

NASLJEDNA NEPODNOŠLJIVOST FRUKTOZE - PRIKAZ BOLESNIKA

PETRA DURAN, MARIJANA DRAŽIĆ*

Nasljedna nepodnošljivosti fruktoze je rijetka autosomno recesivna bolest, incidencija je 1:26.000, uzrokovana je mutacijom ALDOB gena za enzim fruktoza-1-fosfat koji se nalazi na kromosomu 9q22.3. Metabolički poremećaj nasljedne nepodnošljivosti fruktoze uočava se nakon prvih obroka koji sadržavaju fruktozu (voćne kašice i sokova u dojenačkoj prehrani). Dotada zdravo dojenče, neposredno nakon konzumacije voćnog obroka reagira simptomatski, povraćanjem, bljedilom, drhtavicom, somnolencijom, te konvulzijama uz hipoglikemiju. Kronični simptomi velikog unosa fruktoze u organizam dovode do hepatomegalije, disfunkcije proksimalnog tubula bubrega, jetrenog i bubrežnog zatajenja te zastoja u rastu. Kliničkom sumnjom na nasljednu nepodnošljivost fruktoze odmah se kreće s dijetom u kojoj izostavljamo fruktozu, nakon par dana dolazi do smirivanja simptoma. Dijagnozu potvrđujemo genskom analizom. U radu se opisuje prikaz slučaja dojenčeta kojem se tijekom hospitalizacije dokazuje nasljedna nepodnošljivost fruktoze.

Deskriptori: HIPOGLIKEMIJA, FRUKTOZA, NASLJEDNA NEPODNOŠLJIVOST FRUKTOZE, FRUKTOZA-1-FOSFAT, HEPATOMEGALIJA

UVOD

Fruktozemija ili nasljedna nepodnošljivost fruktoze je autosomno recesivna bolest uzrokovana nedostatkom funkcije fruktoza-1-fosfata-aldolaze (1). Klinička intolerancija na fruktozu zabilježena je 1956. godine (2). Incidencija nasljedne nepodnošljivosti fruktoze u Europi prema različitim podacima je između 1:18.000 i 1:31.000, uzrokovana je mutacijom ALDOB gena za

enzim fruktoza-1-fosfat koji se nalazi na kromosomu 9q22.3 (3). Nasljedna nepodnošljivost fruktoze je autosomno recesivna bolest koja jednako zahvaća oba spola. Nedostatak enzima fruktoza-1-fosfat aldolaze u jetri, bubrežima i crijevima rezultira nemogućnošću pretvaranja fruktoze u glukozu i laktat, sekundarnim manjkom ATP-a te hipoglikemijom kao posljedicom brzog nakupljanja fruktoza-1-fosfata koji inhibira glukonogenezu i glikogenolizu.

*Klinika za dječje bolesti
Klinički bolnički centar Split

Adresa za dopisivanje:
Petra Duran
Klinika za dječje bolesti
Klinički bolnički centar Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: petradure@hotmail.com

Simptomi

Oboljele osobe su asimptomatske sve dok ne probaju fruktozu. Klinička slika osobe koja je izložena fruktozi se karakterizira metaboličkim disbalansom (hipoglikemija, hipofosfatiemija, hiperuricijemija,

hipermagnesiumemija, hiperalaninemija) i kliničkim nalazom (mučnina, povraćanje i bol u trbuhu) (2). Akutno bolesna dojenčad su tahipnoična zbog acidoze. Imaju povećanu jetru, oslabljenu funkciju jetre i zbog toga mogu biti žuti (2). Hipoglikemija se manifestira bljedilom, povraćanjem, drhtavicom, somnolencijom, a katkad i konvulzijama (2). Netretirana nasljedna nepodnošljivost fruktoze se manifestira kada dojenčad koje su homozigoti prelaze s majčinog mlijeka na obrok s voćem ili kada se hrane s adaptiranim mliječnim pripravkom s djelomičnim izvorom ugljikohidrata u obliku fruktoze. Ako se unese velika količina fruktoze u organizam dojenčad mogu razviti somnolenciju, konvulzivni napadaj i/ili komu. Nekontrolirana nasljedna nepodnošljivost fruktoze može rezultirati zatajenjem bubrega i jetre. Dojenčad koja se rano otkriju i tretiraju prije većeg oštećenja organa mogu normalno i kvalitetno provesti život.

Zbog bolova u trbuhu i proljeva kombiniranih sa zaostajanjem u rastu zna se zamijeniti nasljedna nepodnošljivost fruktoze s malapsorpcijom fruktoze. Ovo stanje je bitno točno dijagnosticirati zbog nedostatka fruktoza-1-fosfat aldolaze. Malapsorpcija fruktoze je uzrokovana abnormalnostima u crijevnom GLUT5 transportu.

Etiologija

Nasljedna nepodnošljivost fruktoze se nasljeđuje na autosomno recesivni način. Pojavnost u svijetu je oko 1:26.000 ljudi, a učestalost u Europi je između 1:18.000 i 1:31.000. Svako dijete roditelja koji su nositelji ima 25% šansu da bude pogođen s bolešću, 50% šanse da bude prijenosnik i 25% da bude zdrava osoba. Ispitivanje prijenosnika za rizične skupine rodbine i prenatalno testiranje za trudnoću kod povećanog rizika je moguće ako su obje patogene varijante ALDOB identificirane kod oboljelog člana obitelji (3). Na nasljed-

nu nepodnošljivost fruktoze bi se trebalo posumnjati ako pojedinci imaju karakteristike metaboličkog poremećaja i klinički se manifestiraju nakon prehrane izložene fruktozi, saharozi ili sorbitolu.

Dijagnostika

Pri kliničkoj sumnji na nasljednu nepodnošljivost fruktoze odmah se kreće s djetom koja se sastoji od uklanjanja fruktoze, sorbitola i izvora saharoze, kao što su voćni i stolni šećeri, uslijed čega nakon par dana dolazi do smirivanja simptoma što je od dijagnostičke važnosti. Osim toga mnogi lijekovi za djecu sadrže fruktozu ili sorbitol, iz tog razloga je jako bitan visoko obučan nutricionistički unos i pravilno održavanje zdravlja pojedinca s ovim poremećajem. Terapija lijekovima nema značajne, tj. nikakve komponente za standardnu njegu kod ovog stanja. U dijagnostičke svrhe može se provesti test oralnog opterećenja fruktozom u kontroliranim bolničkim uvjetima, također se radi i Benedikt test kojim se potvrđuje prisutnost reducirajućih supstanci u urinu.

Dijagnozu potvrđujemo genskom analizom koja je jednostavnija i bolja metoda nego mjerenje enzimskih aktivnosti u biopsatu jetre. Uzorci krvi se skupljaju u antikoagulantnu epruvetu koja sadržava EDTU, te se potom izolira DNA (4, 5). Prvo se provodi analiza sekvenci, nakon toga slijedi gensko ciljano brisanje/dupliciranje analize ako je identificiran samo jedna ili nijedna patogena varijanta. Ciljana analiza za sljedeće patogene varijante može se provesti prvo ako je prikladno kod osoba s određenim podrijetlom: europski p.Ala150Pro i p.Ala175Asp, te sjevernoindijski c.324 + 1G>A (3). Strogo držanje dijete je važno za dobar i kvalitetan život, zbog toga se treba u suživot uključiti i mjesečno viđanje s nutricionistom.

Prevenција kliničkih manifestacija oboljelih

Prevenција primarne manifestacije bolesti je dijetna restrikcija od fruktoze. Trebaju se izbjegavati agensi koji sadrže fruktozu, visoki udio kukuruznog fruktoznog sirupa, med, agavin sirup, invertirani sirup, sirup s okusom javorovog voća, palminog ili kokosovog šećera. Treba izbjegavati lijekove i mliječne formule u kojima se ne može navesti da su primarne komponente, primjeri uključuju sirupe, neke otopine imunoglobulina, te mnoga dojenačka i dječja prehrambena pića. Tijekom hospitalizacije posebno se upozorava da se izbjegava upotreba intravenoznih tekućina koje sadrže fruktozu (3). Radi prevencije sekundarnih komplikacija, zbog dijete sa smanjenim unosom voća i povrća, preporuča se dnevna nadohrana s "multivitaminima bez šećera" kako bi se spriječili nedostaci mikronutritijenata, posebno vitamina topljivih u vodi (3).

Prikaz slučaja

Muško dojenče je hospitalizirano zbog povraćanja i hipoglikemije. Dijete je iz prve, pred kraj, nadzirane trudnoće zbog BHSB, rođen carskim rezom, 2 tjedna prije očekivanog termina (RM 3180 g, RD 50 cm, AS 9), imao je mekonijsku plodnu vodu. Liječen je na Klinici za ženske bolesti i porode zbog složene srčane greške i plućne hipertenzije, BCG-iran (ožiljak +), uzeti su uzorci za novorođenački probir, OAE uredan.

Hospitaliziran je prvi put u dobi od 5. mjeseci zbog povraćanja (2 sata nakon prvog voćnog obroka), bio je blijed, malaksao, somnolentan. Na prijemu izmjeren je GUK 1,7 mmol/L. Učini se obilna dijagnostička obrada a rezultati su u granicama referentnih vrijednosti za dob (ACTH, kortizol, inzulin, hormon rasta, karnitin, aminokiseline u plazmi, organske kiseline u urinu, slobodne masne kiseline), osim

nešto blaže povišenih urata i transaminaza. Zbog sumnje na poremećaj metabolizma fruktoze iz prehrane je isključena fruktoza.

Druga hospitalizacija je uslijedila u dobi od 9. mjeseci radi testa oralnog opterećenja fruktozom. Test nije izvršen prema standardima literature jer je dojenče nakon nekoliko zalogaja odbilo obrok voćem, stabilnih vitalnih funkcija i normoglikemijom, a 90 min nakon početka testa je povratio, kada se test prekida. Radi se i Benedikt test prije početka testa oralnog opterećenja fruktozom i 6 sati od prvog, te dobivamo oba negativna nalaza. Izolirana je DNA, kojom je genskom analizom potvrđeno da je dojenče složeni heterozigot za ALDOB gen (524 C>A/1005 C>G).

Benedikt test

Benedikt test je jednostavna i efektivna metoda dokazivanja prisutnosti reducirajućih supstanci u urinu. Za to nam je potrebna tekućina Benedikt reagensa (svježa, ne starija od 3 mjeseca), testna epruveta, držač epruvete. U epruvetu se ulije 5 ml Benedikt reagensa i 0,5 ml urina, sve skupa se zagrijava iznad plamena dok ne dođe do ključanja otopine i urina. Boja otopine će se promijeniti ako urin sadrži glukozu, galaktozu ili fruktozu, što je znak da je Benedikt test pozitivan, a ako otopina bude nepromijenjena dobili smo negativan rezultat i označava odsutnost glukoze, galaktoze ili fruktoze u urinu. Faze prisutnosti reducirajuće supstance u urinu: plava - glukoza nije prisutna; zelena - 0,5-1% glukoze; žuta - 1-2% glukoze; crvena - 2 ili više % glukoze. Pri sumnji na prisutnost galaktoze ili fruktoze u urinu Benedikt test će biti pozitivan, a probnom test trakicom ćemo utvrditi da u urinu nije prisutna glukoza. Benedikt test u našeg bolesnika nije bio pozitivan jer dijete zbog odbijanja obroka s voćem, pri oralnom testu opterećenja, nije u dovoljnoj mjeri konzumiralo fruktozu da bi se ona pojavila u urinu.

Test oralnog opterećenja fruktozom

Test oralnog opterećenja fruktozom je test koji služi za dokazivanje poremećaja metabolizma fruktoze. Test smo radili u kontroliranim bolničkim uvjetima. Započeli smo test jednom vrstom voćne kašice, dojenče je odbijalo uzeti obrok, zatim smo promijenili proizvođača voćne kašice, ali dojenče je reagiralo na isti način. Dojenče se cijelo to vrijeme normalno ponašalo, pustili smo ga neko vrijeme da se odmori, te pokušali s adaptiranim mliječnim pripravkom vidjeti dali je ono gladno ili stvarno ima odbojnost prema voću. Mliječni pripravak je pojeo i vidjeli smo da dojenče može i hoće jesti ono što mu odgovara. Pri trećem pokušaju hranjena s bolničkim voćnim pripravkom dojenče uzima 2-3 žlice u usta, nakon toga problijedi, preznoji se i povraća. Mjerenjem glukoze u krvi dobivamo da je GUK pao na 3,2 mmol/L. Tada se test prekida, dojenčetu se intravenski primjenjuje otopina glukoze.

Rasprava

Možemo usporediti našeg bolesnika s 4 slučaja iz Brazila koji su svi pronađeni u sličnoj dobi kao i naše dojenče (dvoje u dobi od 6 mjeseci, jedno od 5 mjeseci i jedno od 3 mjeseca). Klinički su se manifestirali simptomima povraćanja, averzijom na voće, hepatomegalijom, manjom tjelesnom masom, somnolencijom. Laboratorijski nalazi pokazuju povećane transaminaze u krvi. Prisutna je renalna tubularna acidoza i anasarka, poremećaj spavanja, distendiran trbuh. Laboratorijski podatci se razlikuju pa 2 od 4 slučaja imaju pozitivne proteine u urinu, 2 povišene trigliceride, te jednom je uočena i metabolička acidoza. Dijagnosticirana im je fruktozemija kroz 6 mjeseci do 2 godine. DNA analizom dokazano je da je prvi slučaj homozigot, a ostala 3 su složeni heterozigoti (4). Najteži je slučaj kojem su s 5 mjeseci počeli simptomi,

a tek s 2 godine i 8 mjeseci dijagnosticirana fruktozemija. Njegov organizam je pretrpio najviše posljedica dugogodišnjeg dijagnosticiranja gdje je nastupila renalna tubularna acidoza, anasarka, hepatomegalija, povišene vrijednosti kalcija u urinu, metabolička acidoza, povišene transaminaze i trigliceridi, prisutna proteinurija, te manjak fosfora. Sva dojenčad su bila pothranjena na početku i dijagnosticiraju bolesti. Daljnjim praćenjem djeca dobivaju na tjelesnoj masi, te svi simptomi bolesti se povlače (4).

Zaključak

Djeca i roditelji trebaju prihvatiti kroničnu bolest i naučiti živjeti s njom jer je ona sastavni dio njihovog života. Prognoza dojenčeta kojem je rano otkrivena i dijagnosticirana bolest je odlična te se očekuje normalan život. Što prije prihvate bolest i nauče živjeti s njom, kvaliteta života će biti na visokoj razini. Roditelji moraju dobiti i genetsko savjetovanje kao dio odgoja i obrazovanja svog djeteta. Važno je naglasiti i suradnju s nutricionistom zbog dugoročne suradnje i brige o djetetu.

Od izuzetne je važnosti što ranije uočavanje i prepoznavanje bolesti od strane roditelja, primarnog pedijatra, zatim pri dolasku u bolnicu i kliničkog pedijatra. Što se prije prepozna i dokaže metabolički poremećaj fruktoze i započne s djetetom, to je veća mogućnost da se neće razviti komplikacije i da će se dijete razvijati bez poteškoća. Dojenčetu s naše Klinike nakon cjelovite obrade potvrđena je nasljedna nepodnošljivosti fruktoze DNA analizom i nalazom da je dojenče složeni heterozigot za ALDOBgen (524 C>A/1005 C>G).

LITERATURA

1. Mardešić D., i sur., Pedijatrija, VIII. Izd. Školska knjiga, Zagreb, 2013., str. 202.
2. Roth K S, Windle M L, Descartes M, Fasullo M, Flannery D, Hereditary Fructose Intolerance (HFI) (Fructose-1- Phosphate Aldolase Deficiency). 2017 Aug 10. In: Medscape; Drugs & Diseases; Pediatrics:Genetics and Metabolic Disease; Available from: <https://reference.medscape.com/article/944548-overview>.
3. Baker P II, Ayres L, Gaughan S, et al. Hereditary Fructose Intolerance. 2015 Dec 17. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/>.
4. Valederes RE, da Cruz FA, Ribeiro ATE et al. Hereditary fructose intolerance in Brazilian patients. 2015 Jun 15. In: MGM Reports, Sep 2015; 35-8. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750570/>.
5. Santer R, Rischewski J., von Weihe M. The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in central Europe. Hum Mutat. 2005; 25: 594. PubMed: 15880727 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15880727>.