

**Международен клиничен консенсус за класическа
галактоземия – диагностика, терапия и проследяване
Превод: Даниела Авджиева-Тзавелла, Траян Делчев**

Същност: Резюме на международно одобрените препоръки за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с класическа галактоземия (КГ). Данните са базирани на доказателства (където има такива), както и на експертни мнения.

Прицелна аудитория: Лекари, диетолози, психолози, логопеди и други специалисти от мултидисциплинарните екипи, грижещи се за пациентите с КГ.

Сила на препоръките: След всяка препоръка е обозначена нейната значимост: „++“ - силно препоръчително и „+“ - препоръчително. Силата на препоръката се определя от наличните доказателства. Препоръките базирани само на експертно мнение дават по голяма свобода на действие.

Препоръки: Моля да прочетете пълния текст на консенсуса, който дава както базисна, така и допълнителна информация в контекста на различните препоръки. Ако не е изрично споменато, се приема че за дадена препоръка е постигнат 100%-ов консенсус.

Забележка: Този консенсус съдържа данни дефинирани преди октомври 2015 г., които подлежат на обновяване в рамките на следващите 10 години.

Препоръки

Диагноза

Препоръка № 1 (+):

Клиницистите трябва да потвърдят диагнозата КГ, чрез измерване на активността на ензима галактотрансфераза (GALT) в еритроцити (липсваща или силно намалена) и/или ДНК анализ на *GALT* гена. ДНК анализът е достатъчен за поставяне на

диагнозата, ако установените генетични варианти са регистрирани като болест-причиняващи в базите данни - http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt_welcome.php

Препоръка № 2 (експертно мнение, +):

Клиницистите трябва да лекуват пациенти с ензимната активност на GALT в еритроцити под 10% от нормата и/или патологични варианти на двата алела на GALT гена, включително p.S135L, чрез диетичен режим с рестрикция на галактоза. До момента липсват категорични доказателства за нуждата от лечение при пациенти с резидуална ензимна активност на GALT в еритроцити в рамките на 10-15% от нормата.

Препоръка № 3 (експертно мнение, +):

Препоръчваме да не се започва лечение при пациенти с вариант Duarte на КГ.

Диетичен режим

Препоръка № 4 (++):

Клиницистите трябва незабавно да започнат диетичен режим с рестрикция на галактоза (например – соеви адаптирани млека, казеинов хидролизат или други подходящи формули) ако възникнат подозрения за КГ у новородено дете, без да се изчаква потвърждение на диагнозата.

Препоръка № 5 (експертно мнение, +):

Препоръчваме доживотна рестриктивна диета за пациентите с КГ, която изключва източници на лактоза и галактоза от млечни продукти, но позволява прием на немлечни храни, които съдържат минимално количество галактоза. Приема се, че в определени зрели сирена и казеинови продукти се съдържа малко количество галактоза. Към момента липсват достатъчно данни, за създаването на препоръки, определящи позволеното количество галактоза в диетата на пациентите от различните възрасти.

Препоръка № 6 (+):

Позволен е приемът на неограничени количества от плодове, зеленчуци, бобови варива, неферментирани соеви продукти и зрели сирена (със съдържание на

галактоза по-малко от 25мг/ 100г), както и на хранителни добавки с натриев или калциев казеинат. Ферментирани соеви продукти, които имат по-високо съдържание на галактоза, могат да се приемат само в малки количества.

Препоръка №7 (+):

Препоръчваме ежегодна оценка на приема на калций и витамин D, чрез с измерване на плазменото ниво на общия 25-ОН- витамин D. При необходимост калций и витамин D се суплементират според препоръките за съответната възраст.

Биохимично проследяване

Препоръка №8 (++):

През първата година от живота клиницистите трябва да изследват нивата на галактозо-1- фосфата (GAL-1-P) в еритроцити при поставянето на диагнозата, както и на трети и девети месец след започване на диетичното ограничение на галактоза.

Препоръка № 9 (експертно мнение, +):

Препоръчваме ежегодно проследяване на нивата на GAL-1-P в еритроцити след първата година до установяване на индивидуално базово ниво у пациента.

Препоръка № 10 (експертно мнение, +):

Препоръчваме изследване на нивата на GAL-1-P в еритроцити при случаи с повишен прием на галактоза и съмнение за интоксикация.

Препоръка № 11 (експертно мнение, +):

Клиничното значение на периодичното изследване на галактитол в урина и кръв е ограничено.

