor grele sau consumul de apă îmbuteliată cu conținut scăzut de minerale.

- Băuturile carbogazoase și sucurile industriale pot conține urme de cupru din procesele de fabricație, motiv pentru care trebuie consumate cu precauție.
- Suplimentele alimentare trebuie verificate, deoarece unele multivitamine conțin cupru.

Exemplu de mese pentru pacienții cu boala Wilson/zi

⇒ Mic dejun

- Omletă cu brânză proaspătă și roșii
- Pâine albă cu unt și miere
- Ceai de plante sau lapte

Alimente de evitat: cereale cu cacao, unt de arahide

⇒ Prânz

- Supă de legume strecurată
- Piept de pui la grătar cu orez alb și morcovi fierți
- Salată de castraveți cu lămâie

Alimente de evitat: pește bogat în cupru, spanac

⇒ Cină

- Pește alb la cuptor cu cartofi copti
- Iaurt natural cu miere
- O felie de pâine albă

Alimente de evitat: fructe de mare, nuci

Monitorizare și management pe termen lung

- Monitorizarea nivelului de cupru și ceruloplasmină pentru ajustarea tratamentului.
- Teste hepatice periodice (AST, ALT, bilirubină, INR) pentru detectarea precoce a afectării hepatice.
- Examen oftalmologic anual pentru evaluarea inelului Kayser-Fleischer.
- Evaluare neurologică și psihiatrică la pacienții cu simptome neuro-psihiatrice.

Bibliografie:

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet. 2007 Feb 24;369(9559):397-408.
2. Ferenci P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. Metab Brain Dis. 2004 Dec;19(3-4):229-39.

3. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2089-111.
4. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH. The prevalence of Wilson disease: An update. *Hepatology*. 2020 Jun;71(6):722-732. doi:10.1002/hep.30852.
5. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain*. 2013 Jun;136(5):1476-1487. doi:10.1093/brain/awt035.
6. Ferenci P, Stremmel W, Członkowska A, Szalay F, Viveiros A, Stättermayer AF, et al. Age and sex distribution of Wilson disease mutations in European patients. *Ann Neurol*. 2019 Aug;86(2):229-237. doi:10.1002/ana.25529.
7. Rodríguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol*. 2015 Jul 18;7(29):2859-2870. doi:10.4254/wjh.v7.i29.2859.
8. Członkowska A, Litwin T, Chabik G. Wilson disease: neurologic features. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:101-119. doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00011-3.
9. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:21. doi:10.1038/s41572-018-0018-3
10. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):103-113. doi:10.1016/S1474-4422(14)70190-5
11. Kenney SM, Cox DW. Sequence variation database for the Wilson disease copper transporter, ATP7B. *Hum Mutat*. 2007;28(12):1171-1177. doi:10.1002/humu.20585
12. Lutsenko S. Modifying factors and phenotypic diversity in Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1315:56-63. doi:10.1111/nyas.12376
13. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1315:1-5. doi:10.1111/nyas.12356
14. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology*. 1997 Jul;113(1):212-8. doi:10.1016/s0016-5085(97)70097-0
15. Ferenci P. Whom and how to screen for Wilson disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Apr;8(4):335-7. doi:10.1586/17474124.2014.897358
16. McCullough AJ, Fleming CR, Thistle JL, et al. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1983 Jan;84(1):161-7. doi:10.1016/0016-5085(83)90340-0
17. Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 19;2019(11):CD012267. doi:10.1002/14651858.CD012267.pub2
18. Ferenci P, Członkowska A, Merle U, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *J Hepatol*. 2005 Nov;43(5):673-8. doi:10.1016/j.jhep.2005.05.025

19. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, et al. Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin Transplant*. 1997 Jun;11(3):217-24. PMID: 9193846
20. Lee EJ, Woo MH, Moon JS, Ko JS. Efficacy and safety of D-penicillamine, trientine, and zinc in pediatric Wilson disease patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Jul 9;19(1):261. PMID: 38982450
21. Weiss KH, Kruse C, Manolaki N, et al. Multicentre, retrospective study to assess long-term outcomes of chelator based treatment with trientine in Wilson disease patients withdrawn from therapy with D-penicillamine. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep 1;34(9):940-947. PMID: 35482910
22. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Mar;72(3):326-331. doi:10.1038/s41430-017-0002-0
23. Baranovsky AY, Belodedova AS, Fedorova TF, et al. The new aspects of clinical nutrition at Wilson disease. *Vopr Pitan*. 2019;88(5):5-12. doi:10.24411/0042-8833-2019-10050
24. Koppikar S, Dhawan A. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Mar;66(3):334-344. doi:10.1097/MPG.0000000000001787

HEMOCROMATOZA

Denisa Pescari

Definiție

Hemocromatoza este o boală genetică caracterizată prin absorbția excesivă a fierului din alimentație și depozitarea acestuia în organe precum ficatul, pancreasul, inima și articulațiile. Aceasta este cauzată de mutații ale genei HFE, cu transmitere autosomal recesivă, determinând acumularea progresivă a fierului și afectarea funcțională a organelor implicate.

În mod normal, absorbția fierului este reglată de hepcidină, un hormon produs de ficat. La pacienții cu hemocromatoză, această reglare este afectată, ceea ce duce la creșterea absorbției și la acumularea toxică a fierului în organe. Fără tratament, excesul de fier poate cauza afectare hepatică (fibroză, ciroză), diabet zaharat, insuficiență cardiacă și artrită.

Prevalență

Hemocromatoza este una dintre cele mai frecvente boli genetice din populația europeană. Prevalența variază în funcție de regiune și grup etnic:

- În Europa, frecvența purtătorilor heterozigoți ai mutației C282Y în gena HFE este de aproximativ 1 la 10 persoane, iar prevalența homozigoților (care dezvoltă boala) este de 1 la 200-250 persoane.
- În România, datele epidemiologice sunt limitate, dar studiile sugerează o prevalență similară cu cea din Europa de Vest.
- În Statele Unite, hemocromatoza este mai frecventă în rândul persoanelor de origine europeană și rară în populațiile asiatice și africane.

Etiopatogenie și fiziopatologie

Hemocromatoza ereditară este cauzată de mutații în **gena HFE**, situată pe cromozomul 6. Cele mai frecvente mutații sunt:

- C282Y – cea mai comună, asociată cu forme severe de boală.
- H63D – asociată cu forme mai ușoare sau incomplete.
- S65C – mai rar întâlnită, dar poate contribui la supraîncărcarea cu fier.

Patogeneza hemocromatozei implică disfuncția hepcidinei, hormonul cheie în homeostazia fierului. Heparidina, sintetizată la nivel hepatic, reglează absorbția intestinală a fierului prin interacțiunea cu ferroportina, principalul transportor care mediază exportul fierului din enterocite, macrofage și hepatocite către circulația sistemică.

În condiții fiziologice, creșterea nivelului de fier plasmatic determină sinteza crescută de hepcidină, care inhibă ferroportina și limitează eliberarea fierului din depozite. În hemocromatoza ereditară, mutațiile genei HFE (în special C282Y) determină scăderea sintezei de hepcidină, ceea ce duce la absorbție necontrolată a fierului în duoden și depozitarea progresivă a acestuia în țesuturi. Inițial, excesul de fier este stocat în hepatocite, unde depășirea capacității fiziologice de stocare determină stres oxidativ și declanșarea procesului fibrotic. În timp, fierul liber pătrunde în circulație și se depune în alte organe:

- *Pancreas*: afectează celulele β din insulele Langerhans, alterând secreția de insulină și predispunând la diabet zaharat secundar.
- *Cord*: supraîncărcarea cu fier la nivel miocardic determină disfuncție contractilă, cardiomiopatie de tip restrictiv și tulburări de conducere.
- *Articulații*: fierul precipită în sinovială și cartilaj, favorizând artralgiile cronice și accesele pseudogutoase
- *Tegument* (hiperpigmentare tegumentară-apare la 90 % dintre pacienți)- se observă mai detaliat la nivelul zonelor expuse

Tablou clinic

Simptomele hemocromatozei sunt variabile și depind de severitatea supraîncărcării cu fier. Debutul clinic apare de obicei după vârsta de 40-50 de ani la bărbați și mai târziu la femei, datorită pierderilor menstruale de sânge care reduc acumularea fierului.

- *Manifestări hepatice*: hepatomegalie, steatoză hepatică, fibroză și ciroză.
- *Manifestări metabolice*: diabet zaharat secundar, datorită afectării pancreasului.
- *Manifestări cardiace*: cardiomiopatie, insuficiență cardiacă, aritmii.
- *Manifestări osteo-articulare*: artralgiile, condrocalcinoză, osteoporoza.

- *Manifestări endocrine:* hipogonadism secundar prin afectarea axului hipotalamo-hipofizar.
- *Modificări cutanate:* hiperpigmentare bronzată datorată depunerii fierului în piele.

Diagnostic

Diagnosticul hemocromatozei se bazează pe combinația dintre analize biochimice, teste genetice și imagistică.

Investigații de laborator

- ⇒ Sideremie crescută
- ⇒ Saturația transferinei serice crescută
- ⇒ Feritina serică crescută
- ⇒ Capacitatea totală de legare a fierului scăzută

Testele genetice: stabilesc diagnosticul final (mutația genei HFE sau non-HFE)

Imagistică și biopsie hepatică

- RMN hepatic cu secvențe de cuantificare a fierului pentru evaluarea supraîncărcării cu fier.
- Biopsie hepatică indicată în cazuri de ciroză sau valori extreme ale feritinei (>1000 ng/mL).

Tratament

Flebotomia terapeutică

- Reprezintă standardul terapeutic și constă în extragerea a 450-500 mL de sânge pe ședință, ceea ce echivalează cu eliminarea a aproximativ 250 mg de fier.
- Inițial, se recomandă o frecvență săptămânală a flebotomiilor, ajustată ulterior în funcție de nivelul feritinei serice.
- Obiectivul terapeutic este atingerea unei feritine serice sub 50 ng/mL, menținerea unui nivel scăzut al saturației transferinei și evitarea acumulării ulterioare de fier.

Chelatori ai fierului

- Se indică în cazurile în care flebotomia este contraindicată, cum ar fi insuficiența cardiacă severă.
- Principalii agenți terapeutici includ deferasirox, deferoxamină și deferipronă, care se administrează pe cale orală sau parenterală.

