

Dědičné metabolické poruchy v pediatrii

¹Doc. MUDr. Viktor Kožich, CSc., ^{1,2}prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Ústav dědičných metabolických poruch

^{1,2}Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Klinika dětského a dorostového lékařství

Souhrn

Dědičné metabolické poruchy představují heterogenní skupinu nemocí, jejichž společným rysem je přítomnost biochemických či enzymatických odchylek zjištěných pouze speciálním vyšetřením. Poměrně přesné údaje o výskytu jednotlivých dědičných metabolických poruch lze zjistit pouze celopopulačním novorozeneckým screeningem. U symptomatických pacientů s dosud nestanovenou diagnózou je v selektivním screeningu zcela klíčová a nenahraditelná úloha lékařů prvního kontaktu.

Klíčová slova

dědičné metabolické poruchy • screening • dědičnost

Summary

Kožich, V., Zeman, J. Inherited metabolic disorders in pediatrics
Inherited metabolic disorders represent a heterogeneous group of diseases, whose common feature is the presence of biochemical or enzymatic abnormalities that are detectable only by a special laboratory tests. Reliable data on the prevalence of inherited metabolic disorders can be obtained only by neonatal screening of the entire population. The role of the primary care physicians is absolutely crucial and irreplaceable in the selective screening of symptomatic patients at risk for inherited metabolic disorder.

Key words

inherited metabolic disorders • screening • heredity

Definice

Dědičné metabolické poruchy (DMP) představují heterogenní skupinu přibližně 800–900 nemocí, jejichž společným rysem je přítomnost biochemických či enzymatických odchylek zjištěných pouze speciálním vyšetřením.⁽¹⁾ DMP jsou typickými představiteli skupiny vzácných nemocí („rare diseases“, tj. skupina 6000–7000 onemocnění s populačním výskytem nižším než 1 : 2000) a uvnitř této skupiny tvoří přibližně 10–15 % všech známých vzácných nemocí. Dědičné metabolické poruchy jsou většinou děděné au-

tosomálně recesivním či gonosomálně recesivním i dominantním způsobem, u některých je však dědičnost mitochondriální s maternálním přenosem a variabilní expresivitou.⁽¹⁾

Výskyt

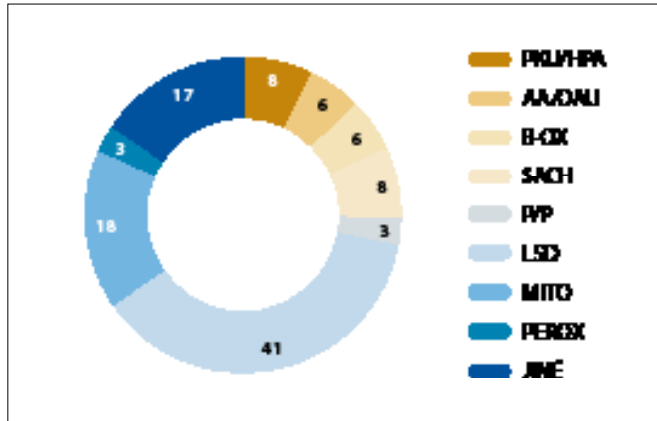
Poměrně přesné údaje o výskytu jednotlivých DMP lze zjistit pouze celopopulačním novorozeneckým screeningem. V některých státech v USA se screenuje kolem 50 různých DMP a prevalence této podskupiny DMP mezi novorozenci dosahuje v závislosti na spektru nemocí typicky hodnot mezi přibližně 1 : 900–1 : 2000 (data Region 4 Genetics Collaborative Project). Pro nemoci, které nejsou zařazené do screeningového programu, nelze výskyt stanovit spolehlivě zejména proto, že není známa proporce pacientů uniknuvších stanovení správné diagnózy. Velmi konzervativní odhady hovoří o kumulativní incidenci všech známých DMP nejméně 1 : 500, skutečný výskyt je s vysokou pravděpodobností daleko vyšší a prakticky znamená, že každý praktický lékař pro dítě a dorost má ve svém obvodu nejméně dva a více pacientů s DMP.

Pro ČR jsou z novorozeneckého screeningu k dispozici dlouhodobá data o výskytu fenylketonurie a hyperfenylalaninémie (přibližně 1 : 8000 – viz článek F. Votavy v tomto čísle Postgraduální medicíny), z pilotních studií jsou k dispozici údaje o dalších devíti DMP s předpokládanou celkovou incidencí přibližně 1 : 4000.⁽²⁾ Největší počet pacientů s DMP je v tuzemsku i v jiných vyspělých zemích diagnostikován v rámci tzv. selektivního screeningu (viz Selektivní screening níže). V poslední dekádě se v ČR zachytí ročně selektivním screeningem kolem stovky nových pacientů s některou DMP. Základní charakteristiku skupin DMP a příklad spektra pacientů zachycených v roce 2009 na pracovištích autorů této práce ukazuje Obr. 1 a Tab. 1. Největší skupinu pacientů s DMP představovali pacienti s lysosomálními onemocněními (v ČR byl výskyt lysosomálních nemocí v uplynulých třiceti letech přibližně 1 : 8200).⁽³⁾

Dědičnost

Dědičné metabolické poruchy jsou onemocnění způsobovaná patogenními mutacemi, které jsou přítomné v DNA zárodečných i somatických buněk pacienta. Pro klinickou manifestaci DMP u pacienta s autosomálně recesivním typem dědičnosti je

obvykle nutná přítomnost patogenních mutací na obou rodičovských alelách příslušného genu; heterozygoti jsou u tohoto typu dědičnosti klinicky nepostiženi, ale jejich nosičství lze spolehlivě prokázat vyšetřením DNA, ve spíše výjimečných případech i vyšetřením enzymologickým (např. u Tay-Sachsovy nemoci) nebo zátěžovými testy. V rodinách s gonosomálně recesivním typem dědičnosti jsou nemocí postiženi hemizygotní chlapci a muži, u heterozygotních dívek a žen je klinická manifestace možná v případě vyšší míry inaktivace zdravého (nepostiženého) chromosomu X. Klinické projevy nemoci se např. překvapivě často objevují u heterozygotek pro Fabryho nemoc⁽⁴⁾ nebo pro deficit ornithintranskarbamoylázy, naopak jen velice zřídka u heterozygotek pro mukopolysacharidózu typ II. U mitochondriálních poruch energetického metabolismu bývá dědičnost onemocnění poměrně často autosomálně nebo gonosomálně recesivní (pokud jsou postiženy enzymy či asemblační proteiny komplexů respiračního řetězce a pyruvátdehydrogenázy kódovány jadernou DNA), u jiných pacientů se může vyskytnout dědičnost maternální (v případě mutací v mitochondriální DNA).



