

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Επιστήμων Υγείας & Αγωγής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ ΜΑΡΙΑ

Αθήνα , 2020



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Επιστήμων Υγείας & Αγωγής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Σκουρολιάκου Μαρία (Επιβλέπουσα καθηγήτρια)

Επίκουρη Καθηγήτρια ,Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο ,Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Τσίγκος Κωνσταντίνος

Καθηγητής , Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο ,Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Καλιώρα Ανδριάνα

Επίκουρη Καθηγήτρια ,Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο ,Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Η Παναγιώτου Μαρία δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην Επίκουρη καθηγήτρια Κυρία Σκουρολιάκου Μαρία για την δυνατότητα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την πτυχιακή μου εργασία. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ακόμα, όλους του καθηγητές του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου. Τέλος, θέλω να εκφράσω ένα τεράστιο ευχαριστώ στην οικογένεια μου, για την στήριξη και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών μου. Πέραν όμως από την πολύτιμη αυτή στήριξη, μου έδωσαν όλα τα εφόδια ώστε να γίνω ένας σωστός Άνθρωπος και αυτό είναι κάτι που δεν μαθαίνεται, αλλά μεταδίδεται.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ **7**

ABSTRACT **8**

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ **9**

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ **10**

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ **11**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ **12**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Φαινυλκετονουρία **16**

1.1 Ορισμός και Επιδημιολογία 16

1.2 Παθοφυσιολογία 18

1.3 Κλινική Εικόνα 20

1.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση 22

1.4.1 Φαινυλκετονουρία και Βρεφική Ηλικία 25

1.4.2 Φαινυλκετονουρία και Παιδική Ηλικία 26

Κεφάλαιο 2: Ανεπάρκεια Βιοτινιδάσης **27**

2.1 Ορισμός και Επιδημιολογία 27

2.2 Κλινική Εικόνα 29

2.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση 30

Κεφάλαιο 3: Γαλακτοζαιμία **32**

3.1 Ορισμός και Επιδημιολόγια 32

3.2 Κλινική Εικόνα 34

3.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση 35

Κεφάλαιο 4: Νόσος Ούρων με Οσμή Σφενδάμου **37**

4.1 Ορισμός και Επιδημιολογία 37

4.2 Παθοφυσιολογία 38

4.3 Κλινική Εικόνα 39

4.4 Θεραπευτική Αντιμετώπιση 40

Κεφάλαιο 5: Κυστική Ίνωση **41**

5.1 Ορισμός και Επιδημιολογία 41

5.2 Κλινική Εικόνα 42

5.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση 43

Κεφάλαιο 6: Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία **45**

6.1 Ορισμός και Επιδημιολογία 45

6.2 Κλινική Εικόνα 47

6.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση 48

Κεφάλαιο 7: Προπιονική Οξυαιμία **49**
7.1 Ορισμός και Επιδημιολογία 49
7.2 Κλινική Εικόνα 50
7.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση 50
Κεφάλαιο 8: Εγκεφαλοπάθεια εκ γλυκίνης **51**
8.1 Ορισμός και Επιδημιολογία 51
8.2 Κλινική Εικόνα 52
8.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση 53
Κεφάλαιο 9: Νόσος Sandhoff **55**
9.1 Ορισμός και Επιδημιολογία 55
9.2 Κλινική Εικόνα 55
9.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση 55
Κεφάλαιο 10: Γαγγλιοσίσωση GM1 ..... **56**
10.1 Ορισμός και Επιδημιολογία 56
10.2 Κλινική Εικόνα 57
10.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση 57
Κεφάλαιο 11: Κυστινουρία **58**
11.1 Ορισμός και Επιδημιολογία 58
11.2 Κλινική Εικόνα 59
11.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση 59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ **60**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, όλο και περισσότερα μεταβολικά νοσήματα γίνονται γνωστά και εμφανίζονται κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία. Η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον στη μελέτη αυτών των νοσημάτων και ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση τους. Η διατροφή μπορεί να αποτελέσει μέτρο πρόληψης/αντιμετώπισης μεταβολικών νοσημάτων στην παιδιατρική. Η παρούσα πτυχιακή μελέτη ξεκινά με μια σύντομη περιγραφή του τι είναι μεταβολισμός, πώς ορίζονται τα ενδογενή μεταβολικά νοσήματα, καθώς επίσης και ποια είναι τα πιο συχνά νοσήματα που σχετίζονται με τη διατροφή. Στη συνέχεια, η πτυχιακή εργασία εστιάζει στα κυριότερα μεταβολικά νοσήματα. Συγκεκριμένα, στο πρώτο κεφάλαιο, αναλύεται η Φαινυλκετονουρία, η παθοφυσιολογία της, η κλινική εικόνα των νοσούντων και τέλος η θεραπευτική αντιμετώπιση, τόσο στη βρεφική αλλά και στη παιδική ηλικία. Στο δεύτερο κεφάλαιο, γίνεται λόγος για την Ανεπάρκεια της Βιοτινιδάσης, την κλινική της εικόνα, καθώς και τη διατροφική αντιμετώπιση. Στο τρίτο κεφάλαιο, αναλύεται η Γαλακτοζαιμία και στη συνέχεια ακολουθούν η Νόσος Ούρων με Οσμή Σφενδάμου, η Κυστική Ίνωση και η Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία. Τέλος, γίνεται λόγος για κάποια ακόμη μεταβολικά νοσήματα, όπως είναι η Προπιονική Οξυαιμία, η Εγκεφαλοπάθεια εκ Γλυκίνης, η Νόσος Sandhoff, η Γαγγλιοσίδωση GM1, καθώς και η Κυστινουρία, νοσήματα στα οποία η διατροφή δεν αποτελεί την πρώτη γραμμή θεραπείας.

ABSTRACT

In recent years, more and more metabolic diseases which occur throughout infancy and childhood had become known. The scientific community has turned its attention to the study and especially the treatment of these diseases. In pediatrics diet can be a measure of prevention/ treatment of metabolic diseases. This dissertation report begins with a brief description of what metabolism is, how endogenous metabolic diseases are defined, as well as what are the most common diet related diseases .Next , the dissertation focuses on the main metabolic diseases. Specifically , in the first chapter , phenylketonuria, its pathophysiology , the clinical picture of the patients and finally the treatment both infancy and childhood ,have been analyzed .In the second chapter , it's about biotinide deficiency ,its clinical picture and its nutrition treatment .In the third chapter ,galactosaemia ,maple urine disease , cystic fibrosis and familiar hypercholesteremia have been analyzed . Finally, there are some other metabolic diseases, such as propionic oxyemia , glycine encephalopathy , sandhoff disease ,GM1 gangliosis , as well as cystinuria , diseases which diet is not the first line of treatment .

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Οι πορείες του διάμεσου μεταβολισμού 12
Εικόνα 2: Η ενεργειακή σύζευξη του ενδιάμεσου μεταβολισμού 13
Εικόνα 3: Μεταβολικές πορείες - Οδοί.....14
Εικόνα 4: Πορεία φαινυλαλανίνης 16
Εικόνα 5: Καταβολισμός Φαινυλαλανίνης 18
Εικόνα 6: Παθοφυσιολογία Φαινυλκετονουρίας 19
Εικόνα 7: Κλινική εικόνα Φαινυλκετονουρίας.....20
Εικόνα 8: Κύκλος βιοτίνης 27
Εικόνα 9: Κλινική Εικόνα ατόμου με έλλειψη βιοτινιδάσης 29
Εικόνα 10: Μεταβολισμός γαλακτόζης 32
Εικόνα 11: Οι διαφορές του μεταβολισμού της γαλακτόζης 33
Εικόνα 12: Κλινική Εικόνα Γαλακτοζαιμίας.....34
Εικόνα 13: Πρωτόκολλο ελέγχου για εντοπισμό MSUD 37
Εικόνα 14: Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί MSUD 38
Εικόνα 15: Βρέφη με MSUD.....39
Εικόνα 16: Κυστική Ίνωση σε παιδιά 42
Εικόνα 17: Διάγνωση Υπερχοληστερολαιμίας 46
Εικόνα 18: Κλινική Εικόνα βρέφους με Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία 47
Εικόνα 19: Θεραπευτική Αντιμετώπιση Οικογενούς Υπερχοληστερολαιμίας 48
Εικόνα 20: Εικόνα παιδιού με Εγκεφαλοπάθεια εκ γλυκίνης 52

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Απαιτήσεις φαινυλαλανίνης στη βρεφική ηλικία 23
Πίνακας 2: Περιεκτικότητα φρούτων και λαχανικών σε φαινυλαλανίνη και πρωτεΐνη 23
Πίνακας 3: Τρόφιμα που περιέχουν 50mg φαινυλαλανίνης 24
Πίνακας 4: Περιεκτικότητα βιοτίνης σε διάφορα τρόφιμα 30
Πίνακας 5: Τρόφιμα που δεν επιτρέπονται σε Γαλακτοζαιμία 35
Πίνακας 6: Σύστασεις για βρέφη με MSUD 40

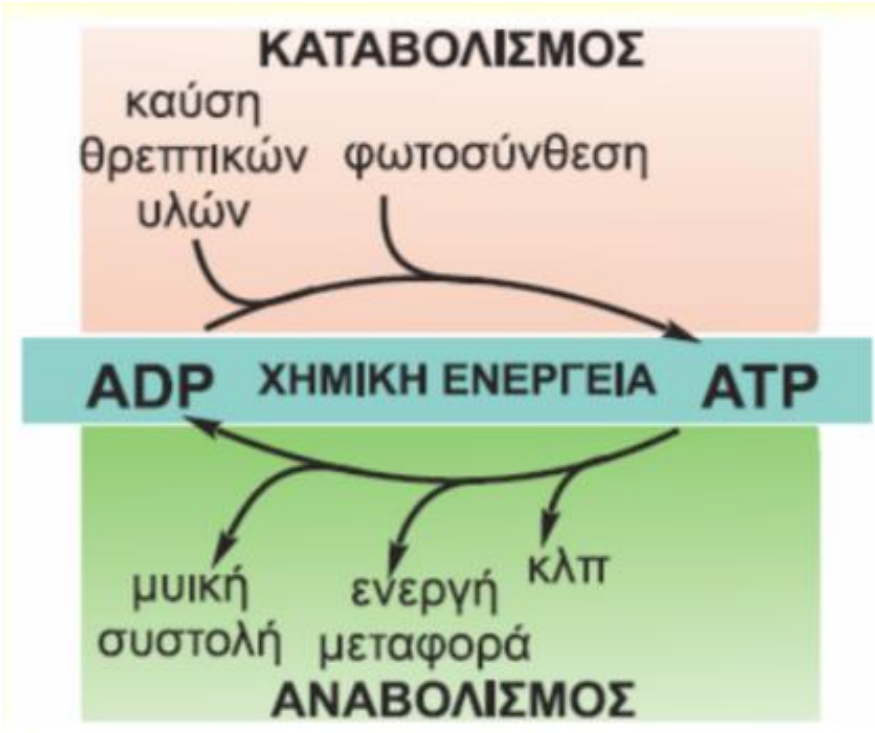
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ATP	Τριφωσφορική Αδενοσίνη
PKU	Φαινυλκετονουρία
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
BTD	Βιοτινιδάση
MSUD	Maple Syrup Urine Disease
BCAA	Αμινοξέα Διακλαδισμένης Αλυσίδας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

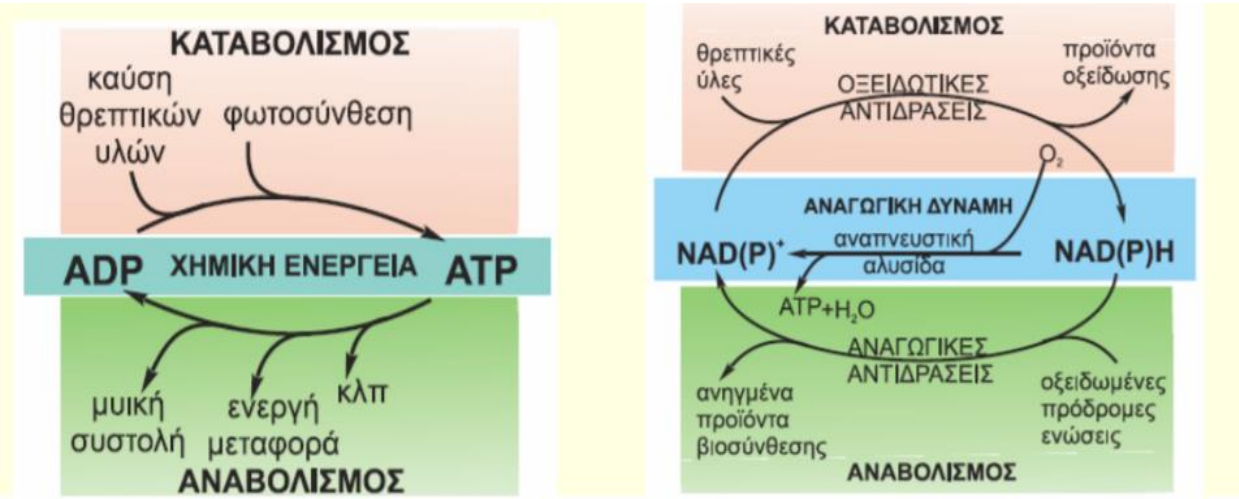
Ο μεταβολισμός αποτελεί το σύνολο όλων των αντιδράσεων που επιτελούνται σε έναν οργανισμό, ώστε να γίνει πρόσληψη ενέργειας από το περιβάλλον και στη συνέχεια να χρησιμοποιηθεί για τις λειτουργικές ανάγκες του οργανισμού. Με αυτό τον τρόπο, μετατρέπονται τα θρεπτικά συστατικά στα απαραίτητα μόρια για τη ζωή και τη λειτουργία του οργανισμού.

Ο μεταβολισμός πραγματοποιείται μέσω σειρών ενζυμικών αντιδράσεων, οι οποίες αποτελούν τις μεταβολικές πορείες. Ο διάμεσος μεταβολισμός μπορεί να διαιρεθεί σε αντιδράσεις αναβολισμού και καταβολισμού. Στον αναβολισμό, πραγματοποιούνται αντιδράσεις μετατροπής μικρών μορίων σε πιο πολύπλοκα μόρια. Είναι μια διαδικασία βιοσύνθεσης και απαιτείται προσφορά ενέργειας και αναγωγικών ισοδυνάμων. Αντίθετα, ο καταβολισμός αποτελεί μια διαδικασία αποσύνθεσης, στην οποία μετατρέπονται τα θρεπτικά συστατικά σε απλούστερες ενώσεις, ελευθερώνοντας ενέργεια και αναγωγικά ισοδύναμα (1).



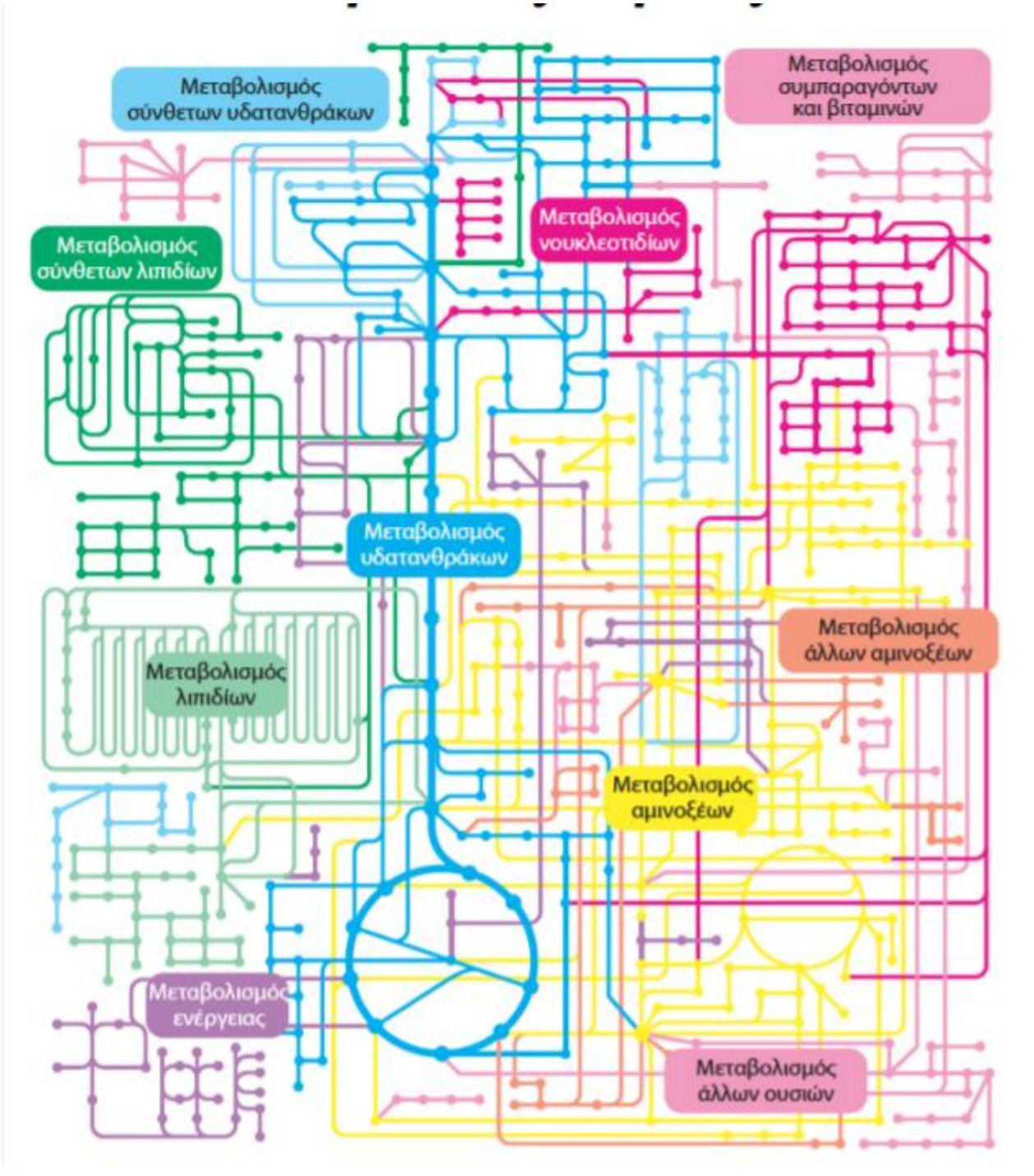
Εικόνα 1: Οι πορείες του διάμεσου μεταβολισμού (1)

Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι υπάρχει μια αλληλεξάρτηση μεταξύ αναβολισμού και καταβολισμού. Αποτελεί την ενεργειακή σύζευξη και είναι αναγκαία προϋπόθεση για να πραγματοποιηθεί ο μεταβολισμός. Το ATP αποτελεί παράγοντα ενεργειακής σύζευξης (1).



