

Međunarodne kliničke smjernice za klasičnu galaktozemiju: postavljanje dijagnoze, liječenje i praćenje bolesnika

O ČEMU SE RADI

Riječ je o sažetku smjernica za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje osoba koje boluju od klasične galaktozemije, koje su preporučene za primjenu širom svijeta, a donesene su, gdje je to bilo moguće, na temelju medicinskih dokaza, a gdje to nije bilo moguće, na temelju ekspertnih mišljenja.

KOME SU NAMIJENJENE OVE SMJERNICE

Smjernice su namijenjene liječnicima, dijetetičarima, psiholozima, logopedima i ostalim stručnjacima koji skrbe o osobama s klasičnom galaktozemijom.

SNAGA PREPORUKA

Uz svaku preporuku je označena i snaga preporuke: snažna preporuka s ++, preporuka slabije snage s +. Snaga preporuke je određena na temelju znanstvenih dokaza koji podupiru preporuku. Snaga preporuke je uvijek slabije snage ukoliko je donesena samo na temelju ekspertnog mišljenja.

PREPORUKE

Molimo pročitajte cjelovite smjernice zbog konteksta i dodatnih informacija na temelju kojih su izrađene preporuke. Ukoliko nije drukčije navedeno, s preporukama su suglasni svi eksperti koji su sudjelovali u izradi smjernica.

NAPOMENA

Ove smjernice su donesene na temelju spoznaja i znanstvenih dokaza prikupljenih do listopada 2015. godine, a planira se da se u razdoblju od deset godina revidiraju.

GALACTOSEMIA NETWORK (GalNet) – MREŽA ZA GALAKTOZEMIJU

Autori smjernica: Lindsey Welling, Laurie E. Bernstein, Gerard T. Berry, Alberto B. Burlina, Francois Eyskens, Matthias Gautschi, Stephanie Grünewald, Cynthia S. Gubbels, Ina Knerr, Philippe Labrune, Johanna H. van der Lee, Anita MacDonald, Elaine Murphy, Pat A. Portnoi, Katrin Őunap, Nancy L. Potter, M. Estela Rubio-Gozalbo, Jessica B. Spencer, Inge Timmers, Eileen P. Treacy, Sandra C. Van Calcar, Susan E. Waisbren, Annet M. Bosch

SMJERNICE

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Preporuka #1 (+)

Kliničari trebaju potvrditi dijagnozu klasične galaktozemije mjerenjem enzimske aktivnosti galaktoza-1-fosfat uridiltransferaze (GALT) u eritrocitima, koje u bolesnih nema ili je značajno snižena, i/ili analizom gena *GALT*. Prihvatljivo je da se dijagnoza potvrdi samo genskom analizom ukoliko su obje varijante gena nađene u bolesnika od ranije klasificirane kao patogene u genskoj bazi podataka, a biološki roditelji su nositelji po jedne od tih dviju patogenih varijanti. /Calderon et al. 2007; http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt_welcome.php/

Preporuka #2 (ekspertno mišljenje, +)

Pacijenti koji imaju enzimsku aktivnost GALT u eritrocitima nižu od 10% u odnosu na normalnu aktivnost i/ili imaju patogene varijante gena *GALT* na oba alela povezane s klasičnom galaktozemijom, uključujući varijantu p.S135L, trebaju biti na dijeti s ograničenim unosom galaktoze. Nema dovoljno dokaza za jasnu preporuku o potrebi liječenja pacijenta čija je enzimska aktivnost GALT u eritrocitima između 10% i 15%.

Preporuka #3 (ekspertno mišljenje, +)

Pacijenti s Duarte-varijantom ne trebaju liječenje.

PROVOĐENJE DIJETE

Preporuka #4 (++)

Ukoliko je u dojenčeta postavljena sumnja na klasičnu galaktozemiju, dijetu s ograničenim unosom galaktoze (primjerice sojino mlijeko, hidrolizat kazeina, elementarni tvornički dojenački pripravak mlijeka) treba započeti odmah, ne čekajući potvrdu dijagnoze.

