

Katarzyna Miłska¹, Paulina Anikiej², Michał Zwiefka², Paulina Ignatowska²,
Arkadiusz Mański^{2, 3}

¹Zakład Badań nad Jakością Życia, Wydział Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Poradnia Psychologiczna Genetycznych Chorób Rzadkich, Instytut Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego

³Instytut Kaszubski w Gdańsku

Wybrane aspekty poznawczego funkcjonowania dorosłych sióstr chorych na galaktozemię klasyczną

Selected aspects of the cognitive functioning of adult sisters with classical galactosemia

Abstract

Introduction: Patients with classic galactosemia (GALK) often suffer from a variety of neurodevelopmental disorders. The indicated disorders may appear despite the introduction of a very restrictive diet. Among the most common in classical galactosemia difficulties in cognitive functioning we can distinguish: wakening of information processing and executive functions, visuospatial deficits. This system of irregularities often affects the course of the schoolcareer of patients. One of the areas of educational functioning that may particularly reflect the influence of neurocognitive disorders in GALK are mathematical abilities, both in terms of mathematical thinking, geometry and arithmetic thinking. In the case of classical galactosemia, there is also an increased risk that more than one child with this disease may come into one family.

Material and methods: In the presented material, the cognitive function of adult siblings in which two people suffer from GALK was analyzed.

Results and conclusions: The obtained results reflect significant differences in the cognitive functioning of both patients, which in the case of closely related persons suffering from GALK is not often noted by scientists and practitioners dealing with this rare metabolic disease.

Psychiatry 2019; 16, 1: 26–32

Key words: rare autosomal recessive diseases, classical galactosemia, cognitive disorders

Wstęp

Galaktozemia jest chorobą genetyczną dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Jej występowanie jest uwarunkowane deficytem jednego z trzech enzymów odpowiedzialnych za metabolizm galaktozy: urydylotransferazy heksozo-1-fosforanu (GALT), epimerazy UDP-glukozowej (GALE) lub galaktokinazy (GALK). Najczęstszą postacią galaktozemii jest galaktozemia klasyczna (GALK) spowodowana brakiem enzymu ury-

dylotransferazy heksozo-1-fosforanu (EC 2.7.7.12). Jego nieobecność skutkuje gromadzeniem galaktozo-1-fosforanu oraz galaktitolu i galaktonianu [1]. Galaktozemia klasyczna jest spowodowana mutacją w genie *GALT* kodującym enzym urydylotransferazę galaktozo-1-fosforanu [2]. Gen *GALT* jest zlokalizowany w regionie 9p13 i składa się z 11 exonów. Najczęstszą opisywaną mutacją w *GALK* jest zamiana glutaminy z arginina w kodonie 188 (p.Q188R), aż 65% pacjentów z *GALK* we wschodniej Europie ma taką zmianę w swoich genetycznych zasobach. Co ciekawe, jedna z mutacji — p.S135L występuje z dużą częstością (50%) i prawie wyłącznie w populacji Afroamerykanów [3]. Z powodu niemożności wydajnego przekształcenia galaktozy

Adres do korespondencji:

Katarzyna Miłska
Zakład Badań nad Jakością Życia GUMed
ul. Tuwima 15, 80–210 Gdańsk
e-mail: katarzyna.milska@gumed.edu.pl