Obr. 1 – Základní charakteristika nemocí a podíl nových pacientů s DMP diagnostikovaných v Ústavu dědičných metabolických poruch a na Klinice dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK v roce 2009. Novorozeneckým screeningem bylo diagnostikováno 8 pacientů s fenylketonurií/hyperfenylalaninemií a selektivním screeningem na úrovni metabolitů nebo enzymového deficitu či průkazem patogenní mutace byli diagnostikováni 102 noví pacienti českého původu. Vysvětlení zkratk je v Tab. 1.

Tab. 1 – Stručná charakteristika základních skupin DMP (zkratky odpovídají nemocem uvedeným v Obr. 1)

Fenylketonurie a hyperfenylalaninémie (PKU/HPA) – nejčastější aminoacidopatie způsobená poruchou fenylalaninhydroxylázy (vzácně i poruchou metabolismu pterinů). U neléčených pacientů s PKU vede chronická toxicita fenylalaninu a nedostatečná syntéza neurotransmiterů a melaninu z tyrozinu k mentální retardaci, epilepsii a světlé pigmentaci; u neléčených pacientek vede v graviditě zvýšená koncentrace fenylalaninu k embryotoxickému efektu a vzniku mikrocefalie a vrozených vývojových vad u plodu. Onemocnění je dobře léčitelné dietou se sníženým obsahem fenylalaninu.

Jiné aminoacidopatie a organické acidurie (AA/OAU) – skupina několika desítek nemocí, při nichž dochází k hromadění malých a vysoce toxických molekul (amoniaku nebo karboxylových kyselin) s perakutním průběhem u novorozence a akutními atakami encefalopatie v pozdějším věku nebo k hromadění jiných malých molekul (většinou samotných aminokyselin) s nižší toxicitou a chronickým průběhem. Onemocnění jsou většinou poměrně dobře léčitelná dietou se sníženým příívodem bílkovin nebo podáváním vitamínů a v akutní fázi eliminačními technikami.

Poruchy beta-oxidace mastných kyselin (B-OX) – skupina DMP způsobených poruchou v transportu mastných kyselin (MK) navázaných na karnitin nebo poruchou beta-oxidace MK. Jedná se o DMP malých molekul, u nichž je dominantním mechanismem především nedostatečná tvorba ketolátek při hladovění s následnou hypoglykemií či intolerancí svalové námahy, u některých nemocí se mohou přidávat toxické projevy některých hromaděných nezpracovaných mastných kyselin pod obrazem myopatie či kardiomyopatie.

Poruchy metabolismu sacharidů a glykosylace (SACH) – poruchy ve zpracování galaktózy a fruktózy se projevují jako akutní DMP malých molekul, především hepatopatií, a generalizovanou tubulopatií. Glykogenózy jsou DMP způsobené poruchou syntézy či degradace jaterního nebo svalového glykogenu a projevují se intolerancí hladovění nebo svalové námahy. Tzv. CDG (carbohydrate deficient glycoprotein) syndromy jsou heterogenní skupinou multisystémových nemocí velkých molekul, při nichž vážné glykosylace proteinů a u nichž lze nalézt řadu somatických změn při fyzikálním vyšetření. Poruchy metabolismu monosacharidů a glykogenózy jsou poměrně dobře léčitelné dietními opatřeními, léčba většiny CDG syndromů není známá.

Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů (P/P) – poměrně vzácná skupina chronicky probíhajících nemocí malých molekul s převážně neurologickými a psychiatrickými příznaky, DMP purinů lze často diagnostikovat na základě snížených či zvýšených koncentrací kyseliny močové v krvi a moči.

Lysosomální nemoci (LSD) – tyto nemoci z hromadění komplexních molekul představují jednu z nejčastějších skupin DMP. Klinicky se projevují jako multisystémové onemocnění s obvykle chronickým průběhem v důsledku postupného hromadění komplexních molekul v lysosomech. Mezi nejčastější choroby této skupiny patří lipidózy a mukopolysacharidózy, incidence lysosomálních poruch v ČR je cca 1 : 8200, část z nich je léčitelná pomocí enzymové substituční terapie nebo pomocí substrát-redukující terapie.

Mitochondriální nemoci (MITO) – klinicky i biochemicky heterogenní skupina nemocí způsobených poruchou funkce enzymů dýchacího řetězce. Mitopatie jsou prototypem nemocí z deficitu produkce malé molekuly ATP, na jejich patogenezi se podílí i zvýšená tvorba volných radikálů a reaktivních forem kyslíku. Léčba většiny mitochondriálních poruch je pouze symptomatická.

Peroxisomální nemoci (PEROX) – skupina DMP, která je způsobená poruchou biogeneze peroxisomů s generalizovaným postižením peroxisomálních funkcí (nemoci komplexních molekul typu Zellwegerova syndromu) nebo izolovanou poruchou některé peroxisomální funkce (např. X-vázaná adrenoleukodystrofie). V léčbě včas diagnostikovaných chlapců s X-vázanou adrenoleukodystrofií se uplatňuje transplantace hematopoetickými kmenovými buňkami, léčba ostatních typů peroxisomálních poruch je pouze symptomatická.

Jiné nemoci – rozsáhlá skupina dalších vzácně se vyskytujících DMP pestré etiopatogeneze a klinických projevů.

Tab. 2 – Selektivní screening: kdy pomýšlet na DMP?**Příklady některých klinických situací suspektních pro DMP****• Hromadění malé molekuly**

- akutně nemocný novorozenec (např. poruchy cyklu močoviny a organické acidurie)
- opakované déletrvající poruchy vědomí až bezvědomí při zvýšeném přívodu bílkovin či katabolickém stavu nebo při hladovění (např. poruchy cyklu močoviny, organické acidurie a poruchy beta-oxidace mastných kyselin)

• Hromadění komplexní molekuly

- progredující postižení CNS s předcházejícím klinicky němým bezpříznakovým obdobím (např. lysosomální onemocnění typu lipidóz)
- kraniofaciální dysmorfie (např. gargoylismus u lysosomálních onemocnění typu mukopolysacharidóz)⁽⁷⁾
- organomegalie – hepatomegalie, splenomegalie, hypertrofická kardiomyopatie (např. lysosomální nemoci a glykogenózy)

