

Dědičné poruchy metabolismu v dětském věku

Tomáš Honzík
Jiří Zeman

Tomáš Honzík, Jiří Zeman

Dědičné poruchy metabolismu v dětském věku

Vydal: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Ruská 85, Praha 10

Praha 2013, první vydání, náklad 500 výtisků

Technická redakce: Jiří Bohatý

Grafická úprava: Jindřich Studnička

Tisk: TISKÁRNA BÍLÝ SLON s.r.o., Plzeň

ISBN: 978-80-87023-10-5

Anotace

U každého nemocného dítěte, kde není zcela jasná etiopatogeneze onemocnění, je v rámci široké diferenciálně diagnostické rozvahy nutné pomýšlet i na skupinu dědičných poruch metabolismu. Včasná diagnóza je důležitá jak pro léčbu postižených dětí, tak pro potřebu genetického poradenství a možnost prenatální diagnostiky v rodině. Pokusili jsme se stručnou a přehlednou formou připravit výukový materiál, který umožní rychlejší orientaci v problematice dědičných poruch metabolismu.

Abstrakt

Dědičné poruchy metabolismu (DPM) představují různorodou skupinu onemocnění, jejichž společným rysem je přítomnost biochemických či enzymatických odchylek zjistitelných pouze speciálním vyšetřením. Závažnost klinických příznaků u dětí s DPM závisí na typu molekulárního defektu a na zbytkové aktivitě postiženého enzymu. První klinické příznaky 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 DPM přispívá rozšíření celopopulačního novorozeneckého screeningu. U symptomatických pacientů s dosud nestanovenou diagnózou je však nutné indikovat selektivní screening DPM a zde je role lékařů prvního kontaktu zásadní.

Autorský kolektiv

Doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.,

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.,

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Obsah

| | |
|--|----|
| 1 Úvod | 13 |
| 1.1 Historie a současnost | 13 |
| 1.1.1 Fenylketonurie | 13 |
| 1.1.2 Mitochondriální poruchy | 16 |
| 1.1.3 Poruchy glykosylace proteinů | 16 |
| 1.2 Pokroky v diagnostice dědičných poruch metabolismu | 17 |
| 1.3 Léčba dětí s dědičnými poruchami metabolismu | 18 |
| 1.4 Prognóza dětí s dědičnými poruchami metabolismu | 19 |
| 1.5 Ekonomický problém s léčbou pacientů s dědičnými poruchami metabolismu ... | 19 |
| 1.6 Výskyt dědičných poruch metabolismu v ČR | 20 |
| 1.7 Dělení dědičných poruch metabolismu | 21 |
| | |
| 2. Vybrané klinické příznaky u dětí s dědičnými poruchami metabolismu | 26 |
| 2.1. Kraniofaciální dysmorfie u dětí s dědičnými poruchami metabolismu | 26 |
| 2.2 Neurologické projevy dědičných poruch metabolismu | 33 |
| 2.2.1 Diferenciální diagnostika epilepsie a dědičných poruch metabolismu | 35 |
| 2.2.2 Dědičné poruchy metabolismu s psychomotorickou retardací a regreseem vývoje | 41 |
| 2.3. Metabolické myopatie | 46 |
| 2.4 Dědičné poruchy metabolismu kardiovaskulárního systému | 51 |
| 2.5 Dědičné poruchy metabolismu s postižením jater | 54 |
| 2.6 Dědičné poruchy metabolismu s postižením ledvin | 68 |
| 2.7 Dědičné poruchy metabolismu s postižením očí | 71 |
| 2.8 Dědičné poruchy metabolismu s postižením kůže a vlasů | 76 |
| 2.9 Dědičné poruchy metabolismu se začátkem v novorozeneckém věku | 76 |
| 2.10 Diferenciální diagnostika u dětí s hypoglykemií | 78 |
| 2.11 Diferenciální diagnostika metabolické acidózy a masivní ketózy | 83 |
| 2.12 Laktátová acidóza u dětí s dědičnými poruchami metabolismu | 89 |
| 2.13 Diferenciální diagnostika u dětí s hyperamonémií | 91 |
| | |
| 3 Závěr | 93 |

Seznam použitých zkratek

| | |
|-------|---|
| AADC | dekarboxyláza aromatických aminokyselin |
| ADSL | adenylosukcinátlyáza |
| AFLP | akutní jaterní steatóza s vazbou na těhotenství |
| AGAT | arginin-glycinamidinotransferáza |
| 5-ALA | kyselina δ -aminolevulová |
| APRT | adeninfosforibosyltransferáza |
| ATP | adenosintrifosfát |
| ATQ | antiquitinový deficit |
| BH4 | tetrahydrobiopterin |
| BS | burst suppression |
| CACT | porucha karnitin-acylkarnitintranslokázy |
| CAH | kongenitální adrenální hyperplazie |
| CBS | cystathionin- β -syntáza |
| CDG | dědičné poruchy glykosylace proteinů |
| CESD | nemoc ze střádání esterů cholesterolu |
| COX | cytochrom c oxidáza |
| CPEO | chronická progresivní externí oftalmoplegie |
| CPT1 | porucha karnitinpalmitoyltransferázy 1 |
| CPT2 | porucha karnitinpalmitoyltransferázy 2 |
| DGUOK | deoxyguanozinkináza |
| DMO | dětská mozková obrna |
| DMP | dědičné metabolické poruchy |
| DOA | autosomal dominant optic atrophy |
| ERT | enzymová substituční terapie |
| FAA | fumarylacetoacetát |
| FARS | folinic acid dependentní křeče |
| FOA | porucha β -oxidace mastných kyselin |
| GA | glutarová acidurie |
| GAMT | guanidinoacetátmetyltransferáza |
| GCS | glycine cleavage system |
| GD | Gaucherova nemoc |
| GLUT | glukózový transportér |
| GSD | glykogenózy (glycogen storage diseases) |
| GTO | glycerol trioleát |

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

| | |
|--------|--|
| HELLP | materální hemolýza, jaterní dysfunkce a trombocytopenie |
| 5-HIAA | 5-OH-indolactová kyselina |
| HFI | hereditární intolerance fruktózy |
| HHH | hyperamonémie, hyperornitinémie, homocitrulinémie |
| HMG | CoAlyáza - 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A HPRT hypoxantinguaninofosforibosyltransferáza |
| HSCT | transplantace hematopoietickými kmenovými buňkami |
| HVA | kyselina homovanilová |
| IRD | infantilní Refsumova nemoc |
| IVA | isovalerová acidurie |
| KMP | kardiomyopatie |
| LCHAD | porucha 3-OH-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem |
| LHON | Leberova hereditární optická neuropatie |
| MAA | maleylacetoacetát |
| MADD | mnohočetná porucha acyl-CoA-dehydrogenáz |
| MCAD | deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem |
| MCD | mnohotný deficit karboxyláz |
| MELAS | mitochondriální myopatie, encefalopatie, laktátová acidóza a iktu podobné příhody |
| MERRF | myoklonická epilepsie s ragged red vlákny |
| MILS | maternálně dědičný Leigh syndrom |
| MLD | metachromatické leukodystrofie |
| MMA | metylmalonová acidurie |
| MNGIE | mitochondriální gastrointestinální encefalomyopatie |
| MPS | mukopolysacharidóza |
| MR | mentální retardace |
| MS/MS | tandemová hmotnostní spektrometrie |
| MSUD | nemoc javorového sirupu, leucinóza |
| mtDNA | mitochondriální DNA |
| MTHFR | metylentetrahydrofolátreduktáza |
| MTP | mitochondriální trifunkční protein |
| NALD | neonatální adrenoleukodystrofie |
| NARP | neurogenní svalová slabost, ataxie, pigmentová degenerace sítnice |
| NCL | neuronální ceroidlipofuscinóza |
| NKH | neketotická hyperglycinémie |
| NMDA | N-methyl-D-aspartát |
| NP | Niemannova-Pickova nemoc |
| NPC | Niemannova-Pickova nemoc typ C |

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

| | |
|--------|---|
| OPA | optická atrofie |
| OTC | ornithintranskarbamyláza |
| OXPPOS | system oxidativní fosforylace |
| PA | propionová acidurie |
| PDE | pyridoxin, pyridoxal-5-fosfát dependentní křeč |
| PDH | pyruvátdehydrogenáza |
| PFIC | progresivní familiární intrahepatální cholestáza |
| PHHI | perzistující hyperinzulinemická hypoglykémie kojeneckého věku |
| PKU | fenylketonurie |
| PMM | fosfomanomutáza |
| PMR | psychomotorická retardace |
| PMV | psychomotorický vývoj |
| POLG | polymeráza γ |
| RP | pigmentová degenerace sítnice (retinitis pigmentosa) |
| PRPP | fosforibosylpyrofosfát |
| RRF | ragged red fibres (vlákna) |
| RTA | renální tubulární acidóza |
| SAA | sukcinylaceton |
| SAICAr | 5-aminoimidazol-4-sukcinyloxamid ribozid |
| SLO | Smith-Lemli-Opitzův syndrom |
| SMA | spinální svalová atrofie |
| SRT | substrát-redukční terapie |
| sZS | Zellwegerův syndrom |
| TH | thyrozinhydroxyláza |
| TYR | thyrozinémie |
| UMOD | uromodulin |
| VLCAD | porucha acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem |
| VLCFA | velmi dlouhé mastné kyseliny |
| X-ALD | X-vázaná adrenoleukodystrofie |

Klíčová slova

vzácná onemocnění; dědičné poruchy metabolismu; celopopulační novorozenecký screening; selektivní screening; nemoci malých molekul; nemoci velkých komplexních molekul

1 Úvod

1.1 Historie a současnost

Jedna z definic života mluví o neustálém koloběhu biochemických reakcí, při kterých se tvoří látky potřebné pro růst a funkci buněk a organismu, a současně se odbourávají a odstraňují degradační produkty, které již nemají uplatnění. Tento proces se nazývá látková výměna neboli metabolismus. Vrozené poruchy tohoto složitého soukolí se nazývají dědičné poruchy metabolismu (DPM). V roce 1908 tímto termínem poprvé pojmenoval anglický lékař sir Archibald Garrod (1857–1936) čtyři vzácná onemocnění: alkaptonurii, pentosurii, cystinurii a albinismus.

Garrod byl fascinován alkaptonurií (onemocnění, které se projevuje tmavnutím moči na světle a spondylartrózou pro akumulaci kyseliny homogentisové – tzv. alkaptanů). Vy-pozoroval, že ze čtyř rodin, kde měli zdraví rodiče nemocné děti, se ve třech případech jednalo o příbuzenské sňatky. Popřel dosavadní domněnku o infekčnosti tohoto onemoc-nění a prohlásil je za poruchu metabolismu s dědičnou konstitucí, čímž propojil bioche-mii s mendelovskými zákony (Gregor Mendel publikoval výsledky svých experimentů již v roce 1865). I přes tyto závěry ukazující na dědičnost onemocnění byla nakonec za první objevené dědičné (hereditární) onemocnění prohlášena srpkovitá anémie, a to v roce 1923 (J. G. Huck). Pro zajímavost uvádíme, že enzymatický blok vedoucí k alkaptonurii (poru-cha enzymu homogentisát-1,2-dioxygenázy) byl popsán až po 50 let po objevu A. Garroda (La Du, 1958) a molekulárně gene-tická podstata až v roce 1996 (Fernández-Canón).

1.1.1 Fenylketonurie

Fenylketonurie (PKU) je první dědičná porucha metabolismu, u které byla zavedena efektivní léčba pomocí nízkobílkovin-né a nízkofenylalaninové diety a u které byl zahájen novoroze-necký screening. Onemocnění, které se vyznačovalo mentální

Tabulka 1: Atypický zápach moči a potu u dětí s dědičnou poruchou metabolismu

| Zápach moči | Metabolické onemocnění |
|------------------------------|---|
| po acetonu | ketoacidóza |
| kyselý zápach | methylmalonová acidurie (MMA) |
| po myšíně | fenylketonurie (PKU) |
| po Maggi a javorovém sirupu | nemoc javorového sirupu (leucinóza) |
| po zpotených nohou | izovalerová acidurie (IVA) |
| po kočičí moči | mnohočetný deficit karboxyláz, deficit 3-methylkrotonyl-CoA karboxylázy |
| po kapustě, po žluklém másle | malabsorpce methioninu, tyrozinémie typ I |
| po rybině | trimethylaminurie |

Tabulka 2: Atypická barva moči u dětí s dědičnou poruchou metabolismu

| Atypická barva moči | Metabolické onemocnění |
|---------------------------------|---|
| <i>tmavě hnědá až černá moč</i> | |
| homogentisurie* | alkaptonurie |
| hemoglobinurie | hemoglobinopatie |
| | Wilsonova nemoc (hemolytická krize) |
| myoglobinurie | poruchy β -oxidace mastných kyselin |
| | glykogenóza typ V (GSD V, McArdle) |
| <i>tmavě červená moč***</i> | |
| porfobilinogenurie | akutní intermitentní porfyrie; hereditární koproporfyrie; variegátní porfyrie |
| uroporfyriinurie | kongenitální erythroetická porfyrie |
| <i>zelená a modrá moč****</i> | |
| blue diaper syndrom (indigotin) | malabsorpce tryptofanu; Hartnupova nemoc |
| biliverdin | DPM s cholestatickou hepatopatií (např. Niemannova-Pickova nemoc) |

* na plence je skvrna zprvu červená, postupně černá

** může být způsobena i řadou jiných příčin (např. anthrocyaninurie po požití červené řepy, větší množství ostružin vede k červené zabarvené moči, u novorozenců červené urátové krystalky na plence)

*** může být způsobena i řadou jiných příčin (např. požití potravinářského barviva indigo-karminu)

retardací a zápachem moči a potu po myšíně, popsal norský lékař a chemik Asbjørn Følling v roce 1934. Følling se v nemocnici setkal s mladou ženou se dvěma dětmi (dvojčata Liv a Dag), které sice byly po narození zcela zdravé, ale později se u nich objevily příznaky těžké mentální retardace. Když byl malému Dagovi asi rok, všimla si matka silného a nezvyklého zápachu jeho moči. A právě vzorek chlapcovy moči posloužil Føllingovi k experimentům. Po přidání chloridu železitého do moči vznikla modrozelená sraženina místo obvyklé červenohnědé. Følling prokázal, že zdrojem charakteristického zápachu moči byla u obou dětí kyselina fenylpyrohroznová, a proto novou nemoc nazval „imbecilitas fenylpyruvica“.

Atypický zápach a/nebo barva moči a potu však mohou přispět i k diagnostice dalších onemocnění (tabulka 1, 2).

Za název vděčí fenylketonurie Føllingovu kolegovi Lionelovi Penroseovi, který ukázal, že snížený příjem bílkovin dětí s PKU vede k nižšímu vylučování fenylpyruvátu do moči. Postižené děti na nízkobílkovinné dietě bez suplementace esenciálními aminokyselinami však neprosplývaly a měly poruchu růstu. Úspěšnou léčbu dětí s PKU objevili prof. Horst Bickel a Dr. Louis Wolf, kteří v 50. letech 20. století připravili první aminokyselinový přípravek s nízkým obsahem fenylalaninu (Lofenalac) nahrazující chybějící esenciální aminokyseliny. Dietní léčba je ale úspěšná jen v případě, že je zahájena ještě před poškozením mozku.

První screeningový test na měření hladiny fenylalaninu v kapilární krvi u novorozenců objevil Robert Guthrie v roce 1960. Princip vyšetření byl založen na skutečnosti, že bakterie *Bacillus subtilis* vyžaduje pro svůj růst fenylalanin. K vyšetření stačila jedna kapka krve nasátá na filtrační papírek (tzv. suchá kapka). Guthrieho test se v 60.–70. letech minulého století rozšířil prakticky po celém světě. První pacienty s PKU diagnostikovali

v Československu doc. Blehová (1960) a prof. Hyánek (1964) mezi chovanci ústavů pro duševně choré. Jejich zásluhou byl u nás v roce 1975 zahájen celoplošný screening PKU. Dosud bylo screeningem zachyceno více než 660 novorozenců s PKU, kteří jsou díky dietoterapii klinicky zdraví. Pro úplnost dodejme, že genetickou podstatu PKU objevil Savio Woo v roce 1983. Nové technologie umožnily novorozenecký screening postupně rozšiřovat, v současné době se novorozeneckým screeningem v ČR vyšetřuje 13 nemocí (10 dědičných poruch metabolismu, kongenitální hypothyreóza, kongenitální adrenální hyperplazie a cystická fibróza – tabulka 3). Kumulativní incidence všech 13 onemocnění je 1 : 1085 (Kožich et al., 2010). Od října 2012 se v pilotním projektu, po informovaném souhlasu rodičů, novorozenecký screening rozšiřuje o další onemocnění, mezi která patří tyrozinémie typ I, poruchy metabolismu sirných aminokyselin včetně poruch metabolismu vitamínu B12, deficit biotinidázy a některé poruchy cyklu močovinový.

Princip léčby dětí s PKU je založen na celoživotní nízkobílkovinné dietě se sníženým obsahem fenylalaninu (Phe) a na suplementaci speciální směsi aminokyselin bez Phe. Tolerance přirozené bílkoviny a množství přiváděného Phe ve stravě se liší podle reziduální aktivity enzymu, ale většinou se pohybuje mezi 10–25 mg Phe/kg/den (zdravý kojenec toleruje 150–300 mg Phe/kg/den). Proto musí být denní potřeba bílkovin doplňována umělou směsí aminokyselin bez fenylalaninu obohacenou o ionty, stopové prvky, vitaminy a polynenasycené MK. Pro pacienty s PKU existuje celá řada komerčně připravených dietetik v práškové nebo tekuté formě. Pro vysoké riziko rozvoje embryopatie musejí ženy s hyperfenylalaninemií v době

Tabulka 3: Novorozenecký screening dědičných poruch metabolismu v ČR*

| Dědičná porucha metabolismu | Výskyt v populaci |
|--|-------------------|
| fenylketonurie (PKU) | 1 : 8 000 v ČR |
| leucinóza (MSUD, nemoc javorového sirupu) | 1 : 185 000 v EU |
| glutarová acidurie typ I (GA I) | 1 : 40 000 v EU |
| isovalerová acidurie (IVA) | 1 : 230 000 v EU |
| deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD) | 1 : 10 000 v ČR |
| deficit 3-hydroxy-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD) | vzácný |
| deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD) | vzácný |
| deficit karnitinpalmitoyltransferázy 1 (CPT1) | velmi vzácný |
| deficit karnitinpalmitoyltransferázy 2 (CPT2) | velmi vzácný |
| deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT) | velmi vzácný |

* Rozšířený laboratorní novorozenecký screening byl v ČR zahájen 1. 10. 2009. V ČR se kromě 10 DPM vyšetřuje i kongenitální hypothyreóza (incidence 1 : 3878), kongenitální adrenální hyperplazie (incidence 1 : 11 397) a cystická fibróza (incidence 1 : 140). V některých zemích EU je počet vyšetřovaných nemocí v rámci novorozeneckého screeningu vyšší.

před plánovanou graviditou a v jejím průběhu dodržovat obzvláště přísnou dietu. Novinkou v léčbě pacientů s PKU je sapropterin, přirozeně se vyskytující analog tetrahydrobiopterinu-BH4 (kofaktoru pro jaterní fenylalanin-hydroxylázu), který u některých pacientů s mírnější formou PKU zvyšuje aktivitu jaterního enzymu, a tím zvyšuje i toleranci k fenylalaninu.

1.1.2 Mitochondriální poruchy

Mitochondrie je možno přirovnat k drobným buněčným elektrárnám na tvorbu energie. První mitochondriální onemocnění bylo popsáno švédským endokrinologem Ralfem Luftem v roce 1962. Jednalo se o tzv. těžký hypermetabolický stav, u kterého byly parametry štítné žlázy v normě. Histochemicky detekovatelná abnormální proliferace mitochondrií ve vzorku svalové biopsie byla prokázána již v roce 1963 (ragged red fibres, RRF) a to následně vedlo k podezření na mitochondriální myopatii. Na enzymatické úrovni však byla tato skupina chorob potvrzena až v letech 1970–1977. V letech 1980 a 1984 byly na klinické a enzymatické úrovni popsány nejznámější mitochondriální syndromy: MERRF (myoklonická epilepsie s ragged red vlákny) a MELAS (mitochondriální myopatie, encefalopatie, laktátová acidóza a iktu podobné příhody). První mutace v mitochondriální DNA, tedy první materálně přenosné mitochondriální onemocnění (LHON syndrom – Leberova hereditární optická neuropatie), byla objevena v roce 1988. První mitochondriální onemocnění s poruchou na úrovni nukleárního genomu vedoucí k mnohočetným delecím mitochondriální DNA bylo prokázáno v roce 1989. Za dalších 22 let až do současnosti jsme svědky extrémního nárůstu známých mitochondriálních poruch čítajících více než 180 onemocnění s prokázanou molekulárně-genetickou podstatou. Protože víme, že pro optimální funkci enzymů dýchacího řetězce je třeba cca 100 strukturálních a 200 asemblačních proteinů a že v mitochondrii je lokalizováno až tisíc bílkovin, lze očekávat, že dourčením genů budou rozpoznána nová mitochondriální onemocnění. Paradoxem je, že u prvního popsaného mitochondriálního onemocnění – Luftovy nemoci – dosud nebyl určen chybný gen a zároveň je toto onemocnění zřejmě i jedním z nejzávažnějších, neboť byly popsány zatím pouze dva případy pacientů s touto nemocí.

