

DIAGNOSIS DIFFICULTIES IN SEVERE AND CHRONIC HEPATOPATHY WITH EARLY ONSET. CASE REPORT

Sorin Ioan Iurian¹, Ron Wevers², Bogdan Mehedintu³

¹*Pediatric Hospital, "Lucian Blaga" University, Sibiu*

²*Laboratory of Genetic, Endocrine and Metabolic Diseases, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands*

³*Emergency Department, Pediatric Hospital, Sibiu*

ABSTRACT

Authors emphasize diagnosis and treatment difficulties in a patient with severe and chronic idiopathic hepatopathy. Authors present a 5 year-old male frequently admitted for severe acute liver failure episodes with severe gastrointestinal bleedings that occurred in infancy after diet diversification. History case correlated with investigations and liver function improvement after fructose-free diet initiation led to congenital fructosemia diagnosis.

Keywords: hepatic failure, congenital fructose intolerance, child

BACKGROUND

Metabolic disorders include a large spectrum of disorders due to gene defects; the genes encode enzymes that promote conversion of certain substances (substrates) into others (products). As a consequence of its accumulation, the substrate will become toxic interfering with normal hepatic cell function.

CASE PRESENTATION

The authors present a case of 5 years old male patient followed in our department since infancy.

Obstetric history: he was born at home in cephalic presentation at 9 months old gestational age after an unmonitored pregnancy; authors don't have additional data regarding perinatal period (abandoned patient).

Family history: his mother diagnosed with schizophrenia; the 5th child in the family.

Patient history. The child was admitted many times in pediatric clinic from the age of 2 months.

Regarding disease severity, authors divided the case evolution in 2 periods: before dietary diversification and after initiation of mixed diet (from the age of 6 months). During first period, the case was admitted for respiratory tract infections and authors revealed mildly elevated transaminases levels (ALAT between 80-675 UI/l). For the 2nd period, authors remarked severely impairment of clinical status and liver function concomitant with diet diversification and elevated ALAT (11.000 UI/l).

Clinical exam recorded for most admissions: skin pallor, dehydration signs, impaired nutritional status; no facial dysmorphism, rickets signs, emesis, hepatomegaly, no splenomegaly; no particular odor of urine or sweat, inconstant tremor affecting both upper extremities.

In evolution, authors remarked hospitalizations justified by acute hepatic failure with dehydration, hematemesis and seizures (due to serum electrolytes imbalances and secondary encephalopathy). Authors mentioned progressive deterioration of nutritional status.

Corresponding author:

Iurian Sorin Ioan, Pediatric Hospital, "Lucian Blaga" University, 2-4 Pompeiu Onofreiu St., 550166, Sibiu
E-mail: iurian_sorsab@hotmail.com

Investigations.

- hematological evaluation: microcytic anaemia; peripheral blood smear without peculiar morphological features;
- inflammatory markers in normal range;
- glycemia, serum amylase and functional kidney evaluation: normal range;
- liver functional tests: ASAT/ALAT ranges between 80 UI/l – 11.000 UI/l; total bilirubin, gammaGT, lactate dehydrogenase: normal values); serum creatinphosphokinase: normal range;
- blood ammonia = 82,8 mg% (normal range, NR < 60 mg%); blood electrolytes: mild hyponatremia; Astrup analysis: mildly elevated values for lactic acid;
- blood cholesterol and triglycerides: normal range (NR);
- immunological estimation: normal;
- thyroid function: NR; serum ceruloplasmin = 0,27 g/l (NR = 0,15-0,48 g/l);
- infectious diseases evaluation: negative serology for Toxoplasma gondii, lues, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, hepatitis viruses A /B/C and HIV;
- sweat test: normal range.

Consultations. Neurological evaluation revealed developmental coordination disorder with spasticity; fundus eye exam without abnormalities.