w glukozę spowodowanego brakiem syntezy GALT, galaktoza jest na alternatywnym szlaku za pomocą enzymu aldolazy reduktazy przekształcana w galaktikol [4]. Wyniki niektórych badań wykazały, że galaktikol może się odkładać w istocie białej mózgu, co potencjalnie powoduje obrzęk tkanki mózgowej [5]. U pacjentów wraz z rozpoznaniem choroby wprowadza się restrykcyjną dietę bezlaktozową, która ma w założeniu zapobiec odkładaniu się toksycznych dla organizmu substancji, tj. galaktozy i galaktikolu. Zauważono jednak, że wielu pacjentów na ścisłej diecie bezlaktozowej cierpi z powodu różnych długoterminowych powikłań, na przykład zaburzeń rozwoju psychoruchowego, trudności w wymowie, upośledzenie zdolności poznawczych czy niewydolności jajników [6]. Występowanie tych następstw można wyjaśnić między innymi niewystarczającą ilością enzymów przekształcających galaktozę jakie dziecko z GALT w okresie prenatalnym otrzymuje od matki. Na niepełną skuteczność diety eliminacyjnej może wpływać także galaktoza produkowana endogennie [3]. Według hipotezy autointoksykacji Gitzelmana i Steinmana [7] źródłem endogennej galaktozy może być rozkład glikoprotein oraz glikolipidów. Warto wspomnieć, że produkcja endogenna galaktozy wiąże się z wiekiem, gdyż jest najintensywniej wytwarzana w dzieciństwie, a jej stężenie obniża się z wiekiem nawet o 50% [8]. Dorosły człowiek dziennie będzie syntezował więcej niż 900 mg galaktozy, a pacjent z GALK powinien spożyć pokarmy dające mniej niż 50 mg galaktozy [9]. Kolejnym źródłem galaktozy u pacjentów z wprowadzoną dietą eliminacyjną mogą być owoce, warzywa oraz chleb, które, jak pokazują wyniki badań, zawierają galaktozę [10, 11]. Jak podaje Gajewska [1], galaktoza jest ważnym składnikiem glikosfingolipidów i glikoprotein, które odgrywają ważną rolę w regulacji cyklu komórkowego, prawidłowym funkcjonowaniu receptorów oraz wielu innych procesach biochemicznych. U pacjentów z galaktozemią może dochodzić do zaburzenia procesu galaktozylacji glikokoniugantów. Według Petry'ego i Reicharda może to prowadzić do zaburzeń mielinizacji i dojrzewania układu nerwowego. U zdrowych osób ponad 20% glikolipidów mieliny stanowią galaktolipidy, u osób chorych na galaktozemię procent ten jest obniżony. W ośrodkowym układzie nerwowym osób chorych występują także nieprawidłowe formy glikoprotein [12]. W glikoproteinach hodowanych *in vitro* fibroblastów i w osoczu pacjentów z galaktozemią, obserwuje się często deficyt galaktozy i kwasu N-acetyloneuraminowego oraz nieprawidłowy stosunek mannozy do galaktozy. Taka budowa glikoprotein prowadzi do zmian strukturalnych i zakłóca funkcje biologiczne [1].

Obraz kliniczny i funkcjonowanie poznawcze osób z GALK

Funkcjonowanie osób z GALK wykazuje duże zróżnicowanie, w zależności od jej typu. Dotychczas wyróżniono cztery rodzaje galaktozemii: klasyczną, wariant Duarte, spowodowaną niedoborem galaktokinazy oraz wynikającą z niedoboru epimerazy. Niniejsze opracowanie dotyczy pierwszej z wymienionych postaci choroby. W przypadku noworodków, u których zdiagnozowano klasyczną postać GALK, niezwykle istotne jest jak najszybsze wdrożenie diety o niskiej zawartości galaktozy. Brak adekwatnej reakcji na tym etapie już kilka dni lub tygodni po narodzinach dziecka mogą się pojawić niepożądane objawy. Spożywanie przez dziecko z galaktozemią pożywienia zawierającego galaktozę lub laktozę może prowadzić do pogorszenia jego stanu zdrowia, a nawet śmierci. Wśród pierwszych, zagrażających życiu symptomów klasycznej postaci galaktozemii należy wymienić: trudności z karmieniem, nieprawidłowy przyrost masy ciała, przedłużającą się żółtaczkę, powiększenie wątroby z zaburzeniami jej funkcjonowania, ryzyko wystąpienia posocznicy spowodowanej bakteriami *E. Coli*. Dodatkowo, u 10–30% obserwuje się zaćmę w pierwszych dniach lub tygodniach życia, chociaż wymieniony objaw może występować także później [13]. Co istotne, u dorosłych kobiet z klasyczną postacią galaktozemii mogą się pojawić utrudnienia w planach związanych z prokreacją, z powodu potencjalnej niewydolności jajników. Mając na uwadze obraz kliniczny klasycznej postaci galaktozemii warto monitorować rozwój dziecka już od pierwszych dni po jego narodzinach. Niezwykle istotne jest podjęcie szybkiej interwencji w obliczu wystąpienia niepokojących sygnałów, aby zminimalizować potencjalny wpływ niepożądanych objawów na zdrowie i życie dziecka. W odniesieniu do aspektów poznawczych warto wspomnieć, że wyniki badań przeprowadzonych przez zespół Schadewaldta wykazały, że u osób z klasyczną postacią galaktozemii mimo stosowanego leczenia dietetycznego poziom zdolności poznawczych jest obniżony [14]. Prognozy odnośnie do zmian poziomu funkcjonowania poznawczego wraz z wiekiem są niespójne [14, 15]. Zauważono, że u dzieci może dochodzić do zaburzeń ich rozwoju psychoruchowego, opóźnienia intelektualnego a nawet niepełnosprawności intelektualnej. Opóźnienia przeważnie dotyczą takich obszarów, jak uwaga, pamięć i funkcje wykonawcze. Co ciekawe, w przeprowadzonych badaniach poziom inteligencji oraz adaptacja społeczna nie różniły się u rodzeństwa, w którym obie osoby chorowały na klasyczną postać galaktozemii [3]. Badacze z Wielkiej Brytanii wskazują na