1.1.3 Poruchy glykosylace proteinů

Zajímavým příkladem další skupiny onemocnění je i příběh dědičných poruch glykosylace proteinů (CDG syndrom), který začal v roce 1980. Profesor Jaeken popsal monozgotní dvojčata s psychomotorickou retardací, ataxií, strabismem a poruchou krevního srážení. V roce 1984 byl zaveden screening abnormní glykosylace proteinů – izoelektrická fokusace transferinu – a v roce 1997 byla prokázána molekulárně-genetická podstata nejčastějšího typu CDG syndromu (PMM2-CDG Ia). Následovaly další objevy a nyní je již popsáno 60 typů CDG syndromu s poruchou N- nebo O-glykosylace a se smíšenou N- a O-glykosylační poruchou. Pokud si uvědomíme, že do glykosylačních dějů v orga-

nismu se zapojují až 3 % našich genů (cca celkem 700), můžeme očekávat další rozšíření této skupiny onemocnění.

1.2 Pokroky v diagnostice dědičných poruch metabolismu

V době, kdy práce prof. Bickela umožnila léčbu dětí s fenylketonurií, bylo známo jen 45 dědičných metabolických poruch. V posledních letech jsme na tomto medicínsko-vědeckém poli svědky enormního nárůstu nových objevů, což souvisí zejména s rozvojem moderních technologií. V roce 2011 bylo možné prokázat 785 různých látek (metabolitů) v moči, 4600 v krvi a 1005 v mozkomíšním moku. Bylo známo 2662 lidských enzymů a rozpoznáno více než 900 DPM představujících cca 15 % všech onemocnění ze skupiny tzv. vzácných nemocí („rare diseases“). Prakticky to znamená, že každý praktický lékař pro děti a dorost má ve svém obvodu několik dětí s DPM. Mezi nejčastější DPM (tabulka 4) patří poruchy

Tabulka 4: Skupiny dědičných poruch metabolismu s nejvyšším výskytem v populaci

| Skupiny dědičných poruch metabolismu | Počet různých onemocnění | Výskyt v populaci |
|---|--------------------------|-------------------|
| dyslipidémie | > 21 | 1 : 300 |
| poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů | > 14 | 1 : 500 |
| mitochondriální poruchy | > 180 | 1 : 3500 |
| poruchy metabolismu aminokyselin a organické acidurie | > 61 | > 1 : 5000 |
| lyzosomální poruchy | > 50 | 1 : 8000 |
| poruchy β-oxidace mastných kyselin | > 12 | 1 : 10 000 |
| porfyrie | 8 | 1 : 10 000 |
| poruchy glykosylace proteinů | > 60 | > 1 : 20 000 |
| peroxisomální poruchy | > 18 | > 1 : 25 000 |

metabolismu lipidů, purinů a pyrimidinů a poruchy mitochondriálního energetického metabolismu. Dále jsou to lyzosomální onemocnění, poruchy metabolismu aminokyselin (například fenylketonurie) nebo mastných kyselin (například porucha β-oxidace mastných kyselin) (Kožich et al., 2010; Honzík et al., 2010). Zastoupení jednotlivých DPM se může lišit podle populací. Například v Izraeli je známo vyšší zastoupení lyzosomálních onemocnění, v Quebecu tyrozinémie typ I atd.

V době objevu alkaptonurie a cystinurie A. Garrodem bylo pro určení diagnózy potřeba několik litrů moči (vylučování homogentisové kyseliny, respektive cystinu 1–5 g denně) a pro zjištění vysoké koncentrace fenylalaninu (0,1 g/l) bylo třeba 0,2–1 ml séra. V současnosti stačí pro diagnózu jedné z poruch β-oxidace mastných kyselin terčík ze suché kapky krve na filtračním papírku odpovídající objemu 0,003 ml krve (C8-acylkarbitiny v množství 0,0001 g/l).

Zároveň máme k dispozici celou řadu molekulárně-genetických metod – od hledání určené mutace sekvenací konkrétního genu až po možnost náročného celo genomového sekvenování, které hledá jednu chybnou genetickou informaci mezi 20 000 geny.

1.3 Léčba dětí s dědičnými poruchami metabolismu

I přes objevy nových DPM není léčitelných či léčbou ovlivnitelných poruch mnoho. Dietní léčbu je možno uplatnit pouze u cca 100 DPM.

Cílem dietní léčby u pacientů s poruchami metabolismu aminokyselin a organických kyselin je úprava příliš vysokých nebo příliš nízkých hladin aminokyselin, organických kyselin a dalších metabolitů tak, aby se jejich koncentrace v organismu co nejvíce přiblížily normálním hodnotám. Obvykle toho lze dosáhnout kombinací přísné nízkobílkovinné diety suplementované směsí aminokyselin bez aminokyseliny, kterou neumí pacient metabolizovat. U pacientů s organickou acidurií je nezbytný i vyšší příjem kalorií a podávání vysokých dávek L-karnitinu, který je nezbytný jak pro detoxifikaci nahromaděných organických kyselin, tak i pro transport dlouhých mastných kyselin přes mitochondriální membránu. V neposlední řadě podávání karnitinu zabrání i rozvoji sekundární karnitinové deficiencie při nízkobílkovinné stravě. Nízkobílkovinná dieta se uplatňuje i v léčbě poruch cyklu močoviny. U dětí s hereditární intolerancí fruktózy je nutno doživotně vyřadit z jídelníčku ovoce a řepný i třtinový cukr, které obsahují fruktózu, u dětí s galaktosemií je nutná bezmléčná (bezlaktózová) výživa. U dětí s jaterní formou glykogenózy je nutná frekventní výživa s přísadkem maltodextrinu nebo nevařeného škrobu v rámci prevence rozvoje závažné hypoglykémie a u dětí s některými poruchami β -oxidace mastných kyselin se uplatňuje i nízkotučná strava.

Aktivity některých enzymů lze zvýšit podáním vysokých dávek jejich specifických kofaktorů. Například u některých pacientů s homocystinurií pomáhá vitamin B6 a u pacientů s maligní fenylketonurií tetrahydrobiopterin. Příznivý dopad může mít i léčba pomocí chybějícího produktu – například kreatinu u pacientů s poruchou syntézy kreatinu, L-serinu při poruše syntézy serinu, cholesterolu u pacientů se Smith-Lemli-Opitzovým syndromem nebo biotinu u pacientů s poruchou biotinidázy.

Revoluční změnu do terapie a prognózy dětí s tyrozinémií typ I přineslo zavedení Orfadinu (nitisinon), který metabolizuje tyrozin alternativní cestou, a brání tak tvorbě toxického sukcinylacetonu. Vysoké koncentrace některých toxických metabolitů lze snižovat i trvalým podáním chemických látek, které snižují jejich produkci (například benzoát sodný a fenylbutyrát sodný u hyperamonémie) nebo zvyšují jejich rozpustnost a vylučování v moči (penicilamin u cystinurie). U většiny dětí s některou z organických acidurií je nutná korekce metabolické acidózy pomocí bikarbonátu sodného a/nebo Shollova roztoku, u kriticky nemocných dětí je nutná akutní detoxikace pomocí eliminačních metod (hemodialýza či hemodiafiltrace).

V posledních letech došlo k velkému rozvoji **enzymové substituční terapie (ERT)** a **substrát-redukční terapie (SRT)** u pacientů s lyzozomálním onemocněním. ERT je neefektivnější u pacientů s morbus Gaucher typ I a morbus Fabry, ale uplatňuje se i u většiny pacientů s morbus Pompe a u některých pacientů s mukopolysacharidózou typ I, II a VI. Slibně vypadá použití ERT u pacientů s mukopolysacharidózou typ IV, Wolmanovou nemocí, nemocí ze strádání esterů cholesterolu (CESD) nebo intrathekální aplikace ERT v případě juvenilního typu metachromatické leukodystrofie (MLD). SRT se uplatňuje u pacientů s Niemannovou-Pickovou nemocí typ C a Gaucherovou nemocí. U pacientů s MPS typ III se zkouší nová „gene expression-target therapy“.

Léčba pomocí **transplantace hematopoietickými kmenovými buňkami (HSCT)** je vedena snahou dodat do organismu buňky, které budou intra- nebo extravaskulárně produkovat chybějící enzym. HSCT je účinná u pacientů s MPS typ I nebo X-vázanou adrenoleukodystrofií (X-ADL), ale zkouší se i u pacientů s metachromatickou leukodystrofií (MLD) a mukolipidózou typ II. Jen u malého spektra DPM je metodou volby pro terapii orgánová **transplantace jater**, jejímž cílem je buď nahradit funkci selhávajících jater, nebo dodat organismu játra, která budou trvale produkovat chybějící enzymy. Transplantace jater se používá u pacientů s poruchami cyklu močoviny, glykogenózou typ IV, tyrozinémií typ I nebo metylmalonovou acidurií. Slibně vypadá i transplantace kmenovými buňkami z fetálních jater.

1.4 Prognóza dětí s dědičnými poruchami metabolismu

Prognóza dětí s léčitelnými DPM je poměrně příznivá, ale je podmíněna včasným zahájením terapie, což s sebou nese i nutnost včasné diagnostiky. Dietoterapie je obvykle celoživotní a prognóza pacientů závisí i na compliance k léčbě.

Velkým rizikem pro děti s DPM bývají akutní interkurentní infekty, hladovění, průjmy nebo očkování, které často vedou ke katabolismu. Tím se zvyšuje nabídka substrátů pro nedostatečně fungující enzymy, což vede k akutnímu nahromadění toxických metabolitů s nepříznivým dopadem na funkce CNS, jater, srdce nebo ledvin. Navíc při horečce dochází i k vyplavení proteáz s následnou degradací postižených enzymů, která způsobí další snížení jejich již tak zbytkové funkce. Rozvoji katabolismu lze zabránit včasným a frekventním podáváním sladkých nápojů, ale v případě zvracení nebo průjmu je nutné na nejbližším dětském oddělení včas zavést infuzi glukózy s ionty.

1.5 Ekonomický problém s léčbou pacientů s dědičnými poruchami metabolismu

Léčba pacientů s DPM je celoživotní a u pacientů s některými nemocemi je i značně finančně nákladná. Především enzymová substituční terapie (ERT) a substrát-redukční terapie (SRT) je u pacientů s lyzozomálním strádavým onemocněním velmi drahá a mnohonásobně převyšuje finanční možnosti rodiny. Účinnost ERT i SRT se přitom zvyšuje, je-li

zahájena již u presymptomatických pacientů. Nové metody umožňují provádět diagnostiku některých lyzozomálních střídavých onemocnění ze suché kapky krve. Proto se předpokládá, že v brzké budoucnosti bude možno diagnostikovat lyzozomální poruchy i v rámci novorozeneckého screeningu DPM. Pro velké finanční náklady na léčbu však zvyšující se počet nově diagnostikovaných pacientů s DPM přináší i ekonomický problém.

1.6 Výskyt dědičných poruch metabolismu v ČR

Většina DPM patří mezi tzv. vzácná onemocnění („rare diseases“), jejichž výskyt v populaci je $< 1 : 2000$. Při celkovém počtu > 900 různých DPM lze předpokládat, že kumulativní incidence všech DPM v populaci je nejméně $1 : 100$, ale skutečný výskyt je pravděpodobně vyšší. Vždyť jen výskyt familiární hypercholesterolemie je $1 : 500$ a familiární hypertricylglycerolemie $1 : 300$. Přesné údaje o výskytu většiny DPM v naší populaci nejsou známy. U některých DPM je lze zjistit novorozeneckým screeninem nebo rozsáhlými epidemiologickými studiemi. Dlouhodobé výsledky novorozeneckého screeningu v ČR ukázaly, že výskyt fenylketonurie v naší populaci je $1 : 8000$ a předběžné výsledky rozšířeného novorozeneckého screeningu ukazují, že výskyt poruchy acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD) je $1 : 10\,000$. Výskyt dědičných poruch metabolismu nezařazených do celoplošného screeningového programu lze vypočítat podle počtu všech narozených dětí a počtu všech diagnostikovaných pacientů se sledovanou nemocí. Například v období let 1975–2008 bylo v našem metabolickém centru, které sloužilo jako jediné pracoviště pro všechny pacienty s lyzozomálním onemocněním v ČR, diagnostikováno 478 pacientů, což ukazuje, že sumární výskyt lyzozomálních poruch v naší populaci je asi $1 : 8200$ (Poupětová H et al., 2010). K určení výskytu DPM mohou pomoci i multicentrické studie. Například naše rozsáhlá mezinárodní studie v ČR, SR a Polsku ukázala, že výskyt poruchy cytochrom c oxidázy ve slovenské populaci je zhruba $1 : 30\,000$ (Bohm M et al., 2006). U většiny DPM však výskyt neznáme.

Pokud počet diagnostikovaných pacientů v některém regionu neodpovídá odhadované incidenci onemocnění, může být příčinou rozdílná incidence mezi regiony (např. efekt zakladatele, uzavřená komunita) nebo je onemocnění v regionu poddiagnostikováno.

Zmiňme příklady metabolických onemocnění, u kterých předpokládáme, že jsou v ČR poddiagnostikována. Například syndrom MELAS – mitochondriální encefalomyopatie, laktátová acidóza a stroke (iktu) podobné příhody – je multisystémové onemocnění, které je nejčastěji způsobeno heteroplazmickou mutací 3243A>G v mitochondriální DNA (mtDNA) (viz kapitola MELAS). Výskyt MELAS syndromu je cca $1 : 5500$, ale v ČR bylo v období let 1992–2012 diagnostikováno jen 60 pacientů. Je zřejmé, že část pacientů s mírnějšími klinickými příznaky onemocnění uniká diagnostice, ale také je pravděpodobné, že ošetřující lékaři u části pacientů se syndromem MELAS na mitochondriální etiologii onemocnění vůbec nepomysleli. Přitom je diagnostika syndromu MELAS levná a lze ji provést i z bukalního stěru nebo vlasových folikulů.

Dalším příkladem onemocnění, které je pravděpodobně poddiagnostikované, je porucha glykosylace typ Ia (CDG Ia – viz kapitola Dědičné poruchy glykosylace), která může na první pohled imitovat dětskou mozkovou obrnu (DMO). Předpokládaný výskyt CDG Ia je podle evropských studií 1 : 20 000, ale v ČR bylo v období let 2002–2012 diagnostikováno jen 18 pacientů. I když porucha CDG Ia je v typických případech snadno rozpoznatelná již v novorozeneckém a kojeneckém věku (hypotonie, strabismus, atypická distribuce podkožního tuku, invertace mamil a smíšená závažná koagulopatie), diagnostika v pozdějších letech života již není jednoduchá, protože nálezy atypické distribuce tuku, invertace mamil i koagulaopatie mohou vymizet a poměrně závažná porucha psychomotorického vývoje poté připomíná DMO. Projevy DMO mohou mít i děti s dědičnými poruchami metabolismu biogenních aminů, jejichž diagnostika je založena na vyšetření hladin metabolitů neurotransmiterů v mozkomíšním moku. Pacienti, u kterých nebylo indikováno vyšetření likvoru, pak uniknou správné diagnóze. Stejně tak mohou diagnóze uniknout i pacienti, u kterých nebyl likvor ihned po odběru zamražen či nebyl správně skladován při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Diagnostice unikne i část dětí se závažnými poruchami metabolismu a rychlou progresí onemocnění, kdy postižené dítě umírá ještě před provedením odběrů k metabolickým analýzám. To se týká akutních poruch cyklu močoviny, ale i akutně probíhajících poruch energetického metabolismu či klasické galaktosemie, glycinové encefalopatie a poruchy adenylosukcinatlyázy.

Pro diagnostickou rozvahu nad akutně i chronicky nemocným dítětem tak stále platí, že pokud etiopatogeneze onemocnění není jasná, zůstává diferenciální diagnostika široká a zahrnuje i oblast dědičných poruch metabolismu. Pro účely genetického poradenství v rodině, ale i pro účely eventuálního forenzního řízení lze doporučit, aby u akutně zemřelých dětí byl postmortálně nebo v rámci patologicko-anatomické pitvy zajištěn odběr biologického materiálu pro eventuální potřebu metabolického vyšetření. Biologický materiál nemá být fixován a musí se skladovat při $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

1.7 Dělení dědičných poruch metabolismu

Dědičné poruchy metabolismu představují skupinu > 900 různých onemocnění, která lze dle jejich patofyziologie dělit na *a) poruchy velkých komplexních molekul* (např. lyzozomální onemocnění), *b) poruchy projevující se akutní intoxikací* (např. organické acidurie) a *c) poruchy energetického metabolismu* (např. poruchy β -oxidace mastných kyselin) nebo podle věku manifestace a rychlosti nástupu klinických projevů na *1) onemocnění s akutním začátkem v novorozeneckém a kojeneckém věku* obvykle s těžkým postižením funkce CNS a/nebo selháváním srdce, jater či ledvin, *2) pozdně infantilní typ onemocnění s rekurentními stavy akutního zhoršení*, jako je kóma, ataxie, zvracení a metabolická acidóza, *3) chronický a progresivní typ* zejména s postižením gastrointestinálního traktu, CNS a kosterních svalů, *4) onemocnění se specifickými orgánovými příznaky*, jako je např. kardiomyopatie,

Tabulka 5: Nejčastější příčiny dekompenzace metabolického onemocnění

| Vyvolávající faktor | Metabolické onemocnění |
|---|--|
| začátek mléčné výživy | klasická galaktosémie |
| přechod na umělou kojeneckou výživu s vyšším obsahem bílkovin | poruchy cyklu močoviny organické acidurie tyrozinémie typ I lysinurická proteinová intolerance hyperinzulinismus (s hyperamonémií) |
| zavedení ovocné přesnídávky do výživy nebo slazení cukrem | hereditární intolerance fruktózy |
| katabolismus při horečce, průjmu či hladovění | organické acidurie poruchy β -oxidace mastných kyselin poruchy cyklu močoviny jaterní glykogenózy |
| anestezie a chirurgické výkony | trombotická příhoda u homocystinurie |
| vybrané léky | porfyrie porucha glukóza-6-fosfátdehydrogenázy |

Tabulka 6: Příklady onemocnění malých molekul

| Skupina onemocnění | Metabolické onemocnění |
|---|--|
| organické acidurie | methylmalonová acidurie (MMA) propionová acidurie (PA) glutarová acidurie typ I (GA I) leucinóza (nemoc javorového sirupu) (MSUD) isovalerová acidurie (IVA) |
| tyrozinémie | tyrozinémie typ I (TYR I) |
| poruchy metabolismu galaktózy | galaktosémie (deficit galaktóza-1-P-uridyltransferázy) |
| jaterní glykogenózy | glykogenóza typ Ia (morbus von Gierke) |
| poruchy β -oxidace mastných kyselin | deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD) |
| poruchy cyklu močoviny | deficit ornithintranskarbamylázy (OTC) |
| mitochondriální poruchy | syndrom NARP (neurogenní svalová slabost, ataxie, pigmentová degenerace sítnice), syndrom MELAS (mitochondriální myopatie, encefalopatie, laktátová acidóza a iktu podobné příhody) |

hepatomegalie nebo dislokace oční čočky. Dělení DPM je možné i podle postižené metabolické dráhy (poruchy glykolýzy, poruchy glukoneogeneze, poruchy β -oxidace mastných kyselin atd.).

V klinické praxi se osvědčilo dělení DPM do dvou skupin: nemoci malých molekul a nemoci velkých komplexních molekul.

Nemoci malých molekul

Nemoci malých molekul jsou obvykle způsobené 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 faktorem bývá zvýšený přívod bílkovin ve výživě nebo rozvoj katabolismu vyvolaný horečkou, průjmem, zvracením či nechutenstvím při akutním infektu (tabulka 5). Typická je anamnéza opakovaných atak acetonemického zvracení. Častým laboratorním nálezem je přítomnost metabolické acidózy, hypoglykémie nebo hyperamonémie. Příklady onemocnění patřících do této skupiny jsou uvedeny v tabulce 6.

