

# ABORDAREA PACIENTULUI CU SIMPTOME GASTROINTESTINALE ȘI GENERALE ÎN CADRUL BOLILOR GENETICE DE METABOLISM

## *Approach to the patients with gastrointestinal and general abdominal symptoms in inherited metabolic diseases*

**Prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Andrei Zamfirescu**

*Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București*

### REZUMAT

În lucrare se prezintă manifestările gastrointestinale și generale în bolile genetice de metabolism. Sunt trecute în revistă:

- vărsăturile în: maladii ale metabolismului intermediar, ce includ pe cele caracterizate prin acidoză (aciduriile organice), hiperamoniemie (bolile din ciclul ureei și anomaliile de oxidare ale acizilor grași (a se vedea tab.1);
- durerile abdominale în: porfiriile hepatice, febrele periodice familiale;
- pancreatita în: aciduriile organice, anomaliile fosforilării oxidative, deficiența de lipoprotein lipază, hipo-, abetalipoproteinemie, homocistinurie;
- constipația/tranzitul intestinal încetinit/pseudoobstrucția intestinală în: porfirii, acidurii organice, sindromul hiper Ig D, sindromul Fanconi-Bickel, hiperamoniemii;
- ascita în: bolile lizozomale (sialidoză, galactozidoză, boala Fanconi, bolile Gaucher și Niemann-Pick, manozidoză, mucopolizaharidozele IVA, V, VII);
- diareea în: afecțiunile mitocondriale – sindromul encefalopatiei mitocondriale neurogastrointestinale, migrația oculogastrointestinală; sindromul Menkes;
- maldigestia în: intoleranța la dizaharide I (deficiențele de sucrază - izomaltază), malabsorbția glucozei-galactozei), intoleranța la dizaharide II (deficiența infantilă de lactază și intoleranța congenitală la lactoză), intoleranța la dizaharide III (deficiența de lactază de tip adult), fibroza chistică, sindromul Schwachman, sindromul Pearson, sindromul Kearns-Sayre;
- malabsorbția în: anomaliile electrolitilor (diareea clorată, diareea sodată, boala incluziilor microvilozităților intestinale); enteropatia cu pierdere de proteine; anomalii ale transportului aminoacizilor; boala Hartnup, malabsorbția metioninei; malabsorbția vitaminei B12.

**Cuvinte cheie:** simptome gastrointestinale și generale, maladii genetice de metabolism, abordarea pacienților

### ABSTRACT

Gastrointestinal manifestations of metabolic disorders include vomiting, diffuse abdominal pain, pancreatitis, slowed transit time and constipation, maldigestion and malabsorption (which may result in diarrhea), and ascites.

These symptoms may occur as part of systemic disorder of intermediary metabolism in which other symptoms predominate, or they may be the major or exclusive symptoms. Vomiting is typical of the organic acidurias and hyperammonemic syndromes. Pain and constipation occur in the porphyrias and familial fevers. Pancreatitis occurs with many organic acidurias, lipid and fatty acid disorders, and defects of oxidative phosphorylation. Malabsorption and diarrhea can be due to disorders of digestive enzymes, especially disaccharidases, defects of carrier proteins, and mitochondrial dysfunction. Ascites occurs in many lysosomal disorders.

**Key words:** gastrointestinal and general abdominal symptoms; inherited metabolic diseases; approach to the patients

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

Manifestările gastrointestinale ale bolilor genetice de metabolism includ vărsăturile, durerile abdominale difuze, pancreatita, diminuarea timpului de tranzit și constipația, maldigestia și malabsorbția (care pot determina diaree) și ascita. Aceste simptome pot apărea ca o parte a manifestărilor sistemice ale metabolismului intermediar, în care predomină alte simptome, ori pot fi majore sau exclusive. Vărsăturile sunt tipice în aciduriile organice și sindroamele hiperamoniemice. Durerile și constipația apar în porfirii și în febrele periodice familiale. Pancreatita apare în multe acidurii organice și în defectele fosforilării oxidative. Malabsorbția și diareea pot fi cauzate de tulburărilor enzimelor digestive, în special a dizaharidazelor, în anomaliilor „cărăușilor” proteinelor și în disfuncțiile mitocondriale. Ascita apare în multe maladii lizozomale.

## VĂRSĂTURILE

Vărsăturile sunt manifestări caracteristice în multe maladii ale metabolismului intermediar, incluzând pe cele caracterizate prin acidoză (aciduriile organice), hiperamoniemie (din cauza bolilor din ciclul ureei și anomaliilor oxidării acizilor grași) (tab. 1).

**TABELUL 1.** Cauze importante de vărsături în bolile metabolice la nou-născut, sugar, copil

### **Cu sau fără encefalopatie asociată**

Aciduriile organice  
Anomaliile în ciclul ureei/sindroame hiperamoniemice  
Anomaliile oxidării acizilor grași

### **Cu dureri abdominale severe asociate**

Porfiriile acută intermitentă, coproporfiria, porfirie variegată  
Ca simptom asociat pancreatitei

### **Cu acidoză/cetoacidoză asociată**

Aciduriile organice

### **Cu disfuncție hepatică asociată**

Aciduriile organice (cronice sau recurente)  
Anomalii în ciclul ureei/sindroame hiperamoniemice  
Galactozemia congenitală  
Intoleranța ereditară la fructoză  
Tirozinemia tip I  
Sindromul Fanconi-Bickel  
Anomalii ale oxidării acizilor grași (acute)

Investigațiile de laborator inițiale pentru vărsături, incluzând echilibrul acido-bazic, lactatul, amoniacul și acizii organici urinari pot indica o cale spre diagnostic.