Imagistics: no anomalies at transfontanelar ultrasonography; abdominal ultrasound exam has shown homogenous liver with normal echotexture and liver enlargement.

Diagnosis. Based on clinical data correlated with investigations, we considered chronic hepatopathy (see the evolution more than 6 months).

The treatment included electrolytes correction using iv infusions, procoagulant remedies, hepatoprotective therapy (iv, orally), C and E vitamins.

The evolution was characterised by liver function improvement for short periods of time. Even between hospitalisations, serum level transaminases have been maintained to mild elevation range (150-200 UI/l).

Differential. In context of chronic hepatopathy, the authors have considered following possibilities:

1. Toxic substances exposures: patient history excluded consumption of drugs/food involved in liver damage (1,2);

2. Viral/bacterial/parasitic infections have been excluded based on negative serology tests (3);

3. Autoimmune hepatitis (4)/primary sclerosing cholangitis (5) were considered less likely: antinuclear antibodies negative, soluble liver antigen

= 0,55 AU/ml (NR < 20), antibodies liver kidney microsomal = 1,72 U/ml (NR < 3);

4. Ischemic causes (Budd-Chiari syndrome, acute circulatory failure, septic shock, acute leukemia) are less probable (normal abdominal ultrasound exam, normal range for inflammatory markers, normal hematologic parameters);

5. Biliary causes (6). Biliary atresia, biliary hypoplasia, choledocal cyst and choledocal lithiasis are unlikely (normal abdominal ultrasound exam). Authors also ruled out cystic fibrosis, sclerosing cholangitis and primitive biliary cirrhosis (antimitochondrial antibodies anti- M₂ = 0,58 AU/ml, NR < 20);

6. Inborn errors of metabolism with liver damage:

6.1. Wilson disease (7) was excluded (normal serum ceruloplasmin level);

6.2. Neonatal hemochromatosis (8) it's unlikely (normal serum iron and ferritin serum levels);

6.3. Alpha1 antitrypsin (A1AT) deficiency was excluded (A1AT = 2,83 g/l, NR = 1,11-2,97 g/l);

6.4. Disorders of carbohydrate metabolism:

6.4.1. Galactosemia (9) was excluded: late onset of disease and no clinical evidence for cataract; serum galactose = 10 mg/l (NR < 100 mg/l);

6.4.2. Ereditary fructose intolerance (10,11): symptoms develop very soon after fructose ingestion; clinical features are vomiting, diaphoresis, tremor, lethargy and convulsions associated with hypoglycemia. Among complications: lactic acidosis, hyperuricemia; failure to thrive, jaundice, hepatomegaly, splenomegaly, Fanconi syndrome and hemorrhage; chronic exposure to fructose leads to progressive liver damage. Diagnosis methods include: oral fructose tolerance test, enzymatic assay of a liver biopsy or aldolase B gene mutation identification. Treatment: restrictions of fructose, sucrose and sorbitol intake; successful treatment requires detailed knowledge of the fructose content of food. Because of serum fructose value (81 mg/l, NR = 10-60 mg/l), authors weren't able to exclude this disease;

6.4.3. Glycogen storage diseases: types II, III, V and VII were excluded (normal serum values for muscular enzymes); among glycogenosis with hepatic involvement (types Ia, IV, VI) it is difficult to eliminate the type Ia;

6.4.4. Oligosaccharidosis (mannosidosis (12) and fucosidosis) were excluded, based on lack of oligosaccharides in patient urine;

6.4.5. Mucopolysaccharidosis (13): urinary test didn't reveal glycosaminoglycans in urine, excluding all types of mucopolysaccharidosis;

6.4.6. Congenital disorders of glycosylation (CDG) (14). Authors didn't identified any transferrin isoform anomalies, excluding CDG types I_a - I₁ and types II_a, II_d, II_e, II_g, II_h;

6.5. Disorders of protein metabolism:

6.5.1. Type 1 tyrosinemia. Authors excluded type 1 tyrosinemia based on normal serum succinyl-acetone (0,7 µmol/l, NR < 4,44 µmol/l).

