

Nasljedna nepodnošljivost fruktoze – pregled literature i prikaz dvoje bolesnika

Kristina Paponja¹, Valentina Rahelić², Nikola Mesarić², Tamara Žigman³, Ana Škaričić⁴,
Iva Bilandžija-Kuš⁴, Eva Pavić², Irena Senečić-Čala^{1,3}, Mladen Peršić^{5,6}, Jurica Vuković^{1,3},
Ivo Barić^{1,3}, Danijela Petković Ramadža^{1,3}

Nasljedna nepodnošljivost fruktoze ili fruktozemija je autosomno recesivno nasljedni poremećaj koji nastaje zbog nedostatne aktivnosti enzima fruktoza-1-fosfat aldolaze (aldolaze B). Bolest se klinički, u dotad naizgled zdravog dojenčeta, očituje nakon uvođenja namirnica koje sadrže fruktozu, saharozu ili sorbitol. Najčešći simptomi bolesti su povraćanje, bljedilo, drhtavica, somnolencija, a katkad i konvulzije (većinom kao posljedica hipoglikemije, odnosno neuroglikopenije). Može se razviti i akutno zatajenje jetre, a ako se dijete pravilno ne zbrine, takva kriza može završiti smrću. Pošto se fruktoza, saharoza i sorbitol isključuje iz prehrane, simptomi bolesti se brzo i spontano povlače. Ako bolest ostane neprepoznata, dugoročno može uzrokovati ponavljajuće bolove u trbuhu, povraćanje, kroničnu bolest jetre, tubulopatiju, rahitis te zaostajanje u rastu i razvoju. Anamnestički podatci o pojavi simptoma nakon uvođenja voća i povrća u dohranu i/ili odbojnost prema slatkoj hrani ključni su za postavljanje sumnje na ovu bolest. Laboratorijski nalazi koji podupiru dijagnozu, a česti su u akutnom pogoršanju, su hipoglikemija, hipofosfatemija, hiperuricemija, metabolička acidoza i povišene aktivnosti aminotransferaza. Dijagnoza se potvrđuje nalazom bijelih patogenih mutacija gena ALDOB ili mjerenjem aktivnosti enzima u tkivu jetre ili crijeva, što se danas rjeđe primjenjuje. Pravodobno postavljanje dijagnoze ključno je za dobar ishod. Ako se spriječi unos fruktoze u organizam, prognoza je izvrsna. Cilj ovog rada je predočiti klinička obilježja nasljedne nepodnošljivosti fruktoze prikazom dvoje bolesnika, jednog s akutnim, a drugog sa subakutnim kliničkim tijekom, te tako upozoriti na ovu rijetku, a lječivu nasljednu metaboličku bolest.

Ključne riječi: NEPODNOŠLJIVOST FRUKTOZE; BOLESTI JETRE

UVOD

Fruktoza je prirodni šećer koji se većinom nalazi u voću, među i nekom povrću. Apsorbira se uz pomoć nosača u tankom crijevu i portalnim krvotokom ulazi u jetru gdje se metabolizira u glukozu. Osim kao čistu fruktozu, nalazimo je u saharozu (disaharid glukoze i fruktoze), nekim polimerima fruktoze i šećernim alkoholima – polioluma (npr. sorbitol i neki drugi koji se rabe u proizvodnji hrane i lijekova) (1).

Nakon apsorpcije fruktoze ili sorbitola u probavnom sustavu (potonji se u jetri posredstvom sorbitol dehidrogenaze pretvara u fruktozu) započinje proces razgradnje fruktoze koji se odvija u jetri, bubrezima i tankom crijevu. Prvi korak je fosforiliranje fruktoze u fruktoza-1-fosfat posredstvom enzima fruktokinaze (EC 2.7.1.4). Potom se fruktoza-1-fosfat enzi-

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb

² Služba za prehranu i dijetetiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb

³ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb

⁴ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb

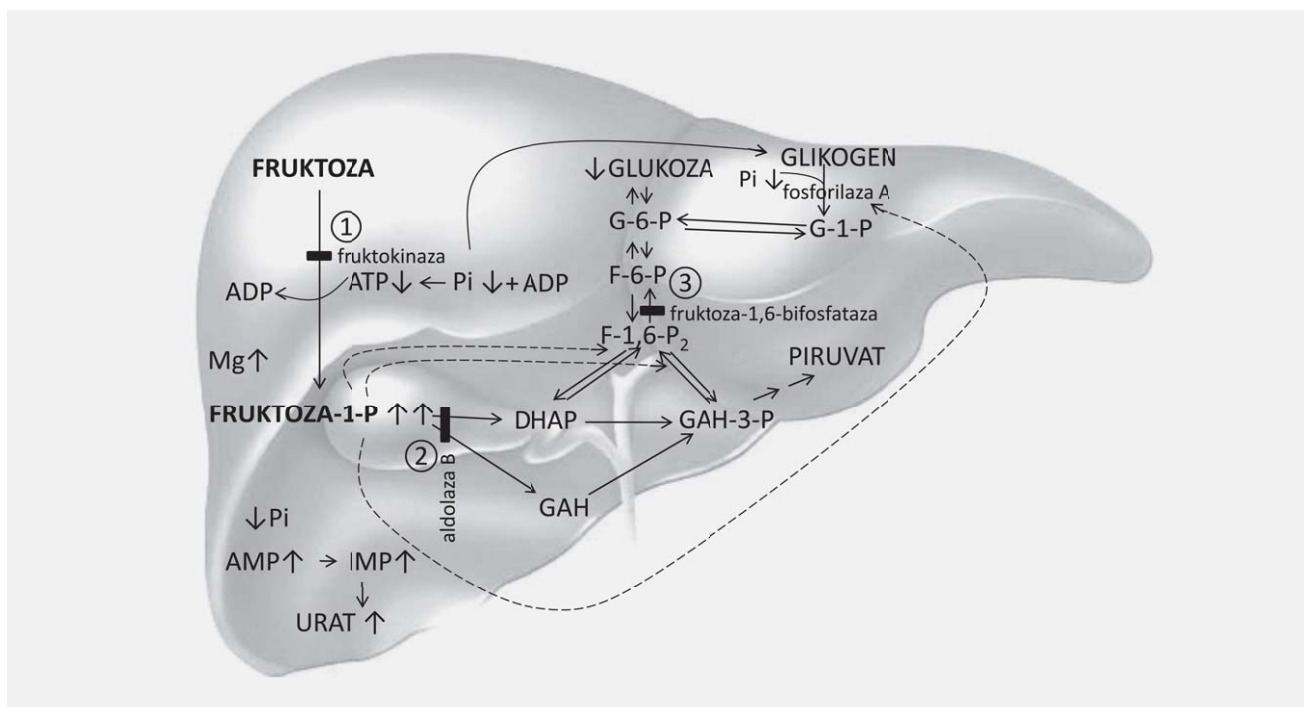
⁵ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Istarska 43, Rijeka

⁶ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Banchetta 20/1, Rijeka

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Danijela Petković Ramadža, dr. med., Zavod za genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb, E-adresa: dpetkovi@kbc-zagreb.hr

Primljeno/Received: 07. 05. 2020.; Prihvaćeno/Accepted: 09. 11. 2020.



SLIKA 1. Metabolizam fruktoze u jetri, prirodni poremećaji metabolizma fruktoze i promjene koje nastaju zbog nedostatka aldolaze B. Fruktoza se u hepatocitima djelovanjem enzima fruktokinaze uz potrošnju ATP-a fosforilira u fruktozu-1-fosfat, koji se dalje posredstvom aldolaze B razgrađuje na dihidroksiaceton-fosfat i gliceraldehid, iz kojeg fosforilacijom nastaje gliceraldehid-3-fosfat. Ovi se spojevi mogu razgraditi u procesu glikolize do piruvata ili biti supstrati za glukoneogenezu. Prirodni poremećaji metabolizma fruktoze su: ① nedostatak fruktokinaze, ② nedostatak aldolaze B i ③ nedostatak fruktoza-1,6-bisfosfataze. Zbog nedostatne aktivnosti aldolaze B nakuplja se fruktoza-1-fosfat koji inhibira fosforilazu A i tako blokira glikogenolizu, a negativno djeluje i na stvaranje fruktoza-1,6-bisfosfata, zbog čega je blokirana i glukoneogeneza (inhibicija je na shemi prikazana isprekidanim crtama), pa se razvija hipoglikemija. Pojačana potrošnja ATP-a i smanjena regeneracija zbog sekvestracije fosfata dovode do deplecije ATP-a te posljedične hiperkalemije i hiperuricemije. Fruktoza-1-P = fruktoza-1-fosfat; DHAP = dihidroksiaceton-fosfat; GAH = gliceraldehid; GAH-3-P = gliceraldehid-3-fosfat; F-1,6-P₂ = fruktoza-1,6-bisfosfat; F-6-P = fruktoza-6-fosfat; G-6-P = glukoza-6-fosfat; G-1-P = glukoza-1-fosfat; Pi = anorganski fosfat; ATP = adenzin trifosfat, ADP = adenzin difosfat; AMP = adenzin monofosfat; IMP = inozin monofosfat.

mom fruktoza-1-fosfat-aldolaza (aldolaza B, EC 4.1.2.13) cijepa na dihidroksiaceton-fosfat i gliceraldehid, koji su intermedijarni spojevi glikolitičkog i glukoneogenetskog puta. Treći enzim povezan s metabolizmom fruktoze je fruktoza-1,6-bisfosfataza, koji je enzim glukoneogeneze (2) (Slika 1).

Nedostatak fruktokinaze (OMIM 229800) rijedak je poremećaj, bez kliničkog značenja, s incidencijom od 1:130.000, u kojem bolesnici imaju izoliranu fruktozuriju, a najčešće se otkriva slučajno (3).

Nasljedna nepodonošljivost fruktoze ili fruktozemija (OMIM 229600) je autosomno recesivna bolest uzrokovana patogenim mutacijama gena *ALDOB* koji kodira enzim aldolazu B. Točna incidencija bolesti nije poznata. Prevalencija bolesti na temelju populacijskih studija je u Ujedinjenom Kraljevstvu oko 1:18.000 (4), u centralnoj Europi 1:26.000 (5), u Poljskoj oko 1:31.000 (6), dok je ukupna prevalencija u SAD-u oko 1:60.000, s napomenom da je značajno manja u Afroamerikanaca nego u bijelaca koji imaju prevalenciju sličnu europskoj populaciji (7).