Vărsăturile cronice sau recurente la sugar, simptom principal înainte ca acidoza de fond să fie descoperită, constituie o manifestare comună în aciduriile organice datorite anomaliilor metabolismului aminoacizilor cu lanț ramificat, ca aciduriile propionică, metilmalonică și izovalerică. Hiperamoniemia din anomaliile din ciclul ureei determină frecvent vărsături. În cazurile severe, acestea sunt rapid urmate de deteriorarea nivelului conștienței; în cazurile mai ușoare, vărsăturile pot fi intermitente. Hiperamoniemia poate fi, de asemenea, proeminentă în anomaliile oxidării acizilor grași, în special în deficiența de acyl-CoA dehidrogenază cu lanț mediu (MCAD = medium-chain acyl-CoA dehidrogenază). Simptomele în aceste anomalii metabolice apar intermitent și sunt rezultatul postului sau infecțiilor intercurrente.

Vărsăturile conduc la alcaloză, astfel că descoperirea unei acidoze când este investigat un sugar sau un copil care varsă, pune în discuție imediat posibilitatea unei acidurii organice de fond. Hiperamoniemia poate determina hiperventilație, care conduce la alcaloză respiratorie, astfel că depistarea unei alcaloze când acidoza este presupusă (de exemplu: în cursul investigațiilor într-un caz suspect de septicemie, în special la un sugar) trebuie să impună determinarea imediată a nivelului amoniemiei.

### **Vărsăturile ciclice ale copilului (sindromul cetoza și vărsături)**

Vărsăturile sunt o manifestare proeminentă a unei afecțiuni relativ comune dar puțin elucidate, caracterizate prin cetoza și dureri abdominale, care sunt declanșate de post, frecvent în evoluția unei infecții (ex.: otită). La unii copii eforturile exagerate pot, de asemenea, determina episoade similare. Tipic, episoadele debutează în al doilea an de viață și sfârșesc la pubertate. Durerile abdominale pot fi intense, similare cu cele care apar în acidocetoza diabetică. Analiza acizilor organici urinari evidențiază cetoza importantă, dar nu prezența de metaboliți patologici, iar analiza acylcarnitinei demonstrează creșterea remarcabilă a acetylcarnitinei. Tratamentul cu glucoză pe cale i.v., determină, de obicei, rezoluția rapidă a simptomelor. Fenotiazinele cu acțiune antiemetică au o eficiență redusă în terapie, dar ondasteronul\* poate fi benefic. Liniștirea familiei că vărsăturile cu cetoza sunt neplăcute dar nepericuloase poate fi utilă. Unii pacienți cu acest tip de simptome s-au dovedit a avea o deficiență fie a beta-ketothiolazei, fie a succinyl-CoA: 3 oxoacid CoA transferazei.

\*Ondasteronul este un antagonist selectiv al receptorilor 5HT<sub>3</sub>, utilizat în vărsături în doza de 4 mg/os la 12 ore interval sau 5 mg/m<sup>2</sup> i.v.

Migrena abdominală apare ca o explicație în alte cazuri. Cu toate acestea, la majoritatea pacienților cu acest sindrom, nu a fost găsită o explicație coerentă. Acest sindrom este uneori confundat cu hipoglicemia cetotică; nivelul glicemiei nu este anormal de scăzut însă, iar pacienții nu sunt hipoponderali, nu sunt foști prematuri sau dismaturi ca în hipoglicemia cu cetoză, iar terapia pentru hipoglicemia cu cetoză (cum ar fi evitarea postului, eforturilor fizice, administrarea preventivă de glucoză per os în fiecare dimineață, la trezirea din somn...) nu pare să fie benefică în vărsăturile ciclice.

## DURERILE ABDOMINALE

Durerea abdominală sub formă de crampe apare în disfuncțiile intestinale (ex.: malabsorbție, diaree infecțioasă sau procese obstructive mecanice), în timp ce durerea difuză este frecvent cauza unui răspuns la un proces inflamator. Tulburările metabolice, de obicei, sunt luate în discuție după ce unele episoade de dureri abdominale au apărut fără nici o explicație evidentă. Durerile de cauză pancreatică sunt discutate separat. În acest paragraf sunt discutate durerile abdominale difuze. Când durerea este intensă, se suspectează de cele mai multe ori o apendicită și se efectuează o explorare chirurgicală. În cazul în care pacientul are o boală metabolică asociată cu dureri abdominale recurente, medicul trebuie să fie atent la fiecare episod, ca un veritabil caz de apendicită sau o altă problemă chirurgicală să nu fie atribuite în mod eronat unei tulburări metabolice.

