

ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY
REVIEW PAPER

Choroby metaboliczne wątroby przebiegające z jej powiększeniem

Liver metabolic diseases presenting with liver enlargement

Patryk Lipiński¹, Edyta Szymańska², Anna Tylki-Szymańska²

¹Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

²Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono obraz kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych oraz diagnostykę chorób metabolicznych wątroby przebiegających z jej powiększeniem.

SŁOWA KLUCZOWE:

deficyt lizosomalnej kwaśnej lipazy, choroba Gauchera, choroba Niemann-Picka, glikogenozy, gangliozydozy, mukopolisacharydozy, wrodzone zaburzenia glikozylacji.

ABSTRACT

The article constitutes a review of clinical manifestations, laboratory abnormalities, and diagnostics of liver metabolic diseases presenting with hepatomegaly.

KEY WORDS:

lysosomal acid lipase deficiency, Gaucher disease, Niemann-Pick disease, glycogen storage disorders, gangliosidoses, mucopolisaccharidoses, congenital disorders of glycosylation.

WSTĘP

Choroby metaboliczne stanowią heterogenną grupę genetycznie uwarunkowanych schorzeń dziedziczonych autosomalnie recesywnie. Defekty dotyczą białek biorących udział w przemianach biochemicznych, nie tylko enzymów, ale także białek pełniących funkcję transporterów, receptorów czy aktywatorów. Patogenne warianty molekularne genów obecne są w każdej komórce organizmu, jednak w wielu przypadkach klinicznie manifestują się wyłącznie lub głównie w jednym rodzaju tkanek czy narządów.

Wątroba jest narządem szczególnym ze względu na swoją budowę anatomiczną (makro- i mikroskopową), podwójne zaopatrzenie w krew, wieloraką funkcję metaboliczną, w tym zdolność metabolizmu ksenobiotyków, a także olbrzymi potencjał regeneracyjny. Zbudowana jest w 80% z komórek mięsaszowych wątrobowych (hepatocytów) reprezentujących najbardziej aktywne metabolicznie komórki organizmu i w 20% z komórek niemięsaszowych, m.in. komórek Browicza-Kupffera stanowiących największy rezerwuar makrofagów człowieka (naciekanie makrofagami obecne w przebiegu niektórych lizosomalnych chorób spichrzeniowych). Dlatego też większość chorób

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Patryk Lipiński, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: p.lipinski@ipczd.pl

metabolicznych manifestuje się wyłącznie w wątrobie (np. glikogenozy wątrobowe) lub głównie w wątrobie (np. defekty cyklu mocznikowego, sfingolipidozy).

W początkowym stadium choroby wątroba najczęściej powiększa swoją objętość. W przewlekłych chorobach wątroby dochodzi do martwicy komórek wątrobowych z włóknieniem oraz regeneracją guzkową narządu. Kiedy zaczyna dominować proces włóknienia, a następnie bezładnej regeneracji (marskość), wątroba może nawet zmniejszyć swoją objętość [1–2].

OBRAZ KLINICZNY I LABORATORYJNY ORAZ DIAGNOSTYKA CHOROÓB METABOLICZNYCH WĄTROBY PRZEBIEGAJĄCYCH Z HEPATOMEGALIA

Większość chorób przedstawionych w tabeli 1 [3–54] stanowią choroby lizosomalne, wynikające z deficytu jakiegoś białka (najczęściej enzymu) biorącego udział w prawidłowym funkcjonowaniu aparatu lizosomalnego. Ciężkość choroby lizosomalnej zależy od aktywności resztkowej enzymu, co odpowiada retencji białka, oraz rodzaju spichrzanego substratu i produktów przemiany. Charakterystyczną cechą chorób lizosomalnych jest heterogenność ich fenotypów (wyróżnia się postaci niemowlęce – ciężkie i później występujące – łagodne), co wiąże się z różną aktywnością resztkową enzymów, a ta z kolei z obecnością różnych patogennych wariantów molekularnych genów kodujących białka lizosomalne.

Kluczowe znaczenie w diagnostyce ma badanie aktywności enzymów: w izolowanych leukocytach krwi obwodowej, hodowanych fibroblastach skóry właściwej, a ostatnio także w suchej kropki krwi, co ułatwia/poprawia/skraca czas diagnostyki. Obecnie rozwija się również diagnostyka oparta na bazie identyfikacji substratu (lizosfingolipidy, czyli deacetylowane sfingolipidy, w diagnostyce niektórych sfingolipidoz), która może niekiedy zastępować badanie aktywności enzymu, a także pozwala wykluczyć polimorfizmy mogące dawać *in vitro* obniżenie aktywności enzymu. Identyfikacja mutacji w badaniu molekularnym nie tylko stanowi metodę weryfikacji rozpoznania, ale także pozwala w pewnych przypadkach określić ciężkość (przebieg) choroby.

PODSUMOWANIE

Wątroba jest narządem, w którym wiele chorób metabolicznych manifestuje się szczególnie intensywnie; niekiedy może się wydawać, że dana choroba dotyczy wyłącznie wątroby. Równoległe zawsze występują jednak (może mniej wyraźne) objawy ze strony innych narządów i układów. Zawsze konieczne jest zatem szczegółowe zebranie wywiadów, zbadanie pacjenta oraz analiza wyników badań dodatkowych w kontekście obrazu klinicznego choroby.

U dorosłych wiele chorób będących tematem pracy nie jest szybko i trafnie rozpoznawanych (choroba spichrzenia estrów cholesterolu, choroba Niemann-Picka typu B czy glikogenozy). Wobec tego należy poszukiwać się skринingiem selektywnym, badaniem biomarkerów (chitotriozydaza, lizosfingolipidy, oksysterole, poliole) czy charakterystycznym zestawem odchyłań w wynikach badań dodatkowych (glikogenozy).