istotne różnice w zakresie komunikowania się w grupie dzieci z galaktozemią w wieku 1–5 lat w porównaniu z ich rówieśnikami, co potwierdzają również doniesienia zespołu Boscha [3]. Nieco starsi badani (8–15 lat) różnili się pod względem funkcji poznawczych (rozumowanie, uczenie się, czytanie, zdolności matematyczne, pamięć, koncentracja), natomiast osoby powyżej 16. roku życia wykazywały największe różnice dotyczące funkcjonowania poznawczego (pamięci, koncentracji uwagi, funkcji wykonawczych) i adaptacji społecznej (odwiedzanie innych ludzi, komunikowanie się z innymi osobami, prowadzenie znaczących rozmów oraz wspólna zabawa). Warto nadmienić, że osoby z GALK częściej korzystają z edukacji w placówkach specjalnych i mają niższe osiągnięcia szkolne w porównaniu z ich rówieśnikami w populacji ogólnej [3]. Trudności z uczeniem wynikają niezwykle często z zaburzeń mowy, koordynacji, uwagi [13]. Dodatkowo, mogą się pojawiać bardzo specyficzne trudności językowe, motoryczne oraz trudności z czytaniem. Ponadto wykazano, że klasyczna postać GALK może mieć wpływ na osiągnięcia matematyczne dziecka w trakcie jego edukacji szkolnej [16, 17]. Niestety, nawet szybkie wykrycie choroby czy przestrzeganie diety nie gwarantują prawidłowego, niezaburzonego rozwoju [3]. Należy pamiętać, że część dzieci potrzebuje więcej czasu i specyficznych warunków środowiskowych, aby rozwinąć pewne zdolności, zatem nie każdy brak umiejętności w danym, przewidzianym na jej rozwój momencie musi oznaczać jej trwałą nieobecność. Według *National Institute of Mental Health* niektóre osoby z klasyczną postacią galaktozemuji mogą pokonać trudności z uczeniem się poprzez terapię i/lub leczenie farmakologiczne [13]. Niestety, badacze wskazują również na możliwość negatywnego wpływu przytoczonych powyżej trudności na funkcjonowanie rodzinne, zawodowe czy też społeczne w życiu dorosłym. Wykazano, że omawiana postać galaktozemuji jest czynnikiem negatywnie wpływającym na poczucie jakości życia u chorych, chociaż aż 86% z 63 przebadanych rodziców wierzy, że ich dzieci mogą prowadzić normalne życie mimo choroby [3].

Celem niniejszej pracy było oszacowanie poziomu inteligencji dorosłego rodzeństwa, w którym obie osoby chorują na klasyczną postać galaktozemuji, oraz porównanie wyników uzyskanych przez rodzeństwo, wskazując na obszary podobieństw i różnic. W badaniu wzięły udział dwie dorosłe siostry chorujące na GALK (MSi = 31 lat /SSi=35 lat). Starsza z siostr (SSi) pozostaje aktywna zawodowo. Młodsza siostra mieszka z rodzicami, korzystając z ich szerokiego wsparcia. U SSi wykryto GALK dopiero po narodzinach MSi (w 4. rż.), którą poddano restrykcyjnej diecie od urodzenia.