U organizmu bolesnika se nakon ingestije fruktoze nakuplja fruktoza-1-fosfat te se pojačano troši anorganski fosfat koji

je nužan za stvaranje ATP-a, zbog čega dolazi do poremećenog energijskog metabolizma stanica jetre, kore bubrega i tankog crijeva. Nakupljeni fruktoza-1-fosfat u hepatocitima inhibira glikogen fosforilazu i fruktoza-bisfosfat aldolazu pa se razvijaju hipoglikemija i laktacidoza (8). Zbog niske unutarstanične koncentracije anorganskog fosfata te povećane potrošnje i smanjene regeneracije ATP-a, aktivira se adenzin deaminaza i razvija hiperuricemija. Prolazna hiperkalemija nastaje kao posljedica otpuštanja magnezija iz kompleksa Mg-ATP (9). Opisane promjene su shematski prikazane na Slici 1. Zbog smanjenog stvaranja ATP-a dolazi do disfunkcije stanica proksimalnih kanalića bubrega i metaboličke acidoze. Nakupljeni fruktoza-1-fosfat kompetitivno inhibira manozu-6-fosfat izomerazu, zbog čega je sekundarno poremećena N-glikozilacija proteina (10).

Simptomi bolesti obično se javljaju u dojenčeta unutar nekoliko sati nakon konzumacije obroka koji sadrži fruktozu, u obliku gastrointestinalnih tegoba (povraćanje i bolovi u trbuhu) i hipoglikemije praćene znojenjem, drhtavicom, bljedilom, somnolencijom, a katkad i konvulzijama. Što je dijete mlađe i količina unesene fruktoze veća, to je teža

akutna reakcija. U dijela bolesnika ne razvija se burna akutna klinička slika i bolest može ostati neprepoznata. Ti bolesnici često imaju kroničan tijek s povremenim bolovima u trbuhu, epizodama povraćanja, usporenim rastom, znakovima oštećenja jetre i rahitismom. Ultrasonografski nalaz jetre može biti uredan ili se vide znakovi blaže ili jače izražene steatoze. U djece koja su kronično izložena fruktozi nastaju reverzibilna, a potom i trajna oštećenja organa. U jetri se nakupljaju masti (11) i dolazi do vakuolizacije hepatocita, intralobularne i periportalne fibroze koja može napredovati u cirozu jetre. Zbog narušene sintetske funkcije jetre i koagulopatije bolesnici mogu krvariti iz probavne cijevi, a u starijoj literaturi se spominju i intraokularno (12) i intrakranijsko krvarenje (13). Oštećenje bubrežnih kanalića dovodi do stanja nalik Fanconijevom sindromu (9) s aminoacidurijom i smanjenom resorpcijom fosfata što, u kombinaciji s acidozom, uzrokuje rahitis. Opisana je i pojava očne mrežnice u kasno dijagnosticiranih bolesnika (14). Dio bolesnika nema značajnije kronične probleme, ali većina razvija zaštitnu odbojnost prema zaslađenoj hrani i voću. Zbog izbjegavanja slatke hrane bolesnici vrlo rijetko imaju zubni karijes (15) i zanimljivo je da su u nekih na dijagnozu dotad neprepoznate bolesti posumnjali stomatolozi.

Pri kliničkoj sumnji u dijagnostici može biti koristan pozitivan orijentacijski test na reduktivne tvari u urinu. Treba napomenuti da pozitivnu reakciju s Benedictovim reagensom, koji se primjenjuje za dokazivanje reduktivnih tvari, osim fruktoze, daju i drugi jednostavni šećeri (glukoza, galaktoza i laktoza) te neki lijekovi i metaboliti (npr. askorbinska kiselina, salicilati, sulfonamidi, penicilin, tetraciklini, hipurna kiselina). Zbog toga se nakon pozitivnog testa na reduktivne tvari u urinu treba potvrditi/isključiti prisutnost određenog jednostavnog šećera tankoslojnom kromatografijom. Zbog sekundarnog poremećaja glikozilacije u bolesnika s kroničnom izloženošću fruktozi, može se primijeniti i analiza sijalotransferina. No treba voditi računa o tome da profil izoformi transferina može biti uredan u osoba koje same ograničavaju unos fruktoze. Za potvrdu dijagnoze prije su se primjenjivali testovi opterećenja fruktozom. Češće se provodio intravenoski test, jer peroralni može uzrokovati teže gastrointestinalne smetnje i manje je pouzdan (8). Nakon opterećenja fruktozom u bolesnika dolazi do pada koncentracije glukoze i fosfora u krvi. Zbog moguće štetnosti, provokacijske testove treba izbjegavati i dati prednost drugim dijagnostičkim metodama, a u praksi je i teško naći fruktozu za intravenosku primjenu. Zlatni standard za potvrdu dijagnoze je analiza gena *ALDOB*. Do danas je opisano više od 80 patogenih i vjerojatno patogenih varijanti (16), a tri najčešće (c.448G>C, p.Ala150Pro; c.524C>A, p.Ala175Asp i c.1005C>G, p.Asn335Lys) nađu se na više od 80% alela europskih bolesnika (5). Stoga se najprije može raditi ciljana analiza na tri

najčešće mutacije, a potom, ako se ne nađu dvije mutacije, sekvenciranje cijeloga gena *ALDOB*. Drugi način potvrde bolesti je mjerenje enzimske aktivnosti u tkivu jetre ili tankog crijeva. Ostalna enzimska aktivnost, kao ni genotip, ne korelira s težinom kliničke slike, odnosno tolerancijom fruktoze. Genska analiza je jednostavnija i neinvazivna, a izbjegne se i potencijalni dijagnostički problem sekundarno snižene aktivnosti aldolaze B u tkivu oštećene jetre (17). Zasad nema dobrih testova za novorođenački probir na prirodne poremećaje metabolizma fruktoze.