## Porfiriile

Durerea abdominală difuză sau colicativă și constipația pot apărea în trei dintre porfiriile hepatice – acută intermitentă, variegata și coproporfiria ereditară. Toate trei sunt cu transmitere autozomal dominantă și activitatea enzimatică la fiecare este aproximativ 50% din normal. Simptomele sunt neobișnuite la copil. Porfiriile dominante sunt printre puținele enzimopatii transmise dominant. Deși multe dintre porfiriile intermitente au ca semn caracteristic urinale de culoare roșie (roșu închis, roșu burgundia), uneori aproape negre, această particularitate nu este totdeauna evidentă, în special în coproporfirie. Porfiriile sunt boli cauzate de unele anomalii ale sintezei hemului, un component al citocromilor precum și al hemoglobinei. Episoadele bolii, în toate cele trei porfirii cu dureri abdominale, par să fie legate de creșterea activității primei trepte a sintezei porfirinei, delta-aminolevulinic acid sintaza.

Multe dintre porfirii prezintă fotodermatită proeminentă, tegumente roșii, urmate de leziuni buloase, cu sediu pe regiunile expuse la soare; hipertricoză (pilozitate capilară abundentă, sprâncene groase, piloizitate pe față și uneori pe membre). În cazuri rare, un pacient (dublu heterozigot) poate prezenta mai mult decât o formă de porfirie și manifestări severe, chiar din perioada copilăriei.

Porfirie acută intermitentă care nu prezintă leziuni cutanate este cea mai comună formă la majoritatea populațiilor. Ea este determinată de activitatea deficientă a porfobilinogen deaminazei, numită și hidroximetilbilin sintază, anterior cunoscută ca uroporfirinogen sintază.

Incidența purtătorilor (frecvența heterozigoților) este în general între 5 și 10/100.000, dar în unele arii (nordul Suediei) atinge 1 caz la 1000. Numai aproximativ 10% dintre purtătorii genei au simptome. Etanolul, barbituricele, contraceptivele orale și alte medicamente, și modificările hormonale pot declanșa episoadele de depresie mentală, dureri abdominale, neuropatie periferică sau demielinizare; frecvent însă, nici un factor precipitant nu este identificat.

Coproporfiria ereditară, din cauza anomaliilor coproporfirinogen III oxidazei (coproporfirin decarboxilaza) este în general mai ușoară/blândă decât porfirie acută intermitentă și prezintă mai rar simptome neurologice. Debutul în copilărie este mai rar (de obicei după vârsta de 20 de ani). Rar cazurile homozigote pot debuta la copilul după 6 ani cu icter persistent și anemie hemolitică.

Porfirie variegata este consecința deficienței protoporfirinogen oxidazei.

Frecvența heterozigoților printre africani – în Africa de Sud – este de 3 cazuri/1000. Aproximativ jumătate prezintă simptome care sunt tipic declanșate de medicamente și „înăutățite prin supraîncărcarea cu fier (considerat corespunzător hemocromatozei). Heterozigoții dezvoltă rar manifestări clinice la copil, dar simptomele pot debuta precoce – la sugar – în rarele cazuri homozigote sau heterozigote compuse. Fotosensibilitatea este mai obișnuit întâlnită în porfirie variegata decât în coproporfiria ereditară.

Diagnosticul oricărei porfirii poate fi dificil. Uneori, un istoric familial pozitiv de porfirie sau de o boală sugestivă de porfirie (ex.: stare depresivă, dureri abdominale recurente) este prezent. Urinile roșii sau închise la culoare pot constitui o cheie majoră a diagnosticului. În cursul evoluției acute a bolii poate fi pozitiv un test screening – ca testul Watson-Schwartz – sau un alt test similar, dar acesta nu poate constitui un test concludent pentru

**TABELUL 2.** Caracteristicile datelor de laborator în porfiriile cu simptome abdominale

Boala	Numărul de cazuri McKusick	Enzima	Urină	Scaun
Porfirie acută intermitentă	176.000	Porfobilinogen deaminaza	ALA, PBG	
Coproporfiria ereditară	121.300	Coproporfirinogen oxidaza	ALA, PBG, coproporfirină	
Porfirie variegata	176.200	Protoporfirogen oxidaza	ALA, PBG, coproporfirină	Coproporfirina, protoporfirina

Abrevieri: ALA = delta aminolevulinic acid; PBG = porfobilinogen

diagnostic. Evaluarea porfirinelor în sânge, urină, fecale constituie cea mai demnă de încredere investigație pentru abordarea diagnosticului (tab. 2).

În situația caracterizată prin dureri abdominale, porfirinele eritrocitare sunt normale. Determinarea activității enzimatică sau investigațiile moleculare nu trebuie niciodată să constituie măsuri de diagnostic inițial.

### Febrele periodice

Durerea abdominală difuză apare, de asemenea, în febrele periodice.

Febra mediteraneană familială (FMF) este o entitate autozomal recesivă caracterizată prin perioade neinfecțioase de peritonită, pericardită, meningită (meningita Mollaret) orhită, artrită și eritrodermie erizipel-like. Debutul în perioada copilăriei este obișnuit în formele severe. Se poate dezvolta amiloidoză care evoluează spre insuficiență renală. FMF este atât de obișnuită la unele grupe etnice, incluzând evreii sefarzi și armeni și la unele comunități arabe, încât sunt regulat întâlnite pedigreeuri pseudodominante. Recent s-a demonstrat că anomaliile în marenostriin (pyrin), o proteină a căii proinflamatorii mielomonocitice-specifice, ar fi cauza de fond a FMF. Marenostriinul acționează aparent în scăderea/diminuarea reglării chemotactic neutrofil C5a. Diagnosticul se bazează pe testarea moleculară a genei FMF (numită MEFV).