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

TABELA 1. Obrazy kliniczne i laboratoryjne oraz diagnostyka wybranych wrodzonych chorób metabolicznych wątroby przebiegających z hepatomegalią

Jednostka chorobowa	Deficyt aktywności enzymu, mutacje w genie i częstość występowania	Pierwsze zauważalne objawy kliniczne	Przebieg choroby	Diagnostyka
Zaburzenia metabolizmu pentoz deficyt transaldolazy (TALDO)	gen <i>TALDO1</i> ; dotychczas opisano 32 pacjentów, w tym 4 z Polski (Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” – IP-CZD)	<ul style="list-style-type: none"> • znaczna splenomegalia może występować już w okresie noworodkowym • objawy skórne – <i>cutis laxa</i>, poszerzona siatka naczyń na skórze, tendencja do naczyńniaków 	<ul style="list-style-type: none"> • wywiad okolorodowy – znaczny przyrost masy ciała matki w ostatnim trymestrze ciąży • manifestacja prenatalna – małowodzie/wielowodzie, obrzęk płodu, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania, niewydolność łożyska • manifestacja postnatalna – hepatosplenomegalia, guzkowe włóknienie wątroby • w późniejszym okresie rozwój dysfunkcji cewek nerkowych – hiperkalciuria, białkomocz cewkowy jako pierwsze objawy, możliwy zespół Fanconiego 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie przesiewowe – stężenie arabinitolu w moczu (metoda opracowana w IP-CZD) • kumulacja polioli i 7-węglowych cukrów w płynach ustrojowych • analiza molekularna genu <i>TALDO1</i> – ostateczne potwierdzenie
Zaburzenia przemian aminokwasów tyrozynemia typu 1	hydrolaza fumaryloacetoocetanu; gen <i>FAH</i> ; częstość występowania – 1 : 100 000 żywych urodzeń (Quebec – 1 : 16 000, Finlandia – 1 : 60 000)	<ul style="list-style-type: none"> • początek w pierwszych tygodniach życia – ostra niewydolność wątroby z ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia 	<ul style="list-style-type: none"> • uszkodzenie wątroby pod postacią niewydolności narządu; ciężkie zaburzenia krzepnięcia i hipoałbuminemia przy stosunkowo nieznacznie podwyższonej aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemii (stężenie bilirubiny może być prawidłowe) • w badaniach obrazowych wątroba niejednorodna o guzkowej strukturze – stężenie α-fetoproteiny w surowicy znacząco podwyższone • uszkodzenie nerek – tubulopatia przebiegająca z kwasicą kanalikową, glikozurią, aminoacydurią, hiperfosfaturią • w przewlekłej tyrozynemii typu 1 rozwija się krzywica hipofosfatemiczna (witamino-D-oporna) • kryzy neurologiczne (w przewlekłej postaci) – kryzy porfiriiopodobne z zaburzeniami świadomości, bólami brzucha, objawami autonomicznymi 	<ul style="list-style-type: none"> • obecność w moczu bursztynioloacetoocetanu (badanie kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS) – nieleczona tyrozynemia • oznaczenie bursztynioloacetonu w suchej kropli krwi metodą MS/MS • analiza molekularna genu <i>FAH</i>

TABELA 1. Cd.

Jednostka chorobowa	Deficyt aktywności enzymu, mutacje w genie i częstość występowania	Pierwsze zauważalne objawy kliniczne	Przebieg choroby	Diagnostyka
Lizosomalne spichrzanie lipidów				
niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej o wczesnym początku – choroba Wolmana	kwaśna lipaza; gen <i>LIPA</i> ; częstość występowania trudna do oszacowania – mniej niż 1 : 100 000 żywych urodzeń	<ul style="list-style-type: none"> ostry początek w pierwszych tygodniach życia – wymioty, biegunka, wzdęcie brzucha, stolce tłuszczowe, zahamowanie przyrostu masy ciała, szybko postępujące wyniszczenie 	<ul style="list-style-type: none"> choroba wieloukładowa, spichrzanie lizosomalne estrów cholesterolu i triglicerydów hepatosplenomegalia, zaburzenia krzepnięcia w miarę postępu choroby, małopłytkowość, niedokrwistość stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów w surowicy krwi zwykle w górnej granicy normy lub nieznacznie podwyższone obustronne powiększenie oraz zwapnienie nadnerczy – objaw patognomoniczny, ale nie zawsze obecny szybko postępujące wyniszczenie, wczesny zgon proces chorobowy nie dotyczy OUN 	<ul style="list-style-type: none"> głęboki niedobór lub brak aktywności lipazy lizosomalnej (badanie możliwe do wykonania w suchej kropki krwi, izolowanych leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry właściwej) analiza molekularna genu <i>LIPA</i>
niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej o późnym początku – choroba spichrzania estrów cholesterolu	kwaśna lipaza; gen <i>LIPA</i> ; częstość występowania – 1 : 40 000–130 000 żywych urodzeń	<ul style="list-style-type: none"> łagodny początek w 1.–2. dekadzie życia lub później powiększenie wątroby i/lub śledziony obserwowane przypadkowo lub nieprawidłowy lipidogram (podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL) w wynikach badań laboratoryjnych 	<ul style="list-style-type: none"> powiększenie wątroby, uszkodzenie postępuje z czasem, prowadząc do włóknienia wątroby u ok. 1/3 chorych powiększenie śledziony niezwykle rzadko powiększenie i zwapnienie nadnerczy 	<ul style="list-style-type: none"> deficyt aktywności (aktywność resztkowa) lipazy lizosomalnej (badanie możliwe do wykonania w suchej kropki krwi, izolowanych leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry właściwej) analiza molekularna genu <i>LIPA</i>

TABELA 1. Cd.