Εικόνα 2: Η ενεργειακή σύζευξη του ενδιάμεσου μεταβολισμού (1)

Οι μεταβολικές πορείες – οδοί αποτελούν πολλές συζευγμένες αλληλοσυνδεόμενες αντιδράσεις, οι οποίες έχουν αρκετά κοινά μοτίβα, καθώς και κοινή ρύθμιση, όπως φαίνεται και στην *Εικόνα 3*.



Εικόνα 3: Μεταβολικές πορείες - Οδοί

Αν κάποια αντίδραση δεν πραγματοποιηθεί σωστά, δημιουργείται μια μεταβολική διαταραχή, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία μεταβολικού νοσήματος. Τα μεταβολικά νοσήματα αποτελούν πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς δυσλειτουργίες του μεταβολισμού, οι οποίες προκαλούν κλινικά συμπτώματα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οφείλονται σε γενετικά καθορισμένη απουσία ή τροποποίηση συγκεκριμένων πρωτεϊνών. Επιπλέον, προκαλούνται από

κάποιο λάθος ή μετάλλαξη στο DNA, το οποίο θα οδηγήσει σε έλλειψη ή δυσλειτουργία ενός ενζύμου (2).

Τα ενδογενή μεταβολικά νοσήματα είναι ιδιαίτερα σοβαρά και χρήζουν πρόληψης/αντιμετώπισης στη βρεφική και παιδική ηλικία, καθώς μπορεί να προκαλέσουν μια σειρά από διαταραχές. Μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, με μεγάλη ποικιλία στα κλινικά συμπτώματα και να επηρεάσουν οποιοδήποτε όργανο. Στα νεογέννητα και βρέφη, τα κύρια συμπτώματα αποτελούν η άρνηση τροφής, οι εμετοί, η υποτονία, οι σπασμοί και τα ηπατικά, νεφρολογικά ή καρδιολογικά προβλήματα. Αντίθετα, τα παιδιά εμφανίζουν επιπλέον συμπτώματα όπως η πνευματική καθυστέρηση, τα δυσμορφικά χαρακτηριστικά και οι σκελετικές ανωμαλίες (3). Η έγκαιρη διάγνωση είναι ιδιαίτερα σημαντική, τόσο για την έγκαιρη θεραπεία, όσο και για τη δυνατότητα προ γενετικού ελέγχου σε επόμενη κύηση.

Οι κύριες κατηγορίες των νοσημάτων είναι οι εξής: διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, διαταραχές του μεταβολισμού των αμινοξέων, διαταραχές του μεταβολισμού των πουρινών και των πυριμιδινών, διαταραχές του μεταβολισμού των στεροειδών, διαταραχές του μεταβολισμού των πορφυρινών, διαταραχές των μιτοχονδρίων, διαταραχές του κύκλου της ουρίας, οργανικές οξυουρίες, διαταραχές της οξείδωσης των λιπαρών οξέων, λυσοσωμικά νοσήματα, διαταραχές της λειτουργίας των υπεροξεισωματίων.

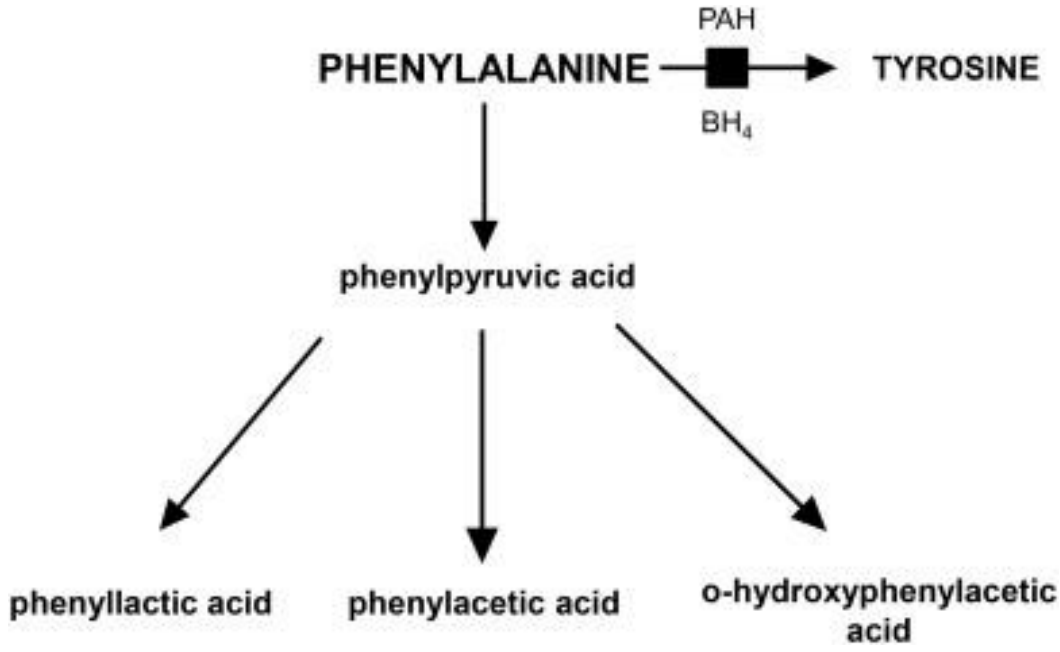
Τα πιο συχνά και κύρια μεταβολικά νοσήματα, που θα αναλυθούν στα επόμενα κεφάλαια, είναι:

- Φαινυλκετονουρία
- Έλλειψη βιοτινιδάσης
- Γαλακτοζαιμία
- Νόσος Ούρων με Οσμή Σφενδάμου
- Κυστική Ίνωση
- Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία
- Προπιονική οξυαιμία
- Εγκεφαλοπάθεια εκ γλυκίνης
- Νόσος Sandhoff
- Νόσος GM1
- Κυστινουρία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Φαινυλκετονουρία

1.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Η φαινυλκετονουρία (PKU) αποτελεί κληρονομικό νόσημα της ομάδας των υπερφαινυλαλανιναιμιών, με χαρακτηριστικό την ενδογενή αδυναμία μεταβολισμού του αμινοξέος φαινυλαλανίνη προς τυροσίνη. Η Φαινυλαλανίνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ. Ως απαραίτητα αμινοξέα ορίζουμε τα αμινοξέα τα οποία δεν μπορεί να συνθέσει ο ανθρώπινος οργανισμός de novo , για αυτόν τον λόγο η μοναδική πηγή εξασφάλισης αυτών των αμινοξέων είναι η τροφή καθώς και τα συμπληρώματα διατροφής (1).



Εικόνα 4: Πορεία φαινυλαλανίνης (4)

Για την εμφάνιση της φαινυλκετονουρίας, πρέπει να υπάρξει έλλειψη του ηπατικού ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης (5). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική απομάκρυνση του αμινοξέος από τον ανθρώπινο οργανισμό, με την ταυτόχρονη συσσώρευση της φαινυλαλανίνης στο αίμα και στον εγκέφαλο (6). Όταν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα υπερβαίνουν τις φυσιολογικές τιμές (>20 mg/ dl), το άτομο μπορεί να εμφανίσει αρκετές επιπλοκές όπως βαριά νοητική στέρηση, σπασμούς, διαταραχές συμπεριφοράς, χαρακτηριστικό δερματικό έζεμα, αποχρωματισμό του δέρματος, καθώς και αποχρωματισμό των μαλλιών και των ματιών (7).

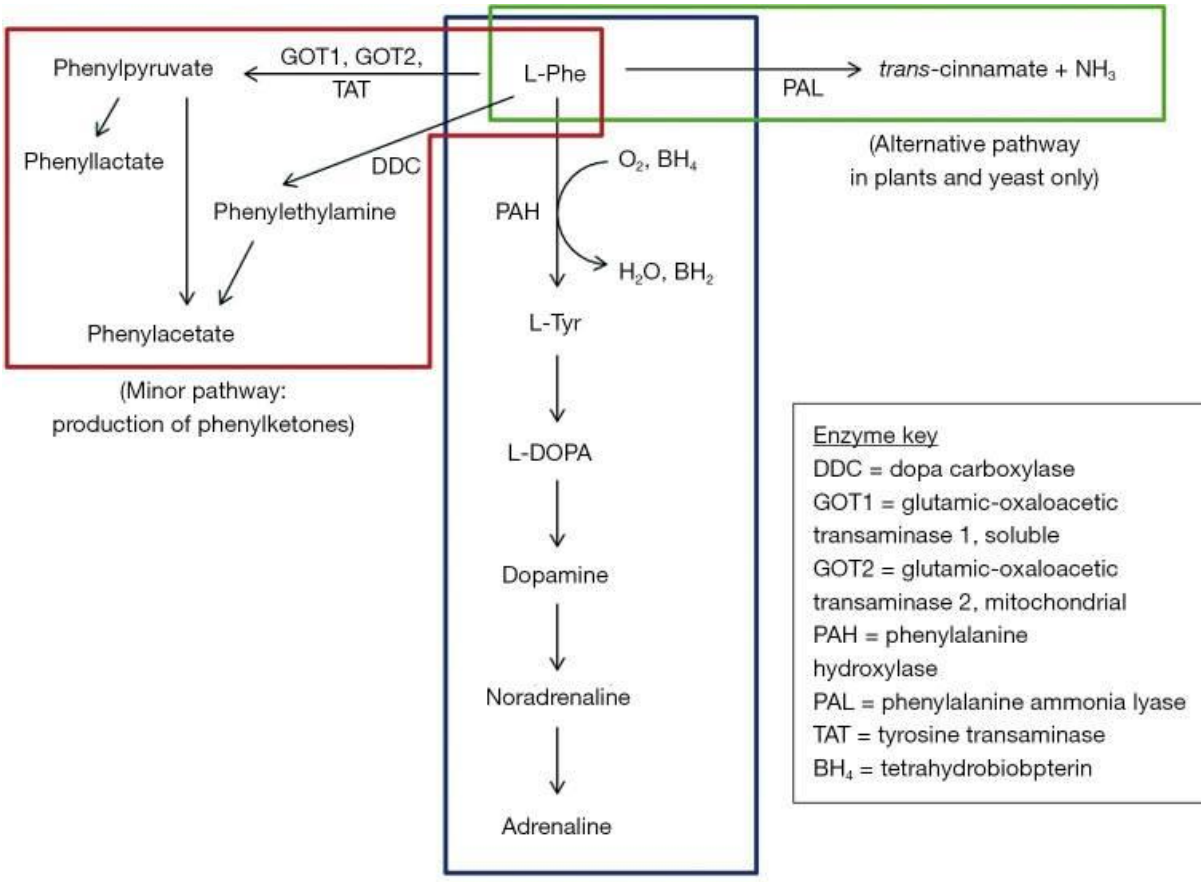
Η φαινυλκετονουρία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Διαγνώστηκε και μελετήθηκε για πρώτη φορά το 1934 από τον Νορβηγό Ιατρό Φέλλινγκ, ο οποίος ανίχνευσε

φαινυλοακετόνη στα ούρα των προσβεβλημένων ατόμων. Αργότερα, το 1951, οι Woolf & Vulliamy ήταν οι πρώτοι που ανακάλυψαν πως τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης μπορούν να μειωθούν, αν διακοπεί καθολικά η διατροφική πρόσληψη της. Αργότερα, το 1960 δημιουργήθηκαν τα πρώτα προγράμματα νεογνικού ελέγχου στις ΗΠΑ και ακολούθησαν και οι άλλες χώρες (8). Επιδημιολογικά, η μέση συχνότητα της PKU στη λευκή φυλή είναι περίπου 1:10.000 σε Ευρώπη και Αμερική (9).

Για να μπορέσει να γίνει προσδιορισμός των επιπέδων φαινυλαλανίνης στα μωρά, χρειάζονται αποξηραμένες σταγόνες αίματος από την φτέρνα του βρέφους, που λαμβάνονται σε ειδικό απορροφητικό χαρτί. Στη συνέχεια, ακολουθείται φωτομετρία, ανοσοφθορισμός ή φασματοφωτομετρία μάζας. Στις περιπτώσεις που τα αποτελέσματα είναι θετικά, είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση με ποσοτικό προσδιορισμό αμινοξέων αίματος, φόρτιση BH4 και γονιδιακό έλεγχο (10).

1.2 Παθοφυσιολογία

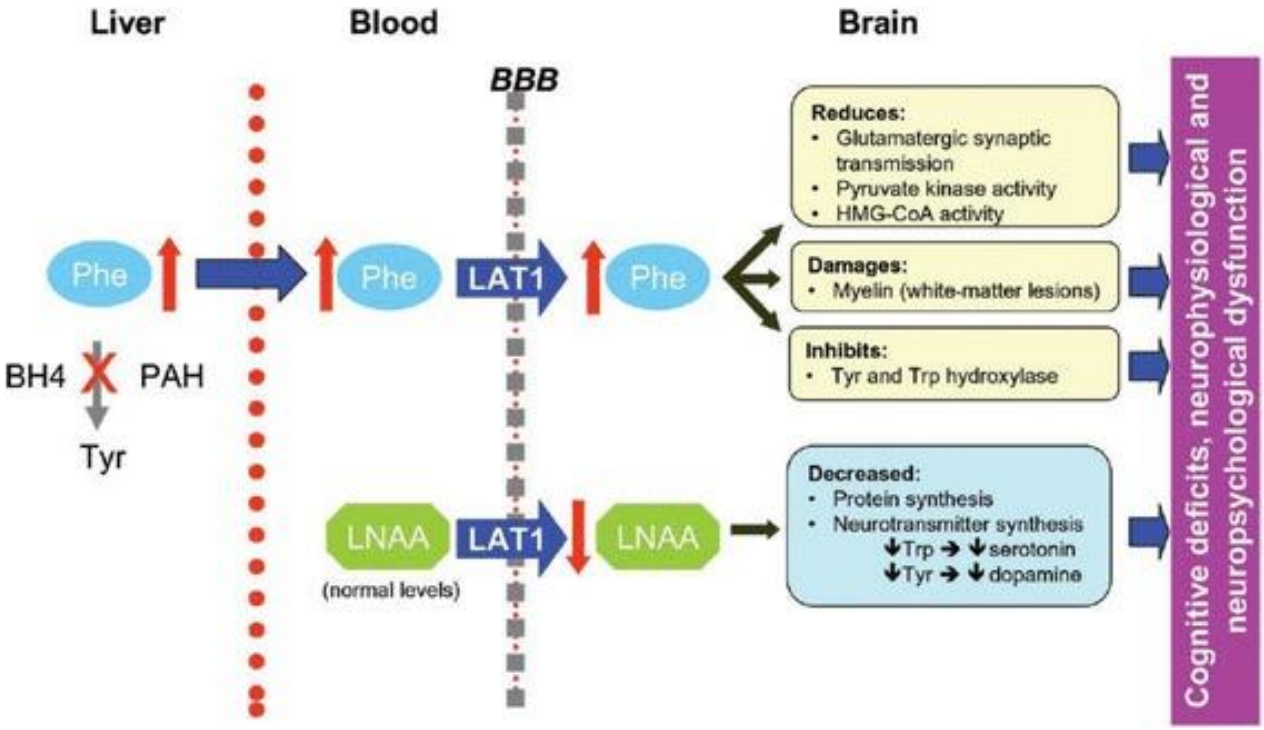
Η φαινυλαλανίνη, υπό φυσιολογικές συνθήκες, ενσωματώνεται σε πρωτεΐνες ή υδροξυλιώνεται προς σχηματισμό τυροσίνης με τη βοήθεια μιας υδροξυλάσης. Η υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης απαιτεί ως συμπαράγοντα για να δράσει την τετραυδροβιοπτερίνη BH4. Με την ταυτόχρονη παρουσία οξυγόνου, η φαινυλαλανίνη καταβολίζεται σε L-τυροσίνη και μέσα από μια σειρά αντιδράσεων καταλήγει στην αδρεναλίνη. Ακόμη, η τυροσίνη μπορεί να μεταβολιστεί προς φουμαρικό και ακετοξικό οξύ. Ως εκ τούτου, η φαινυλαλανίνη μπορεί να θεωρηθεί ως ένας τρόπος παραγωγής τυροσίνης, αλλά και ως ένας μηχανισμός παραγωγής ενέργειας μέσω γλυκονεογένεσης σε περίοδος σοβαρής έλλειψης πρωτεΐνης (11).