Material i metody

W badaniu wykorzystano dwie metody badawcze: Zestaw Testów Uzdolnień Wolfgang Horna (ZTU) [17, 18] oraz Skalę Inteligencji Wechslera *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-R [PL]) w polskiej adaptacji [18]. Wyróżnione metody służą do badania zdolności i poziomu inteligencji, czyli ogólnej zdolności jednostki do podejmowania działań celowych, racjonalnego myślenia i do efektywnego radzenia sobie we własnym środowisku [19]. Zestaw Testów Uzdolnień składa się z ośmiu podtestów, zarówno werbalnych (Uzupełnianie liter [UL], Działania arytmetyczne [A], Pisanie wyrazów [PW], Niepotrzebne skreślić [NS], Liczenie liter [LL], Koncentracja [K]), jak i niewerbalnych (Rysowanie człowieka [RCZ], Dokończenie wzoru [DW]). Zadania polegają między innymi na dokończaniu przez badanego określonych wzorów, poszukiwaniu zasady (Z) i uzupełnianiu zgodnie z nią danego szeregu, uzupełnianiu liter w celu utworzenia rzeczownika w mianowniku liczby pojedynczej. Dodatkowo, celem osoby badanej jest poprawne wykonanie działań arytmetycznych, prawidłowe zapisywanie usłyszanych wyrazów, a także wykreślenie z szeregu słowa niepasującego do pozostałych. Dwa ostatnie podtesty wchodzące w skład omawianej metody polegają kolejno na liczeniu określonych liter znajdujących się wśród pozostałych, natomiast ostatnie zadanie bada pamięć oraz koncentrację. Ze względu na brak norm adekwatnych do wieku osób badanych, wyniki uzyskane w ZTU poddano analizie jakościowej. Natomiast WAIS-R(PL) składa się łącznie z 11 testów: sześciu słownych (Wiadomości, Powtarzanie cyfr, Słownik, Arytmetyka, Rozumienie, Podobieństwa) oraz pięciu bezsłownych (Braki w obrazkach, Porządkowanie obrazków, Klocki, Układanki, Symbole cyfr). Część zadań była premiowana dodatkowymi punktami za szybkość wykonania.

Wyniki

Wszystkie wymieniane wyniki zostały przedstawione w wartościach przeliczonych, o ile nie zaznaczono inaczej. Wyniki uzyskane przez badanych w ZTU poddano analizie jakościowej ze względu na brak adekwatnych norm. Starsza z siostr uzyskała wyższe wyniki we wszystkich częściach testu ZTU, z wyjątkiem RCZ. Największe różnice między siostrami wystąpiły w podtesty DW, UL i NS. Natomiast najmniejsze rozbieżności pokazały podtesty A i PW (tab. 1).

Pogłębiona analiza wskazała, że SSi najwyższe wyniki procentowe uzyskała w podtestach UL, PW, a także NS. MSi uzyskała najwyższe wyniki podobnie, jak starsza w podskali PW, a ponadto: RCZ oraz LL. Najniższe wyniki obu siostr zgodnie zaobserwowano w podteście K, co może świadczyć o osłabionej umiejętności zapamiętywania

Tabela 1. Wyniki surowe badanych uzyskane w podtestach Zestawu Testów Uzdolnień Wolfgang Horna oraz odpowiadające im wartości procentowe**Table 1.** Raw results obtained in the Wolfgang Horn Aptitude Test Kit subtests, and the corresponding percentages

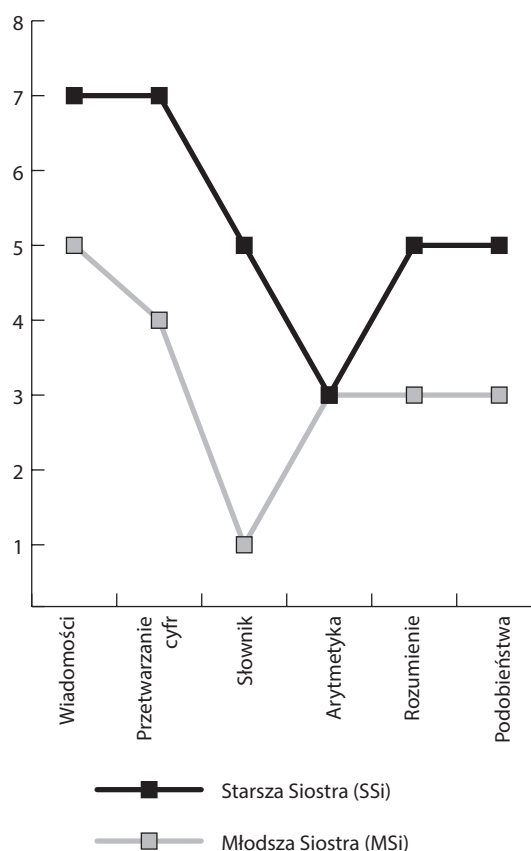
Podtest	SSi	MSi	Wartość maksymalna wyników dla każdego podtestu
DW	6 (42,86%)	3 (21,43%)	14 (100%)
Z	11 (39,29%)	9 (32,14%)	28 (100%)
UL	27 (90,00%)	2 (6,67%)	30 (100%)
A	13 (34,21%)	12 (31,58%)	38 (100%)
PW	47:2 = 23,5 (78,33%)	46:2 = 23 (76,67%)	30 (100%)
NS	9 (56,25%)	0 (0%)	16 (100%)
LL	51 (53,13%)	45 (46,88%)	96 (100%)
K	9 (20,00%)	0 (0%)	45 (100%)
RCZ	25 (50,00%)	27 (54,00%)	50 (100%)