Liječenje se zasniva na prehrani bez fruktoze, saharoze i sorbitola. Voće, osim avokada te limunovog soka i limete, treba potpuno izbaciti iz prehrane, a određeno povrće smije se jesti. Orašaste plodove i cjelovite žitarice treba izbjegavati. Rafinirane žitarice, kao i proizvodi od rafiniranih žitarica, određene škrobne namirnice te namirnice životinjskog podrijetla (riba, meso, jaja i mlijeko) mogu se jesti, uz napomenu da se izbjegava industrijski prerađena hrana (1). Više detalja o namirnicama koje se preporučuju i onima koje treba izbjegavati ili ograničiti može se naći u dodatnom materijalu (Tablica 1). S obzirom na ograničenja u prehrani, bolesnicima treba nadomjestiti vitamin C i folnu kiselinu, a nekima osigurati i dodatan unos vlakana (18). Osim u hrani, treba izbjegavati izvore fruktoze u lijekovima i dodatcima prehrani, koji često sadrže zaslađivače i aditive s fruktozom. Ako se osigura adekvatna prehrana i izbjegavaju drugi izvori fruktoze, dolazi do potpune regresije simptoma.

Treći, mnogo rjeđi poremećaj metabolizma fruktoze, nedostatak fruktoza-1,6-bifosfataze (OMIM 229700) je poremećaj glukoneogeneze. Očituje se već u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi laktacidozom i hipoglikemijom, najčešće nakon gladovanja ili u stanjima pojačanih zahtjeva za energijom (19). Akutne krize, koje mogu uzrokovati multiorgansko zatajenje i smrt, mogu se razviti u bilo kojem životnom razdoblju, ali su češće u ranom djetinjstvu. Ako se izbjegava gladovanje, a bolesnici se u prijetećim krizama primjereno zbrinu, nemaju drugih znakova bolesti i normalno se psihomotorički i somatski razvijaju (20). Odbojnost prema hrani koja sadrži fruktozu izostaje, jer njen unos ne uzrokuje pojavu gastrointestinalnih tegoba (3).

Nasljednu nepodnošljivost fruktoze treba razlikovati od malapsorpcije fruktoze koja nastaje zbog nedostatka prijenosnika fruktoze u tankom crijevu, a osobe s ovim poremećajem nakon ingestije fruktoze imaju abdominalne bolove, nadutost i proljev (21). Bolesnici nemaju fruktozuriju pa je test na reduktivne tvari u urinu negativan. Dijagnoza se može postaviti vodikovim izdisajnim testom nakon ingestije fruktoze, ali je zbog preklapanja kliničke slike prije navedenog testa preporučljivo isključiti nedostatak aldolaze B (22).

U daljnjem tekstu prikazano je dvoje bolesnika s nasljednom nepodnošljivošću fruktoze. Prvi bolesnik je imao klasi-

