

# Deficyt cytrynu – patogeneza, obraz kliniczny i biochemiczny, diagnostyka, leczenie

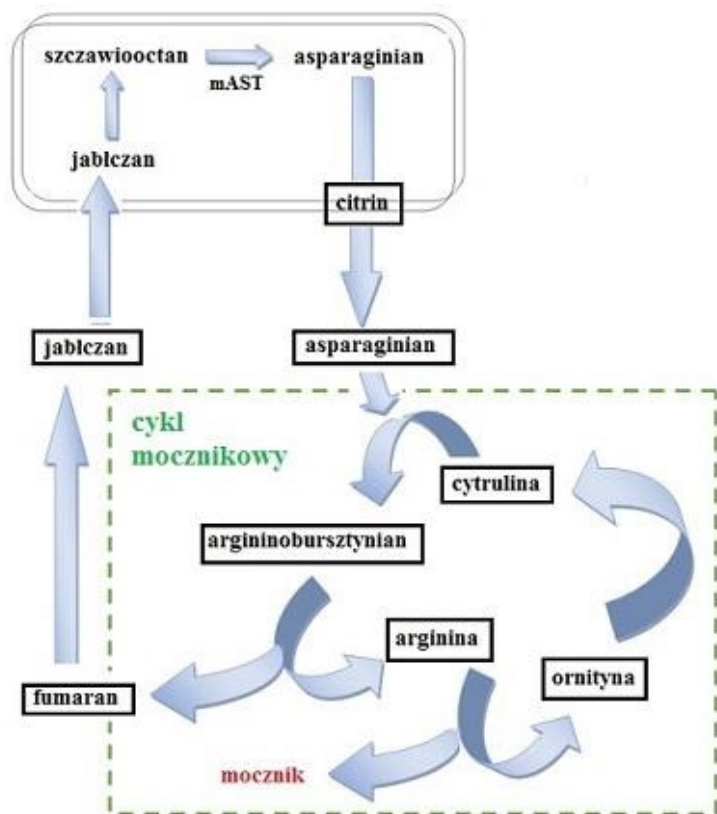
## STRESZCZENIE

Deficyt cytrynu stanowi wrodzoną chorobę metaboliczną spowodowaną biallelicznymi wariantami molekularnymi w genie *SLC25A13* kodującym białko transportowe cytrynu. Przebieg kliniczny deficytu cytrynu jest kilkufazowy i wyróżnia się trzy charakterystyczne fenotypy kliniczne i biochemiczne, które są zależne od wieku: cytrulinemię noworodkową, zwaną noworodkową/niemowlęcą cholestazą wewnątrzwątrobową, cytrulinemię u starszych dzieci objawiająca się jako niedobór masy ciała i wzrostu oraz dyslipidemię oraz cytrulinemię dorosłych zwaną cytrulinemią typu 2. W pracy przedstawiono charakterystykę patogenezy deficytu cytrynu, opis kliniczny i biochemiczny poszczególnych fenotypów, diagnostykę różnicową oraz leczenie deficytu cytrynu.

## PATOMECHANIZM

Cytryn (ang. *Calcium-binding mitochondrial carrier protein Aralar2, citrin*) to białko transportowe będące produktem ekspresji genu *SLC25A13* (\*603859), umiejscowione w wewnętrznej błonie mitochondriów wątroby, przenoszące L-asparaginian do cytoplazmy hepatocytów z jednoczasowym transportem L-glutaminianu do mitochondriów (Ryc. 1) [1,2]. W cytozolu asparaginian jest przekształcany przez cytozolową aminotransferazę asparaginianową w szczawiooctan. Asparaginian stanowi aminokwas niezbędny w cyklu mocznikowym, połowa azotu wchodząca w skład mocznika pochodzi z asparaginianu. Cykl przebiega w mitochondriach (gdzie sprzężony jest z cyklem Krebsa przez łańcuch oddechowy i ATP oraz fumaran i asparaginian) oraz w cytoplazmie hepatocytów.