Managementul complicațiilor

- Pacienții cu afectare hepatică avansată necesită monitorizare strictă pentru prevenirea cirozei și hepatocarcinomului.
- Evaluarea cardiologică este esențială la pacienții cu semne de cardiomiopatie.
- Terapia de substituție hormonală poate fi necesară în cazul hipogonadismului.

Monitorizare

- Determinarea feritinei serice și saturației transferinei la fiecare 3-6 luni.
- RMN hepatic periodic pentru evaluarea încărcării cu fier.
- Screening regulat pentru complicațiile hepatice și cardiace.

Prognostic și prevenție

- Prognosticul este favorabil dacă diagnosticul este stabilit precoce și tratamentul este inițiat la timp.
- Pacienții fără afectare hepatică severă au o speranță de viață normală dacă urmează tratamentul corespunzător.
- Screeningul familial este recomandat rudelor de gradul I ale pacienților cu hemocromatoză ereditară, pentru identificarea precoce a cazurilor asimptomatice.

Recomandări nutriționale

Pacienții cu hemocromatoză trebuie să urmeze o dietă riguroasă pentru a limita absorbția de fier și a preveni acumularea acestuia în organe. Dieta trebuie să fie echilibrată, cu accent pe alimentele care reduc absorbția fierului și evitarea celor care o stimulează.

⇒ Alimente interzise

Pentru a limita aportul excesiv de fier, pacienții trebuie să evite:

- Carnea roșie și organele: ficat, rinichi, inimă, splină – conțin cantități mari de fier hemic, care este foarte biodisponibil.
- Crustacee și fructe de mare: stridii, scoici, midii – sunt surse importante de fier și trebuie evitate complet.
- Legume cu un conținut ridicat de fier: spanac, sfeclă roșie, năut, fasole neagră, linte, mazăre.

- Produse fortificate cu fier: pâine albă, cereale pentru micul dejun îmbogățite cu fier, batoane proteice sau suplimente alimentare care conțin fier.
- Alimente bogate în vitamina C (dacă sunt consumate împreună cu surse de fier): citrice, ardei gras, kiwi, căpșuni – deoarece vitamina C crește absorbția fierului non-hemic.
- Alcoolul: crește toxicitatea fierului în ficat și agravează stresul oxidativ, crescând riscul de ciroză și carcinom hepatocelular. Se recomandă evitarea totală a consumului de alcool, în special la pacienții cu afectare hepatică.

⇒ **Alimente permise**

Pentru a menține o dietă echilibrată fără a crește excesiv absorbția fierului, sunt recomandate următoarele alimente:

- Lactate și produse derivate: lapte, iaurt, brânzeturi (mai ales cele bogate în calciu, cum ar fi brânza de vaci sau cașcavalul) – calciul inhibă absorbția fierului.
- Ouă: conțin fosfoproteine (cum ar fi fosvitina), care reduc semnificativ absorbția fierului.
- Legume cu conținut scăzut de fier: castraveți, morcovi, roșii, dovlecei, ceapă, vinete, salată verde.
- Fructe cu conținut redus de vitamina C: mere, pere, prune, banane, piersici.
- Cereale integrale și leguminoase: orez brun, quinoa, ovăz, paste integrale – bogate în fibre, care reduc absorbția fierului.
- Ceai și cafea: conțin tanini și polifenoli, care reduc absorbția fierului non-hemic. Se recomandă consumul acestora în timpul meselor.

⇒ **Factori care influențează absorbția fierului**

- Factori care reduc absorbția fierului:
 - Calciul, prezent în lactate și suplimente de calciu
 - Polifenolii, prezenți în ceai verde, ceai negru, cafea, cacao
 - Fibrele alimentare, regăsite în cereale integrale, tărâțe, legume bogate în fibre
 - Fosvitina din ouă, care leagă fierul și împiedică absorbția acestuia

- Factori care cresc absorbția fierului:
 - Vitamina C, prezentă în citrice, ardei gras, kiwi, căpșuni
 - Proteinele animale, care pot favoriza absorbția fierului non-hemic
 - Alcoolul, care crește absorbția fierului și afectează detoxifierea hepatică

⇒ **Recomandări privind hidratarea**

O hidratare adecvată este esențială pentru buna funcționare a organismului și pentru prevenirea constipației, care poate apărea la pacienții cu diete bogate în fibre.

- Consumul zilnic recomandat de apă este de 2-2,5 litri pe zi.
- Lichidele recomandate includ apă plată, ceai verde, ceai de plante și apă minerală săracă în fier.
- Trebuie evitată apa îmbogățită cu fier, deoarece unele ape minerale conțin cantități ridicate de acest element.

⇒ **Tehnici culinare utile**

Modul în care sunt preparate alimentele influențează cantitatea de fier biodisponibil:

- Fierberea cărnii și legumelor poate reduce cantitatea de fier absorbabil. Se recomandă gătirea acestora în apă și aruncarea lichidului de fierbere.
- Gătitul în vase din inox, ceramică sau sticlă este preferabil, evitându-se vasele din fontă sau cupru, care pot transfera fier în alimente.
- Consumul alimentelor reci poate reduce biodisponibilitatea fierului, deoarece procesele digestive sunt mai lente.

⇒ **Exemplu de plan alimentar pentru pacienții cu hemocromatoză**

- Mic dejun: iaurt natur cu fulgi de ovăz, migdale și afine, cafea sau ceai verde.
- Gustare: un măr sau o felie de brânză cu semințe de susan.
- Prânz: supă de legume, salată de quinoa cu ciuperci, roșii și dressing de lămâie, apă plată.
- Gustare: o felie de pâine integrală cu hummus și castraveți.
- Cină: piept de pui la cuptor cu legume la abur, o felie de pâine integrală, ceai de mușetel.

Concluzii

Adoptarea unei diete specifice este esențială pentru pacienții cu hemocromatoză, având rolul de a reduce absorbția fierului și de a preveni complicațiile sistemice. O dietă bogată în lactate, fibre, polifenoli și alimente sărace în fier, combinată cu hidratare corespunzătoare și evitarea alcoolului, contribuie la menținerea unei stări optime de sănătate.

DIETOTERAPIA NU ÎNLOCUIEȘTE TRATAMENTUL !

Recomandări pentru dieta vegetariană sau vegană în hemocromatoză

Pacienții cu hemocromatoză trebuie să urmeze o dietă care să limiteze absorbția fierului. O dietă vegetariană sau vegană poate fi o opțiune utilă, deoarece furnizează în principal fier non-hemic, care este mai puțin biodisponibil decât fierul hemic din produsele de origine animală. Cu toate acestea, anumite aspecte trebuie luate în considerare pentru a preveni dezechilibre nutriționale.

Beneficiile unei diete vegetariene sau vegane în hemocromatoză

- Reducerea absorbției fierului. Fierul prezent în alimentele vegetale este în forma non-hemică, care are o absorbție scăzută, între 2 și 10 la sută, spre deosebire de fierul hemic din carne, care se absoarbe în proporție de 15 până la 35 la sută.
- Conținut ridicat de inhibitori ai absorbției fierului. Multe alimente vegetale conțin fitati, polifenoli și tanini, compuși care inhibă absorbția fierului, reducând riscul acumulării excesive. Exemple de astfel de alimente sunt cerealele integrale, leguminoasele, ceaiul negru, ceaiul verde, cafeaua și cacao.
- Dieta vegetariană poate fi protectoare pentru ficat. Pacienții cu hemocromatoză au un risc crescut de fibroză hepatică și ciroză. O dietă bogată în antioxidanți vegetali, proveniți din legume, fructe, nuci și semințe, poate contribui la protejarea ficatului împotriva stresului oxidativ indus de fier.
- Reducerea riscului de boli cardiovasculare. Hemocromatoza crește riscul de cardiomiopatie și aritmii. Dieta vegetariană poate contribui la scăderea inflamației, reducerea colesterolului și protejarea sistemului cardiovascular.

Riscurile unei diete vegetariene/vegane în hemocromatoză

- Posibil deficit în aportul proteic. Eliminarea produselor animale/lactate poate duce la un aport insuficient de proteine. Se recomandă includerea leguminoaselor, tofu, nucilor și semințelor pentru a asigura un aport adecvat de proteine vegetale.
- Deficit de vitamina B12. Vitamina B12 Se găsește exclusiv în produsele de origine animală. Pacienții vegani trebuie să ia suplimente de vitamina B12 sau să consume alimente îmbogățite.
- Excesul de vitamina C poate crește absorbția fierului. Deși este un antioxidant esențial, vitamina C crește absorbția fierului non-hemic. Pacienții cu hemocromatoză trebuie să evite consumul de citrice, roșii și ardei gras la mesele bogate în fier.
- Deficit de calciu și zinc. Calciul reduce absorbția fierului, iar dietele vegane pot fi sărace în acest mineral. Se recomandă consumul de tofu fortificat, migdale, semințe de susan și băuturi vegetale îmbogățite cu calciu. Zincul concurează cu fierul pentru absorbție, fiind util în hemocromatoză. Surse bune sunt nucile, leguminoasele și cerealele integrale.

Strategii pentru o dietă vegetariană sau vegană sigură în hemocromatoză

- Creșterea consumului de inhibitori ai fierului. Este indicat consumul de ceai verde, ceai negru, cafea și cacao la mesele principale pentru a reduce absorbția fierului non-hemic. De asemenea, este benefic consumul de cereale integrale, tărațe și leguminoase, care conțin fitati ce scad absorbția fierului.
- Limitarea consumului de alimente bogate în vitamina C în timpul meselor. Fructele și legumele bogate în vitamina C trebuie consumate între mese, nu împreună cu surse de fier.
- Combinarea surselor de proteine vegetale. Pentru a asigura un aport optim de proteine, se recomandă consumul de linte, năut, fasole, quinoa, semințe și nuci.
- Monitorizarea nivelului de fier și ajustarea dietei. Pacienții cu hemocromatoză trebuie să își monitorizeze periodic feritina serică și saturația transferinei pentru a preveni acumularea fierului.
- Evitarea alimentelor fortificate cu fier. Anumite produse vegane, precum cerealele fortificate și alternativele de carne, pot conține adaos de fier. Este important să se citească etichetele nutriționale.

Exemplu de meniu vegetarian pentru hemocromatoză

- *Mic dejun:* ovăz cu lapte de migdale, semințe de in și afine, ceai verde sau cafea.
- *Gustare:* nuci și o felie de pâine integrală cu hummus.
- *Prânz:* supă de linte cu lămâie, salată de quinoa cu castraveți, roșii și brânză tofu, ceai negru.
- *Gustare:* iaurt vegetal cu migdale și semințe de dovleac.
- *Cină:* tofu la grătar cu legume la abur, orez brun cu ciuperci, ceai de mentă.