Εικόνα 5: Καταβολισμός Φαινυλαλανίνης (11)

Η φαινυλκετονουρία, όπως αναφέρθηκε, προέρχεται από την έλλειψη του ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης. Αποτέλεσμα της ενζυμικής βλάβης είναι η αύξηση της συγκέντρωσης της φαινυλαλανίνης στο πλάσμα, η οποία αποικοδομείται με τρανσαμίνωση σε φαινυλοπυροσταφυλικό, που αποβάλλεται σε αυξημένες ποσότητες με τα ούρα. Ακόμη, υπάρχει ελαττωμένος σχηματισμός της τυροσίνης, που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή κατεχολαμινών και μελανίνης.

Η παθογένεια των διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στη φαινυλκετονουρία σχετίζεται περισσότερο με την ίδια τη φαινυλαλανίνη παρά με τους μεταβολίτες της. Η φαινυλαλανίνη μπορεί να αναστείλει τη μεταφορά ουδέτερων αμινοξέων του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, με αποτέλεσμα ανεπάρκεια αμινοξέων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, γεγονός το οποίο δημιουργεί κάποιες νευρολογικές καταστάσεις της νόσου. Υπάρχουν, βέβαια, και περιπτώσεις ύπαρξης φαινυλκετονουρίας, λόγω διαταραχής βιοσύνθεσης ή μεταβολισμού της BH4 (12).



Εικόνα 6: Παθοφυσιολογία Φαινυλκετονουρίας (12)

1.3 Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα των ατόμων με φαινυλκετονουρία ποικίλει αρκετά. Η νόσος προκαλεί απόμυελινώσεις και εμφανίζονται διαταραχές, όπως σπασμοί, αταξία, διανοητική καθυστέρηση και προβλήματα συμπεριφοράς (8). Το εύρος και η σοβαρότητα των φαινότυπων της νόσου εξαρτάται από τον βαθμό της ανεπάρκειας του ενζύμου PAH, αλλά και του συνενζύμου της, τετραϋδροβιοπτερίνη (BH4) που ρυθμίζουν την αποδόμηση της φαινυλαλανίνης. Συνεπώς, υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τύποι φαινυλκετονουρίας, όπως αναλύονται στη συνέχεια.



Εικόνα 7: Κλινική εικόνα Φαινυλκετονουρίας

Στην πρώτη κατηγορία, περιλαμβάνονται παιδιά που παρουσιάζουν μια καλοήθη κατάσταση, γνωστή ως υπερφαινυλαλανιναιμία. Σε αυτή την περίπτωση, δεν είναι αναγκαία η θεραπεία, εφόσον δεν υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης διανοητικής καθυστέρησης. Αποτελεί μια απλή παροδική κατάσταση, που αποκαθίσταται τον πρώτο μήνα ζωής του νεογνού και δεν εμφανίζονται κλινικά συμπτώματα.

Στη δεύτερη κατηγορία, περιλαμβάνονται παιδιά με μια απλή επίμονη υπερφαινυλαλανιναιμία. Υπάρχει μικρή ανεπάρκεια του ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης. Οι τιμές φαινυλαλανίνης αίματος είναι 4-10 mg/dl και η κλινική εικόνα είναι φυσιολογική.

Η τρίτη κατηγορία είναι η κλασική φαινυλκετονουρία, στην οποία παρουσιάζεται μέτρια έως μεγάλη ανεπάρκεια της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης. Συγκεκριμένα, υπάρχει η ελαφριά φαινυλκετονουρία, με τιμές φαινυλαλανίνης αίματος 11- 15 mg/dl, η μέτριας βαρύτητας νόσος

με τιμές φαινυλαλανίνης αίματος 16-20 mg/dl και τέλος η βαριά *φαινυλκετονουρία, με* τιμές φαινυλαλανίνης αίματος >20 mg/dl. Σε αυτή τον τύπο της νόσου, η κλινική εικόνα περιλαμβάνει σπασμούς, μικροκεφαλία, αδυναμία συγκέντρωσης, δυσάρεστη οσμή ούρων και διανοητική καθυστέρηση (9).

1.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Για την αντιμετώπιση της φαινυλκετονουρίας είναι απαραίτητη η σωστή διατροφή του ατόμου, η οποία πρέπει να ξεκινήσει άμεσα μετά τη γέννηση. Αν η διατροφή ξεκινήσει αργότερα από το διάστημα των τριών μηνών, οι πιθανότητες φυσιολογικής νοημοσύνης του παιδιού είναι πολύ μικρές.

Συγκεκριμένα, η δίαιτα ενός ατόμου με φαινυλκετονουρία είναι βασισμένη στην μείωση της πρόσληψης του αμινοξέων της φαινυλαλανίνης , η οποία ποικίλει ανάλογα με την σοβαρότητα της νόσου που ορίζεται από την ανεπάρκεια της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης και την δραστηριότητα της (13).

Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι εκτός από τη δίαιτα χαμηλή σε Φαινυλαλανίνη , απαραίτητη είναι και η επαρκής πρόσληψη τυροσίνης. Αρχικά , ένα παιδί με φαινυλκετονουρία , μέχρι και δέκα ετών, θα πρέπει να λαμβάνει **200-500 mg/ημέρα** φαινυλαλανίνης , καθώς και **25-85 mg /κιλό σωματικού βάρους/ήμερα** τυροσίνη.

Η φαινυλαλανίνη καταλαμβάνει το 4-6% της συνολικής πρωτεΐνης της τροφής. Συνεπώς, τρόφιμα τα οποία έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες απαγορεύονται στην δίαιτα του ατόμου (14).

Τα μη επιτρεπτά τρόφιμα στη διατροφή ενός παιδιού με φαινυλκετονουρία είναι το κρέας, το κοτόπουλο, τα ψαριά, τα αλλαντικά, τα τυριά, το γιαούρτι, τα όσπρια, οι ξηροί καρποί και η σόγια. Ακόμη, τρόφιμα που περιέχουν ως πρόσθετη ύλη την ασπαρτάμη, όπως είναι τα light αναψυκτικά, δεν μπορούν να καταναλωθούν από τους νοσούντες γιατί η ασπαρτάμη διασπάται σε απαρτικό οξύ, φαινυλαλανίνη και μικρές ποσότητες μεθανόλης. Ως επιτρεπόμενα τρόφιμα θεωρούνται το ρύζι, τα φρούτα και λαχανικά με χαμηλή περιεκτικότητα σε φαινυλαλανίνη, το βούτυρο, το λάδι, τα αναψυκτικά χωρίς ασπαρτάμη, το μέλι, η μαρμελάδα, καθώς και το φρέσκο γάλα και τα κρεμώδη τυριά σε μικρές και περιορισμένες ποσότητες (15).

Αξίζει να αναφερθεί ότι είναι ιδιαίτερα σημαντική η πρακτική υπολογισμού της επιτρεπόμενης ποσότητας φαινυλαλανίνης. Στον ακόλουθο πίνακα, παρουσιάζονται οι ανάγκες σε φαινυλαλανίνη στα παιδιά έως 8 ετών.

Πίνακας 1: Απαιτήσεις φαινυλαλανίνης στη βρεφική ηλικία (16)

Ηλικία	Ποσότητα φαινυλαλανίνης/ημέρα
0-3 μηνών	**50-60 mg/kg Σ.Β.**
4-6 μηνών	**40-50 mg/kg Σ.Β.**
7-12 μηνών	**30-40 mg/kg Σ.Β.**
1-2 ετών	**25-30 mg/kg Σ.Β.**
2-3 ετών	**20-25 mg/kg Σ.Β.**
4-6 ετών	**15-25 mg/kg Σ.Β.**
7-8 ετών	**15 mg/kg Σ.Β.**

Για να βρεθεί η κατάλληλη ποσότητα τροφίμων που μπορεί να καταναλώσει ένα παιδί, χρησιμοποιείται ένα σύστημα ανταλλαγής τροφίμων–σύστημα ισοδυνάμων, κατά το οποίο αναγράφονται ποσότητες διάφορων τροφίμων που ισοδυναμούν σε 15,25 ή 50 mg φαινυλαλανίνης. Οι ασθενείς μέσα από το σύστημα ισοδυνάμων μπορούν να ανταλλάζουν ένα τρόφιμο με ένα άλλο, έτσι ώστε να μην υπερβαίνουν τα επιτρεπόμενα όρια φαινυλαλανίνης ημερησίως. Σημαντικό επίσης είναι να γίνεται κατανομή της φαινυλαλανίνης μέσα στην ημέρα (17).

Πίνακας 2: Περιεκτικότητα φρούτων και λαχανικών σε φαινυλαλανίνη και πρωτεΐνη (16)

ΦΡΟΥΤΑ & ΛΑΧΑΝΙΚΑ	ΦΑΙΝΥΛΑΛΑΝΙΝΗ (mg/100gr)	ΠΡΩΤΕΙΝΗ (gr/100gr)	
Αβοκάντο	71	1.9	55 gr/ ισοδύναμο
Γλυκοπατάτα	97	1.7	60 gr/ανταλλαγή
Κουνουπίδι	89	2.9	Ελεύθερη κατανάλωση

Λαχανάκια Βρυξελλών	92	2.9	35 gr/ ισοδύναμο
Μανιτάρια	65	1.8	Ελεύθερη κατανάλωση
Μπανάνες	53	1.2	100 gr/ισοδύναμο
Μπρόκολο	76	3.1	30 gr/ ισοδύναμο
Πράσα	53	0.7	Ελεύθερη κατανάλωση
Σταφίδες	51	2.1	Ελεύθερη κατανάλωση
Σουλτανίνες	58	2.7	Ελεύθερη κατανάλωση
Σπαράγγι	84	3.4	1 μερίδα/ημέρα

Πίνακας 3: Τρόφιμα που περιέχουν 50mg φαινυλαλανίνης (16)

ΤΡΟΦΙΜΟ	**ΠΟΣΟΤΗΤΑ**
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ	
Γάλα πλήρες	30 ml
Κρέμα γάλακτος 30%	40ml
Τυρί κρέμα	12 g
Γιαούρτι 3.5%	13 g
ΑΜΥΛΟ	
Πατάτες ωμές	55 g
Πατάτες βραστές	75 g
Πατάτες ψητές	40 g
Πατάτες chips	30 g
Κροκέτες πατάτας	10 g
Φασόλια φούρνου	20 g
Καλαμπόκι	55 g
Ρύζι ωμό	15 g
Ρύζι μαγειρεμένο	45 g
Ψωμί όλα τα είδη	10 g

Kellogg ‘s Corn flakes	15 g
ΦΡΟΥΤΑ	
Μπανάνα	111 g
Μήλα	1250 g
Πορτοκάλια	333 g
Σταφύλια	150 g
Αβοκάντο	55 g
Αχλάδια	55 g
ΛΑΧΑΝΙΚΑ	
Ντομάτα	223 g
Μπρόκολο	45 g
Φασολάκια	100 g
Σπανάκι	25 g

Τέλος, τα άτομα με φαινυλκετονουρία χρειάζεται να καταναλώνουν συμπληρώματα πρωτεΐνης, τα οποία δεν περιέχουν καθόλου φαινυλαλανίνη. Αντιθέτως, περιέχουν τυροσίνη και ταυτόχρονα καλύπτουν τις πρωτεϊνικές ανάγκες του ατόμου. Τα συμπληρώματα διατροφής διαφέρουν από ηλικία σε ηλικία σε ότι αφορά την ενεργειακή τους πυκνότητα ,τις αναλογίες αλλά και την δοσολογία. Η χορήγηση τους αρχίζει από την διάγνωση και τις πρώτες ημέρες ζωής του παιδιού και συνεχίζεται δια βίου. Όλα τα διατροφικά συμπληρώματα περιέχουν μείγματα απαραίτητων και μη απαραίτητων αμινοξέων, ενώ παράλληλα είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνες , μέταλλα, ιχνοστοιχεία καθώς και φυτικές ίνες. Είναι απαραίτητο τα υποκατάστατα πρωτεΐνης να χρησιμοποιούνται σαν φάρμακα, σε συγκεκριμένο χρόνο και να υπάρχει συνέπεια. Επιπλέον, υπάρχουν σε διάφορες μορφές για να μπορούν να καταναλώνονται και να είναι «ελκυστικά» σε κάθε ηλικιακή ομάδα (12).

1.4.1 Φαινυλκετονουρία και Βρεφική Ηλικία

Η αντιμετώπιση της φαινυλκετονουρίας στη βρεφική ηλικία είναι υψίστης σημασίας. Ο μητρικός θηλασμός αποτελεί την «ιδανική» τροφή για τα βρέφη με φαινυλκετονουρία, και όχι μόνο, καθώς είναι χαμηλό σε φαινυλαλανίνη. Στις περιπτώσεις, όμως, που το βρέφος δε θηλάζει, δίνεται φόρμουλα, η οποία μοιράζεται σε 6-7 γεύματα ημερησίως. Στη συνέχεια, στα βρέφη 4-6 μηνών, ξεκινάει η εισαγωγή στερεάς τροφής. Συνήθως τα βρέφη ξεκινάνε με ένα ή δύο κουταλάκια του γλυκού φαγητών χαμηλά σε φαινυλαλανίνη όπως πολτοποιημένα φρούτα ή

λαχανικά (λιγότερο από 50 mg φαινυλαλανίνης/100 g). Αργότερα, προστίθενται φαγητά όπως τοστ με τυρί και βούτυρο χαμηλά σε φαινυλαλανίνη και μπισκότα.

1.4.2 Φαινυλκετονουρία και Παιδική Ηλικία

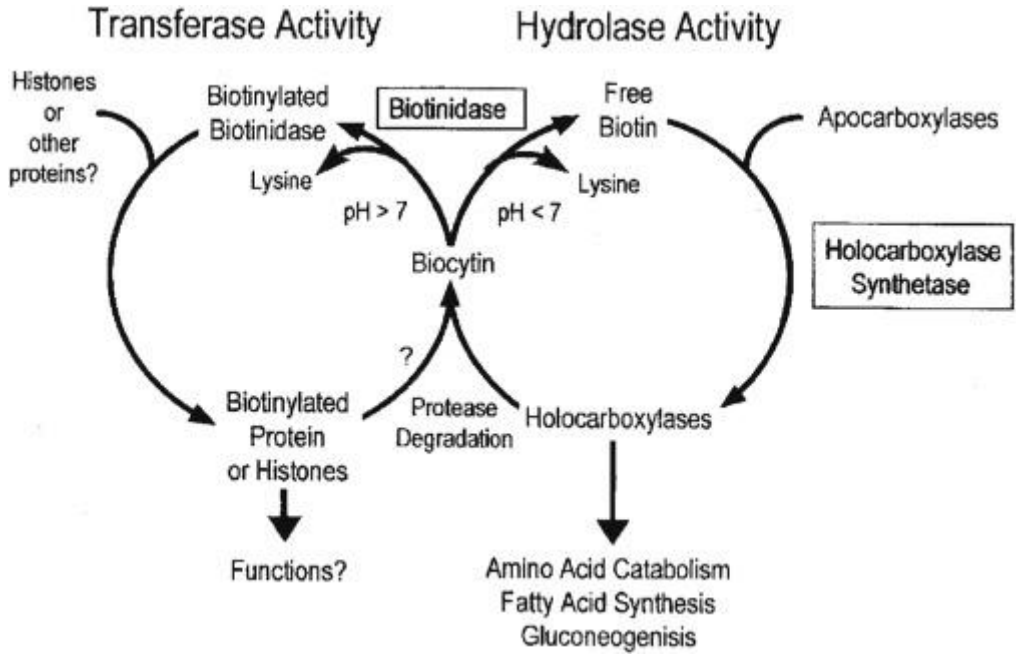
Όσον αφορά τα μικρά παιδιά με PKU, εμφανίζουν διάφορα προβλήματα που σχετίζονται με τη διατροφή. Τα παιδιά έχουν μειωμένη όρεξη, απεχθάνονται τα γλυκά φαγητά και επηρεάζεται η διατροφή τους λόγω της μειωμένης ποικιλίας φαγητών που μπορούν να επιλέξουν. Συχνά, αρνούνται να φάνε τρόφιμα ελεύθερα φαινυλαλανίνης ή τρώνε κρυφά τρόφιμα που δεν επιτρέπονται. Για τους παραπάνω λόγους, είναι σημαντικό η οικογένεια να ενθαρρύνει το παιδί, να επικρατεί θετικό κλίμα, καθώς επίσης να προσπαθούν να υπάρχει ποικιλία τροφίμων και γευστικές επιλογές.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι από την παιδική ηλικία, αυξάνονται οι πιθανότητες εμφάνισης ανεπάρκειας σε βιταμίνη B12. Ακόμη, φαίνεται πως τα παιδιά με φαινυλκετονουρία έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν οστεοπενία και οστεοπόρωση στην μετέπειτα ζωή τους (18).