Mitochondrialna izoforma aminotransferazy asparaginianowej (mAST) stanowi główne źródło produkcji asparaginianu dla cyklu mocznikowego,



Rycina 1. Udział cytrynu w przemianach biochemicznych w hepatocytach (opracowanie własne).

dr n. med. Patryk Lipiński<sup>1</sup>✉,

dr n. med. Elżbieta Ciara<sup>2</sup>,

mgr Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga<sup>1</sup>,

prof. dr hab. Irena Jankowska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

<sup>2</sup>Pracownia Genetyki Molekularnej, Zakład Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

[https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_381](https://doi.org/10.18388/pb.2021_381)

✉ autor korespondujący: p.lipinski@ipczd.pl

**Słowa kluczowe:** cytryn; noworodkowa/niemowlęca cholestaza wewnątrzwątrobowa spowodowana deficytem cytrynu; niedobór masy ciała i wzrostu oraz dyslipidemia spowodowane deficytem cytrynu; cytrulinemia typu 2; sekwencjonowanie nowej generacji

**Wykaz skrótów:** CTLN2 – cytrulinemia dorosłych (cytrulinemia typu 2); FTDCD – cytrulinemia u starszych dzieci objawiająca się jako niedobór masy ciała i wzrostu oraz dyslipidemia; GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza; MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe; NICCD – cytrulinemia noworodkowa (noworodkowa/niemowlęca cholestaza wewnątrzwątrobową); UDCA – kwas ursodeoksycholowy

który dzięki cytrynowi może być dostarczony do cytoplazmy hepatocytu. W reakcji katalizowanej przez syntetazę argininobursztynianową (ASS) L-asparaginin ulega kondensacji z cytruliną, tworząc argininobursztynian. Niedobór cytrynu powoduje niedobór asparagininu jako substratu dla ASS, co prowadzi do wzrostu stężenia cytruliny i amoniaku w następstwie zaburzeń cyklu mocznikowego [1,2].

Zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. *urea cycle disorders*) to grupa wrodzonych defektów enzymatycznych bezpośrednio upośledzających usuwanie amoniaku. Do tej grupy chorób należą wrodzone deficyty enzymatyczne (Tab. 1), a także defekty białek transportu przez błonę (wśród nich deficyt cytrynu) ze względu na podobieństwa patofizjologiczne oraz kliniczne (nie są związane pierwotnie z aktywnością enzymów cyklu mocznikowego, przebiegają ze stałą lub przejściową hiperamonemią) [3].

Tabela 1. Klasyfikacja zaburzeń cyklu mocznikowego.

<b>Wrodzone deficyty enzymatyczne</b>
Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS)
Deficyt syntazy 1 karbamoilosforanu (CPS1)
Deficyt transkarnbamoilazy ornitynowej (OTC)
Deficyt syntazy argininobursztynianu (ASS)
Deficyt liazy argininobursztynianu (ASL)
Deficyt arginazy 1 (ARG1)
<b>Defekty transportu przez błonę</b>
Zespół hiperamonemia – hiperornitynemii – homocytrulinuria (HHHS)
Lizynuryczna nietolerancja białka (LPI)
Deficyt cytrynu

Deficyt cytrynu zaburza transport L-asparagininu, co wpływa niekorzystnie na funkcjonowanie czółenka jabłczanowo-asparagininowego, którego celem jest transport do mitochondrium powstałych w procesie glikolizy równoważników redukcyjnych (NADH). Elektrony ze zredukowanych dinukleotydów NADH są przenoszone do cytozoluowego szczawiooctanu z wytworzeniem jabłczanu. Następnie jabłczan przenika przez wewnętrzną błonę mitochondrialną do macierzy mitochondrialnej, gdzie jest przekształcany przez mitochondrialną dehydrogenazę jabłczanową w szczawiooctan, natomiast NAD<sup>+</sup> jest zredukowany za pomocą dwóch elektronów, tworząc NADH. Szczawiooctan jest następnie przekształcany w asparaginin przez mitochondrialną aminotransferazę asparagininową (mAST). Zwiększeniu ulega stosunek zredukowanego do utlenionego dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADH/NAD<sup>+</sup>) w cytozolu, powodując wzrost syntezy kwasów tłuszczowych, i w efekcie stłuszczenie wątroby [4-6].