Concluzie

O dietă vegetariană sau vegană poate fi benefică pentru pacienții cu hemocromatoză, deoarece limitează absorbția fierului și oferă factori inhibitori naturali. Totuși, este esențial să se acorde atenție aportului de proteine, vitamina B12, calciu și zinc, iar consumul de vitamina C trebuie gestionat cu atenție pentru a evita creșterea absorbției fierului. Monitorizarea regulată a nivelului de feritină și transferină este esențială pentru ajustarea dietei și prevenirea complicațiilor.

Bibliografie

1. Adams PC, Barton JC. Hemochromatosis. *Lancet*. 2007;370(9602):1855-60. PMID: 18068431
2. Anderson GJ, Frazer DM. Hepatic iron metabolism. *Semin Liver Dis*. 2005;25(4):420-32. PMID: 16285025
3. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loreal O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(3):403-10. PMID: 22085712
4. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-43. PMID: 25946282
5. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *Semin Liver Dis*. 2011;31(3):260-71. PMID: 21901659
6. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1721-41. PMID: 24137020
7. Geissler CA, Singh M. Iron, meat and health. *Nutrients*. 2011;3(3):283-316. PMID: 22254045
8. Gordeuk VR, Bacon BR, Brittenham GM. Iron overload: causes and consequences. *Annu Rev Nutr*. 1987;7:485-508. PMID: 3300730
9. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117(3):285-97. PMID: 15109490

10. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3 Suppl):633S-639S. PMID: 12936958
11. Kaltwasser JP, Werner E, Niechzial M. Bioavailability and therapeutic efficacy of oral ferric polymaltose in iron-deficient patients with anemia: a randomized, controlled, parallel-group, multicentre, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36(6):294-306. PMID: 9660080
12. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1202-1218. PMID: 31305341
13. Lynch SR. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr Rev.* 1997;55(4):102-10. PMID: 9155213
14. McCune CA, Protheroe SM. Iron overload. *BMJ.* 2002;325(7369):147-9. PMID: 12130616
15. McLaren GD, Nathanson MH, Jacobs A, Trevett D, Thomson W. Regulation of intestinal iron absorption and mucosal iron kinetics in hereditary hemochromatosis. *J Lab Clin Med.* 1991;117(5):390-401. PMID: 2025140
16. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology.* 2010;139(2):393-408, 408.e1-2. PMID: 20542038
17. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet.* 2016;388(10045):706-16. PMID: 26975792
18. Reddy MB, Hurrell RF, Cook JD. Estimation of nonheme-iron bioavailability from meal composition. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(4):937-43. PMID: 10731500
19. Sharp PA. Intestinal iron absorption: regulation by dietary & systemic factors. *Int J Vitam Nutr Res.* 2010;80(4-5):231-42. PMID: 21462112
20. Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology.* 2001;33(5):1321-8. PMID: 11343250

BOLI GENETICE DE METABOLISM TRATABILE

Diana Miclea

HOMOCISTINURIA

Etiologie și patogeneza

- este datorată afectării cistationin beta sintetazei, aceasta este codificată de gena *CBS*;
- există grade variate de severitate ale deficitului enzimatic;
- cistationin beta sintetaza metabolizează homocisteina în cistationina, ulterior aceasta se transformă în cisteină;
- prin deficitul enzimei, se acumulează homocisteina și precursorul său, metionina, și conduce la deficitul cisteinei.

Acumularea homocisteinei conduce la afectarea colagenului.

Tabloul clinic

Există forme de severitate variabilă.

1. *Forma mai ușoară* (adesea piridoxin (B6) responsabilă), cu debut mai tardiv (după prima decadă, uneori a două decadă de viață)
2. *Forma mai severă*, observată începând cu vârsta de sugar (adesea non-piridoxin responsabilă).

Sunt forme progresive, manifestate prin patru tipuri de afectări principale:

- *afectare oftalmologică* (debut în copilărie) - ectopie lentis și/sau miopie progresivă, severă – simptom precoce; glaucom;
- *osoasă* (debut în copilărie) – fenotip marfanoid - talie înaltă, membre lungi, arahnodactilie, cifoscolioză, pectus excavatum, dolicoostenomelie, genu valgum, picior plat, palat ogival, osteoporoză.
- *vasculară* (debut în copilărie, dar uneori mai tardiv în adolescență sau la vârsta de adult) – risc tromboembolic (cauza majoră de deces precoce/morbiditate) – tromboze vascular venoase și arteriale.
- *neurologică* (debut din copilărie) - retard global de dezvoltare dezvoltare/dizabilitate intelectuală - QI foarte variabil între

pacienți, cu QI mediu pentru pacienții cu forme responsive la B6 și scăzut pentru cei cu forme neresponsive la B6); tulburare din spectrul autist; ADHD; tulburări de învățare; epilepsie. Afectarea psihiatrică poate fi din nou observată – anxietate, depresie, psihoze.

Diagnostic

Biochimic:

- Metionina crescută, homocisteina totală crescută (>100 umol/l) (plasma)
- Scade cisteina (plasma)

Enzimatic: scaderea activității enzimatice a cistationin beta sintetazei.

Exclude cauze de hiperhomocisteinemie secundară (anamneză, examen clinic, hemoleucograma, reticulocite, B12, folați, acidul metilmalonic) – carența de aport, malabsorbție dobândită/genetică, iatrogenă, insuficiență renală, diabet, cancer, hipotiroidism, toxice.

Test genetic: variante patogene al genei *CBS*.

Tratament

- Scopul terapiei: homocisteina plasmatică < 30 umol/l
- piridoxina 50-1000 mg/zi (+acid folic 10 mg/zi)
- dietă restrictivă în metionină, dacă nu se observă un răspuns la piridoxină;
- betaina 100 mg/kg/zi (se poate ajunge până la 3x3g/zi)
- suplimentare cu folat, vitamina B12
- Monitorizare: homocisteina, metionina, alți aminoacizi (cromatografie);
- Tratament corespunzător al afectării oftalmologice, scheletale, vasculare și neurologice.

Prognostic: sub tratament, bun.

Sfat genetic: boala cu transmitere autosomal recesivă. Este recomandată evaluarea persoanelor la risc din acea familie.

TIROZINEMIA TIP I

Etiologie și patogeneza

- Deficit de fumaril-acetoacetaza (codificata de gena *FAH*) – ultima enzimă din calea de degradare a tirozinei, prin care fumarilacetoacetatul se degradează în fumarat și acetoacetat (corp cetonic, convertit în AcetilCoA).
- Deficitul enzimatic conduce la creșterea fumaril acetoacetatului (toxic hepatic) al succinilacetonei (un metabolit din amonte pe calea degradării tirozinei), creșterea tirozinei (cu creșterea metabolitelor tirozinei – compuși deltaALA), fenilalaninei și metioninei.

Tabloul clinic

Forma acută (debut la vârsta de 15 zile - 2luni):

- prin afectare hepatică - insuficiență hepatică acută severă, afectare hepatică progresivă, ciroză, hipertensiune portală; pacientul prezintă hepatomegalie, splenomegalie, ascită, icter, sindrom hemoragic, vărsături, dificultăți alimentare;
- afectare renală – tubulopatie proximală, acidoză tubulară renală (sindrom Fanconi) și rahitism secundar;
- retard al creșterii somatice, deformări osoase;
- afectare neurologică. Copiii netratați pot avea episoade neurologice acute repetate, pseudoporfirice, care pot include: alterarea conștienței, dureri abdominale, neuropatie periferică, opistotonus, convulsii și/sau insuficiență respiratorie. Decesul la copilul netratat se produce de obicei înaintea vârstei de 10 ani, adesea prin afectare hepatică (insuficiență hepatică, carcinom hepatocelular) și neurologică.

Forma subacută (debut > 6luni)

Forma cronică. Debutul se observă în adolescență, trăsăturile clinice sunt similare, însă mai atenuate, fiind descrise: hepatomegalie, ciroză hepatică, hematoame, echimoze, retard al creșterii, tubulopatie, rahitism secundar, neuropatie, crize neurologice (datorită creșterii porfirinelor).

DIAGNOSTIC**Biochimic**

- acizi organici (urinari): *crește succinilacetona* (diagnostic), cresc derivații de 4-OH-fenil
- porfirine (urină) - crește acidul delta aminolevulinic
- aminoacizii (plasma): crește tirozina, metionina, fenilalanina

Enzimatic: scăderea activității enzimatice a fumarilacetoacetazei.

Test genetic: variante patogene ale genei *FAH*

Tratament

- NTBC (Nitizinona) 1-2 mg/kg în 2 doze (inhibitor de 4OH fenilpiruvat dioxigenaza, blochează acumularea de metaboliți toxici
- dietă restrictivă în fenilalanina și tirozina
- transplantul hepatic, la nevoie

PROGNOSTIC: sub NTBC, prognostic relativ bun.

SFAT GENETIC: boală cu transmitere autosomal recesivă. Este recomandată evaluarea persoanelor la risc din acea familie.

DEFICITUL BETAOXIDĂRII ACIZILOR GRAȘI**Tabloul clinic**

Debut prin episod acut sau multiple episoade acute în situații la risc: post prelungit, infecții intercurrente, vărsături, anestezie, intervenții chirurgicale, efort fizic intens.

Vârsta de debut: nou-născut, sugar, copil, adult.

Există patru tipuri de manifestări acute:

1. Hipoglicemia hipocetotică – la post prelungit; asociază hiperlactatemie, hiperamoniemie, acidoză metabolică;
2. Afectarea hepatică – insuficiență hepatocelulară, hepatomegalie;
3. Afectare cardiacă – cardiomiopatie cu insuficiență cardiacă, tulburări de ritm;
4. Afectare musculară – episoade de rabdomioliză (mialgie, slăbiciune musculară) în contextul unui efort prelungit, infecție intercurrentă, frig; CK crește adesea peste 10.000 UI/l; risc de insuficiență renală.

Diagnostic**Biochimic**

- Plasmă - Profilul acilcarnitinei în timpul episodului acut sau dimineața a jeun; carnitina liberă sau totală;
- Urină – cromatografia acizilor organici urinari

Enzimatic: scaderea activitatii enzimaticice a enzimei deficitare

Testare genetica: variante patogene ale genei

DEFICIT DE ACIL COA DEHIDROGENAZĂ, LANȚ MEDIU

Etiologie și patogeneza

- Afectarea betaoxidării acizilor grași, cu lanț mediu
- deficit de acil CoA dehidrogenaza – lant mediu (codificata de gena *ACADM*) – lungimea lantului între 6 și 12 atomi de C
- imposibilitatea sintezei de corpi cetonici pornind de la acizi grași cu lanț mediu în perioadele de post sau de stress acut, conducând astfel la hipoglicemie hipocetotică, comă hipoglicemică, acidurie dicarboxilică cu lanț mediu, nivel scăzut de carnitină.

