

Klinické příznaky dědičných metabolických poruch u dětí

doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

Klinika dětského a dorostového lékařství a Ústav dědičných metabolických poruch, 1. LF UK a VFN v Praze

Dědičné metabolické poruchy (DMP) představují různorodou skupinu onemocnění, jejichž společným rysem je přítomnost biochemických či enzymatických odchylek zjistitelných pouze speciálním vyšetřením. Závažnost klinických příznaků u dětí s DMP závisí na typu molekulárního defektu a na zbytkové aktivitě postiženého enzymu. První klinické příznaky u dětí s DMP se často projeví již v raném věku, i když řada metabolických onemocnění se může manifestovat i později, a dokonce až v dospělosti. Včasná diagnóza je důležitá jak pro léčbu postižených dětí, tak pro potřebu genetického poradenství a možnost prenatální diagnostiky v rodině. K rychlejší diagnóze DMP přispívá rozšíření celopopulačního novorozeneckého screeningu. U symptomatických pacientů s dosud nestanovenou diagnózou je však nutné indikovat selektivní screening DMP a zde je role lékařů prvního kontaktu zásadní.

Klíčová slova: dědičné metabolické poruchy, novorozenecký screening, multiorganové postižení, dědičnost.

Clinical manifestations of inherited metabolic disorders in childhood

Inherited metabolic disorders represent a heterogeneous group of diseases, whose common feature is the presence of biochemical or enzymatic abnormalities detectable only by a special laboratory tests. Clinical findings are dependent mainly on exact molecular defect and on level of residual enzymatic activity. In majority of cases the first clinical signs of the disease developed during early childhood, however, some metabolic diseases have their onset later or even during adulthood. The early diagnosis is essential for treatment commencement and for genetic counseling or prenatal diagnostic in affected families. Expanded newborn screening speeds up the diagnostic process in some metabolic diseases, but the role of the primary physicians is crucial and irreplaceable in the selective screening of symptomatic patients at risk of inherited metabolic disorders.

Key words: inherited metabolic disorders, newborn screening, multi-organ dysfunction, heredity.

Pediatr. praxi 2011; 12(5): 314–319

Úvod

Termín dědičné metabolické poruchy (DMP) poprvé použil v roce 1908 Garrod k popsání v té době 4 rozpoznávaných chorob: alkaptonurie, pentosurie, cystinurie a albinizmu. V současné době je již známo více než 900 těchto onemocnění představujících cca 15% všech onemocnění ze skupiny tzv. vzácných chorob („rare diseases“, incidence < 1:2000). Frekvence heterozygotů pro DMP se odhaduje na nejméně 1:15. Pro diagnostiku DMP přitom nestačí provedení základního laboratorního vyšetření, ale je nutné indikovat specializované biochemické a enzymatické vyšetření (1). Definitivní diagnózu je pak dále nutno stanovit na molekulárně genetické úrovni.

Dědičné metabolické poruchy jsou onemocnění způsobovaná patogenními mutacemi, které jsou přítomné v DNA zárodečných i somatických buněk pacienta. Nejčastěji se jedná o onemocnění s autosomálně recesivním typem dědičnosti, časté jsou také onemocnění s přenosem gonozomálně recesivním (například Fabryho nemoc, deficit ornithintranskarbamylázy) či maternálním (mutace v mitochondriální DNA).

Celková kumulativní incidence všech doposud známých DMP je udávána nejméně 1:500, skutečný výskyt v ČR však bude pravděpodobně ještě vyšší (2). Prakticky to znamená, že každý

praktický lékař pro děti a dorost má ve svém obvodu nejméně dva a více pacientů s DMP. Mezi nejčastější DMP (tabulka 1) patří poruchy metabolismu lipidů (1:300–500), purinů a pyrimidinů (1:500–600) a poruchy mitochondriálního energetického metabolismu (> 120 onemocnění; 1:3000–4000). Dále jsou to lyzozomální choroby (> 50 onemocnění), poruchy metabolismu aminokyselin (například fenylketonurie) nebo mastných kyselin (porucha β -oxidace mastných kyselin) s incidencí 1:5000–1000. Zastoupení jednotlivých DMP se může lišit podle populací.