• Snížená tvorba malé molekuly

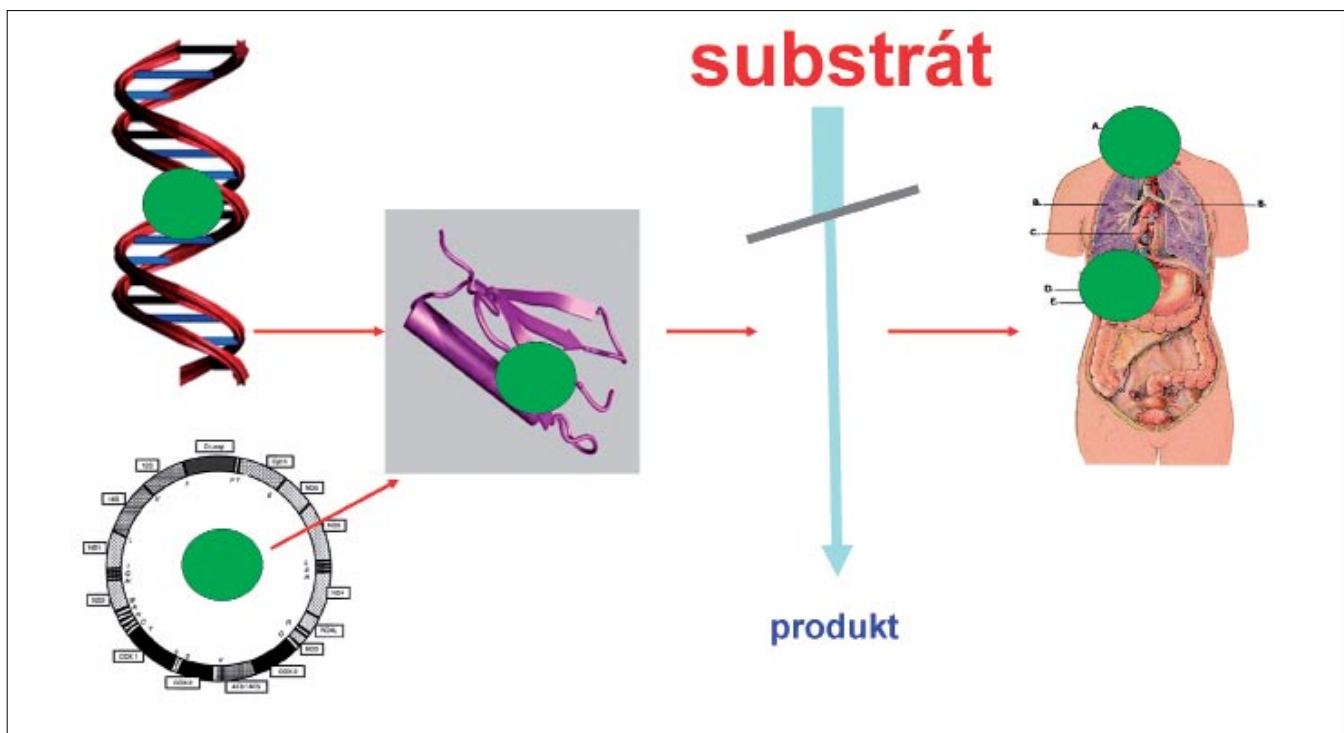
- intolerance hladovění s hypoglykemií (např. poruchy beta-oxidace mastných kyselin a jaterní glykogenózy)
- intolerance svalové námahy se svalovými křečemi, event. myoglobinurií (např. některé poruchy beta-oxidace mastných kyselin a svalové glykogenózy)
- multisystémové orgánové postižení s hypotonií a dysfunkcí dalších orgánů, zejména CNS, ledvin a jater (např. mitochondriální onemocnění energetického metabolismu)

• Snížená tvorba komplexní molekuly

- mnohočetné vrozené vývojové vady a kraniofaciální dysmorfie (např. peroxisomální nemoci a CDG syndromy)

Některé podpůrné známky zvyšující podezření na DMP

- Genetická komponenta – rodinný výskyt nemoci
- Souvislost příznaků s výživou – přívod bílkovin, fruktózy či galaktózy, hladovění
- Souvislost příznaků s horečnatým infektem
- Multisystémovost příznaků
- Indicie pro hromadění neobvyklého metabolitu
 - abnormální zápach moči a potu
 - abnormální zbarvení moči
 - nerozpustnost látky v moči – krystalurie, urolitiáza
 - vybrané odchylky při běžném laboratorním vyšetření



Obr. 2 – Patogeneze DMP. Zjednodušené schéma patogeneze ukazuje jako základní příčinu DMP mutace v nukleárních nebo mitochondriálních genech. Snížené množství a/nebo změněná funkce genového produktu (nejčastěji enzymu nebo transportního proteinu) vede následně k nahromadění substrátu a nedostatečné tvorbě produktu v příslušných metabolických či transportních reakcích. Kombinací obou těchto mechanismů dochází k postižení různých orgánů a vzniku klinických příznaků.

Tab. 3 – Příklady nepřímých známek DMP při běžných laboratorních vyšetřeních**Vyšetření moči**

- **abnormální zápach** může svědčit pro přítomnost malých těkavých molekul: zpcené nohy (isovalerová acidurie), karamel/javorový sirup (leucinóza), vařené zelí (hypermethioninémie), rybina (trimethylaminurie), myšina (fenylketonurie)
- **abnormální zbarvení** moči nebo plen: červenooranžové (uráty – poruchy metabolismu purinů), černohnědé po delším stání (alkaptonurie), hnědočervené (myoglobinurie), modré (Hartnupova nemoc), zelené (4-OH-butyřátová acidurie)
- **krystalurie:** pro DMP může svědčit přítomnost krystalů cystinu, 2,8-dihydroxyadeninu, xantinu, urátů, oxalátů
- **pH moči:** zvýšené pH v nepřítomnosti močové infekce (renální tubulární acidóza)
- **ketolátky:** zvýšené vylučování ketolátek při současné metabolické acidóze (organické acidurie), absence ketonurie/mírná ketonurie při těžší hypoglykémii (poruchy beta-oxidace mastných kyselin)
- **kyselina močová:** zvýšené denní vylučování (poruchy metabolismu purinů)
- **myoglobin:** ponámahová myoglobinurie (poruchy beta-oxidace mastných kyselin)