Hepatocyty wykorzystują glukozę i kwasy tłuszczowe jako źródła energii odpowiednio po posiłku i na czczo. Po posiłku większość glukozy jest wykorzystywana do syntezy glikogenu, natomiast niewielka część jako źródło energii lub do lipogenezy *de novo*. Lipogeneza *de novo* w wątrobie jest sprzężona z glikolizą i powoduje zwiększenie ekspresji receptora  $\alpha$  aktywowanego przez proliferatory peroksymów (PPAR $\alpha$ ). W deficycie cytrynu hepatocyty nie mogą

wykorzystywać glukozy i kwasów tłuszczowych jako źródeł energii z powodu odpowiednio upośledzenia glikolizy i beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, co prowadzi do deficytu energii [4-6]. Obniżenie ekspresji PPAR $\alpha$  jest z kolei związane ze stłuszczeniem wątroby i hiperlipidemią.

Suplementacja średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *medium chain triglycerides*, MCT) jest ważna dla pacjentów z niedoborem cytrynu celem zapewnienia energii hepatocytom [4-7]. MCT ulegają hydrolizie i są wchłaniane głównie w postaci średniołańcuchowych wolnych kwasów tłuszczowych, które docierają do wątroby przez żyłę wrotną i są metabolizowane do acetylo-CoA i ATP poprzez beta-oksydację. Energia dostarczana hepatocytom przez suplementację MCT sprzyja lipogenezie i glikogenezie. Lipogeneza *de novo* może zwiększać cytozolowy stosunek NAD<sup>+</sup>/NADH poprzez transport jabłczanowo-cytrininowy, prowadząc do wzrostu ekspresji PPAR $\alpha$ , co ma ochronny wpływ na stłuszczenie wątroby.

## OBRAZ KLINICZNY

Przebieg kliniczny deficytu cytrynu jest kilkufazowy i wyróżnia się trzy charakterystyczne fenotypy kliniczne i biochemiczne, które są zależne od wieku:

- cytrulinemię noworodkową, zwaną noworodkową/niemowlęcą cholestazą wewnątrzwątrobową – NICCD (ang. *neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency*, # 605814),
- cytrulinemię u starszych dzieci objawiającą się jako niedobór masy ciała i wzrostu oraz dyslipidemię – FTTDCD (ang. *failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency*),
- cytrulinemię dorosłych (początek nawet w 2. dekadzie życia), zwaną cytrulinemią typu 2 – CTLN2 (ang. *adult-onset citrullinemia type 2*) [2,5].

### NOWORODKOWA/NIEMOWLĘCĄ CHOLESTAZA WEWNĄTRZWAŃTROBOWĄ SPOWODOWANA DEFICYTEM CYTRYNU

U noworodków i niemowląt deficyt cytrynu może przebiegać w postaci cholestazy [2,5,8-9]. Większość noworodków z deficytem cytrynu rodzi się z niską masą urodzeniową (ang. *small for gestational age*). U części pacjentów opisano manifestację prenatalną w postaci wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrastania płodu (ang. *intrauterine growth restriction*).

Objawy kliniczne i biochemiczne NICCD obejmują:

- żółtaczkę cholestatyczną z obecnością acholicznych stolców z prawidłową (rzadziej podwyższoną) aktywnością gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP),
- powiększenie i stłuszczenie wątroby, zaburzenia czynności syntetycznej wątroby – koagulopatia (wydłużony INR), hipalbuminemia,
- łagodną hiperamonemię (zwykle bezobjawową),
- hipoglikemię,
- podwyższone stężenie alfa-fetoproteiny (AFP) [2,5,8-9].

Stopień upośledzenia czynności wątroby jest różny, najczęściej łagodny – zwykle między 6. a 12. miesiącem życia choroba ustępuje samoistnie lub pod wpływem stosowanego leczenia:

- kwas ursodeoksycholowy (UDCA) w dawce 5-15 mg/kg/dobę,
- suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K),
- dieta bez laktozy z dodatkiem kwasów tłuszczowych MCT,
- jednakże możliwa jest progresja do marskości wątroby i konieczności przeszczepienia narządu [2,5,8-11].