I přes nové poznatky základního a aplikovaného výzkumu, léčitelných či léčbou ovlivnitelných DMP není mnoho. Dietní léčbu je mož-

no uplatnit pouze u cca 100 DMP. Podmínkou úspěšné léčby je kromě jiného i včasná diagnostika DMP před rozvojem závažných příznaků. Z toho důvodu byl v ČR v roce 1975 zaveden screening fenylketonurie a od 1. 10. 2009 rozšířený screening DMP (10 DMP + cystická fibróza + 2 endokrinopatie) u všech novorozenců ze suché kapky metodou tandemové hmotnostní spektrometrie. Vzorky na vyšetření DMP jsou odesílány do dvou diagnostických center (pracoviště ÚDMP 1. LF UK a VFN v Praze a pracoviště Fakultní nemocnice Olomouc). V současné době se tedy v ČR provádí screening fenylketonurie, tři onemocnění patřících mezi organické acidurie (glutarové acidurie 1. typu, leucinóza, isovalerová

Tabulka 1. Skupiny dědičných metabolických poruch s nejvyšším výskytem v populaci

Skupiny dědičných metabolických poruch	Počet různých onemocnění	Výskyt
Dyslipedemie	> 21	1:300–500
Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů	> 14	1:500–600
Mitochondriální poruchy	> 120	1:3 500
Poruchy metabolismu aminokyselin	> 25	1:8 000
Lyzozomální poruchy	> 50	1:8 200*
Poruchy β -oxidace mastných kyselin	> 21	1:10 000
Porfyrie	8	1:10 000
Poruchy glykosylace proteinů	> 48	> 1:20 000

*viz seznam použité literatury číslo 3

acidurie) a šesti poruch β-oxidace mastných kyselin (tabulka 2). Velkou snahou bude v budoucnu zařadit do screeningu galaktosemii, homocystinurii a tyrosinemii I. typu. Limitujícím aspektem rozšíření screeningu DMP však bude kromě technické stránky analýz i ekonomická situace, protože již nyní stát vynakládá nemalé peníze na zajištění celoplošného novorozeneckého screeningu v současném rozsahu. Vyšetření jednoho novorozeneckého screeningu stojí cca 750 Kč a při odhadované kumulativní incidenci všech 13 screenovaných onemocnění 1 : 1 200 to znamená, že stát vynaloží více než 890 tisíc Kč na zachycení jednoho pozitivního pacienta.

Diagnostika dalších, byť v současné době neléčitelných DMP, je důležitá pro optimalizaci symptomatické léčby, včasné odhalení přidružených komplikací základní choroby a pro genetické poradenství a prenatalní diagnostiku v postižených rodinách. Vlastní diagnostika je však komplikovaná faktem, že klinické projevy DMP jsou velmi variabilní a rozmanité. První klinické příznaky se mohou projevit v jakémkoliv věku od novorozeneckého období přes dětský věk až do dospělosti, ale mohou se projevit i prenatalně, například hydropsem plodu a těžkou intrauterinní růstovou retardací. 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. Protože podle výsledků selektivního screeningu DMP na našem pracovišti představují děti přibližně 75 % všech nově diagnostikovaných pacientů s DMP (2), padá hlavní tíže diagnostiky na bedra pediatrii.

Dělení DMP

Dědičné metabolické poruchy se mohou dělit dle patofyziologie onemocnění na *a) poruchy komplexních molekul* (například lysosomální poruchy), *b) akutní intoxikační typ* (například organické acidurie), *c) poruchy energetického metabolismu buňky* (například poruchy β-oxidace mastných kyselin). Dle věku manifestace a dle klinických projevů na *1) onemocnění s akutním začátkem v novorozeneckém a kojeneckém věku* s dominantními projevy postižení CNS (kóma, letargie, křeče, svalová hypotonie), jater (hepatomegalie, jaterní selhání, cholestatický ikterus) a nebo srdce (kardiomyopatie, srdeční selhání), *2) pozdně infantilní typ s rekurentními stavy akutního zhoršení*, jako je kóma, ataxie, zvracení a acidóza, *3) chronický a progresivní typ* zejména s postižením gastrointestinálního traktu, CNS a kosterních svalů, *4) onemocnění se specifickými*

Tabulka 2. Dědičné metabolické poruchy vyšetřované v rámci novorozeneckého screeningu od 1. října 2009

Fenylketonurie a hyperfenylalaninemie
Leucinóza (nemoc javorového sirupu)
Glutarová acidurie 1. typu
Isovalerová acidurie
Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)
Deficit 3-hydroxy-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)
Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)
Deficit carnitinpalmityltransferázy 1 (CPT1)
Deficit carnitinpalmityltransferázy 2 (CPT2)
Deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT)

orgánovými příznaky jako kardiomyopatie, hepatomegalie, dislokace oční čočky atd. Dělení je možné i dle postižené metabolické dráhy (porucha metabolismu sacharidů, aminokyselin, lipidů, glykoproteinů, sfingolipidů, neurotransmiterů atd.).

V klinické praxi se však osvědčilo dělení DMP pouze do dvou skupin: A) nemoci malých molekul a B) nemoci komplexních molekul.