Tabloul clinic

Reye-like, adesea criză metabolică rapid progresivă: după 8-12-16 ore de post, în infecții intercurrente, după intervenții chirurgicale, manifestându-se prin: letargie, greață, vărsături, adesea în normoglicemie, pe parcursul a 1-2 ore pacientul dezvoltă comă, convulsii, stop cardiac. Uneori se observă o afectare hepatică și hepatomegalie. Nu există afectare musculară primară, ocazional pot fi asimptomatici.

Debutează între 4 luni și 3 ani de viață, alteori mai târziu

Diagnostic:**Biochimic**

- acizi organici (urină): *acidurie dicarboxilică cu lanț mediu, acilglicinurie*
- plasma: carnitina scăzută, profil modificat al acilcarnitinelor, *cresc C8* (octanoilcarnitine)
- test de încărcare cu acid fenilpropionic

Enzimatic: scăderea activității enzimatice a acil CoA dehidrogenaza – lanț mediu

Testare genetică: variante patologice ale genei *ACADM*

Tratament

- cel mai important: administrarea de carbohidrați simpli pe cale orală (de exemplu, tablete de glucoză sau băuturi îndulcite) sau IV, dacă este necesar, pentru a inversa catabolismul și a menține anabolismul.
- este necesar a se evita postul excesiv
 - sugarii au nevoie de hrăniri frecvente
 - copiii mici ar putea fi supuși unei diete relativ sărace în grăsimi (de exemplu, <30% din aportul caloric să provină din grăsimi); se poate administra 2 g/kg de amidon de porumb crud la culcare pentru a asigura un aport suficient de glucoză peste noapte.
- de evitat: hipoglicemia și formulele pentru sugari care conțin trigliceride cu lanț mediu ca sursă principală de lipide.

Prognostic: Prima criză metabolică este fatală în 25% din cazuri, deseori cu consecințe neurologice reziduale. Diagnosticul precoce după efectuarea screeningului neonatal permite un prognostic bun, în cazul unui tratament.

Sfat genetic: boală cu transmitere autosomal recesivă. Se indică evaluarea persoanelor la risc din familie.

DEFICIT DE ACIL COA DEHIDROGENAZĂ, LANȚ LUNG

Etiologie și patogenезa

- afectarea betaoxidării acizilor grași, cu lanț lung – prima etapă
- *deficit izolat de acil CoA dehidrogenaza – lanț lung* (subunitatea α) (codificată de *HADHA*); componenta a proteinei trifuncționale mitocondriale; se observă deficitul izolat de 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenază cu lanț lung SAU
- *afectarea proteinei trifuncționale* (PTF) (subunitatea α și β , codificată de *HADHA* și *HADHB*) - are trei activități enzimatice - de enoil-CoA-hidratază cu lanț lung, de 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenază cu lanț lung și de 3-cetoacil-CoA tiolază cu lanț lung; deficitul PTF conduce la deficitul celor 3 enzime

Tabloul clinic

Persoanele cu deficit de PTF pot prezenta un fenotip sever până la ușor, în timp ce persoanele cu deficit izolat de 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenază cu lanț lung prezintă de obicei un fenotip sever până la intermediar.

Fenotipul sever: tabloul clinic se observă la câteva zile postnatal, prin: hipoglicemie, hepatomegalie, encefalopatie și adesea cardiomiopatie.

Fenotipul intermediar se caracterizează prin hipoglicemie hipocetotică precipitată de infecție sau de post în copilărie.

Fenotipul ușor (cu debut tardiv) se caracterizează prin miopatie și/sau neuropatie.

Complicațiile pe termen lung includ neuropatia periferică și retinopatia.

Mama unui făt afectat poate prezenta steatoză acută de sarcină (sindrom HELLP în ultimul trimestru).

Diagnostic**Biochimic**

- *acilcarnitine: cresc acizii grași și metabolitii hidroxi C16:0, C18:1, C18:2 (plasma)*
- *cresc acizii 3 hidroxi-dicarboxilici, acidul lactic (urina)*
- hipoglicemia hipocetotică, hiperamoniemie, hepatocitoliză, CK crescut
- test de incarcare cu acid fenilpropionic

Enzimatic: scăderea izolată a activității enzimatice a 3 hidroxiacil-CoA-dehidrogenaza cu lanț lung (limfocite, fibroblaste) permite diagnosticul de afectare izolată a acil-CoA dehidrogenazei cu lanț lung, iar afectarea celor trei enzime permite diagnosticul de afectare PTF.

Test genetic: variante patogene ale genelor *HADHA* și *HADHB*.

Tratament

- Evitarea postului prin aport alimentar frecvent, scăderea intervalelor dintre mese, suplimente de carbohidrați în timpul unor boli intercurrente, administrarea de alimente peste noapte la copii mai mari, în funcție de caz, pentru a evita hipoglicemia;
- suplimentarea cu trigliceride cu lanț mediu (MCT) sau triheptanoină; dieta săracă în lipide; suplimentarea cu carnitină la cei cu deficit de carnitină;

- tratamentul disfuncției cardiace, neuropatiei periferice și retinopatiei, dacă sunt prezente
- decompensarea ușoară: tratament ambulatoriu de urgență - include scăderea intervalului dintre mese, administrarea de anti-piretice pentru febră și antiemetice dacă pacientul prezintă vărsături.
- decompensări metabolice: PEV 10% dextroză, bicarbonat de sodiu dacă există acidoză metabolică severă; managementul hiperamoniemiei și rabdomiolizei; managementul cardiomiopatiei.

Prognostic: bun, în cazul unui diagnostic precoce și tratament adecvat.

Sfat genetic: boală cu transmitere autosomal recesivă. Se indică evaluarea persoanelor la risc din familie.

DEFICIT DE BIOSINTEZĂ A CARNITINEI

Frecvență: 1:350 la sexul masculin

Etiologie: deficit enzimatic al epsilon-trimetilizin hidroxilaza (codificată de gena *TMLHE*) – enzima implicată în sinteza endogenă a carnitinei.

Tabloul clinic: se caracterizează în principal prin afectarea neurologică, caracterizată prin: dizabilitate intelectuală, retard al limbajului, retard de dezvoltare, regresie în dezvoltare la unii pacienți. Tulburarea din spectrul autist a fost frecvent menționată.

Diagnostic

Biochimic

- *trimetilizina crescuta (plasma)*
- *carnitina N/scazuta (plasma)*
- *cresterea raportului TML/gama butirobetaina (plasma, urina)*

Enzimatic: deficit al activității enzimatică a epsilon-trimetilizin hidroxilaza (limfoblaste)

Testare genetică: variante patogene ale genei *TMLHE*

Tratament: suplimentare cu carnitină

Prognostic: răspuns favorabil la suplimentarea cu carnitină

Sfat genetic: boală cu transmitere X- linkată recesivă. Se indică evaluarea persoanelor la risc din familie.

ACIDURIA GLUTARICĂ de tip 1

Etiologie și patogeneză: - deficitul de glutaryl-CoA dehidrogenaza (codificată de gena *GCDH*)

Această enzimă contribuie la metabolizarea aminoacizilor: lizina, hidroxilizina și triptofan. Aceștia se metabolizează în Glutaryl-CoA, ulterior metabolizarea acestuia în glutaconil-CoA (prin glutaryl-CoA dehidrogenază) și apoi în crotonil-CoA (prin glutaryl-CoA dehidrogenază) nu este posibilă.

Tabloul clinic

Tabloul neurologic este reprezentativ și cuprinde trei manifestări principale:

1. *Macrocefalie progresivă* – debut prenatal sau în primele luni de viață.
2. *Tablou neurologic acut* – observat la vârsta de sugar, manifestat printr-un episod pseudoencefalitic (afectarea conștienței, iritabilitate, mișcări anormale, distonie – prin distrucția striatumului, convulsii uneori), cu debut în context infecțios sau după un post prelungit.
3. *Afectare neurologică progresivă* – în copilărie – distonie progresivă, mișcări anormale.

Debutul clinic poate fi acut la vârsta de sugar, însă sunt descrise cazuri cu debut la vârsta de adult.

Diagnostic.

Biochimic

- acizi organici (urina): ↑ *acid glutaric, acidul 3OH glutaric*
- ↓ carnitinei,
- acilcarnitine: ↑ glutaryl-carnitine
- acidoză metabolică, cetonemie, cetonurie, hipoglicemie
- studii enzimatică: deficit de glutaryl-CoA dehidrogenază
- testare genetică

Evaluarea biochimică poate fi normală la unii pacienți.

Enzimatic: scăderea activității enzimatice a glutaryl-CoA dehidrogenaza (leucocite, fibroblaste)

Test genetic: variante patogene ale genei *GCDH*

Tratament:

- carnitina 100 mg/kg/zi
- dieta restrictivă în lizină și triptofan, atenție la deficitul de triptofan

Prognostic: în general bun, dacă există un diagnostic precoce, altfel sever

Sfat genetic: boală cu transmitere autosomal recesivă. Este indicată evaluarea persoanelor la risc din familie.

ACIDURIA IZOVALERICĂ

Etiologie și patogeneză:

- deficit de izovaleryl-CoA dehidrogenază (codificată de gena *ICD*) - enzima FAD dependentă
- astfel este afectat metabolismul leucinei. Enzima permite conversia izovaleryl CoA în metacrononil CoA, metaboliți ai căii de formare a acetyl-CoA și a acidului acetoacetic, pornind de la leucină.

Tabloul clinic

Debut clinic – sugar, copil, adolescent, adult; prin afectare acută sau cronică.

Există trei tipuri de afectări principale:

- neurologică cu agravare rapidă – alterarea conștienței, comă, hipotonie axială, hipertonie membre, semne de edem cerebral
- digestivă – anorexie, vărsături, deshidratare, scădere în greutate, hepatomegalie.
- miros particular – de „picioare transpirate”

Forma neonatală: episoade de encefalopatie metabolică paroxistică „de intoxicație” – letargie, hipotonie tronculară/hipertonia extremităților, crize mioclonice, dereglare neurovegetativă, edem cerebral, comă, insuficiență multisistemică, miros particular; risc de dizabilitate severă secundară acestui episod; anorexie, vărsături, deshidratare, pancreatite.