Preporuka #5 (ekspertno mišljenje, +)

Preporučeno je doživotno liječenje dijetom s ograničenim unosom galaktoze kojom se eliminiraju laktoza i galaktoza iz mlijeka i mliječnih proizvoda, ali je dozvoljen unos galaktoze iz drugih namirnica koje sadrže minimalne količine galaktoze. Dozvoljena je i konzumacija malih količina galaktoze koje se nalaze u nekim dozrelim sirevima i kazeinatima. Trenutno nema dovoljno dokaza prema kojima bi se odredio dozvoljen unos galaktoze u prehrani prema pojedinoj životnoj dobi.

Preporuka #6 (++)

Voće, povrće, grahorice, nefermentirani sojini proizvodi, dozreli sirevi (samo oni koji sadrže manje od 25 mg galaktoze / 100 g proizvoda) te dodatci hrani natrijev i kalcijev kazeinat, se mogu koristiti bez ograničenja u prehrani osoba s klasičnom galaktozemijom. Iako sadrže veću količinu galaktoze, svi fermentirani sojini proizvodi se mogu koristiti u malim količinama koje se obično koriste u prehrani.

Preporuka #7 (+)

Preporučamo godišnje kontrole unosa kalcija i vitamina D3 prehranom mjerenjem koncentracije 25-OH-D3 u plazmi. Prema potrebi treba nadomjestiti kalcij i vitamin D3 prema dobi u skladu s važećim preporukama za zdravu populaciju.

Preporuka #8 (++)

U prvoj godini života bi valjalo izmjeriti galakatoza-1-fosfat (Gal-1-P) u eritrocitima pri postavljanju dijagnoze i tri i devet mjeseci nakon započinjanja dijetе s ograničenim unosom galaktoze.*

Preporuka #9 (ekspertno mišljenje, +)

Nakon prve godine života preporučljivo je mjeriti Gal-1-P u eritrocitima jednom godišnje dok se ne procjeni bazalna vrijednost pojedinca.*

Preporuka #10 (ekspertno mišljenje, +)

Preporučujemo mjerenje GAL-1-P ukoliko se povećao unos galaktoze i postoji sumnja da je količina unesene galaktoze škodljiva.*

Preporuka #11 (ekspertno mišljenje, +)

Višekratno mjerenje koncentracije galaktitola u krvi ili urinu je od ograničene kliničke koristi.

DUGOROČNE KOMPLIKACIJE

INTELEKTUALNI RAZVOJ

Preporuka #12 (++)

Kliničari trebaju uputiti pacijenta psihologu radi mjerenja kvocijenta razvoja (DQ) i kvocijenta inteligencije (IQ) u svrhu objektivne procjene razvoja i kognitivnih sposobnosti. Testiranje treba učiniti barem:

- u dobi od 2 – 3 godine: testiranje Bayleyevom ljestvicom za dojenče i malo dijete (BSID) ili sličnim testom, radi procjene razvoja govora/jezika i motoričkog razvoja, a sa svrhom rane intervencije, ukoliko je ona potrebna
- u dobi od 4 – 5 godina: testiranje Wechslerovom ljestvicom za djecu predškolske i rane školske dobi (WPPSI) ili nekim sličnim testom radi procjene razvoja prije upisa u školu i procjene potrebe započinjanja radne i logopedске terapije
- u dobi od 8 – 10 godina: testiranje standardiziranim instrumentima, kao što je Wechslerova ljestvica za procjenu inteligencije djece (WISC), a u svrhu procjene intelektualnog razvoja, procjene specifičnih područja natprosječnosti i slabosti te procjene potrebe za posebnom terapijom
- u dobi od 12 – 14 godina: testiranje istom metodom sa istom svrhom kao i za prethodnu dobnu skupinu
- u dobi od 15 godina i kasnije: prema potrebi

(Razmotriti provođenje ovih testova zajedno s procjenom razvoja govora i jezika, preporuka #15, i procjenom psihosocijalnog razvoja, preporuka #21)

Preporuka #13 (ekspertno mišljenje, +)

Za procjenu funkcionalnosti ukoliko nije moguće učiniti formalno mjerenje, ili ako su potrebna dodatna testiranja između redovitih procjena, preporučljivo je ispuniti validirane upitnike putem razgovora s roditeljima kao što je *Adaptive Behavior Assessment System (ABAS)* ili sličan test.