Febra periodică familială autozomal dominantă, uneori denumită Familial Hibernian Fever, este o entitate similară, mult mai puțin obișnuită decât FMF. A fost raportată inițial într-o familie scoțiană din Irlanda; este determinată de mutații în gena receptorul-1 al TNF (TNFRSF1A).

Durerile abdominale și febra apar, de asemenea, în aciduria mevalonică (forma cunoscută ca hiper-Ig D cu febră periodică) și în hemocromatoza juvenilă.

## PANCREATITA

Pancreatita rămâne una dintre cele mai misterioase entități acute amenințătoare de viață. Excepționând ob-

strucția mecanică a secrețiilor pancreatice din cauza calculilor, mecanismul de producere a pancreatitei nu este clar, chiar atunci când un factor precipitant sau din proximitate, cum ar fi utilizarea cronică de etanol, este cunoscut. Litiata pancreatică la copil este de obicei asociată cu hemoliza; la adult, frecvent, nu se găsește nici o cauză.

Aciduriile organice asociate cu pancreatita sunt în principal constatate într-o serie de entități ce interesează căile catabolice ale acizilor aminați ramificați. Acestea includ: leucinoza (maple syrup urine disease), aciduria izovalerică, deficiența de 2-metilcrotonil-CoA carboxilaza, aciduria propionică, aciduria metilmalonică și deficiența de  $\beta$ -ketotilază. În aceste maladii, în cursul episoadelor de decompensare metabolică sunt comune acidoza, cetoza, vărsăturile și durerile abdominale, astfel că pancreatita nu poate fi suspectată. Invers, pancreatita poate fi prezentă în formele ușoare ale acestor entități, în special în acidemia izovalerică. De aceea, o cercetare a unei acidurii organice de fond (acizi organici urinari, acylcarnitine în plasmă sau sânge și aminoacizi în plasmă) trebuie să facă parte din investigațiile inițiale în pancreatită (tab. 3).

**TABELUL 3.** Investigații de primă linie în pancreatită

Analiza acizilor organici urinari
Acizii aminați în plasmă
Homocisteina în plasma totală
Analiza acylcarnitinei în plasmă sau în picătura de sânge
Profilul lipidelor sanguine (electroforeza lipoproteinelor)
Seleniul
Glutathionul total
Zincul
Vitaminele A, C și E
Calciul

Pancreatita apare în anomaliile fosforilării oxidative, în special în deficiența de citocrom oxidază, în encefaloamiopatia mitocondrială, acidemia lactică și episoadele stroke-like (MELAS syndrome) din cauza mutațiilor în gena leucinei tARN și în deficiența de carnitin-palmitoyl-CoA transferaza (CPT) I.

Anomaliile lipidelor, în special hiperlipidemia cauzată de deficiența de lipoprotein lipază și hipo/abetalipoproteinemia sunt, de asemenea, asociate cu pancreatită.

Homocistinuria cauzată de deficiența în cistationin  $\beta$ -sintaza este o aminoacidopatie care este cel mai comun asociată cu pancreatita.

Depleția de antioxidante (vitamina E, glutamin, seleniu ș.a.) sau stressul oxidativ pot juca un rol în patologia pancreatitei.

### CONSTIPAȚIA/TRANZITUL INTESTINAL ÎNCETINIT/PSEUDOOBSTRUCȚIA

Constipația și pseudoobstrucția intestinală sunt ocazional manifestări ale bolilor metabolice sistemice, în cele mai multe cazuri ele fiind datorate dietei alimentare, obiceiurilor alimentare sau anomaliilor motilității intestinale care sunt asociate cu disfuncție neuronală.

Porfiriile sunt cauze de constipație, în special în cursul crizelor acute. Sindromul hiper-IgD cu febră poate include constipația (în comparație cu febra familială mediteraneană în care diareea este mult mai probabilă). Constipația poate fi, de asemenea, proeminentă în sindromul Fanconi-Bickel cu teaurizare glicogenică și disfuncția tubulară renală și în deficiența de malonyl-CoA decarboxilaza.

În aciduriile organice și în hiperamoniemie, constipația poate fi chinuitoare, deoarece funcția intestinală perturbată poate determina decompensarea tulburării metabolice primare datorită acumulării de compuși intermediari (ex.: propionat sau amoniac) produși de flora intestinală. Tratatamentul constipației poate determina o ameliorare semnificativă a controlului metabolic. Ca terapie se utilizează frecvent metronidazolul care modifică flora intestinală, diminuând producerea intestinală de propionat la pacienții cu anomalii ale metabolismului propionatului.

### ASCITA

Ascita este rareori singurul semn prezent într-o boală metabolică; de obicei, acest semn însoțește o serie de alte semne. În bolile severe sau cu debut precoce, ascita poate apare înainte de naștere ca o entitate non-imună – hidrops fetalis. Ascita sau hidropsul apărea în multe boli lizozomale, incluzând sialidoza (mucopolidoza I), galactosialidoza, boala de teaurizare cu acid sialic, lipogranulomatoza Farber, boala Gaucher, boala Niemann-Pick, manozidoza și mucopolizaharidozele IV A și VI. Hidrops-ul este în special obișnuit în mucopolizaharidoza VII (MPZ VII, boala Sly, deficiența de beta-glucuronidază).