TABLICA 1. Smjernice za prehranu osoba s nasljednom nepodnošljivošću fruktoze

Hrana koja se preporučuje	Hrana koju treba izbjegavati ili ograničiti unos
ŠEĆERI, ZASLAĐIVAČI, KONZERVANSI	
Glukoza, glukozni polimeri, glukozni sirup, dekstroza, laktoza, škrob, maltoza, maltodekstrin, ekstrakt slada, saharin, aspartam	Šećer ili saharoza, voćni šećer, fruktoza, levuloza, med, melasa (zlatni sirup), šećerni sirup, sorbitol, polioli, likazini, izomalt, kukuruzni sirup, invertni šećerni sirup, visoko fruktozni ili izoglukozni sirupi, hidrogenirani glukozni sirup, džem, marmelada
VOĆE	
Avokado	Svo ostalo voće i proizvodi od voća
POVRĆE*	
<p>Grupa 1 (< 0,5 g fruktoze/100 g) Celer, okrugla artičoka, gljive, špinat, salata potočarka Grahovice: mungo grah, crveni grah, sušeni grašak, leća Krumpir: zreli krumpir, običan čips od krumpira (pogledati sastav) Grupa 2 (0,5-1,0 g fruktoze/100 g) Patlidžan, šparoga, brokula, kupus, cvjetača, tikvica, krastavac (salatar), komorač, artičoka, poriluk, zelena salata, mladi krumpir, bundeva, radič, proljetno zelje, bijela repa, repa Grahovice: grašak „marrowfat“ (prirodno sušeni grašak), crni grah, soja, bob, procesirani grašak konzerviran u vodi, slanutač Alge (morska trava), lišće vinove loze</p>	Čikla, prokulica, mrkva, krastavac kornišon (za kiseljenje), kiseli krastavci, mahune, koraba, bamija, luk, mladi luk, pastrnjak, grašak, paprika, trputac (list), tikva, kukuruz, slatki krumpir (batat), rajčice, pire od rajčice, konzervirano povrće sa dodanim šećerom, majonezom ili dresingom za salatu, čips od krumpira s okusima (pogledati sastav) Grahovice: zeleni grah, grah punocvjetni Čips od krumpira s okusima
MLIJEKO	
Dojenački mliječni pripravci bez fruktoze, kravlje mlijeko, nezaslađeno evapirano mlijeko, mlijeko u prahu, vrhnje, sir, običan svježi sir, prirodni jogurt	Mlijeko s okusom, kondenzirano mlijeko, <i>milk shake</i> , tekuće sojino mlijeko, aerosolno vrhnje, sir s različitim dodacima (orašasti plodovi, voće), voćni jogurt i jogurt s okusima, sirni namazi, sladoled
JAJA	
Sve vrste jaja	
MESO I PERAD	
Svo svježe meso i perad Ukoliko je procesirano obratiti pozornost na sastav ima li dodani šećer, fruktozu ili med	Prerađeno meso koje sadrži saharozu (salame, kobasice, mesne konzerve, paštete, ...) Umjereno slatko meso (šunka) Meso u medu „Ready to eat“ mesni obroci
ZAMJENE ZA MESO	
Sojino meso, tofu, quorn	
RIBA	
Svježa i smrznuta riba, školjke, ribe u salamuri	Ribe konzervirane u umaku od rajčice, riblja pašteta, riblje ulje (dodatak prehrani u kapsulama) „Ready to eat“ riblji obroci
ŽITARICE I BRAŠNO	
Bijelo brašno (bolje nego integralno), heljda, kukuruzno brašno, griz (krupica), sago, semolina, tapioka, zobena kaša, ječam	Mekinjje, pšenične klice
KRUH, TJESTENINA I RIŽA, DESERTI	
Bijeli kruh, špageti, makaroni, ostala tjestenina (bijela u prednosti pred integralnom), rezanci, riža (bijela u prednosti pred smeđom), svi domaći kolači napravljeni s glukozom ili nekim drugim dozvoljenim zaslađivačem	Kruh od cjelovitog zrna, zaslađeni kruh, tjestenina obojana umakom od rajčice, većina deserata, većina žitarica za doručak
ULJA I MASTI	
Maslac, margarin, biljna ulja, mast, loj	
PIĆA	
Soda voda, mineralna voda bez okusa, neka niskokalorijska pića mogu se uzeti u obzir, čaj, kava, kakao	Voćni sokovi, povrtni sokovi, gazirana pića, niskokalorijska pića, tonik, pića za dijabetičare koja sadrže sorbitol ili fruktozu
BOMBONI	
Nezaslađeni glukozni bomboni	Slatkiši, čokolada, karamela, lizalice, žvakače gume, zaslađivači za dijabetičare (zaslađeni fruktozom, sorbitolom ili nekim drugim poliolum), glukozne tablete s okusima
UMACI, JUHE	
Bijeli ili umak od sira napravljen od mlijeka, brašna i masti	Umaci i dresinzi industrijski, <i>ketchup</i> , majoneza, umak za salatu, juhe, <i>chutney</i> dodatak (umak)
BILJE, ZAČINI, ORAŠASTI PLODOVI I SJEMENKE	
Čisto bilje, senf i začini, sol, papar, sjemenke sezama, sjemenke bundeve i suncokreta maksimalno 10 g/dan	Orašasto voće, maslac od kikirikija, marcipan
DODACI KOJI SE KORISTE ZA PEČENJE	
Prašak za pecivo, soda bikarbona, kvasac, želatina, prehrambena bojila, ekstrakti mirisa	

* Preporuča se konzumiranje kuhanog povrća jer kuhanje dovodi do smanjenja slobodnog šećera, zbog čega kuhano povrće (bez vode u kojoj je kuhano) ima niži udio fruktoze nego sirovo.

nu kliničku sliku - akutnu krizu nakon uvođenja dohrane, a drugo dijete je imalo subakutni tijek, te je dijagnoza postavljena dvije godine nakon prvih pokazatelja bolesti. Cilj prikaza bolesnika je slikovito predočiti klinička obilježja bolesnika s nasljednom nepodnošljivošću fruktoze koja su opisana u prvom dijelu članka.

PRIKAZ BOLESNIKA

Dječak je prvo dijete zdravih roditelja koji nisu u srodstvu. Rođen je iz prve i uredne trudnoće, na termin, carskim rezom zbog nenapredovanja porođaja, težak 3510 g, dug 47 cm. Novorođenačko i rano dojenačko razdoblje proteklo je uredno. Hranjen je na prsima i zadovoljavajuće je napredovao na tjelesnoj masi. U dobi od pet i pol mjeseci uvedena je dohrana voćem. Prvi obrok, voćnu kašicu, pojeo je u maloj količini, a sljedeći dan je nije htio jesti. Treći dan je ponovo dobio voće. Nakon četiri sata počeo je povraćati, problijedio je i malaksao. Pri prijmu u bolnicu bio je subfebrilan i pospan, jetra palpacijom blago povećana, bez drugih promjena u fizikalnom nalazu. Iz laboratorijskih nalaza izdvajale su se izrazito povišene aktivnosti aminotransferaza (AST 5769 U/L, referentni raspon 26-75 U/L; ALT 1833 U/L, referentni raspon 11-46 U/L), povišena aktivnost gama-glutamilttransferaze (GGT 149 U/L, referentni raspon 1-39 U/L), metabolička acidoza (pH 7,28, referentni raspon 7,35-7,45; aHCO₃ 11,4 mmol/L, referentni raspon 21-27 mmol/L; BE -13,2, referentni raspon -2-3), hiperglikemija (GUK 10,7 mmol/L, referentni raspon 3,9-7,0 mmol/L), ketonurija i proteinurija (ketoni u urinu ++, proteini +). Nakon rehidracije postupno je nastupio potpuni klinički oporavak. Obustavljeno je hranjenje voćnim kašicama, nakon čega je dojenče bilo bez simptoma. Reduktivne tvari u urinu su bile negativne. Ultrazvukom abdomena uočeno je umjereno povećanje difuzno hiperhogenije jetre. Ubrzo je došlo do pada aktivnosti aminotransferaza i gama-glutamilttransferaze. Zbog sumnje na nasljednu nepodnošljivost fruktoze obavljeno je sekvenciranje gena *ALDOB*. Nađene su dvije patogene mutacije c.524C>A (p.Ala175Asp) i c.922delG (p. Ala308ProfTer22), čime je potvrđena dijagnoza. Dječak je na dijete bez fruktoze dalje bio bez tegoba, metaboličke krize se više nisu ponavljale, somatski i psihomotorički razvoj su uredni, kao i kontrolni laboratorijski nalazi. Uz odgovarajuću prehranu u terapiji ima vitamin C i multivitaminski i mineralni pripravak bez fruktoze, kojima se osigurava dostatan unos mikronutrijenata.