Preporuka #14 (ekspertno mišljenje, +)

Preporučujemo učiniti kliničku procjenu izvršnih funkcija, ako je moguće u klinici, s posebnim osvrtom na brzinu obrade podataka i vidno-prostorno snalaženje. U djece (dobi 8 – 10 godina) se kao prvi test može koristiti test *Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)*, a u adolescenata (12 – 14 godina) i mladih odraslih (18 – 20 godina) *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)*, *Amsterdam Neuropsychological Tasks program (ANT)* ili slični testovi, te se kontrolno testiranje može učiniti prema potrebi.

RAZVOJ GOVORA**Preporuka #15 (++)**

Djeca s klasičnom galaktozemijom bi trebala biti upućena na testove probira razvoja jezika i govora u dobi od 7-12 mjeseci, 2 godine, 3 godine i 5 godina (u obzir dolazi učiniti navedene testove zajedno s testovima za procjenu kognitivnog razvoja, preporuka #12). Ukoliko na testiranju djeca pokažu graničan ili slabiji razvoj govora i jezika treba učiniti cjelokupnu procjenu razvoja govora.

Preporuka #16 (ekspertno mišljenje, +)

Preporučujemo da se u sklopu procjene razvoja govora učini i pregled sluha, kratka procjena predjezične komunikacije (< 2 godine) te ekspresivnog i receptivnog govora, pragmatičnog korištenja govora, procjena strukture i funkcije govora, procjena motorike (disanje, rezonancija, glas, izgovor) i razumljivosti govora u sve djece koja zaostaju u razvoju. U njih treba učiniti i procjenu kognitivnih sposobnosti.

Preporuka #17 (ekspertno mišljenje, +)

U djece sa zaostajanjem u razvoju govora i jezika treba započeti rehabilitaciju prema preporukama za opću populaciju. Rehabilitaciju treba započeti u prvoj godini života, a uključuje učenje

gestikulacije kako bi se postigao bolji razvoj jezika dojenčeta. U drugoj godini života se razvoj govora potiče kroz igru. Individualna terapija se započinje u drugoj godini života kada se govor uči ponavljanjem i nastavlja se prema potrebi u predškolskoj i školskoj dobi. Probleme s disanjem, fonacijom i rezonancijom također treba rješavati.

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE

Preporuka #18 (++)

U djece s klasičnom galaktozemijom kliničari bi trebali tragati za eventualnim neurološkim komplikacijama kliničkim pregledima od dobi 2-3 godine. Pregledom se, među ostalim, treba utvrditi postoji li ataksija, tremor, dismetrija i distonija. Ako se zamijeti postojanje neurološkog odstupanja preporuča se praćenje napredovanja tog odstupanja korištenjem odgovarajućih ljestvica. Odrasle pacijente treba pratiti jednom godišnje i bilježiti eventualne znakove progresije. Djecu treba pratiti češće, svakih 6 mjeseci, sa svrhom da se na vrijeme otkriju neurološke komplikacije na koje se može utjecati medicinskom intervencijom.

Preporuka #19 (+)

Preporučujemo da se roditelje ili skrbnike pacijenata pita o postojanju epileptičkih napadaja ili sličnih neuroloških zbivanja od zadnje kontrole te da se prema potrebi učini EEG.

Preporuka #20 (ekspertno mišljenje, +)

U pacijenata s klasičnom galaktozemijom nije potrebno rutinski raditi neuroradiološke pretrage mozga i kralježnične moždine. No, u onih sa značajnim ili progresivnim neurološkim simptomima i znakovima neuroradiološka obrada je nužna da se (1) otkrije postoji li drugi poremećaj i (2) dodatno definira razvoj novih ili progresiju postojećih neuroradioloških promjena.

PSIHOSOCIJALNI RAZVOJ

Preporuka #21 (ekspertno mišljenje, +)

Preporučujemo testiranje djece s klasičnom galaktozemijom na postojanje psihosocijalnih poremećaja, uključujući one iz skupine pervazivnih razvojnih poremećaja, poremećaja senzorne integracije, depresije i anksioznosti korištenjem standardiziranih upitnika kao što je na engleskom *Behavior Assessment System for Children, Second Edition (BASC-2)* ili sličan na drugom jeziku.