Vyšetření krve

- **glykémie:** hypoglykémie na lačno nebo při katabolickém stavu (poruchy beta-oxidace mastných kyselin, jaterní glykogenózy, poruchy glukoneogeneze, mitochondriální nemoci), hypoglykémie po požití fruktózy/sacharózy/sorbitolu (intolerance fruktózy)
- **amoniak:** hyperamonémie (poruchy cyklu močoviny, některé organické acidurie, porucha ATP syntázy)
- **Astrup:** metabolická acidóza (při hromadění organických kyselin – organické acidurie, laktátová acidóza u mitochondriálních poruch, při ztrátách bikarbonátu při generalizované tubulopatii), respirační alkalóza (hyperventilace při hyperamonémii u poruch cyklu močoviny)
- **aminotransferázy/bilirubin:** hepatopatie je nespecifická známka postižení jaterního parenchymu u řady DMP typu nemocí malých molekul
- **kreatinin:** snížená koncentrace se může vyskytovat u poruch biosyntézy kreatinu, zvýšená koncentrace u DMP postihujících renální funkce
- **cholesterol:** snížená koncentrace se může nacházet u Smithova-Lemliova-Opitzova syndromu, zvýšené koncentrace se nacházejí u řady DMP
- **triacylglyceroly:** pseudotriacylglycerolémie (bez odpovídajícího nálezu v elektroforéze lipoproteinů) svědčí pro deficit glycerolkinázy, zvýšené koncentrace triacylglycerolů se vyskytují sekundárně u řady DMP
- **kyselina močová:** snížená koncentrace (izolovaný nebo kombinovaný deficit xanthinoxidázy), zvýšená koncentrace (poruchy metabolismu nebo ledvinového transportu purinů)
- **kreatinkináza a myoglobin:** zvýšené koncentrace (mitochondriální onemocnění, glykogenóza II. typu), ponámahové tranzitorní zvýšení (některé poruchy beta-oxidace mastných kyselin, svalové glykogenózy a některé poruchy metabolismu purinů)
- **alkalická fosfatáza:** snížení při hypofosfatázii, zvýšení nespecificky u renálních osteopatií
- **laktát:** při dodržení podmínek preanalytické fáze a při absenci hypoxie je zvýšená koncentrace laktátu známkou mitochondriálních onemocnění a některých glykogenóz
- **homocystein:** hypohomocysteinémie se vyskytuje u deficitu sulfoxidázy, výrazná hyperhomocysteinémie u remetylačních a transsulfuračních forem homocystinurie
- **krevní obraz:** makrocytární anémie (poruchy metabolismu homocysteinu, kyseliny listové a kobalaminu, orotová acidurie), trombocytopenie (Gaucherova nemoc)
- **hemokoagulace:** prodloužený APTT a snížený antitrombin III (poruchy glykosylace – CDG syndromy), těžká hypoprodukční koagulopatie (některé DMP postihující játra)

Vyšetření likvoru

- **glykorachie:** hypoglykorachie (porucha transportu glukózy)
- **celková bílkovina:** výrazná hyperproteinorachie (některé lysosomální nemoci typu lipidóz)
- **laktát:** zvýšená koncentrace (mitochondriální poruchy energetického metabolismu)

Patogeneze

Základním patogenetickým mechanismem u DMP je buď hromadění substrátů enzymové reakce nad blokem, nebo chybění produktů pod blokem, či kombinace obou těchto mechanismů (viz Obr. 2); analogické změny lze nalézt při postižení transportu látky mezi dvěma kompartmenty oddělenými membránou. U některých nemocí je převažujícím mechanismem hromadění látek (např. hyperamonemické kóma u pacientů s poruchami v cyklu močoviny nebo multiorganové strádání mukopolysa-

charidů u pacientů s mukopolysacharidózami), zatímco u jiných nemocí vznikají příznaky v důsledku chybějícího produktu (např. hypoglykemické kóma u pacientů s poruchami v beta-oxidaci mastných kyselin nebo encefalomyopatie u pacientů s poruchami respiračního řetězce a sníženou tvorbou ATP). Charakter abnormálně metabolizovaných látek (viz odstavec Nemoci malých molekul a Nemoci komplexních molekul) určuje nejen klinický průběh onemocnění, ale i rychlost nástupu příznaků, závislost příznaků na vyvolávajících momentech (například při přechodu z výživy mateřským mlékem na výživu

Tab. 4 – Obecné zásady selektivního screeningu při podezření na DMP (detaily uvádějí laboratorní příručky vyšetřujících laboratoří)

<p>Příprava pacienta</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chronicky probíhajícího onemocnění nebývá potřebná speciální příprava, v případě dostupnosti je vhodná ranní moč nebo alikvoty ze dvou 12hodinových sběrů (koncentrace analytů v moči mohou kolísat), krev je vhodné odbírat nalačno • u akutních onemocnění s intermitentním průběhem je naprosto zásadní provést odběr materiálu nejen v mezidobí, ale také v době ataky obtíží (v mezidobí mezi atakami nemusí být onemocnění vyšetřením metabolitů prokazatelné) • u kriticky nemocných pacientů je důležité provést odběr krve před transfúzí, odběr vzorku na vyšetření DMP se nesmí provádět ze žilního katétru používaného pro infúzní léčbu
<p>Odběr materiálu na vyšetření metabolitů</p> <ul style="list-style-type: none"> • pro kompletní vyšetření většiny metabolitů postačuje vzorek 1–2 ml séra nebo EDTA plazmy, papírek se 2–3 suchými krevními skvrnami (na odběrovém papírku pro novorozenecký screening) a 10–15 ml moči (nejlépe ranní moč nebo alikvot z dobře promíchaného 12hodinového sběru) • pro některá krevní vyšetření je potřebný speciální postup, který upřesní vyšetřující laboratoř (např. pro laktát, ketolátky a homocystein)
<p>Skladování a transport materiálu</p> <ul style="list-style-type: none"> • suché krevní kapky lze zasílat při pokojové teplotě poštou • moč a sérum lze zamrazit při -18 °C po dobu maximálně měsíce • moč a sérum lze při době transportu do cca 2 hodin převážet do specializované laboratoře při pokojové teplotě, při delší době transportu je nutné vzorky chladit nebo je transportovat ve zmraženém stavu
<p>Specifikace vyšetření DMP</p> <ul style="list-style-type: none"> • u akutně nemocných novorozenců nebo pacientů se suspektním metabolickým kómatem patří statimové vyšetření omezeného spektra DMP především z okruhu aminoacidopatií (vč. poruch cyklu močovinny), organických acidurií, poruch beta-oxidace mastných kyselin k vyšetřením základním a pro diferenciální diagnostiku jsou důležité údaje o glykémii, acidobazické rovnováze a koncentraci amoniaku v krvi • u chronicky probíhajících nemocí bývá vyšetření DMP prováděné cíleně v pozdějších fázích diagnostického procesu, a to až po zhodnocení anamnézy, klinických a pomocných vyšetření • lékař, který není specializovaný v problematice DMP, má obvykle možnost požádat vyšetřující laboratoř o diferenciálnědiagnostickou rozvahu a výběr vhodných laboratorních vyšetření; podmínkou pro efektivní dif. dg. rozvahu je dodání podrobné klinické zprávy s uvedením výsledků relevantních pomocných vyšetření
<p>Specializované vyšetření enzymů a analýza mutací</p> <ul style="list-style-type: none"> • specializovaná vyšetření aktivity enzymů ve tkáních včetně periferní krve se obvykle provádějí po dohodě s provádějící laboratoří • analýza mutací se rovněž provádí po předchozí dohodě s vyšetřující laboratoří