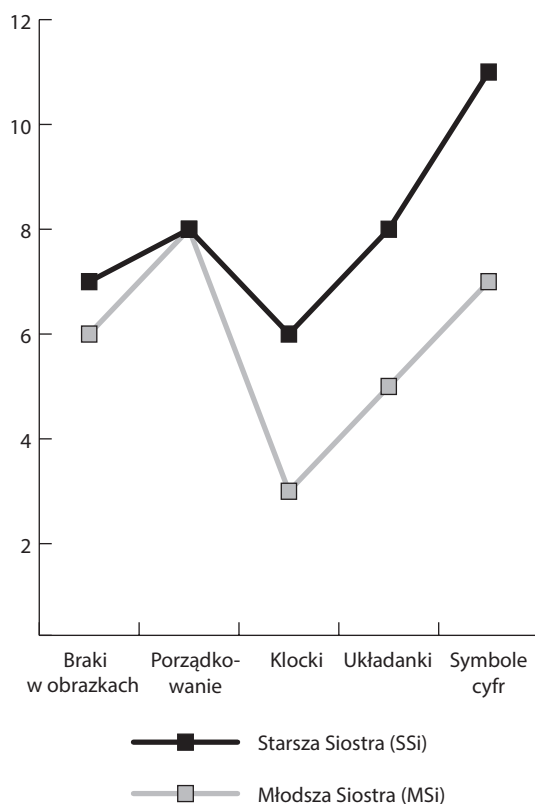
Objaśnienia skrótów w teście

w sytuacji odwrócenia uwagi przez czynność obliczania. W zbiorze najniższych wyników SSi, oprócz podtestu K znalazły się również A oraz Z. W przypadku MSi pozostałe dwa (oprócz podtestu K) stanowiły podtesty NS oraz UL. Wyjątkiem okazał się podtest RCZ, w którym to MSi uzyskała lepszy wynik niż SSi. Przyjęto z zainteresowaniem fakt, że podtest A, w którym różnica wyniku uzyskanego pomiędzy siostrami wynosiła zaledwie jeden punkt, wydaje się zbliżony z podobną wielkością różnicy uzyskaną przez siostry w podteście Arytmetyka w WAIS-R(PL). W WAIS-R(PL) warto przyjrzeć się skrajnym wartościom uzyskanym przez osoby badane. W Skali słownej najwyższe indywidualne wyniki uzyskane przez siostry dotyczyły podtestu Powtarzanie cyfr oraz Wiadomości, przy czym w drugim z wymienionych podtestów różnica pomiędzy siostrami wyniosła dwa punkty. Najniższe wyniki w tej Skali słownej SSi uzyskała w podskali Arytmetyka, natomiast MSi w podskali Słownik (ryc. 1). W Skali bezsłownej najwyższe wyniki osoby badane uzyskały w podskalach Symbole cyfr oraz Porządkowanie obrazków (ryc. 2). Warto zwrócić uwagę, że w drugiej z wymienionych podskal, taki sam wynik (choć nie najwyższy w całym teście) uzyskała SSi. Najniższy wynik w Skali Bezsłownej siostry uzyskały w podteście Klocki, jednak ich rezultaty były różne (SSi: 6; MSi: 3). W zastosowanej metodzie WAIS-R(PL) szczególną uwagę warto zwrócić na wyniki uzyskane w podskalach Arytmetyka oraz Porządkowanie obrazków. Wyniki osób badanych w wymienionych podtestach nie różniły się. Co ciekawe, największe różnice w wynikach zaobserwowano w podskalach Słownik oraz Symbole cyfr. Istotne rozbieżności obejmowały zatem zdolność definiowania pojęć i zasób słów oraz zdolność do uczenia się nowych umiejętności.