Forma cronică intermitentă: se poate manifesta până la vârsta de adult și se manifestă prin: episoade recurente de comă cetoacidozică, letargie, ataxie, semne neurologice de focar, stupor, coma, sindrom Reye.

Forma cronică progresivă: retard de creștere somatică, vărsături cronice, anorexie, osteoporoză, hipotonie, retard de dezvoltare, infecții recurente, în special Candida.

Diagnostic

Biochimic:

- acizi organici (urina): izovalerilglicina, acidul 3 hidroxi izovaleric ↑↑
- acilcarnitine (plasma): carnitina ↓
- cromatografie aminoacizi (plasma)

Enzimatic: scăderea activității enzimatică a izovaleril-CoA dehidrogenaza (leucocite, fibroblaste)

Test genetic: variante patogene ale genei *ICD*

Tratament:

- L-carnitina 50-100 mg/kg/zi+/-L-glicina 150-250 mg/zi
- Dieta restrictivă în leucina și hipoproteică

Prognostic: bun în cazul unui diagnostic precoce și o terapie strictă

Sfat genetic: boală cu transmitere autosomal recesivă. Este indicată evaluarea persoanelor la risc din familie.

ACIDURIA METILMALONICĂ

Etiologie

Aciduria metilmalonică este o tulburare genetică, heterogenă, a metabolismului metilmalonatului și cobalaminei (cbl; vitamina B12).

Tabloul clinic

Debut: la sugar, la copil, la adolescent, la adult; prin afectare acută și cronică, uneori cele două afectări pot fi prezente concomitent; afectare variabilă în funcție de pacient.

Există patru tipuri de afectări principale:

- *Neurologica* – afectarea conștienței, comă, hipotonie axială, hipertonie membre.
- *Digestivă* – anorexie, vărsături, deshidratare, pierdere în greutate, hepatomegalie.

- *Cardiacă* - cardiomiopatie
- *Hematologică* – neutropenie, pancitopenie

Forma neonatală: encefalopatie metabolică „de intoxicație” – letargie, anorexie, deshidratare, hipotonie tronculară/hipertonia extremităților, crize mioclonice, afectare neurovegetativă, edem cerebral, comă, insuficiență multisistemică, miros particular al urinei.

Forma cronică intermitentă: se poate manifesta până la vârsta de adult și se manifestă prin: episoade recurente de comă cetoacidotică, letargie, ataxie, semne neurologice de focar, stupor, coma, sindrom Reye

Forma cronică progresivă: retard de creștere somatică, varsături cronice, anorexie, osteoporoza, hipotonie, retard de dezvoltare, infecții recurente, în special Candida.

Complicații pe termen lung: dizabilitate intelectuală, mișcări extrapiramidale, osteoporoza, insuficiența renală progresivă (creatinina nu este de încredere în evaluarea funcției renale – dieta săracă în proteine, masa musculară redusă – evaluează rata filtrării glomerulare)

DIAGNOSTIC

Biochimic

- Acizi organici (urina): ↑ acidul metilmalonic, acidul propionic, acidul 3 hidroxi propionic, metilcitratul
- Profilul acilcarnitinei (plasma): ↓ carnitine, acilcarnitine
- Aminoacizi (plasma): ↑ glicina, alanina

Enzimatic: scăderea activității enzimatice a metilmalonil CoA mutazei (leucocite, fibroblaste)

Test genetic: variante patologice ale genelor *MMUT*, *MMAA*, *MMAB*, *MMACHC*, *PRDX1*, *MMADHC*, *LMBRD1*.

Tratament

- de luat în considerare vitamina B12 (există forme responsive)
- dieta (restrictivă în izoleucina, valina, metionina, treonina, în funcție de toleranța la valina)
- L-carnitina 50-100 mg/kg/zi
- posibil metronidazol (10 mg/kgc) și/sau colistin timp de 10 zile/lună (scade nivelul de acid propionic enteral)

Prognostic: bun, în cazul unui diagnostic precoce și dacă este instituit tratamentul.

Sfat genetic: boală cu transmitere autosomal recesivă. Este indicată evaluarea persoanelor la risc din familie.

ACIDURIA PROPIONICA

Etiologie

- deficitul propionil CoA carboxilazei (codificată de genele *PCCA*, *PCCB*)
- precursorii propionil CoA (izoleucina, treonina, metionina, valina, colesterol, acizi grași cu lant impar) nu pot fi metabolizați în metilmalonil CoA pentru ca ulterior să intre în ciclul Krebs

Tabloul clinic

Debut: la sugar, la copil, la adolescent, la adult; prin afectare acută și cronică, uneori cele două afectări pot fi prezente concomitent; afectare variabilă în funcție de pacient.

Există patru tipuri de afectări principale:

- Neurologica – afectarea conștienței, coma, hipotonie axială, hipertonie membre
- Digestivă – anorexie, varsături, deshidratare, pierdere în greutate, hepatomegalie
- Cardiacă - cardiomiopatie
- Hematologică – neutropenie, pancitopenie

Forma neonatală: encefalopatie metabolică „de intoxicație” – letargie, anorexie, deshidratare, hipotonie tronculară/hipertonia extremităților, crize mioclonice, dereglare neurovegetativă, edem cerebral, comă, insuficiență multisistemică, miros particular.

Forma cronică intermitentă: se poate manifesta până la vârsta de adult și se manifestă prin: episoade recurente de comă cetoacidotică, letargie, ataxie, semne neurologice de focar, stupor, coma, sindrom Reye.

Forma cronică progresivă: retard de creștere somatică, vărsături cronice, anorexie, osteoporoză, hipotonie, retard de dezvoltare, infecții recurente, în special Candida.

Complicații pe termen lung: dizabilitate intelectuală, mișcări extrapiramidale, osteoporoza

Diagnostic**Biochimic:**

- Acizi organici (urina): ↑ acid propionic, acidul 3-OH propionic, metilcitratul
- ↓ carnitina;
- Profilul acilcarnitinei (plasma): ↑ propionilcarnitina
- Aminoacizi (plasma): ↑ glicina, alanina

Enzimatic: scaderea activitatii enzimatice a propionil CoA carboxilazei (leucocite, fibroblaste)

Test genetic: variante patogene ale genelor *PCCA*, *PCCB*.

Tratament:

- Dieta (restrictivă în izoleucină, valină, metionină, treonină, corespunzătoare toleranței la valină),
- L-carnitină: 50 - 100 mg/kg/zi
- Posibil metronidazol (10 mg/kgc) și/sau colistin timp de 10 zile/lună (scade nivelul de acid propionic enteral)

Prognostic: bun, dacă diagnosticul este precoce și este instituit tratamentul.

Sfat genetic: boală cu transmitere autosomal recesivă. Este indicată evaluarea persoanelor la risc din familie.

BOALA GAUCHER

Tabloul clinic

Există trei fenotipuri clinice:

Tipul 1

- Este cel mai frecvent, la 95% din pacienți
- Vârsta de debut este variabilă – la copil, adolescent și adult
- Severitate variabilă de la un pacient la altul,
- Organomegalia: splenomegalie, hepatomegalie,
- Afectarea osoasă: crize osoase dureroase, osteonecroza aseptică, infarcte osoase, fracturi patologice, osteopenie/osteoporoză, deformare în flacon Erlenmeyer, infiltrare medulară
- Hematologic: trombocitopenie, anemie, leucopenie
- Retard de creștere și/sau pubertar

- Astenie,
- Pneumopatie interstițială, HTAP
- Sindrom parkinsonian

Tipul 2

- Este mai rar, la sub 1% din pacienți
- Vârsta de debut – în prima lună de viață
- Severitate mare – afectare viscerală și neurologică precoce și deces până la vârsta de 3 ani
- Afectare neurologică
 - Encefalopatie rapid progresivă și regres psihomotor,
 - Paralizia privirii orizontale, strabism fixat, bilateral,
 - Afectarea trunchiului cerebral – apnee centrală, stridor, tulburări severe de deglutiție, opistotonus
 - Spasticitate progresivă, mișcări coreoatetozice,
 - Epilepsie mioclonică farmacorezistentă,
- Hepatosplenomegalie,
- Ictioză

Tipul 3

- Este mai rar, 5% din pacienți
- Asociază semn neurologic,
- Severitate și evoluție foarte variabile,
- Afectare neurologică:
 - Semne neurologice uneori discrete, cu debut în copilărie, uneori absente la diagnostic,
 - Decalaj și regresia dezvoltării neuromotorii,
 - Sindrom cerebelos,
 - Sindrom piramidal și extrapiramidal (distonie),
 - Epilepsie, mioclonii
 - Dizabilitate intelectuală, tulburare din spectrul autist
- Cifoza
- Afectare cardiacă – calcificări valvulare, HTAP
- Oftalmologic – adesea asimptomatice, oftalmoplegie, paralizia privirii orizontale, strabism convergent, sacade; opacități corneene

Diagnostic

Biologic – trombocitopenie, anemie, leucopenie, hiperferitinemie, hiper-gamaglobulinemie, citoliza hepatică,

Enzimatic – activitate enzimatică scăzută a beta glucozidazei acide

Testare genetică – secvențierea genei *GBA1*

Tratament

- Terapia de substituție enzimatică: imigluceraza, velagluceraza alfa, taligluceraza alfa,
- Terapia de reducție a substratului – miglustat, eliglustat
- Transplant de celule stem hematopoietice – în formele severe, cu afectare neurologică (tipul 3)
- Tratament suportiv

Sfat genetic: boală cu transmitere autosomal recesivă. Este indicată evaluarea persoanelor la risc din familie.

ALFA MANOZIDOZA

Tabloul clinic

1. *Sindrom dismorfic* – trăsăturile se instalează progresiv, macrocranie, bose frontale, trăsături îngroșate ale feței, piramida nazală deprimată, narine largi, antevortite, diasteme dentare multiple, prognatism.
2. *Modificări scheletale* – inițial se observă o creștere staturală mai importantă. Pacienții prezintă adesea: cifoză toraco-lombară, stern proeminent, displazie de șold, genu valgum, contracturi în flexie a articulațiilor.
3. *Afectarea neurologică*
În forma severă se observă hipotonia și retardul/absența achizițiilor neuromotorii.
În forma moderată se observă: retardul achizițiilor neuromotorii, retardul limbajului, retard global de dezvoltare/dizabilitate intelectuală, tulburări de coordonare fină/grosieră, uneori paraplegie spastică, tulburări psihotice și tulburări de comportament.
4. ORL – surditate neurosenzorială, adenoidită cronică
5. Oftalmologic – tulburări de refracție, opacități corneene, cataractă, glaucom, retinopatie.
6. Hepatosplenomegalie.