Nemoci malých molekul (< 1 500 Da)

Nemoci malých molekul jsou obvykle způsobeny poruchami metabolismu látek přiváděných stravou (např. aminokyseliny z bílkovin, organické kyseliny, sacharidy, mastné kyseliny nebo oligomery-peptidy do cca 5–10 aminokyselin). 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. Vyvolávajícím momentem bývá buď zvýšený přívod bílkovin ve výživě, nebo ještě častěji zvýšená nabídka aminokyselin při katabolickém stavu vyvolaném horečnatým infektem. Typická je anamnéza opakovaných atak acetonemického zvracení a/ nebo metabolické acidózy. Častým laboratorním nálezem je hypoglykemie a hyperamonemie. Příklady onemocnění patřících do této skupiny jsou uvedeny v tabulce 3.

Nemoci komplexních molekul (> 1 500 Da)

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 lysozomů a peroxizomů.

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. Nemoci komplexních molekul typicky probíhají progresivně bez závislosti na exogenních podnětech a nebyvají ovlivněny katabolizmem 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. Příklady onemocnění patřících do této skupiny jsou uvedeny v tabulce 4. Příklady specifických orgánových příznaků vedoucích k podezření na určitou dědičnou poruchu metabolismu jsou uvedeny v tabulce 5.

Vybrané klinické příznaky Specifika novorozeneckého věku

Klinické projevy různých onemocnění jsou v novorozeneckém věku poměrně uniformní a nespecifické – odmítání sání, zvracení, hypotonie, apatie, křeče a projev jaterního onemocnění (ikterus, hepatomegalie). Relativně stejně se tak může projevit bakteriální seps, hnisavá meningitida a DMP. S ohledem na léčitelnost některých DMP s akutní neonatální manifestací tak musíme u všech novorozenců s výše zmíněnými příznaky vyloučit kromě infekce i DMP. K diferenciativní diagnostice rozvaze kromě důkladného zhodnocení anamnézy a fyzikálního vyšetření přispěje vyšetření acidobazické rovnováhy, hladiny laktátu a glykemie, jaterních testů, bilirubinu, koagulací, amoniaku a ketonurie (za fyziologických podmínek prostého hladovění není schopen novorozenec ketolátky vytvořit). Nezbytné pro diagnózu některých DMP je vyšetření mozkomíšního moku.

DMP se mohou projevit již prenatalně. Například plod s poruchou β-oxidace mastných

Tabulka 3. Příklady onemocnění malých molekul

Skupina onemocnění	Příklad/podtyp
organické acidurie	glutarová acidurie I. typu; leucinóza (nemoc javorového sirupu); izovalerová acidurie; metylmalonová acidurie
tyrozinemie	tyrozinemie I. typu (deficit fumarylacetoacetázy)
porucha metabolismu galaktózy	klasická galaktosemie (deficit galaktóza-1-fosfát uridylyltransferázy)
jaterní glykogenózy	glykogenóza Ia (deficit glukóza-6-fosfatázy; von Gierke)
porucha β -oxidace mastných kyselin	deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)
porucha detoxifikace amoniaku – cyklu močoviny	deficit ornithintranskarnbamylázy (OTC)
mitochondriální poruchy	syndrom NARP (neurogenní svalová slabost, ataxie, pigmentová degenerace sítnice), MELAS (mitochondriální myopatie, encefalopatie, laktátová acidóza a iktu podobné příhody)

kyselin (s deficitem 3-hydroxy-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD) či s poruchou na úrovni mitochondriálního trifunkčního proteinu) může být příčinou rozvoje syndromu HELLP (materální hemolýza, jaterní dysfunkce a snížené trombocyty) a AFLP (akutní jaterní steatóza s vazbou na těhotenství) u matky v průběhu těhotenství nebo se mohou projevit rozvojem kardiomyopatie u plodu ještě v průběhu intrauterinního života. Rovněž u dětí s mitochondriálním onemocněním (například při deficitu proteinu Tmem70) je ve více než 80 % hypertrofická kardiomyopatie zjištěna ihned po narození. DMP patří do diferenciální diagnostiky non-imunního hydrodsu plodu (například dědičné poruchy glykosylace proteinů, lysozomální onemocnění), nespecifickým příznakem DMP může být i intrauterinní růstová retardace a prematurita. Bezprostřední zhoršení klinického stavu po narození s dominantními projevy postižení CNS (kóma, letargie, křeče, svalová hypotonie) je typické pro organické acidurie, mitochondriální poruchy a pro onemocnění vedoucí k akutní hypoglykémii (hyperinzulinismus, glykogenóza typ Ia, b). Pokud je laboratorně zjištěna těžká ketoacidóza, musíme zvažovat diagnózu nemoci javorového sirupu (leucinóza), přidružuje-li se ještě hyperamonemie, musíme rozšířit naše podezření na celou skupinu organických acidurií (methylmalonová acidurie, propionová acidurie, izovalerová acidurie). Laktátová acidóza je typická pro mitochondriální poruchy. Dle našich posledních zjištění se zhruba 1/4 všech poruch mitochondriálního energetického metabolismu (celkově čítající více než 120 chorob) manifestuje v prvních 28 dnech života (4). Pokud se objeví příznaky postižení CNS (způsobené hyperamonemií) až po zavedení dostatečného množství mateřského mléka či UM formule (3.–5. den života), je nutno uvažovat o poruchách cyklu močoviny. Pokud se po zátěži mlékem objeví především příznaky jaterního onemocnění (hepatomegalie, jaterní selhání, cholestatický ikterus, hypoglykemie), je