#### NIEDOBÓR MASY CIAŁA I WZROSTU ORAZ DYSLIPIDEMIA SPOWODOWANE DEFICYTEM CYTRYNU

Okres między cytrulinemią u niemowląt, a początkiem cytrulinemii u dorosłych jest etapem adaptacji metabolicznej [5]. Po ustąpieniu cholestazy większość pacjentów nie zgłasza żadnych dolegliwości. Pacjenci wykazują wyjątkowe preferencje żywieniowe (niechęć do pokarmów węglowodanowych, takich jak płatki zbożowe, słodczyce; preferencja pokarmów wysokobiałkowych i wysokotłuszczowych, takie jak nabiał, jajka, ryby i mięso), które stanowią w rzeczywistości schemat leczenia.

Hipoglikemia (nawracające epizody), zmęczenie, ogólne złe samopoczucie są obserwowane u pacjentów w okresie dekompensacji metabolicznej, spowodowanej niewłaściwą dietą (bogatą w węglowodany) [5,12-13]. Niewłaściwa dieta może ponadto powodować zahamowanie wzrostu i utratę masy ciała (ang. *failure to thrive*) [14]. Stłuszczenie wątroby obserwowane już u pacjentów z NICCD może się nadal utrzymywać [15-17].

U pacjentów w tym okresie obserwuje się hiperlipidemię (hipertriglicerydemia, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz niskie stężenie cholesterolu frakcji LDL) [5]. Uważa się, że hipercholesterolemia jest spowodowana zwiększoną syntezą tłuszczów związaną z niedoborem cytrynu. Efektem zaburzeń lipidowych mogą być nawracające epizody ostrego zapalenia trzustki.

Stosowanie diety (zgodnej z obserwowanymi preferencjami żywieniowymi) ubowęglowodanowej (przede wszystkim ograniczenie sacharozy i laktozy/galaktozy), opartej na białkach i tłuszczu, stanowi podstawę leczenia [5,18]. Podobnie jak w przypadku NICCD, kluczowe znaczenie ma suplementacja MCT. Dieta oparta na węglowodanach stanowi główny czynnik ryzyka rozwoju cytrulinemii dorosłych. Toksyczny wpływ węglowodanów stwierdzono zarówno przy nadmiernym spożyciu przez długi czas, jak i przy krótkotrwałym, masowym spożyciu.

Mimo ograniczenia węglowodanów i wprowadzeniu do diety większej ilości białka i tłuszczu oraz MCT nie zaleca się stosowania diety ketogenicznej.

U niemowląt należy wprowadzić mieszankę mleczną bez laktozy. Po 6. miesiącu życia, w czasie rozszerzania diety, można zacząć wprowadzać MCT. W praktyce wykorzystuje

się olej MCT. Dodaje się go do potraw na surowo (bez podgrzewania) zaczynając od małych porcji, np. 3x1 ml na dobę i co kilka dni zwiększa ilość do docelowej.

Dieta pacjenta powinna być analizowana przez dietetyka na każdej wizycie kontrolnej.

#### CYTRULINEMIA DOROSŁYCH (CYTRULINEMIA TYPU 2)

Choroba objawia się w postaci nawracających epizodów hiperamonemii z typową symptomatologią neurologiczno-psychiatryczną: zaburzeniami świadomości (do śpiączki włącznie), napadami drgawkowymi, drżeniem mimowolnym, zaburzeniami zachowania (agresja, drażliwość, nadpobudliwość), zaburzeniami pamięci – obrazem encefalopatii hiperamonemicznej, z objawami jak w przypadku klasycznych hiperamonemii wrodzonych [5]. Do czynników indukujących objawy zalicza się między innymi: błąd dietetyczny (pokarmy bogatowęglowodanowe, alkohol, leki (między innymi acetaminofen, rabeprazol).

U większości pacjentów, pomimo szczupłej budowy ciała (90% pacjentów ma BMI poniżej 20 kg/m<sup>2</sup>) stwierdza się stłuszczenie wątroby, u niektórych wykazujące cechy histologiczne identyczne z NAFLD (niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby) czy NASH (niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby) [15-17].