6.5.2. Cystinosis (15): implies muscle deterioration, blindness, kidney dysfunction, hepatomegaly/splenomegaly. We consider this disease less probable based on patient clinical exam;

6.5.3 Hereditary urea cycle abnormalities (16): primary hyperammonemia (types I and II, citrullinemia, argininosuccinic aciduria, hyperargininemia) were excluded (ammonia level close to normal range);

6.6. Disorders of lipid metabolism:

6.6.1. β-oxidation fatty acids anomalies (17). Tandem mass spectrometry revealed normal serum range for acyl-carnitin and has eliminated the majority of organic acidemias;

6.6.2. Adrenoleukodystrophy (18). Normal very-long-chain fatty acids serum levels excluded adrenoleukodystrophy (C24:0/C22:0 = 0,88 µmol/l, NR = 0,72-1,02); C26:0/C22:0 = 0,008 µmol/l, NR = 0,008-0,026);

6.6.3. Zellweger syndrome. Due to normal blood level for branched chain fatty acids and normal ratios for C₂₄/C₂₂ and C₂₆/C₂₂, authors excluded Zellweger syndrome (19);

6.6.4. Sitosterolemia (20). Normal lipid pattern excludes sitosterolemia: serum cholesterol = 4528 µmol/l (NR = 2600 – 5200 µmol/l), 7-dehydrocholesterol = 1 µmol/l (NR < 5 µmol/l), colestanol = 10 µmol/l (NR = 3,3 – 12,5 µmol/l);

6.6.5. Sialic acid storage disease (Boala Salla) was excluded due to normal sialic acid urinary level (21).

For diagnosis purpose, authors proceeded to **liver biopsy** that revealed chronic hepatopathy with

necrotic and inflammatory lesions, moderate fibrosis and dystrophic hepatocytes suggestive for toxic or metabolic etiology.

Among all mentioned above disorders, we considered as probable congenital fructose intolerance guiding authors to test the gene. There were analysed the „hot-spot” mutations of aldolase B gene (A149P, A174D, N334K) responsible for 90% with fructose intolerance cases: no gene anomalies identified.

CONCLUSION

Even though the gene testing didn't identified any hot-spot mutation, authors weren't able to eliminate hereditary fructose intolerance because disease started after administration of food containing fructose, justifying initiation of fructose-free diet. After implementation of restrictive diet, authors noticed promptly improvement of liver function.

Nowadays, the patient follows a severe diet allowing food containing lactose and glucose. The diet restrictions include avoidance of food comprising saccharose, fructose and sorbitol: fruits (apples, pears, bananas, grapes, peaches, pineapples, apricots), fruit juices, honey, vegetables (beet, carrot, yellow corn, potatoes, rice, onion, pepper), chocolate, marmelade, cereals, walnut, cocos, peanuts and sweet drinks. We mention the difficulty to follow this diet because of severe restrictions.

This presentation can also be used as a diagnosis algorithm for chronic hepatopathy due to inborn errors of metabolism.

Aknowledgements

We kindly thank to Professor Ron Wevers and his team from Laboratory of Genetic, Endocrine and Metabolic Diseases, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands – for given support in case investigation.

REFERENCES

1. Bernal W., Donaldson N., Wyncoll D., Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet*. Feb 16 2002; 359(9306):558-63.
2. Bass N.M. Drug-Induced Liver Disease. In: Friedman S, McQuaid K, Grendell, J, eds. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2003. 664-79.
3. Wasley A., Grytdal S., Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. Mar 21 2008; 57(2):1-24.
4. Krawitt E.L. Autoimmune hepatitis: classification, heterogeneity, and treatment. *Am J Med*. Jan 17 1994; 96(1A):23S-26S.
5. Gotthardt D., Chahoud F., Sauer P. Primary sclerosing cholangitis: diagnostic and therapeutic problems. *Dig Dis*. 2011; 29 Suppl 1:41-5.
6. Drebber U., Mueller J.J., Klein E., Kasper H.U., Schulze F., Schardt K., et al. Liver biopsy in primary biliary cirrhosis: clinicopathological data and stage. *Pathol Int*. Aug 2009; 59(8):546-54.
7. Schilsky M.L. Wilson disease: Current status and the future. *Biochimie*. Jul 30 2009.