Κεφάλαιο 2: Ανεπάρκεια Βιοτινιδάσης

2.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Η ανεπάρκεια βιοτινιδάσης αποτελεί μια μεταβολική διαταραχή κατά την οποία η βιοτίνη, γνωστή και ως βιταμίνη Β7, δεν απελευθερώνεται από τις πρωτεΐνες. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιείται ανεπάρκεια βιοτίνης είτε κατά την απελευθέρωσης της πρωτείνης μετά την κατανάλωση τροφής, είτε κατά την παραγωγή πρωτείνης στο κύτταρο. Συνηθώς, η ανεπάρκεια αυτή εμφανίζεται τους πρώτους μήνες της ζωής του ατόμου, χωρίς όμως αυτό να απορρίπτει το γεγονός να εμφανιστεί και αργότερα (19).



Εικόνα 8: Κύκλος βιοτίνης (20)

Η βιοτινιδάση αποτελεί το ένζυμο που απομακρύνει τη βιοτίνη, όταν είναι δεσμευμένη. Η βιοτίνη μπορεί να προσληφθεί είτε ελεύθερη, είτε δεσμευμένη με πρωτείνη, είτε ως μικρά βιοτινυλιωμένα πεπτίδια συνδεδεμένα με πρωτείνη. Η βιοτίνη χρησιμοποιείται από τέσσερις καρβοξυλάσες για να μετατραπούν σε ενεργές μορφές, που παίζουν ρόλο στη γλυκονεογένεση, καταβολισμό αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας και σύνθεσης λιπαρών οξέων (19,21).

Η ανεπάρκεια βιοτινιδάσης κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Προκαλείται λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο BTD (3p25) με αποτέλεσμα τη μειωμένη ή και καθόλου δραστικότητα BTD. Έχουν μελετηθεί πάνω από 150 μεταλλάξεις που μπορεί να προκαλέσουν τη συγκεκριμένη νόσο. Από το 1982 και μετά, έχουν ξεκινήσει να ταξινομούν περιστατικά με τη συγκεκριμένη νόσο, προσθέτοντας και κάποια περιστατικά που μπορεί να έχουν κάποια ανεπάρκεια καρβοξυλάσης. Ακόμη, έχει πραγματοποιηθεί ταξινόμηση για τη

νόσο. Ως βαθιά ανεπάρκεια θεωρούνται τα άτομα με ενζυμική δραστικότητα μικρότερη από 10%, ενώ άτομα με δραστικότητα 10-30% ταξινομούνται ως άτομα με μέτρια ανεπάρκεια (21).

Επιδημιολογικά, η μέση συχνότητα της νόσου είναι 1/40.000 έως 1/60.000 άτομα σε παγκόσμια κλίμακα. Σε ορισμένες χώρες όμως, όπως είναι η Τουρκία, ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος, λόγω συμβατότητας, ενώ σε άλλες χώρες όπως οι ΗΠΑ, ο επιπολασμός είναι αρκετά μικρότερος και η συχνότητα της νόσου μπορεί να φτάνει το 1/80.000 άτομα (21).

Για να μπορέσει να γίνει προσδιορισμός, χρειάζεται να πραγματοποιηθεί νεογνικός έλεγχος, όταν είναι διαθέσιμος. Διαφορετικά, σε περιπτώσεις που εμφανίζονται συμπτώματα της νόσου, μπορεί να φανεί και μέσω της μειωμένης δραστηριότητας της βιοτινιδάσης στον ορό, πλάσμα ή στους ινοβλάστες. Τέλος, είναι πλέον δυνατή και η μοριακή ανάλυση των μεταλλάξεων του γονιδίου (19,21).

2.2 Κλινική Εικόνα

Η βιοτίνη, όπως είναι γνωστό, βοηθά στο μεταβολισμό τόσο των πρωτείνων, όσο και των υδατανθράκων και των λιπών. Συνεπώς, η έλλειψη της μπορεί να συνδεθεί με μια σειρά συμπτωμάτων και κλινικών εικόνων, κυρίως νευροδερματικά.

Τα πιο επικρατή συμπτώματα είναι η υποτονία, η μυϊκή αδυναμία, η αταξία και η έλλειψη συντονισμού. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστεί έλλειψη ακοής και οπτική ατροφία. Ακόμη, μπορεί να παρουσιαστεί αλωπεκίαση και δερματικά εξανθήματα. Τέλος, υπάρχουν περιπτώσεις που εμφανίζονται προβλήματα συμπεριφοράς, μαθησιακές δυσκολίες, αλλά και επιληπτικοί παροξυσμοί. Οι μυκητιακές ή ιογενείς λοιμώξεις είναι εξίσου συνηθισμένες. Η συνήθης ηλικία εμφάνισης είναι μεταξύ των ηλικιών 1 εβδομάδας και 10 ετών, με μέσο όρο ηλικίας τους 3,5 μήνες (19).

Επιπλέον, τα περισσότερα άτομα που δεν έχουν λάβει θεραπεία, μεταβολικά μπορεί να εμφανίσουν κετολακτική οξέωση, οργανική οξυουρία και ήπια υπεραμμωνιεμία (19). Ακόμη, μπορεί να εμφανίσουν νόσους του νωτιαίου μυελού και πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένα συμπτώματα μπορεί να μην επιλυθούν/βελτιωθούν αν δεν γίνει άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση. Τέλος, υπάρχουν περιπτώσεις στη βιβλιογραφία που αναφέρουν εμφάνιση συμπτωμάτων σε παιδιά και εφήβους, σε περιόδους άγχους ή έντονης πίεσης.

Στην παρακάτω εικόνα, υπάρχει η κλινική εμφάνιση ενός νεογέννητου με έλλειψη βιοτινιδάσης, που εμφάνισε δερματικά εξανθήματα.



Εικόνα 9: Κλινική Εικόνα ατόμου με έλλειψη βιοτινιδάσης

2.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η θεραπεία της συγκεκριμένη νόσου πρέπει να είναι άμεση, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία, κώμα και έπειτα σε θάνατο. Η κύρια οδηγία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση είναι η χορήγηση βιοτίνης σε καθημερινή βάση, με δόση που υπολογίζεται μεταξύ 5 και 10mg. Η θεραπεία είναι ίδια ανεξάρτητα το γονότυπο και την ενζυμική ενεργότητα της βιοτινιδάσης. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε, ορισμένα συμπτώματα όπως είναι οπτική ατροφία, η καθυστέρηση στην ανάπτυξη και η απώλεια ακοής, είναι μη αναστρέψιμα αν εμφανιστούν (19).

Αναφορικά με τη διατροφή, πρέπει να αποφεύγονται τα ωμά αβγά, καθώς περιέχουν αβιδίνη, η οποία δεσμεύει τη βιοτίνη. Αντίστοιχο πρόβλημα δεν δημιουργείται με τα μαγειρεμένα αβγά, καθώς η επαρκής θέρμανση απενεργοποιεί την αβιδίνη. Η χορήγηση βιοτίνης είναι υποχρεωτική, αλλά και τα τρόφιμα μπορούν να αποτελέσουν πηγές βιοτίνης. Πιο συγκεκριμένα, καλό είναι να καταναλώνονται όσπρια, αβγά, σαρδέλες, κάποιοι ξηροί καρποί, καθώς και προιόντα ολικής άλεσης. Ακολουθεί ένας πίνακας με την αντίστοιχη ποσότητα βιοτίνης σε κάποια τρόφιμα (22).

Πίνακας 4: Περιεκτικότητα βιοτίνης σε διάφορα τρόφιμα

Τρόφιμα	Ποσότητα (g)	Βιοτίνη (μg)
Αβγό	50	10
Μανιτάρια	120	2,6
Γλυκοπατάτα	80	1,2
Φράουλες	110	1,7
Αμύγδαλα	30	1,3
Φυστίκια	28	4,9
Συκώτι	74	30,8
Σολωμός	63	3,7

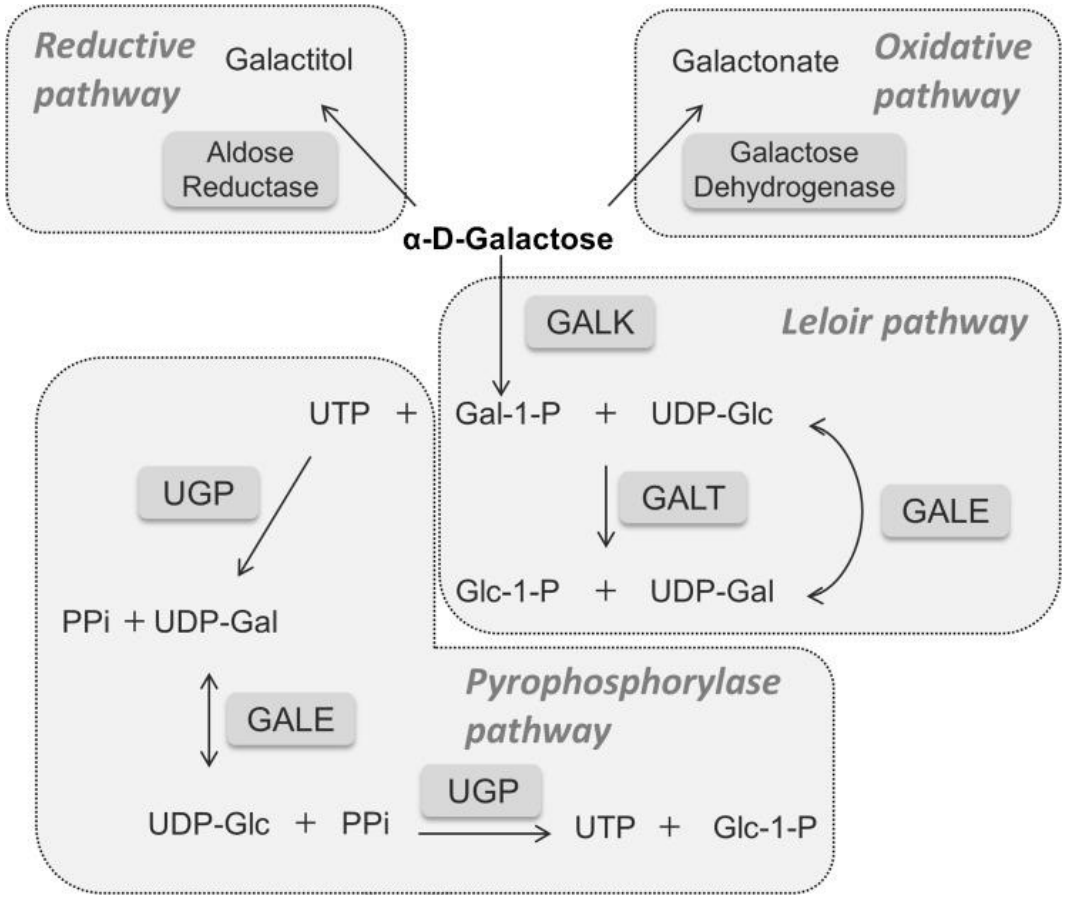
Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιπτώσεις που μπορεί να μην κριθεί απαιραίτητη η θεραπεία με χορήγηση βιοτίνης. Στις γενικές συστάσεις, πρέπει να υπάρχει παρακολούθηση και οι αποφάσεις να βασίζονται στην ενζυμική δραστηριότητα.Ακόμη, πρέπει να υπάρχει ετήσια παρακολούθηση με εξετάσεις ή/και αξιολόγηση, για να κρίνεται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (19,21).

Κεφάλαιο 3: Γαλακτοζαιμία

3.1 Ορισμός και Επιδημιολόγια

Η γαλακτοζαιμία αποτελεί ένα σπάνιο κληρονομικό νόσημα, το οποίο κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Η εμφάνιση της κυμαίνεται στο 1 στις 30.000-60.000 γεννήσεις. Η συχνότητα εμφάνισης της φαίνεται να ποικίλει, ενώ υπάρχουν περισσότερα περιστατικά σε Ιρλανδούς, λόγω συγγένειας εξ αίματος. Η πρώτη περιγραφή της νόσου έγινε το 1908 και από τότε μελετώνται οι μοριακές και κυτταρικές πτυχές. Παρολ' αυτά, εκατό χρόνια μετά, η παθοφυσιολογία της δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως.

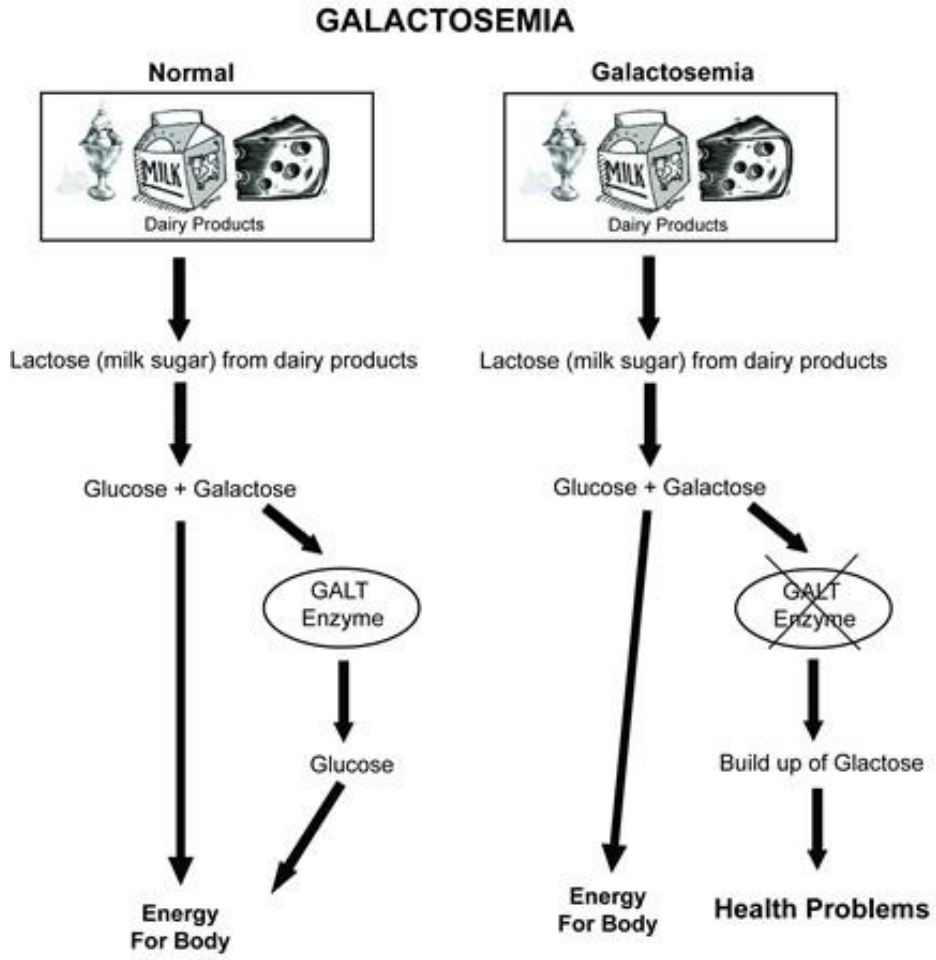
Οφείλεται σε ανεπάρκεια κάποιων ενζύμων που σχετίζονται με τη γαλακτόζη. Η γαλακτόζη αποτελεί ένα μονοσακχαρίτη, ανήκει στην οικογένεια των υδατανθράκων και ενώνεται με τη γλυκόζη, προκειμένου να σχηματιστεί η λακτόζη. Δε συνηθίζεται να κυκλοφορεί ελεύθερη στη φύση (23).



Εικόνα 10: Μεταβολισμός γαλακτόζης (23)

Οι διαφορές που εντοπίζονται στο μεταβολισμό της γαλακτόζης σε φυσιολογική κατάσταση

και σε νοσηρή (γαλακτοζαιμία) φαίνεται στο παρακάτω σχήμα (24).