Postępowanie lecznicze obejmuje:

- postępowanie dietetyczne – dieta ubowęglowodanowa, oparta na białkach i tłuszczu,
- leczenie farmakologiczne – suplementacja arginina, która ma na celu usprawnienie działania detoksykacyjnego cyklu mocznikowego,
- przeszczepienie wątroby – jedyna metoda pozwalająca na wyleczenie (w przypadkach niepoddających się leczeniu zachowawczemu) [2,5].

#### DIAGNOSTYKA DEFICYTU CYTRYNU

W ramach programu badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018 poszerzono panel badań wykonywanych metodą tandemowej spektrometrii mas (tandem MS) m.in. o cytrulinemii typu 2 (deficyt cytrynu) [19]. Biorąc pod uwagę wyniki badań z ośrodków zagranicznych, tylko ok. 40% noworodków z cytrulinemią jest identyfikowanych na podstawie badań przesiewowych noworodków za pomocą tandemowej spektrometrii mas [5,20].

Diagnostyka różnicowa cholestazy występującej w przebiegu deficytu cytrynu jest trudna z uwagi na mnogość przyczyn, niejednokrotnie stanowiąc wyzwanie diagnostyczne. U każdego pacjenta z cholestazą należy przeprowadzić pełną diagnostykę różnicową, uwzględniając inne przyczyny cholestazy zewnątrz- i wewnątrzwątrobowej. W pierwszej kolejności, ze względu na oddawanie przez niemowlę acholicznych stolców, należy wykluczyć przyczyny cholestazy zewnątrzwątrobowej, takie jak atrezja dróg żółciowych czy torbiele dróg żółciowych (utrudniony pasaż żółci do jelit). Jednakże należy pamiętać, że acholiczne stolce mogą wystę-



pować także u niemowląt z mukowiscydozą, niedoborem alfa-1-antytrypsyny, postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową czy zespołem Alagille'a. Równolegle z prowadzoną diagnostyką cholestazy zewnątrzwątrobowej należy przeprowadzić diagnostykę cholestazy wewnątrzwątrobowej – obligatoryjnie wykluczyć przyczyny infekcyjne oraz schorzenia, które nieleczone zagrażają życiu dziecka (np. galaktozemia, niedobór kortyzolu) [21].

Z uwagi na obecność łagodnej hiperamonemii w przebiegu cytrulinemii noworodkowej/niemowlęcej (NICCD), u każdego noworodka/niemowlęcia z cholestazą zaleca się kilkukrotne (w różnym czasie) oznaczenie stężenia amoniaku w surowicy krwi. U osób zdrowych, w warunkach zdrowia i przy prawidłowym pobraniu jego stężenie nie powinno przekraczać 50  $\mu\text{mol/L}$  (80  $\mu\text{g/dL}$ ), z wyjątkiem wczesnego okresu noworodkowego, kiedy jest zwiększone.

Kluczowym badaniem, które może nasunąć podejrzenie deficytu cytrynu jest ocena stężenia aminokwasów w osoczu, jednakże należy pamiętać że profil aminokwasów jest zależny od fazy choroby. W grupie pacjentów z cytrulinemią noworodkową/niemowlęcą (NICCD) oraz cytrulinemią dorosłych (CTLN2) obserwuje się podwyższone stężenia cytruliny (najbardziej charakterystyczne), argininy, metioniny, fenyloalaniny, tyrozyny, treoniny oraz podwyższony stosunek stężenia treonina/seryna (Thr/Ser). W przypadku dzieci starszych w okresie adaptacji (FTTDCD) stężenia argininy, ornityny i cytruliny utrzymują w granicach wartości referencyjnych lub są nieznacznie podwyższone. Charakterystyczne dla tego okresu mogą być także podwyższone stężenia leucyny, izoleucyny, waliny (aminokwasów rozgałęzionych) będące efektem m.in. diety bogatobiałkowej oraz lizyny, tyrozyny, tryptofanu (aminokwasów ketogennych), a także obniżone stężenia glicyny, seryny, alaniny, cysteiny, metioniny (aminokwasów glukogennych).