7. Deficit imun – infecții respiratorii frecvente – frecvent pneumonii, otite.
8. Afectare cardiacă – îngroșări valvulare cu stenoze sau insuficiente
9. Hernii inghinale, ombilicale

Este în principal reprezentat prin afectare multisistemică, cu agravare progresivă.

Există însă o severitate variabilă a trăsăturilor clinice, se pot distinge două forme principale:

1. *Forma severă a sugarului*: caracterizată prin debut precoce, cu progresie rapidă și deces în primii ani de viață
2. *Forma moderată*: caracterizată prin debut mai tardiv, severitate moderată, progresie mai lentă.

Radiografii (coloană vertebrală, torace, bazin, membre superioare/inferioare) – platispondilie, deformări costale, cifoză, scolioză, displazie acetabulară și femurală, coxa valga, disostoza multiplă, displazie epifizară, leziuni litice osoase, retard de vârsta osoasă, osteopenie

RMN cerebral: atrofie corticală și subcorticală, preponderent la nivelul vermisului, afectarea substanței albe

Frotiu sanguin – limfocite vacuolate

Diagnostic

Enzimatic: activitate alfa-D-manozidaza scăzută +/- modificarea oligozaharidelor urinare.

Testarea genetică – confirmarea diagnosticului – secvențierea genei MAN2B1

Tratament:

- Terapie de substituție enzimatică – Velmanaza alfa
- Transplant de celule stem hematopoietice
- Tratament suportiv

Sfat genetic: boala cu transmitere autosomal recesivă. Este indicată evaluarea persoanelor la risc din familie.

Bibliografie

1. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. 2004 Jan 15 [Updated 2017 May 18]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

2. OMIM Database. HOMOCYSTINURIA DUE TO CYSTATHIONINE BETA-SYNTHASE DEFICIENCY (#236200). <https://www.omim.org/entry/236200?search=homocystinuria&highlight=homocystinuria>
3. British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG), TEMPLE (Tools Enabling Metabolic Parents LEarning), United Kingdom https://bimdg.org.uk/store/temple//B20030_Temple_Updates_HCU_DIGITAL_November_2021_387165_11112021.pdf
4. Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M, France [https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/09/19/g2m_fiche-diagnostique-Cystathionine Beta2 synthase \(CBS\) 20.pdf](https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/09/19/g2m_fiche-diagnostique-Cystathionine_Beta2_synthase_(CBS)_20.pdf)
5. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia Type I. 2006 Jul 24 [Updated 2017 May 25]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
6. OMIM Database. TYROSINEMIA, TYPE I; TYRSN1 (#276700). <https://www.omim.org/entry/276700?search=tyrosinemia&highlight=tyrosinemia>
7. Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M, France https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/12/14/g2m_fiche-diagnostique__Tyrosinemie_type_1.pdf
8. Miclea Diana, Alkhzouz Camelia, Romana Vulturar, Maria Iacobescu, Radu-Cristian Moldovan, Diana Gulei, Cristina-Adela Iuga, Anca-Dana Buzoiana. Screening neonatal pentru erori genetice de metabolism. Editura Medicala Universitara „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, 2024
9. Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M, France [https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/09/19/g2m_fiche-diagnostique-Beta 2 oxydation 20AG.pdf](https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/09/19/g2m_fiche-diagnostique-Beta_2_oxydation_20AG.pdf)
10. Merritt JL 2nd, Chang JJ. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 Apr 20 [Updated 2019 Jun 27]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
11. OMIM Database. ACYL-CoA DEHYDROGENASE, MEDIUM-CHAIN, DEFICIENCY OF; ACADMD (#201450) <https://www.omim.org/entry/201450>
12. British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG), TEMPLE (Tools Enabling Metabolic Parents LEarning), United Kingdom https://bimdg.org.uk/store/temple//B20030_TEMPLE_MCADD_DIGITAL_-_Final_2020_366566_27112020.pdf
13. Genetic Metabolic Dietetians International. MCAD Medium Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (MCADD) OMIM # 201450 <https://www.gmdi.org/Resources/Nutrition-Guidelines/MCAD>
14. Prasun P, LoPiccolo MK, Ginevic I. Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency. 2022 Sep 1. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

15. Medline Plus. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/long-chain-3-hydroxyacyl-coa-dehydrogenase-deficiency/>
16. OMIM Database. LONG-CHAIN 3-HYDROXYACYL-CoA DEHYDROGENASE DEFICIENCY (#609016). <https://www.omim.org/entry/609016>
17. British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG), TEMPLE (Tools Enabling Metabolic Parents LEarning), United Kingdom https://bimdg.org.uk/store/temple//B20030_TEMPLE_LCHADD_DIGITAL_-_Final_2020_358216_27112020.pdf
18. OMIM Database. AUTISM, SUSCEPTIBILITY TO, X-LINKED 6; AUTSX6 (#300872) <https://www.omim.org/entry/300872>
19. El-Hattab AW, Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab.* 2015 Nov;116(3):107-12. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.09.004.
20. Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M, France https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/12/19/g2m_fiche-diagnostique-alpha-mannosidose_vf.pdf
21. Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M, France https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/12/14/g2m-fiche_diagnostique_maladie_de_gaucher.pdf
22. Larson A, Goodman S. Glutaric Acidemia Type 1. 2019 Sep 19. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
23. OMIM Database. GLUTARIC ACIDEMIA I; GA1 (#231670). [https://www.omim.org/entry/231670?search=GLUTARIC%20ACISURIA&highlight=aciduria glutaric](https://www.omim.org/entry/231670?search=GLUTARIC%20ACISURIA&highlight=aciduria%20glutaric)
24. British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG), TEMPLE (Tools Enabling Metabolic Parents LEarning), United Kingdom https://www.bimdg.org.uk/store/temple//B20030_Temple_Updates_GA1_DIGITAL_-_Final_2020_299206_27112020.pdf
25. Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M, France https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/09/19/g2m_fiche-diagnostique-acidurie-glutarique-type-1.pdf
26. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric Acidemia: New Aspects of Genetic and Phenotypic Heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006 May 15; 142C(2): 95–103.
27. OMIM Database. ISOVALERIC ACIDEMIA; IVA (#243500). [https://www.omim.org/entry/243500?search=isovaleric acidemia &highlight= isovaleric acidemia](https://www.omim.org/entry/243500?search=isovaleric%20acidemia&highlight=isovaleric%20acidemia)
28. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. 2005 Aug 16 [Updated 2022 Sep 8]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023
29. OMIM Database. METHYLMALONIC ACIDURIA DUE TO METHYLMALONYL-CoA MUTASE DEFICIENCY (#251000). <https://www.omim.org/entry/251000>

30. British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG), TEMPLE (Tools Enabling Metabolic Parents LEarning), United Kingdom https://www.bimdg.org.uk/store/temple//B20030_Temple_Updates_MMA_DIGITAL_515678_21112022.pdf
31. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2012 May 17 [Updated 2016 Oct 6]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
32. OMIM Database. Propionic Acidemia (#606054). <https://www.omim.org/entry/606054?search=propionic+acidemia&highlight=acidaemia+acidemia+propionic>
33. Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M, France [https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/09/19/g2m_fiche-diagnostique-Acidemie+isoval+Arique\(AIV\).pdf](https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/09/19/g2m_fiche-diagnostique-Acidemie+isoval+Arique(AIV).pdf)
34. Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme G2M, France https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2024/09/19/g2m_fiche-diagnostique-amm-ap-.pdf
35. British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG), TEMPLE (Tools Enabling Metabolic Parents LEarning), United Kingdom https://bimdg.org.uk/store/temple//B20030_Temple_Updates_PA_DIGITAL_-_Final_Approved_158004_03092020.pdf

PROTOCOL HIPOGLICEMIE

Cristian Minulescu

Obiectiv

Prin prezentul protocol se urmărește alinierea conduitei medicale în fața unui pacient cu hipoglicemie la practica medicală internațională.

Noțiuni esențiale

Hipoglicemia nu reprezintă niciodată un semn banal, ea reprezentând întotdeauna o disfuncționalitate a mecanismelor de reglaj ale metabolismului glucidic.

Aceste disfuncționalități pot fi tranzitorii sau persistente.

Cazurile tranzitorii poartă numele de hipoglicemie funcțională, acesta fiind mereu un diagnostic de excludere.

Investigarea oricărui caz de hipoglicemie este obligatorie.

Se consideră hipoglicemie valori ale glicemiei mai mici de ¹:

- 40 mg/dl la nou-nascut
- 50 mg/dl la sugar și copil
- 60 mg/dl la pacientul diabetic

Tablou clinic

Semne și simptome neuroenergo-deprive

- tulburări de concentrare, cefalee, somnolență,
- lipotimii, transpirații, tahicardie,
- convulsii, coma,
- Triada Wipple (glicemia < 50 mg/dl, semne de carență energetică, dispariția lor după administrarea glucozei).

NB: *Există hipoglicemii asimptomatice și hipoglicemii fruste. Sunt considerate cele mai periculoase întrucât au efect neurotoxic dar pacientul nu le simte.*

Structura

Protocolul de față este structurat în două părți :

- conduita în timpul hipoglicemiei,
- conduita pe secție,

Conduita în hipoglicemie

Materiale necesare

- branulă,
- hârtie guthrie pentru acilcarnitine serice sau eprubetă pentru acilcarnitine urinare,
- eprubetă pentru amoniemie,
- eprubete,
- tub pentru astrup,
- pungă cu gheață.

Mod de lucru² *, **

a) La pacientul conștient:

- se vor recolta : 14 ml de sânge, proba de urină (10 ml),
- urina și sângele se vor pune imediat pe gheață,
- se administrează glucoză 33% (doza = 1 ml/kg corp)
- recontrol peste 10 min.
- dacă persistă hipoglicemia se administrează din nou glucoză în aceeași doză.

b) La pacientul inconștient:

- se vor recolta aceleași probe în aceleași condiții;
- se administrează bolus de glucoză 10% 3ml / Kg corp;
- recontrol glicemic după 10 min;

**Sângele la laborator va fi centrifugat și congelat.*

*** Urina va fi congelată*

NB: Nu se va administra glucagon la pacientul în hipoglicemie dacă au trecut mai mult de 4 ore de la ultima masă.