Дългосрочни усложнения

Психомоторно развитие

Препоръка № 12 (++):

Клиницистите трябва да насочат пациентите с КГ за оценка на коефициента на развитие (КoP) и коефициента на интелигентност (IQ), за да получат действителна представа за нервно-психическо развитие и когнитивните способности. Минимум, тази оценка трябва да бъде направена на възраст: 2-3 г., 4-5 г., 8-10 г., 12-14 г., над 15 г. Това проследяване се извършва според специфичните физически и психо-емоционални особености и нужди на отделните възрастови периоди. При необходимост децата се насочват за работа с логопед, психолог, ресурсен учител и/или посещение на Дневен център.

Препоръка № 13 (експертно мнение, +):

Когато е необходима допълнителна оценка на психо-емоционалното състояние на детето, неговото развитие, социална адаптация, включително в семейната среда се използват валидизирани въпросници за родители (пример: Adaptive Behavior Assessment System – ABAS).

Препоръка № 14 (експертно мнение, +):

Препоръчваме клинична оценка на екзекутивните функции със специално внимание по отношение на времето за реакция, както и за пространствена визуална ориентация. Подходящи скали: Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) и the Amsterdam Neuropsychological Tasks program (ANT).

Речево и езиково развитие

Препоръка № 15 (++):

Всички деца с КГ трябва да се скринират за забавяне в речевото и езиковото си развитие на възраст: 7-12 месеца, 2 години, 3 години и 5 години. Ако резултатите показват слабо или гранични речево развитие следва да се насоча към специалист за детайлна оценка и терапевтична намеса.

Препоръка № 16 (експертно мнение, +):

Препоръчваме оценката на речта и езиковото развитие да включва: изследване на слуха, пре-лингвистична комуникация (преди 2 годишна възраст) и оценка на експресивната и рецептивната реч според съответния възрастов период.

Препоръка № 17 (експертно мнение, +):

При децата с изоставане в речевото и езиковото развитие е уместно да се проведе терапия по съответните консенсуси за определена възраст (работа с психолог, логопед и ресурсен учител). Терапията трябва да започне още през първата година от жинота.

Неврологични усложнения

Препоръка № 18 (++):

Клиницистите трябва да проследяват децата с КГ за появата на неврологични усложнения чрез клиничен преглед от 2(3)-годишна възраст. Това трябва да включва изследване за атаксия, тремор, дисметрия и дистония. При установяване на специфичен неврологичен дефицит се препоръчва проследяване на 6 месеца при децата и ежегодно при възрастните като се използва съответна скала за документиране и сравняване на резултатите.

Препоръка № 19 (+):

Препоръчваме анамнестично търсене и уточняване на появата, характеристиката и продължителността на пароксизмални прояви (гърчове). При необходимост се провежда ЕЕГ.

Препоръка № 20 (експертно мнение, +):

Не препоръчваме рутинното провеждане на образни изследвания на главен или гръбначен мозък при проследяването на пациенти с КГ. Изключение правят пациентите с прогресираща неврологична симптоматика за проследяване и изключване на допълнителна причина за неврологичната увреда.

Психо-социално развитие

Препоръка № 21 (експертно мнение, +):

Препоръчваме скриниране на пациентите с КГ за психо-социален дефицит, включително за разстройства от аутистичния спектър, депресивни състояние и тревожност чрез подходящи скали и въпросници (Behavior Assessment System for Children, Second Edition BASC-2). Препоръчваме това да се провежда на 2, 4-5, 8-10 и 12-14 годишна възраст, в комбинация с тестовете за речево развитие (виж Препоръка № 12).

Препоръка № 22 (+):

Препоръчва се проследяване на степента на социална адаптация, психо-емоционален тонус, лична и професионална удовлетвореност на възрастните пациенти с КГ – чрез съответните въпросници и системи. При наличие на дефицит се насочват за терапия при съответните специалисти.

Препоръка № 23 (експертно мнение, ↓):

Не препоръчваме рутинна оценка на здравословно-обусловените фактори на качеството на живот на пациентите с КГ (HRQoL).

Ендокринно и репродуктивно проследяване

Препоръка № 24 (++):

Момичета с КГ с недостатъчно развитие на вторичните полови белези след 12-та година или липса на менархе след 14-та година подлежат на изследване за хипергонадотропен хипогонадизъм. Това изследване трябва да включва фоликуло-ситмулиращ хормон (ФСХ) и 17-бета естрадиол.