Diagnostyka pacjentów starszych, u których ustąpiła cholestaza (lub nie obserwowano cholestazy) jest trudna z uwagi na fakt, iż większość może pozostać bezobjawowych w okresie adaptacji/kompensacji [5]. Pewnego rodzaju ułatwienie stanowi fakt szczególnych preferencji żywieniowych w tej grupie pacjentów – preferencja diety boga-

tobiałkowej i bogatotłuszczowej, z unikaniem węglowodanów (awersja do owoców, słodczy). Błąd dietetyczny może być przyczyną dekompensacji metabolicznej objawiającej się epizodami hipoglikemii i hiperamonemii. Przewlekły deficyt energii oraz wzrost syntezy kwasów tłuszczowych obserwowane w deficycie cytrynu są przyczyną hiperlipidemii obserwowanej w FTTDCD oraz stłuszczenia wątroby. Stłuszczenie wątroby obserwowane jest już u pacjentów z NICCD. Z uwagi na łatwą dostępność i nieinwazyjność badania ultrasonografia jamy brzusznej jest najpowszechniej stosowaną metodą rozpoznawania stłuszczenia wątroby. Rozpoznanie stłuszczenia wątroby u dziecka wymaga przeprowadzenia diagnostyki różnicowej, uwzględniającej inne (metaboliczne, infekcyjne, toksyczne, układowe) przyczyny stłuszczenia wątroby (Tab. 2). Aktualnie niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (NAFLD) jest coraz częściej rozpoznawana u dzieci i młodzieży, co ma związek ze zwiększonym występowaniem nadwagi i otyłości w tym wieku [22]. W populacji dzieci młodszych należy wykonać badanie w kierunku chorób genetycznie uwarunkowanych, zwłaszcza wrodzonych chorób metabolicznych, takich jak zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych, lizosomalne choroby spichrzeniowe (choroba spichrzenia estrów cholesterolu) [22].

CTLN2 ujawnia się zwykle nagle jako encefalopatia hiperamonemiczna, z objawami jak w przypadku klasycznych hiperamonemii wrodzonych. Epizody hiperamonemii wyzwalana są nadmiernym spożyciem węglowodanów.

Ponieważ hiperamonemia jest obecna w wielu wrodzonych defektach metabolicznych przebiegających jako zespół zatrucia, w przypadku jej pierwszorazowego stwierdzenia należy wykonać badania w ramach skriningu selektywnego w kierunku wrodzonych chorób metabolicznych obejmujące: profil kwasów organicznych moczu metodą GC/MS, profil acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą tandem MS, aminoacidogram osocza, wydalanie kwasu orotowego z moczem (marker deficytu transkarbamoylasy ornitynowej) [3]. W przypadku hiperamonemii wrodzonej objawy mogą pojawiać się w różnym wieku i z różnym nasileniem (od gwałtownego zespołu intoksykacji po niespecyficzne objawy neurologiczno-psychiatryczne).

Tabela 2. Przyczyny stłuszczenia wątroby u dzieci [22].

Układowe	Choroby uwarunkowane genetycznie	Inne	Leki/Toksyny
	Zaburzenia metaboliczne		
Niedożywienie energetyczne	Mukowiscydoza	Zespół Bardeta-Biedla	Etanol
Wyniszczenie	Zespół Shwachmana-Diamonda	Zespół Pradera-Williego	Kokaina
Szybka utrata wagi	Choroba Wilsona	Zespół Cohena	Nifedypina
Całkowite żywienie pozajelitowe	Niedobór alfa-1-antytrypsyny	Choroba Webera-Christiana	Diltiazem
Otyłość/zespół metaboliczny	Galaktozemia		Estrogeny
Jadłowstręt psychiczny	Fruktozemia		Kortykosteroidy
Nieswoiste zapalenie jelit	Deficyt lizosomalnej lipazy o późnym początku		Amiodaron
Celiakia	Glikogenoza (zwłaszcza typ I i VI)		Tamoksyfen
Zespół nerczycowy	Zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych		Metotreksat
Cukrzyca typu 1	Abetalipoproteinemia lub hipobetalipoproteinemia		Prednizolon
Zaburzenia czynności tarczycy	Rodzinne hiperlipoproteinemie		Walproinian
Zaburzenia czynności podwzgórza i przysadki	Tyrozynemia typu 1		L-asparaginaza
	Zaburzenia syntezy kwasów żółciowych		Zydowudyna
	Wrodzone zaburzenia glikozylacji		Rozpuszczalniki
			Pestycydy