Tabulka 4. Příklady onemocnění komplexních molekul

Skupina onemocnění	Příklad/podtyp
porucha metabolismu glykosaminoglykanů	mukopolysacharidóza I. typu (deficit α -L-iduronidázy; m. Hurler)
porucha metabolismu oligosacharidů	α a β -manosidóza
svalové glykogenózy	Pompeho choroba
porucha metabolismu glykolipidů (sfingolipidózy)	Gaucherova choroba Fabryho choroba Niemann-Pickova choroba (A, B, C)
porucha metabolismu glykoproteinů	dědičné poruchy glykosylace proteinů (CDG syndrom)
peroxizomální onemocnění	Zellwegerův syndrom X-adrenoleukodystrofie
porucha transportu cystinu	infantilní cystinóza

Tabulka 5. Příklady specifických orgánových příznaků vedoucích k podezření na určitou dědičnou poruchu metabolismu

Hlavní příznak	Další projevy	Metabolické onemocnění
poruchy vědomí	Reye-like syndrom	poruchy cyklu močoviny poruchy β -oxidace mastných kyselin methylmalonová/propionová acidurie
regres v psychomotorickém vývoji	hepatosplenomegalie faciální dysmorfie makrocefalie Addisonova nemoc Leighův syndrom	Niemannova-Pickova nemoc (NP) mukopolysacharidózy glutarová acidurie I. typu X-adrenoleukodystrofie mitochondriální poruchy
křeče	hypotonie dystonie	neketotická hyperglycinemie neurotransmitterové poruchy
svalová hypotonie	dysmorfie multiorgánové projevy	peroxizomální poruchy mitochondriální poruchy
hypertrofická kardiomyopatie	těžká hypotonie laktátová acidóza	poruchy β -oxidace mastných kyselin glykogenóza typ II (Pompeho nemoc) mitochondriální poruchy
hepatomegalie	hypoglykemie jaterní selhání	jaterní glykogenózy galaktosemie, tyrozinemie
splenomegalie	hypersplenismus	Gaucherova nemoc
oční příznaky	atrofie optiku ektomie čoček ptóza třešňová skvrna zákal rohovky katarakta	neuronální ceroidlipofuscinóza homocystinurie mitochondriální poruchy gangliosidóza, NP nemoc mukopolysacharidóza I. typu galaktosemie
nefropatie	Fanconi syndrom mikrocystóza urolitiáza	infantilní cystinóza poruchy glykosylace proteinů cystinurie
invertace prsních bradavek	atypické rozložení tuku	poruchy glykosylace proteinů
kožní příznaky	hypertrichóza angiokeratomy fotosenzitivita	mitochondriální poruchy Fabryho nemoc porfyrie

nutno uvažovat o klasické galaktosemii. Naopak zjištěná hypoglykemie před jídlem může být projevem glykogenózy typu Ia. U novorozenců s farmakorezistentní epilepsií musíme vyloučit především vitamin B₆ dependentní křeče, neurotransmiterové poruchy, deficit syntézy serinu, neketotickou hyperglycemií a adenylosukcinátlyázový deficit.

Kraniofaciální dysmorfie a kožní příznaky

Musíme si být vědomi toho, že mírná, ale izolovaná dysmorfie je přítomna u 10–15 % zdravých dětí a že nemusí ještě značit genetický syndrom či DMP (výrůstky před tragem, odstálé uši, heterochromie duhovek, disproporce délky prstů, klinodaktylie, mírná syndaktylie, dysplázie nehtů, aberantní vzory flekčních dlaňových rýh, méně obvyklý sklon očních štěrbin, neobvyklá hranice vlasová, nápadný tvar rtů a úst, chybění některých zubů, makrocefalie). Na druhou stranu s výskytem dvou a více dysmorfických znaků se setkáváme fyziologicky již jen u 1 % dětí. Posuzování kraniofaciální dysmorfie a určitých dalších rysů genetické stigmatizace je doménou klinických genetiků při diagnostice chromozomálních aberací a genetických syndromů.