8. **Adams P.C., Searle J.** Neonatal hemochromatosis: a case and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* Apr 1988; 83(4):422-5.
9. **Segal S.** Galactosemia unsolved. *Eur J Pediatr.* 1995; 154 (7 Suppl 2):S97-102.
10. **Gomara R.E., Halata M.S. et al.** Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Sep 2008; 47(3):303-8.
11. **Tsampalieros A., Beauchamp J. et al.** Dietary fructose intolerance in children and adolescents. *Arch Dis Child.* Dec 2008; 93(12):1078.
12. **Sun H., Wolfe J.H.** Recent progress in lysosomal alpha-mannosidase and its deficiency. *Exp Mol Med.* Mar 31 2001; 33(1):1-7.
13. **Ashworth J.L., Biswas S. et al.** Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol.* Jan-Feb 2006; 51(1):1-17.
14. **Clayton P.T., Grunewald S.** Comprehensive description of the phenotype of the first case of congenital disorder of glycosylation due to RFT1 deficiency (CDG In). *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32 Suppl 1:S137-9.
15. **Nesterova G., Gahl W.** Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol.* Jun 2008; 23(6):863-78.
16. **Haeblerle J., Boddaert N., Burlina et al.** Suggested Guidelines for the Diagnosis and Management of Urea Cycle Disorders. *Orphanet J Rare Dis.* May 29 2012; 7(1):32.
17. **Gregersen N., Wintzensen H. et al.** C6-C10-dicarboxylic aciduria: investigations of a patient with riboflavin responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation defects. *Pediatr Res.* Oct 1982; 16(10):861-8.
18. **Wanders R.J.** Peroxisomes, lipid metabolism, and human disease. *Cell Biochem Biophys.* 2000; 32 Spring:89-106.
19. **al-Essa M., Dhaunsi G.S. et al.** Zellweger syndrome in Saudi Arabia and its distinct features. *Clin Pediatr (Phila).* Feb 1999; 38(2):77-86.
20. **Vecka M., Zak A. et al.** Noncholesterol sterols. *Acta Univ Carol Med Monogr.* 2008; 154:5-101.
21. **Lemyre E., Russo P. et al.** Clinical spectrum of infantile free sialic acid storage disease. *Am J Med Genet.* 1999 Feb 19; 82(5):385-91. Review.

DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ÎN HEPATOPATIA CRONICĂ SEVERĂ CU DEBUT PRECOCE.

PREZENTARE DE CAZ

Sorin Ioan Iurian¹, Ron Wevers², Bogdan Mehedințu³

¹Spitalul Clinic de Pediatrie, Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu

²Laboratorul de Boli Genetice, Endocrine și Metabolice,
Universitatea „Radboud”, Nijmegen, Olanda

³Compartimentul Primiri Urgențe, Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu

REZUMAT

Autorii subliniază dificultățile de diagnostic și tratament la un caz cu hepatopatie severă idiopatică și evoluție cronică. Pacientul a fost internat în repetate rânduri pentru insuficiență hepatică severă și sângerări gastro-intestinale începând cu vârsta de sugar, odată cu introducerea alimentației complementare. Datele anamnestice și de explorare, ca și răspunsul favorabil la dieta fără fructoză, au sugerat evoluția unei intoleranțe ereditare la fructoză.