Ostateczne potwierdzenie rozpoznania deficytu cytryny stanowi badanie molekularne genu *SLC25A13* [23]. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny, dlatego u pacjentów z deficytem cytryny stwierdza się bialleliczne warianty molekularne. Oboje rodzice chorego dziecka są bezobjawowymi nosicielami zidentyfikowanych zmian. Badania dla krewnych z grupy ryzyka i badania prenatalne w przypadku ciąży o podwyższonym ryzyku są możliwe, jeśli znane są patogenne warianty *SLC25A13* w rodzinie. W większości przypadków (85-90%) są to zmiany punktowe (ang. *single nucleotide variant*) identyfikowane metodą sekwencjonowania, a u 10-15% chorych występują rozległe delecje/duplikacje/rearanżacje chromosomowe obejmujące gen *SLC25A13*, które identyfikuje się metodami dedykowanymi do analizy zmian typu CNV (ang. *copy number variant*), m.in., techniką hybrydyzacji porównawczej do mikromacierzy DNA lub MLPA [24-25].

## PIŚMIENNICTWO

- Palmieri L, Pardo B, Lasorsa FM, del Arco A, Kobayashi K, Iijima M, Runswick MJ, Walker JE, Saheki T, Satrustegui J, Palmieri F (2001). Citrin and aralar1 are Ca(2+)-stimulated aspartate/glutamate transporters in mitochondria. *EMBO J* 20: 5060-9
- Saheki T, Moriyama M, Funahashi A, Kuroda E (2020). AGC2 (Citrin) Deficiency-From Recognition of the Disease till Construction of Therapeutic Procedures. *Biomolecules* 10: 1100
- Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Pintos-Morell G, Santer R, Skouma A, Servais A, Tal G, Rubio V, Huemer M, Dionisi-Vici C (2019). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis* 42: 1192-1230
- Hayasaka K (2021). Metabolic basis and treatment of citrin deficiency. *J Inherit Metab Dis* 44: 110-17
- Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, Inui A (2019). Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: Strategy to prevent CTLN2. *Mol Genet Metab* 127: 175-83
- Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, Kakizaki S, Watanabe H, Haga H, Takahashi H, Takahashi Y, Kaneko M, Yamakawa M, Nunoi H, Kato T, Ueno Y, Mori M (2014). Medium-chain triglyceride supplementation under a low-carbohydrate formula is a promising therapy for adult-onset type II citrullinemia. *Mol Genet Metab Rep* 1: 42-50
- Hayasaka K, Numakura C, Yamakawa M, Mitsui T, Watanabe H, Haga H, Yazaki M, Ohira H, Ochiai Y, Tahara T, Nakahara T, Yamashiki N, Nakayama T, Kon T, Mitsubuchi H, Yoshida H (2018). Medium-chain triglycerides supplement therapy with a low-carbohydrate formula can supply energy and enhance ammonia detoxification in the hepatocytes of patients with adult-onset type II citrullinemia. *J Inherit Metab Dis* 41: 777-84
- Lipiński P, Jurkiewicz D, Ciara E, Płoski R, Więcek S, Bogdańska A, Stradomska T, Socha P, Rokicki D, Tyłki-Szymańska A, Jankowska I (2020). Neonatal cholestasis due to citrin deficiency: diagnostic pitfalls. *Acta Biochim Pol* 67: 225-28
- Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, Saheki T (2007). Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 30: 139-44
- Shigeta T, Kasahara M, Kimura T, Fukuda A, Sasaki K, Arai K, Nakagawa A, Nakagawa S, Kobayashi K, Soneda S, Kitagawa H (2010). Liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using heterozygote living donor. *Pediatr Transplant* 14: E86-8
- Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, Fujimoto A, Kajiwara M, Fukuda K, Kobayashi K, Saheki T, Tagami Y, Yamano T (2002). Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr* 161: 609-13
- FTTDCD - Song YZ, Deng M, Chen FP, Wen F, Guo L, Cao SL, Gong J, Xu H, Jiang GY, Zhong L, Kobayashi K, Saheki T, Wang ZN (2011). Genotypic and phenotypic features of citrin deficiency: five-year experience in a Chinese pediatric center. *Int J Mol Med* 28: 33-40
- Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiaki S, Hohashi N, Hashimoto-Tamaoki T (2013). Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage. *Mol Genet Metab* 109: 9-13