Preporučujemo prvo testiranje učiniti u dobi od 2 godine zajedno s testiranjem razvoja govora (vidjeti preporuku #15) i daljnje testiranje zajedno s procjenom razvoja u dobi od 4-5 godina, 8-10 godina te 12-14 godina (vidjeti preporuku #12).

Preporuka #22 (+)

Preporučujemo testiranje odraslih pacijenata za procjenu mentalnog zdravlja korištenjem validiranih upitnika koji uključuju ljestvice za anksioznost i depresiju kao što su NIH PROMIS upitnici, *Beck Anxiety Inventory* (BAI), *Beck Depression Inventory* (BDI), ili slični upitnici. Trebalo bi pitati za eventualne probleme u svakodnevnom životu, probleme vezane uz posao, edukaciju, zadovoljstvo u socijalnim i intimnim odnosima, te u slučaju postojanja problema uputiti na stručno savjetovanje.

Preporuka #23 (ekspertno mišljenje, +)

Nije nužno rutinski upitnicima procjenjivati kvalitetu života koja se odnosi na zdravlje (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL).

ENDOKRINOLOŠKI PROBLEMI/PLODNOST

Preporuka #24 (++)

Djevojčice s klasičnom galaktozemijom treba obraditi u svrhu otkrivanja hipergonadotropnog hipogonadizma ukoliko do dobi od 12 godina ne razviju sekundarne spolne karakteristike ili do dobi od 14 godina nemaju redovite menstrualne cikluse. Skrining bi trebao uključivati mjerenje folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) i 17-beta-estradiola.

Preporuka #25 (ekspertno mišljenje, +)

Preporučujemo da se za određivanje dobi početka liječenja u svake djevojke u obzir uzmu koncentracija FSH, rast i psihosocijalni razvoj. Ulazak u pubertet se potiče niskim dozama estrogena koje se postupno povisuju, a potom se ciklički dodaju i progesteronski pripravci kako bi se induciralo menstrualno krvarenje. Preporučljivo je razmotriti upućivanje pacijentica na pregled pedijatrijskom endokrinologu.

Preporuka #26 (ekspertno mišljenje, +)

Nije potrebno rutinski mjeriti anti-Müllerov hormon niti činiti ultrazvuk jajnika jer rezultati tih pretraga ne mogu sa sigurnošću pridonijeti procjeni pubertetskog razvoja i plodnosti.

Preporuka #27 (+)

Nisu potrebne endokrinološke kontrole osoba s Duarte galaktozemijom jer nema dokaza da ovaj tip bolesti dovodi do promjena na jajnicima.

Preporuka #28 (ekspertno mišljenje, +)

Preporučujemo da se djevojke i žene s klasičnom galaktozemijom u kojih je završen pubertet i imaju menstruacije prate jednom godišnje u svrhu otkrivanja poremećaja menstrualnog ciklusa, razvoja sekundarne amenoreje i simptoma primarnog zatajenja jajnika. U žena koje imaju promjene u menstrualnom ciklusu ili simptome i znakove primarnog zatajenja jajnika treba izmjeriti FSH. Mjerenjem anti-Müllerovog hormona se ne može predvidjeti koja će žena razviti primarno zatajenje funkcije jajnika, ali ukoliko je ovaj hormon nemjerljiv, može se zaključiti da prijeti zatajenje jajnika. Ultrazvuk ili magnetska rezonanca zdjeličnih organa nisu nužni, osim ako su navedene pretrage indicirane drugim kliničkim okolnostima.

Preporuka #29 (ekspertno mišljenje, +)

Žene koje imaju hipergonadotropni hipergonadizam ili primarno zatajenje funkcije jajnika trebaju dobiti savjet i podršku vezane za mogućnosti ostvarivanja majčinstva, kao i za liječenje poremećaja menstruacije ili amenoreje. Čim se razvije sekundarna amenoreja treba započeti hormonsko nadomjesno liječenje kako bi se smanjio rizik od razvoja osteoporoze i drugih komplikacija vezanih uz primarno zatajenje jajnika.

Preporuka #30 (++)

Žene koje žele zatrudnjeti, a ne mogu začeti prirodnim putem kao i žene koje žele dodatne informacije o mogućnostima liječenja neplodnosti, uključujući donaciju oocita, treba uputiti na savjetovanje specijalistu humane reprodukcije.