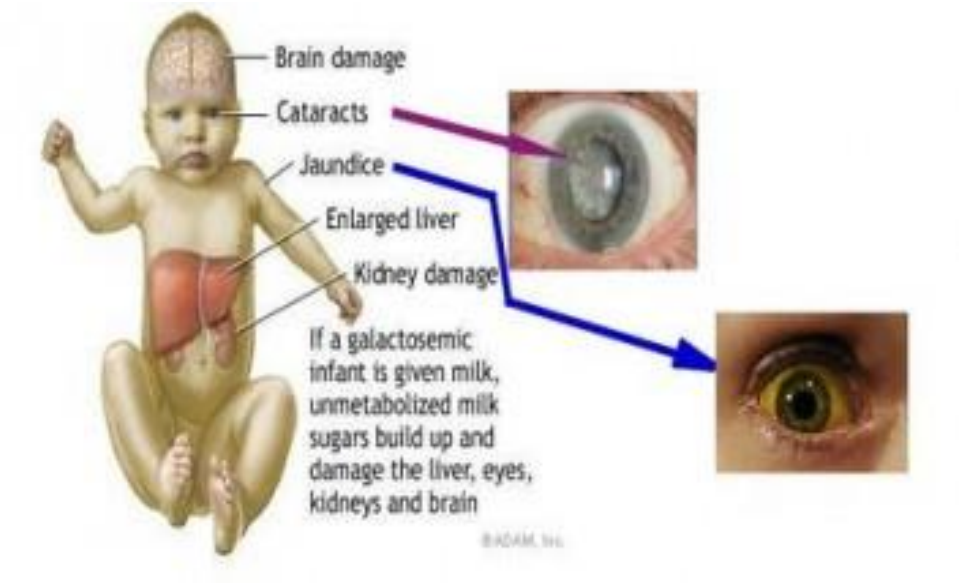
Εικόνα 11: Οι διαφορές του μεταβολισμού της γαλακτόζης (24)

Υπαρχουν τρεις κατηγορίες της συγκεκριμένης νόσου, η κλασική γαλακτοζαιμία που αποτελεί μια σοβαρή και απειλητική νόσο για τη ζωή, η ανεπάρκεια γαλακτοκινάσης, που αποτελεί μια σπάνια ήπια μορφή και τέλος η ανεπάρκεια της επιμεράσης της γλυκόζης, που αποτελεί σπάνια και με ποικίλη βαρύτητα νόσο. Η κλασική γαλακτοζαιμία, όπως αναφέρθηκε, οφείλεται σε μια ανωμαλία στον μεταβολισμό της γαλακτόζης σε γλυκόζη εξαιτίας της έλλειψης ενός, από τα απαραίτητα για αυ- τές τις ενέργειες, ένζυμο, την ουριδυλοτρανσφεράση της 1- φωσφορικής γα- λακτόζης. Η ενζυμική ανεπάρκεια έχει ως συνέπεια την συσσώρευση της γα- λακτόζης ή της 1 φωσφορικής γαλακτόζης galactose-1-phosphatase στους ιστούς. Οι διαφορετικοί τύποι γαλακτοζαιμίας οφείλονται σε μεταλλάξεις στα γονίδια GALT, GALK1 και GALE (9p13, 17q24, 1p36), που κωδικοποιούν τα τρία ένζυμα που είναι απαραίτητα στον μεταβολισμό της γαλακτόζης, με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία της μεταβολικής οδού αποδόμησης της γαλακτόζης Leloir (23).

3.2 Κλινική Εικόνα

Τα συμπτώματα της γαλακτοζαιμίας για τα βρέφη εμφανίζουν στην αρχή δυσκολίες στη σίτιση, χαμηλή αύξηση του σωματικού βάρους και στη συνέχεια υπογλυκαιμία, εμέτους, διάρροια, ηπατοσπληνομεγαλία και τέλος λήθαργο. Όσοι καταφέρουν να επιβιώσουν χωρίς δίαιτα εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση, υπογλυκαιμία, ηπατική κίρρωση, υπέρταση και ασκίτη. Στα άτομα με τη πιο ήπια μορφή γαλακτοζαιμίας εμφανίζεται καταρράκτης, ενώ στη πιο σπάνια μορφή, υπάρχουν ποικίλα συμπτώματα.

Για τη διάγνωση της νόσου χρειάζεται ειδική εξέταση από την πτέρνα του βρέφους ή μια εξέταση ούρων που ελέγχει την παρουσία των ενζύμων που απαιτούνται για το μεταβολισμό της γαλακτόζης. Σημαντικός είναι και ο έλεγχος του βρέφους στο ήπαρ και στον σπλήνα για τυχόν διόγκωση (25).



Εικόνα 12: Κλινική Εικόνα Γαλακτοζαιμίας

3.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Για την αντιμετώπιση της γαλακτοζαιμίας υπάρχουν κάποιες συστάσεις που θυμίζουν τις διατροφικές οδηγίες σε δυσανεξία στη λακτόζη. Η γενική σύσταση επιβάλλει την αποφυγή κατανάλωσης γαλακτοκομικών προιόντων καθώς και τρόφιμα που περιέχουν λακτόζη. Αν κάποιο βρέφος εμφανίσει συμπτώματα, πρέπει να δοθεί υποκατάστατο γάλακτος με βάση τη σόγια. Αξίζει να αναφερθεί ότι το αγελαδινό γάλα περιέχει 227mg γαλακτόζης/100mL και το μητρικό γάλα 350mg γαλακτόζης/100mL, ενώ το γάλα σόγιας περιέχει 1,5mg γαλακτόζης/100mL. Επιπλέον προσοχή πρέπει να δοθεί σε φρούτα και λαχανικά, ώστε να αξιολογηθεί η περιεκτικότητα τους σε γαλακτόζη και να δίνονται σε συγκεκριμένη ποσότητα. Υψηλή συγκέντρωση σε γαλακτόζη έχουν τα καρπούζια, οι ντομάτες, οι χουρμάδες και οι καυτερές πιπεριές.

Πίνακας 5: Τρόφιμα που δεν επιτρέπονται σε Γαλακτοζαιμία

Τρόφιμα που δεν επιτρέπονται
Βούτυρο
Γάλα και γαλακτικά στερεά
Σκόνη γάλακτος/ πρωτεϊνη γαλακτος
Βουτυρόγαλα
Κρέμα
Garbanzo φασόλια
Άπαχη σκόνη γάλακτος & στερεά
Εντόσθια κρέατος
Τυρί
Σερμπέτι

Εκτός από τα παραπάνω τρόφιμα, αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν αρκετά φρούτα και λαχανικά, που περιέχουν χαμηλά ποσά γαλακτόζης και ίσως σε μεγάλη ποσότητα να επηρεάζουν την υγεία των ατόμων με γαλακτοζαιμία. Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι μια δίαιτα χωρίς λακτόζη εμπλουτισμένη σε φρούτα και λαχανικά δεν

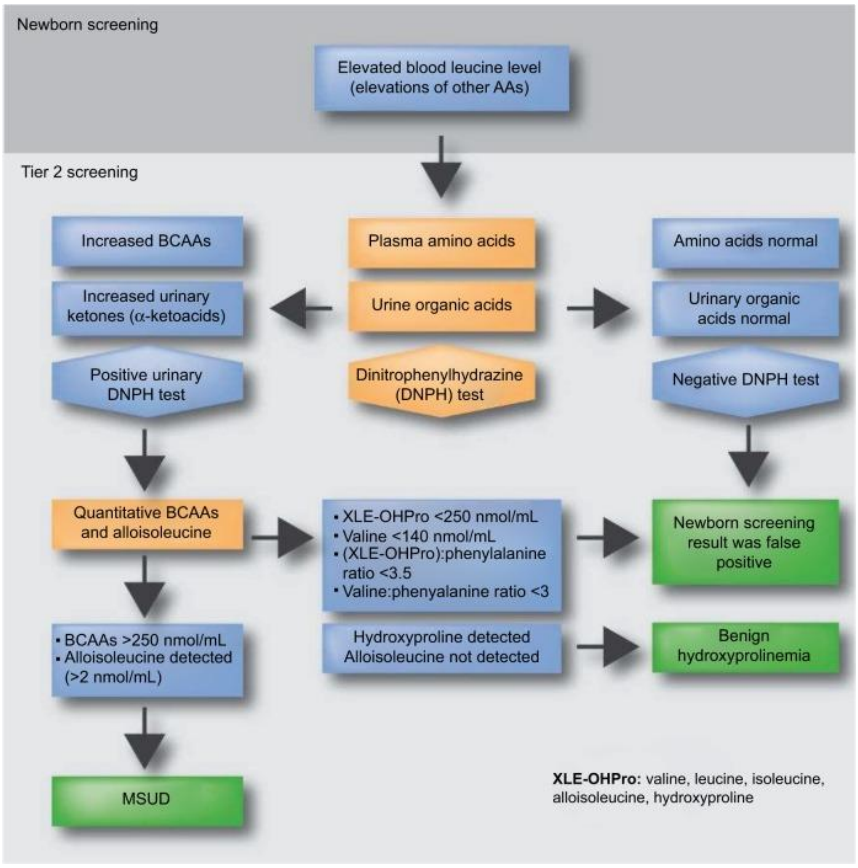
επηρεάζει τα επίπεδα γαλακτόζης στο αίμα, αλλά ούτε και την υγεία των ατόμων με γαλακτοζαιμία (26).

Κεφάλαιο 4: Νόσος Ούρων με Οσμή Σφενδάμου

4.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Είναι μία από τις 9 κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού των διακλαδισμένων αμινοξέων - λευκίνη, ισολευκίνη, βαλίνη - την οποία περιέγραψαν για πρώτη φορά οι Westall, Dancis και Miller το 1957. Είναι γνωστή και ως Κετονουρία Διακλαδισμένης Αλύσου. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση των τριών διακλαδισμένων αμινοξέων και των κετοξέων τους στον οργανισμό, συχνά σε επίπεδα 50πλάσια των φυσιολογικών. Ο κύριος λόγος παρουσίας της νόσου είναι η μειωμένη λειτουργικότητα του ενζυμικού συστήματος της α-κετοοξικής αφυδρογονάσης (BCKHD). Η νόσος MSUD. Κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και η συχνότητα διεθνώς είναι 1:185.000 γεννήσεις, ενώ στον πληθυσμό των Μεννονιτών της Πενσυλβανίας (ΗΠΑ) η συχνότητα ανέρχεται σε 1:176 γεννήσεις.

Για να μπορέσει να γίνει διάγνωση της νόσου, πρέπει να εντοπιστούν τα αυξημένα επίπεδα λευκίνης, ισολευκίνης και βαλίνης στο πλάσμα και στα ούρα. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι υπάρχει προγεννητικός έλεγχος. Στην παρακάτω εικόνα, φαίνεται το πρωτόκολλο ελέγχου για τον εντοπισμό ή όχι της νόσου (27).

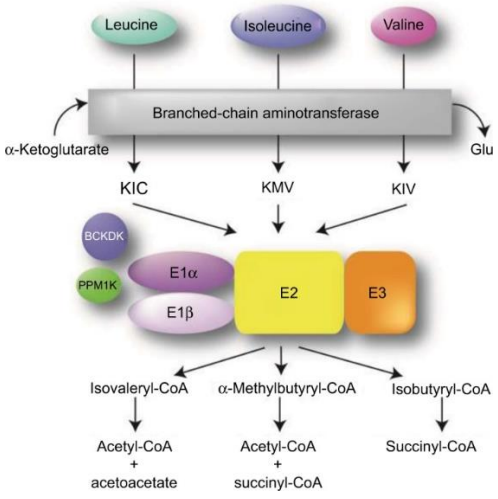


Εικόνα 13: Πρωτόκολλο ελέγχου για εντοπισμό MSUD (27)

4.2 Παθοφυσιολογία

Το MSUD είναι μια μεταβολική διαταραχή που προκαλείται από μειωμένη λειτουργία του συμπλέγματος ενζύμων BCKAD. Η μειωμένη δραστηριότητα τους αυξάνει τα επίπεδα BCAA και προκαλεί τοξικότητα στους σκελετικούς μυες και στον εγκεφαλικό ιστό. Ο καταβολισμός BCAA είναι απαραίτητος για τη μετατροπή λευκίνης, ισολευκίνης, και βαλίνης στα αντίστοιχα α-κετοξέα τους με αμινοτρανσφεράση διακλαδισμένης αλυσίδας εντός των μιτοχονδρίων. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται στο σκελετικό μύ. Τα BCAAs είναι απαραίτητα για την ανθρώπινη ζωή, παίζοντας σημαντικό ρόλο στη σύνθεση και τη λειτουργία των πρωτεϊνών, στην κυτταρική σηματοδότηση και στον μεταβολισμό της γλυκόζης.

Στη συνέχεια, το σύμπλεγμα BCKAD ξεκινά την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των α-κετοξέων, έτσι ώστε να δημιουργηθούν τα α-κετοξέα, το ακετοξικό, το ακετύλιο-CoA και ηλεκτρικό-CoA, όπως φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα. Τα αυξημένα επίπεδα BCAA στο σώμα λόγω παθογόνων ελαττωμάτων σε αυτά τα συστατικά προκαλούν MSUD, οδηγώντας σε μια ποικιλία συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, του σκελετικού μυός και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, οι διαταραχές του μεταβολισμού BCAA μπορούν να προκαλέσουν ανωμαλίες στη σύνθεση γλουταμινικού που οδηγούν σε διάφορα νευρολογικά προβλήματα σε ασθενείς. Ο έλεγχος των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των επιπέδων BCAA είναι το κλειδί για την πρόληψη αυτών των συμπτωμάτων. Επιπλέον, η συσσώρευση λευκίνης είναι εξαιρετικά νευροτοξική. Τα αυξημένα επίπεδα λευκίνης μπορούν να επηρεάσουν την ομοιόσταση του νερού, προκαλώντας πρήξιμο στον εγκέφαλο, αλλοίωση της ομοιόστασης αζώτου μειώνοντας περαιτέρω τα επίπεδα γλουταμινικού και αυξάνοντας το οξειδωτικό στρες (28).



Εικόνα 14: Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί MSUD (27)

4.3 Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα των ατόμων με τη συγκεκριμένη νόσο περιλαμβάνει μια σειρά από χαρακτηριστικά. Αρχικά, εμφανίζονται εγκεφαλικές βλάβες, βλάβες και σταδιακός εκφυλισμός του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επιπλέον, χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου, που δίνει και το όνομα, είναι τα ούρα που έχουν τη χαρακτηριστική οσμή του σιροπιού σφενδάμου μετά από πολλές ημέρες συσσώρευσης των αμινοξέων τα οποία δεν έχουν μεταβολιστεί.

Ακόμη, πρέπει να αναφερθεί πως υπάρχει πιθανότητα η νόσος να εμφανιστεί είτε σε ελαφριά είτε σε πιο σοβαρή μορφή. Η σοβαρή μορφή της νόσου εκδηλώνεται σε διάστημα 3 έως 5 ημερών μετά τη γέννηση με λήθαργο, εμφανίζονται δυσκολίες σίτισης, υπνηλία, μυική ακαμψία, κώμα, καθώς και τη χαρακτηριστική οσμή σιροπιού σφενδάμου στα ούρα. Η μέτρια μορφής νόσου εμφανίζεται σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας προκαλώντας εξελικτική νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται κυρίως από ψυχοκινητική καθυστέρηση (29,30).



Εικόνα 15: Βρέφη με MSUD

4.4 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι απαραίτητη να γίνει άμεσα. Ανάλογα με την κλινική κατάσταση του νεογνού, η σίτιση θα γίνει εντερικά ή παρεντερικά. Ο κύριος στόχος είναι η πιο γρήγορη επαναφορά του νεογνού στη σίτιση από το στόμα.

Αρχικό στάδιο για τη διατροφική αντιμετώπιση είναι η απομάκρυνση της λευκίνης και των τοξικών μεταβολιτών από τον οργανισμό του νεογνού. Στη συνέχεια, πρέπει να διορθωθεί η μεταβολική οξέωση και να αποκατασταθεί η ηλεκτρολυτική ισορροπία. Επιπλέον, πρέπει να γίνει ρύθμιση των επιπέδων των διακλαδισμένων αμινοξέων στο αίμα και να γίνει διατήρηση του ισοζυγίου αζώτου. Τέλος, πρέπει να δοθεί επαρκής ενέργεια, ώστε να προληφθεί ο ιστικός μεταβολισμός.