### DIAREEA

Sindromul encefalopatie mitocondrială neurogastro-intestinală (MNGIE – myoneurogastro intestinal disorder and encephalopathy) este o anomalie generalizată a disfuncției mitocondriale. Debutul simptomelor intestinale apare în copilărie sau precoce la adultul de vârstă medie și include diaree cronică, stază, grețuri și vărsături, ce determină afectarea procesului de creștere. Emacierea și cașexia se instalează în timp. Creșterea scheletului poate fi întârziată. Sunt evidențiate reducerea eventuală în lungime a mușchilor, prezența de diverticuli (care se pot rupe), scleroderme intestinale și pseudo-obstrucție a tractului intestinal. Studiile electrofiziologice evidențiază o neuropatie viscerală cu insuficiența conducerii nervoase. Medicamentele prokinetice sunt, în general, ineficace. Acidoza lactică este frecvent prezentă. Simptomele extraintestinale variază dar sunt cele ale unei boli mitocondriale (tab. 4).

In vitro, analiza funcției mitocondriale evidențiază o varietate de perturbări, în special deficiența complexului I sau complexului IV sau deficite combinate. Analiza ADN-ului mitocondrial (ficat, mușchi)

**TABELUL 4.** Manifestări extraintestinale în bolile neurogastrointestinale mitocondriale și sindroamele asociate cu encefalopatie

Organ	Constatări
Creșterea	Lentă; cașexie, emaciere
Sistemul nervos	Leucodistrofie, creșterea proteinelor în LCR, ataxie
Ochi	Oftalmoplegie, ptoză
Urechi	Surditate neurosenzorială
Nervi cranieni	Dizartrie, disfovie, paralizie facială
Cord	Bloc cardiac
Mușchi scheletici	<i>Ragged-red fibers</i> (fibre musculare roșii sfâșiate), slăbiciune ( <i>weakness</i> )
Nervi periferici	Neuropatie demielinizantă, degenerare axonală

evidențiază depleție și multiple deleții ADA. Recurența în fratrie, frecvența crescută a consanguinității parentale și absența transmiterii verticale sunt concordante cu o transmitere autozomal recesivă. Cartografierea MNGIE în 22q distal 4 a fost urmată de identificarea de mutații patologice în gena ECGF1, care codifică pentru thymidine fosforilaza. Afectarea funcției acestei gene conduce la deteriorarea sintezei ADN-ului mitocondrial.

O entitate similară autozomal recesivă a cărei cauză este necunoscută este miopia oculogastrointestinală denumită și miopia familială vizuală cu oftalmoplegie externă.

În această afecțiune se observă o distrugere a mușchilor neted la nivel gastrointestinal, în timp ce plexul mienteric apare normal. Durerea abdominală, diareea, diverticuli intestinali și dilatația intestinală sunt manifestări comune. Pacienții prezintă, de asemenea, o neuropatie axonală și demielinizare, degenerare spongiformă a cordoanelor posterioare, ptoză și oftalmoplegie externă. Debutul este în copilărie sau adolescență, cu deces la vârsta de 30 de ani la cei mai mulți pacienți.

Diareea cronică apare, de asemenea, în boala Menkes, poate din cauza unei disfuncții autonome.

## MALDIGESTIA

Afectarea generalizată a digestiei ca urmare a unor probleme pancreatice (ex.: fibroza chistică, sindromul Schwachmann, defectul congenital de tripsinogen) sau boli hepatice este bine cunoscută. Sindromul Pearson (pancreas – măduvă osoasă), determinat de deleția heteroplasmică sporadică a ADN-ului mitocondrial, prezintă în primul rând o insuficiență pancreatică exocrină la sugar sau copil, care este, de obicei, recunoscut prin steatoree. Anemia sideroblastică și insuficiența progresivă a liniilor celulare sanguine poate apărea pe perioada acidozei lactice cronice.

Aceeași deleție (și insuficiență pancreatică) poate fi constatată în sindromul Kearns-Sayre; sindromul Pearson evoluează ocazional spre sindromul Kearns-Sayre. Insuficiența pancreatică exocrină și/sau endocrină și a altor organe endocrine poate apare în alte boli mitocondriale.

O serie de boli/tulburări digestive implică enzimele primare ale metabolismului glucidelor (tab. 5).

O deficiență tipică determină diaree apoasă (osmotică) când este afectat substratul sau când precursorii săi au fost ingerați. Producerea excesivă de gaze și meteorismul sunt prezente, de asemenea. Toate aceste enzimatopatii sunt autozomal recesive.

### Intoleranța la dizaharide I: deficiența de sucrază/izomaltază

Deficiența de sucrază/izomaltază este o cauză rară de diaree la copil, care devine evidentă o dată cu introducerea zahărului și dextrinelor în dietă, de obicei după primele săptămâni sau luni de viață. Diareea este simptomul major, scaunele sunt lichide, abundente, spumoase, acide. Frecvent se asociază deshidratare cu febră și hiperelectrolitemie. Intensitatea simptomelor depinde de cantitatea de zaharoză și amidon din dietă. O serie de mecanisme explică manifestările clinice ale enzimei deficiente, ce includ afectarea secreției, deficiența activității catalitice și intensitatea atrofiei vilozitare.