s vyšším obsahem bílkovin), přítomnost či absenci morfologických změn v orgánech a v neposlední řadě i způsoby a možnosti léčby.

Klinické projevy^(1, 5)

Kombinace genetických faktorů – např. variabilita mutací v postižených genech – a vlivů zevního prostředí – např. výživa, životní styl či akutní interkurentní infekty – vedou ve svém souhrnu k velké rozmanitosti klinických projevů dědičných poruch metabolismu. První klinické příznaky DPM se mohou projevit v jakémkoliv věku od novorozeneckého období přes dětský věk až do dospělosti a senescence, ale mohou se projevit i prenatálně, například hydropsem plodu. Podle výsledků selektivního screeningu DPM na našem pracovišti představují děti přibližně 75 % všech nově diagnostikovaných pacientů s DMP. K heterogenitě klinických projevů DMP přispívá i to, že mohou postihnout funkce různých tkání a orgánů a navíc i v různých kombinacích. Průběh DMP může být od perakutního přes intermitentní až po chronický.

Nemoci malých molekul

Nemoci malých molekul jsou obvykle způsobeny poruchami metabolismu látek přiváděných exogenně stravou (např. aminokyseliny z bílkovin, sacharidy nebo mastné kyseliny). Často se manifestují akutně již v novorozeneckém období, ale mohou se projevit i později opakovanými atakami metabolického rozvratu. Klinicky se nahromadění vysoce toxických malých molekul projevuje změnami chování a rychle progredující poruchou vědomí, prodromální fáze trvá obvykle hodiny až dny. Vyvolávajícím momentem bývá buď zvýšený přívod bílkovin ve výživě, nebo ještě častěji zvýšená nabídka aminokyselin při katabolickém stavu vyvolaném typicky horečnatým infektem. DMP s akutními projevy mohou připomínat sepsi, intoxikaci či meningoencefalitidu. Někteří pacienti s hromaděním organických kyselin mohou mít v anamnéze opakované ataky acetonemického zvracení a/ nebo metabolické acidózy. Řada DMP malých molekul může probíhat i subakutně až chronicky, zejména pokud je hromaděná látka jen málo toxická; nemocí mohou být postiženy i jiné orgány než pouze CNS. Mezi nemoci malých molekul patří i ne-

dostatečná tvorba meziproductů energetického metabolismu (např. uvolňování glukózy z glykogenu u jaterních forem glykogenóz či nedostatečná tvorba ketoláték u poruch beta-oxidace mastných kyselin) s rozvojem klinických projevů hypoglykémie ať již na lačno, nebo až po delším hladovění. Klinicky obzvláště nebezpečné jsou situace při zvýšených energetických nárocích organismu, zejména při horečce nebo při zvýšené svalové námaze. Dalším příkladem nemocí ze snížené produkce malé molekuly jsou mitochondriální encefalomyopatie s nedostatečnou produkcí ATP v systému dýchacího řetězce, které se projevují velkou variabilitou klinických příznaků, a to i uvnitř jedné rodiny. U pacientů s nemocemi malých molekul se většinou nevyskytuje kraniofaciální dysmorfie či jiné strukturální abnormality skeletu, na úrovni ostatních tkání a orgánů se onemocnění projevuje spíše funkčními odchylkami. U řady pacientů s DMP malých molekul se po stránce terapeutické uplatňuje dietní omezení látek, které pacient neumí zpracovávat, či zvýšený přívod látky, kterou pacient neumí v těle produkovat. Někteří pacienti mohou příznivě reagovat na podávání vitamínů, které působí jako kofaktory enzymatických reakcí. V akutní atace nemoci je život zachraňující metodou eliminační léčba pomocí hemodialýzy nebo hemodiafiltrace, které slouží k odstranění toxických metabolitů z organismu.

Nemoci komplexních molekul

Nemoci komplexních molekul jsou způsobené poruchou tvorby, transportu nebo odbourávání endogenně syntetizovaných složitých makromolekul, mezi které patří glykosaminoglykany (mukopolysacharidy), glykoproteiny, glykolipidy a další makromolekuly. Tyto nemoci se často projevují abnormalitami buněčných membrán a organel, zejména lysosomů a peroxisomů. Při postupném hromadění neodbouraných komplexních molekul je průběh nemoci velmi často chronický a nemoc nastupuje až po různě dlouhém bezpříznakovém období v trvání měsíců až desítek let. Diferenciálně diagnosticky může tento typ DMP v některých případech připomínat hematologická onemocnění či jiná nádorová onemocnění, naopak jiní pacienti mohou být sledováni pro neurodegenerativní onemocnění nejasné etiologie. Některé typy nemocí s poruchou tvorby komplexních molekul a buněčných membrán se mohou projevovat již při narození jako vrozené vývojové vady a mohou imitovat chromosomální aberace. Nemoci komplexních molekul typicky probíhají progresivně bez závislosti na exogenních podnětech a nebývají ovlivněné katabolismem či horečnatými stavy. Pacienti s nemocemi komplexních molekul mívají poměrně často strukturální postižení orgánů s kraniofaciální dysmorfii, organomegalii nebo postižení CNS dokumentovatelné vyšetřením MR. Často se onemocnění projevuje současným postižením více orgánů.

V poslední době stoupá počet DMP komplexních molekul, které jsou léčitelné pomocí enzymové substituční terapie (například Gaucherova nemoc, Fabryho nemoc, Pompeho nemoc a několik typů mukopolysacharidóz),⁽⁶⁾ ale u většiny DMP v této skupině je léčba zatím jen symptomatická.