Jednostka chorobowa	Deficyt aktywności enzymu, mutacje w genie i częstość występowania	Pierwsze zauważalne objawy kliniczne	Przebieg choroby	Diagnostyka
choroba Niemann-Picka typu C	<p>geny <i>NPC1</i> i <i>NPC2</i>; mutacje w jednym z dwóch ww. genów odpowiadają za podobny obraz kliniczny; choroba <i>NPC1</i> dużo częstsza, <i>NPC2</i> przebiega ciężiej; choroba panetyczna, z częstością występowania – 1 : 100 000–150 000 żywych urodzeń</p>	<ul style="list-style-type: none"> • postać wrodzona – nie stwierdza się objawów neurologicznych • postać niemowlęca – zajęcie narządów mięśniowych poprzedza manifestację neurologiczną (początek objawów między 2. miesiącem a 2. rokiem życia) • w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów neurologicznych wyróżnia się także postać dziecięcą (2.–6. rok życia), postać młodzieńczą (6.–15. rok życia) oraz postać dorosłych (> 15. roku życia) • im łagodniejszy przebieg, tym później występują objawy neurologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> • postać wrodzona – prenatalnie: obrzęk płodu, wodobrzusze, wielowodzie; postnatalnie: hepatosplenomegalia, szybka progresja do niewydolności wątroby • postać niemowlęca – splenomegalia lub hepatosplenomegalia (możliwa od urodzenia) oraz przedłużająca się żółtaczka cholestatyczna (w ok. 10% progresja do niewydolności wątroby), manifestacja neurologiczna (bardzo rzadka w pierwszych miesiącach życia) – opóźnienie rozwoju psychoruchowego, hipotonia mięśniowa (najbardziej charakterystyczna), drżenie zamiarowe, spastyczność, drgawki • postać dziecięca/młodzieńcza – w wywiadzie przedłużająca się żółtaczka cholestatyczna, izolowana splenomegalia lub hepatosplenomegalia, która również może się utrzymywać, począwszy od okresu niemowlęcego • manifestacja neurologiczna: <ul style="list-style-type: none"> – postać dziecięca – zaburzenia chodu, ataksja, zaburzenia mowy, katapleksja, drgawki, stopniowo pojawiają się objawy opuszkowe – postać młodzieńcza – trudności w nauce, porażenie spojrzeń w górę, ataksja, drgawki, katapleksja, dyzartria, dysfagia – postać dorosłych – objawy psychiatryczne: psychoza, depresja, zaburzenia zachowania, agresja; objawy neurologiczne: ataksja, dyzartria, dystonie 	<ul style="list-style-type: none"> • podwyższona aktywność chitotriazydy w surowicy krwi w postaciach z powiększeniem wątroby i śledziony • test z filipiną (test wiązania filipiny z wolną grupą hydroksylową cholesterolu w hodowli fibroblastów) • badanie mikroskopowe bioptatu szpiku kostnego/wątroby – prawidłowy wynik nie wyklucza choroby • analiza molekularna genów <i>NPC1</i> (> 95% przypadków) oraz <i>NPC2</i> – ostateczne potwierdzenie • ocena stężenia deacetylowanych substratów (lysoSM, lysoSM509) w surowicy metodą LC-MS/MS • ocena stężenia oksysteroli w surowicy

TABELA 1. Cd.

Jednostka chorobowa	Deficyt aktywności enzymu, mutacje w genie i częstość występowania	Pierwsze zauważalne objawy kliniczne	Przebieg choroby	Diagnostyka
Sfingolipidozy deficyt kwaśnej sfingomielinazy – choroba Niemann-Picka typu A, B oraz A/B	sfingomielinaza; gen <i>SMPD1</i> ; częstość występowania deficytu kwaśnej sfingomielinazy wynosi 0,5–1,0 : 100 000 żywych urodzeń; typ A częsty (nosicielstwo rzadki w populacji ogólnej; typ B występuje panetnicznie	<ul style="list-style-type: none"> choroba Niemann-Picka typu A – hepatosplenomegalia + zajęcie OUN – objawy neurologiczne zauważalne po 6. miesiącu życia – znaczne upośledzenie rozwoju psυχoruchowego, wyniszczenie, zgon ok. 2.–3. roku życia choroba Niemann-Picka typu B – początek objawów w różnym wieku (zwykle izolowana organomegalia – powiększenie wątroby i śledziona), bez objawów neurologicznych choroba Niemann-Picka typu A/B – pośredni fenotyp, tj. obecne objawy neurologiczne, łagodniejszy przebieg niż w typie A 	<ul style="list-style-type: none"> manifestacja prenatalna (bardzo rzadka) – obrzęk płodu, wodobrzusze manifestacja postnatalna – hepatosplenomegalia, cholestaza, nieprawidłowy lipidogram (najbardziej charakterystyczne jest podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL oraz obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL), zajęcie płuc – choroba śródmiąższu o charakterze restrykcji manifestacja neurologiczna – osiowa hipotonia, utrata kontroli położenia głowy, utrata zainteresowania otoczeniem, czasami drgawki, tendencja do spastyczności 	<ul style="list-style-type: none"> deficyt aktywności kwaśnej sfingomielinazy homozygotyczność dla polimorfizmu Q292K daje prawidłową aktywność <i>in vitro</i>, natomiast deficyt występuje <i>in vivo</i> podwyższona aktywność chitotriozydazy w surowicy krwi objaw czerwonej wisienki na dnie oka (siatkówce) – choroba Niemann-Picka typu A (50% przypadków); analiza molekularna genu <i>SMPD1</i> – ostateczne potwierdzenie
typ 2 choroby Gauchera – postać ostra neuronopatyczna (niemowlęca)	β-glukocerebrozydaza; gen <i>GBA</i>	<ul style="list-style-type: none"> początek objawów zwykle w 3.–6. miesiącu życia, szybki przebieg z zajęciem OUN, wybitnie niepomysłne rokowanie, dzieci dożywają do 1. roku życia objawy opuszkowe, spastyczność + hepatosplenomegalia 	<ul style="list-style-type: none"> postać wrodzona choroby Gauchera – obrzęk płodowy, postnatalnie: artrogrypozą, tybia łuska, zgon w ciągu kilku dni postać niemowlęca – hepatosplenomegalia, zez; objawy neurologiczne: objawy opuszkowe (zaburzenia odżywiania – słabe ssanie, krztuszenie), spastyczność, opistotonus, drgawki 	<ul style="list-style-type: none"> znaczny niedobór aktywności β-glukocerebrozydazy podwyższona aktywność chitotriozydazy w surowicy krwi – ponad 1000-krotny wzrost ocena stężenia deacetylowanych substratów (lyso-GL1) metodą LC-MS/MS badanie mikroskopowe bioptatu szpiku kostnego/wątroby – wynik może być niemiarodajny analiza molekularna genu <i>GBA</i> – najczęstsze mutacje prowadzące do rozwoju postaci neuronopatycznej (typ 3) to L444P, D409H typ 1 choroby Gauchera – najczęściej na jednym allele obecność mutacji N370S (mutacja występuje w populacji kaukaskiej) – zapewnia względnie wysoką aktywność resztkową enzymu, co wyklucza możliwość zajęcia OUN