### Malabsorbția glucozei și galactozei

Malabsorbția glucozei și galactozei este similară clinic cu deficiența sucrazei/izomaltazei, cu diaree apoasă amenințătoare de viață în perioada de sugar și copil mic. Se impune eliminarea glucozei și galactozei din alimentație. Din fericire este bine tolerată fructoza; astfel o formulă dietetică bazată pe fructoză este eficientă. Această entitate este cel mai frecvent întâlnită la populația arabă din Orientul mijlociu. Anomalia în cotransportul sodiu-glucoză al SGLT1 este datorat mutațiilor la nivelul cărașului genei SLC5A1.

**TABELUL 5.** Anomalii ale digestiei glucidelor

Anomalia	Număr cazuri McKusick	Enzima	Substratul major
Intoleranța la dizaharide I	229.900	Sucrază/izomaltază	Zaharoză/meraza
Intoleranța la dizaharide II – Alactazia congenitală	223.000	Complexul $\beta$ -glicozidază – lactaza, glicozil-ceramidaza	Lactoza
Intoleranța la dizaharide III – Deficiența de lactază la adult	223.100	Complexul $\beta$ -glicozidază – lactaza, glicozil-ceramidaza	Lactoza
Deficiența de trehalază	275.360	Trehalaza	Trehaloză (ciuperci)
Nerecunoscută	154.360	Glucoamilaza (maltaza) I și II	

## Intoleranța la dizaharide II: deficiența infantilă de lactază și intoleranța congenitală la lactoză

Deficiența congenitală de lactază este extrem de rară. În aproape toate cazurile, deficiența de lactază la sugar și copilul mic este efectul infecției și atrofiei vilozitare cu diminuarea până la dispariție a lactazei, la nivelul marginii în perie a mucoasei intestinale. Diareea din deficiența congenitală de lactază are aceleași caracteristici ca toate diareile prin fermentație și se traduce prin scaune lichide și acide, ce conțin lactoză, glucoză și galactoză. Starea generală devine alterată și malabsorbția se instalează rapid.

Intoleranța congenitală la lactoză apare ca distinctă de deficiența congenitală de lactază. În prima, absorbția gastrică excesivă a lactozei (ce duce la lactozemie și lactozurie), vărsăturile, insuficiența procesului de creștere, disfuncția hepatică și sindromul renal Fanconi sunt prezente. Deficiența congenitală de lactază poate fi fatală dacă nu este diagnosticată și tratată prin eliminarea lactozei din dietă. Interesant este faptul că după vârsta de 6 luni lactoza este bine tolerată. Bazele patogenice ale acestei situații nu sunt cunoscute.

## Intoleranța la dizaharide III: deficiența de lactază de tip adult

La marea majoritate a speciilor de mamifere, activitatea lactazică, maximală la naștere, scade după înțârcare pentru a se stabili la 10% din concentrațiile cele mai înalte. Aceeași situație se observă și la om, la cele mai multe dintre populațiile de pe glob. Studii etnografice au permis acreditarea teoriei genetice, după care persistența activității lactazice la vârsta adultă constatată în special la caucazieni (europeni și nord-americani) se datorează unei mutații dominante ce înlătură „represia” sintezei enzimei de sevraj (Simoons, 1978). De fapt, analiza compoziției proteice a membranei microvilozitare a demonstrat persistența unei proteine active în cantitate proporțională cu activitatea reziduală a lactazei (Skovbjerg și colab, 1980), ceea ce confirmă ipoteza unei mutații reglatoare. Simptomatologia intoleranței la lactoză la adult este frecvent minoră, tradusă prin flatulență, cu prezența colicilor și diareei doar în cursul probelor de încărcare cu lactoză. Aceste probe demonstrează absența variațiilor glicemiei și creșterea concentrației de  $H_2$  în aerul expirat. Numai determinarea activității lactazice permite diagnosticul cu certitudine.

Reducerea sau suprimarea aportului de lactoză este singura măsură dietetică adecvată. Este suficientă restrângerea aportului de lapte. În majoritatea cazurilor, iaurtul și brânzeturile sunt bine tolerate;

este posibil și aportul a 200 ml de lapte. Nu există un paralelism între activitatea enzimatică și capacitatea reală de hidroliză intestinală a lactozei; singura măsură ce trebuie luată este de a adapta cantitatea de lactoză care se administrează și care poate fi hidrolizată, în funcție de simptomele observate.

## Malabsorbția

Malabsorbția în bolile metabolice poate fi efectul anomaliilor canalelor ionice, transportului moleculelor, proteinelor cărauși pentru lipide sau cotransportului moleculelor. Simptomele sunt atribuite substanțelor ce nu pot fi absorbite propriu-zis (ex.: acizi grași esențiali, vitamine liposolubile) și efectelor cauzate de anomaliile concentrației crescute ale substanțelor din lumenul intestinal. Anomaliile canalelor ionice perturbă echilibrul apei și electroliților, ducând la diaree; anomaliile de transport ale moleculelor determină diaree; deficiența moleculelor cotransportoare (ex.: factorul intrinsec) poate avea consecințe majore din cauza deficienței rezultate a unui nutriment esențial.