După normalizarea glicemiei se va administra o perfuzie gluco-electrolitică conform tabelului de mai jos.²

Vârsta	0-24 de luni	2-14 ani	>14 ani și adult	Debit max initial
Glucoză 10% + electroliți	5 ml/kgc/h (8 mg/kg/min)	3,5 ml/kg/h (6 mg/kg/min)	2,5 ml/kg/h (4 mg/kg/min)	120 ml/h (3 l/24 h)

Monitorizare:

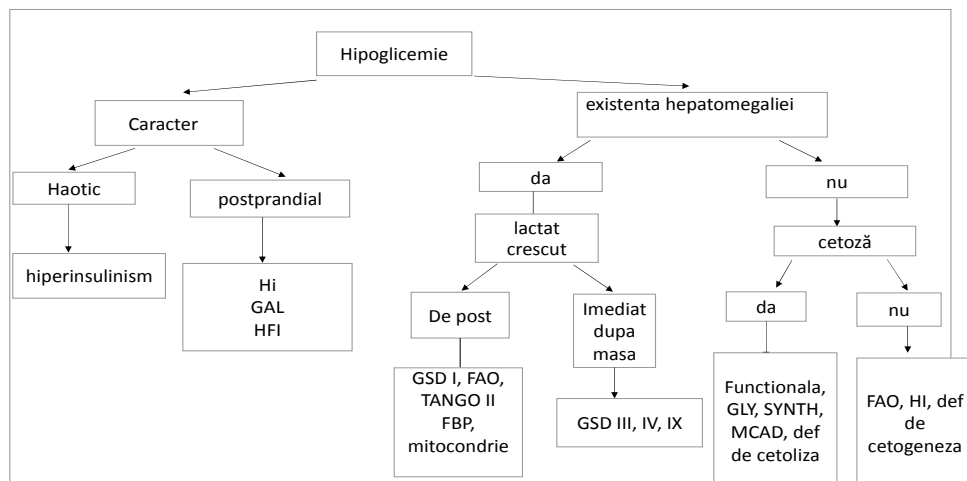
- controlul glicemiei și cetonuriei la fiecare trei ore;
- oprirea perfuziei când cetonuria este normală și toleranța digestivă este recăpătată;

Analize solicitate:

- din sânge se vor recolta: Astrup, amoniemie, peptid-C, IGF-1, insulinemie,
- din urină se vor lucra acizi organici urinari, acilcarnitina urinară, corpi cetonici.

Date anamnestice relevante:

- ce fel de post este:
 - hipoglicemie de post scurt - apare la mai puțin de 8 ore de la masă;
 - hipoglicemie de post lung - apare la mai mult de 8 ore de la masă.
- ce a mâncat - alimente formate predominant din zaharuri lente, rapide sau compoziție echilibrată;
- cât a mâncat - masă completă sau gustare;
- în ce context a apărut hipoglicemia - febră, efort fizic, repaus etc.
- ce elemente însoțitoare are (rabdomioliză, hepatomegalie, cardiomegalie, dismorfism, hiperamoniemie, acidoză metabolică, autism)

ALGORITM DE DIAGNOSTIC³**Bibliografie:**

1. Pascale Lonlay , Sandrine Dubois , Vassili Valayannopoulos , Eliane Depondt , Chris Ottolenghi, Daniel Rabier. *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme* - Hypoglycemies; pag 379-388
2. G2m filiere, *Maladies Hereditaires du métabolisme*, **2022**, *Protocole d'urgence-hypoglycémie recidivante chez patient non connu*
3. Saudubray, J., Berghe, G. v. d. (2011). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Germany: Springer Berlin Heidelberg.

PROTOCOL HIPERAMONIEMIE

Cristian Minulescu

Obiectiv

Prin prezentul protocol se urmărește alinierea conduitei medicale în fața unui pacient cu hiperamoniemie la practica medicală internațională.

Noțiuni esențiale

Hiperamoniemia nu reprezintă niciodată un semn banal, ea reprezentând întotdeauna o disfuncționalitate a ciclului ureeic (CU). Acesta este localizat exclusiv la nivelul ficatului, Deci, o suferință a CU poate fi secundară unei afecțiuni hepatice, dar poate fi și primară în urma unei anomalii genetice. Aceste disfuncționalități pot fi tranzitorii sau persistente. Investigarea oricărui caz de hiperamoniemie este obligatorie.

Se consideră urgență valori ale amoniacului seric mai mari de:³

- 100 - 150 $\mu\text{mol/l}$ (la nou-născut)
- 50 $\mu\text{mol/l}$ (peste vârsta de o lună).

Tablou clinic

Foarte variabil:

- convulsii, somnolență, vărsături, cefalee,
- retard intelectual, epilepsie refractară,
- tulburări psihiatrice, manifestări digestive
- comă
- sindrom Reye - foarte important: Astăzi se consideră că sindromul Reye este patognomonic pentru o boală congenitală de metabolism.

Structura. Protocolul de față este structurat în două părți :

- conduita în timpul hiperamoniemiei
- conduita pe secție

Conduita în hiperamoniemie

Materiale necesare

- branulă,
- hârtie guthrie pentru dozare acilcarnitina serică sau eprubetă pentru acilcarnitina urinară
- eprubetă pentru amoniemie
- eprubete

- tub pentru astrup
- pungă cu gheață

Mod de lucru*, **

La pacientul conștient :

- se vor recolta două eprubete (una specială pentru amoniemie, a doua tipică pentru biochimie), probă de urină (10 ml)
- urina și sângele se vor pune imediat pe gheață
- se oprește alimentația. Se pot folosi produse speciale de tip medical-food (duocal)

La pacientul inconștient :

- se vor recolta aceleași probe în aceleași condiții
- se montează cateter central pentru dializă.

**Sângele la laborator va fi centrifugat și congelat.*

*** Urina va fi congelată*

Se vor administra :

- Perfuzie de blocare a catabolismului,
- Epurtor de amoniac
- Tratament adjuvant

a. Perfuzie de blocare a catabolismului :

- la pacient necunoscut- gluco-insulinică
- la pacient cunoscut la care s-a exclus deficitul FAO- gluco-lipidică

b. Perfuzie gluco-insulinică (glucoză 10% + electroliți) ²

- 0-24 luni : 6ml/kgc/h (10 mg/kg/min)
- 2 – 4 ani : 5 ml/kg/h (8 mg/kg/min)
- 4 – 14 ani : 3,5 ml/kg/h (6 mg/kg/min)
- >14 ani și adult : 2,5 ml/kg/h (4 mg/kg/min)
- Debit max initial : 120 ml/h (3 l/24 h)
- *Perfuzie cu insulină:* aceeași ca la pacientul diabetic.
- *Perfuzie gluco-lipidică :*
 - o glucoza se administrează la fel ca mai sus
 - o lipidele

Tabel 2²

Vârsta	0- 24 de luni	> 2 ani	Debit max
Lipide 20%	0,4 ml/kg/h (2 g/kg/zi)	0,3 ml/kg/h (1,5 g/kg/zi)	20 ml/h (500 ml/24 h)

NB : În cazul în care abordul venos nu este posibil se pot administra lipide per os sub formă de ulei (medical sau alimentar) dar cu păstrarea aceleiași aport caloric ca în cazul lipidelor i.v.

c. Epuratorul de amoniac³: se administrează dacă amoniemia este > 100 $\mu\text{mol/l}$

- benzoatul de sodiu: doza de încărcare 250 mg/kg/2 ore (max. 8 g), apoi 250-500 mg/kg/zi în patru prize (max. 12 g/zi)
- fenilbutiratul de sodiu: doza de încărcare 250 mg/kg (max 8 g/kg) apoi 250-500 mg/kg/zi în patru prize (max 12 g/zi)
- carbamil-glutamat de sodiu: doza de încărcare de 50-100 mg/kg apoi 50 mg/kg/doză, 4 doze pe zi.

d. Tratament adjuvant:³

- metronidazol/rifaximină- dozele uzuale
- L-arginină:
 - 100-200 mg/kg/zi (< 20 kg)
 - 2,5-6 g/m²/zi (> 20 kg)
 - max 10 g/zi
- vitamina B12 : 1 mg/zi
- vitamina B8 (biotina) : 10-20 mg/zi
- L-carnitină : 50-100 mg/kg/zi

Dializa: nu există un consens internațional asupra folosirii dializei.

Recomandările empirice sunt să se folosească dacă NH_3 > 500 mol/l (la copil) și >200 mol/l (la adult).

Tehnica recomandată este hemodiafiltrarea veno-venoasă.¹

Monitorizare :

- controlul amoniemiei la fiecare patru ore
- oprirea perfuziei când amoniemia este normală și toleranța digestivă este recăpătată

Analize solicitate:

- din sânge se vor recolta Astrup- glicemie, lactat, ph, ionograma, bilant hepatic complet, uree, creatinină, HLG, insulinemie, aminoacizi în plasmă
- din urină se vor lucra acizi organici urinari, acilcarnitine urinare.

Non-standard abbreviations include: A-FP, α fetoprotein; CIT 2, citrullinemia type 2; CPSD, CPS1 deficiency; HI-HA, hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome; HMG, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency; LPI, lysinuric protein intolerance; OATD, ornithine aminotransferase deficiency; PA, propionic acidemia; PC, pyruvate carboxylase; P5CSD, Δ^1 -pyrroline-5-carboxylate deficiency; THAN, transient hyperammonemia of the newborn; TPD, trifunctional protein deficiency; U, urine

Bibliografie:

1. Pascale Lonlay , Sandrine Dubois , Vassili Valayannopoulos , Eliane Depondt , Chris Ottolenghi, Daniel Rabier. *Prise en charge médicale et diététique, des maladies héréditaires du métabolisme - Deficit du cycle d'uree*; pag 159
2. G2m filiere, *Maladies Hereditaires du metabolisme*, **2022**, *Protocole d'urgence-hypoglycemie recidivante chez patient non connu*.
3. *Protocole national de Diagnostic et de Soins (PNDS) – deficit du cycle d'uree*, Le CR Maladies hereditaires du metabolisme – Hopital Jeanne de Flandre – Lille: Mme. Claire Jonvel (psychologue) / Dr. Gustavo Soto Ares (neuroradiologue) / Dr. Marie Joncquel (biochimiste), le CR MHM – Hopital Necker – AP-HP: Pr Pascale de Lonlay / Pr Jean-Francois Benoist / Dr. Juliette Bouchereau / Dr. Jean-Baptiste Arnoux / Dr. Apolline Imbard / Dr. Florence Lacaille (hepatogastropediatrie) / Mme Claire Belloche (dieteticienne) / Mme Valerie Barbier (psychologue) / Mr. Laurent Francois (dieteticien) / Dr. Samia Pichard, le CC MHM – Strasbourg> Dr. Ester Noel, le CC MHM – Bordeaux: Mr. William Peret (dieteticien) Le CC MHM – Reims: Dr. Roselyne Garnotel.
4. Haberle, J., Boddaert, N., Burlina, A. Et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J rare Dis* 7, 32 (**2012**). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-32>.