Nemoci velkých komplexních molekul

Nemoci komplexních molekul jsou způsobeny poruchou tvorby, transportu nebo odbourávání endogenně syntetizovaných složitých makromolekul, mezi které patří např. glykosaminoglykany (mukopolysacharidy), glykoproteiny a glykolipidy (tabulka 7).

Tabulka 7: Příklady onemocnění velkých komplexních molekul

| Skupina onemocnění | Metabolické onemocnění |
|---------------------------------|---|
| glykosaminoglykany | mukopolysacharidóza typ I (MPS I, Hurler) |
| oligosacharidy | α -manosidóza β -manosidóza |
| glykoproteiny | dědičné poruchy glykosylace proteinů (CDG syndrom) |
| glykolipidy (sfingolipidózy) | Gaucherova nemoc Fabryho nemoc Niemannova-Pickova nemoc (A, B, C) |
| svalové glykogenózy | Pompeho nemoc |
| peroxisomální onemocnění | Zellwegerův syndrom X-adrenoleukodystrofie (X-ADL) |
| porucha transportu cystinu | infantilní cystinóza |

Tabulka 8: Orgánové příznaky vedoucí k podezření na metabolické onemocnění

| Hlavní příznak | Další projevy | Metabolické onemocnění |
|----------------------------------|--|---|
| poruchy vědomí | Reye-like syndrom | poruchy cyklu močoviny poruchy β -oxidace mastných kyselin metylmalonová acidurie propionová acidurie |
| regres v psychomotorickém vývoji | hepatosplenomegalie faciální dysmorfie makrocefalie Addisonova nemoc Leighův syndrom | Niemannova-Pickova nemoc (NP) mukopolysacharidózy (MPS) glutarová acidurie typ I X-adrenoleukodystrofie mitochondriální poruchy |
| křeče | hypotonie dystonie | neketotická hyperglycinémie neurotransmitterové poruchy |
| svalová hypotonie | dysmorfie multiorgánové projevy | peroxisomální poruchy mitochondriální poruchy |
| hypertrofická kardiomyopatie | těžká hypotonie laktátová acidóza | poruchy β -oxidace mastných kyselin glykogenóza typ II (Pompeho nemoc) mitochondriální poruchy |
| hepatomegalie | hypoglykémie jaterní selhání | jaterní glykogenózy galaktosémie, tyrozinémie |
| 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 typ I galaktosémie |
| nefropatie | Fanconiho syndrom mikrocystóza uroliitiáza | infantilní cystinóza poruchy glykosylace proteinů cystinurie |
| vpáčené bradavky | atypické rozložení tuku | poruchy glykosylace proteinů |
| kožní příznaky | hypertrichóza angiokeratomy fotosenzitivita | mitochondriální poruchy Fabryho nemoc porfyrie |

Metabolická onemocnění komplexních molekul se projevují morfologickými a funkčními změnami na úrovni buněčných membrán a organel, zejména lyzozomů a peroxisomů. Při postupném hromadění (střádání) neodbouraných komplexních molekul se klinické projevy nemoci objevují až po různě dlouhém bezpříznakovém období v trvání řady měsíců až desítek let a průběh onemocnění je poté obvykle chronický a pomalu progredující. Děti s poruchami metabolismu komplexních molekul mívají kraniofaciální dysmorfii, zpomalení, zástavu či regres psychomotorického vývoje nebo hepatosplenomegalii. Časté je současné postižení více tkání a orgánů (příklady onemocnění jsou uvedeny v tabulce 7 a 8). Průběh onemocnění obvykle nezávisí na exogenních podnětech či akutních hořečnatých stavech.

Včasná diagnostika DPM je důležitá pro optimalizaci léčby, odhalení přidružených komplikací základního onemocnění a pro genetické poradenství a prenatální diagnostiku v postižených rodinách. Vlastní diagnostika je však komplikovaná faktem, že je známo > 900 DPM, jejichž klinické projevy jsou velmi rozmanité. První příznaky onemocnění se mohou projevit v jakémkoli věku od novorozeneckého období přes dětský věk až do dospělosti, ale mohou se projevit i prenatálně například hydropsem plodu a těžkou intrauterinní růstovou retardací. K heterogenitě klinických projevů přispívá i fakt, že k postižení tkání a jejich funkcí může dojít jednotlivě nebo v různých kombinacích. Průběh onemocnění může být perakutní, intermitentní i chronický.

Děti představují přibližně 75 % všech nově diagnostikovaných pacientů s DPM, proto hlavní tíže diagnostiky padá na bedra pediatrů. V krátkosti uvedeme nejčastější klinické příznaky a laboratorní nálezy u dětí s DPM.

2 Vybrané klinické příznaky u dětí s dědičnými poruchami metabolismu

2.1 Kraniofaciální dysmorfie u dětí s dědičnými poruchami metabolismu

Mírné izolované dysmorfické rysy jsou přítomny u cca 10 % zdravých dětí a obvykle nevedou k podezření na dědičnou poruchu metabolismu nebo genetický syndrom. Mezi nejčastější odchylky patří výrůstky před tragem, odstávající uši či abnormální tvar boltců, heterochromie duhovek, disproporce délky prstů, klinodaktylie, dysplazie nehtů, aberantní vzory flekčních dlaňových rýh, méně obvyklý sklon očních štěrbin, neobvyklá hranice vlasová, nápadný tvar rtů a úst, chybění některých zubů, makrocefalie. S výskytem dvou a více dysmorfických znaků se setkáváme fyziologicky jen u 1 % dětí. Posuzování kraniofaciální dysmorfie a dalších dysmorfických rysů je doménou klinických genetiků při diagnostice chromozomálních aberací a genetických syndromů.

Dysmorfické rysy s mikrocefálií a ustupujícím čelem spolu s polydaktylií nebo syndaktylií a u chlapců i s hypospadií vedou již po narození k podezření na syndrom Smith-Lemli-Opitzův (SLO) způsobený poruchou syntézy cholesterolu, jehož nedostatek v embryogenezi vede k poruše morfogeneze. U Zellwegerova syndromu je u novorozenců typická kraniofaciální dysmorfie s extrémně širokou velkou fontanelou. Naopak rozvoj kraniofaciální dysmorfie u dítěte, které bylo po narození v pořádku, obzvláště v kombinaci s poruchou tvaru hrudníku a deformitami skeletu končetin vede k podezření na lyzozomální onemocnění.

U řady DPM však pozorujeme drobné tvářové atypie, které nejsou natolik specifické, aby vedly k jednoznačné diagnóze. To je způsobeno tím, že onemocnění vede pouze ke změně proporcí, nikoliv k velkým strukturálním abnormitám. Například změna proporcí tváře je příčinou nápadné podobnosti dětí s Tay-Sachsovou nemocí (GM2 gangliosidóza) či glykogenózou typ I (morbus von Gierke), kdy obličej dítěte vypadá doslova jako obličej panenky, „doll-like face“. Dědičné poruchy metabolismu s projevy významné kraniofaciální dysmorfie jsou uvedeny v tabulce 9.

V následující části podrobněji zmíníme metabolická onemocnění, která mají typickou kraniofaciální dysmorfii (lyzozomální onemocnění a mukopolysacharidóza typ I;

Tabulka 9: Dědičné poruchy metabolismu s projevy kraniofaciální dysmorfie

| Lyzosomální onemocnění | Peroxisomální onemocnění |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| Mukopolysacharidózy | Zellwegerův syndrom |
| MPS I (morbus Hurler, Scheie) | rhizomelická chondrodysplazie |
| MPS II (morbus Hunter) | Refsumova nemoc (adultní typ) |
| MPS IV (morbus Morquio) | Mitochondriální poruchy |
| MPS VI (morbus Maroteaux-Lamy) | deficit pyruvátdehydrogenázy |
| Glykoproteinózy | Biosyntetické poruchy |
| infantilní sialidóza | mevalonová acidurie |
| fucosidóza | dědičné poruchy glykosylace proteinů |
| α-manosidóza, β-manosidóza | Smith-Lemli-Opitzův syndrom |
| Sfingolipidózy | homocystinurie |
| GM1 gangliosidóza | Menkesova nemoc |
| Farberova lipogranulomatóza | Ostatní |
| Kombinované defekty | glutarová acidurie typ II |
| mukolipidózy | |
| mnohočetný sulfatázový deficit | |

peroxisomální onemocnění; Smith-Lemli-Opitzův syndrom; dědičné poruchy glykosylace proteinů typ Ia –PMM2-CDG Ia) a v krátkosti představíme i metabolická onemocnění, kde dysmorfický příznak může vést k podezření na mitochondriální onemocnění (např. deficit pyruvátdehydrogenázy, porucha proteinu tmem70, deficit cytochrom c oxidázy při poruše surf1 proteinu), glutarovou acidurii typ II, Menkesovu nemoc a homocystinurii.

Lyzosomální onemocnění

Na klinické, enzymatické a molekulární úrovni bylo popsáno > 50 různých lyzosomálních poruch. S výjimkou vzácných případů, kdy se lyzosomální poruchy projeví non-imunním hydropsem plodu, nebývá kraniofaciální dysmorfie patrná hned po narození (výjimkou je mukolipidóza typ II), ale objevuje se až v průběhu prvních let života. Kostní změny (dysostosis multiplex) jsou způsobeny poruchou růstu kostí, strádání glykosaminoglykanů v měkkých tkáních může vést k makroglosii a strádání v parenchymových orgánech vede k hepatosplenomegalii. Význam včasné diagnostiky spočívá kromě jiného i v tom, že pro řadu lyzosomálních onemocnění již existuje účinná léčba.

Mukopolysacharidóza typ I (MPS I)

Prototypem lyzosomální poruchy se strádáním je MPS I. Dědičnost onemocnění je autosomálně recesivní, výskyt v ČR je 1 : 130 000 (Poupětová et al., 2010), v ČR bylo diagnostikováno 24 pacientů (Ješina et al., 2011). Podle závažnosti klinických příznaků

rozdělujeme děti s MPS I do tří skupin. MPS I-H (syndrom Hurlerové) je typ nějtěžší, MPS I-H/S (m. Hurler-Scheie) je intermediální a MPS I-S (m. Scheie) je nejmírnější, ale jejich přesné odlišení nelze stanovit enzymatickým ani molekulárním vyšetřením.

Klinické příznaky: Mezi první příznaky MPS I-H v kojeneckém věku patří větší obvod hlavy, sedlovitý nos, pupeční a inguinální hernie a opakované otitidy. V batolecím věku jsou časté rýmy a adenoidní vegetace, postupně progreduje kraniofaciální dysmorfie, zákal rohovky, hepatosplenomegalie, porucha růstu s protruzí sternu a zpomaluje se psychomotorický vývoj. Všeobecně lze říci, že děti s mukopolysacharidózou jsou častými návštěvníky řady odborných ambulancí včetně ORL, ortopedie, oční, chirurgické a psychologické ambulance. Mezi hlavní dysmorfické rysy patří makrocefalie s prominujícím čelem, hrubé rysy v obličeji s hustým obočím, silný horní ret, zanořený kořen nosu a makroglosie. Zuby jsou malé s větší distancí a často dysplastické, dásně jsou hyperplastické. Rohovka může být zakalená, kůže hrubá, vlasy řídké a drsné. Porucha růstu je přítomna u většiny dětí s lyzozomálním onemocněním. Růst bývá přítom v prvním roce života normální nebo dokonce urychlen, ke stagnaci a propadu v grafech dochází v průběhu druhého roku života, což může připomínat poruchu sekrece růstového hormonu. U dětí s MPS se však jedná o disproporční malý vzrůst (obrázek 1a barevné přílohy). Páteř bývá kratší, objevuje se bederní kyfóza, aktivní i pasivní hybnost kloubů je omezena, první bývá postižen loketní kloub (obrázek 1b barevné přílohy). Omezená extenze v kyčelních kloubech vede k charakteristickému stoji s pokrčenými koleny a v oblasti Th/l přechodu se objevuje gibbus. Bříško je vyklenuté pro organomegalii. Prsty jsou krátké a silné, postupně se objevuje typické „drápovité držení rukou“ (obrázek 1c barevné přílohy). Rtg vyšetření ukáže obraz **dysostosis multiplex**. Ploténky hrudních a bederních obratlů jsou spíše konvexní a ventrálně mohou zobáčkovitě prominovat do obrazu rybích obratlů (obrázek 1d barevné přílohy), odontoidní výběžek druhého krčního obratle je často hypoplastický, acetabula jsou nedovyvinutá, hlavice femurů jsou deformovány a falangy jsou tvaru patrony (bullet-like shape, obrázek 1e barevné přílohy).

Dysmorfie a kostní deformity jsou přítomny i u dětí s MPS II (m. Hunter, dědičnost gonosomálně recesivní, výskyt v populaci 1 : 230 000, počet diagnostikovaných pacientů v ČR 22), MPS IV (m. Morquio, dědičnost autosomálně recesivní, výskyt 1 : 140 000) a MPS VI (m. Maroteaux-Lamy, dědičnost autozomálně recesivní, výskyt 1 : 2 mil.). Děti s MPS IV a VI mívají normální intelekt, děti s MPS II nemají zákal rohovky.

Diagnostika mukopolysacharidózy je založena na screeningovém vyšetření glykosaminoglykanů v moči, ale diagnózu je třeba potvrdit na enzymatické úrovni v izolovaných leukocytech či v kultivovaných fibroblastech a na molekulární úrovni. Dostupná je i prenatální diagnostika. **Léčba** dětí s mukopolysacharidózou je závislá na včasné diagnóze. Lékové volby je enzymová substituční terapie (ERT) spočívající v intravenózním podávání rekombinantního enzymu v pravidelných intervalech, která je dostupná pro děti s MPS I, II a VI a připravuje se i pro pacienty s MPS IV. U dětí s MPS typ III se zkouší nová „gene

expression-target therapy“. Transplantace hematopoietickými kmenovými buňkami se doporučuje u dětí s těžkou formou MPS I a MPS VI.

Peroxisomální onemocnění

Peroxisomy jsou nejmenší orgány v buňce. Na rozdíl od lyzozomů nemají pouze de-gradační funkci, při které štěpí velmi dlouhé mastné kyseliny (VLCFA) s počtem uhlí-ků v řetězci > C26, oxidují kyselinu fytanovou nebo odbourávají toxický peroxid vodíku enzymem katalázou, ale mají i roli syntetickou – např. syntéza cholesterolu a žlučových kyselin nebo tvorba plazmalogenů (ether-fosfolipidů), které se podílejí na tvorbě myelinu. Výskyt peroxisomálních onemocnění v populaci není známý, nejčastější je Zellwegerův syndrom a X-vazaná adrenoleukodystrofie (X-ALD) se sumárním výskytem cca 1 : 25 000. (viz kapitola Neurologické projevy DPM). V ČR bylo zatím diagnostikováno 24 pacientů s X-ALD (21 chlapců a 3 symptomatické dívky). Dědičnost peroxisomálních poruch je většinou autosomálně recesivní, výjimkou je X-ALD s dědičností gonosomálně recesivní.

Klinické projevy: Mezi onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku patří **Zellwegerův syndrom (cZS)**, **neonatální adrenoleukodystrofie (NALD)** a **infantilní Refsumova nemoc (IRD)**. U dětí s Zellwegerovým syndromem (obrázek 2 barevné přílohy) je kromě těžké svalové hypotonie, časného rozvoje epilepsie, zástavy vývoje a hepatomegalie přítomna i typická kraniofaciální dysmorfie. Čelo je vysoké a prominující, nadočnicové oblouky jsou hypoplastické, velká fontanela je široce otevřená a švy mohou být rozestouplé. Děti mají epikanty, sešikmení očních štěrbin a abnormní boltce. Na krku jsou výrazné kožní řasy. Sonograficky prokazujeme cysticky změněné ledviny, echogenita jater je zvýšená. Na bočním rtg snímku pately a paty bývají přítomny tečkovité kalcifikace (calcific stippling). Zvláštní formou onemocnění je **rhizomelická chondrodysplasia punctata**. Postižené děti mají ichtyózu, kataraktu a nápadné rhizomelické zkrácení horních i dolních končetin s nálezem četných tečkovitých kalcifikací na epifýzách kostí a obratlů při rtg vyšetření. Katarakta, porucha vývoje a ichtyosiformní hyperkeratóza kůže je typická i pro **chondrodysplasia punctata** (Conradi-Hunerman) s gonosomálně dominantním typem dědičnosti.

Diagnostika je založena na nálezů zvýšených hladin velmi dlouhých mastných kyselin (VLCFA) a/nebo kyseliny fytanové a pristanové v séru. Diagnózu je nutno potvrdit enzymatickým vyšetřením v kultivovaných fibroblastech a/nebo molekulárně-genetickým vyšetřením. **Léčba** je dostupná pouze u dětí s X-ADL, u ostatních peroxisomálních poruch není známá.

Smith-Lemli-Opitzův syndrom

Smith-Lemli-Opitzův syndrom (SLO) je způsoben poruchou syntézy cholesterolu z 7-dehydrocholesterolu. Nedostatek cholesterolu, který způsobuje změnu fluidity buněčných membrán, vede již intrauterinně k poruše embryogeneze. Výskyt SLO v populaci

je 1 : 20 000, dědičnost je autosomálně recesivní. **Klinické příznaky**, které vznikají již intrauterinně, se projevují intrauterinní růstovou retardací, kraniofaciální dysmorfii, mikrocefalií s vysokým čelem, ptózou, kataraktou, krátkým nosem, antevertovanými nostrilami, mikrogntií, rozštěpem patra, syndaktylií a/nebo polydaktylií a svalovou hypotonii. U chlapců je častá hypospadie a kryptorchismus. Psychomotorický vývoj postižených dětí je výrazně opožděn nebo zcela zastaven, část dětí má vrozenou vývojovou vadu srdce a/nebo ledvin. Prognóza je závažná, v těžších případech fatální již v kojeneckém věku. **Diagnostika** je založena na klinickém podezření na základě nálezů typické kraniofaciální dysmorfie. Hladina cholesterolu v séru je výrazně snižená pod 1-2 mmol/l, naopak zvýšená je koncentrace 7-dehydrocholesterolu (prekurzor cholesterolu). Diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni. **Kauzální léčba** u dětí se SLO není možná, protože k těžkému postižení dochází již intrauterinně. Hladinu cholesterolu v séru lze postnatálně upravit podáváním farmakologicky připraveného cholesterolu, ale řada dětí toleruje i podávání vařeného vaječného žloutku během dne. V postižených rodinách je dostupná prenatalní diagnostika.

Dědičné poruchy glykosylace proteinů typ Ia (PMM2-CDG Ia)

Dědičné poruchy glykosylace (CDG – congenital disorders of glycosylation) představují heterogenní skupinu > 60 různých onemocnění. Nejčastější je typ Ia (PMM2-CDG Ia) způsobený poruchou syntézy N-glykoproteinů s vazbou cukru přes NH₃ skupinu asparaginu. Na úrovni enzymu se jedná o poruchu fosfomanomutázy přeměňující fruktóza-6-fosfát na manóza-6-fosfát. Dědičnost onemocnění je autosomálně recesivní, vyskyt je 1 : 20 000. V ČR bylo diagnostikováno 18 dětí.

Klinické příznaky: Prakticky u všech dětí s GSD Ia je od narození přítomna závažná hypotonie a strabismus (Honzík et al., 2003). U 90 % dětí je přítomno atypické rozložení podkožního tuku zejména v oblasti zadečku (obrázek 3a barevné přílohy), kolem genitálu a na stehnech, kůže na dolních končetinách je nápadně hrubá a drsná a mamily jsou invertované (obrázek 3b barevné přílohy). Psychomotorický vývoj je od počátku opožděn, později je přítomna lehká až hluboká mentální retardace. U starších dětí dominuje nápadná svalová hypotrofie, hyporeflexie, objevuje se mozečkový syndrom, ataxie a sekundární deformity hrudníku a páteře, ale atypická distribuce tuku a invertace mamil může vymizet. Z laboratorních parametrů je u všech pacientů přítomna závažná smíšená koagulopatie. Na MRI CNS je patrná hypoplazie mozečku.

Diagnostika je založena na klinickém podezření a přítomnosti smíšené koagulopatie, kdy jsou často hladiny antitrombinu III < 40–50 % normy, proteinu C < 30 % a faktoru XI < 30 %. Pro selektivní screening glykosylačních poruch syntézy N-glykanů se používá izoelektrická fokusace sérového transferinu (k dispozici na KDDL VFN). Diagnózu je nutno potvrdit na enzymatické a/nebo molekulární úrovni. Prenatalní diagnostika je dostupná.