Cuvinte cheie: insuficiență hepatică, fructozemie ereditară, copil

INTRODUCERE

Bolile de metabolism includ afecțiuni datorate anomaliilor genice; genele interesate codifică proteine cu funcție de enzime ce facilitează transformarea unor compuși (substrat) în alți compuși (produși). Substratul se acumulează în celulă și devine toxic pentru aceasta, conducând la alterarea funcției celulare.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unui pacient de sex masculin în vârstă de 5 ani, urmărit în departamentul nostru din perioada de sugar.

Antecedente obstetricale: pacient născut la domiciliu în prezența craniiană, la vârsta gestațională de 9 luni, fără a dispune de alte date (pacient abandonat).

Antecedente heredo-colaterale: mama cu schizofrenie; rangul copilăriei – al V-lea copil.

Istoric. Pacientul a fost internat în repetate rânduri, începând cu vârsta de 2 luni. Din punct de vedere al severității bolii, autorii discută evoluția cazului în 2 perioade: perioada anterioară diversificării și perioada ce a urmat diversificării (după vârsta de 6 luni). Corespunzător primei perioade, cazul a fost internat pentru afecțiuni ale căilor respiratorii, decelându-se valori crescute ale transaminazelor (interval TGP 80-675 UI/l). După diversificare, autorii remarcă agravarea simptomatologiei (sindrom hemoragipar și convulsii) cu agravarea bilanțului hepatic (TGP = 11.000 UI/l).

Examenul clinic la majoritatea spitalizărilor: tegumente palide, semne clinice de deshidratare acută, nutriție deficitară; fără dismorfism facial; semne rahitism; vărsături incoercibile, hepatomegalie, fără splenomegalie; urini fără miros particular; fără semne iritație meningeală, inconstant tremor la membrele superioare. Examenul aparatelor respirator, cardiovascular și uro-genital a fost normal.

Adresa de corespondență:

Sorin Ioan Iurian, Spital Clinic de Pediatrie, Str. Pompeiu Onofreiu nr. 2-4, 550166, Sibiu

E-mail: iurian_sorsab@hotmail.com

În evoluție, menționăm repetate spitalizări justificate de stare generală alterată acompaniată de sângerări de tract digestiv (hematemeză) și sindrom convulsiv secundar diselectrolitemiilor și encefalopatiei. Se remarcă deprecierea progresivă a nutriției.

Investigațiile au relevat:

- hematologic: anemie microcitară; frotiu sânge periferic fără modificări notabile;
- bilanț inflamator în limite normale;
- glicemie, amilazemie și bilanț funcțional renal: valori normale;
- ionogramă sangvină: hiponatriemie; buletin Astrup sânge venos cu valori moderat crescute ale acidului lactic;
- bilanț hepatic: TGP/TGP cu valori în intervalul 80 UI/l-11.000 UI/l; bilirubină totală, LDH și gamaGT – valori normale; creatinfosfokinaza – valoare normală;
- amoniemia = 82,8 mg% (VN < 60 mg%);
- bilanț lipidic: colesterol și trigliceride cu valori normale;
- fără modificări ale bilanțului imunologic (imunograma);
- bilanț funcțional tiroidian normal; ceruloplasmină = 0,27 g/l (NR 0,15-0,48 g/l);
- bilanț infecțios: serologie negativă pentru *Toxoplasma gondii*, lues și virusurile HIV, Epstein-Barr, citomegalvirus și virusuri hepatice A, B și C;
- testul sudorii: negativ.

Consulturi: consultul neurologic a relevat tulburare centrală de coordonare; examenul oftalmologic fără modificări patologice.

Imagistic: ecografia transfontanelară fără modificări; ecografia abdominală a relevat ficat omogen cu ecogenitate și dimensiuni în limite normale, mărit de volum; fără modificări ale căilor biliare intra/extrahepatice, venei porte sau colecistului.