- Numakura C, Tamiya G, Ueki M, Okada T, Maisawa SI, Kojima-Ishii K, Murakami J, Horikawa R, Tokuhara D, Ito K, Adachi M, Abiko T, Mitsui T, Hayasaka K (2019). Growth impairment in individuals with citrin deficiency. *J Inherit Metab Dis* 42: 501-8
- Lee BH, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW (2010). Nonalcoholic fatty liver disease in 2 siblings with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50: 682-5
- Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, Sano K, Hashimoto E, Takei Y, Song YZ, Tanaka E, Kiyosawa K, Saheki T, Aoyama T, Kobayashi K (2008). Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 49: 810-20
- Takagi H, Hagiwara S, Hashizume H, Kanda D, Sato K, Sohara N, Kakizaki S, Takahashi H, Mori M, Kaneko H, Ohwada S, Ushikai M, Kobayashi K, Saheki T (2006). Adult onset type II citrullinemia as a cause of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 44: 236-9
- Okano Y, Okamoto M, Yazaki M, Inui A, Ohura T, Murayama K, Watanabe Y, Tokuhara D, Takeshima Y. Analysis of daily energy, protein, fat, and carbohydrate intake in citrin-deficient patients: Towards prevention of adult-onset type II citrullinemia. *Mol Genet Metab* 2021: S1096-7192(21)00060-3
- <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2022>
- Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, Tajima T, Yamaguchi S (2002). Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 776: 39-48
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ (2017). Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 64: 154-168
- Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, Durmaz O, Lacaille F, McLin V, Nobili V (2012). Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54: 700-13
- Saheki T, Song YZ (2005). Citrin Deficiency, W: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (red) GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, str. 1993-2021
- Song YZ, Zhang ZH, Lin WX, Zhao XJ, Deng M, Ma YL, Guo L, Chen FP, Long XL, He XL, Sunada Y, Soneda S, Nakatomi A, Dateki S, Ngu LH, Kobayashi K, Saheki T (2013). *SLC25A13* gene analysis in citrin deficiency: sixteen novel mutations in Asian patients, and the mutation distribution in a large pediatric cohort in China. *PLoS One* 8: e74544
- Lin WX, Zeng HS, Zhang ZH, Mao M, Zheng QQ, Zhao ST, Cheng Y, Chen FP, Wen WR, Song YZ (2016). Molecular diagnosis of pediatric patients with citrin deficiency in China: *SLC25A13* mutation spectrum and the geographic distribution. *Sci Rep* 6: 29732

# Citrin deficiency - pathogenesis, clinical and biochemical manifestation, diagnostics, treatment

Patryk Lipiński<sup>1</sup>✉, Elżbieta Ciara<sup>2</sup>, Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga<sup>1</sup>, Irena Jankowska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Nutrition and Metabolic Diseases, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw

<sup>2</sup>Department of Medical Genetics, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw

<sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Hepatology, Nutritional Disturbances and Pediatrics, Children's Memorial Health Institute, Warsaw

✉Corresponding author email: p.lipinski@ipczd.pl

**Key words:** citrin; neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency; failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency; adult-onset citrullinemia type 2; next-generation sequencing

## ABSTRACT

Citrin deficiency is an inherited metabolic disease caused by biallelic pathogenic variants in the *SLC25A13* gene encoding the carrier protein called citrin. There are observed three characteristic clinical and biochemical age-dependent phenotypes: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency and adult-onset citrullinemia type 2. The paper presents the characteristics of the pathogenesis of citrin deficiency, clinical and biochemical delineation of individual phenotypes, differential diagnosis and treatment of citrin deficiency.

## DEFICYT CYTRYNU