U DMP je většinou kraniofaciální dysmorfie pouze přidruženým a poměrně málo specifickým příznakem, ovšem s určitými výjimkami. U dětí se Zellwegerovým syndromem (obrázek 1) je kromě závažné svalové hypotonie přítomná široce otevřená velká fontanela, vysoké čelo, epikanty, sešikmení očních štěrbin a abnormní boltce. U pacientů s mukopolysacharidózou jsou kvůli postižení skeletu, kůže a podkoží patrné hrubé rysy v obličeji, husté obočí, zanořený kořen nosu, makroglosie, makrocefalie, kloubní kontraktury s výrazným omezením hybnosti, gibbus, skolióza, deformita hrudníku, porucha růstu, zákal rohovky, nápadně hrubá a tvrdá kůže a drsné vlasy (obrázek 2A). Rtg náleží odpovídá diagnóze dysostosis multiplex. Často jsou tyto děti sledovány na ortopedických a chirurgických ambulancích po operaci tříselné či pupeční kýly a nebo pro tendosynovitidu či syndrom karpálního tunelu mnoho měsíců před definitivním stanovením diagnózy. Ta musí být přítom stanovena včas pro zahájení léčby (transplantace kostní dřeně/enzymatická substituční terapie). U mírnějších forem onemocnění (obrázek 2B) je diagnostika obtížnější a vyžadující důkladné fyzikální vyšetření. Mezi typické příznaky dědičné poruchy glykosylace proteinů (CDG syndrom) patří atypické rozložení podkožního tuku v gluteální a perigenitální oblasti a zanoření prsních

Obrázek 1. Tříměsíční chlapec se Zellwegerovým syndromem



bradavek (obrázek 3A, B). U dětí se Smith-Lemli-Opitzovým syndromem je přítomna retrognathie, antevertovaná nosní křídla, nízko posazené a dozadu rotované ušní boltce, polydaktylie, syndaktylie a u chlapců hypospadie. Nápadná hypetrichóza (obrázek 4) či objevení se ptózy a zevní oftalmoplegie (obrázek 5) nás vede k podezření na mitochondriální onemocnění. Přechází-li rozvoji hypertrichózy fotosenzitivita, vyslovíme podezření na porfyrii. Nález angiokeratomů na kůži u chlapce staršího 10 let vede k podezření na Fabryho chorobu. Jediným projevem homocystinurie před rozvojem závažné trombotické komplikace bývá marfanoidní habitus s vysokou postavou.

Příznaky postižení centrálního nervového systému

Více než 2/3 DMP se manifestují v dětském věku a většina (> 90 %) se projeví postižením centrální nebo periferní nervové soustavy. Výčet různých neurologických příznaků onemocnění z okruhu DMP by byl velmi dlouhý. DMP tak patří do základní diferenciálně diagnostické rozvahy nad jakýmkoliv neurologicky postiženým dítětem. Nicméně nejčastější neurologické poruchy u dětí, mezi které patří dětská mozková obrna (DMO), epilepsie a izolovaná stabilní mentální retardace (MR), mají příčinu jinou. Zásadní otázka pro dětského lékaře a obvodního neurologa tedy zní, zda provádět speciální metabolická vyšetření u dětí s jasnou anamnézou hypoxiko-ischemické encefalopatie, či u dětí s pouze izolovaným nálezem epilepsie či MR? MR přítom postihuje cca 3 % populace. Dle databáze OMIM (červen 2011) je t.č. známo téměř 1 750 genetických příčin MR, nicméně DMP jsou zodpovědné pouze za 1–5 % onemocnění vedoucích k izolované stabilní (neprogresivní) MR (4). Mnohem častější příčinou jsou chromozomální aberace zodpovídající za cca 20 % MR (trizomie 21 a jiné chromozomální aberace zjištěné klasickým cytogenetickým vyšetřením čítají cca 9,5 %, subtelomerické přestavby cca 4,1 %, více než 5 %

Obrázek 2a. Desetiletý chlapec s mukopolysacharidózou IV. typu (m. Morquio) se závažným postižením skeletu a růstovou poruchou, avšak s normálním mentálním vývojem



Obrázek 2b. Čtyřiapůlletý chlapec s mírnějším průběhem mukopolysacharidózy typ I (forma Hurler/Scheie). Je patrná hyperlordóza bederní páteře, omezení hybnost v loketních kloubech a široké zápěstí