TABELA 1. Cd.

Jednostka chorobowa	Deficyt aktywności enzymu, mutacje w genie i częstość występowania	Pierwsze zauważalne objawy kliniczne	Przebieg choroby	Diagnostyka
typ 3 choroby Gauchera – postać podostra neuronopatyjna		<ul style="list-style-type: none"> hepatosplenomegalia + łagodniejsze objawy neurologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> zajęcie narządów mięszkowych (wątroba, śledziona) – jak w typie 1 choroby Gauchera powoli postępująca manifestacja neurologiczna – jedynym objawem może być pozioma oftalmoplegia, inne objawy: spastyczność, mioklonie, ataksja mózdkowa, ośpienie; kifoza odcinka piersiowego kręgosłupa objawy neurologiczne mogą pojawić się kilka lat po wystąpieniu hepatosplenomegalii 	
typ 1 choroby Gauchera	<p>częstość występowania postaci nieneuronopatycznej – 1 : 40 000 (znacznie częściej występuje wśród Żydów askenazyjskich – 1 : 1000)</p>	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie zwykle u młodzieży/młodych dorosłych, średni wiek rozpoznania między 10. a 20. rokiem życia hepatosplenomegalia + kryzy bólowe kości, patologiczne złamania 	<ul style="list-style-type: none"> typowa jest splenomegalia – występuje u 90% chorych hepatomegalia występuje u 60–80% chorych krwawienie z nosa, z dziąseł, przedłużone krwawienie miesiączkowe – efekt występującej małopłytkowości (u 60–90% chorych); rzadziej występuje niedokrwistość (u 20–50% chorych); najrzadziej leukopenia zajęcie układu kostnego – charakterystyczne są tzw. kostne kryzy bólowe spowodowane niedokrwieniem, częścię dotyczą obręczy miednicznej i kończyn dolnych nieprawidłowość budowy kości długich o kształcie kolby Erlennmeyera, uogólniona osteopenia lub osteoporoza 	

TABELA 1. Cd.

Jednostka chorobowa	Deficyt aktywności enzymu, mutacje w genie i częstość występowania	Pierwsze zauważalne objawy kliniczne	Przebieg choroby	Diagnostyka
gangliozydoza GM1	β-galaktozydaza (deficyt odpowiedzialny także za mukopolisacharydozę typ IVB); gen <i>GLB1</i> ; częstość występowania: 1 : 100 000 – 200 000 żywych urodzeń	<ul style="list-style-type: none"> opóźnienie rozwoju psychoruchowego cechy dysmorfii twarzy – gargoidalne rysy, przerost dziąseł hepatosplenomegalia obecność wiśniowej plamki na dnie oczu, zmętnienie rogówki 	<ul style="list-style-type: none"> postać dziecięca – opóźnienie rozwoju psychoruchowego zauważalne już w 5.–6. miesiącu życia, hipotonia osiowa, drgawki, postępujący proces neurodegeneracji OUN postać późnodziecięca – pierwsze objawy między 1. a 3. rokiem życia – zaburzenia chodu, hipotonia, opóźniony rozwój mowy, drgawki, otępienie, spastyczność, wygórowane odruchy postać dorosłych – postępująca choroba pozapiramidowa jako efekt spichrzania glikosfingolipidów w OUN 	<ul style="list-style-type: none"> deficyt aktywności β-galaktozydazy analiza molekularna genu <i>GLB1</i>
galaktosialidoza	katepsyna A; deficyt skutkujący jednoczesnym brakiem aktywności galaktozydazy i α-neuraminidazy; gen <i>CTSA</i>	<ul style="list-style-type: none"> cechy dysmorfii twarzy – gargoidalne rysy hepatosplenomegalia obecność plamki wiśniowej na dnie oczu 	<ul style="list-style-type: none"> postać wczesnodziecięca – prenatalnie: obrzęk płodu; postnatalnie: obrzęki obwodowe, hepatosplenomegalia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zgon krótko po narodzinach postać późnodziecięca (początek objawów w okresie niemowlęcym) – hepatosplenomegalia, zmętnienie rogówki, kardiomiopatia, rzadko upośledzenie rozwoju psychoruchowego postać młodzieńcza/dorosłych – mio-klonie, ataksja, angiokeratoma, nie występuje hepatosplenomegalia 	<ul style="list-style-type: none"> deficyt katepsyny A skutkujący jednoczesnym deficytem β-galaktozydazy i α-neuraminidazy (katepsyna A jest tzw. białkiem opiekuńczym, tworzy kompleks z β-galaktozydazą i α-neuraminidazą, chroniąc je przed degradacją) analiza molekularna genu <i>CTSA</i>

TABELA 1. Cđ.