Wnioski

W zastosowanej metodzie ZTU każda z osób badanych stosunkowo dobrze poradziła sobie z zadaniami świadczącymi o znajomości ortografii. Wyniki uzyskane przez

**Rycina 1.** Wyniki przeliczone badanych uzyskane w Skali słownej WAIS-R(PL)**Figure 1.** Sisters' results obtained in the verbal subtests of WAIS-R(PL)



Rycina 2. Wyniki przeliczone badanych uzyskane w Skali bezsłownej WAIS-R(PL)

Figure 2. Sisters' results obtained in the non-verbal subtests of WAIS-R(PL)

SSI wskazują na jej uzdolnienia werbalne i dobrą znajomość zasad pisowni. Dodatkowo, SSI nie miała większych problemów z prawidłowym klasyfikowaniem pojęć i logicznym myśleniem. Co ciekawe, uzyskując jedyny wyższy od siostry wynik w podteście RCZ, MSi wykazała się lepszą koordynacją wzrokowo-ruchową. Badana, w przeciwieństwie do starszej siostry, miała duże trudności z prawidłową klasyfikacją pojęć. Wyniki uzyskane w podtestach wskazują również na jej mniejsze uzdolnienia werbalne i osłabioną pamięć zasad pisowni. Co istotne, największe trudności u obydwu siostr zaobserwowano w podteście, który może wskazywać na uszkodzenie mózgowia. Autorzy nie dysponowali rezultatami badań neuroobrazowych osób badanych, aby móc odnieść się do potencjalnych zmian mózgowych. W badaniach autopsyjnych części osób chorych na galaktozemię zaobserwowano zmiany w obrębie mózdzku, istoty białej oraz gałki bladej [20]. Zmiany w tych strukturach były szczególnie zaznaczone u pacjentów dotkniętych zaburzeniami motoryki ciała [21, 22]. Starając się przeanalizować wyniki SSI w WAIS-R(PL) warto zwrócić uwagę, że uzyskany iloraz w Skali pełnej nie mieści się w żadnym przedziale wyników przewidzianych dla poszczególnych kategorii niepełno-

sprawności intelektualnej. Natomiast według klasyfikacji przedstawionej w podręczniku WAIS-R(PL) rezultat uzyskany przez MSi wskazuje na lekką niepełnosprawność intelektualną, co pokrywa się z informacjami uzyskanymi na temat badanej. Tym samym, warto wspomnieć, że zaobserwowana różnica nie jest spójna z doniesieniami zespołu Boscha, według których poziom inteligencji nie różni się pomiędzy rodzeństwem chorym na klasyczną postać galaktozemi [3]. Biorąc pod uwagę biografię edukacyjną każdej z osób badanych, zaobserwowane zjawisko pokrywa się z informacjami zawartymi w wyżej wymienionym podręczniku, zgodnie z którymi wykształcenie osoby badanej istotnie determinuje uzyskane wyniki w teście [19]. Warto wspomnieć, że w Skalach: słownej, bezsłownej oraz pełnej wyniki ilorazu inteligencji każdej z siostr były jednak niższe niż średni iloraz inteligencji uzyskany przez osoby z ich przedziału wiekowego i z tym samym poziomem wykształcenia. Wyjątek stanowiła liczba punktów uzyskana przez SSI w podskali Symbole cyfr. Jak wspomniano, największe różnice w wynikach osób badanych otrzymano między innymi w podskali Słownik, przy czym indywidualny wynik każdej z nich był niższy niż przeciętny przewidziany dla ich przedziału wiekowego.