Obrázek 3 a. Šestnáctiletá dívka s CDG syndromem typ 1a (PMM2-CDG) s atypickým rozložením tuku v gluteální oblasti



Obrázek 3 b. Šestiměsíční chlapec s PMM2-CDG, těžkým neprospíváním, atypickou distribucí tuku a invertovanými prsními bradavkami



přestavuje syndrom fragilního X chromozomu) a mezi další časté příčiny MR patří například fetální alkoholový syndrom a hypotyreóza. Dlužno říci, že u více než 50% dětí s MR etiologii zatím neznáme. Podobné je to u dětí s epilepsií, která není sdružena s psychomotorickou retardací (PMR) či MR. Idiopatická izolovaná epilepsie manifestující se po období novorozeneckého a kojeneckého věku tedy také většinou není indikací ke speciálním metabolickým testům.

Které neurologické příznaky jsou tedy zásadní pro vyjádření suspekce na DMP: 1) Projev PMR či epilepsie, které se rozvinuly již v novorozeneckém a kojeneckém věku bez anamnézy proběhlé peripartální hypoxie. 2) Kombinované neurologické postižení (sdružení MR s epilepsií, hybnými poruchami, mozečkovým syndromem, poruchou zraku a sluchu atd.). 3) Progresivní

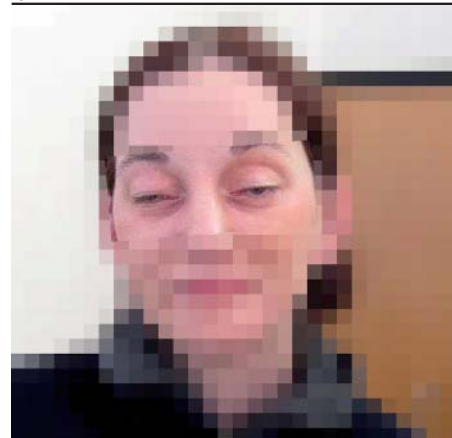
Obrázek 4. Přítomná hypertrichóza na dolních končetinách u 1,5leté dívky s primárním mitochondriálním onemocněním (porucha komplexu IV. dýchacího řetězce při mutaci v genu *SURF1*)



MR s anamnézou regresu v psychomotorickém vývoji, stav obrazu iktu podobné příhody. U dětí s progresivní encefalopatií můžeme nacházet typické změny na MRI CNS charakteru leukodystrofie (lysozomální poruchy, peroxizomální poruchy) nebo Leighova syndromu (oboustranné nekrotické změny v bazálních gangliích při mitochondriálních onemocněních). 4) Farmakorezistentní epilepsie (například pyridoxin a pyridoxal-5 fosfát dependentní křeče, vyloučení onemocnění z okruhu neurotransmiterových poruch, neketotickou hyperglycemií, poruchu přenašeče pro kyselinu listovou a glukózy do mozku („cerebral folate deficiency“ a porucha GLUT1)). 5) Status epilepticus, epilepsie charakteru Westova syndromu či obrazu „burst suppression“. 6) Mnohočetné orgánové postižení, kde postižení CNS je přítomno pouze jako jeden z mnoha postižených orgánových systémů (MR spolu s kraniofaciální dysmorfii, kardiomyopatií, myopatickým syndromem atd.). Jako příklad uvedme přítomnost „obrazu spastické formy DMO“ spolu s kraniofaciální dysmorfii, atypickým rozložením tuku, invertací prsních bradavek a koagulopatií u dětí s CDG syndromem či obraz smíšené formy či dyskineticko-dytonické formy DMO spolu s neurovegetativní poruchou (nadměrné slinění, pocení, střídání atak irritability a apatie, termolabilita a nebo průjem) u dětí s poruchou metabolismu neurotransmiterů.

Je třeba zdůraznit fakt, že k vyloučení DMP u všech dětí s výše uvedenými nerologickými příznaky (viz body 1–6) nestačí indikovat selektivní screeningové metabolické vyšetření ze suché krevní kapky, moči a séra/plazmy, ale je nutné provádět také vyšetření mozkomíšního moku, ve vybraných případech i indikovat speciální enzymatické vyšetření v izolovaných leukocytech nebo fibroblastech či provést elektronoptické vyšetření hluboké kožní biopsie (vy-

Obrázek 5. Ptóza víček mladé ženy s Kearns-Sayre syndromem



loučení neuronálních ceroidlipofuscín – NCL). Vyšetření mozkomíšního moku pro vyšetření DMP vyžaduje speciální přípravu ve smyslu provádění výkonu v dopoledních hodinách, vždy 3–4 hodiny po jídle, mok ihned u lůžka zamrazit, chránit před světlem a uchovávat do měření v -80°C , odběr séra k metabolickému vyšetření a glykemie se provádí těsně před lumbální punkcí. Pouze z precizně provedeného odběru lze určit takové klinické jednotky, jako je porucha syntézy serinu, neketotická hyperglycemie, porucha metabolismu neurotransmiterů, cerebrale folate deficitu a porucha na úrovni GLUT1 (poměr glykorhachie a glykemie).