Djevojčica je prvo dijete roditelja koji nisu u srodstvu. Trudnoća i porođaj su bili uredni, PM 3300 g, PD 48 cm, Apgar 10/10. Otpuštena je iz rodilišta kao zdravo novorođenče. Šest mjeseci je hranjena isključivo na prsima do uvođenja dohrane. Lijepo je napredovala na tjelesnoj masi i uredno se

psihomotorički razvijala. Dojena je 20 mjeseci. Nakon uvođenja dohrane nerado je jela voće u malim količinama. U dobi od osam mjeseci imala je gastroenteritis i tada su zamijećene povišene aktivnosti aminotransferaza (AST 171 U/L, ALT 96 U/L). S godinu dana bila je hospitalizirana zbog sumnje na etmoiditis i ponovo je imala povišene aminotransferaze. Serologija na citomegalovirus i Epstein-Barr virus je bila negativna. Liječena je inicijalno parenteralnim antibiotikom, a pošto je uvedena peroralna antibiotska terapija cefopodoxinom (Rexocef sadrži 2,5 g saharoze u 5 ml suspenzije), počela je povraćati, problijedjela je i smalaksala. Roditelji su navodili da „nikako ne može popiti sirup jer ga povraća“. Tijekom druge godinu života imala je nekoliko interkurentnih infekcija praćenih visokim upalnim parametrima, a preporučene antibiotike u obliku sirupa često bi povratila. Također je imala nejasne epizode klonulosti uz bljedilo i pojačano znojenje, a roditelji su zamjećivali i zadah po acetonu. Jasne povezanosti opisanih epizoda s hranjenjem i vrstom namirnica nisu zamijetili. U dobi od 2 godine i 7 mjeseci je, na inzistiranje roditelja, prvi put pojela veću količinu voća, polovicu banane, nakon čega je počela obilno povraćati. Ubrzo je klonula i u narušenom općem stanju je hospitalizirana. Nađena joj je hipoglikemija (GUK 1,4 mmol/L), povišen laktat u krvi (3,66 mmol/L, referentni raspon 0,63-2,40 mmol/L), hipokalijemija (K 2,8 mmol/L, referentni raspon 3,6-4,4 mmol/L) i proteinurija (u urinu: proteini ++, ketoni negativni). Nakon korekcije hipoglikemije i rehidracije dolazi do kliničkog boljitka i normalizacije laboratorijskih nalaza. Obrada zbog nejasne hipoglikemije pokazala je normalne vrijednosti kortizola, adrenokortikotropnog hormona, laktata u krvi, profila acilkarnitina u plazmi i organskih kiselina u urinu. Sekvenciranjem gena *ALDOB* nađene su dvije patogene mutacije c.524C>A (p.Ala175Asp) i c.101A>G (p.Asp34Gly), čime je postavljena dijagnoza nasljedne nepodnošljivosti fruktoze. Uz dijetu i vitaminski pripravak koji ne sadrži fruktozu djevojčica se uredno razvija i nema tegoba, a kontrolni laboratorijski nalazi su uredni.

RASPRAVA

Nasljedna nepodnošljivost fruktoze može imati različitu kliničku sliku. Simptomi bolesti obično se pojave nakon uvođenja fruktoze u prehranu. Jedinu bolesnik dosad prikazan u domaćoj literaturi je, prema našim spoznajama, dojenče koje je nakon uvođenja fruktoze u prehranu razvilo duboku hipoglikemiju (GUK 1,7 mmol/L) (23). Hipoglikemija je često jedan od prvih znakova nasljedne nepodnošljivosti fruktoze. Moguće je da je prvi bolesnik opisan u ovom radu imao hipoglikemiju, s obzirom na to da je razvio ketozu i poremećaj svijesti, premda ona nije zabilježena.