Jednostka chorobowa	Deficyt aktywności enzymu, mutacje w genie i częstość występowania	Pierwsze zauważalne objawy kliniczne	Przebieg choroby	Diagnostyka
gangliozydoza GM2: choroba Tay-Sachsa	heksosaminidaza A; gen <i>HEXA</i> kodujący podjednostkę α β -heksosaminidazy A; częstość występowania w populacji ogólnej: 1 : 200 000 żywych urodzeń (częściej w populacji Żydów aszkenazyjskich, nosicielstwo 1 : 30)	• obecność plamki wiśniowej na dnie oczu	• choroba Tay-Sachsa: – postać dziecięca – początek objawów przed 6. miesiącem życia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, wiotkość osiowa, mioklonie, nadwrażliwość na bodźce, ślepota – postać młodzieńcza/dorosłych – zaburzenia chodu, upośledzony rozwój mowy, upośledzenie umysłowe, objawy pozapiramidowe, objawy uszkodzenia górnego motoneuronu – choroba Sandhoffa: początek objawów między 6. a 18. miesiącem życia, postępujące upośledzenie rozwoju psychoruchowego, hipotonia osiowa, makrocefalia, drgawki toniczno-kloniczne lub mioklonie; w miarę postępu choroby zaznacza się spastyczność, sztywność, ruchy atetotyczne • wariant AB – fenotyp podobny do klasycznej postaci choroby Tay-Sachsa	• deficyt aktywności β -heksosaminidazy A (choroba Tay-Sachsa) lub A i B (choroba Sandhoffa) lub prawidłowa aktywność (wariant AB) • analiza molekularna genu <i>HEXA</i> (choroba Tay-Sachsa), <i>HEXB</i> (choroba Sandhoffa), <i>GM2A</i> (wariant AB)
choroba Sandhoffa	heksosaminidaza A oraz B; gen <i>HEXB</i> kodujący podjednostki β β -heksosaminidazy A i β -heksosaminidazy B; częstość występowania: ok. 1 : 400 000 żywych urodzeń			
wariant AB	gen <i>GM2A</i> kodujący kofaktor β -heksosaminidazy A			
sialidoza	α -sialidaza (α -neuraminidaza); gen <i>NEU1</i> ; częstość występowania sialidoz: mniej niż 1 : 1 000 000 żywych urodzeń	• sialidoza typu I – początek objawów późniejszy niż w typie II (typowo 2.–3. dekada życia), łagodniejszy przebieg (bez upośledzenia umysłowego); najbardziej charakterystyczne są mioklonie • sialidoza typu II – fenotyp podobny do mukopolisacharydozy typu I (choroba Hurler) – gargooidalne rysy twarzy, hepatosplenomegalia, ciężkie upośledzenie umysłowe • obecność plamki wiśniowej na dnie oka	• sialidoza typu I – ataksja mózdkowa, drgawki miokloniczne, postępująca utrata wzroku; nie występuje zajęcie narządów miąższowych • sialidoza typu II: – postać wrodzona – prenatalnie: obrzęk płodu, wodobrzusze; postnatalnie: obrzęki obwodowe, hepatosplenomegalia, przepukliny, zgon krótko po narodzinach – postać dziecięca (początek objawów w okresie niemowlęcym), młodzieńcza (objawy od 2. roku życia) – gargooidalne rysy twarzy, hepatosplenomegalia, upośledzenie rozwoju psychoruchowego, ciężkie upośledzenie umysłowe, zmiany kostne o typie <i>dysostosis multiplex</i>	• ocena wydalania sialooligosacharydów z moczem • deficyt aktywności α -neuraminidazy • analiza molekularna genu <i>NEU1</i>

TABELA 1. Cd.

Jednostka chorobowa	Deficyt aktywności enzymu, mutacje w genie i częstość występowania	Pierwsze zauważalne objawy kliniczne	Przebieg choroby	Diagnostyka
<p>Glikogenozy wątrobowe Częstość występowania – 1 : 43 000 żywych urodzeń Europa – 1 : 40 000 żywych urodzeń Stany Zjednoczone – 1 : 20 000 – 25 000 żywych urodzeń</p>				
<p>la</p>	<p>glukoza-6-fosfataza (G6P); gen <i>G6PC</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> la: pierwsze objawy najczęściej w 3.–6. miesiącu życia – ciężka hipoglikemia (występująca krótko po posiłku, do 3–4 godzin) z towarzyszącą kwasicią mleczanową, hepatomegalia, później niskorosłość, charakterystyczny fenotyp (tzw. twarz lalki) lb: objawy jw., ponadto neutropenia (nawracające infekcje i ciężkie zakażenia), zapalenie jelit 	<ul style="list-style-type: none"> la/lb: hepatomegalia z podwyższoną aktywnością transaminaz, bez wyraźnego uszkodzenia funkcji wątroby, zwiększone ryzyko rozwoju gruczolaka wątroby, rzadziej raka wątrobowokomórkowego, dna moczanowa, tubulopatia, nadciśnienie tętnicze nerkopochodne, osteoporoza, niskorosłość, neutropenia (lb), biegunka i nieswoiste zapalenia jelit (lb – <i>Crohn's like</i>) 	<p>testy czynnościowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> w teście dożylnego obciążenia glukozą w typie I po obciążeniu wzrost glikemii i obniżenie stężenia mleczanów, w pozostałych typach wraz ze wzrostem glikemii wzrost mleczanów w teście przedłużonego głodzenia: w typie I hipoglikemia do wartości nieoczucalnych nawet po kilkunastu minutach testu (w typach ketotycznych – III/VI/IX, zwiastcza w IX, może zdarzyć się, że hipoglikemia nie wystąpi nawet po kilkunastu godzinach głodzenia) w badaniach laboratoryjnych: hipoglikemia, w profilu lipidowym: hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia; w typie I: podwyższone stężenia mocznika i kwasu mlekowego, w typie lb: neutropenia, w typie II: może wystąpić podwyższona aktywność kinazy kreatynowej, w typie XI: glukozuria, proteinuria, zaburzenia gospodarki jonowej, w gazometrii kwasica metaboliczna testy enzymatyczne: analiza aktywności poszczególnych enzymów glikogenolizy w elementach morfotycznych krwi, hepatocytach, fibroblastach molekularne badania przez sekwencjonowanie poszczególnych genów lub wykonanie panelu NGS (sekwencjonowanie nowej generacji) <p>Uwaga: aktualnie odstępuje się od wykonywania biopsji wątroby u pacjentów z podejrzeniem GSD</p>
<p>lb</p>	<p>translokaza G6P; gen <i>SLC37A4</i></p>			

TABELA 1. Cd.