Diagnostic de etapă. Rezumând datele clinice și de laborator, am considerat ca diagnostic principal – hepatopatia cronică (evoluția bolii peste 6 luni).

Tratamentul instituit a inclus reechilibrarea hidro-electrolitică, hemostatice hepatoprotectoare (iv, po), vitaminoterapie.

Evoluția a fost favorabilă pentru perioade limitate de timp, pacientul necesitând spitalizări prelungite. În perioadele dintre spitalizări nivelul transaminazelor s-a menținut la valori moderat crescute (150-200 UI/l).

Diagnosticul diferențial. În contextul hepatopatiei cronice, autorii au avut în vedere următoarele afecțiuni:

1. Expunerea la toxice; anamneza a exclus posibilitatea ingestiei de medicamente/alimente cu potențial hepatotoxic (1,2);

2. Infecțiile/infestațiile parazitare (3) cu afectare hepatică au fost excluse (serologie negativă);

3. Hepatitele autoimune (4) și **colangita sclerozantă** (5) sunt puțin probabile: ac. antinucleari absenți, ac. SLA /LP („soluble liver antigen“) = 0,558 AU/ml (VN < 20), ac. LKM1 („liver kidney microsomal“) = 1,726 U/ml (VN < 3);

4. Cauzele ischemice (sdr. Budd-Chiari, insuficiența circulatorie acută, septicemia cu șoc și leucemia acută) au fost excluse (ecografia abdominală și bilanț inflamator nemodificate; tablou hematologic în limite normale);

5. Cauzele biliare (6) (atrezia sau hipoplazia de căi biliare, chist coledoc, litiaza coledociană) sunt puțin probabile (vezi ecografia abdominală); au fost eliminate fibroza chistică/colangita sclerozantă/ciroza biliară primitivă (ac. antimitocondriali anti-M₂ = 0,58 AU/ml, VN < 20);

6. Dintre bolile de metabolism cu interesare hepatică:

6.1. Boala Wilson (7) s-a exclus la caz (vezi valori normale ceruloplasmină);

6.2. Hemocromatoza neo-natală (8) este puțin probabilă la caz (bilanț marțial normal); pentru confirmare, se impune biopsia mucoasei bucale;

6.3. Deficit alfa1-antitripsină se elimină (VN pentru α₁ anti-tripsină serică);

6.4. Dintre tulburările metabolismului glucidic:

6.4.1. Galactozemia (9) se exclude pe baza debutului tardiv, absenței cataractei și valorii galactozemiei < 10 mg/l (VN < 100 mg/l);

6.4.2. Intoleranța ereditară la fructoză (10, 11): pacienții sunt asimptomatici până în momentul ingestiei de alimente cu fructoză; tabloul clinic include vărsături, dureri abdominale și hipoglicemie instalate precoce după consumul alimentelor; complicațiile includ acidoza lactică, hiperuricemie, sdr. Fanconi, ciroză, deces. Diagnostic: testul oral de provocare cu fructoză, testul intravenos de provocare cu fructoză (riscant), evaluare aldolază B în probele de biopsie hepatică, identificarea mutațiilor genei aldolazei B. Tratament: excluderea completă din dietă a sucrozei, fructozei și sorbitolului. La caz, valoarea fructozei serice (81 mg/l, VN = 10-60 mg/l), nu exclude boala;

6.4.3. Glicogenozele: au fost excluse glicogenozele cu interesare musculară (tipurile II, III, V, VII); dintre glicogenozele cu interesare hepatică, s-a considerat ca posibilă glicogenoza tip Ia (von Gierke);

6.4.4. Oligozaharidozele (manozidoza (12) și **fucozidoza**) s-au exclus (testele nu au evidențiat oligozaharide urinare);

6.4.5. Mucopolizaharidozele (13) s-au eliminat pe baza absenței glicozaminoglicanilor din urină;

6.4.6. Anomaliile congenitale de glicozilare (14). Profilul normal al subfracțiilor transferinei a exclus la caz tipurile I_a-I₁ precum și II_a, II_d, II_e, II_g, II_h;