Treba napomenuti da se bolest ne mora očitovati odmah nakon uvođenja obroka koji sadržavaju fruktozu. Težina kli-

ničke slike ovisi o dobi, mlađa dojenčad ima teži tijek, i o količini unesene fruktoze. Naš bolesnik je razvio akutne simptome nakon drugog obroka voća, jer je u prvom pojeo manju količinu fruktoze. Osobito je važna temeljita anamneza sa ciljanim pitanjima o reakcijama na uvođenje dohrane, jer su anamnestički podatci dostatni da se posumnja na ovu bolest. Pri sumnji na nasljednu nepodnošljivost fruktoze treba obustaviti unos fruktoze, a povlačenje simptoma i znakova bolesti nakon uvođenja dijete dodatno upućuje na dijagnozu.

Teške akutne reakcije na prve obroke dohrane mogu uputiti na dijagnozu nekoliko prirođenih poremećaja metabolizma (24) ili imunološki posredovanih reakcija na hranu, kao što je alergijski enterokolitični sindrom (FPIES, od engl. *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*). Premda se vrlo rijetko opisuje kao reakcija na voćne proteine, FPIES se može razviti nakon uvođenja voća u dohranu i oponašati kliničku sliku fruktozemije (akutno pogoršanje praćeno povraćanjem, proljevom i hipotenzijom) (25).

Dio bolesnika ima subakutni i netipičan tijek s povremenim epizodama povraćanja, a zbog kroničnog toksičnog učinka fruktoze i oštećenje jetre i bubrega. Prvi znak bolesti u bolesnice koju smo prikazali bilo je nejasno povišenje aktivnosti aminotransferaza, a naknadno je razvila dodatne simptome bolesti. Postavljanje dijagnoze u ovih bolesnika nerijetko je odgođeno. Stoga valja upozoriti na to da nasljedna nepodnošljivost fruktoze treba biti u diferencijalnoj dijagnozi recidivirajućeg povraćanja u dojenačkoj ili dobi malog djeteta, nenapredovanja na tjelesnoj masi, nejasnih hipoglikemija, bolesti jetre, tubulopatije i zaostajanja u somatskom razvoju. Vrlo važan anamnestički podatak može biti odbojnost prema slatkoj hrani, a na dijagnozu dodatno mogu uputiti laboratorijski pokazatelji oštećenja jetre i bubrega te reduktivne tvari u urinu. Ipak, analiza reduktivnih tvari u urinu je samo orijentacijski test i negativan nalaz ne treba odvratiti od sumnje na dijagnozu, kao što se vidi iz primjera prvog bolesnika.

Akutno pogoršanje u bolesnika mogu uzrokovati lijekovi i multivitaminski sirupi, kojima se radi poboljšanja okusa često dodaje saharoza ili sorbitol. Baš zato roditelje treba savjetovati da pri primjeni antipiretika daju prednost supozitorijima, a liječnici pri propisivanju peroralnih i intraven-skih lijekova trebaju paziti na sastav. Osobito su opasne intravenske otopine koje sadrže fruktozu ili sorbitol, jer je opisano više smrtnih slučajeva bolesnika s fruktozemijom (26). Nasreću, takvi pripravci su danas rijetko u upotrebi.

ZAKLJUČAK

Nasljedna nepodnošljivost fruktoze može biti uzrok teške i za život opasne akutne krize u dojenčadi nakon uvođenja

dohrane. Već na temelju anamnestičkih podataka treba posumnjati na bolest i izostaviti fruktozu iz prehrane. U bolesnika koji ostanu neprepoznati mogu se razviti teške kronične komplikacije. No i u bolesnika s netipičnim tijekom bolesti ključna je temeljita anamneza, jer većina bolesnika razvija odbojnost prema slatkoj hrani. Ako se bolest navrijeme prepoznata i obustavi se unos fruktoze, prognoza je izvrsna.

LITERATURA

- Dixon M, MacDonald A. Disorders of carbohydrate metabolism. U: Shaw V, Lawson M, ur. *Clinical Paediatric Dietetics*, 4. izd. Blackwell Publishing Ltd.; 2014, str. 575-82.
- Bender DA. Put pentoza fosfata i ostali putevi u metabolizmu heksoza. U: Lovrić J, Sertić J, ur. *Harperova ilustrirana biokemija*, 28. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 174-83.
- Steinmann B, Santer R. Disorders of fructose metabolism. U: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, ur. *Inborn Metabolic Diseases*, 6. izd. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016, str. 161-7.
- James CL, Rellos P, Ali M, Heeley AF, Cox TM. Neonatal screening for hereditary fructose intolerance: frequency of the most common mutant aldolase B allele (A149P) in the British population. *J Med Genet*. 1996;33:837-41. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.33.10.837>
- Santer R, Rischewski J, von Weihe M, Niederhaus M, Schneppenheim S, Baerlocher K i sur. The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe. *Hum Mutat*. 2005;25:594. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9343>
- Gruchoła J, Pronicka E, Korniszewski L, Stolarski B, Pollak A, Rogaszewska M i sur. Aldolase B mutations and prevalence of hereditary fructose intolerance in a Polish population. *Mol Genet Metab*. 2006;87:376-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.11.010>
- Lazarin GA, Haque IS, Nazareth S, Iori K, Patterson AS, Jacobson JL i sur. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. *Genet Med*. 2013;15:178-86.
- Van den Berghe G. Inborn errors of fructose metabolism. *Annu Rev Nutr*. 1994;14:41-58. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.14.070194.000353>
- Cox TM. Aldolase B and fructose intolerance. *FASEB J*. 1994;8:62-71. doi: <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.1.8299892>
- Jaeken J, Pirard M, Adamowicz M, Pronicka E, van Schaftingen E. Inhibition of phosphomannose isomerase by fructose 1-phosphate: an explanation for defective N-glycosylation in hereditary fructose intolerance. *Pediatr Res*. 1996;40:764-6. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-199611000-00017>
- Simons N, Debray F, Schaper NC, Kooi ME, Feskens EJM, Hollak CEM i sur. Patients with aldolase B deficiency are characterized by increased intrahepatic triglyceride content. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:5056-64. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-02795>
- Chambers RA, Pratt RT. Idiosyncrasy to fructose. *Lancet*. 1956;271:340. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(56\)92196-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(56)92196-1)
- Froesch ER, Prader A, Labhart A, Stuber HW, Wolf HP. Die hereditäre Fructoseintoleranz, eine bisher nicht bekannte kongenitale Stoffwechselstörung. *Schweiz Med Wochenschr*. 1987;87:1168.
- Ananth N, Praveenkumar GS, Rao KA, Vasanthi, Kakkilaya S. Two cases of hereditary fructose intolerance. *Indian J Clin Biochem*. 2003;18:87-92. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02867372>
- Hoover CI, Newbrun E, Mettraux G, Graf H. Microflora and chemical composition of dental plaque from subjects with hereditary fructose intolerance. *Infect Immun*. 1980;28:853-9.
- Clin Var <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar> (2. travnja 2020.).
- Baker P II, Ayres L, Gaughan S i sur. Hereditary fructose intolerance. 2015 Dec 17. U: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ur. *GeneReviews*®, [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