Jednostka chorobowa	Deficyt aktywności enzymu, mutacje w genie i częstość występowania	Pierwsze zauważalne objawy kliniczne	Przebieg choroby	Diagnostyka
III	enzym rozgałęziający glikogen; gen <i>AGL</i>	<ul style="list-style-type: none"> • III/VI/IX: mniej nasilona hipoglikemia ketotyczna, hepatomegalia, niskorosłość • w typie IIIa może występować kardiomiopatia oraz łagodna hipotonia mięśniowa 	<ul style="list-style-type: none"> • III/VI/IX: hepatomegalia, poza typem IX-γ (może dojść do marskości i niewydolności wątroby) bez uszkodzenia funkcji wątroby, łagodna hipotonia i kardiomiopatia w typie II 	
VI	fosforylaza wątrobowa; gen <i>PFGL</i>			
IX	kinaza fosforylazy; geny kodujące poszczególne podjednostki enzymu – <i>PKHA1, PKHA2, PHKB, PHKG1, PHKG2, CALM1, CALM2, CALM3</i>			
III/VI/IX	łagodniejszy przebieg w porównaniu do typu I			
IV	gen <i>GBE1</i> ; rzadko występująca glikogenoza o ciężkim przebiegu	<ul style="list-style-type: none"> • IV: klasyczna postać niemowlęca przebiegająca z artrogyrozą i szybko postępującą niewydolnością wątroby; rzadziej występuje postać neurologiczna u dorosłych; w literaturze opisy przypadków z izolowaną kardiomiopatią bez niewydolności wątroby oraz postaci o łagodnym przebiegu 	<ul style="list-style-type: none"> • IV: marskość i niewydolność wątroby, postać neurologiczna u osób dorosłych, kardiomiopatia 	
amylo-(1,4-1,6)-transglukozydaza; inne nazwy: amylopektynoza, adult polyglucosan body disease (APBD)				
XI	<i>GLUT2</i> ; zespół Fanconi-Bickel; gen <i>SLC42</i> ; rzadka postać GSD, pojedyncze przypadki na świecie	<ul style="list-style-type: none"> • XI: objawy upóźnienie rozwoju fizycznego, poliuria, krzywica (związana z kwasicyą kanalikową proksymalną) pojawiają się już w pierwszych miesiącach życia 	<ul style="list-style-type: none"> • XI: nadmierne spichrzanie glikogenu w wątrobie, zaburzenia w obrębie proksymalnych cewek nerkowych, nieprawidłowy metabolizm glukozy i galaktozy; hipoglikemia i hepatomegalia bez uszkodzenia funkcji wątroby, niskorosłość, krzywica hipofosfatemiczna oporna na leczenie witaminą D, kwasica kanalikowa, zaburzenia gospodarki jonowej 	

TABELA 1. Cd.

Jednostka chorobowa	Deficyt aktywności enzymu, mutacje w genie i częstość występowania	Pierwsze zauważalne objawy kliniczne	Przebieg choroby	Diagnostyka
<p>Mukopolisacharydozy (MPS)</p> <p>Ogólna częstość występowania MPS w Polsce – 1,81 : 100 000 żywych urodzeń</p> <p>MPS III – 0,86 : 100 000 żywych urodzeń</p> <p>MPS II – 0,45 : 100,000 żywych urodzeń;</p> <p>MPS I – 0,22/100,000 żywych urodzeń</p>				
I H (choroba Hurler)	α-L-iduronidaza; gen <i>IDUA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • poród prawidłowy, stopniowo pogarszający się rozwój dziecka; • nawracające zakażenia dróg oddechowych 	<ul style="list-style-type: none"> • wyróżnia się 3 główne fenotypy: <ul style="list-style-type: none"> – I – objawy somatyczne + zajęcie stawów + może być upośledzenie umysłowe – MPS I, II, VI, VII – II – niewielkie zmiany somatyczne, postępujące uszkodzenie OUN o charakterze neurodegeneracji – MPS III A–D – III – brak objawów neurologicznych, głównie objawy ze strony stawów – MPS IV A–B • wiotkość więzadłowa, karłowatość, deformacje klatki piersiowej, kregostupa, koślawość kończyn dolnych 	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększone wydalanie glikozaminoglikanów (GAG) z moczem • analiza rodzaju GAG za pomocą elektroforezy • deficyt aktywności odpowiednich enzymów • identyfikacja mutacji w badaniu molekularnym
I S (choroba Scheie)	2-sulfataza iduronianu; gen <i>IDS</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zmętnienie rogówki (nie zawsze obecne) • hepato- i splenomegalia (nie zawsze) • sztywność stawów (nie zawsze obecna) • dysplazja kości (może być łagodna) • choroba zastawkowa serca (nie zawsze obecna) 		
III A (choroba Sanfilippo A)	sulfhydrylaza N-sulfoglukozaaminy; gen <i>SGSH</i>			
III B (choroba Sanfilippo B)	N-α-acetyloglukozaminidaza; gen <i>NAAGLU</i>			
III C (choroba Sanfilippo C)	N-acetylotransferaza heparan-α-glukozaaminid; gen <i>HGSNAT</i>			
III D (choroba Sanfilippo D)	6-sulfataza N-acetyloglukozaminy; gen <i>GNS</i>			
IVA (choroba Morquio A)	6-sulfataza N-acetylogalaktozamin; gen <i>GALNS</i>			
IV B (choroba Morquio B)	B-galaktozydaza; gen <i>GLB1</i>			
VI (choroba Maroteaux-Lamy)	4-sulfataza N-acetylogalaktozamin (arylosulfataza B); gen <i>ARSB</i>			
VII (choroba Sly'a)	B-glukuronidaza; gen <i>GUSB</i>			
IX (choroba Natowicza)	hialuronidaza; gen <i>HYAL1</i>			

TABELA 1. Cd.