Αφού επανέλθει η κατάσταση του νεογνού σε φυσιολογικά επίπεδα, θα πρέπει να υπάρξουν συγκεκριμένες διατροφικές οδηγίες εφ’ όρου ζωής. Συγκεκριμένα, τα νεογνά πρέπει να ακολουθήσουν μια συνθετική δίαιτα φτωχή στα τρία διακλαδισμένα αμινοξέα η οποία έχει σαν στόχο κατ΄αρχήν την επιβίωση του ασθενούς και στη συνέχεια τη νοητική του ανάπτυξη, όσο το δυνατόν πιο κοντά στα επίπεδα του φυσιολογικού. Οι ανάγκες σε πρωτεΐνες καλύπτονται με ελεύθερο στα διακλαδισμένα μίγμα αμινοξέων, που παρέχει ταυτόχρονα τις απαραίτητες βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και μέταλλα και αποτελεί το θεμέλιο λίθο της δίαιτας του MSUD ασθενή για το υπόλοιπο του βίου του. Οι ενεργειακές απαιτήσεις καλύπτονται με πολυμερή της γλυκόζης, ζάχαρη και φυτικά λίπη. Αρχικά χορηγούνται MCT και στη συνέχεια ελαιόλαδο. Στον ακόλουθο πίνακα, φαίνονται οι καθημερινές διατροφικές συστάσεις για τα βρέφη (27,31).

Πίνακας 6: Σύστασεις για βρέφη με MSUD

	Καθημερινή Σύσταση για βρέφη έως 6μηνών
Λευκίνη (mg/kg)	40-100
Ισολευκίνη (mg/kg)	30-90
Βαλίνη (mg/kg)	40-95
Πρωτείνη (g/kg)	2,5-3,5
Ενέργεια (Kcal/g)	95-145
Υγρά (ml/kg)	125-160

Κεφάλαιο 5: Κυστική Ίνωση

5.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Η κυστική ίνωση ή αλλιώς ινοκυστική νόσος είναι μια γενετική ασθένεια η οποία επηρεάζει συστήματα όπως το αναπνευστικό, το πεπτικό και το αναπαραγωγικό. Η κυστική ίνωση αποτελεί τη πιο συχνή θανατηφόρο γενετική ασθένεια, με τον επιπολασμό να φτάνει το 1 περιστατικό στους 3000 λευκούς(32).

Η κυστική ίνωση είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που σχετίζεται με μεταλλάξεις. Προσβάλλει τους πνεύμονες, το πάγκρεας, το έντερο, την ηπατοχοληφόρο οδό και το αναπαραγωγικό σύστημα, κυρίως των αρρένων (33).

Η διάγνωση της κυστικής ίνωσης γίνεται όταν υπάρχει θετικός νεογνικός έλεγχος ή τουλάχιστον ένα σημείο/σύμπτωμα που υποδηλώνει ύπαρξη κυστικής ίνωσης ή οικογενειακό ιστορικό, με γονιό ή κάποιο από τα αδέρφια να νοσούν (34).

Ο νεογνικός έλεγχος γίνεται 5 έως 14 ημέρες μετά τη γέννηση, αποτελεί έναν τρόπο εντοπισμού των νεογνών που είναι πιθανό να πάσχουν από κυστική ίνωση. Ακόμη, πραγματοποιείται δοκιμασία ιδρώτα, όπου μετριέται η συγκέντρωση ιόντων χλωρίου στον ιδρώτα του ασθενούς (33).

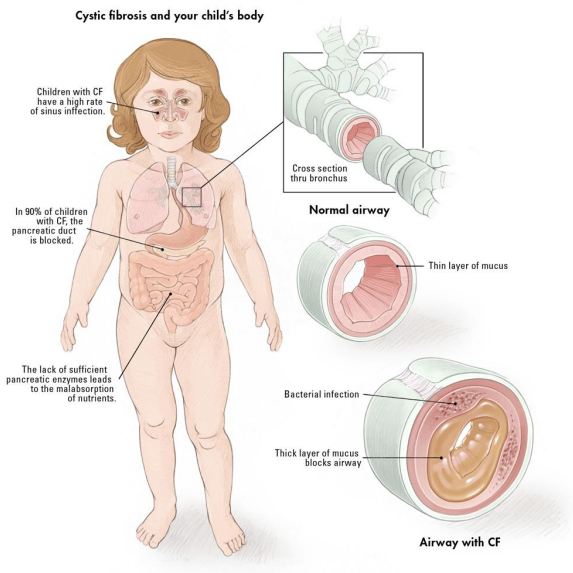
5.2 Κλινική Εικόνα

Τα συμπτώματα της κυστικής ίνωσης πρωτοεμφανίζονται μέσα στον πρώτο χρόνο της ζωής, αλλά μπορεί να εμφανιστούν και αργότερα στην παιδική ηλικία. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων ποικίλει. Κύριο χαρακτηριστικό της κυστικής ίνωσης είναι η εμφάνιση ιδιαίτερα παχύρρευστων και αφυδατωμένων εκκρίσεων από διάφορα όργανα και αδένες του σώματος, με αποτέλεσμα τη σταδιακή καταστροφή του ιστού πολλών οργάνων και την ανεπάρκεια αυτών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, πλήττονται οι πνεύμονες με τελική κατάληξη την αναπνευστική ανεπάρκεια και το θάνατο. Τα συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος είναι ο επίμονος βήχας, ο συριγμός, η δύσπνοια καθώς και οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του θώρακα που προκαλούν βλάβη στους πνεύμονες.

Επιπλέον, εμφανίζεται παγκρεατική ανεπάρκεια λόγω της μειωμένης ή μηδαμινής παραγωγής ενζύμων που απαιτούνται για την πέψη των τροφών, γεγονός που οδηγεί σε κακή θρέψη και σε απλές και καθημερινές λοιμώξεις.

Όσον αφορά στα γαστρεντερικά συμπτώματα, υπάρχει υποσιτισμός που οδηγεί σε μικρή σωματική ανάπτυξη και χαμηλή αύξηση του βάρους, διογκωμένη κοιλιά, δυσκοιλιότητα και μεγάλα σε μέγεθος λιπαρά κόπρανα με έντονη κακοσμία.

Ακόμη, δημιουργείται κίρρωση του ήπατος και καρδιακή ανεπάρκεια. Εμφανίζεται ρευματοειδής αρθρίτιδα, οστεοπόρωση και οστεοπενία από πολύ μικρή ηλικία, λόγω κακής απορρόφησης ορισμένων βιταμινών και ιδίως της βιταμίνης D (33).



Εικόνα 16: Κυστική Ίνωση σε παιδιά

5.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η διατροφική παρέμβαση στα παιδιά με κυστική ίνωση αποσκοπεί στην κάλυψη των αναγκών τους σε ενέργεια και θρεπτικά συστατικά, ώστε να εξασφαλίζεται επαρκής ανάπτυξη. Ο υποσιτισμός και η αδυναμία αύξησης του σωματικού βάρους είναι σοβαρά προβλήματα στην κυστική ίνωση, παρά τις προσπάθειες αποφυγής τους και τη συχνή παρακολούθηση (35).

Το αυξημένο έργο αναπνοής λόγω της κακής πνευμονικής λειτουργίας και οι χρόνιες αναπνευστικές λοιμώξεις που προωθούν τον καταβολισμό οδηγούν σε μεγάλες ενεργειακές δαπάνες. Αυξημένες ενεργειακές ανάγκες προκύπτουν και σε άτομα με διαβήτη της κυστικής ίνωσης, λόγω απώλειας θρεπτικών συστατικών από την ύπαρξη πρωτεϊνικού καταβολισμού και γλυκοζουρίας. Ακόμη, μπορεί να υπάρξει και ανορεξία λόγω της νόσου. Για παράδειγμα, η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος που εμφανίζεται σε κάποιους ασθενείς μπορεί να επηρεάσει την όρεξη ή να οδηγήσει σε επεισόδια εμέτου και άρα απώλεια θρεπτικών συστατικών. Ακόμη, διάφοροι ψυχολογικοί παράγοντες επηρεάζουν την ενεργειακή πρόσληψη. Η επαρκής πρόσληψη ενέργειας, ειδικά κατά τη βρεφική και νηπιακή ηλικία, βοηθά στην αποφυγή μιας απότομης μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας (35,36).

Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη διατροφή στην κυστική ίνωση εστιάζουν κυρίως στην ενέργεια και τα λιπίδια, που πρέπει να φτάνουν το 40% της συνολικής ενέργειας. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση, συγκριμένα εκείνοι με παγκρεατική ανεπάρκεια, είναι πιθανό να εμφανίζουν μειωμένη απορρόφηση των πρωτεϊνών της τροφής, λόγω της έλλειψης παγκρεατικών ενζύμων που τις διασπούν. Δεδομένων, λοιπόν, των αυξημένων απωλειών πρωτεϊνών λόγω δυσαπορρόφησης και των αυξημένων αναγκών κατά τις περιόδους έξαρσης της νόσου η κάλυψη του 20% των ημερήσιων ενεργειακών αναγκών πρέπει να γίνεται από πρωτεΐνες (36).

Οι υδατάνθρακες καλύπτουν το υπόλοιπο της απαραίτητης ημερήσιας ενέργειας, αφού υπολογιστούν οι ανάγκες σε λίπος και πρωτεΐνη. Συστήνεται δηλαδή, το 40-45% της ημερήσιας ενέργειας να προέρχεται από υδατάνθρακες. Σχετικά με τις διαιτητικές ίνες, η κατανάλωσή τους από τα παιδιά με κυστική ίνωση είναι μικρότερη από αυτήν των υγιών συνομήλικων τους. Όσον αφορά στο σχετιζόμενο με την κυστική ίνωση σακχαρώδη διαβήτη, είναι σημαντικός ο γλυκαιμικός έλεγχος και η επάρκεια ενέργειας (36).

Η δυσαπορρόφηση του λίπους που οφείλεται στην παγκρεατική ανεπάρκεια που εμφανίζουν οι ασθενείς με κυστική ίνωση μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών, οπότε συστήνεται χορήγηση συμπληρωμάτων. Έλλειψη λιποδιαλυτών βιταμινών μπορεί να επηρεάσει

την καλή ανάπτυξη του σκελετού, τη λειτουργία των κυττάρων του επιθηλιακού ιστού, το ανοσοποιητικό σύστημα των ασθενών και κατ' επέκταση την ικανότητά τους να αντιμετωπίζουν χρόνιες ή οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού. Η ανεπάρκεια υδατοδιαλυτών βιταμινών σε ασθενείς με κυστική ίνωση δεν είναι συχνή. Η συμπληρωματική χορήγηση τους συστήνεται μόνο σε περιπτώσεις καταγεγραμμένης ανεπάρκειας (36,37).

Οι ασθενείς με κυστική ίνωση συχνά έχουν μεγαλύτερες ανάγκες σε συγκεκριμένα ανόργανα στοιχεία, όπως νάτριο, ασβέστιο, σίδηρο και ψευδάργυρο. Οι αυξημένες αυτές ανάγκες προκύπτουν λόγω αυξημένης εφίδρωσης, εντερικής δυσαπορρόφησης και χρόνιας φλεγμονής (37).

Σε γενικές γραμμές, ιδανικός τρόπος σίτισης για την πλειονότητα των βρεφών με κυστική ίνωση συστήνεται ο μητρικός θηλασμός. Περιπτώσεις όπου ο μητρικός θηλασμός ίσως δεν μπορεί να προταθεί είναι εκείνες των βρεφών που έχουν υποστεί εκτεταμένη επέμβαση του λεπτού εντέρου λόγω ειλεού του μηκωνίου. Στα βρέφη αυτά πρέπει να χορηγηθεί φόρμουλα γάλακτος με υδρολυμένη πρωτεΐνη. Με την ολοκλήρωση του πρώτου χρόνου ζωής, όταν τα βρέφη σταματούν την κατανάλωση μητρικού γάλακτος ή βρεφικής φόρμουλας, θα πρέπει να αρχίζουν την κατανάλωση πλήρους γάλακτος και όχι χαμηλού σε λιπαρά. Η εισαγωγή στερεών τροφών συστήνεται να γίνει, όπως και στα υγιή βρέφη, ανάμεσα στον 4ο και 6ο μήνα. Σε περίπτωση μη κάλυψης των ενεργειακών αναγκών του βρέφους, είτε αυτό έχει απογαλακτιστεί είτε όχι, μπορεί να γίνει εμπλουτισμός του μητρικού γάλακτος ή των στερεών τροφών. Στην νηπιακή και την προσχολική ηλικία το παιδί θα πρέπει να έχει μια διατροφή υψηλή σε λίπος και με ενεργειακά πυκνά τρόφιμα. Ο εμπλουτισμός των τροφίμων με φυτικά έλαια, βούτυρο, τυρί και κρέμα γάλακτος βοηθά στην αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης των ασθενών. Επιπλέον, γίνεται χρήση συμπληρωμάτων διατροφής από το στόμα. Η εντερική σίτιση συστήνεται, όταν η από του στόματος παρέμβαση είναι ανεπιτυχής (37).

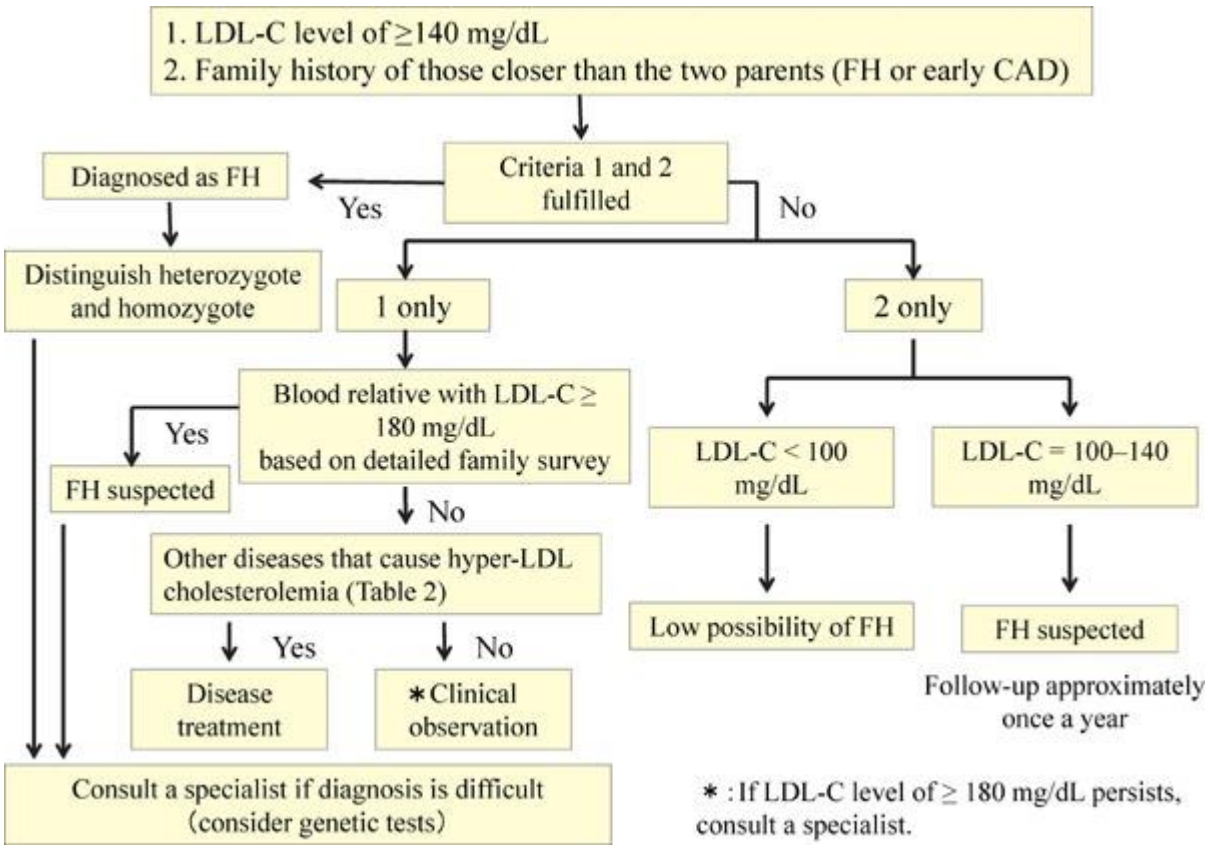
Κεφάλαιο 6: Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

6.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία αποτελεί την πιο συχνή γενετική διαταραχή του μεταβολισμού. Η πάθηση αυτή κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί τον LDL υποδοχέα στο χρωμόσωμα 19. Αποτέλεσμα αυτής της μετάλλαξης είναι η διαταραχή των LDL υποδοχέων και συνεπώς η αύξηση της συγκέντρωσης των LDL λιποπρωτεϊνών, η οποία οδηγεί σε συσσώρευση χοληστερόλης στην κυκλοφορία.

Η συχνότητα εμφάνισης της οικογενής υπερχοληστερολαιμίας στους ομοζυγώτες είναι 1:10000000 άτομα. Στους ομοζυγώτες κληρονομείται και από τους δύο γονείς το μεταλλαγμένο γονίδιο που κωδικοποιεί τον LDL υποδοχέα με αποτέλεσμα να μην έχει κανένα φυσιολογικό γονίδιο και να μην μπορούν οι LDL λιποπρωτεΐνες να συνδεθούν με τον κατάλληλο υποδοχέα. Συνέπεια των παραπάνω είναι να διαταράσσεται εντελώς ο μεταβολισμός τους.