6.5. Dintre tulburările metabolismului proteic:

6.5.1. Tirozinemia tip 1. Valoarea normală a succinil-acetonei (0,7 μmol/l, VN < 4,44 μmol/l) a exclus această boală;

6.5.2. Cistinoza (15) s-a eliminat pe baza tabloului clinic nesugestiv (absența afectării oculare, a insuficienței renale și a sdr. Fanconi);

6.5.3. Anomaliile ciclului de sinteză a ureei (16): hiperamoniemiile congenitale (tip I, tip II, citrulinemia, argininosuccinat-uria și hiperargininemia) se consideră puțin probabile în contextul valorii cvasi-normale a amoniemiei;

6.6. Dintre tulburările metabolismului lipidic:

6.6.1. Defect beta-oxidare acizi grași (17): valoarea normală ptr. acil-carnitină (la spectrometria de masă în tandem) a exclus acidemiile organice;

6.6.2. Adrenoleucodistrofia (18). Nivelul normal VLCFA (ac. grași cu lanț foarte lung) exclude boala (C24:0/C22:0 = 0,88 μmol/l, VN = 0,72-1,02); C26:0/C22:0 = 0,008 μmol/l, VN = 0,008-0,026);

6.6.3. Sindromul Zellweger s-a exclus (valori normale pentru acizi grași cu lanț ramificat și raporturile normale C₂₄/C₂₂ și C₂₆/C₂₂) (19);

6.6.4. Sitosterolemia (20). Bilanțul lipidic normal a exclus afecțiunea: colesterol seric = 4.528 μmol/l (VN = 2.600-5.200 μmol/l), 7-dehydro-cholesterol = 1 μmol/l (VN < 5 μmol/l), colestanol = 10 μmol/l (VN = 3,3- 12,5 μmol/l);

6.6.5. Boala de stocaj acid sialic (boala Salla) a fost considerată ca puțin probabilă, datorită valorii normale a acidului sialic urinar (21).

În scop etiologic, s-a efectuat **biopsia hepatică**, relevând hepatopatie cronică cu activitate necro-inflamatorie și fibroză ușoară pe fondul modificărilor distrofice hepatocitare extinse, posibil de etiologie metabolică.

Dintre afecțiunile menționate, autorii au considerat posibilitatea intoleranței ereditare la fructoză, justificându-se analiza mutațiilor „hot-spot“ răspunzătoare de 90% dintre cazuri (A149P, A174D, N334K): nu au fost confirmate mutațiile.

CONCLUZII

Deși investigațiile nu au identificat mutațiile „hot-spot“, autorii nu exclud această afecțiune (vezi debutul bolii după inițierea diversificării). Astfel, s-a justificat dieta strictă cu evitarea alimentelor cu conținut de fructoză, zaharoză sau sorbitol, evoluția fiind favorabilă.

În prezent pacientul este alimentat cu lapte, paste făinoase fără conținut de zahăr, carne pui/vită, ceai îndulcit cu glucoză. Dintre alimentele interzise amintim: fructe, sucuri de fructe, miere de albine, legume (sfeclă roșie, morcov, porumb, cartofi, orez, ceapă, ardei gras), ciocolată, gemuri, marmeladă, cereale (germeni de grâu), nucă, cocos, arahide și băuturi dulci. Menționăm dificultatea respectării regimului alimentar în condițiile restricțiilor severe.

Prezentarea de față ar putea fi folosită și ca algoritm diagnostic pentru hepatopatia cronică de cauză metabolică la copii.

Mulțumiri

Colectivului condus de Prof. Ron Wevers din cadrul Laboratorului de Boli Genetice, Endocrine și de Metabolism, Universitatea „Radboud“ din Nijmegen, Olanda pentru sprijinul oferit în investigarea cazului.