

## :: Niedobór dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Orpha number: ORPHA 5

### ***Definicja choroby:***

Niedobór dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (3-hydroksyacyl-CoA dehydrogenase deficiency, LCHADD) jest zaburzeniem mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Zaburzenie to charakteryzuje się, u większości chorych, początkiem w okresie niemowlęcym lub wczesno dziecięcym, z hipoglikemią hipoketotyczną, kwasicą metaboliczną, chorobą wątroby, hipotonią i, często, zaburzeniem rytmu pracy serca i (lub) kardiomiopatią

### ***\*Epidemiologia:***

Częstość występowania na świecie szacowana jest na 1/250 000 urodzeń, ale w krajach nadbałtyckich, jest ona większa. Przewiduje się, że wynosi ona 1/120 000 urodzeń w Polsce i 1/20 000 urodzeń na Pomorzu.

### ***Obraz kliniczny:***

U większości chorych występuje ciężki fenotyp, który ujawnia się w okresie niemowlęcym, zazwyczaj od okresu noworodkowego do 12. miesiąca życia. Choroba objawia się hipoglikemią hipoketotyczną, kwasicą metaboliczną, hipotonią, zajęciem wątroby z encefalopatią wątrobową, kardiomiopatią i zaburzeniami rytmu serca. Wystąpienie objawów klinicznych często poprzedzają okresy dłuższego przebywania na czczo (głodówki) i (lub) trwania innych chorób, a pierwszym objawem często jest hipoglikemia hipoketotyczna. Przewlekła neuropatia obwodowa i zwyrodnienie barwnikowe siatkówki często rozwijają się z czasem u chorych z dłuższym przeżyciem. Rzadszymi objawami w LCHADD są nagłe zatrzymanie akcji serca i zespół nagłej śmierci niemowląt. Zespół HELLP (zob. to hasło) często występuje u kobiet w ciąży z dzieckiem dotkniętym LCHADD.

### ***\*Etiologia:***

LCHADD jest izolowanym niedoborem dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, enzymu wchodzącego w skład trójfunkcyjnego mitochondrialnego kompleksu białkowego (trifunctional protein complex, TFP). TFP jest heterooktamerem składającym się z 4 podjednostek alfa i 4



podjednostek beta. LCHADD wywołany jest mutacjami w *HADHA* znajdującym się w chromosomie 2p23. Gen ten koduje podjednostkę alfa TFP. U większości osób pochodzenia europejskiego dotkniętych LCHADD stwierdza się homozygotyczną mutację 1528G>C w podjednostce alfa LCHAD, która znajduje się w centrum katalitycznym domeny tego enzymu.

### **\*Metody diagnostyczne:**

Analiza kwasów organicznych w moczu wykazuje kwasicę C6–C14 (hydroksy) dikarboksylową. Oznaczenie pochodnych acylowych karnityny we krwi ujawnia zwiększone ilości długołańcuchowych cząsteczek hydroksyacylokarnityny (C14-OH, C16-OH, C18-OH i C18:1-OH). Rozpoznanie potwierdza się analizą molekularną genu *HADHA*, która często wykazuje homozygotyczność pod względem mutacji 1528G>C. Oznaczenie aktywności enzymatycznej w hodowlach fibroblastów lub limfocytów wykazuje izolowany niedobór aktywności dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Badania przesiewowe noworodków dostępne są w Austrii, Czechach, Danii, Niemczech, Islandii, Holandii, Portugalii i na Węgrzech.

### **Rozpoznanie różnicowe:**

Niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego, (mitochondrial trifunctional protein deficiency, TFPD; zob. to hasło) jest klinicznie nieodróżnialne od LCHADD. Ponieważ u niektórych chorych, pierwszym objawem jest nagła śmierć niemowląt, należy to uwzględnić w różnicowaniu.

### **Rozpoznanie prenatalne:**

Rozpoznanie prenatalne jest możliwe przez analizę molekularną w kierunku wcześniej stwierdzonych mutacji występujących w rodzinie i (lub) przez oznaczanie aktywności enzymatycznej w bioptatach kosmówki.

### **Poradnictwo genetyczne:**

LCHADD dziedziczy się autosomalnie recesywnie i poradnictwo genetyczne jest możliwe.

### **Postępowanie i leczenie:**

Leczenie obejmuje ściśle przestrzeganie diety niskotłuszczowej z ograniczeniem spożywania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i zastąpieniem ich średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Chorzy muszą unikać przebywania na czczo, ograniczać wysiłek fizyczny i unikać przebywania w skrajnych warunkach otoczenia. Każdemu pacjentowi należy zapewnić protokół postępowania w nagłych przypadkach oraz dostęp do lekarza przy pierwszych oznakach dekompensacji metabolicznej. Leczenie trwa przez całe życie.



**Rokowanie:**

Rokowanie dla pacjentów, u których stwierdzono chorobę na podstawie objawów klinicznych było zazwyczaj niepomyślne. Dzięki obecnym możliwościom wczesnego wykrycia i możliwościom terapeutycznym rokowanie się poprawia i co raz więcej chorych osiąga wiek dojrzały.

**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.

---