

:: Niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego

Orpha number: ORPHA 746

***Definicja choroby:**

Niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (mitochondrial trifunctional protein, TFP, deficycy, TFPD) jest zaburzeniem beta-oksydacji kwasów tłuszczowych charakteryzującym się szerokim spektrum klinicznym od ciężkich objawów występujących już w okresie noworodkowym, obejmujących m.in. kardiomiopatię, hipoglikemię, kwasicę metaboliczną, miopatię mięśni szkieletowych, neuropatię, choroby wątroby i zgon, do łagodnego fenotypu z polineuropatią obwodową, epizodami rabdomiolizy i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki.

Epidemiologia:

W literaturze opisano mniej niż 100 przypadków TFPD.

Obraz kliniczny:

Postać ciężka noworodkowa objawia się stłuszczeniem wątroby, kardiomiopatią, miopatią mięśni szkieletowych oraz neuropatią i jest zazwyczaj śmiertelna. W postaci umiarkowanie ciężkiej, rozpoczynającej się zwykle od okresu noworodkowego do wieku 18 miesięcy, pierwszymi objawami są na ogół hipoglikemia hipoketotyczna i kwasica metaboliczna, które wywołone są często dłuższym okresem przebywania na czczo i (lub) inną chorobą. W obu postaciach mogą wystąpić neuropatia z lub bez kardiomiopatii i mogą być śmiertelne. Objawy postaci łagodnej pokrywają się częściowo z objawami postaci umiarkowanie ciężkiej niemowlęcej. Postać łagodna może dać pierwsze objawy w wieku od kilku miesięcy do okresu młodzieńczego w postaci polineuropatii obwodowej z epizodami rabdomiolizy wywołane dłuższym przebywaniem na czczo (głodówką), chorobą, wysiłkiem fizycznym lub ekspozycją na zimno lub gorąco. Występuje niewydolność oddechowa w powiązaniu z epizodami rabdomiolizy. Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki może się rozwinąć w późniejszym wieku. Bardzo rzadko opisywane są osoby dorosłe zgłaszające się po raz pierwszy, u których wcześniej nie rozpoznano choroby.

Etiologia:

Białko trójfunkcyjne (TFP) składa się z 4 podjednostek alfa i 4 podjednostek beta i katalizuje trzy etapy procesu beta-oksydacji kwasów tłuszczowych zachodzącego w mitochondriach, tj. etapów katalizowanych przez dehydrogenazę 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, LCHAD), hydratazę enoilo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (long-chain enoyl-CoA hydratase, LCEH) i tiolazę długołańcuchowych kwasów tłuszczowych



(long-chain thiolase, LCTH). Gen *HADHA* (2p23) koduje enzymy LCEH i LCHAD, a gen *HADHB* (2p23) koduje enzym LCTH. Obecność dwóch mutacji w którymkolwiek z tych dwóch genów powoduje TFPD.

***Metody diagnostyczne:**

Oznaczanie kwasów organicznych w moczu może wykazać acydurię C6–C14 (hydroksy) dikarboksylową, a badanie poziomu pochodnych acylowych karnityny we krwi często ujawnia podwyższone poziomy długołańcuchowych hydroksyacylowych pochodnych karnityny (C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18:1-OH). Markery w moczu i we krwi są mniej wiarygodne i bardziej zmienne niż markery obserwowane w niedoborze dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD deficiency) (zob. to hasło). Dzieje się tak ponieważ wady w LCEH mogą hamować powstawanie pochodnych hydroksylowych. Obserwuje się obniżoną aktywność przynajmniej dwóch (a zazwyczaj wszystkich trzech) enzymów w hodowlach fibroblastów. Badania molekularne wykazujące bialleliczne nie-1528C>G mutacje w genie *HADHA* lub bialleliczne mutacje w genie *HADHB* potwierdzają rozpoznanie. Dostępne są badania przesiewowe noworodków w Austrii, Czechach, Danii, Niemczech, Islandii, Holandii, Portugalii i na Węgrzech.

***Rozpoznanie różnicowe:**

Rozpoznanie różnicowe obejmuje nagłą śmierć niemowląt i izolowany niedobór LCHAD (zob. to hasło). Niedobór LCHAD jest klinicznie nierozróżnialny od ciężkiej postaci TFPD.

Rozpoznanie prenatalne

Rozpoznanie prenatalne jest możliwe przez oznaczenie aktywności enzymatycznej w biopatach kosmówki jeśli wcześniej potwierdzono niedobór TFP w rodzinie. Badanie molekularne jest metodą z wyboru jeżeli już zidentyfikowano dwie mutacje w danej rodzinie.

***Poradnictwo genetyczne:**

TFPD jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie i poradnictwo genetyczne jest możliwe.

Postępowanie i leczenie:

Leczenie obejmuje przestrzeganie diety niskotłuszczowej z ograniczeniem spożywania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i ich zastąpienie średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Należy ściśle przestrzegać unikania okresów przebywania na czczo (głodówki) i narażenia na skrajne warunki otoczenia. Należy też ograniczyć wysiłek fizyczny.



Rokowanie:

Rokowanie w ciężkiej postaci noworodkowej TFPD jest bardzo niepomyślne. Rokowanie w postaci o późniejszym początku z łagodniejszymi objawami jest znacznie 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.