PROTOCOL ACIDOZA METABOLICĂ

Cristian Minulescu

Obiectiv

Prin prezentul protocol se urmărește alinierea conduitei medicale, în fața unui pacient cu acidoză metabolică, la practica medicală internațională.

Noțiuni esențiale

Acidoza metabolică este o urgență medicală cauzată de dezechilibrul apărut între acizi și baze. Acumularea în exces a ionilor de hidrogen duce la scăderea pH-ului și la instalarea acidozei. Acidoza metabolică prin creșterea concentrației ionilor de hidrogen și scăderea nivelului seric al HCO_3^- .¹

Acest lucru se întâmplă ori prin acumularea de acizi, ori prin pierderea de bicarbonat (pe cale digestivă sau renală)¹.

Diferența dintre cele două situații se face prin calcularea anion-gap-ului :

- Anion gap (AG) = $(\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-)$
 - anion-gap normal (< 15) = pierdere de bicarbonat
 - anion-gap crescut = acumulare de acizi¹

Tablou clinic: dificultăți de respirație, letargie, somnolență, onvulsii, comă.

Structura

Protocol de față este structurat în două părți :

- conduita în timpul acidozei metabolice
- conduita după normalizarea pH-ului

Conduita în timpul acidozei metabolice

Materiale necesare: branulă, eprubetă pentru amoniemie, eprubete, tub pentru astrup, pungă cu gheață

Mod de lucru*, **

a) *La pacientul conștient :*

- se vor recolta două eprubete (una specială pentru amoniemie, a doua tipică pentru biochimie), probă de urină (10 ml)
- urina și sângele se vor pune imediat pe gheață
- se oprește alimentația. Se pot folosi produse speciale de tip medical-food (Duocal)

b) *La pacientul inconștient :*

- se vor recolta aceleași probe în aceleași condiții

- se montează cateter central pentru dializă (dacă este posibil, dacă nu se montează o branulă periferică normală)

**Sângele la laborator va fi centrifugat și congelat.*

*** Urina va fi congelată*

Analize necesare:²

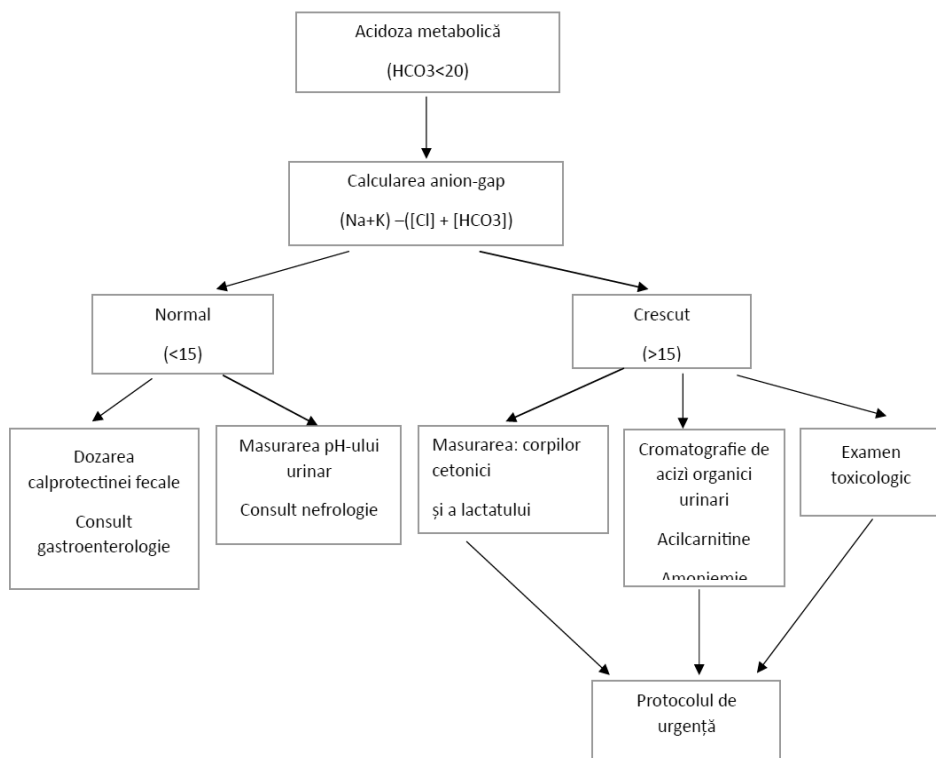
Bilant general:

- Astrup cu lactat, ionogramă, uree, creatinină
- glicemie, sumar de urină pentru corpi cetonici
- amoniemie, CPK, bilanț hepatic complet
- hemogramă, test toxicologic

Bilanț metabolomic :

- aminoacizi în plasmă
- acizi organici în urină
- profil acilcarnitine serice sau urinare

ALGORITM DE DIAGNOSTIC (vezi fig. 1)



Se vor administra :

- echilibrare hidrovolemică în cazul existenței șocului⁴
- Perfuzie de blocare a catabolismului
- Epurător de amoniac (dacă este nevoie)
- Tratament adjuvant

Perfuzie de blocare a catabolismului :

- la pacient necunoscut - gluco-insulinică
- la pacient cunoscut la care s-a exclus deficitul FAO- gluco-lipidică

Perfuzie gluco-insulinică (tabel 1)

Tabel 1²

Vârsta	0– 24 de luni	2-4 ani	4-14 ani	>14 ani și adult	Debit max inițial
Glucoză 10% și electroliti	5 ml/kgc/h (8 mg/kg/min)	4,2 ml/kg/h (7 mg/kg/min)	3,5 ml/kg/h (6 mg/kg/min)	2,5 ml/kg/h (4 mg/kg/min)	120 ml/h (3 l/24 h)

Perfuzie cu insulină: aceeași ca la pacientul diabetic.

Perfuzie gluco-lipidică²

- glucoza se administrează conform tabelului 1
- lipidele

Tabel 2²

Vârsta	0-24 de luni	>2 ani	Debit max
Lipide 20%	0,4 ml/kg/h (2 g/kg/zi)	0,3 ml/kg/h (1,5 g/kg/zi)	20 ml/h (500 ml/24 h)

NB : În cazul în care abordul venos nu este posibil se pot administra lipide po. sub formă de ulei (medical sau alimentar) dar cu păstrarea aceleiași aport caloric ca în cazul lipidelor iv.

Epuratorul de amoniac:

- se administrează fără să se aștepte rezultatul amoniemiei. Ulterior se ajustează în funcție de acesta.
- benzoatul de sodiu- doza de încărcare 250 mg/kg/2 ore (max 8 g), apoi 250-500 mg/kg/zi în patru prize (max 12 g/zi) ³

- fenilbutiratul de sodiu- interzisă folosirea lui în acidoza metabolică
- carbamil-glutamat de sodiu- doza de încărcare de 50-100 mg/kg apoi 50 mg/kg/doză, 4 doze pe zi (de elecție pentru acidoza metabolică, dacă este disponibil) ⁶

Tratament adjuvant⁵:

- *Vitaminoterapia:* se folosesc vitamine B. Acestea sunt cofactorii enzimelor implicate în catabolizarea acizilor organici
 - acidoză lactică: B1-250 mg/zi (copil), 1 g/zi (adult); B8 20 mg/zi
 - cetoacidoză sau acidurie organică
 - B12 (ciancobalamina): 1 mg/zi,
 - B8: 20 mg/zi
 - hipoglocemie (suspiciune FAO) B2 100-200 mg/zi
- *L-carnitină:*
 - suspiciune FAO - 50 mg/kg/zi în 4 prize
 - cetoacidoză 200 mg/kg/zi (max 12 g/zi) în patru prize

NB: *Folosirea bicarbonatului nu este recomandată ca tratament de primă intenție. Se poate folosi în cazul acidozei refractare sau în cazul acidozei metabolice cu pierdere de bicarbonat.*¹

Conduita după normalizarea pH-ului ²

- se pastrează perfuzia de blocare a catabolismului,
- se pastrează administrarea de vitamine B,
- se poate opri administrarea epuratorului de amoniac dacă valorile amoniemiei sunt normale.

Bibliografie:

1. Burger MK, Schaller DJ. *Metabolic Acidosis*. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482146/>
2. G2m filiere, Maladies Hereditaires du metabolisme, 2022, Protocole d'urgence-hypoglycémie recidivante chez patient non connu
3. Savy N, Brossier D, Brunel-Guitton C, Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G, Juvet P. Acute pediatric hyperammonemia: current diagnosis and management strategies. *Hepat Med*. 2018; 10:105-115, <https://doi.org/10.2147/HMER.S140711>
4. Jung B, Martinez M, Claessens YE, Darmon M, Klouche K, Lautrette A, Levraut J, Maury E, Oberlin M, Terzi N, Viglino D, Yordanov Y, Claret PG, Bigé N; Société de

- Réanimation de Langue Française (SRLF); Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU). Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care*. **2019** Aug 15;9(1):92. doi: 10.1186/s13613-019-0563-2. PMID: 31418093; PMCID: PMC6695455.
5. Pascale Lonlay, Sandrine Dubois, Vassili Valayannopoulos, Eliane Depondt, Chris Ottolenghi, Daniel Rabier. *Prise en charge médicale et diététique, des maladies héréditaires du métabolisme - aciduries organiques*; pag 135
 6. Kiykim E, Oguz O, Duman C, Zubarioglu T, Cansever MS, Zeybek ACA. Long-term N-carbamylglutamate treatment of hyperammonemia in patients with classic organic acidemias. *Mol Genet Metab Rep*. **2021** Jan 30;26:100715. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100715. PMID: 33552909; PMCID: PMC7851327.

Tiparul executat la



MIRTON

EDITURĂ - TIPOGRAFIE - LEGĂTORIE

Tradiție și credibilitate din 1990

IMPRIMERIA MIRTON

RO-Timișoara, str. Samuil Micu nr. 7

Tel.: 0256-225684, 272926; Fax: 0256-208924;

e-mail: mirton.timisoara@yahoo.com



ISBN: 978-973-52-2157-7



9 789735 221577