Η διάγνωση τίθεται με κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο για την απόκλιση των δευτεροπαθών αιτίων υπερχοληστερολαιμίας. Πραγματοποιείται ανίχνευση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στα ετερόζυγα άτομα, της ολικής και LDL χοληστερόλης στο αίμα, παρουσία ξανθωμάτων, έλεγχος οικογενειακού ιστορικού σχετικά με τα επίπεδα των λιπιδίων και την ηλικία εμφάνισης. Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί σε εργαστήρια τα οποία χρησιμοποιούν την τεχνική PCR με την οποία ανιχνεύεται η μετάλλαξη του LDL υποδοχέα ενώ παράλληλα μπορεί να γίνει μέτρηση του αριθμού των LDL υποδοχέων (38).



Εικόνα 17: Διάγνωση Υπερχοληστερολαιμίας (39)

6.2 Κλινική Εικόνα

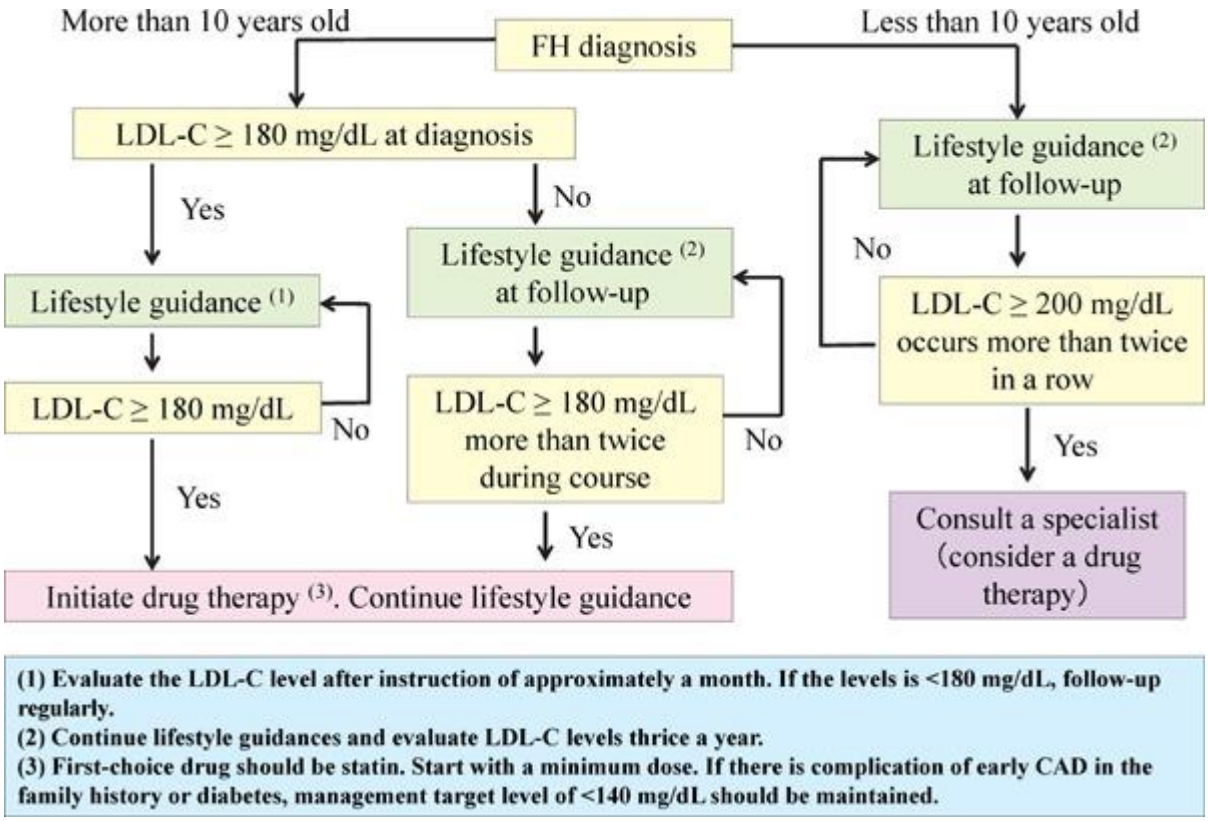
Στα νεογνά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία η χοληστερόλη είναι έξι έως οχτώ φορές πιο αυξημένη. Καθώς μεγαλώνουν τα παιδιά αποκτούν στεφανιαία νόσο από την ηλικία των 10 ετών. Έχει επίσης καταγραφεί η εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε βρέφος ηλικίας 18 μηνών. Παθογνωμικά γνωρίσματα αποτελούν η εμφάνιση τενόντιων ξανθωμάτων, που παρατηρούνται στην παιδική ηλικία, και υποδερματικών επίπεδων ή οζωδών ξανθομάτων. Τα τελευταία εμφανίζονται στα γόνατα, στους αγκώνες, στους γλουτούς, στα δάκτυλα του χεριού και αποτελούν κιτρινωπές πλάκες. Τα συμπτώματα στένωσης της αορτικής βαλβίδας εμφανίζονται λόγω της συσσώρευσης λιπιδίων σε αυτήν. Επιπλέον οι ασθενείς εμφανίζουν αρθρίτιδες και συσσώρευση κρυστάλλων χοληστερόλης στο αρθρικό υγρό που μπορεί να συσσωρεύεται στα γόνατα, στους αγκώνες, στους καρπούς και στις εγγύς μεσοφαλλαγγικές αρθρώσεις. Τα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία ζουν μέχρι την ηλικία των 30 ετών περίπου και ο θάνατος προκαλείται από επιπλοκές της στεφανιαίας νόσου(38).



Εικόνα 18: Κλινική Εικόνα βρέφους με Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία (39)

6.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της συγκεκριμένη νόσου ακολουθεί ένα πρωτόκολλο, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα(39).



Εικόνα 19: Θεραπευτική Αντιμετώπιση Οικογενούς Υπερχοληστερολαιμίας (39)

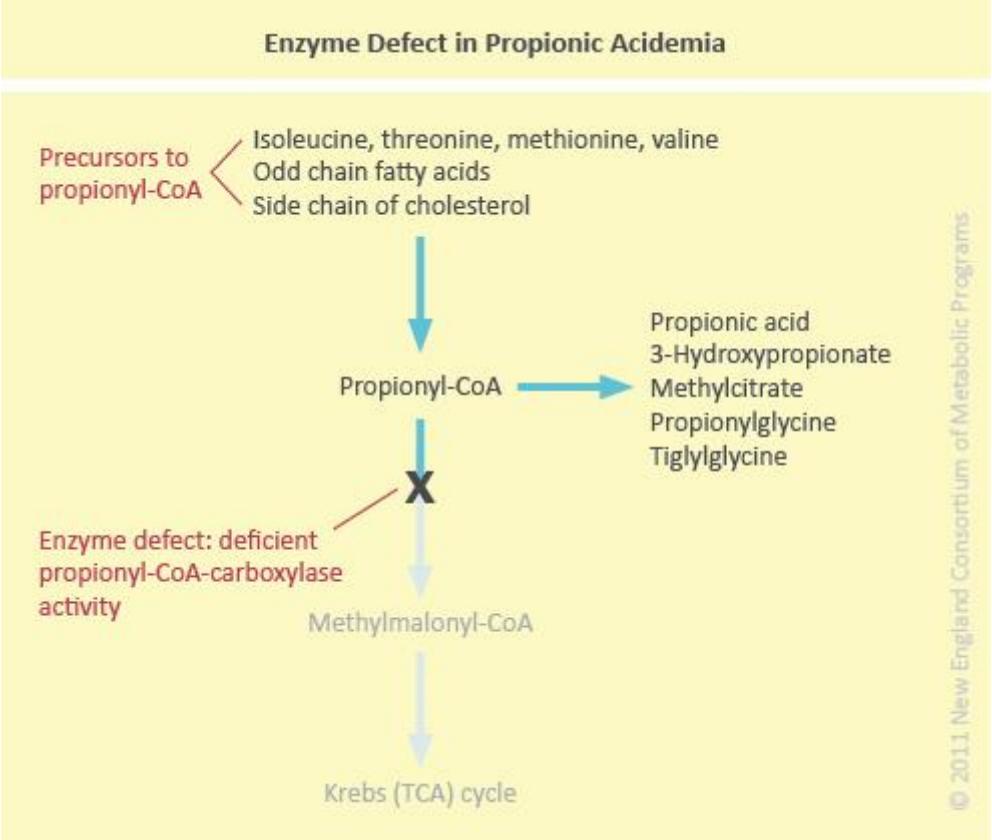
Αρχικό και σημαντικό βήμα αποτελεί η καθοδήγηση για τον τρόπο ζωής και το είδος της διατροφής που πρέπει να ακολουθηθεί. Η φαρμακευτική αγωγή είναι και αυτή σημαντική, εφόσον χρειαστεί. Η διατροφή πρέπει να είναι ένα διαιτολόγιο με χαμηλή πρόσληψη λίπους (20-25% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) και τα κορεσμένα λιπαρά οξέα να μην ξεπερνούν το 7% της συνολικής ενέργειας. Η πρόσληψη της χοληστερόλης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 200mg ημερησίως. Σημαντικό, επίσης, είναι η διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους. Η παχυσαρκία και συγκεκριμένα η εναπόθεση σπλαχνικού λίπους μπορεί να οδηγήσει σε ανώμαλη έκκριση λιποκυτταροκινών σε παιδιά, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικές διαταραχές και αθηροσκλήρυνση. Τέλος, είναι απαραίτητη η καθοδήγηση για σωματική άσκηση και η αποφυγή του καπνίσματος και του παθητικού καπνίσματος (39).

Κεφάλαιο 7: Προπιονική Οξυαιμία

7.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Η προπιονική οξυαιμία είναι μία μεταβολική διαταραχή στην οποία μια ελαττωματική μορφή του ενζύμου CoA έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση του προπιονικού οξέος. Το ένζυμο αυτό εμπλέκεται στον καταβολισμό της ισολευκίνης, της βαλίνης, της μεθειονίνης, των λιπαρών οξέων, της χοληστερόλης και των νουκλεοτιδίων. Καθώς ο οργανισμός δεν μπορεί να μεταβολίσει διάφορες ουσίες παρατηρείται διαταραχή στην παραγωγή ενέργειας και τα άτομα αυτά έχουν ένα είδος δυσανεξίας στις πρωτεΐνες.

Η νόσος κληρονομείται από τους γονείς με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και ο επιπολασμός κυμαίνεται σε 1 περιστατικό ανά 100.000 γεννήσεις. Για τη διάγνωση, είναι απαραίτητη η διαδικασία εντοπισμού αυξημένων επιπέδων γλυκίνης, αλανίνης, μεθυλμαλονικού και προπιονικού οξέος στα ούρα (40).



7.2 Κλινική Εικόνα

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν έμετο, αφυδάτωση, λήθαργο και εγκεφαλοπάθεια. Κλινικά και απεικονιστικά στοιχεία δείχνουν ότι η προπιονική οξυαιμία προδιαθέτει σε εγκεφαλικό επεισόδιο.

Οι ασθενείς με προπιονική οξυαιμία διαχωρίζονται σε 2 κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν τα άτομα που εμφανίζουν τη νόσο κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής. Τα άτομα εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση και πρόωρους θανάτους, με μέση περίοδο επιβίωσης τα 3 χρόνια. Στη δεύτερη κατηγορία, η νόσος εμφανίζεται μετά την ηλικία των 6 εβδομάδων και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν σοβαρές κινητικές διαταραχές και δυστονίες. Οι ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου συνήθως έχουν μόνιμη νευρολογική βλάβη και καθυστέρηση της φυσιολογικής ανάπτυξης (41).

7.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Τα άτομα με προπιονική οξυαιμία πρέπει να ακολουθούν ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα διατροφής με λίγες πρωτεΐνες. Η μεταμόσχευση ήπατος ενδείκνυται σε ασθενείς με συχνές μεταβολικές διαταραχές, ανεξέλεγκτη υπεραμμωνιαιμία και προβλήματα ανάπτυξης. Επιπλέον, είναι απαραίτητη η χορήγηση υποκαταστάτων πρωτείνης για να μπορέσει να διασφαλιστεί η καθημερινή πρόσληψη πρωτείνων (41).

Κεφάλαιο 8: Εγκεφαλοπάθεια εκ γλυκίνης

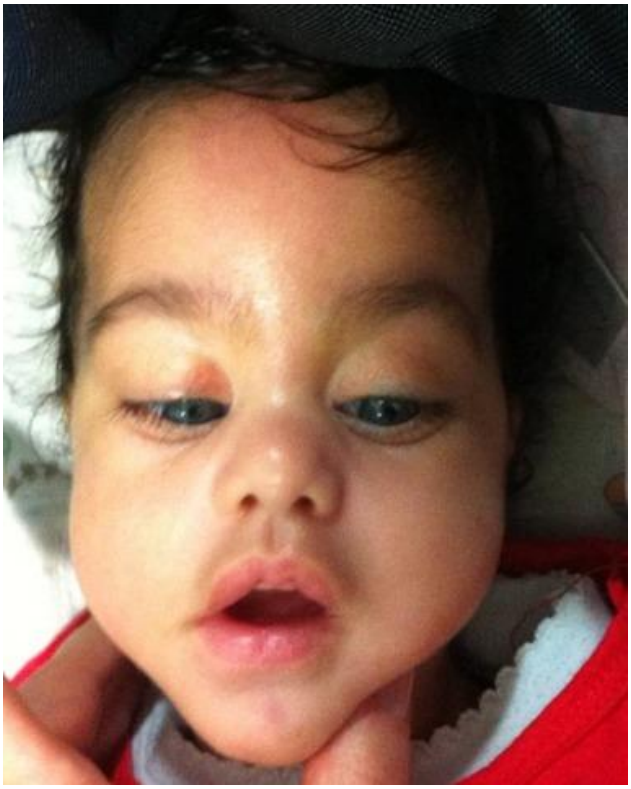
8.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Η εγκεφαλοπάθεια εκ γλυκίνης αποτελεί μια ενδογενή διαταραχή του μεταβολσιμού της γλυκίνης. Χαρακτηρίζεται από συσσώρευση γλυκίνης στα σωματικά υγρά και στους ιστού με άμεση συνέπεια την εμφάνιση νευρομεταβολικών συμπτωμάτων.

Η εμφάνιση των περιστατικών είναι μεταξύ 1 περιστατικού στις 55.000 έως 65.000 γεννήσεις. Για τη διάγνωση χρειάζεται να υπολογιστούν τα υψηλά επίπεδα γλυκίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, η φυσιολογική γλυκίνη πλάσματος, η υψηλή αναλογία εγκεφαλονωτιαίου υγρού προς πλάσμα γλυκίνης. Ακόμη, μπορούν να γίνουν και γενετικές δοκιμές για μεταλλάξεις SLC6A9 (42).

8.2 Κλινική Εικόνα

Η συγκεκριμένη νόσος εμφανίζεται συνήθως τις πρώτες μέρες της ζωής ενός νεογνού, αν και υπάρχουν περιπτώσεις περιστατικών και στη μετέπειτα ζωή. Τα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι ποικίλα και συνήθως περιλαμβάνουν αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτούσε μηχανικό αερισμό, σοβαρή υποτονία κατά τη γέννηση που εξελίχθηκε σε υπερτονία στα άκρα. Επιπλέον, εμφανίζονται δυσμορφικά χαρακτηριστικά, όπως δολιχοκεφαλία ή την τριγωνοκεφαλία, το ευρύ μέτωπο, τις μεγάλες μυοπαθητικές όψεις, το στόμα σε σχήμα σκηνής, την καταθλιπτική ρινική γέφυρα και τα χαμηλά. Ακόμη, υπάρχουν μυοσκελετικές ανωμαλίες, μη φυσιολογικά προγεννητικά ευρήματα, μη φυσιολογική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού εγκεφάλου (MRI), υψηλές συγκεντρώσεις γλυκίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και αυξημένη αναλογία εγκεφαλονωτιαίου υγρού προς πλάσμα γλυκίνης, σφιγμένες γροθιές, προεξέχοντα δάχτυλα, υπερέκταση των γόνατων, συστολές στις αρθρώσεις και αρθρογρίπωση.



Εικόνα 20: Εικόνα παιδιού με Εγκεφαλοπάθεια εκ γλυκίνης (42)

8.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η διαχείριση της εγκεφαλοπάθειας απαιτεί μια διεπιστημονική ομαδική προσέγγιση που περιλαμβάνει παιδίατροι, νευρολόγους, γενετιστές, γενετικούς συμβούλους, διαιτολόγους, φυσιοθεραπευτές, επαγγελματίες θεραπευτές και ορθοπεδικούς χειρουργούς. Τα παιδιά με εγκεφαλοπάθεια διατρέχουν κίνδυνο γαστροοισοφαγικού συντονισμού και δυσκολιών στην κατάποση, που μπορεί να οδηγήσουν σε αναρρόφηση, υποσιτισμό και αποτυχία ανάπτυξης. Σε πολλούς ασθενείς, ένας σωλήνας τροφοδοσίας, όπως ο σωλήνας γαστροστομίας, θα ήταν μια αποτελεσματική λύση για να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής λαμβάνει αρκετές θερμίδες (43).