Diagnostika – novorozenecký screening

Novorozenecké screeningové programy jsou obecně zaměřené na presymptomatické vyhledávání pacientů s předem definovaným spektrem nemocí, které se v různých zemích i poměrně dramaticky liší. V ČR se v současnosti vyhledává na základě metodického návodu uveřejněného ve Věstníku MZ ČR 06/2009

deset různých DMP (podrobnosti viz článek F. Votavy v tomto čísle a Internetové zdroje informací). Přestože většina pacientů s některou ze screenovaných DMP by měla být tímto systémem zachycena již v prvním týdnu života, mírné formy nemoci nemusí být použitými screeningovými metodami několik dnů po narození zachytitelné. Proto je nutno u každého pacienta, u kterého není jasná etiopatogeneze jeho klinických příznaků, pomýšlet v rámci diferenciálně diagnostické rozvahy i na možnost DMP, a to i u pacienta s negativním výsledkem novorozeneckého screeningu pro příslušnou nemoc.

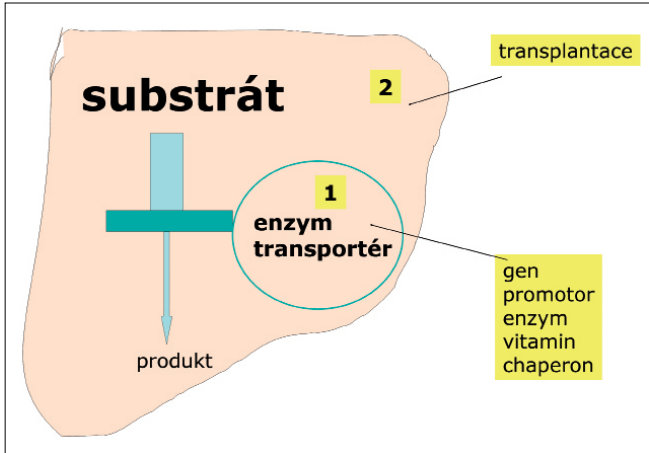
Diagnostika – selektivní screening^(1, 5)

Novorozenecký screening zachytí jen malou část pacientů s DMP. Většina pacientů se všude na světě diagnostikuje až po objevení příznaků v systému tzv. selektivního screeningu; k diagnóze se obvykle dojde postupně v několika etapách specializovanými vyšetřeními metabolitů v krvi a moči, enzymových aktivit v buňkách krve či v kultivovaných fibroblastech nebo vyšetřeními mutací v příslušných genech. Pokud specializovaná pracoviště biochemické genetiky obdrží vzorky od pacienta s podezřením na DMP, jsou většinou schopná vybrat vhodné diagnostické metody a interpretovat výsledky vyšetření. Tím nejkritičtější krokem v selektivním screeningu je proto vyslovení suspekce na DMP lékařem prvního kontaktu či odborným lékařem. Vzhledem k velké klinické variabilitě DMP neexistují žádná jednoduchá kritéria, jejichž splnění by jasně vedlo k podezření na DMP. Na DMP se často pomýšlí až po vyloučení jiných příčin onemocnění, takže správná diagnóza DMP se stanovuje pozdě. Přesto existují některé klinické situace, kdy by podezření na DMP mělo být součástí časných fází standardní diferenciálnědiagnostické rozvahy; některé vybrané běžné situace jsou uvedené v Tab. 2, podrobnější informace o projevech DMP lze nalézt v literatuře (viz Doporučená literatura a Internetové zdroje informací). Kromě základních klinických situací a anamnestických údajů o pacientovi mohou k podezření na DMP malých molekul vést i abnormální výsledky některých běžně dostupných biochemických vyšetření (Tab. 3). Naproti tomu u nemocí komplexních molekul může klinik očekávat spíše změny při fyzikálních vyšetření či při vyšetřeních zobrazovacích.

Po vyslovení suspekce na DMP se vlastní laboratorní vyšetření provádí specializovanými metodami. Podrobnosti o pre-analytické fázi poskytují příslušné vyšetřující laboratoře, některé obecné zásady pro selektivní screening jsou uvedené v Tab. 4.

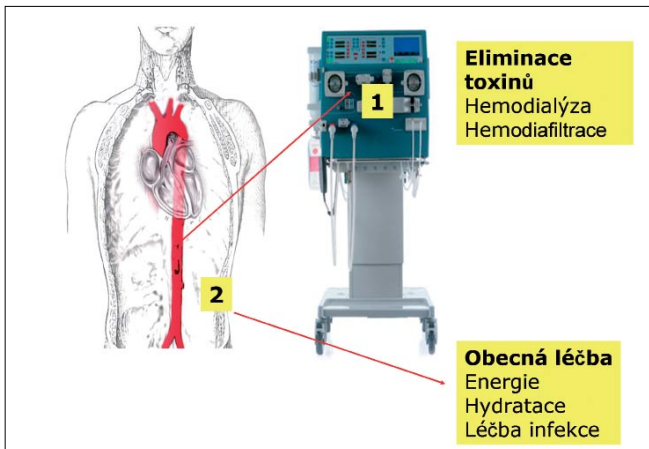
Léčba

V souvislosti s rozvojem poznání se neustále rozšiřuje počet úspěšně léčitelných dědičných metabolických poruch. Některá forma léčebného zásahu je dnes možná u cca jedné třetiny pacientů s DMP, u řady dalších DMP je léčba ve fázi výzkumu. Moderní léčba pacientů s DMP je založena na znalosti patogeneze nemoci a závisí i na typu choroby a její klinické závažnosti. K eliminaci toxických produktů v akutní fázi DMP se používá hemodialýza nebo hemodiafiltrace. K dlouhodobému udržení metabolické kompenzace u poruch metabolismu aminokyselin se používá dietoterapie se sníženým přívodem bílkovin suplementovaná směsí vybraných esenciálních aminokyselin dietním preparátem. U poruch beta-oxidace mastných kyselin se doporučuje frekventní strava s omezeným obsahem tuků, naopak u poruch pyruvátdehydrogenázy se používá dieta s omezeným obsahem cukrů. V terapii některých DMP se uplatňuje podá-



Obr. 3A – Léčba DMP – kauzální typ léčby. 1. Skutečně kauzální léčba DMP (tj. korekce mutací přímo v genu nebo ovlivnění exprese genů na úrovni promotorů) je zatím ve fázi výzkumu. Nedostatečné množství nebo sníženou funkci enzymů lze u některých DMP korigovat dodáním rekombinantně vyrobeného enzymu nebo podporou stability a funkce mutantního enzymu pomocí farmakologických chaperonů či velkých dávek vitamínů.