Investigațiile de primă linie pentru stabilirea etiologiei malabsorbției trebuie să includă: pH-ul scaunului și analiza substanțelor reducătoare în scaun. Caracteristicile zaharurilor în scaun pot confirma suspiciunea sugerată de anamneză. Testul respirator cu  $H_2$  după schimbarea dietei poate confirma malformația.

## Electroliți

### Diareea clorată

În diareea clorată, o afecțiune cu transmisiune autozomal recesivă, diareea apoasă, voluminoasă, cu conținut crescut în clor (mai mare decât suma sodiu și potasiu) apare de la vârsta de nou-născut. Polihidramniosul este frecvent prezent. Anomalia constă în schimbarea mecanismului clor-bicarbonat la nivelul marginii în perie a epitelului vilozităților intestinale. Terapia inițială cu clorură de potasiu a fost înlocuită cu inhibitorii prostaglandin sintazei (Ketoprofen) și ai pompei de protoni (Omeprazol) care sunt considerate în prezent cu eficiență. Au fost descoperite mutații la nivelul genei DRA.

Anomaliile în mecanismul de schimb  $Na^+/H^+$  determină diareea sodată și acidoză metabolică. Tabloul clinic este similar cu al diareei clorate congenitale, dar compoziția în electroliți a scaunelor demonstrează prezența de concentrații mari de sodiu și un pH alcalin. Tratamentul cu citrat de Na-K pe cale orală normalizează statusul electrolitic al pacientului.

Boala incluziilor microvilozităților intestinale este o altă cauză autozomal recesivă de diaree intracabilă la sugar, poate cea mai comună dintre cele noninfecțioase. Biopsia jejunală demonstrează prezența de incluzii intracitoplasmice la nivelul marginii în perie a microvilozităților, fapt ce sugerează că această entitate este o anomalie a transportului intracelular care afectează ansamblul acestora.

### Enteropatia cu pierdere de proteine

Enteropatia cu pierdere de proteine, frecvent datorată unei infecții sau afectării funcției limfocitelor intestinale, este o manifestare cardinală a tulburărilor congenitale de glicozilare (congenital disorder of glycosylation) CDG1B, care este determinată de deficiența fosfomanozei izomerase. Se asociază uneori o boală hepatică și o diateză hemoragică. Spre deosebire de alte sindroame CDG, retardul mintal și problemele neurologice severe nu sunt prezente. Diagnosticul se bazează pe focalizarea izoelectrică a transferinei și pe evaluarea enzimei deficitare. Tratamentul cu manoză pe cale orală este eficient.

### Aminoacizii

Cele două principale afecțiuni ale transportului intestinal al aminoacizilor sunt cele care implică triptofanul și metionina. Malabsorbția triptofanului (boala Hartnup), boală rară cu transmisiune autozomal recesivă prezintă o simptomatologie variabilă (uneori asimptomatică) și în mod caracteristic intermitentă, cu evoluție în puseuri declanșate de infecții, administrare de sulfamide sau a unei diete inadecvate. Este implicat transportul unor aminoacizi neutri, monoaminați și monocarboxilici la nivel intestinal (malabsorbție selectivă) și renal (deficit de retroresorbție tubulară), fiind demonstrabil in vitro pe limfocite, prelevate de la pacient. Cele mai multe dintre manifestările clinice ale bolii se explică prin malabsorbția triptofanului și deficitul secundar de sinteză a acidului nicotinic. Tabloul clinic al bolii asociază rash eritematos, pelagroid, fotosensibilitate, atacuri reversibile de ataxie cerebeloasă, cefalee, tulburări psihice, convulsii, manifestări oculare. Oligofrenia este comună, inegală de la caz la caz. Biologic se constată aminoacidurie de tip renal (cu niveluri sanguine normale sau ușor scăzute) și de un tip particular (aminoacizi neutri), interesând alanina, serina, treonina, asparagina, glutamina, valina, leucina, izoleucina, fenilalanina, tirozina, triptofanul, histidina și citrulina. Creșterea indolilor în scaun și a

indicanului în urină reflectă acțiunea bacteriilor intestinului asupra triptofanului neabsorbit.

Diagnosticul este sugerat de prezența aminoacizilor neutri (a se vedea mai sus) în urină.

Malabsorbția metioninei, cu transmisiune autozomal recesivă, este o entitate rară. Clinic se caracterizează prin oligofrenie, convulsii, hipotonie, accese de polipnee, diaree intermitentă, miros particular al corpului de hamei uscat într-o magazie și păr depigmentat (alb). În scaun se regăsesc cantități importante de metionină, aminoacizi ramificați și acid alfa-OH-butiric. În urină se elimină cetoacizi ramificați și acid alfa-OH-butiric. Anomaliile biologice sunt majorate prin încărcare cu metionină, în timp ce regimul de restricție în metionină antrenează normalizarea biologică și ameliorarea clinică.