Příznaky postižení kosterního svalu

Pokud je závažná svalová hypotonie přítomná již od novorozeneckého věku („floppy baby“ syndrom), je nutné vyloučit kromě DMP zejména diagnózu spinální svalové atrofie I. typu (SMA 1, Werdnig-Hoffmann) a Prader-Williho syndrom. Pro DMP je klíčové spojení svalové hypotonie s kardiomyopatií vyžadující vyloučení nejprve Pompeho choroby, následně potom poruchu β -oxidace mastných kyselin a mitochondriální onemocnění. Také pacienti s CDG syndromem trpí závažnou svalovou hypotonií v novorozeneckém věku, která se v tomto případě vyskytuje spolu se strabizmem a laboratorními projevy smíšené koagulopatie. U pacientů s peroxizomálním onemocněním se v novorozeneckém věku spolu se svalovou hypotonií vyskytuje typická dysmorfie.

Velmi častým problémem, který řešíme v metabolické ambulanci, je posuzování závažnosti projevů myopatie dle aktivity kreatinkinázy (CK) v krvi u dětí různého věku. Aktivitu CK přítom nelze posuzovat izolovaně (norma u dětí do 6 týdnů je méně než 6,6 a později pod $2,8 \mu\text{kat/l}$), protože víme, že u dětí s metabolic-

kou myopatií či kongenitální svalovou myopatií nemusí být zvýšená vůbec, může být zvýšena pouze mírně (do 10 μ kat/l) či se projeví pouze v době vysoké fyzické námahy akutní rabdomyolýzou. Například lehce zvýšená aktivita CK sdružená se známkami jaterního onemocnění (hepatomegalie, hepatopatie či případně hypoglykemie) může být obrazem glykogenózy III. typu, izolované projevy mírné myopatie s atakami rabdomyolýzy bez známek jaterního onemocnění zase obrazem svalových glykogenóz (například glykogenóza V. typu – McArdleho nemoc). Aktivita CK setrvale vyšší než 10–20 μ kat/l je indikací k molekulárně-genetickému vyšetření k vyloučení Duchennovy/Beckerovy svalové dystrofie (vyšetření z krve vyloučí tuto diagnózu jen z cca 65 %) a myotonické dystrofie (MD1). Jsou-li tato vyšetření negativní, a pokud je u dítěte zároveň klinickým vyšetřením prokázán progredující myopatický syndrom či setrvalé nebo progredující známky laboratorních projevů myopatie, indikujeme provedení svalové biopsie. Toto speciální vyšetření neslouží pouze k vyloučení onemocnění z okruhu kongenitálních svalových myopatií (například „central core disease“ nemaliny myopatie) a svalových dystrofií, ale slouží i k vyloučení všech diagnóz patřících do metabolických myopatií, zejména mitochondriálních onemocnění. Vyšetření mitochondriálního metabolismu ve vzorku svalové biopsie čítá celou řadu vyšetření specializovanými metodami (polarografie, spektrofotometrie, elektroforéza, Westernblotting atd.) z čerstvého (nezamraženého a nefixovaného) vzorku svalu. Z tohoto důvodu je nutné provedení svalové biopsie koordinovat s mitochondriální laboratoří při Klinice dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze (mitolab.lf1.cuni.cz).

Příznaky postižení jater a projevy hepatosplenomegalie

Při zjištění hepatopatie v novorozeneckém a časném kojeneckém věku musíme po vyloučení infekční etiologie (zejména CMV infekce) pomýšlet na diagnózu deficitu α -1 antitrypsinu (A1AT) a klasické galaktosemie. Deficit A1AT vede ve většině případů ke cholestatické hepatopatii. Při klasické galaktosemii (deficit galaktóza-1-fosfát uridylyltransferázy; GALT) se onemocnění projevuje většinou mezi 5.–7. dnem života kombinovanou přímou a nepřímou hyperbilirubinemií, progredující hepatopatií, významnou koagulopatií a hypoglykemiemi. Projevy jaterního selhání u dítěte s galaktosemií se objeví až po vypití cca 300 ml mateřského mléka, což je také důvodem snahy zavést screening galaktosemie v ČR. Při průkazu opakovaných hypo-