Dyskusja

Jednoznaczne wskazanie podłoża zaistniałych różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi przez osoby badane nie jest możliwe. Z dostępnych informacji wynika, że czas wykrycia choroby od momentu narodzin był inny u każdej z siostr. Co ciekawe, u SSI galaktozemia została wykryta później (dopiero po narodzinach MSi, przy czym warto wspomnieć, że różnica wieku pomiędzy siostrami wynosi 4 lata). Ten moment zdeterminował wprowadzenie ograniczeń dietetycznych, jako istotnego dla GALK czynnika środowiskowego. Mimo to większość wyników uzyskanych przez SSI było wyższych, niż wyniki MSi. Różnice w zakresie wyników uzyskanych w podskalach Wiadomości, czy Słownik być może należy tłumaczyć biografią edukacyjną każdej z kobiet. Jak wspomniano już wcześniej, SSI ukończyła szkołę zawodową oraz 2 lata liceum uzupełniającego, natomiast MSi zakończyła swoją edukację na etapie szkoły podstawowej. SSI korzystała z edukacji ogólnodostępnej, natomiast MSi uczęszczała do szkoły specjalnej. Być może również różnice programowe oraz długość kształcenia miały wpływ na wyniki uzyskane w zastosowanych metodach badawczych przez osoby badane. Wśród wielu środowiskowych i biologicznych uwarunkowań zaistniałych różnic między chorym rodzeństwem trzeba uwzględnić również rolę wpływu wychowawczego rodziców (m.in. styl wychowania, postawy rodzicielskie itp.). Funkcjonowanie poznawcze jest ważną składową fenotypu behawioralnego w GALK.

Odpowiedni stan funkcji poznawczych może determinować nie tylko karierę edukacyjną pacjentów ale także adaptację społeczną (w tym aktywność zawodową). Nie jest do końca jasne, w jaki sposób w GALK rozwijają się procesy neurodegeneracji, jednak prawdopodobnie dosyć skutecznie może je osłabiać wcześniej wprowadzona restrykcyjna dieta w środowisku bogatym w stymulację kształtującą rezerwę poznawczą [23]. Warto podkreślić, że przebadane siostry różni aktywność zawodowa i wybrane zdolności poznawcze (np. klasyfikacja pojęć, logiczne myślenie, uzdolnienia werbalne, pamięć zasada pisowni). Co więcej, SSi ma wyższe kompetencje komunikacyjne, co mogło być jednym z czynników ułatwiających podjęcie aktywności zawodowej (MSi nie

pracuje). Największe różnice między siostrami dotyczyły zasobu słów, zdolności do definiowania pojęć oraz zdolności do uczenia się nowych umiejętności. Co istotne, w przeprowadzonym badaniu nie zaobserwowano różnic w zakresie myślenia przyczynowo-skutkowego i zdolności do operowania symbolami matematycznymi. Należy zwrócić uwagę, że ze względu na małą liczbę osób badanych (para rodzeństwa) niniejsze wnioski wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Podziękowania

Autorzy są głęboko wdzięczni obu Paniom za uczestnictwo w badaniach i nieustanną pomoc w wyjaśnianiu biopsychospołecznych aspektów GALK.

Streszczenie

Wstęp: Pacjenci z galaktozemią klasyczną (GALK) nierzadko cierpią z powodu różnorodnych neurokognitywnych zaburzeń. Wskazane zaburzenia mogą pojawić się mimo wprowadzenia bardzo wczesnie restrykcyjnej diety. Wśród najczęściej spotykanych w galaktozemi klasycznej trudności w poznawczym funkcjonowaniu wyróżniają się: osłabienie przetwarzania informacji, problemy z pamięcią i funkcjami wykonawczymi a także deficyty wzrokowo-przestrzenne. Ten układ nieprawidłowości niejednokrotnie rzutuje na przebieg kariery szkolnej pacjentów. Jednym z obszarów funkcjonowania edukacyjnego mogącym szczególnie odzwierciedlać wpływ zaburzeń neurokognitywnych w GALK są zdolności matematyczne, zarówno w zakresie myślenia matematycznego, geometrii jak i myślenia arytmetycznego. W przypadku galaktozemi klasycznej istnieje również podwyższone ryzyko, że w jednej rodzinie może przyjść na świat więcej niż jedno dziecko z tą chorobą.

Materiał i metody: W prezentowanym materiale przeanalizowano stan funkcji poznawczych dorosłego rodzeństwa, w którym obie osoby chorują na GALK.

Wyniki i wnioski: Uzyskane wyniki odzwierciedlają istotne różnice w poznawczym funkcjonowaniu obu pacjentek, co w przypadku osób blisko spokrewnionych chorujących na GALK nie jest często odnotowywane przez naukowców i praktyków zajmujących się tą rzadką chorobą metaboliczną.