### Vitamina B12

Complicata problemă a vitaminei B12 ilustrează interacțiunea dietei, digestiei, absorbției și metabolismului intermediar. Vitamina B12 este precursorul substanțelor cunoscute sub denumirea de cobalamine. Două forme sunt esențiale pentru metabolismul uman: metilcobalamina, care este cofactor pentru reametilarea homocisteinei la metionină și adenzilcobalamina, care este folosită de metil-malonil-CoA mutaza. Anomaliile căii cobalaminei pot determina/cauza prin urmare probleme cu fiecare sau cu ambele aceste reacții. Vitamina B12 se găsește în alimente ca ficatul, carnea, produsele lactate. La nivel gastric se formează complexul vitamina B12-factor intrinsec (B12-FI); factorul intrinsec este o mucoproteină secretată de celulele parietale gastrice; complexul B12-FI este important pentru absorbția vitaminei B12. Absorbția complexului vitamina B12-FI se face în ileonul terminal, unde el se fixează la nivelul unui receptor specific al membranei enterocitului; eficacitatea absorbției este de aproximativ 10-20%. După absorbție, vitamina B12 circulă în plasmă legată de o proteină transportoare (transcobalamina II – TC II). O parte importantă din vitamina B12 din plasmă este legată de TC I sub formă de metilcobalamină. Astfel ajunge la țesuturi unde își exercită funcțiile metabolice specifice.

Maladiile genetice ale metabolismului vitaminei B12 se clasifică didactic astfel:

- Maladii metabolice datorate absorbției și transportului vitaminei B12;
- Maladii genetice datorate vitaminei B12 și anomaliilor intracelulare.

Maladiile metabolice datorate anomaliilor absorbției și transportului vitaminei B12 (cobalaminei)



prezintă 4 entități: deficitul glicoproteinelor R; deficitul factorului intrinsec; deficitul datorat transportului cobalaminei la nivelul eritrocitelor (sindromul Immerslund-Gräsbeck-Najman); deficitul transcobalaminei II (TC II). Aceste entități debutează la vârste variate: deficitul TC II (datorat perturbării absorbției și transportului vitaminei B12, secundară absenței transportului plasmatic specific) debutează în primele luni de viață după o naștere normală; celelalte entități debutează după vârsta de 1 an. Manifestările clinice prezentate de aceste afecțiuni sunt: anemia megaloblastică, retard psihomotor, mielopatie cu tulburări ale sensibilității profunde, anemie megaloblastică. Toate cele 4 entități se transmit după modul autozomal recesiv. Sindromul Imerslund-Gräsbeck-Najman (anemia megaloblastică I), comună în Finlanda, prezintă pe lângă anemie megaloblastică și proteinurie.

Deficiența de TC II, devine aparentă în primele luni de viață cu simptome de anemie megaloblastică, insuficiența procesului de creștere și deficit neuro-psihic. Deficiența congenitală de vitamina B12 apare la urmașii mamelor cu alimentație predominant vegetariană care primeau un aport scăzut de

vitamină B12. Deficiența de vitamina B12 determină acidurie metilmalonică ușoară și hiperhomocistinemie. Sugarii cu deficiență congenitală de vitamina B12 pot fi recunoscuți prin creșterea propionilcarnitinei prin screening neonatal. Deficiența de vitamina B12 cu debut tardiv este, de obicei, cauzată de absența/diminuarea marcată a FI din cauza atrofiei gastrice sau urmare unui mecanism neexplicat. Anomaliile metabolismului vitaminei B12 după trecerea în circulația plasmatică determină diferite forme de homocistinurie (anomalii ale cbl E și cbl G), acidurie metilmalonică (anomalii ale cbl A și cbl B) sau ambele (anomalii ale cbl C, cbl D și cbl F).

Investigațiile cazurilor suspectate de boli ale metabolismului vitaminei B12 includ: determinarea indicilor eritrocitari, homocisteinei plasmatice, analiza acylcarnitinei pentru propionilcarnitină și acidul metilmalonic în urină. Nivelurile serice ale cobalaminei sunt scăzute în anomaliile implicând factorul intrinsec și fixarea complexului vitamina B12-FI la nivelul unui receptor specific al membranei enterocitare al ileonului terminal; ele pot fi normale în deficiența de TC II.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Gross U, Hoffmann GF, Doss MO** – Erythropoietic and hepatic porphyrias. *J Inher Metab Dis*, 2000, 23, 641-661
2. **Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J et al** – Approach to the patient with gastrointestinal and general abdominal symptoms. In: Hoffmann GF et al (eds) *Inherited metabolic diseases*, IV, ch 17, p 215-227, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002
3. **Kahler SG, Sherwood WG, Woolf D et al** – Pancreatitis in patients with organic acidemias. *J Pediatr*, 1994, 124, 239-243
4. **Pfau BT, Li BU, Marray RD et al** – Differentiating cyclic from chronic vomiting patterns in children: quantitative criteria and diagnostic implications. *Pediatrics*, 1996, 97, 364-368
5. **Popescu V** – Maladii metabolice și eredo-degenerative cu afectarea sistemului nervos. În Popescu V (ed) *Neurologie Pediatrică*, vol II, cap 28, p. 1528-1585, 1605-1657, Ed Teora, București, 2001
6. **Popescu V, Arion C, Dragomir D** – Boli de metabolism. În: Popescu V (ed) *Tratat de Pediatrie*, vol 3, secțiune 3, cap 3.1-3.19, p. 511-888, Ed Medicală, București, 1985