

:: Niedobór dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych

Orpha number: ORPHA 26791

Definicja choroby:

Niedobór dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych (multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency, MADD) jest zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych i aminokwasów i jest klinicznie heterogenną chorobą objawiającą się od ciężkiej postaci u noworodków (z kwasicą metaboliczną, kardiomiopatią i chorobą wątroby) do łagodnej postaci choroby występującej w wieku dziecięcym lub dorosłym z epizodyczną dekompensacją metaboliczną, osłabieniem mięśni i niewydolnością oddechową.

Epidemiologia:

Częstość występowania szacuje się na 1/200 000 urodzeń, ale istnieją znaczne różnice między krajami/grupami etnicznymi.

***Obraz kliniczny:**

Pacjentów z MADD można podzielić na podstawie trzech ogólnych fenotypów: 1) początek choroby w okresie noworodkowym wraz z obecnością wad wrodzonych, 2) początek choroby w okresie noworodkowym bez wad wrodzonych (obie formy są łącznie określane terminem ciężka postać MADD, MADD-severe (S); zob. to hasło) i 3) postać łagodna i (lub) postać o późnym początku (MADD-mild (M); zob. to hasło). Pierwsza grupa chorych z grupy MADD-S to często wcześniaki, u których w ciągu pierwszych 24 godzin życia stwierdza się ciężką hipoglikemię nieketotyczną, hipotonię, hepatomegalię i ciężką kwasicę metaboliczną. Na ogół mają dysplastyczne nerki z licznymi torbielami; można też zaobserwować u nich dysmorfie twarzy (nisko osadzone uszy, wysokie czoło, hiperteloryzm i hipoplastyczną środkową część twarzy), stopę łyżwiastą i wady zewnętrznych narządów płciowych. Zgon zwykle następuje w pierwszym tygodniu życia. U drugiej grupy chorych pierwsze objawy pojawiają się w ciągu początkowych 24–48 godzin życia, z hipotonią, tachypnoe, hepatomegalią, kwasicą metaboliczną i hipoglikemią hipoketotyczną. Większość chorych umiera w pierwszym tygodniu lub tygodniach życia, ale opisano też przeżycia kilku miesięczne, w których zgon nastąpił głównie z powodu ciężkiej kardiomiopatii. Pacjenci z MADD-M wykazują szerokie spektrum kliniczne choroby, która może zacząć się od nawracających napadów wymiotów, kwasicy metabolicznej i hipoglikemii hipoketotycznej (z lub bez udziału problemów kardiologicznych) w pierwszych kilku miesiącach życia aż do początku w wieku młodzieńczym lub nawet dojrzałym, w postaci ostrej choroby przypominającej zespół Reye'a z kwasicą



ketonową i miopatią ze spichrzeniem lipidów. Ta ostatnia podgrupa często odpowiada na leczenie farmakologicznymi dawkami ryboflawiny (rr-MADD).

****Etiologia:***

MADD spowodowany jest mutacjami w ETFA (15q23-q25), ETFB (19q13.3-q13.4) i ETFDH (4q32-q35), genach które kodują podjednostki alfa i beta flawoproteiny przenoszącej elektrony (electron transfer flavoprotein, ETF) i oksydoredukatazy ETF-koenzym Q. Dysfunkcja którejkolwiek z tych dwóch flawoprotein prowadzi do upośledzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

****Metody diagnostyczne:***

Badanie kwasów organicznych w moczu zwykle wykazuje różne kombinacje podwyższonych stężeń kwasów dikarboksylogowych, kwasu glutarowego, etylomalonowego, 2-hydroksyglutaranu i koniugatów glicyny. W profilu pochodnych acylogowych karnityny we krwi podwyższona jest zawartość związków o długości łańcucha C4–C18, ale ponieważ u chorych może wystąpić znaczny niedobór karnityny, może to ograniczyć stopień nasilenia tych nieprawidłowości. Po inkubacji fibroblastów z kwasem palmitynowym wyniki analizy ciągu beta-oksydacji kwasów tłuszczowych oraz stężenia pochodnych acylogowych karnityny są z reguły nieprawidłowe. Ostateczne potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się przez analizę mutacji. Programy badań przesiewowych noworodków dostępne są w Austrii, Belgii, Islandii, Portugalii, Hiszpanii i na Węgrzech.

****Rozpoznanie różnicowe:***

Rozpoznanie różnicowe obejmuje autosomalną recesywną wielotorbielowatość nerek; niedobór transferazy II palmitoilokarnityny, postać noworodkowa; zespół Zellwegera i zaburzenia biosyntezy steroli (zob. te hasła).

Rozpoznanie prenatalne:

Rozpoznanie prenatalne jest możliwe po stwierdzeniu występowania w rodzinie dwóch patogenicznych mutacji.

Poradnictwo genetyczne:

MADD jest chorobą dziedziczącą się autosomalnie recesywnie i możliwe jest poradnictwo genetyczne.

Postępowanie i leczenie:

Postępowanie w cięższych fenotypach obejmuje ograniczenie spożywania zarówno tłuszczu jak i białka oraz zaleca stosowanie diety wysokowęglowodanowej. Konieczne jest ścisłe unikanie okresów przebywania na czczo (głodówki) i innych stresów mogących wyzwać dekomensację metaboliczną.



Protokoły ratunkowe powinny być dostępne w przypadku jakichkolwiek oznak dekompensacji. Suplementacja ryboflawiną w dawce 100–400 mg/dobę jest bardzo skuteczna w przypadku chorych z postacią rr-MADD, a także suplementacja koenzymem Q10 przynosi korzystne efekty u niektórych pacjentów. W przypadkach umiarkowanie ciężkich, stosowano z powodzeniem 3-hydroksymaślan, ale konieczne są dalsze badania.

Rokowanie:

MADD-S jest nieuchronnie śmiertelny. Rokowanie przy łagodniejszych fenotypach jest bardziej pomyślne.

Recenzent-ekspert:

dr Simon Olpin

Aktualizacja: luty 2014

Tłumaczenie: grudzień 2014

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.