Jednostka chorobowa	Deficyt aktywności enzymu, mutacje w genie i częstość występowania	Pierwsze zauważalne objawy kliniczne	Przebieg choroby	Diagnostyka
Wrodzone zaburzenia glikozylacji (congenital disorders of glycosylation, CDG) opisano ok. 100 różnych zaburzeń w obrębie tej grupy, większość dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny				
zaburzenia funkcji wątroby obecne w ok. 20% podtypów CDG				
1. Dominująca ekspresja w wątrobie: MPI-CDG (dawniej CDG-Ib), TMEM199-CDG (dawniej CDG-Iip), CCDC115-CDG (dawniej CDG-Ilo), ATP6AP1-CDG	izomeraza fosfomannozy; gen <i>MPI</i> ;	<ul style="list-style-type: none"> w większości podtypów CDG występują objawy neurologiczne i dysmorfia w połączeniu z mniej lub bardziej nasilonymi objawami ze strony poszczególnych narządów czy układów 	<p>MPI-CDG (dawniej CDG-Ib):</p> <ul style="list-style-type: none"> hepatomegalia, podwyższona aktywność aminotransferaz, w przebiegu naturalnym choroby dochodzi do włóknienia wątroby (obraz histologiczny jak w zaburzeniach o typie ductal plate malformation), możliwa progresja do marskości wątroby w obrazie klinicznym mogą zwracać uwagę objawy ze strony przewodu pokarmowego – nudności, wymioty, biegunka sekrecyjna (trudno poddające się leczeniu), niedobór masy ciała i wzrostu zaburzenia krzepnięcia (tendencja do zakrzepicy), niska aktywność czynników krzepnięcia, niedobór białka C, białka S, antytrombiny III w wynikach badań laboratoryjnych charakterystyczna jest hipoglikemia + hiperinsulinizm <p>PMM2-CDG (dawniej CDG-Ia):</p> <ul style="list-style-type: none"> objawy zauważalne już w okresie niemowlęcym – wiotkość osiowa, opóźnienie rozwoju psychoruchowego w kierunku brodawki sutkowej, nieprawidłowe poduszeczki tłuszczowe cechy dysmorfii pod postacią dużych, nisko osadzonych uszu, trójkątna twarzoczaszka, wysokie czoło objawy neurologiczne – ataksja mózdkowa (hipoplazja/atrofia mózdzku), neuropatia obwodowa, hiporefleksja, padaczka, epizody udaropodobne niedobór masy ciała i wzrostu, zaburzenia odżywiania hepatomegalia, prawidłowa/podwyższona aktywność aminotransferaz, w obrazie histologicznym wątroby możliwe stłuszczenie, włóknienie, marskość, wtręty w obrębie lizosomów hepatocytów objawy ze strony innych narządów i układów: kardiomiopatia, tubulopatia, osteopenia, zaburzenia krzepnięcia (tendencja do zakrzepicy) 	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowe izoformy transferryny deficyt aktywności odpowiednich enzymów identyfikacja mutacji w badaniu molekularnym
2. Manifestacja wieloukładowa + obecne zajęcie wątroby w przebiegu CDG: PMM2-CDG (dawniej CDG-Ia) – najczęściej rozpoznawane wrodzone zaburzenie glikozylacji, ALG1-CDG (dawniej CDG-Ik), ALG3-CDG (dawniej CDG-Ic), ALG6-CDG (dawniej CDG-Ie), ALG8-CDG (dawniej CDG-Ih), ALG9-CDG, PGM1-CDG, COG-CDG	fosfomannomutaza; gen <i>PMM2</i> ; a-1,3-glukozylotransferaza; gen <i>ALG6</i>			