Léčba: Kauzální léčba není k dispozici, děti s CDG Ia jsou ohroženy krvácivými i trombofilními stavy, které se nejčastěji objevují při nedostatečném příjmu tekutin, při zvracení nebo průjmu. V rámci prevence je třeba včas zahájit infuzní léčbu a v případě potřeby podávat nízkomolekulární heparin, eventuálně substituci antitrombinu III, proteinu C a plazmy.

Mitochondriální onemocnění

Mitochondriální poruchy energetického metabolismu představují heterogenní skupinu > 180 závažných onemocnění, která jsou způsobena různými poruchami funkcí pyruvátdehydrogenázy (PDH), komplexů dýchacího řetězce a ATP syntázy (systém OXPHOS) nebo Krebsova cyklu. Nedostatečná dostupnost energetických zdrojů postihuje nejčastěji tkáň s vysokou energetickou náročností, především mozek, svaly, srdce a játra. S tím spojená laktátová acidóza je způsobena akcentovanou glykolýzou a přeměnou pyruvátu na laktát. Dědičnost je většinou autosomálně recesivní, 37 nemocí je děděno maternálně a jen několik poruch má dědičnost gonosomálně recesivní (například nejčastější porucha PDH) či autosomálně dominantní. Pouze syndromy Kearns-Sayre a Pearson, které jsou způsobeny velkou delecí v mitochondriální DNA (mtDNA), se obvykle vyskytují jen sporadicky (nejsou dědičné). Výskyt je 1 : 3 500, v ČR bylo diagnostikováno > 460 pacientů.

Klinické příznaky: Mitochondriální poruchy se mohou projevit izolovaným onemocněním jedné tkáňe nebo orgánu, ale častější jsou různě kombinované příznaky spojené s neprospíváním, poruchou růstu, svalovou slabostí, ptózou, hypertrofickou kardiomyopatií, hepatopatií a postižením CNS. Dysmorfie se vyskytuje jen u malého počtu mitochondriálních poruch, ale pokud je již přítomna, může výrazně zjednodušit diagnostický proces. Mírná kraniofaciální dysmorfie a středně závažná vrozená vada mozku (chybění corpus callosum, ventrikulomegalie, mikrogryrie a pachygyrie) se vyskytuje u poruch pyruvátdehydrogenázy. Kombinace kraniofaciální dysmorfie s poruchou růstu, hypotonií, hypertrofickou kardiomyopatií a hypospadií u chlapců je častým projevem deficitu ATP syntázy na úrovni proteinu tmem70. Drobné tvářové atypie s bohatým obočím a kšticí, dlouhými řasami a mandlovýma očima, doprovázené hypertrichózou (obrázek 4a, b barevné přílohy), poruchou růstu a neuropatií vídáme u dětí s deficitem cytochrom c oxidázy na úrovni surfl proteinu. Více o mitochondriálních poruchách viz další text.

Glutarová acidurie typ II (mnohočetná porucha acyl-CoA-dehydrogenáz; MADD)

Glutarová acidurie typ II (GA II) je způsobena mitochondriální poruchou přenosu elektronů z acyl-CoA na koenzym Q10. Onemocnění postihuje funkci β-oxidace mastných kyselin, komplexů dýchacího řetězce a metabolismus rozvětvených aminokyselin na úrovni glutaryl-CoA. Dědičnost je autosomálně recesivní. Výskyt GA II není známý.

Klinické příznaky, které se obvykle projevují brzy po narození, souvisejí s rozvojem hypoketotické hypoglykémie, metabolické acidózy a hyperamonémie. Častá je kraniofaciální

dysmorfie s vysokým čelem, hypertelorismem, zanořeným kořenem nosu s hypoplazií střední části obličejové a nízko nasadajícími boltci, diastáza břišních svalů, hypospadie, abnormity nohou (rocker-bottom feet), cysticky zvětšené ledviny a hepatomegalie s mikrokapénkovou steatózou. Rozvíjí se mentální retardace, epilepsie a myopatie. MRI CNS ukazuje poruchu migrace neuronů.

Diagnostika je založena na vyšetření acylkarnitinů metodou MS/MS (tandemová hmotnostní spektrometrie) v suché krevní kapce a vyšetření organických kyselin v moči. Potvrzení diagnózy na enzymatické a molekulárně-genetické úrovni není v ČR dostupné.

Léčba: frekventní strava s mírně sníženým obsahem bílkovin, suplementací riboflavinu a koenzymu Q10.

Menkesova nemoc

Menkesova nemoc je způsobena poruchou Cu-transportující ATPázy (ATP7A), která přenáší měď z cytosolu do Golgiho aparátu. Snížená absorpce mědi ve střevu vede k nedostatku mědi pro Cu-dependentní enzymy potřebné pro tvorbu pojivové tkáně, syntézu neurotransmiterů, funkci cytochrom c oxidázy atd. Výskyt je 1 : 250 000. Dědičnost je gonosomálně recesivní.

Klinické příznaky začínají v novorozeneckém věku hypotonií a poruchou termoregulace. Rozvíjí se epilepsie a těžká porucha vývoje. Typickým nálezem jsou řídké jakoby ulámané vlasy, které jsou při pohledu v mikroskopu spirálovitě stočené (pili torti) a na konci roztřepené. Kůže je zvýšeně elastická (cutis laxa). Při MR angiografii mozku jsou vidět nápadně klikaté arterie a lokální ischemické projevy.

Diagnostika: Koncentrace mědi a ceruloplazminu v krvi je snižena, snižena je i vylučování mědi. Diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni, prenatalní diagnostika je dostupná.

Léčba je vedena snahou zvýšit obsah chybějící mědi v těle subkutánní aplikací cuprum-histidinátu, ale účinná je jen v případech zahájení v prvních týdnech života.

Homocystinurie

Klasická homocystinurie je způsobena poruchou enzymu cystathionin- β -syntázy (CBS), který se podílí na přeměně methioninu na cystein. Vzácnější forma homocystinurie je způsobena remetylační poruchou zpětné přeměny homocysteinu na methionin, při které dochází i k poruše rovnováhy mezi S-adenosylmethioninem a S-adenosylhomocysteinem, což ovlivňuje celou řadu metylačních reakcí v těle. Dědičnost je autosomálně recesivní. Výskyt klasické homocystinurie je 1 : 15 - 30 000, v ČR bylo diagnostikováno 27 pacientů, ale výskyt sekundární homocystinurie při deficitu vitamínu B12 nebo folátů je mnohem častější.

Klinické příznaky se nejčastěji projevují různě kombinovaným postižením čtyř systémů: očí s luxací čoček směrem dolů, které se objevuje v předškolním nebo školním

věku, kostí s marfanoidním fenotypem, vyšší postavou, arachnodaktylií a metabolickou osteopenií, která začíná ve druhém deceniu, centrálního nervového systému s poruchou psychomotorického vývoje a cévního endotelu s opakovanými atakami tromboflebitid nebo tromboembolických příhod ve 2–4. deceniu (Magner et al., 2011).

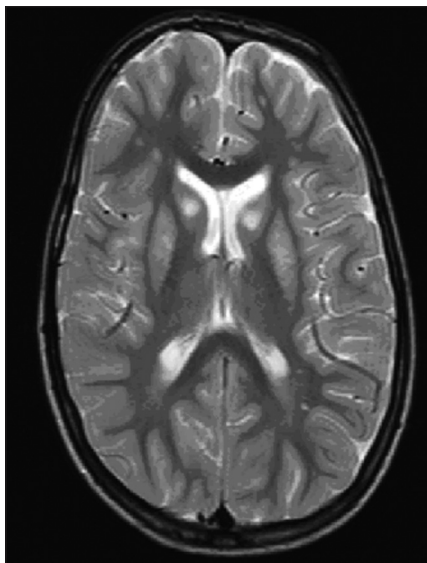
Diagnostika je založena na klinickém podezření a zvýšené koncentraci homocysteinu a methioninu v plazmě spojené se sníženou hladinou cystathioninu a cysteinu. Diagnózu je třeba potvrdit na enzymatické úrovni průkazem snížené aktivity CBS v plazmě nebo kultivovaných fibroblastech nebo pomocí molekulárních analýz.

Léčba je vedena snahou snížit hladinu homocysteinu. Asi polovina pacientů s pyridoxin senzitivní formou onemocnění reaguje příznivě na podávání velkých dávek vitamínu B6 (pyridoxin v dávce 240 až 600 mg/den) a malých dávek kyseliny listové (5–10 mg týdně). U pyridoxin rezistentních pacientů je nutná celoživotní nízkobílkovinná dieta se sníženým obsahem methioninu obohacená směsí esenciálních aminokyselin bez methioninu. Významnou součástí léčby je podávání betainu (Cystadane v dávce 3–9 g/den), který snižuje hladiny homocysteinu jeho zvýšenou remetylací na metionin. Léčba betainem je nutná především u pacientů, kteří z různých důvodů netolerují dostatečný příjem aminokyselin bez methioninu.

2.2 Neurologické projevy dědičných poruch metabolismu

Neurologické příznaky u dětí s dědičnými poruchami metabolismu (DPM) se vyskytují u 2/3 pacientů, proto DPM patří do diferenciálně diagnostické rozvahy nad každým dítětem s neurologickým postižením. Z hlediska genetického poradenství v rodině může být navíc obtížné odlišit, zda dítě s dětskou mozkovou obrnou (DMO) nemá současně i některou z DPM. Domníváme se, že metabolické vyšetření by se mělo provádět nejen u všech dětí s DMO, ale i u dětí s izolovaným nálezem epilepsie či mentální retardace (MR). V databázi OMIM je uvedeno skoro 2000 geneticky podmíněných příčin MR. Předpokládá se, že minimálně 3–5 % dětí s izolovanou (neprogresivní) MR má některou z DPM (Garcia-Cazorla A et al., 2009). Častější příčinou MR jsou chromozomální aberace, které se vyskytují u necelých 20 % dětí s MR (cca 9,5 % tvoří trisomie 21 a další chromozomální aberace zjištělné klasickým cytogenetickým vyšetřením, 4,1 % subtelomerické přestavby a 5 % syndrom fragilního X). I když existuje celá řada dalších příčin MR (například fetální alkoholový nebo valproátový syndrom), u více než 50 % dětí s MR etiologii neznáme. Podobné je to u dětí s epilepsií, která není sdružena s psychomotorickou retardací (PMR) či mentální retardací. Mezi nejčastější neurologické příznaky, které vedou k podezření na DPM, patří:

1. projevy PMR či epilepsie, které se rozvinuly již v novorozeneckém a kojeneckém věku bez anamnézy peripartální hypoxie,
2. kombinované neurologické postižení, epilepsie a porucha vývoje, mozečkový syndrom, poruchy hybnosti, poruchy zraku, poruchy sluchu a podobně,



Obrázek 1: MRI vyšetření mozku u 2leté dívky s Leighovým syndromem ukazuje oboustranné nekrotické změny v bazálních gangliích.

a hepatosplenomegalie u dětí s lyzozomálními poruchami, postižení CNS a kardiomyopatie nebo myopatie u dětí s mitochondriální poruchou nebo „obraz spastické formy DMO“ s kraniofaciální dysmorfii, atypickým rozložením tuku, invertací prsních bradavek a koagulopatií u dětí s CDG syndromem),

7. opakované změny klinických projevů, například obraz smíšené formy či dyskineticko-dystonické formy DMO spolu s neurovegetativní poruchou (nadměrné slinění, pocení, střídání atak iritability a apatie, termolabilita a/nebo průjem) u dětí s poruchou metabolismu neurotransmiterů.

Pro diferenciálně diagnostickou rozvahu je třeba upozornit, že k vyloučení DPM u dětí s neurologickými příznaky obvykle nestačí jen screeningové metabolické vyšetření z moči a krve. V indikovaných případech jsou nutná enzymatická vyšetření v izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech či vyšetření hluboké kožní biopsie elektronovým mikroskopem pro diagnostiku neuronální ceroidlipofuscinózy (NCL). Pro některé DPM je nutné i metabolické vyšetření mozku, které však vyžaduje speciální přípravu (odběr v dopoledních hodinách 3–4 hodiny po jídle, zamražení moku již u lůžka, ochrana moku před světlem a uchovávání moku při $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a transport na suchém ledu). Těsně před lumbální punkcí je nutno odebrat krev na vyšetření glykémie a zamrazit vzorek

3. mentální retardace s regresem původně normálního psychomotorického vývoje, iktu podobná příhoda, typické změny na MRI CNS charakteru leukodystrofie (lyzozomální onemocnění, peroxisomální poruchy) nebo Leighova syndromu (oboustranné nekrotické změny v bazálních gangliích při mitochondriálních onemocněních; obrázek 1),

4. farmakorezistentní epilepsie (např. pyridoxin a pyridoxal-5 fosfát dependentní křeče, poruchy metabolismu neurotransmiterů, nekretická hyperglycémie, porucha přenašeče pro kyselinu listovou – „cerebral folate deficiency“, porucha transportu glukózy do mozku – GLUT1),

5. status epilepticus, epilepsie charakteru Westova syndromu či obrazu „burst suppression“,

6. postižení CNS je doprovázeno i postižením dalších tkání a orgánů (např. porucha vývoje, kraniofaciální dysmorfie

séra k metabolickému vyšetření (Szentivanyi K et al., 2011). Pouze z dobře odebraných a zpracovaných vzorků likvoru a krve lze diagnostikovat například poruchu syntézy serinu, neketotickou hyperglycínémií, poruchu metabolismu neurotransmiterů, cerebrální folátové deficit či poruchu na úrovni GLUT1, při které se měří poměr mezi glykorhachií a glykémii.

2.2.1 Diferenciální diagnostika epilepsie a dědičných poruch metabolismu

I u dětí s izolovanou epilepsií je nutné pomýšlet na DPM. Především se to týká dětí, u kterých se epilepsie objevuje již v novorozeneckém a kojeneckém věku, u dětí s farmakorezistentní epilepsií nebo pokud se jedná o myoklonickou epilepsii či epilepsii asociovanou s dalším neurologickým postižením či onemocněním dalších tkání a orgánů.

Epilepsie s časným začátkem v novorozeneckém a kojeneckém věku

U celé řady dědičných poruch metabolismu může být epilepsie prvním nebo doprovázejícím příznakem základního metabolického onemocnění. Především to platí o neketotické hyperglycínémií a dalších DPM, které jsou uvedeny v následujících odstavcích, ale i pro poruchu biotinidázy, Menkesovu nemoc, Krabbeho nemoc, Tay-Sachsovu nemoc či neuronální ceroidlipofuscinózu, které uvádíme v dalších kapitolách.

Neketotická hyperglycínémie (glycinová encefalopatie)

Neketotická hyperglycínémie (NKH), porucha metabolismu aminokyseliny glycinu, je způsobena poruchami v komplexu „glycine cleavage system“ (GCS), který odbourává glycin na amoniak a CO₂. Glycin působí v mozku na N-metyl-D-aspartátové (NMDA) receptory, které mají důležitou roli v ontogenezi mozkového kortexu, a podílejí se tak na formování excitability vyvíjejícího se mozku. Vysoké koncentrace glycinu v mozku u postižených dětí mají závažný dopad na vývoj a funkce CNS. Výskyt NKH není přesně známý. Dědičnost NKH je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky: U > 85 % pacientů se onemocnění projevuje již v novorozeneckém věku, u ostatních v průběhu kojeneckého až batolecího věku. U dobře adaptovaného novorozence se obvykle několik hodin až dní po porodu objevuje letargie, hypotonie a vymizí Moroův reflex. Nakupí se apnoické pausy a rozvinou se myoklonie s přechodem do tonicko-klonických křečí. Na EEG je obraz „burst suppression“ (BS), který předchází rozvoji klinických příznaků a je přítomný již od narození. BS obraz mizí ve věku kolem 4 týdnů a přechází do hypsarytmie. MRI CNS dokumentuje progresivní mozkovou atrofiaci s opožděnou myelinizací. Přítomna může být i dysgeneze corpus callosum a malformace gyrů, která však vzniká již intrauterinně. Psychomotorický vývoj postižených dětí se prakticky zastaví a hypotonie přechází do spasticity. Mírnější průběh onemocnění je méně častý.

Diagnostika je založena na průkazu zvýšené koncentrace glycinu v mozkomíšním mo-ku (CSF) a zvýšeném poměru mezi koncentrací glycinu v CSF a krvi (nad > 0,08, norma 0,01–0,02). Pro účely genetického poradenství v rodině a prenatalní diagnostiky je nutno potvrdit diagnózu i na molekulární úrovni. Enzymatické vyšetření GCS v jaterní biopsii se v ČR neprovádí.

Léčba není obvykle úspěšná, k postižení CNS dochází již intrauterinně. U všech dětí je nutná antiepileptická terapie. Hladinu glycinu lze snižovat podáváním benzoátu sodného. Excitační vliv glycinu na NMDA receptory lze ovlivnit podáváním dextrometorphanu – antagonisty NMDA receptorů. V poslední době se zkouší i ketogenní dieta.

Pyridoxin, pyridoxal-5-fosfát dependentní křeče (PDE) a folinic acid dependentní křeče (FARS)

Pyridoxal-5-fosfát je kofaktor pro všechny transaminační a některé dekarboxylační a deaminační reakce v metabolismu aminokyselin. Důležitý je i pro syntézu neurotransmi-terů dopaminu a GABA. Nejčastější příčinou pyridoxin dependentních křečí je antiquti-nový deficit (ATQ), který funguje jako aldehyddehydrogenáza (ALDH7A1) v metabolické dráze lysinu. FARS je geneticky identický s ATQ deficiencí. Dědičnost je autosomálně recesivní. Výskyt není přesně známý.

Klinické příznaky onemocnění se obvykle projeví jako farmakorezistentní epilepsie s následným rozvojem encefalopatie. Křeče mohou být přítomné již intrauterinně.

Diagnostika je založena na úpravě EEG nálezu a účinnosti terapeutického pokusu s py-ridoxinem, pyridoxal-5-fosfátem nebo kalciumfolinátem. Diagnózu lze potvrdit mutační analýzou genu *ALDH7A1*.

Léčba je účinná až po podání vysokých dávek vitamínu B6 (100 mg i.v. a pak 30 mg/kg/den per os po dobu 14 dnů), pyridoxal-5-fosfátu (30 mg/kg/den p.o) nebo kalciumfolinátu (3–5 mg/kg/den p.o.).

Porucha adenylosukcinátlyázy (ADSL)

Onemocnění je způsobeno poruchou enzymu adenylosukcinátlyázy, který se zásadním způsobem podílí na metabolismu a „de novo“ syntéze purinů. Dědičnost je autosomálně recesivní. Výskyt není přesně známý.

Klinické příznaky u dětí s těžkým typem ADSL se mohou projevit již v novorozeneckém věku hypotonií a křečemi s následným rozvojem mikrocefalie a zástavou psychomotoric-kého vývoje, většina dětí umírá v průběhu prvního roku života (Mouchehgh K, Zikánová M et al., 2007). Děti s mírnějším průběhem ADSL mají poruchu vývoje s autistickým spektrem chování.

Diagnostika je založena na průkazu vysokých koncentrací SAICAr v moči při vyšet-ření purinů (5-aminoimidazol-4-sukcinylnicarboxamid ribozid), diagnózu lze potvrdit na molekulární úrovni. **Léčba** není známá.

Poruchy syntézy a transportu kreatinu

Poruchy syntézy a transportu kreatinu představují skupinu tří onemocnění, která vedou k nedostatku kreatinu a postižení CNS – porucha arginin-glycinamidinotransferázy (AGAT) a guanidinoacetátmetyltransferázy (GAMT) s autosomálně recesivním typem dědičnosti a porucha kreatinového transportu (SLC6A8) s gonosomálně recesivním typem dědičnosti. Výskyt není známý.

Klinické příznaky u všech tří onemocnění se obvykle projevují v kojeneckém věku poruchou psychomotorického vývoje a epilepsií, častá je porucha vývoje řeči s expresivní vývojovou dysfazií a autistickými rysy chování. U dětí s GAMT deficitem může být epilepsie farmakorezistentní s rozvojem již v novorozeneckém věku.

Diagnostika: Koncentrace kreatininu v krvi a moči je nízká, MRS mozku ukáže snížený obsah kreatinu, u dětí s GAMT je navíc zvýšené vylučování guanidinoacetátu močí a u pacientů s poruchou kreatinového přenašeče zvýšený poměr kreatin/kreatinin v moči. Diagnózu je nutno potvrdit na enzymatické a molekulární úrovni.

Léčba: U dětí s poruchou AGAT a GAMT se podává kreatin-monofosfát, zkouší se suplementace ornithinem a restrikce argininu ve stravě. Léčba poruchy kreatinového transportéru není známá.