2. Pokud se enzymový deficit projevuje pouze v určitých tkáních či orgánech, může být příslušná DMP léčená transplantací (nejčastěji transplantace hematopoietickými kmenovými buňkami nebo transplantací jater, ledvin či srdce).

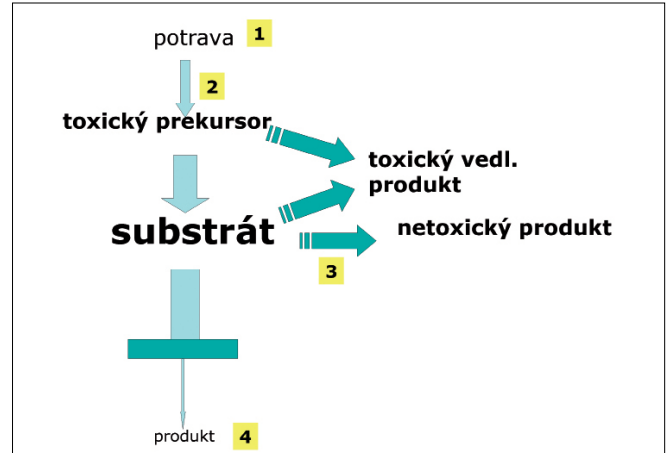


Obr. 3C – Léčba DMP – celková nespecifická léčba. U pacientů s DMP je v různé míře indikovaná i nespecifická celková léčba. 1. Eliminační techniky se uplatňují v léčbě akutních dekompenzací u pacientů s některými nemocemi malých molekul (zejména u poruch cyklu močoviny, některých jiných aminoacidopatií a u organických acidurií). 2. Pacienti s DMP vyžadují rovněž řadu nespecifických a podpůrných léčebných postupů dle typu nemoci a orgánového postižení.

vání vysokých dávek specifických vitamínů nebo farmakologických chaperonů (chaperony jsou bílkoviny, které kontrolují prostorovou strukturu bílkovin).⁽⁶⁾ Část pacientů s lysosomálním onemocněním reaguje příznivě na parenterální podávání rekombinantního enzymu, v léčbě dalších lysosomálních poruch se uplatňuje transplantace hematopoietickými kmenovými buňkami nebo orgánová transplantace jater, ledvin či srdce,⁽⁶⁾ ale existují i další léčebné postupy (viz Obr. 3A–C). Efektivita léčby je u jednotlivých pacientů i onemocnění rozdílná, účinná léčba s minimálními vedlejšími efekty umožňuje pacientovi normální život (např. podávání vitamínů u vitamínsenzitivních DMP).

Prevence

Vzhledem ke genetickému původu DMP není primární prevence u postiženého jedince možná. Velký význam však má prevence sekundární, která spočívá ve včasné diagnostice konkrétního



Obr. 3B – Léčba DMP – ovlivnění toku metabolitů postiženou dráhou. Několik desítek DMP lze úspěšně léčit dietními a lékovými manipulacemi porušené metabolické dráhy. 1. Speciálními dietami v kombinaci nízkobílkovinné stravy a směsi aminokyselin lze snížit přísun metabolitů, který pacient není schopen zpracovávat, eliminace vybraných sacharidů či snížený přísun tuků patří rovněž k efektivním způsobům léčby. 2. Některými léky lze snížit produkci toxických meziproduktů (např. při léčbě tyrosinémie I. typu) nebo syntézu komplexních molekul (tzv. substrát-redukující terapie u některých lysosomálních nemocí).

3. Jiné typy látek lze použít k podpoře tvorby málo toxických vedlejších produktů (např. glycin u izovalerové acidurie nebo fenylbutyrát a benzoát sodný u poruch cyklu močoviny). 4. U nemocí, u nichž hraje úlohu v patogenezi deficit produktu, spočívá léčba v přivádění takovýchto látek (specifické aminokyseliny pod enzymovým blokem u různých aminoacidopatií, glukóza/maltodextriny u jaterních glykogenóz a poruch beta-oxidace mastných kyselin a jiné).

typu onemocnění se včasné zahájenou léčbou (pokud příslušná DMP je léčitelná). Klasickým příkladem úspěšné sekundární prevence jsou novorozenecké screeningové programy. S výjimkou nemocí s mitochondriální dědičností je naprostá většina DMP diagnostikovatelná v rizikových rodinách prenatálním vyšetřením, v blízké budoucnosti lze očekávat i rozvoj preimplantační diagnostiky.

Úloha pediatri v péči o pacienty s dědičnými metabolickými poruchami

Na základě znalostí o výskytu DMP lze předpokládat, že každý pediatr má ve své spádové oblasti několik pacientů s DMP (u některých pacientů může být diagnóza již známá, u jiných nebyla dosud rozpoznána a někteří pacienti jsou dosud asymptomatictí a jejich nemoc se projeví až později během života). U pacientů se známou diagnózou je nejdůležitější úlohou pediatra trvalá péče o pacienta ve spolupráci se specializovaným pracovištěm. U symptomatických pacientů s DMP není nestanovenou diagnózou je úloha lékařů prvního kontaktu v selektivním screeningu zcela klíčová a nenahraditelná, neboť na jejich bedrech leží rozhodnutí, zda se má pacient na možnost DMP vyšetřovat specializovanými laboratorními metodami. Díky lékařům primárního kontaktu se v ČR daří pacienty s DMP poměrně úspěšně diagnostikovat, což u podstatné části nemocných vede k zahájení účinné léčby a umožní ve většině rodin poskytnout cílené genetické poradenství.

Poděkování

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru MZ ČR MZOVFN2005 a výzkumného záměru MŠMT ČR MSM0021620806.

Autoři děkují za pomoc s úpravou rukopisu Ing. Jitce Sokolové a Bc. Lucii Krupkové.

Literatura

1. FERNANDES, J., et al. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. 4. vydání, Praha : Triton, 2008, 607 s.
2. CHRASTINA, P., KOŠTÁLOVÁ, E., PAULOVÁ, H., et al. *Experience with screening by tandem mass spectrometry in the Czech Republic*. The 5th European ISNS Congress in Newborn Screening, June 10–12th 2007, Reykjavik, Island, Abstracts book, 2007, p. 41.
3. POUPETOVA, H., et al. *The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations*. J Inher Metab Dis, 2010.
4. DOBROVOLNY, R., et al. *Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population*. J Mol Med, 2005, 83, p. 647–654.
5. HOFFMANN, GF., et al. *Dědičné metabolické poruchy*. Praha : Grada Publishing, 2006, 416 s.
6. BECK, M. *Therapy for lysosomal storage disorders*. IUBMB Life, 62, p. 33–40.
7. NYHAN, WL., BARSHOP, BA., OZAND, PT. (Eds). *Atlas of metabolic diseases*. 2nd ed, London : Hodder Arnold, 2005.