glykemií sdružených s hepatopatií, hypertriacylglycerolemií a laktátovou acidózou je nutno vyloučit glykogenózu typu Ia (Von Gierkeho nemoc) a Ib. Hepatopatie jako projev poruchy cyklu močoviny je většinou doprovázena rychlým rozvojem poruchy vědomí a edému mozku v rámci toxicity amoniaku. Hyperamonemie, která je doprovázena metabolickou acidózou, avšak bez dominantního nálezu hepatopatie, je klíčem k diagnóze organických acidurií (například methylmalonová a propionová acidurie). Do diferenciální diagnostiky progredující hepatopatie v kojeneckém věku patří i diagnóza tyrosinemie I. typu, kdy se hepatopatie sdružuje s onemocněním ledvin s projevy křivice (široké zápěstí, rachitický růženec, Harrisova rýha na hrudníku atd.). Pozdní diagnóza tyrosinemie I. typu většinou již nezabrání (i přes léčbu Orfadinem) rozvoji karcinomu jater.

Zásadní pro diagnózu jaterních glykogenóz jsou projevy hepatomegalie (obrázek 6) bez splenomegalie. Fyziologicky je zevní jaterní okraj hmatný pod žeberním obloukem maximálně do 12. měsíce života, a to 1–2 cm. Pokud při fyzikálním vyšetření zjistíme významnější hepatomegalii (více než 2 cm) nebo játra palpujeme i po 12. měsíci věku, jedná se o indikaci k provedení sonografického vyšetření břicha. Při potvrzení hepatomegalie sonograficky je pak nutné provést další vyšetření k vyloučení jaterních glykogenóz. Včasná diagnóza je zásadní, protože opakované často asymptomatické noční hypoglykemie vedou k mikrocefalizaci a riziku rozvoje sekundární epilepsie. V případě glykogenóz palpujeme při fyzikálním vyšetření i levý jaterní lalok, což může vést k mylné diagnóze splenomegalie.

Přítomnost splenomegalie v dětském věku, která se objeví mimo akutní infekci nebo která přetrvává déle než 6 týdnů, vyžaduje vždy okamžité vyšetření v nemocnici. Fyziologicky totiž slezinu u dítěte nikdy nepalpujeme. Přítomnost sleziny naráží (při hlubokém nádechu), je zvětšená dvojnásobně, a když je palpovatelná, je zvětšená již na trojnásobek. Po vyloučení hemat-onkologické problematiky musíme vyloučit DMP z okruhu lysozomálních poruch. Dominantní hepatosplenomegalii bez postižení CNS vídáme u Gaucherovy choroby (typ I) a u cholesteryl-ester storage disease (CESD). U ostatních lysozomálních poruch, jako jsou Niemann-Pickova choroba A, B, mukopolysacharidózy, GM2 gangliosidóza atd. je hepatosplenomegalie sdružená s příznaky postižení CNS a kostí.

Závěr

Dědičné metabolické poruchy musí patřit do široké diferenciální diagnostiky každého

Obrázek 6. Významná hepatomegalie a panenský obličej (doll face) u 2letého chlapce s glykogenózou III. typu



nemocného dítěte pro svou variabilní klinickou symptomatologii, vysokou frekvenci v populaci, rozšiřující se možnosti léčby a možnost genetického poradenství v postižených rodinách. Je to především přítomnost postižení více orgánových systémů, které musí vést k zamýšlení směrem k DMP. Při vyslovení podezření na DMP je možné dítě objednat ke krátkému vyšetřovacímu pobytu na metabolickou jednotku Kliniky dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze, případně objednat dítě do ambulance Ústavu dědičných metabolických poruch také při 1. LF UK a VFN v Praze.

Práce byla podpořena grantovým projektem IGA MZ NS 10561-3/2009.

Literatura

1. Fernandes J, et al. Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. 4. vydání, Praha: Triton, 2008: 607.
2. Kožich V, Zeman J. Dědičné metabolické poruchy v pediatrii. Postgraduální medicína 2010; 12(7): 793–800.
3. Poupětová 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; 33(4): 387–396.
4. Honzík T, et al. Klinické příznaky a laboratorní data u 75 dětí s neonatální manifestací mitochondriálního onemocnění: návrh diagnostických algoritmů. Čes.-slov. Pediat., 2010; 65(7–8): 422–431.
5. Garcia-Cazorla A, et al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. J Inher Met Dis 2009; 32(5): 597–608.

*Článek doručen redakci: 3. 7. 2011
Článek přijat k publikaci: 26. 8. 2011*

doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

Klinika dětského a dorostového lékařství
a Ústav dědičných metabolických
poruch, 1. LF UK a VFN v Praze
Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2
tomas.honzik@vfn.cz