Deficit sulfitoxidázy a porucha molybdenového kofaktoru

Sulfitoxidáza se podílí na metabolismu a transsulfuraci methioninu přeměnou cysteinu na anorganický sulfát. Onemocnění může vzniknout na podkladě mutací v genu pro sulfitoxidázu nebo chyběním molybdenového kofaktoru, který vede i k poruše metabolismu purinů na úrovni xantinoxidázy. Dědičnost obou onemocnění je autosomálně recesivní, výskyt není známý.

Klinické příznaky se obvykle projeví již v novorozeneckém věku farmakorezistentní epilepsií, závažnou encefalopatií, změnami svalového tonu a dislokací čočky. Prognóza je nepříznivá.

Diagnostika je založena na průkazu snížené hladiny kyseliny močové v krvi a zvýšeném vylučování thiosulfátů, S-sulfocysteinu a xanthinu v moči, diagnózu je třeba potvrdit na enzymatické nebo molekulární úrovni.

Léčba: U dětí s poruchou molybdenového kofaktoru se zkouší cyklický pyranopterin-monofosfát (cPMP).

Porucha metylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)

Metylenetetrahydrofolátreduktáza (MTHFR) se podílí na metabolismu kyseliny listové a remetylaci homocysteinu na methionin. Porucha MTHFR tak kromě jiného vede i k homocystinurii. Naopak přítomnost prevalentních polymorfismů v genu pro MTHFR, které se rutinně (a obvykle zbytečně) vyšetřují na hematologii, nevede k významnější poruše její funkce. Dědičnost je autosomálně recesivní, výskyt není známý.

Klinické příznaky začínají obvykle v novorozeneckém věku apnoickými pauzami, epilepsií a progresivní encefalopatií s rozvojem mikrocefalie. Mírnější forma onemocnění se projevuje až v batolecím věku ataxií a rozvojem psychiatrických poruch a příznaků vázaných na kardiovaskulární systém.

Diagnostika: V plazmě je zvýšená koncentrace homocysteinu a snížená koncentrace methioninu. Diagnózu je třeba potvrdit na molekulární úrovni.

Léčba: Kalciumfolinát (aktivní metabolit kyseliny listové) a betain upravují hladiny obou metabolitů v plazmě zvýšenou remetylací homocysteinu na methionin.

Poruchy peroxisomální biogeneze (Zellwegerův syndrom a poruchy podobné Zellwegerovu syndromu)

Onemocnění se projevují většinou multiorgánovým postižením s kraniofaciální dysmorfii, postižením mozku, jater a gastrointestinálního traktu. Mezi nejzávažnější onemocnění patří klasický Zellwegerův syndrom (cZS), neonatální adrenoleukodystrofie (NALD) a infantilní Refsumova nemoc (IRD). Kromě závažné svalové hypotonie a brzkého rozvoje křečů je přítomna široce otevřená velká fontanela, vysoké čelo, epikanty, sešikmení očních štěrbin a abnormní boltce. Novorozenci s NALD se mohou klinicky podobat dětem se spinální svalovou atrofií (SMA typ I, Werdnig-Hoffman).

Poruchy metabolismu biogenních aminů

Metabolismus biogenních aminů zahrnuje syntézu, uvolňování, působení a degradaci katecholaminů (dopaminu, noradrenalinu a adrenalinu) a indolaminu (serotoninu). Biogenní aminy působí v mozku jako neurotransmitery. Katecholaminy a serotonin jsou syntetizovány z aminokyselinových prekurzorů, serotonin z aromatické aminokyseliny tryptofanu a katecholaminy z tyrozinu. V metabolické dráze biogenních aminů bylo popsáno deset enzymových poruch. Postižena může být jak jejich syntéza, tak i degradace, navíc může poruchu biogenních aminů způsobit nedostatek tetrahydrobiopterinu (BH4), který se podílí na řadě enzymatických reakcí jako kofaktor. Roli v syntéze biogenních aminů má i pyridoxin, který působí jako kofaktor dekarboxylázy aromatických aminokyselin (AADC) odpovědný za tvorbu serotoninu (z 5-hydroxytryptofanu) a dopaminu (z L-DOPA). Nejčastější poruchou metabolismu biogenních aminů je porucha tyrozinhydroxylázy (TH), která přeměňuje tyrozin na L-DOPA za účasti kofaktoru BH4. Dědičnost všech poruch je autosomálně recesivní, výskyt není známý. Porucha TH byla popsána ve světě u cca 60 pacientů, v ČR zatím u jednoho chlapce (Szentivanyi et al., 2012).

Klinické příznaky se mohou projevit již v novorozeneckém věku hypotonií a křečemi (tzv. fenotyp A – komplexní encefalopatie) nebo v kojeneckém a batolecím věku extrapyramidovou symptomatologií s neurovegetativní labilitou (fenotyp B – hypokineticko-rigidní syndrom s dystonií). Časný nástup epilepsie a závažná encefalopatie je především u poruch TH a AADC.

Diagnostika: Jako určitý biochemický screening poruch TH může sloužit detekce zvýšené hladiny prolaktinu v séru. Nicméně specifická diagnostika je založena na vyšetření hladin metabolitů neurotransmiterů (kyseliny homovanilové (HVA) a 5-OH-indolactové (5-HIAA)) v mozkomíšním moku, který musí být již bezprostředně po odběru u lůžka zamražen na suchém ledu politém etanolem a skladován při $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Diagnostu je vhodné potvrdit i na molekulární úrovni.

Porucha transportu glukózy do mozku (GLUT1)

Porucha transportu glukózy přes hemoencefalickou bariéru na úrovni GLUT1 vede i při normální glykémii k nedostatečnému zásobování mozku glukózou. Výskyt v rodinách je většinou sporadický, způsobený de novo vzniklou mutací v genu pro GLUT1, jsou však popsány i rodiny s autosomálně dominantním přenosem. Výskyt není známý.

Klinické příznaky začínají v kojeneckém věku farmakorezistentní epilepsií, progredující ataxií, spasticitou, eventuálně extrapyramidovou symptomatologií. Progreduje mikrocefalie a mentální retardace.

Diagnostika je založena na sníženém poměru mezi glykorhachií a glykemií ($< 0,45$, norma $> 0,60$), likvor i krev je třeba odebrat současně cca 4 hodiny po jídle. Diagnostu lze potvrdit na molekulární úrovni.

Léčba je založena na ketogenní dietě, která v mozku zvýší hladinu energeticky využitelných ketoláték.

MELAS syndrom

Mitochondriální Encefalomyopatie, Laktátová Acidóza a Stroke (iktu) podobné příhody (MELAS) patří mezi nejčastější mitochondriální poruchy způsobené nedostatečnou produkcí ATP, která postihuje především tkáň s vysokou energetickou potřebou. Laktátová acidóza vzniká v důsledku akcentované glykolýzy a přeměny pyruvátu na laktát. Onemocnění je nejčastěji způsobeno heteroplazmickou mutací 3243A>G v mitochondriální DNA (mtDNA) vedoucí k poruše mitochondriální tRNA pro leucin. Heteroplazmická mutace znamená, že se mutace vyskytuje pouze v některých molekulách mtDNA. Opakem heteroplazmie je homoplazmie, kdy mutace postihne veškerou mtDNA. Pro lepší představu uvádíme, že v každé buňce kromě erytrocytů je cca 10 000 molekul mtDNA, ve vajíčku dospělé ženy až desetkrát více.

Hladina heteroplazmie se vyjadřuje procentuálním zastoupením mutovaných molekul mtDNA a nemutovaných (wild type) molekul mtDNA. Klinické projevy onemocnění obvykle začínají až u pacientů, u kterých je hladina heteroplazmie v postižené tkáni vyšší než 50–60 %. Dědičnost je maternální. Predikce prognózy onemocnění a genetické poradenství v rodině je obtížné pro náhodnou segregaci mutovaných molekul mtDNA do jednotlivých tkání. Výskyt je cca 1 : 5500, v ČR bylo diagnostikováno cca 60 pacientů.

Klinické příznaky se většinou projeví v průběhu dospívání migrenózními bolestmi hlavy, poruchou sluchu a ataxií. Častá je epilepsie, převážně myoklonická, a diabetes mellitus. Univerzálním nálezem je svalová slabost a projevy myopatie. Až u 1/3 adolescentů se rozvíjí kardiomyopatie, ptóza víček a u mladých dospělých i chronická externí oftalmoplegie (CPEO) a akutní ataky iktálních příhod (Tesarova et al., 2004).

Diagnostika je založena na klinickém podezření a zvýšené hladině laktátu v krvi, moči a likvoru, ale někdy bývá laktát zvýšený jen v likvoru. Diagnózu lze potvrdit molekulárním vyšetřením prevalentních mutací mtDNA ve vlasových folikulech, močovém sedimentu a bukálním stěru. U pacientů bez nálezů prevalentních mutací nebo u pacientů s méně typickým průběhem onemocnění je nutné enzymatické a molekulární vyšetření mtDNA ve svalové biopsii.

Léčba je pouze symptomatická.

MERRF syndrom

Syndrom MERRF (Myoklonická Epilepsie a myopatie s charakteristickým nálezem Ragged-Red Fibers při histochemickém vyšetření svalové biopsie) je způsoben nedostatečnou mitochondriální produkcí ATP ve tkáních s vysokým energetickým požadavkem, jako jsou mozek a svaly. Onemocnění je nejčastěji způsobeno heteroplazmickou mtDNA mutací 8344A>G, která vede k poruše mitochondriální tRNA pro lysin. Dědičnost je maternální. Prognóza onemocnění i genetické poradenství v rodině jsou podobné jako u syndromu MELAS obtížné pro náhodnou segregaci mutovaných molekul mtDNA do jednotlivých tkání. Výskyt není přesně známý.

Klinické příznaky onemocnění se nejčastěji projeví myoklonickou epilepsií a poruchou sluchu ve 2.–3. deceniu. Častá je svalová slabost, neschopnost větší fyzické zátěže, myopatie, ataxie a porucha zraku.

Diagnostika je založena na histochemickém vyšetření svalové biopsie, které ukáže přítomnost RRF a často i kombinovanou poruchu komplexů dýchacího řetězce. Diagnózu je nutno potvrdit molekulární úrovní vyšetřením mtDNA.

Léčba je symptomatická.

Alpers–Huttenlocherův syndrom

Alpers–Huttenlocherův syndrom je způsoben poruchou nukleárně kódované polymerázy γ , která se v buňkách podílí na replikaci mtDNA. Vlastní dysfunkce mitochondriálního energetického systému spočívá v následné depleci (nedostatečném množství kopií) mtDNA především v mozku a játrech, méně často i ve svalech. Dědičnost je autosomálně recesivní. Výskyt není známý.

Klinické příznaky se nejčastěji manifestují v batolecím věku hepatopatií a myoklonickou epilepsií, která může přejít až do status epilepticus. Pokud jsou křeče u dítěte léčeny kyselinou valproovou, obvykle dochází k rychlé progresi jaterního postižení. Psychomo-

torický vývoj se zpomaluje a zastavuje a dochází k rychlé poliodystrofii mozku (Tesarova M et al., 2004).

Diagnostika je založena na klinickém podezření. Aminotransferázy bývají zvýšené, v mozkomíšním moku je významně zvýšená koncentrace bílkovin a laktátu. MRI CNS ukazuje současné postižení šedé i bílé hmoty. Enzymatické vyšetření v jaterní biopsii odhalí kombinovanou poruchu mitochondriálně kódovaných proteinů dýchacího řetězce způsobenou deplecí mtDNA. Diagnózu je třeba potvrdit molekulárním vyšetřením *POLG* genu pro polymerázu γ .

Léčba je pouze symptomatická, ale prognóza je infaustní, postižené děti umírají v batolecím a předškolním věku.

2.2.2 Dědičné poruchy metabolismu s psychomotorickou retardací a regresem vývoje

Při posuzování psychomotorické retardace (PMR) u dětí se suspektní DPM je nutné zvážit následující body.

a) dědičné metabolické poruchy v dětském věku obvykle vedou ke globálnímu opoždění všech vývojových oblastí,

b) PMR u dětí s DPM většinou progreduje, častý je regres původně normálního psychomotorického vývoje,

c) u dětí s metabolickým postižením kosterního svalstva (metabolické myopatie) je dominantní postižení vývoje motorických funkcí,

d) kombinace psychomotorické retardace s iritabilitou, hetero- i autoagresivitou a hyperaktivitou je častější u dětí s DPM než u dětí s nemetabolickým onemocněním spojeným s PMR (např. extrémní hyperexcitabilita u dětí s infantilní formou Krabbeho leukodystrofie, agresivita u dětí s mukopolysacharidózou typ II, automutilující chování u chlapců s Lesch-Nyhanovým syndromem),

e) PMR u dětí s DPM je častěji asociována s dalšími objektivními projevy postižení centrálního i periferního nervového systému (svalový tonus, porucha zraku a sluchu, křeče, extrapyramidová symptomatologie) (tabulka 10).

Rychlost progresu a průběh neurologické a mentální deteriorace se mohou lišit. Psychomotorický vývoj u dětí s lyzomálním střídáním nejdříve zpomaluje, na přechodnou dobu dosáhne plateau a potom regreduje (např. MPS typ I, II a III). U chlapců s X-ALD může být zpočátku přítomna pouze mírná změna chování (nepozornost) a zhoršení sluchu, nicméně v dalších měsících nastupuje rychlá neurologická deteriorace a pacienti končí ve vigilním kómatu s kvadruspasticitou v průměru za dva až šest let od začátku příznaků. Na druhou stranu u pacientů s metachromatickou leukodystrofií může mít průběh neurologické deteriorace sigmoidální charakter, období relativně rychlé progresu se střídá s progresí pomalejší končící v dlouhém relativně stabilním téměř vegetativním stavu. DPM malých molekul (např. glutarová acidurie typ I, metylmalonová acidurie) se mohou manifestovat

Tabulka 10: Diferenciální diagnostika u dětí s regresem psychomotorického vývoje

| Další vedoucí příznak | Příklady metabolických onemocnění |
|------------------------------|--|
| epilepsie | neuronální ceroidlipofuscinóza Alpersův syndrom syndromy MELAS a MERRF porucha glukózového transportu (GLUT1) |
| ataxie | neuronální ceroidlipofuscinóza GM2 gangliosidóza mitochondriální onemocnění Refsumova nemoc |
| neuropatie | metachromatická leukodystrofie porucha cytochrom c oxidázy (deficit Surf1) Friedreichova ataxie Refsumova nemoc |
| retinopatie | neuronální ceroidlipofuscinóza Refsumova nemoc syndrom NARP |
| hepatosplenomegalie | mukopolysacharidóza (MPS I, MPS II) Sandhoffova nemoc Gaucherova nemoc typ II a III Niemannova-Pickova nemoc |
| spasticita | metachromatická leukodystrofie X-adrenoleukodystrofie |
| dystonie | glutarová acidurie typ I Wilsonova nemoc |
| dysostosis multiplex | mukopolysacharidóza (MPS I, II, IV a VI) α -manosidóza GM1 gangliosidóza |

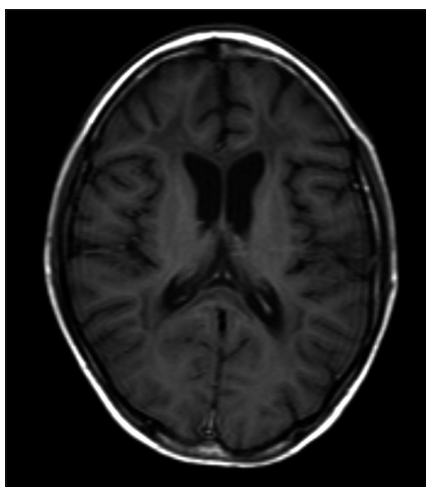
akutní encefalopatií vedoucí k rychlému regresu ve vývoji s následným plateau a pozdějším zlepšením klinického stavu. Obdobný průběh pozorujeme u pacientů s iktu podobnými příhodami na podkladě mitochondriálního onemocnění (např. syndrom MELAS), nicméně s každou další atakou neurologické příznaky progredují.

Diferenciální diagnostika regresu psychomotorického vývoje je široká a zahrnuje i jiná onemocnění než DPM. Zmiňme zejména Rettův syndrom u dívek, kdy se po relativně normálním vývoji v období kojeneckém a batolecím objeví poměrně prudký a rychlý regres PMV. Dalším příkladem je farmakorezistentní nebo neléčená epilepsie (například syndrom Dravetové, Lennox-Gastaut syndrom), kdy zhoršování psychomotorického vývoje může věrně napodobovat neurodegenerativní metabolické onemocnění.

Metachromatická leukodystrofie

Metachromatická leukodystrofie (MLD) je lyzosomální onemocnění způsobené poruchou arylsulfatázy A, následně progredující strádání galaktocerebrosidsulfátu vede k demyelinizaci a leukodystrofii. Dědičnost je autosomálně recesivní, výskyt v ČR je 1 : 150 000, z toho pozdně infantilní forma 1 : 300 000, juvenilní forma 1 : 900 000 a forma adultní 1 : 350 000 (Poupětová H et al., 2010). V ČR bylo diagnostikováno 29 dětí.

Mezi hlavní **klinické příznaky** patří progresivní neurodegenerace, deteriorace chůze, rozvoj leukodystrofie při vyšetření MRI CNS, demyelinizace s projevy závažné polyneuropatie a optická atrofie. Pozdně infantilní forma MLD (cca 50–60 % pacientů) se projevuje v batolecím věku rozvojem svalové slabosti a poruchami chůze. Postupně se rozvíjí spasticita, polyneuropatie, hyporeflexie až areflexie. Poruchy kognitivních funkcí se objevují až v předškolním a školním věku, progreduje atrofie optiku. U dětí s juvenilní formou MLD (20–30 % pacientů) mohou psychiatrické symptomy předcházet rozvoji neurologických komplikací. V mozkomíšním moku je hyperproteinorhachie. MRI CNS dokumentuje stupeň postižení centrální bílé hmoty s maximem okcipitálně s relativně zachovanou myelinizací subkortikálních oblastí. Postižena bývá i zadní část corpus callosum (obrázek 2).



Obrázek 2: Typický obraz postižení bílé hmoty mozkové (leukodystrofie) při vyšetření MRI u 10,5letého chlapce s juvenilní formou metachromatické leukodystrofie.

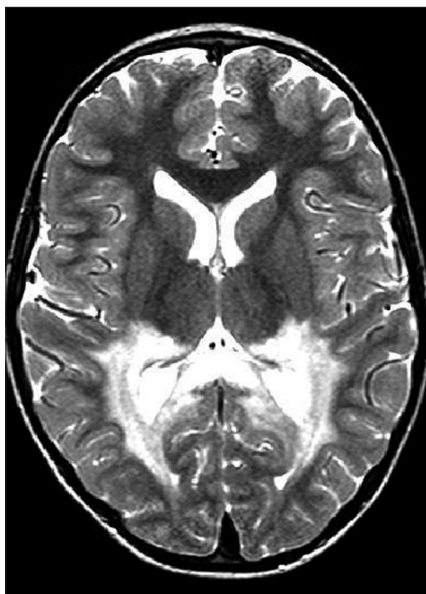
MRI CNS dokumentuje stupeň postižení centrální bílé hmoty s maximem okcipitálně s relativně zachovanou myelinizací subkortikálních oblastí. Postižena bývá i zadní část corpus callosum (obrázek 2).

Diagnostika je založena na vyšetření metachromatických substancí v ranní moči a průkazu patologické sulfatidurie. Diagnózu je třeba potvrdit enzymatickým vyšetřením arylsulfatázy A v leukocytech či kultivovaných fibroblastech a mutační analýzou genu *ARSA*.

Léčba pomocí transplantace hematopoietických kmenových buněk se uplatňuje u dětí s juvenilní formou MLD, ale musí být zahájena před rozvojem neurologických příznaků. V současné době také probíhá studie s intratekální aplikací rekombinantního enzymu arylsulfatázy A u dětí s pozdně infantilní MLD.

X-vázaná adrenoleukodystrofie

X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ALD) je peroxisomální onemocnění způsobené mutacemi v genu *ABCD1* na chromozomu X, který kóduje peroxisomální membránový protein (ALDP). U dětí s X-ADL se v těle hromadí velmi dlouhé mastné kyseliny



Obrázek 3: MRI vyšetření mozku u 6letého chlapce s cerebrální formou X-vázané adrenoleukodystrofie ukazuje typický obraz postižení bílé hmoty (leukodystrofie).

(VLCFA), především hexakosanová kyselina (C26:0), ale patogeneze onemocnění nebyla dosud uspokojivě objasněna. Dědičnost je gonosomálně recesivní. X-ALD patří mezi nejčastější demyelinizační onemocnění centrální nervové soustavy, výskyt je asi 1 : 20 000, v ČR bylo diagnostikováno 24 pacientů (mezi nimi 3 symptomatické dívky).