Κεφάλαιο 9: Νόσος Sandhoff

9.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Η νόσος Sandhoff αποτελεί ένα νόσημα της οικογένειας των GM2 γαγγλοσιδώσεων, η οποία προκαλεί εκφύλιση του ΚΝΣ. Συγκεκριμένα, δημιουργείται ανεπάρκεια των εξοζαμινιδασών Α και Β, η οποία οδηγεί σε μη φυσιολογική αποθήκευση του γαγγλιοσιδίου στους νευρώνες και στους περιφερικούς ιστούς. Με αυτό τον τρόπο, συσσωρεύονται ορισμένα λιπίδια στον εγκέφαλο και σε άλλα όργανα του σώματος. Ο επιπολασμός στην Ευρώπη είναι 1 περιστατικό στις 130.000 γεννήσεις.

Η νόσος μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και δυστυχώς η πρόγνωση είναι δύσκολη και γι αυτό το λόγο ο μέσος χρόνος ζωής είναι τα 4 έτη (44).

9.2 Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα των νοσούντων είναι η πρώιμη τύφλωση, η έντονη αντίδραση στον ξαφνικό ήχο, η μακροκεφαλία και η προοδευτική κινητική και νοητική επιδείνωση. Ακόμη, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν πρόσωπο σαν κούκλας, ηπατοσπληνομεγαλία και λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Η συνήθης χρονική στιγμή εμφάνισης των συμπτωμάτων της νόσου είναι τρεις με έξι μήνες μετά τη γέννηση (44).

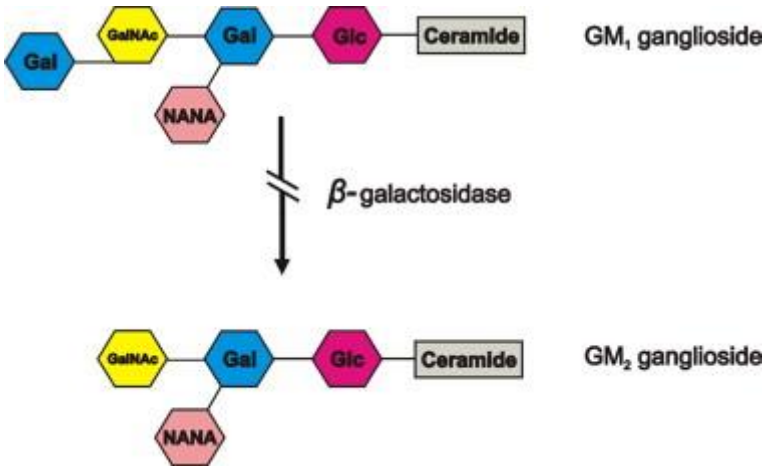
9.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη συγκεκριμένη νόσο. Η υποστηρικτική θεραπεία περιλαμβάνει σωστή διατροφή και ενυδάτωση. Επιπλέον, χρειάζεται ο αεραγωγός να είναι ανοιχτός. Τέλος, μπορούν να δοθούν φάρμακα για να αντιμετωπιστούν οι επιληπτικές κρίσεις. Ο θάνατος έρχεται λόγω αναπνευστικής λοίμωξης (44).

Κεφάλαιο 10: Γαγγλιοσίσωση GM1

10.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Η γαγγλιοσίδωση GM1 είναι ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο νόσημα, το οποίο προκαλείται από ανεπάρκεια όξινης β-γαλακτοσιδάσης, η οποία οδηγεί σε γενικευμένη συσσώρευση γαγγλιοσίδης GM1, ολιγοσακχαριδών και θειικής κερατάνης. Αποτελεί μια σπάνια λυσοσωμική αθροιστική νόσο, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου GLB1, που κωδικοποιεί τη β-γαλακτοσιδάση (45).



Ο παγκόσμιος επιπολασμός δεν είναι ιδιαίτερα γνωστός. Υπολογίζεται ότι εμφανίζεται ένα περιστατικό στις 100.000 με 200.000 γεννήσεις. Πιο συχνά περιστατικά έχουν εμφανιστεί στη Μάλτα, στη Βραζιλία και στην Κύπρο.

Η διάγνωση είναι αρκετά δύσκολη, λόγω του ευρέως φάσματος της ασθένειας. Συνήθως, χρησιμοποιείται κλινική υποψία και εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος και συγκεκριμένα έλεγχος κενοτόπιων στα λεμφοκύτταρα. Ακόμη, οι ολιγοσακχαρίτες στο αίμα μπορούν να κατευθύνουν τη διάγνωση. Τέλος, η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοχημική διαδικασία δραστικότητας της β-γαλακτοσιδάσης. Ακόμη, μπορεί να γίνει και προγεννητικός έλεγχος με την ίδια βιοχημική ανάλυση, αν οι μεταλλάξεις έχουν εντοπισθεί στον πάσχοντα (45).

10.2 Κλινική Εικόνα

Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε τρεις φάσεις της ζωής ενός ατόμου, είτε το πρώτο εξάμηνο, είτε στα δύο πρώτα έτη, είτε μετά την παιδική ηλικία. Στη βρεφική ηλικία, τα άτομα εμφανίζουν ηπατοσπληνομεγαλία, πολλαπλή δυσόστωση, κερασέρυθρες οφθαλμικές κηλίδες, τράχυνση των χαρακτηριστικών του προσώπου και καθυστέρηση/αναστολή της ανάπτυξης, ακολουθούμενη από προοδευτική νευρολογική επιδείνωση μέσα στον 1ο χρόνο της ζωής. Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν μη άνοσο ύδρωπα και μογγολοειδείς κηλίδες. Ο θάνατος επέρχεται συνήθως στη διάρκεια του 2ου έτους της ηλικίας συνεπεία λοιμώξεων και καρδιοαναπνευστικής ανεπάρκειας (45).

10.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Προς το παρόν δεν υπάρχουν εγκεκριμένες θεραπείες που αντιστρέφουν τις επιπτώσεις της Γαγγλιοσίδωσης GM1. Οι τρέχουσες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν διεπιστημονική συνεργασία για την παροχή στοχευμένης διαχείρισης για συγκεκριμένα συμπτώματα. Οι διαφορες στρατηγικές για θεραπεία περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, γονιδιακή θεραπεία και θεραπεία μείωσης του υποστρώματος (45).

Κεφάλαιο 11: Κυστινουρία

11.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Η κυστινουρία είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αποτυχία στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια να απορροφήσουν ξανά την κυστίνη. Ο ελαττωματικός μεταφορέας κυστίνης στο εγγύς σωληνάριο οδηγεί επίσης σε ασυνήθιστα υψηλή έκκριση ούρων διβασικών αμινοξέων ορνιθίνη, αργινίνη και λυσίνη. Ωστόσο, μόνο η απώλεια κυστίνης στα ούρα, ένα ελάχιστα διαλυτό αμινοξύ, έχει κλινικές συνέπειες, δημιουργώντας μεγάλες πέτρες στα νεφρά που μπορούν να οδηγήσουν μέχρι και σε απώλεια λειτουργίας των νεφρών. Ο επιπολασμός της συγκεκριμένης νόσου είναι 1 στα 7000 περιστατικά, με παγκόσμια διαφοροποίηση ανάλογα τον πληθυσμό. Για παράδειγμα, τα περιστατικά είναι αρκετά πιο συχνά στο Ισραήλ, ενώ στις ΗΠΑ και στη Σουηδία, η εμφάνιση της νόσου είναι πιο σπάνια.

Για να μπορέσει να γίνει διάγνωση, ένα αρχικό στάδιο είναι η μέτρηση της κυστίνης των ούρων, η οποία όμως αποτελεί μια ανακριβή μέθοδο. Για αυτό το λόγο, έχει βρεθεί μια πιο ακριβής ανάλυση που περιλαμβάνει μια ανάλυση που μετρά την ικανότητα των ούρων ενός ασθενούς να διαλυτοποιούν ή να καθιζάνουν κυστίνη. Πρόκειται για μια «δοκιμασία στερεάς φάσης» στην οποία προστίθεται προκαθορισμένη ποσότητα κρυστάλλων κυστίνης στα ούρα ενός ασθενούς. Μετά από επώαση για 48 ώρες, τα ούρα περιστρέφονται και το υπερκείμενο απομακρύνεται έτσι ώστε να μπορεί να μετρηθεί η ποσότητα της στερεάς κυστίνης (46).

11.2 Κλινική Εικόνα

Τα βρέφη δεν εμφανίζουν κάποιο συγκεκριμένο σύμπτωμα λόγω της νόσου. Η πρώτη πέτρα που οφείλεται στο νόσημα μπορεί να εμφανιστεί την πρώτη δεκαετία της ζωής του παιδιού. Σε περίπτωση που δεν υπάρξει θεραπεία, κάθε χρόνο εμφανίζεται και από μια καινούρια πέτρα και ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε χειρουργείο. Επιπλέον, εμφανίζονται άλλα προβλήματα υγείας, όπως είναι η ουρολιθίαση.

Οι ασθενείς με κυστινουρία ταξινομούνται σε τρεις βασικές κατηγορίες. Οι ετεροζυγώτες τύπου I έδειξαν ένα φυσιολογικό μοτίβο απέκκρισης κυστίνης στα ούρα (<0-100 μmol κυστίνης / g κρεατινίνης), οι ετεροζυγώτες τύπου II είχαν σημαντική αύξηση της απέκκρισης (> 900 μmol κυστίνης / g κρεατινίνης) και οι ετεροζυγώτες τύπου III έδειξαν μέτρια αύξηση (100–900 μmol κυστίνης / g κρεατινίνης). Τα τελευταία χρόνια βέβαια, υπάρχει ένα νέο σύστημα ταξινόμησης με βάση τα γενετικά ευρήματα. Η κυστεουρία τύπου Α είναι το αποτέλεσμα μεταλλάξεων και στα δύο γονίδια SCL3A1 και τα αποτελέσματα τύπου Β από μεταλλάξεις και στα δύο γονίδια SCL7A9. Άτομα με ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο κάθε γονιδίου (μία μετάλλαξη στο SCL3A1 και ένα στο SLC7A9) δεν έχουν πέτρες, επειδή χρειάζονται τουλάχιστον δύο μεταλλαγμένα αντίγραφα ενός αλληλόμορφου (46,47).

11.3 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η θεραπεία με υγρά είναι ένας από τους βασικούς άξονες της θεραπείας για άτομα με κυστινουρία. Με βάση τα επίπεδα της κυστίνης στα ούρα, οι ασθενείς με κυστινουρία συχνά πρέπει να πίνουν 3-4 υγρά την ημέρα για να μειώσουν αποτελεσματικά τη συγκέντρωση της ουρικής κυστίνης κάτω από το επίπεδο κορεσμού. Επιπλέον, γίνεται χρήση ενός ανταγωνιστή αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), που αυξάνει τους ρυθμούς ροής ούρων σε ασθενείς με κυστινουρία.

Επιπλέον, η κυστίνη είναι ένα αμινοξύ που υπάρχει σε ζωικές πρωτεΐνες. Συνεπώς, πρέπει η διατροφή του ασθενούς να είναι χαμηλή σε κρέας, πουλερικά, αβγά, ψάρια και θαλασσινά. Ακόμη, τα γαλακτοκομικά προιόντα πρέπει να περιορίζονται σε 2 μερίδες ημερησίως και να καταναλωνόνται πρωτείνες φυτικής προέλευσης, όπως είναι τα όσπρια και οι ξηροί καρποί (46).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κ.Α. Δημόπουλος – Σ. Αντωνοπούλου. Βασική Βιοχημεία. 2009.

2. BERG JEREMY M. TYMOCZKO JOHN L. GREGORY J. Jr. GATTO STRYER LUBERT. ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ. 2017.

3. The Cyprus Institute of Neurology and Genetics.

4. Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism. 2018;124:223–9.

5. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, Frazier DM, Singh R, Rohr F, Morris JM, Kenneson A, MacDonald P, Gwinn M, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. Genet Med. 2002;4:84–9.

6. Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1994;153:260–3.

7. Didycz B, Domagała L, Pietrzyk JJ. [The maternal phenylketonuria syndrom--still current problem]. Prz Lek. 2009;66:4–10.

8. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Mol Genet Metab. 2011;104 Suppl:S2-9.

9. Schiff M. K. Sarafoglou, G. F. Hoffmann, K. S. Roth (eds): Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. Second edition: McGraw Hill education, 2017, (ISBN: 978–0–07-177,314-0). J Inherit Metab Dis. 2017;40:893–893.

10. de Baulny HO, Abadie V, Feillet F, de Parscau L. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. J Nutr. 2007;137:1561S-1563S; discussion 1573S-1575S.

11. Grob W and Gerok W. Κλινική Παθολογική Βιοχημεία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 1993.

12. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Giżewska M, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017;12:162.

13. Αντώνιος Ζαμπ΄έλας. Κλινικη διαιτολογια και διατροφη με στοιχεια παθοφυσιολογιας. 2011.

14. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, Abadie V, Harding CO, Cederbaum S, Dobbelaere D, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. J Inherit Metab Dis. 2007;30:700–7.

15. Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Hanebutt FL. Omega-3 LC-PUFA supply and neurological outcomes in children with phenylketonuria (PKU). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48 Suppl 1:S2-7.

16. Vanessa Shaw, Margaret Lawson. Clinical Paediatric Dietetics. 2013.

17. Weetch E, MacDonald A. The determination of phenylalanine content of foods suitable for phenylketonuria. J Hum Nutr Diet. 2006;19:229–36.

18. Stallings VA. Pediatric Nutrition Handbook. The American Journal of Clinical Nutrition. 1999;69:579–80.

19. Wolf B. Biotinidase deficiency: “if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have.” Genet Med. 2012;14:565–75.

20. Wolf B. Biotinidase deficiency and our champagne legacy. Gene. 2016;589:142–50.

21. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. Pediatric Health Med Ther. 2020;11:127–33.

22. Staggs CG, Sealey WM, McCabe BJ, Teague AM, Mock DM. Determination of the biotin content of select foods using accurate and sensitive HPLC/avidin binding. J Food Compost Anal. 2004;17:767–76.

23. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. J Inherit Metab Dis. 2017;40:325–42.

24. Πηγή: http://www.newbornscreening.info/Parents/otherdisorders/Galactosemia.html.

25. Hennermann JB, Schadewaldt P, Vetter B, Shin YS, Mönch E, Klein J. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. J Inherit Metab Dis. 2011;34:399–407.

26. On behalf of the Galactosemia Network (GalNet), Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, Grünewald S, Gubbels CS, Knerr I, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. J Inherit Metab Dis. 2017;40:171–6.

27. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, Klee EW, Atwal PS. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017;10:57–66.

28. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-Chain Amino Acids: Enzyme and Substrate Regulation. The Journal of Nutrition. 2006;136:207S-211S.

29. Carecchio M, Schneider SA, Chan H, Lachmann R, Lee PJ, Murphy E, Bhatia KP. Movement disorders in adult surviving patients with maple syrup urine disease: Movement Disorders in Adult MSUD Patients. Mov Disord. 2011;26:1324–8.

30. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, Shelmer D, Moser AB, Morton DH. Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. Molecular Genetics and Metabolism. 2010;99:333–45.

31. Servais A, Arnoux JB, Lamy C, Hummel A, Vittoz N, Katerinis I, Bazzaoui V, Dubois S, Broissand C, Husson MC, et al. Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. J Inherit Metab Dis. 2013;36:939–44.

32. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. Journal of Cystic Fibrosis. 2008;7:450–3.

33. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114:564–74.

34. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. The Journal of Pediatrics. 1998;132:589–95.

35. Lusman S, Sullivan J. Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis. Pediatric Clinics of North America. 2016;63:661–78.

36. Matel JL. Nutritional Management of Cystic Fibrosis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:60S-67S.

37. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clinical Nutrition. 2016;35:557–77.

38. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. Can Fam Physician. 2016;62:32–7.

39. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, Ogura M, Dobashi K, Nohara A, Yamashita S, Yokote K, Joint Working Group by Japan Pediatric Society and Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Pediatric Familial Hypercholesterolemia. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. J Atheroscler Thromb. 2018;25:539–53.

40. Saudubray J-M, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. J Inherit Metab Dis. 2006;29:261–74.

41. Gene Reviews https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/.

42. Gene Reviews - GLYT1 Encephalopathy.

43. Alfallaj R, Alfadhel M. Glycine Transporter 1 Encephalopathy From Biochemical Pathway to Clinical Disease: Review. Child Neurology Open. 2019;6:2329048X1983148.

44. https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Sandhoff-Disease-Information-Page.

45. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: Review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. Molecular Genetics and Metabolism. 2008;94:391–6.

46. Sumorok N, Goldfarb DS. Update on cystinuria: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2013;22:427–31.

47. Copelovitch L. Urolithiasis in Children. Pediatric Clinics of North America. 2012;59:881–96.