18. Ruiz Pons M, Sanchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. Nutritional treatment of inborn errors of metabolism, Spain, SHS, 2007, str. 43-50.
19. Baker L, Winegrad AI. Fasting hypoglycemia and metabolic acidosis associated with deficiency of hepatic fructose-1,6-bisphosphatase activity. *Lancet*. 1970;2:13-6. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)92474-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)92474-8)
20. Visser G, Bakker HD, de Klerk JBC, Smeitink JAM, Smit GPA, Wijburg FA. Natural history and treatment of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency in The Netherlands. *J Inher Metab Dis*. 2004;27:207.
21. Gomara RE, Halata MS, Newman LJ, Bostwick HE, Berezin SH, Cukaj L i sur. Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:303-8. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318166cbe4>
22. Müller P, Meier C, Böhme HJ, Richter T. Fructose breath hydrogen test – is it really a harmless diagnostic procedure. *Dig Dis*. 2003;21:276-8. doi: <https://doi.org/10.1159/000073348>
23. Duran P, Dražić M. Nasljedna nepodnošljivost fruktoze – prikaz bolesnika. Zbornik radova za medicinske sestre. Hrvatska proljetna pedijatrijska škola, Split; 2018, str. 238-42.
24. Čulo Čagalj I, Petković Ramadža D, Žigman T, Barić I. Teške akutne reakcije na prve obroke dohrane – put do dijagnoze nasljednih metaboličkih bolesti. U: Tješić Drinković D, Senečić-Čala I, Vuković J, ur. *Pedijatrija danas: Od šume informacija do stabla pedijatrijskog znanja. Poslijediplomski tečaj prve kategorije* Zagreb, Medicinska naklada; 2019, str. 1-5.
25. Fiocchi A, Dionisi-Vici C, Cotugno G, Koch P, Dahdah L. Fruit-induced FPIES masquerading as hereditary fructose intolerance. *Pediatrics*. 2014;134:e602-e605.
26. Cox TM. Iatrogenic deaths in hereditary fructose intolerance. *Arch Dis Child*. 1993;69:413-5. doi: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fadc.69.4.413>

SUMMARY

Hereditary fructose intolerance – two case reports and literature review

Kristina Paponja, Valentina Rahelić, Nikola Mesarić, Tamara Žigman, Ana Škaričić, Iva Bilandžija-Kuš, Eva Pavić, Irena Senečić-Čala, Mladen Peršić, Jurica Vuković, Ivo Barić, Danijela Petković Ramadža

Hereditary fructose intolerance or fructosemia is an inborn error of fructose metabolism caused by deficiency of the enzyme fructose-1-phosphate aldolase. Individuals with this disorder are asymptomatic until fructose, sucrose, or sorbitol is introduced to the diet. First symptoms usually appear in infancy, after solid food containing fructose is started. Common acute presentation is nausea, vomiting, and symptoms of hypoglycaemia. In some infants, acute liver failure may occur. If the disease is unrecognized, chronic exposure to fructose may cause recurrent vomiting, episodes of abdominal pain, failure to thrive, chronic liver disease, proximal renal tubular dysfunction, and growth retardation. Many patients develop strong and protective aversion to sweet-tasting food. Laboratory findings in acute crisis include hypoglycaemia, hypophosphataemia, hyperuricaemia, metabolic acidosis, and elevated liver enzymes. Complete elimination of fructose from the diet results in dramatic recovery. The diagnosis of hereditary fructose intolerance is confirmed by genetic testing. The cornerstone of treatment is exclusion of fructose, sucrose, and sorbitol from the diet, which results in complete alleviation of all signs and symptoms. The aim of this paper is to raise awareness of the spectrum of clinical symptoms in patients suffering from this rare but treatable metabolic disorder, by presenting two patients with different clinical course.

Key words: FRUCTOSE INTOLERANCE; LIVER DISEASES