Klinické příznaky se projevují nejčastěji mezi 4.–8. rokem změnami chování, horšícím se prospěchem ve škole, pomalu až rychle progredující poruchou chůze, poruchou sluchu a postupnou kognitivní deteriorací. V pozdním stadiu dominuje spasticita a hluboká porucha mentálních funkcí, která se obvykle objeví 2 až 6 let od začátku prvních příznaků. U 50 % pacientů se rozvine i adrenální insuficience s rizikem Addisonské krize. MRI CNS ukáže obraz leukodystrofie s maximem v temporální a parietooccipitální oblasti, závažnost nálezů se hodnotí pomocí „Loes skóre“ (obrázek 3).

Diagnostika je založena na klinickém podezření a nálezů zvýšených koncentrací VLCFA v séru. Diagnostiku je nutno potvrdit na molekulární úrovni. Riziko rozvíjející se poruchy funkce nadledvin se vyšetřuje synactenovým testem. U cca 25 % dětí s mutací (typu loss-of-function) v genu *ABCD1* se nevyvine cerebrální forma X-ALD, ale adrenomyelopatie nebo jen Addisonova nemoc. Cerebrální forma X-ADL se začátkem v dospělosti je méně častá.

Léčba pomocí transplantace hematopoietickými kmenovými buňkami (HSCT) je indikovaná u asymptomatických chlapců, u kterých se při pravidelném monitorování pomocí MRI mozku objeví známky počínající demyelinizace bílé hmoty. HSCT se tak většinou uplatňuje jen u mladších bratrů již manifestních pacientů. Hladiny VLCFA v krvi lze upravit dietoterapií s GTO a Lorenzo oleji (mono-nenasycené mastné kyseliny, trioleát: trierukátový olej v poměru 4 : 1), ale klinický dopad diety je sporný.

GM2 gangliosidóza

GM2 gangliosidóza, závažné lyzozomální onemocnění, je způsobeno poruchou hexosaminidázy A (Tay-Sachsova nemoc) nebo kombinovanou poruchou hexosaminidázy A i B

(Sandhoffova nemoc), při které se zejména v mozkových buňkách hromadí gangliosidy. Dědičnost je autosomálně recesivní, výskyt Tay-Sachsovy nemoci v ČR je 1 : 330 000 a Sandhoffovy nemoci 1 : 500 000 (Poupětová H et al., 2010). V ČR bylo diagnostikováno 13 dětí s Tay-Sachsovou nemocí a 4 se Sandhoffovou nemocí.

Klinické příznaky u dětí s Tay-Sachsovou nemocí začínají v kojeneckém věku hypotonií, nápadnou hyperexcitabilitou na zvukové podněty (hyperacusis) a regrese zpočátku normálního psychomotorického vývoje. Postupně se rozvíjí spasticita, ztráta zraku, epilepsie a makrocefalie. Na očním pozadí bývá „třešňová skvrna“. Sandhoffova nemoc se projevuje obdobným neurologickým postižením, ale navíc je přítomna hepatopatie v rámci poruchy nejen hexosaminidázy A, ale i B. Juvenilní forma GM2 gangliosidózy se projevuje ataxií, myokloniemi, dystonií a demencí. MRI CNS často ukazuje atrofii mozečku.

Diagnostika je založena na enzymatickém vyšetření v plazmě/séru, izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech a lze ji potvrdit i na molekulární úrovni. **Léčba** není známá.

Niemannova-Pickova nemoc typ C

Niemannova-Pickova nemoc typ C (NPC1) je lyzosomální onemocnění, které je způsobeno poruchou nitrobuněčného transportu cholesterolu. Neesterifikovaný cholesterol se hromadí v lyzosomech a pozdních endosomech a nedostává se tak do Golgiho aparátu, endoplazmatického retikula ani do plazmatické membrány buněk. Dědičnost je autosomálně recesivní. Výskyt v ČR je 1 : 100 000 (Poupětová H et al., 2010), dosud u nás bylo diagnostikováno 60 pacientů. Druhá forma onemocnění, NPC2, je velmi vzácná.

Klinické příznaky začínají u 50 % pacientů v novorozeneckém a kojeneckém věku cholestatickou hepatopatií a hepatosplenomegalií, která ve většině případů ustoupí během několika měsíců. Možný je i nález izolované splenomegalie, který může o několik let předcházet rozvoji dalších příznaků, projevujících se většinou mezi 3.–13. rokem života. Objevuje se změna chování, porucha pohledu vzhůru (vertikální zevní oftalmoplegie) a nápadná nemotornost, progreduje ataxie, dysartrie, extrapyramidová symptomatologie (dystonie) a demence. Poměrně vzácná je gelastická kataplexie.

Diagnostika: Mírně zvýšená aktivita chitotriosidázy v plazmě je považována za biochemický marker onemocnění. V punktátu kostní dřeně nacházíme charakteristické „sea-blue“ histiocyty. Diagnostiku potvrdí až molekulární analýza.

Léčba: Metodou volby je substrát-redukční terapie (miglustat), ze které profituje cca 50 % pacientů.

Neuronální ceroidlipofuscinóza

Neuronální ceroidlipofuscinóza (NCL) představuje závažnou skupinu lyzosomálních onemocnění, která vedou k akumulaci autofluorescenčního materiálu v mozkových a retinálních buňkách. Dědičnost je autosomálně recesivní (výjimkou je autosomálně

dominantní dědičnost u Kufsovy choroby), sumární výskyt všech typů NCL v ČR je 1 : 40 000 (Poupětová H et al., 2010), v ČR bylo již diagnostikováno > 80 pacientů (nejčastěji NCL typ 2 a 7).

Hlavními příznaky jsou progresivní neurodegenerace s regresem psychomotorického vývoje (PMV), atrofie optického nervu, pigmentová degenerace sítnice. Klinické příznaky se mohou projevit od novorozeneckého věku až do dospělosti. U všech typů NCL je prakticky vždy postižena sítnice. Infantilní forma NCL se projevívá v kojeneckém věku regresem původně normálního PMV, progreduje ataxie, porucha zraku a myoklonie. Pozdní infantilní forma NCL se projevívá v batolecím nebo předškolním věku poruchou zraku, epilepsií, ataxií, regresem PMV a spasticitou. Juvenilní forma NCL (morbus Batten) se manifestuje v mladším školním věku poruchou zraku, pigmentovou degenerací sítnice, epilepsií, regresem ve vývoji a projevy parkinsonismu.

Diagnostika je založena na klinickém podezření, elektronoptickém vyšetření kožní biopsie, enzymatických a molekulárních analýzách. **Léčba** není známá.

Krabbeho nemoc

Krabbeho nemoc (globoidní leukodystrofie) je progredující neurodegenerativní onemocnění, při kterém porucha β -galaktocerebrosidázy vede k lyzozomálnímu stádání galaktocerebrosidu. Dědičnost je autosomálně recesivní, v ČR je výskyt 1 : 250 000 (Poupětová H et al., 2010). Dosud bylo u nás diagnostikováno 16 dětí.

Klinické příznaky se u infantilní formy onemocnění projeví v kojeneckém věku nápadnou hyperexcitabilitou na zvukové podněty, progredující spastickou kvadruplegií se stáčením do opistotonu a křečemi. Psychomotorický vývoj je zcela zastaven. Postižené děti umírají do dvou let na pseudobulbární syndrom. U dětí s juvenilní formou onemocnění se rozvíjí ataxie, dystonie, porucha zraku i sluchu a progreduje demence. Dominantním nálezem na MRI je povšechná mozková atrofie s hypodenzitami v bílé hmotě při rozvinuté demyelinizaci. Při autoptickém vyšetření mozkové tkáně zaznamenáváme difuzní ztrátu myelinu, masivní gliózu a infiltraci bílé hmoty mnohohadernými globoidními buňkami, které jsou tvořeny abnormálními tubulárními krystaloidními inkluzemi.

Diagnostika je založena na klinickém podezření. V likvoru je hyperproteinorhachie. Diagnózu lze potvrdit na enzymatické úrovni v izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech a na molekulární úrovni. **Léčba** není známá.

2.3 Metabolické myopatie

Postižením kosterního svalstva se nejčastěji manifestují dědičné poruchy energetického metabolismu, především poruchy β -oxidace mastných kyselin, dýchacího řetězce a ATP syntázy (OXPHOS) a svalové formy glykogenózy. Ve fetálním období je hlavním zdrojem energie glukóza, po porodu pro výrobu energie stoupá význam kombinovaného příjmu cukrů a tuků ve výživě.

Klinické příznaky dědičných poruch energetického metabolismu závisejí na typu metabolické poruchy. Zjednodušeně řečeno, svaly při krátkém intenzivním cvičení využívají jako zdroj energie glukózu z krve a svalového glykogenu, naopak v průběhu prodlouženého cvičení je zdrojem jejich energie β -oxidace mastných kyselin a glukoneogeneze. Mezi hlavní klinické projevy dědičných poruch energetického metabolismu patří únava, svalová slabost, netolerance fyzické zátěže, svalová hypotonie, bolesti svalů, a akutní ataky rhabdomyolýzy.

Myalgie a rhabdomyolýza při intenzivní fyzické zátěži je častá u pacientů s glykogenózou typ V (GSD V, McArdleho nemoc). Po krátkém odpočinku je pacient obvykle schopen pokračovat ve fyzické aktivitě (tzv. fenomén „druhého dechu“), což souvisí s vyšším využíváním mastných kyselin jako zdroje energie. Ponáhlová a posportovní ataka rhabdomyolýzy a svalových křečí je častá u pacientů s poruchami β -oxidace mastných kyselin. Těžká rhabdomyolýza s velkou myoglobinurií (obrázek 5 barevné přílohy) je rizikem pro rozvoj akutního selhání ledvin.

Postižení svalů může být jediným nebo dominantním příznakem metabolického onemocnění (např. McArdleho nemoc, deficit karnitinpalmitoyltransferázy 2 – CPT2), u jiných metabolických poruch se svalové příznaky onemocnění sdružují s postižení dalších tkání a orgánů. Např. kombinace závažné hypotonie a kardiomyopatie v novorozeneckém věku se vyskytuje u dětí s neonatální formou Pompeho nemoci (glykogenóza typ II) nebo u dětí s mitochondriálním onemocněním (Hončík et al., 2011). Svalovou hypotonii v novorozeneckém věku spojenou se strabismem, atypickým rozložením podkožního tuku a laboratorními projevy smíšené koagulopatie mají děti s dědičnou poruchou glykosylace proteinů (CDG syndrom typ Ia). Extrémní hypotonii v novorozeneckém věku v kombinaci s kraniofaciální dysmorfii mají děti s peroxisomálním onemocněním (např. Zellwegerův syndrom), ale závažná svalová hypotonie („floppy baby“ syndrom) je přítomna i u novorozenců bez DPM, např. spinální svalová atrofie (SMA 1, Werdnig-Hoffmann) nebo Prader-Williho syndrom.

Zvýšené hladiny kreatinkinázy v dětském věku

Interpretace nálezů zvýšené hladiny kreatinkinázy (CK) v krvi není snadná. Aktivita CK je závislá na věku dítěte (norma u dětí do 6 týdnů je < 6,6 μ kat/l, u kojenců < 2,5 μ kat/l, u dětí do 15 roku života < 2,3 μ kat/l, muži 15–30 let < 3,8 μ kat/l a ženy 15–30 let < 2,5 μ kat/l). U zdravých dětí bývá hladina CK zvýšená po větší námaze v rámci sportovních aktivit, a to i několik dní. U dětí s metabolickou myopatií bývá CK v normě nebo jen mírně zvýšená (do cca 10 μ kat/l), ale zvyšuje se i po menší fyzické námaze (např. u dětí s glykogenózou typ III). Naopak extrémně vysoké hladiny CK doprovázené myoglobinurií se opakovaně vyskytují u dětí s poruchami β -oxidace mastných kyselin při atakách akutní rhabdomyolýzy po fyzické námaze nebo v průběhu horečnatého infektu, kdy dítě nemá dostatečný kalorický příjem. Trvale zvýšená hladina CK je u dětí (zejména chlapců)

důvodem k zamyšlení, zda se nejedná o některou z forem svalové dystrofie. Při negativním výsledku molekulárně-genetických vyšetření (např. Duchenne/Becker svalové dystrofie, či myotonické dystrofie) je třeba uvažovat o indikaci svalové biopsie, která je obvykle nutná u dětí s podezřením na mitochondriální etiologii onemocnění nebo u dětí s podezřením na onemocnění z okruhu kongenitálních svalových myopatií (např. „central core disease“ nemalinová myopatie). Pokud se ošetřující lékař u nemocného dítěte rozhodne pro diagnostickou svalovou biopsii, měl by vždy kromě histologických a histochemických vyšetření zajistit zamražení a skladování části vzorku při -80°C pro eventuální potřebu dalších analýz. Pro diagnostiku mitochondriálních onemocnění je však mnohem přínosnější zajistit, aby polarografické, enzymatické i proteinové analýzy byly provedeny ihned po odběru v nezamraženém a nefixovaném vzorku bioptovaného svalu. Odběr svalové biopsie by proto měl být koordinován nejen s pracovištěm dětské chirurgie, ale i s mitochondriální laboratoří při Klinice dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze (mitolab.lf1.cuni.cz).

Glykogenóza typ V

Glykogenóza typ V (GSD V, McArdleho nemoc) je způsobená poruchou myofosforylázy, která se podílí na metabolismu svalového glykogenu. Její porucha vede k energetické deprivaci svalu v době fyzické zátěže. Dědičnost je autosomálně recesivní, prevalentní mutací je R50X v genu *PYGM*. Výskyt onemocnění v populaci není známý.

Klinické příznaky se obvykle objeví v průběhu dospívání nebo u mladých dospělých. Vysoká fyzická námaha vede k rychlému rozvoji svalových křečí a únavy, která po chvilkovém odpočinku mizí. Příhody jsou často doprovázené rhabdomyolýzou s vysokou hladinou kreatininkinázy (CK) a myoglobinurií, aktivita CK je však zvýšená i v mezidobí (v desítkách $\mu\text{kat/l}$).

Diagnostika je dostupná na molekulární úrovni. Klinické podezření na GSD V podporuje nález nízké hladiny laktátu při semiischemickém testu. Při histologickém vyšetření ve vzorku svalové biopsie nemusí být zastížena akumulace glykogenu, nutné je histochemické vyšetření svalové fosforylázy. Toto vyšetření však nepatří mezi rutinní testy, a proto musí být v případech podezření speciálně indikováno.

Léčba není známá, po krátkém odpočinku bolesti obvykle spontánně ustoupí (fenomén „druhého dechu“) a pacient může ve fyzické zátěži pokračovat.

Porucha svalové adenosinmonofosfátdeaminázy (myoadenylátdeaminázy)

Porucha adenosinmonofosfátdeaminázy patří mezi poruchy metabolismu purinů. Dědičnost je autosomálně recesivní. Výskyt není známý.

Klinické příznaky se projevují sníženou tolerancí k fyzické zátěži a svalovými bolestmi po námaze. Aktivita CK po zátěži je zvýšená, ale obvykle není doprovázena významnější myoglobinurií.

Diagnostika: Při ischemickém testu kromě laktátu a CK stoupá i koncentrace amoniaku. Molekulárně-genetické vyšetření *AMPDI* genu je dostupné. V populaci je častý výskyt

polymorfismu 34C>T, který však ani v homozygotní formě nemívá klinické projevy. **Léčba** není známá.

Poruchy β -oxidace mastných kyselin

Poruchy mitochondriální β -oxidace mastných kyselin, které představují skupinu > 12 onemocnění, vedou sníženou produkcí ATP k energetické deprivaci buněk. V etiopatogenezi se uplatňuje rovněž akumulace dlouhých mastných kyselin (MK), které mohou na některé buňky působit i toxicky (např. na kardiomyocyty, buňky v retině). Dědičnost všech onemocnění ze skupiny β -oxidace MK je autosomálně recesivní. Sumární výskyt je cca 1 : 5–10 000, nejčastější je porucha acyl-CoA-dehydrogenáz mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD). Ostatní poruchy se v naší populaci vyskytují vzácně, např. poruchy mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP), poruchy přenašečů mastných kyselin přes mitochondriální membránu včetně poruchy karnitinpalmitoyltransferázy 1 a 2 (CPT I, CPT II) i deficit karnitin-acylkarnitintranslokázy (ACAT).

Klinické příznaky: Největším rizikem pro děti s poruchou β -oxidace MK na úrovni MCAD jsou ataky Reye-like syndromu s hypoketotickou hypoglykemií, a to zejména při nechutenství, zvracení či průjmu v rámci současného akutního respiračního nebo gastrointestinálního virového infektu. U pacientů s poruchou β -oxidace MK na úrovni LCHAD, MTP, VLCAD, CPT2 a poruch karnitinového transportu je nejčastější myopatie, akutní ataky rabdomyolýz, polyneuropatie, pigmentová degenerace sítnice a hypertrofická kardiomyopatie, ale děti s LCHAD jsou navíc ohroženy i atakami Reye-like syndromu.

Diagnostika poruch β -oxidace MK se v ČR od října 2009 provádí pomocí novorozeneckého screeningu. U dětí, které se narodily před zahájením screeningu, lze onemocnění diagnostikovat vyšetřením pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie (MS/MS) v suché kapce krve nebo vyšetřením profilu organických kyselin v moči pomocí plynové chromatografie. Diagnózu lze potvrdit na enzymatické a molekulární úrovni.

Léčba závisí na věku dítěte a typu onemocnění, vždy zahrnuje celoživotní frekventní výživu s omezením tuků. U kojenců a batolat je důležité, aby denní a noční pauzy mezi jednotlivými dávkami nebyly delší než 3 hodiny, u starších dětí lze pauzy postupně prodlužovat. Rodina musí mít k dispozici domácí monitoring glykemií. V dietě se používá 0,5% odtučněné mléko, nízkotučné sýry a nízkotučné jogurty, případně speciální kalorické směsi bez tuků (Milupa Basic-F). Kalorická potřeba u kojenců se doplňuje suplementací maltodextriny, od batolecího věku se dětem doporučuje podávat po každém neškrobovém jídle nevařený kukuřičný škrob (Gustin, Maizena). U pacientů s poruchou na úrovni LCHAD, MTP a VLCAD je vhodná suplementace oleji se středně dlouhým řetězcem (MCT oleje). Před každou větší fyzickou zátěží potřebují děti dostatečný kalorický příjem a v průběhu sportovních aktivit je třeba dělat pravidlené přestávky, při kterých je vhodné podávat jako zdroj energie sladké tekutiny.

Při nechutenství, zvracení nebo průjmu je nutné, aby dítě bylo včas na nejbližším dětském oddělení zajištěno parenterální infuzí s glukózou a ionty: doporučená dávka glukózy je vysoká, pro kojence 10–12 mg G/kg/min., pro batolata 8–10 mg G/kg/min. a pro starší děti cca 6–8 mg G/kg/min., součástí léčby je monitoring glykemií, diurézy a glykosurie. Podávání glukózy se po zvládnutí akutního stavu musí snižovat postupně.

Glykogenóza typ II

Glykogenóza II (GSD II, Pompeho nemoc) je způsobená poruchou lyzozomální kyselé α -1,4-glukosidázy, která štěpí svalový glykogen. Dědičnost je autosomálně recesivní. Výskyt je 1 : 50 000, v ČR bylo diagnostikováno 26 pacientů (infantilní forma 6, juvenilní forma 9, adultní forma 11).

Klinické příznaky se u infantilní formy GSD II projevují významnou svalovou hypotonií a hypertrofickou kardiomyopatií, ale může být přítomna i hepatomegalie či makroglosie. U starších dětí a dospělých onemocnění začíná pomalu progredující svalovou slabostí připomínající pletencovou formu svalové dystrofie. Neobjevuje se kardiomyopatie, ale svalová slabost vede ke respiračnímu selhávání.

Diagnostika je založena na klinickém podezření, které lze podpořit screeningovým vyšetřením enzymatické aktivity v suché kapce krve. Diagnózu lze potvrdit jak enzymatickým vyšetřením v izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech, tak i molekulárně. Aktivita CK může být zvýšená v řádu desítek μ kat/l. Svalová biopsie u juvenilních a adultních forem onemocnění nemusí prokázat akumulaci glykogenu.

Léčba pomocí enzymové substituční terapie (ERT) s rekombinantně připravenou alfa-glukosidázou se podává v pravidelných intervalech intravenózně, ale účinná je jen u části pacientů.