Internetové zdroje informací

Webový portál pro novorozenecký screening: <http://www.novo-rozeneckyscreening.cz>
 Encyklopedie laboratorní medicíny pro klinickou praxi: <http://www.eqa.cz/encyklopedie/>
 Lékařské repetitorium online: <http://www.medicabase.cz>, heslo Dědičné metabolické poruchy
 Databáze DMP (v angličtině): <http://www.metagene.de>
 Databáze vzácných nemocí (v angličtině a dalších jazycích): <http://www.orpha.net>

e-mail: viktor.kozich@lf1.cuni.cz



Mladá fronta divize Medical Services představuje



Aleš Bartoš, Martina Hasalíková: Poznejte demenci správně a včas – příručka pro klinickou praxi

ISBN 978-80-204-2282-8
 formát A5, 140 × 200 mm, 192 stran
 barevně, pevná vazba
 doporučená cena 250 Kč **225 Kč**

Tato velmi praktická příručka pojednávající o diagnostice a terapii demencí je určena především praktickým lékařům, ale též psychiatrům, neurologům, klinickým psychologům, sociálním pracovníkům a dalším odborníkům, kteří se nespécializují na tematiku demencí a přicházejí do styku s pacienty trpícími demencí. Jejím cílem je umožnit lékaři naučit se rozpoznávat příznaky demence nebo mírné poruchy poznávacích funkcí, což umožní odeslat pacienta co nejdříve ke specialistovi, a tím zahájit včas terapii. Samostatné kapitoly jsou věnovány výskytu, definici, rozdělení, diferenciální diagnostice a klinickému obrazu demencí, paměti jako nejdůležitější kognitivní funkci a v neposlední řadě doporučeným vyšetřením praktického lékaře a následně specialisty při podezření na demenci. Zmíněny jsou též vratné nebo ovlivnitelné kognitivní poruchy. Odborný text je vhodně doplněn kazuistikami, uvedeny jsou základní testy a dotazníky pro diagnostiku demence v plném znění.

Tato velmi praktická příručka pojednávající o diagnostice a terapii demencí je určena především praktickým lékařům, ale též psychiatrům, neurologům, klinickým psychologům, sociálním pracovníkům a dalším odborníkům, kteří se nespécializují na tematiku demencí a přicházejí do styku s pacienty trpícími demencí. Jejím cílem je umožnit lékaři naučit se rozpoznávat příznaky demence nebo mírné poruchy poznávacích funkcí, což umožní odeslat pacienta co nejdříve ke specialistovi, a tím zahájit včas terapii. Samostatné kapitoly jsou věnovány výskytu, definici, rozdělení, diferenciální diagnostice a klinickému obrazu demencí, paměti jako nejdůležitější kognitivní funkci a v neposlední řadě doporučeným vyšetřením praktického lékaře a následně specialisty při podezření na demenci. Zmíněny jsou též vratné nebo ovlivnitelné kognitivní poruchy. Odborný text je vhodně doplněn kazuistikami, uvedeny jsou základní testy a dotazníky pro diagnostiku demence v plném znění.



Libor Zámečník, FEBU a kolektiv: Praktická andrologie dospělých

ISBN 978-80-204-2020-6
 formát B5, 156 × 232 mm, 256 stran
 barevně, pevná vazba
 doporučená cena 400 Kč **360 Kč**

V posledních patnácti letech došlo k převratným objevům měnícím pohled na diagnostiku a léčbu andrologických onemocnění, proto kolektiv našich předních odborníků přináší moderní monografii, jež si klade za cíl stát se praktickou pomůckou zejména pro lékaře, kteří se ve své praxi andrologií zabývají, ale i zdrojem základních informací pro ty, kteří se chtějí o tomto mladém medicínském oboru teprve něco dozvědět. První kapitoly jsou věnovány anatomii a fyziologii mužského genitálu, hormonálnímu prostředí muže, syndromu aging male a hormonální terapii. Dále se dozvíte o se příčinách, diagnostice a léčbě erektilní dysfunkce. U sexuálních dysfunkcí po traumatech míchy a pánve a po operacích v malé pánvi, předčasné ejakulaci, varikokéle, morbus Peyronie a priapismu. V kapitole Traumatologie v andrologii nalezne čtenář mimo jiné i několik velmi zajímavých kazuistik. Do celistvého souboru „mužských problémů“ zdánlivě nezapadá kapitola o ženské sexuální dysfunkci, jde-li však při terapii o prospěch a spokojenost celého páru, je třeba brát v úvahu i tento „ženský prvek“, který mnohdy hraje významnou roli.

V posledních patnácti letech došlo k převratným objevům měnícím pohled na diagnostiku a léčbu andrologických onemocnění, proto kolektiv našich předních odborníků přináší moderní monografii, jež si klade za cíl stát se praktickou pomůckou zejména pro lékaře, kteří se ve své praxi andrologií zabývají, ale i zdrojem základních informací pro ty, kteří se chtějí o tomto mladém medicínském oboru teprve něco dozvědět. První kapitoly jsou věnovány anatomii a fyziologii mužského genitálu, hormonálnímu prostředí muže, syndromu aging male a hormonální terapii. Dále se dozvíte o se příčinách, diagnostice a léčbě erektilní dysfunkce. U sexuálních dysfunkcí po traumatech míchy a pánve a po operacích v malé pánvi, předčasné ejakulaci, varikokéle, morbus Peyronie a priapismu. V kapitole Traumatologie v andrologii nalezne čtenář mimo jiné i několik velmi zajímavých kazuistik. Do celistvého souboru „mužských problémů“ zdánlivě nezapadá kapitola o ženské sexuální dysfunkci, jde-li však při terapii o prospěch a spokojenost celého páru, je třeba brát v úvahu i tento „ženský prvek“, který mnohdy hraje významnou roli.

Mladá fronta a. s. | Mezi Vodami 1952/9 | 143 00 Praha 4-Modřany | tel. 225 276 308 | www.zdn.cz | e-mail: vavrinkova@mf.cz

Jediné vydavatelství v ČR poskytující komplexní edukační servis ve zdravotnictví



MLADÁ FRONTA