Preporuka #31 (ekspertno mišljenje, +)

Žene koje ne planiraju trudnoću treba savjetovati o mogućnostima sprječavanja neželjene trudnoće. Kombiniranjem oralnih i transdermalnih kontraceptiva se može ostvariti normalizacija menstrualnog ciklusa, osigurava se zdravlje kostiju i smanjuje se pojava valunga. Međutim, u žena s visokim koncentracijama FSH, ta kombinacija nije potpuno pouzdana kao kontracepcijsko

sredstvo. Intrauterini uređaji mogu osigurati veću učinkovitost u sprječavanju neželjene trudnoće.

Preporuka #32 (ekspertno mišljenje, +)

Postupci očuvanja plodnosti nisu potpuno pouzdani. Trenutno, postupci održavanja plodnosti nisu u svakodnevnoj praksi. U djevojčica s klasičnom galaktozemijom preporučuje se postupke održavanja plodnosti nuditi u ranom prepubertetskom razdoblju samo uz suglasnost odgovarajućeg etičkog povjerenstva ustanove.

Preporuka #33 (+)

U muškaraca s klasičnom galaktozemijom se ne preporučuju redovite endokrinološke kontrole.

KOSTI

Preporuka #34 (++)

Kliničari trebaju procijeniti mineralnu gustoću kostiju pacijenata koristeći denzitometriju metodom DXA (prema engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*) s odgovarajućim referentnim vrijednostima prema dobi.

Preporuka #35 (ekspertno mišljenje, +)(usuglašenost: 93%)

Preporuča se činiti denzitometriju radi procjene mineralne gustoće kosti od dobi 8-10 godina. Ukoliko se nađe smanjena mineralna gustoća kostiju ($Z\text{-score} \leq 2.0$), savjetuje se praćenje prema važećim smjernicama za zdravlje kostiju u pedijatrijskih pacijenata. Ukoliko je mineralna gustoća kostiju uredna preporuča se ponoviti denzitometriju nakon završetka puberteta. Potom treba ponavljati denzitometriju svakih pet godina, a liječenje se započinje prema važećim smjernicama svjetske zdravstvene organizacije (WHO FRAX).

Preporuka #36 (+)

Preporučujemo temeljitu evaluaciju prehrane, osiguravanje dostatnog unosa kalcija, praćenje koncentracije i prema potrebi suplementaciju vitaminom D, praćenje hormonskog statusa i prema potrebi hormonsko liječenje u osoba ženskog spola, redovito provođenje fizičke aktivnosti, procjenu koštanog sustava kao i klinički značajnih prijeloma kostiju u svih osoba s

klasičnom galaktozemijom. Dodatak vitamina K može biti koristan uz primjeren unos kalcija i vitamina D, no za sada nema dovoljno dokaza da se preporuča rutinsko dodavanje vitamina K.

Preporuka #37 (ekspertno mišljenje, +)

Trenutno nema dovoljno dokaza da je korisno provjeravati biljege koštane pregradnje u praćenju bolesnika s klasičnom galaktozemijom.

OČNA MRENA

Preporuka #38 (++)

Svi pacijenti bi po postavljanju dijagnoze klasične galaktozemije trebali biti pregledani od oftalmologa da se procjeni imaju li mreću.

Preporuka #39 (+)

Pacijenti koji imaju mreću pri postavljanju dijagnoze trebaju imati redovite oftalmološke kontrole do potpunog povlačenja zamućenja leće.

Preporuka #40 (+)

Pacijenti koji se ne pridržavaju preporučene dijete trebaju biti redovito praćeni od strane oftalmologa.

*Opaska prevoditelja: Gal-1-P se u Hrvatskoj do vremena prevođenja ovih smjernica još nije mjerio.

Izvornik na engleskom jeziku napisan prema [International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up](#). S izvornika na hrvatski jezik prevela i prilagodila za Republiku Hrvatsku u srpnju 2019. dr. sc. Danijela Petković Ramadža, dr. med., koordinator za Hrvatsku mreže GalNet; Referentni centar Ministarstva zdravstva za medicinsku genetiku i metaboličke bolesti djece, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb.