

## :: Kwasicca fumarowa

Orpha number: ORPHA24

### STRESZCZENIE

#### **Definicja choroby:**

Kwasicca fumarowa (FA) jest autosomalnym recesywnym zaburzeniem metabolicznym, które najczęściej charakteryzuje się wczesnym początkiem, ale ma niespecyficzne objawy kliniczne, jak: hipotonia, znaczne zaburzenia psychoruchowe, drgawki, niewydolność układu oddechowego, trudności w karmieniu i często malformacje mózgu z charakterystyczną wyglądem twarzy. U niektórych pacjentów obserwuje się tylko umiarkowaną niepełnosprawność intelektualną.

#### **Epidemiologia:**

To bardzo rzadka choroba, do tej pory odnotowano niespełna 100 przypadków.

#### **Opis kliniczny:**

Noworodki często mają małogłowie i cechy dysmorficzne twarzy. Ciężka encefalopatia skutkuje zaburzeniami odżywiania, brakiem prawidłowego rozwoju, hipotonią, letargiem i napadami padaczkowymi. W najcięższych przypadkach punktacja w skali Apgar przy urodzeniu jest niska i może wtedy wystąpić bradykardia oraz niewydolność oddechowca. Większość dzieci nie posiada umiejętności fiksacji wzroku, nie potrafią mówić ani samodzielnie chodzić. Osoby z łagodniejszym przebiegiem choroby przeżywają okres dzieciństwa, choć większość z nich jest w znacznym stopniu niepełnosprawna intelektualnie. Są ponadto opisy pacjentów wykazujących umiarkowane deficyty poznawcze. Zaobserwowano także zwiększone ryzyko niektórych nowotworów, szczególnie rodzinne występowanie mięśniaka gładkokomórkowego (zob. to hasło).

#### **Etiologia:**

Kwasicca fumarowa spowodowana jest przez mutacje w genie *FH* (na chromosomie 1q42.1), kodującym hydratazę fumaranową, tj. enzym, który katalizuje przekształcenie fumaranu w jabłczan w cyklu Krebsa. Całkowite delecje *FH* uważane są za śmiertelne, natomiast osoby z chorobą o mniejszym nasileniu zachowują częściową aktywność tego enzymu.



## **Metody diagnostyczne:**

Chromatograficzna analiza kwasów organicznych wykazuje wydalania kwasu fumarowego, często związane z kwasem bursztynowym i kwasem  $\alpha$ -ketoglutarynowym. Często występuje kwasica mleczanowa i umiarkowana hiperamonemia. Rozpoznanie potwierdza pomiar aktywności hydratazy fumaranowej w leukocytach lub hodowanych fibroblastach. Rezonans magnetyczny mózgu ujawnia szereg anomalii, takich jak zanik tkanki mózgowej, powiększenie komór oraz powiększenie przestrzeni płynowych, opóźnienie mielinizacji w stosunku do wieku, ścieńczenie ciała modzelowatego i nieprawidłowo mały pień mózgu. Obserwuje się również malformacje rozwojowe, takie jak drobnozакrętowość i brak ciała modzelowatego.

## **Rozpoznanie różnicowe:**

Podwyższony poziom kwasu fumarowego w moczu może być spowodowany stresem metabolicznym; dlatego też badanie pod kątem acydurii fumarowej trzeba powtórzyć kiedy stan pacjent jest stabilny. Diagnostyka różnicowa obejmuje drobnozакrętowość i zespół Leigha (zob. te hasła).

## **Badania prenatalne:**

W ponad jednej trzeciej przypadków występuje wielowodzie, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego oraz przedwczesny poród. USG płodu ujawnia powiększenie komór mózgowych i inne nieprawidłowości mózgu.

## **Poradnictwo genetyczne:**

Kwasica fumarowa dziedziczona jest jako cecha autosomalna recesywna.

## **Postępowanie i leczenie:**

U pacjentów z kwasicą fumarową możliwe jest tylko leczenie objawowe. Aby ułatwić karmienie w okresie noworodkowym może być konieczna gastrostomia. W leczeniu drgawek nie powinna być stosowana dieta ketogenna, która w tej grupie zaburzeń metabolicznych jest przeciwwskazana. W niektórych przypadkach pomocna jest fizjoterapia w celu zmniejszenia skoliozy i poprawy mobilności. Do usprawnienia umiejętności motorycznych i rozwoju mowy w łagodniejszych przypadkach potrzebne jest specjalne nauczanie i terapia zajęciowa. Starsi pacjenci muszą mieć regularne badania pod kątem nowotworu.

## **Rokowanie:**



Rokowanie jest złe, z wyjątkiem pacjentów z umiarkowanymi deficytami poznawczymi. Całkowity brak aktywności enzymatycznej jest śmiertelny w dzieciństwie z ciężką niesprawnością psychoruchową: komunikacja werbalna i zdolność samodzielnego poruszania się są znacząco ograniczone. W niektórych przypadkach, o łagodniejszym przebiegu, odnotowano dłuższe przeżycie; najprawdopodobniej choroba ta pozostaje nierozpoznawana.

Recenzent-ekspert: Prof. Pascale de Lonlay i dr Chris Ottolenghi

Aktualizacja: czerwiec 2013

Tłumaczenie: październik 2013

*Streszczenie to zostało przetłumaczone dzięki wsparciu finansowemu UE „Development of the European portal of rare diseases and orphan drugs – Orphanet Europe”*



---

Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.

---