Glykogenóza typ III

Glykogenóza typ III (GSD III) je multisystémové onemocnění způsobené poruchou amylo-1,6-glukosidázy, která vede ke sníženému uvolňování glukózy z jaterního i svalového glykogenu. Nedostatečně degradovaná molekula glykogenu v buňkách navíc působí jako „cizí těleso“. Dědičnost je autosomálně recesivní, výskyt není známý, ale nejedná se o raritní onemocnění.

Klinické příznaky se projevují různě kombinovaným postižením jater, svalů a srdce. Jaterní forma GSD III začíná již v kojeneckém či batolecím věku hepatomegalií a hepatopatií. Ataky hypoglykemií na lačno nebývají tak závažné jako u pacientů s GSD I a s věkem dítěte postupně vymizí. Naopak svalová forma onemocnění se v prvních letech života projevuje jen laboratorně mírně zvýšenou hladinou CK, zatímco klinické projevy myopatie a kardiomyopatie se objevují až v průběhu dospívání a progredují ve třetím decéniu.

Diagnostika je založena na klinickém podezření. Biochemické vyšetření ukáže mírně zvýšené hladiny amionotransferáz, glykémie 2,5–3,5 hodiny po jídle již klesá k 3 mmol/l.

Sonografické vyšetření ukáže zvětšená játra s vyšší echogenitou. Hladina CK je mírně zvýšená a EMG vyšetření může svědčit pro myogenní lézi. Cílené metabolické vyšetření u neléčených dětí ukazuje zvýšenou koncentraci glykogenu v erythrocytech a zvýšené vylučování laktátu a 2-oxo-glutarátu v moči.

Diagnostika na enzymatické úrovni je zatím dostupná jen v zahraničí, diagnózu lze potvrdit i na molekulární úrovni.

Léčba v kojeneckém a batolecím věku je vedena snahou zabránit rozvoji hypoglykemií. Doporučuje se frekventní výživa včetně 1–2 nočních dávek a příravek maltodextrinu (od dvou let i nevařeného škrobu). Od předškolního věku místo nočního jídla obvykle stačí jen „druhá večeře“.

Mitochondriální myopatie

Mitochondriální poruchy představují heterogenní skupinu > 180 onemocnění. Kliniky se sice mohou projevit izolovanou myopatií, ale většinou je současně postiženo více tkání, především tkání s vysokými energetickými nároky. Dědičnost je nejčastěji autosomálně recesivní nebo maternální. Myopatie je přítomna zejména u onemocnění MELAS (mitochondriální encefalomyopatie, laktátová acidóza a iktu podobné příhody), MERRF (myoklonická epilepsie s ragged-red fibers – RRF, obrázek 6 barevné přílohy), Kearns-Sayre syndrom (svalová slabost, myopatický syndrom, ataxie, ptóza víček (obrázek 7 barevné přílohy), zevní oftalmoplegie, pigmentová degenerace sítnice, kardiomyopatie, A-V blok III. stupně, hyperproteinhachie), CPEO (chronická progresivní zevní oftalmoplegie). U mitochondriálních poruch bývá aktivita CK jen mírně zvýšena do 10 μ kat/l. Histo-

chemické vyšetření svalové biopsie může prokázat kromě již zmíněného nálezů RRF i COX (cytochrom c oxidáza) negativní vlákna (obrázek 8 barevné přílohy).



Obrázek 4: RTG snímek srdce a plic u 9letého chlapce s mitochondriálním onemocněním ukazuje kardiomegalii, echokardiografické vyšetření potvrdilo hypertrofickou kardiomyopatii.

2.4 Dědičné poruchy metabolizmu kardiovaskulárního systému

Dědičné poruchy metabolizmu (DPM) mohou způsobit celou řadu kardiovaskulárních onemocnění včetně hypertrofické nebo dilatační kardiomyopatie (obrázek 4, obrázek 9 barevné přílohy), závažné dysrytmie, progredující chlopenní vady, endotelové dysfunkce či plicní hypertenze. Kardiomyopatie se jako hlavní klinický projev manifestuje až u 5 % dětí s DPM. Naopak

Tabulka 11: Dědičné poruchy metabolismu u dětí s kardiomyopatií

| Onemocnění | Hypertrofická KMP | Dilatační KMP | Smišená KMP | Arytmie |
|--|-------------------|---------------|-------------|---------|
| <i>poruchy β-oxidace mastných kyselin</i> | | | | |
| porucha karnitinového přenašeče | + | ++ | + | + |
| CACT | + | + | ++ | – |
| CPT2 | ++ | + | ++ | + |
| VLCAD | ++ | + | + | + |
| LCHAD | ++ | + | ++ | – |
| <i>mitochondriální poruchy</i> | | | | |
| kombinovaná porucha OXPHOS | ++ | + | ++ | + |
| Kearns-Sayre syndrom | + | – | – | + |
| MELAS syndrom | + | – | – | + |
| tmem70 deficit | + | – | – | – |
| Barth syndrom | + | – | + | – |
| Sco2 deficit | + | – | – | – |
| <i>organické acidurie, aminoacidopatie</i> | | | | |
| propionová acidurie | – | + | + | + |
| porucha β-ketothiolázy | + | – | + | – |
| <i>lyzosomální poruchy</i> | | | | |
| infantilní GSD II (Pompeho nemoc) | ++ | – | ++ | + |
| MPS I (typ Hurler) | – | + | + | – |
| <i>glykogenózy</i> | | | | |
| GSD III | ++ | – | + | – |
| GSD IV | ++ | + | + | – |
| GSD IX | ++ | – | + | – |
| <i>další DPM</i> | | | | |
| hemochromatóza | + | + | + | + |
| CDG syndromy | + | + | + | – |

LCHAD – porucha 3-OH-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem

VLCAD – porucha acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem

CPT1 – porucha karnitinpalmityltransferázy 1, CPT2 – porucha karnitinpalmityltransferázy 2

CACT – porucha karnitin-acylkarnitintranslokázy

OXPHOS – systém oxidativní fosforylace

MPS – mukopolysacharidóza

GSD – glykogenózy (glycogen storage diseases)

CDG – dědičné poruchy glykosylace proteinů

u 22 % dětí s kardiomyopatií se podaří prokázat některou z DPM (tabulka 11). Pokud se kardiomyopatie objevila již v kojeneckém věku, je procento záchytu některé z DPM ještě vyšší. Například v našem souboru 129 dětí s neonatálním nástupem mitochondriálního onemocnění byla kardiomyopatie přítomna ve 40 % (Honzík et al., 2012).

V průběhu fetálního života je pro kardiomyocyty hlavním zdrojem energie glukóza, po narození to jsou mastné kyseliny (cca 60 %) a glukóza. U dětí s poruchou energetického metabolismu může rychlý vzestup energetických potřeb způsobit akutní srdeční dysfunkci, ale rozvoj kardiomyopatie je často doprovázen i různě závažným postižením kosterního svalstva, jater nebo mozku.

Nástup kardiomyopatie a dalších tkáňově specifických příznaků závisí na základní diagnóze DPM i na věku dítěte. Zatímco poruchy mitochondriálního energetického metabolismu a metabolismu glykogenu se projeví zejména postižením myokardu, lyzozomální poruchy postihují zejména srdeční chlopně. V novorozeneckém věku kardiomyopatií a svalovú hypotonii začíná infantilní forma Pompeho nemoci (GSD II). Závažná kardiomyopatie u novorozenců s poruchou β -oxidace 3-OH-mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD) a mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP) obvykle předchází mnohem pozdějšímu postižení svalů. Naopak u dětí s glykogenózou typ III a IV (GSD III a IV) dominuje v prvních měsících a letech života hepatopatie, zatímco kardiomyopatie nebo myopatie se rozvíjí až v průběhu dospívání. V novorozeneckém věku se hypertrofickou kardiomyopatií manifestuje až 85 % dětí s poruchou ATP syntázy na podkladě mutací v genu pro protein *tmem70*, který se podílí na biogenezi ATP syntázy (Honzík T et al., 2010). Hypertrofická kardiomyopatie se v novorozeneckém nebo kojeneckém věku projeví i u většiny dětí s mutacemi v genu pro protein *sco2*, který se podílí na biogenezi cytochrom c oxidázy (Vesela K et al., 2004) a u třetiny dětí se syndromy NARP a MILS (Neurogení svalová slabost, **A**taxie, **R**etinitis **P**igmentosa a **M**aternálně dědičný (Inherited) **L**eigh **S**yndrom (Tesařová M et al., 2002)). Kardiomyopatie je v novorozeneckém věku častá i u dětí s kombinovanou poruchou komplexů dýchacího řetězce (cca 30 %). Kardiomyopatií v kojeneckém věku jsme prokázali u všech našich pacientů s Barthovým syndromem (porucha metabolismu fosfolipidu kardiolipinu vedoucí ke kombinované poruše enzymů dýchacího řetězce), u 28 % dětí ve školním nebo dorostovém věku s MELAS syndromem a u 30 % pacientů se syndromem Kearns-Sayre.

Jako příklad onemocnění srdce u dětí s lyzozomálním strádáním uvádíme naše zkušenosti u dětí s mukopolysacharidózou typ I (MPS I, porucha α -L-iduronidázy), kde jsme u 2/3 pacientů pozorovali strádavé změny na srdečních chlopních (zejména mitrální a aortální) (Ješina P et al., 2011). U dětí s těžší formou MPS dochází k postižení chlopní již v kojeneckém věku a kardiomyopatie se objevuje v batolečném věku. U dětí s mírnější formou MPS I se změny na chlopních objevují ve starším školním věku.

Mezi onemocněními, která často vedou k poruše funkce endotelu a opakovaným atakám tromboembolických příhod, patří homocystinurie. U mladých dospělých pacientů ve věku

18–35 let může být právě tromboembolická příhoda prvním projevem dosud nepoznané homocystinurie (Magner et al., 2011).

2.5 Dědičné poruchy metabolismu s postižením jater

U dětí s onemocněním jater je diferenciální diagnostika DPM obtížná, protože játra bez ohledu na etiologii onemocnění často reagují na poškození nespecifickým spektrem příznaků (ikterus, hepatomegalie, bolesti břicha, průjmy) a laboratorních projevů (zvýšená echogenita, hepatopatie, cholestáza, koagulopatie, hypoglykémie a hyperamonémie). Do diferenciální diagnostiky u dětí s onemocněním jater patří i řada nemetabolických onemocnění, např. různé infekční hepatitidy, intoxikace, Alagille syndrom, biliární atrezie, neonatální hemochromatóza, cystická fibróza, onkologická onemocnění atd.

Většina metabolických onemocnění jater se v novorozeneckém věku projevuje konjugovanou hyperbilirubinémií (tabulka 12). Nekonjugovanou hyperbilirubinémií v novorozeneckém věku se z dědičných metabolických poruch projevuje Crigler-Najjar syndrom typ 1 a 2, některé genetiky podmíněné hemolytické anemie a občas Gilbertův syndrom, který je však častější ve školním věku a v průběhu dospívání.

V diferenciální diagnostice dědičných poruch metabolismu u dětí s jaterním postižením rozeznáváme čtyři základní fenotypy: a) ikterus a/nebo cholestatická hepatopatie, b) jaterní selhávání, c) jaterní cirhóza a d) hepatomegalie nebo hepatosplenomegalie.

Tabulka 12: Dědičné poruchy metabolismu u kojenců s hepatopatií

| |
|---|
| Akutně nemocný kojenec |
| tyrozinémie typ I |
| poruchy cyklu močoviny |
| poruchy β -oxidace mastných kyselin |
| neonatální hemochromatóza |
| glykogenóza typ IV (GSD IV) |
| hereditární intolerance fruktózy (HFI) |
| galaktosémie |
| mitochondriální onemocnění |
| dědičná porucha glykosylace typ Ib (CDG Ib) |
| Niemannova-Pickova nemoc A, B |
| Cholestáza |
| deficit α_1 -antitrypsinu |
| tyrozinémie typ I |
| Niemannova-Pickova nemoc typ C |
| poruchy syntézy žlučových kyselin |
| peroxisomální onemocnění |
| progresivní familiární intrahepatální cholestáza (PFIC) |
| mitochondriální onemocnění |
| Hepatomegalie |
| jaterní glykogenózy (GSD I, GSD III nebo GSD VI) |
| lyzosomální onemocnění (mukopolysacharidózy, mukolipidózy, Wolmanova nemoc) |
| Neurologické příznaky |
| poruchy cyklu močoviny |
| peroxisomální onemocnění |
| dědičné poruchy glykosylace (CDG syndrom) |

a) Cholestatická hepatopatie

Cholestatická hepatopatie se projeví konjugovanou hyperbilirubinemií (> 15 % celkového bilirubinu) se zvýšenou aktivitou GGT a ALP a zvýšenou koncentrací žlučových kyselin v krvi. Obvykle je přítomna i hepatomegalie. Podle závažnosti onemocnění je moč tmavě žlutá až hnědozelená a stolice je hypo- až acholická. V novorozeneckém věku je vždy nutno pomýšlet na biliární atřezii nebo cystu choledochu, které se vyskytují u cca 20–25 % dětí s neonatálním cholestatickým syndromem. Těžká cholestáza v novorozeneckém věku může být projevem Alagille syndromu (intrahepatální bile duct paucity), deficitu α_1 -antitrypsinu, cystické fibrózy, ale i Niemannovy-Pickovy nemoci typ C, tyrozinémie typ I, peroxisomálního onemocnění a poruch syntézy žlučových kyselin. Progresivní familiární intrahepatální cholestáza typ I-III se většinou rozvíjí až po 3. měsíci života.

• Deficit α_1 -antitrypsinu

Plně funkční aktivitu α_1 -antitrypsinu, důležité inhibiční proteázy, zajišťuje genotyp Pi-MM. V populaci je poměrně častý i heterozygotní genotyp Pi-MZ (u cca 2–5 % osob), který však nemá klinický dopad, protože vede jen k mírně snížené aktivitě α_1 -antitrypsinu. Homozygotní „Z“ varianta (Pi-ZZ) u pacientů s deficitem α_1 -antitrypsinu způsobuje záměnu glutaminu za lysin v pozici 342. Tato zdánlivě nevýznamná změna jediné aminokyseliny v jinak normální sekvenci proteinu vede ke změně glykoproteinové konformace α_1 -antitrypsinu, který se nemůže uvolňovat z jaterní buňky v dostatečném množství a navíc v játrech působí jako „cizí těleso“, čímž se vysvětluje patogeneze jaterního postižení. Na rozvoji plicního emfyzému v dospělém věku se podílí nedostatečná proteázová aktivita α_1 -antitrypsinu, která vede k nadměrné degradaci plicního elastinu. Dědičnost je autosomálně recesivní, výskyt homozygotů Pi-ZZ v populaci je cca 1 : 6 000.

Klinické příznaky s rozvojem hepatomegalie a cholestatické hepatopatie se projeví jen u cca 10–20 % novorozenců s genotypem Pi-ZZ, ale u jedné desetiny z nich může onemocnění progredovat do jaterního selhání. Cholestatická hepatopatie v kojeneckém věku obvykle ustupuje, ale v dalším v průběhu života je část dětí ohrožena rozvojem jaterní cirhózy. Jaterní karcinom byl pozorován jen výjimečně. Dospělí homozygoti Pi-ZZ, u kterých nedošlo k manifestaci neonatální cholestatické hepatopatie, jsou až v 80–90 % ohroženi rozvojem plicního emfyzému.

Diagnostika je založena na vyšetření α_1 -antitrypsinu v séru. U homozygotů Pi-ZZ je hladina α_1 -antitrypsinu obvykle snížená (< 0,3–0,5 g/l, norma 0,9–2 g/l), heterozygoti Pi-MZ mívají hladinu α_1 -antitrypsinu mezi 0,7–1,5 g/l. Diagnostiku lze potvrdit i na molekulární úrovni.

V **léčbě** kojenců s cholestatickou hepatopatií se doporučuje kyselina ursodeoxycholová v dávce 5–10 mg/kg/den (rozdělená do 2–3 dávek), která stimuluje hepatobiliární sekreci, chrání hepatocyty před apoptózou vyvolanou zvýšeným množstvím hydrofóbních žlučových kyselin a která má i antioxidantní, imunomodulační a protizánětlivé účinky. U novoro-

zenců s těžkým jaterním selháním je nutno uvažovat o indikaci včasné transplantace jater. Kouření (i pasivní) významně zvyšuje riziko rozvoje a progresu emfyzému. U dospělých pacientů je možno uvažovat o indikaci substituční terapie rekombinantním α_1 -antitrypsinem.

Tabulka 13: Diferenciální diagnostika u dětí s jaterním selháváním

| Věk při nástupu | Onemocnění | Další příznaky a diagnostika |
|-----------------|---|--|
| 0–7 dní | herpes simplex 1, 2 | anamnéza, sérologie, PCR metoda |
| | mitochondriální onemocnění s deplecí mtDNA | ↑↑ laktát |
| | neonatální hemochromatóza | ↑↑↑ ferritin, ↑↑↑ AFP |
| | koarktace aorty | nehmatný puls na aa. femorales |
| 1.–4. týden | sepe | ↑↑↑ CRP, ↑↑ prokalcitonin |
| | galaktosémie | katarakta, edém mozku, neuropatie |
| | tyrozinémie typ I | ↑↑↑ AFP, ↑↑ kys. β -aminolevulová |
| | poruchy cyklu močoviny | ↑↑↑ amoniak |
| 1.–3. měsíc | poruchy β -oxidace mastných kyselin (LCHAD) | ↑ laktát, ↑↑ amoniak, ↑ CK, ↓ glukóza, ↓ ketolátky |
| | Niemann-Pick typ A, B, C | pěnové buňky v kostní dřeni |
| | deficit α_1 -antitrypsinu | ↓↓ α_1 -antitrypsin |
| | poruchy glykosylace | ↓ tetrasialované formy transferinu |
| 3. měsíc–2 roky | hereditární intolerance fruktózy | neprospívání, ↓ glukóza |
| | tyrozinémie typ I | ↑↑↑ AFP, ↑↑ kys. β -aminolevulová |
| | poruchy β -oxidace mastných kyselin | ↑ laktát, amoniak, ↑ CK, ↓ glukóza, ↓ ketolátky |
| | mitochondriální onemocnění | při terapii valproátem, ↑↑ laktát |
| | poruchy cyklu močoviny | ↑↑↑ amoniak |
| nad 2 roky | poruchy cyklu močoviny | ↑↑↑ amoniak |
| | poruchy β -oxidace mastných kyselin | ↑ laktát, amoniak, CK, ↓ glukóza, ↓ ketolátky |
| | otravy | léky (např. paracetamol), otrava houbami |
| nad 8–10 let | Wilsonova nemoc | korneální prstenec, hemolýza, neurologické projevy |

b) Fulminantní jaterní selhání

Fulminantní selhání jater v prvních týdnech a měsících života může vyvolat infekce, vrozené vývojové vady žlučových cest, těžká koarktace aorty a DPM. Většina postižených dětí má ikterus, ale důležitějšími projevy jsou klinické a laboratorní známky jaterní insuficience, mezi které patří významná elevace aminotransferáz, hypoglykémie, hypoalbuminémie, hyperamonémie a koagulopatie (vitamin K dependentních faktorů). Při diferenciaci diagnostické rozvaze je důležitý věk nástupu jaterního selhání (tabulka 13). O dětech s Reye-like syndromem mluvíme, je-li akutní hepatocelulární nekróza neinfekční etiologie doprovázena příznaky encefalopatie.

• Galaktosémie

Klasická forma galaktosémie je způsobena poruchou galaktóza-1-P-uridylyltransferázy (GALT). U postižených dětí stoupá koncentrace galaktózy-1-P, která se alternativní cestou metabolizuje na galaktitol. Galaktitol a galaktóza-1-P působí značně toxicky, zejména na játra, mozek, ledviny a oční čočky. Dědičnost je autosomálně recesivní, výskyt 1 : 50 000, v ČR bylo diagnostikováno 53 pacientů.

Klinické příznaky u donošeného novorozence obvykle začínají mezi 3.–7. dnem života apatií, zvracením, hepatomegalií a progredujícím ikterem. K rychle progredujícímu jaternímu a renálnímu selhání a příznakům z edému mozku dochází v době, kdy postižené dítě již vypilo sumárně > 250–300 ml mateřského mléka, které obsahuje 7 g laktózy ve 100 ml (= 3,5 g galaktózy). Průběh onemocnění se může podobat novorozenecké sepsi, častá je i oboustranná katarakta. U nedonošených dětí, které jsou zpočátku na úplné parenterální výživě, se onemocnění projeví až v průběhu převádění na mléčnou výživu. Prognóza dětí nezávisí jen na zvládnutí akutního stavu, protože již v průběhu intrauterinního života může dojít k poškození vývoje některých oblastí CNS a u dívek je častá porucha vývoje ovarií. I děti s metabolicky dobře kompenzovanou galaktosémií mají často poruchu vývoje řeči, mírnou až středně těžkou poruchu mentálního vývoje, zhoršenou orientaci v prostoru, dívky mají často problémy spojené s hypogonadotropním hypogonadismem.