Psychiatria 2019; 16, 1: 26–32

Słowa kluczowe: rzadkie choroby autosomalne recesywne, galaktozemia klasyczna, zaburzenia poznawcze

Piśmiennictwo

- Gajewska J. Pathogenesis of galactosemia. *Pediatrics Współczesna*. 2001; 3(1): 77–80.
- Bosch AM. Classical galactosemia revisited. University of Amsterdam, Amsterdam 2004.
- Holton JB. Galactosemia. In the metabolic & molecular bases of inherited disease. . In: Scriver CR, Childs B. ed. The metabolic & molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill., New York 2001: 1553–1587.
- Jorde L. Medical Genetics. Fourth Edition. Mosby Elsevier, New York 2010.
- Berry GT, Hunter JV, Wang Z, et al. In vivo evidence of brain galactitol accumulation in an infant with galactosemia and encephalopathy. *J Pediatr*. 2001; 138(2): 260–262, doi: 10.1016/j.jmpd.2001.110423, indexed in Pubmed: 11174626.
- Schadewaldt P, Kamalanathan L, Hammen HW, et al. Endogenous galactose formation in galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency. *Arch Physiol Biochem*. 2014; 120(5): 228–239, doi: 10.3109/13813455.2014.962547, indexed in Pubmed: 25268296.
- Gitzelmann R, Steinmann B. Galactosemia: how does long-term treatment change the outcome? *Enzyme*. 1984; 32(1): 37–46.
- Schadewaldt P. Age dependence of endogenous galactose formation in Q188R homozygous galactosemic patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004; 81(1): 31–44, doi: 10.1016/j.ymgme.2003.10.007.
- Berry GT, Palmieri M, Gross KC, et al. The effect of dietary fruits and vegetables on urinary galactitol excretion in galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency. *J Inheret Metab Dis*. 1993; 16(1): 91–100, indexed in Pubmed: 8487507.
- Gross KC, Acosta PB. Fruits and vegetables are a source of galactose: implications in planning the diets of patients with galactosaemia. *J Inheret Metab Dis*. 1991; 14(2): 253–258, indexed in Pubmed: 1886408.
- Acosta PB, Gross KC. Hidden sources of galactose in the environment. *Eur J Pediatr*. 1995; 154(7 Suppl 2): S87–S92, indexed in Pubmed: 7671974.
- Haberland C, Perou M, Brunngraber EG, et al. The neuropathology of galactosemia. A histopathological and biochemical study.

- J Neuropathol Exp Neurol. 1971; 30(3): 431–447, indexed in Pubmed: [4105426](#).
13. <http://www.galactosemia.org/potential-complications/#Learning>.
 14. Schadewaldt P, Hoffmann B, Hammen HW, et al. Longitudinal Assessment of Intellectual Achievement in Patients With Classical Galactosemia. PEDIATRICS. 2010; 125(2): e374–e381, doi: [10.1542/peds.2008-3325](#).
 15. <https://pediatriceducation.org/2013/02/11/what-are-the-long-term-cognitive-effects-of-galactosemia/>.
 16. Ryan EL, Lynch ME, Taddeo E, et al. Cryptic residual GALT activity is a potential modifier of scholastic outcome in school age children with classic galactosemia. J Inherit Metab Dis. 2013; 36(6): 1049–1061, doi: [10.1007/s10545-012-9575-x](#), indexed in Pubmed: [23319291](#).
 17. Horn W. Zestaw Testów uzdolnień. ERDA, Warszawa 2013.
 18. Dajek ER. Polska adaptacja Zestawu Testów Uzdolnień Wolfganga Horna. ERDA, Warszawa 2013.
 19. Brzeziński J, Hornowska E. Skala Inteligencji Wechslera WAIS-R. Polska adaptacja, standaryzacja, normalizacja i wykorzystanie w diagnostyce psychologicznej. PWN, Warszawa 1993.
 20. Cabalska B. Wybrane choroby metaboliczne u dzieci. PZWL, Warszawa 2002.
 21. Nelson MD, Wolff JA, Cross CA, et al. Galactosemia: evaluation with MR imaging. Radiology. 1992; 184(1): 255–261, doi: [10.1148/radiology.184.1.1319076](#), indexed in Pubmed: [1319076](#).
 22. Rubio-Agusti I. Movement disorders in adult patients with classical galactosemia. Mov Disord. 2013; 28(2): 804–810.
 23. Stern Y. Cognitive reserve: implications for assessment and intervention. Folia Phoniatr Logop. 2013; 65(2): 49–54, doi: [10.1159/000353443](#), indexed in Pubmed: [23941972](#).