PIŚMIENNICTWO

- Wolf AD, Lavine JE. Hepatomegaly in neonates and children. *Ped Rev* 2000; 21: 303-310.
- Pawłowska J, Klauudel-Dreszler M, Tylki-Szymańska A. Hepato- i splenoemgalia. W: Socha P, Lebensztejn D, Kamińska D (red.). *Gastroenterologia dziecięca – podręcznik do specjalizacji*. Wydawnictwo Media-Press Sp. z o.o., Warszawa 2016: 213-217.
- Tylki-Szymanska A, Wamelink MMC, Stradomska TJ i wsp. Clinical and molecular characteristics of two transaldolase-deficient patients. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1679-1682.
- Banne E, Meiner V, Shaag A i wsp. Transaldolase Deficiency: A New Case Expands the Phenotypic Spectrum. *JIMD Rep* 2016; 26: 31-36.
- Tylki-Szymańska A, Stradomska TJ, Wamelink MM i wsp. Transaldolase deficiency in two new patients with a relative mild phenotype. *Mol Genet Metab* 2009; 97: 15-17.
- Loeffen YG, Biebuyck N, Wamelink MM i wsp. Nephrological abnormalities in patients with transaldolase deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3224-3227.
- Vanier MT, Latour P. Laboratory diagnosis of Niemann-Pick disease type C: the filipin staining test. *Methods Cell Biol* 2015; 126: 357-375.
- Polo G, Burlina A, Furlan F i wsp. High level of oxysterols in neonatal cholestasis: a pitfall in analysis of biochemical markers for Niemann-Pick type C disease. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1221-1229.
- Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M i wsp. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 330-344.
- Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 16.
- Vanier MT, Gissen P, Bauer P i wsp. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C: a critical review. *Mol Genet Metab* 2016; 118: 244-254.
- Surmeli-Onay O, Yakarisik S, Korkmaz A i wsp. Prenatal-Onset Niemann-Pick Type C Disease with Nonimmune Hydrops Fetalis. *Ped and Neonatol* 2013; 54: 344-347.
- Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O i wsp. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet* 2009; 149A: 446-450.
- Valayonopoulos V, Verhoeven NM, Mention K i wsp. Transaldolase deficiency: a new cause of hydrops fetalis and neonatal multi-organ disease. *Pediatrics* 2006; 119: 713-717.
- LeDuc CA, Crouch EE, Wilson A i wsp. Novel association of early onset hepatocellular carcinoma with transaldolase deficiency. *JIMD Rep* 2014; 12: 121-127.
- Andrade-Campos M, Alfonso P, Irun P i wsp. Diagnosis features of pediatric Gaucher disease patients in the era of enzymatic therapy, a national-base study from the Spanish Registry of Gaucher Disease. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 84.
- Raskovalova T, Deegan PB, Yang R i wsp. Plasma chitotriosidase activity versus CCL18 level for assessing type I Gaucher disease severity: protocol for a systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Syst Rev* 2017; 6: 87.
- Baris HN, Cohen JJ, Mistry PK. Gaucher Disease: The Metabolic Defect, Pathophysiology, Phenotypes And Natural History. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12: 72-81.
- Stirneemann J, Belmatoug N, Camou F i wsp. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci* 2017; 18: e441.
- Cox TM. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics* 2010; 4: 299-313.
- Nagral A. Gaucher Disease. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 37-50.
- Weiss K, Gonzalez A, Lopez G i wsp. The Clinical Management of Type 2 Gaucher Disease. *Mol Genet Metab* 2015; 114: 110-122.
- Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC i wsp. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematol* 2017; 22: 65-73.
- Tylki-Szymańska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Pril* 2014; 35: 99-106.
- Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG i wsp. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings of 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013; 58: 1230-1243.
- Dreber U, Andersen M, Kasper HU i wsp. Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: A case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2364-2366.
- Aguisanda F, Thorne N, Zheng W. Targeting Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease: Disease Pathogenesis and Therapeutic Development. *Curr Chem Genom Transl Med* 2017; 11: 1-18.
- Kuranobu N, Murakami J, Okamoto K i wsp. Cholesterol ester storage disease with a novel LIPA mutation (L264P) that presented massive hepatomegaly: A case report. *Hepatol Res* 2016; 46: 477-482.
- Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr* 2015; 4: 240-248.
- Magoulas PL, El-Hattab AW. *Glycogen Storage Disease Type IV*. W: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH i wsp. (red.). University of Washington, Seattle 1993-2014.
- Goldstein J, Austin S, Kishnani P i wsp. Phosphorylase Kinase Deficiency. W: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH i wsp. (red.). University of Washington, Seattle 1993-2014.
- Roscher A, Patel J, Hewson S i wsp. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab* 2014; 113: 171-176.
- Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi-Bickel syndrome – a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med* 2002; 2: 213-227.
- Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 115-120.
- Burda P, Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 415-421.
- Caciotti A, Di Rocco M, Filocamo M i wsp. Type II sialidosis: review of the clinical spectrum and identification of the new splicing defect with chitotriosidase assessment in two patients. *J Neurol* 2009; 256: 1911-1915.
- Mutze U, Burger F, Hoffmann J i wsp. Multigene panel next generation sequencing in a patient with cherry red macular spot: Identification of two novel mutations in NEU1 gene causing sialidosis type I associated with mild to unspecific biochemical and enzymatic findings. *Mol Genet Metab Rep* 2017; 10: 1-4.
- d'Azzo A, Machado E, Annunziata I. Pathogenesis, emerging therapeutic targets and treatment in sialidosis. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015; 3: 491-504.
- Brackmann F, Kehrer C, Kustermann W i wsp. Rare variant of GM2 gangliosidosis through activator-protein deficiency. *Neuropediatrics* 2017; 48: 127-130.
- Brunetti-Pierrri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 391-396.
- Utz JRJ, Crutcher T, Schneider J i wsp. Biomarkers of central nervous system inflammation in infantile and juvenile gangliosidoses. *Mol Genet Metab* 2015; 114: 274-280.

42. Beker-Acay M, Elmas M, Kohen R i wsp. Infantile type Sandhoff disease with striking brain MRI findings and a novel mutation. *Pol J Radiol* 2016; 81: 86-89.
43. Kuchar L, Sikora J, Gulinello ME i wsp. Quantitation of plasmatic lysosphingomyelin and lysosphingomyelin-509 for differential screening of Niemann-Pick A/B and C diseases. *Anal Biochem* 2017; 525: 73-77.
44. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ i wsp. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 41.
45. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab* 2017; 120: 27-33.
46. Polo G, Burlina AP, Kolamunnage TB i wsp. Diagnosis of sphingolipidoses: a new simultaneous measurement of lysosphingolipids by LC-MS/MS. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 403-414.
47. Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick Disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2016; 13 Suppl 1: 674-681.
48. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D i wsp. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2017; 121: 227-240.
49. Jurecka A, Ługowska A, Golda A i wsp. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland. *J Appl Genet* 2015; 56: 205-210.
50. Marques-da-Silva D, Dos Reis Ferreira V, Monticelli M i wsp. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40: 195-207.
51. Shanti B, Silink M, Bhattacharya K i wsp. Congenital disorder of glycosylation type Ia: heterogeneity in the clinical presentation from multivisceral failure to hyperinsulinaemic hypoglycaemia as leading symptoms in three infants with phosphomannomutase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: S241-251.
52. Damen G, de Klerk H, Huijmans J i wsp. Gastrointestinal and other clinical manifestations in 17 children with congenital disorders of glycosylation type Ia, Ib, and Ic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 282-287.
53. de Lonlay P, Seta N, Barrot S i wsp. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet* 2001; 38: 14-19.
54. Janssen MC, de Kleine RH, van den Berg AP i wsp. Successful liver transplantation and long-term follow-up in a patient with MPI-CDG. *Pediatrics* 2014; 134: e279-283.