Препоръка № 25 (експертно мнение, +):

Препоръчваме да се вземат предвид нивата на ФСХ, ръста и психо-социалното съзряване на индивидуалния пациент при определяна на възрастта за начало на хормонална терапия. За индукция на пубертет се използват ниски дози естрогени в постепенно покачваща се доза, към които по-късно се добавя прогестерон. Необходимо е да се проведе консултация с детски ендокринолог.

Препоръка № 26 (експертно мнение, +):

Не препоръчваме изследването на анти-Мюлеров хормон и образно изследване на яйчниците при проследяването на момичета с КГ, тъй като те не допринасят за точно оценка на пубертетното развитие и репродуктивните резултати.

Препоръка № 27 (+):

Не препоръчваме ендокринно проследяване при КГ вариант Duarte, тъй като липсват доказателства за овариално засягане.

Препоръка № 28 (експертно мнение, +):

Препоръчваме при момичета и жени с КГ, които са завършили пубертетното си развитие и са с редовен менструален цикъл, да се провежда ежегодно проследяване за: дисменорея, вторична аменорея и симптоми на първична овариална недостатъчност. Промените в менструалния цикъл или симптоми на първична овариална недостатъчност трябва да се оценяват чрез изследването на серумен ФСХ. Изследването на анти-Мюлеров хормон не е показано за скриниране на жени за симптоми на първична овариална недостатъчност, но може да насочи за такива ако е в неизмеримо ниски нива. Образни изследвания на малък таз и яйчници не са показани, освен при изрични акушеро-гинекологични съображения.

Препоръка № 29 (експертно мнение, +):

При жени и момичета с хипергонадотропен хипогонадизъм или първична овариална недостатъчност трябва да се проведе консултация за репродуктивните им възможности и третирането на нередовен или липсващ менструален цикъл. Хормон-заместителната терапия трябва да започне веднага след появата на вторична аменорея, за да се редуцира риска от остеопороза и други усложнения.

Препоръка № 30 (++):

Препоръчваме консултация със специалист по репродуктивно здраве и ендокринолог за жените, които не успяват да забременеят по естествен път, както и за тези които имат нужда от съвет по отношение на терапия на инфертилитета или донорски варианти.

Препоръка № 31 (експертно мнение, +):

Препоръчваме консултация със специалист по репродуктивно здраве и ендокринолог по отношение на контрацептивни методи при жените, които не желаят бременност (което трябва да включва и избора на най-подходящият контрацептивен метод).

Препоръка № 32 (експертно мнение, +):

Запазването на фертилната функция при момичета с КГ може да бъде неуспешно. Към момента няма навлезли в ежедневната практика, утвърдени методи за запазване на фертилните възможности. Запазване на яйцеклетки от момичета с КГ в предпубертетна възраст, може да бъде предложено само след разрешение на подходяща институционална етична комисия.

Препоръка № 33 (+):

Не препоръчваме рутинно ендокринологично проследяване на момчета с КГ.

Костно-скелетни усложнения

Препоръка № 34 (++):

Клиницистите трябва да изследват костната плътност (остеодензитометрия) чрез подходяща за възрастта двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия (DEXA).

Препоръка № 35 (експертно мнение, +), (консенсус 93%):

Препоръчваме провеждането на остеодензитометрия от 8-10 годишна възраст при пациентите с КГ. При намалена костна плътност (Z-score <2.0) е необходимо редовно проследяване с терапия според актуалните педиатрични препоръки. При нормална костна плътност, препоръчваме ново изследване чрез DEXA при завършване на пубертетното развитие и след това веднъж на пет години.

Препоръка № 36 (+):

Препоръчваме редовно оценяване и контрол на хигиенно-диетичния режим, физическата активност, хормоналния статус, нивата на витамин D, витамин К и калций при децата с КГ. При необходимост се провежда суплементация на дефицитните елементи. Към момента няма достатъчни доказателства за рутинния прием на витамин К.

Препоръка № 37 (експертно мнение, +):

Към момента липсват достатъчно доказателства за необходимостта от рутинно изследване на маркерите на костен метаболизъм при пациенти с КГ.

Катаракта

Препоръка № 38 (++):

Клиницистите трябва да насочат пациентите с КГ към офталмолог, за търсене на катаракта при поставяне на диагнозата.

Препоръка № 39 (+):

Препоръчваме редовно офталмологично проследяване при пациенти с КГ и катаракта, до пълното ѝ изчезване.

Препоръка № 40 (+):

Препоръчваме офталмологична оценка при всички пациента с КГ и лош къмплайнс по отношение на диетичната рестрикция.