Diagnostika: V řadě zemí se provádí novorozenecký screening galaktosémie. V ČR je diagnostika galaktosémie založena na klinickém podezření a selektivním screeningu, při kterém se najde zvýšené množství galaktózy-1-P v erytrocytech (vyšetření se provádí v suché kapce krve) a vysoká koncentrace galaktitolu v moči. Diagnózu je možno potvrdit na molekulární úrovni.

Léčba: U novorozenců s podezřením na galaktosémií musí být okamžitě vysazena mléčná výživa. Klinické i laboratorní projevy se sice začínají zlepšovat již během 2–3 dní, ale mléčná výživa by neměla být obnovena před zhodnocením výsledků metabolického screeningu. Po potvrzení diagnózy galaktosémie je nutná celoživotní bezlaktózová a nízkogalaktózová dietoterapie suplementovaná vápníkem. Bezmléčná strava však neznamená dietu bez galaktózy. Galaktóza je v určitém množství přítomna v celé řadě nemléčných potravin

včetně ovoce, zeleniny a luštěnin, naopak drůbeží ani rybí maso galaktózu neobsahuje. Dětský jídelníček musí být konzultován s nutriční terapeutkou a nutné je i pravidelné laboratorní monitorování metabolické kompenzace. Pozor je třeba dávat při preskripci léků v tabletách obsahujících laktózu. Většina dětí s galaktosémií potřebuje logopedickou péči. Léčbu dívek s hypogonadotropním hypogonadismem koordinuje dětský endokrinolog a dětský gynekolog.

• *Neonatální hemochromatóza*

Neonatální hemochromatóza je „klinicko-patologická jednotka“ zatím ne zcela jasné etiologie. Předpokládá se, že při blíže neurčeném imunopatologickém onemocnění matky v průběhu těhotenství je narušen transport železa přes placentu. Onemocnění se může u části postižených dětí projevit již v prvních dnech života jaterním selháním a život ohrožující koagulopatií. V krvi je vysoká hladina železa, ferritinu (> 2000 mg/l) a α_1 -feto-proteinu, naopak snižená je koncentrace transferinu. Diagnózu podporuje průkaz extrahepatálního ukládání železa, nejsnadnější je vyšetření ve vzorku biotované slinné žlázy z dutiny ústní. Překvapivě nebývá v játrech významně zvýšeno absolutní množství železa. Molekulární **diagnostika** není dostupná, protože dosud nebyl objeven konkrétní gen. Chelatační terapie není většinou účinná. Pokud se podaří stabilizovat koagulopatii, je třeba uvažovat o indikaci transplantace jater. Dědičnost onemocnění není ani mendelovská ani mitochondriální, ale přesto má žena, která porodila dítě s neonatální hemochromatózou, poměrně vysoké riziko, že se onemocnění objeví i u dalšího plodu. V **léčbě** postiženého plodu se zvažuje indikace léčby intravenózními imunoglobuliny v průběhu těhotenství.

• *Poruchy cyklu močoviny*

Vedlejším produktem metabolismu dusíkatých látek, především bílkovin, je amoniak, jehož hladina v krvi je za normálních okolností < 60 $\mu\text{mol/l}$ (u kojenců < 80). Homeostázu amoniaku zajišťuje cyklus močoviny, jehož enzymy metabolizují amoniak na močovinu. Zvýšená koncentrace amoniaku tvořeného při poruchách cyklu močoviny především v játrech, působí neurotoxicky, hepatotoxicky a nefrotoxicky.

Výskyt poruch cyklu močoviny není známý, nejčastější (cca 1 : 60 000) je deficit ornithintranskarbamylázy (OTC). Dědičnost OTC je gonosomálně recesivní, ale onemocnění se může manifestovat i u heterozygotních dívek. V ČR bylo diagnostikováno 13 chlapců a 5 manifestních dívek. Všechny ostatní poruchy cyklu močoviny mají dědičnost autosomálně recesivní.

Klinické příznaky se projevují většinou v novorozeneckém nebo kojeneckém věku nechutenstvím, hypotonií, apatií a rychle progredující poruchou vědomí a hepatomegalii s laboratorními projevy hepatopatie. Prognóza dítěte závisí na včasné diagnostice, hladině amoniaku, délce trvání hyperamonémie a adekvátní terapii. Děti, u kterých hyperamonemie přesáhla 1000 $\mu\text{mol/l}$ a trvala déle než 8–10 hodin, mají vysokou mor-

talitu nebo značné riziko rozvoje psychomotorické retardace, mikrocefalie a sekundární epilepsie.

Diagnostika je založena na klinickém podezření a stanovení amoniaku v krvi, jehož vyšetření by mělo být dostupné na každém novorozeneckém i dětském oddělení. Diagnózu je třeba potvrdit na metabolické úrovni vyšetřením aminokyselin v krvi (vysoká hladina kyseliny glutamové a glutaminu, nízká hladina argininu) a kyseliny orotové v moči (vysoká u poruch OTC). Metabolická vyšetření se používají i pro monitoraci léčby. Pro účely genetického poradenství a eventuální prenatální diagnostiku je nutné i vyšetření na molekulární úrovni.

Léčba akutní hyperamonémie se provádí pomocí hemodialýzy nebo hemodiaperfuze. Peritoneální dialýza není vhodná, protože snižuje amoniak jen pomalu. Dlouhodobá léčba je založena na přísné nízkobílkovinné dietě suplementované směsí esenciálních aminokyselin. Benzoát sodný a fenylbutyrát sodný pomáhají snižovat hladinu amoniaku zvýšeným vylučováním nebílkovinného dusíku močí. Nízkou hladinu argininu je nutno suplementovat L-Argininem (u poruch OTC i L-Citrulinem), který zlepší endogenní produkci močoviny. Metodou volby u dětí s těžší formou onemocnění je transplantace jater, ale probíhá i výzkum léčby pomocí transplantace kmenovými buňkami z fetálních jater.

• *Tyrozínémie typ I*

Tyrozínémie typ I (TYR I, hepatorenální tyrozínémie) je způsobená poruchou aktivity fumarylacetoacetáthydrolyázy. V těle nemocných dětí se hromadí kromě tyrozinu i jeho velmi toxické metabolity včetně sukcinylacetonu (SAA), maleylacetoacetátu (MAA) a fumarylacetoacetátu (FAA), které vedou k poškození hepatocytů a tubulárních buněk ledvin a k poruše syntézy hemu s hromaděním kyseliny δ -aminolevulové (5-ALA). Výskyt je 1 : 120 000, dědičnost je autosomálně recesivní. V ČR bylo diagnostikováno 12 pacientů. Podle věku nástupu prvních projevů onemocnění rozlišujeme „typ akutní“ s manifestací v prvních měsících života, „typ „subakutní“ s prvními projevy mezi 6–12. měsícem života a „typ chronický“ u starších dětí.

Klinické příznaky se u kojenců s akutní formou tyrozínémie manifestují pod obrazem akutního selhání jater. Také u dětí se subakutním průběhem dominují příznaky jaterního onemocnění s hepatomegalií a rozvojem hepatopatie a koagulopatie, ale současně se objevuje i neprospívání, svalová hypotonie a postižení ledvin s rozvojem křivice. U dětí s chronickým průběhem onemocnění jsou přítomny projevy pomalu progresujícího jaterního a ledvinného postižení s příznaky cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu, v rámci renální tubulární acidózy může být přítomná i nefrokalcinóza (Vondráčková A et al., 2010). Současná porucha syntézy hemu se může manifestovat akutní porfyrickou krizí (např. bolestmi dolních končetin při polyneuropatii).

Diagnostika: V některých zemích EU se provádí novorozenecký screening, v ČR je diagnostika založena na klinickém podezření. Postižené děti mají laboratorní projevy hepatopatie a hypofosfatémické křivice. V krvi jsou vysoké hladiny α_1 -fetoproteinu

(> 100–1000 µg/l, norma pod 15), kyseliny δ-aminolevulové a aminokyselin tyrozinu a methioninu, v moči je zvýšené vylučování sukcinylacetonu. Pro účely genetického poradenství a eventuální prenatalní diagnostiku je nutné diagnózu potvrdit i na molekulární úrovni.

Léčba je založena na přísné nízkobílkovanné dietě suplementované směsí esenciálních aminokyselin bez fenylalaninu a tyrozinu. Samotná dieta však nezabraňuje rozvoji hepatocelulárního karcinomu, proto je nutná i léčba Orfadinem (nitisinon), který zabraňuje tvorbě toxických metabolitů. Při pozdní diagnóze či laboratorních projevech počínajícího hepatocelulárního karcinomu je nutné indikovat transplantaci jater.

• *Hereditární intolerance fruktózy*

Hereditární intolerance fruktózy (HIF) je způsobena poruchou fruktóza-1,6-biP-aldolázy B, která metabolizuje fruktóza-1-fosfát na glyceraldehyd a dihydroxyacetonfosfát. Zvýšená koncentrace fruktóza-1-fosfátu v játrech a ledvinách vede k hepatocelulární nekróze a poškození tubulárních buněk ledvin. V patofyziologii onemocnění se uplatňuje i energetická deplece ATP v buňkách. Výskyt HIF není známý, dědičnost je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky onemocnění závisejí na věku zavedení výživy s obsahem sacharózy (disacharid složený z glukózy a fruktózy) či fruktózy (monosacharid v ovoci). Podle množství požitě fruktózy se onemocnění může projevit hepatomegalií s laboratorními projevy hepatopatie nebo akutním jaterním selháním s koagulopatií a ascitem. Postižení gastrointestinálního traktu se projevív nechutenstvím, zvracením, průjmami a neprospíváním, častý je gastroezofageální reflux. U malých kojenců s HIF, kteří dostávají slazený čaj, může onemocnění na začátku připomínat i pylorostenózu.

Diagnostika je založena na klinickém podezření. U cca 30–50 % dětí je přítomna postprandiální hypoglykémie, elevace aminotransferáz, koagulopatie, hypofosfatémie, hypomagnezémie, metabolická acidóza a laboratorní projevy tubulopatie. Diagnostiku lze potvrdit na molekulární úrovni.

Léčba: U dětí s mírnějším průběhem onemocnění vede vysazení stravy obsahující fruktózu a sacharózu k rychlému zlepšení stavu, laboratorní parametry se obvykle upraví do 2–3 týdnů. Léčba jaterního selhání vyžaduje pobyt na jednotce intenzivní péče.

• *Mitochondriální onemocnění způsobené deplecí mitochondriální DNA*

Mitochondriální poruchy způsobené deplecí mitochondriální DNA (mtDNA) představují skupinu závažných onemocnění s různě kombinovaným postižením mozku, jater a svalů. Deplece mtDNA je nejčastěji způsobena mutacemi v nukleárně kódovaných genech podílejících se na replikaci mtDNA, mezi které patří gen pro polymerázu γ (*POLG1*), gen pro deoxyguanosinkinázu (DGUOK) a gen pro MPV17. Nejznámější je Alpers-Huttenlocherův syndrom, který je způsoben mutacemi v *POLG1* (viz kap. Myoklonické epilepsie). Jaterní selhání se obvykle projevív až po zahájení léčby farmakorezistentní epilepsie kyselinou valproovou, ale může rozvoji epilepsie i předcházet.

• *Wilsonova nemoc*

Wilsonova nemoc je způsobena poruchou přenosu mědi z Golgiho aparátu do cytoplazmatických vezikul a následnou akumulací mědi v tkáních, především v játrech. Výskyt v populaci je 1 : 30 000, dědičnost je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky jsou variabilní. Postižení jater je přítomno u > 80 % pacientů, ale klinické projevy jaterního onemocnění se obvykle projeví až ve starším školním věku, před 4. rokem života jen vzácně. Onemocnění jater může probíhat pod obrazem fulminantního jaterního selhání, akutní hepatitidy, chronické hepatitidy nebo pomalu progredující hepatosplenomegalie s rozvojem cirhózy. U starších dětí s postižením jater se onemocnění může komplikovat hemolytickou anémií. Postižení CNS, především extrapyramidová symptomatologie, se manifestuje u poloviny pacientů s jaterním onemocněním, kteří nemají adekvátní léčbu, ale může jaternímu onemocnění i předcházet. Kayser-Fleischerův prsteneček na rohovce je obvyklý u dospělých pacientů, ale může být přítomen již u dětí.

Diagnostika je založena na klinickém podezření. Hladina ceruloplazminu v krvi je snižena u 95 % pacientů, hladina celkové i volné mědi v séru bývá zvýšená, zvýšené je i vylučování mědi do moči, které ještě vzrůstá při testu s penicilaminem. Diagnózu potvrzuje zvýšené množství mědi ve vzorku jaterní biopsie (> 250 µg/g sušiny, norma < 35), diagnostické je i molekulární vyšetření genu *ATP7B*.

Léčba je založena na podávání chelatátorů mědi (Penicilamin, Trientine nebo zinek), při selhání jater je nutná hemodialýza či hemodiafiltrace, někdy i transplantace jater.

c) Jaterní cirhóza

Cirhóza, konečné stadium hepatocelulárního postižení, se v dětském věku může rozvinout poměrně rychle po nástupu prvních příznaků jaterního onemocnění (např. u dětí s glykogenózou typ IV), pomaleji z jaterní fibrózy (např. u dětí s dědičnou poruchou glykosylace typ Ib) nebo až po letech relativně stabilizovaného stavu (Wilsonova nemoc, tyrozinémie typ I). Klinicky se projevuje ne-

Tabulka 14: Vybrané dědičné poruchy metabolismu s rizikem rozvoje cirhózy

| Věk nástupu | Metabolické onemocnění | Další příznaky a nálezy |
|-------------|--------------------------------------|---|
| < 1 rok | glykogenóza typ IV | myopatie |
| | galaktosémie | katarakta, ↑ redukující substance v moči |
| | neonatální hemochromatóza | ↑↑↑ ferritin ↑↑↑ AFP |
| > 1 rok | deficit α ₁ -antitrypsinu | ↓↓ α ₁ -antitrypsin |
| | tyrozinémie typ I | hepatocelulární karcinom ↑↑↑ α ₁ -fetoprotein |
| | dědičné poruchy glykosylace | ↓↓ tetrasialované formy transferinu |
| > 10 let | Wilsonova nemoc | korneální prsteneček, hemolytická anémie extrapyramidové příznaky |

prospíváním, portální hypertenzi a hypersplenismem, rozvojem ascitu či krvácením z jícnových varixů, vzácně i encefalopatií. Diferenciální diagnostika vybraných poruch metabolismu spojených s rizikem rozvoje cirhózy je uvedena v tabulce 14.

• *Glykogenóza typ IV*

Glykogenóza typ IV (GSD IV, Andersenova nemoc) je způsobena mutacemi v genu pro „glykogen branching enzyme“. Enzymatická porucha vede k hromadění neúplné molekuly glykogenu charakteru amylopektinu, který v játrech působí jako „cizí těleso“ a vede k rozvoji cirhózy. Porucha metabolismu glykogenu není omezena pouze na játra, ale týká se i svalového glykogenu. Výskyt není známý, dědičnost je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky se většinou projeví již v kojeneckém věku progredujícími postižením jater, které během následujících let vede k těžké cirhóze. Mezi další projevy patří myopatie a případně kardiomyopatie.

Diagnostika je založena na klinickém podezření. Histochemické vyšetření jaterní biopsie ukazuje charakteristickou akumulaci amylopektinu a diagnózu lze potvrdit na molekulární úrovni.

Léčba: Při rychle progredujícími postižení jater je metodou volby transplantace jater, která však nezabrání rozvoji myopatie ani eventuálnímu rozvoji kardiomyopatie.

• *Dědičná porucha glykosylace proteinů typ Ib (MPI CDG Ib)*

Většina lidských proteinů je glykosylována. Dosud bylo rozpoznáno > 60 různých dědičných poruch glykosylace, které se obvykle manifestují v dětském věku multiorgánovým postižením. Dědičná porucha glykosylace typ Ib (MPI-CDG Ib, CDG syndrom Ib) je způsobená poruchou fosfomanoizomerázy (MPI), která přeměňuje fruktóza-6-fosfát na manóza-6-fosfát, čímž dochází k alteraci syntézy N-glykoproteinů (oligosacharidů vázaných na NH₃ skupinu asparaginu). Výskyt není známý, dědičnost je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky u dětí s MPI-CDG Ib se projevují těžkou enteropatií s nezvladatelnými průjmy, popsáno bylo i izolované jaterní postižení s rozvojem cirhózy.

Diagnostika je založena na klinickém podezření. Častá je koagulopatie, enterobiopsie ukáže histologické změny obdobné celiakii, ale bezlepková dieta nevede ke zlepšení. Vyšetření izoelektrickou fokusací ukazuje patologický profil transferinu v séru, ale diagnózu je nutno potvrdit na enzymatické a/nebo molekulární úrovni.

Léčba gastrointestinálních obtíží je založena na podávání D-manózy, která je enzymaticky přeměněna na manóza-1-fosfát (hlavní metabolit v procesu N-glykosylace). Postižené děti vyžadují i léčbu koagulopatie.

d) Hepatomegalie

Hepatomegalie bývá jedním z prvních příznaků onemocnění u dětí s řadou dědičných poruch metabolismu. Pro diferenciálně diagnostickou rozvahu nad nemocným dítětem je

zásadní vyšetřit konzistenci jater při palpaci, zda je hmatný i levý lalok jater a zda je přítomná i splenomegalie. Hepatosplenomegalie (ale i izolovaná splenomegalie) je typická u dětí s lyzozomálním střádáním. Izolovaná hepatomegalie s významně zvětšeným a hmatným levým jaterním lalokem je častější u dětí s jaterní glykogenózou (obrázek 10 barevné přílohy) a typická je pro děti s kongenitální fibrózou jater. Palpačně tvrdá játra s nerovným okrajem jsou typickým nálezem u hepatocelulárního karcinomu u dětí s tyrozinémií typ I nebo u pacientů s jaterní cirhózou (např. u Wilsonovy nemoci či deficitu α_1 -antitrypsinu).

Játra i slezina u dětí s lyzozomálním střádáním jsou sice při palpaci tužší, ale jejich okraj je hladký a palpace není bolestivá. Glykémie, koagulace i hladina albuminu v krvi zůstávají v širší normě. Výjimku tvoří děti s Niemannovou-Pickovou nemocí typ C, u kterých se může rozvinout těžké jaterní selhání. Lyzozomální porucha je pravděpodobnější u dětí, které mají vedle hepatosplenomegalie i dysmorfické rysy nebo makrocefalii, pupeční nebo inkuinální kýlu, opakované otitidy nebo poruchu psychomotorického vývoje. K laboratorním nálezům, které u dětí s hepatosplenomegalií podporují podezření na střádání, patří anémie a trombocytopenie (např. Gaucherova nemoc) a rtg projevy dysostosis multiplex (např. mukopolysacharidózy). Nález zvýšené aktivity chitotriosidázy v plazmě vede k pode-

Tabulka 15: Základní diferenciální diagnostika u dětí s hepatomegalií

| Věk nástupu | Metabolické onemocnění | Další příznaky a nálezy |
|-----------------|--|---|
| < 3 měsíce | lyzozomální onemocnění Wolmanova nemoc | splenomegalie kalcifikace v nadledvinách |
| | dědičné poruchy glykosylace | vpáčené bradavky |
| | poruchy glukoneogeneze | ↑↑ laktát ↓ glykémie na lačno |
| | mevalonová acidurie | neprospívání, splenomegalie |
| 3 měsíce–2 roky | jaterní glykogenózy | ↓ glykémie, ↑ lipidy, ↑ laktát |
| | poruchy glukoneogeneze | ↑↑ laktát, ↓ glykémie |
| | lyzozomální onemocnění | splenomegalie |
| | deficit α_1 -antitrypsinu | ↓ α_1 -antitrypsin |
| > 2 roky | hemochromatóza | diabetes mellitus hypogonadismus |
| | cystická fibróza | plicní a GIT postižení |
| | lyzozomální onemocnění Niemann-Pick typ B CESD | splenomegalie intersticiální plicní proces hypercholesterolémie |
| | glykogenózy typ VI a IX | ↓ glykémie nalačno, ↑ lipidy |
| | Fanconi-Bickel syndrom | Fanconiho syndrom |

CESD – nemoc ze střádání esterů cholesterolu

zření na lyzosomální onemocnění. Izolovaná hepatomegalie a ataky hypoglykemií nalačno jsou přítomny u dětí s jaterní formou glykogenózy nebo poruchou glukoneogeneze. Děti s glykogenózou typ I mají i nefromegalii a laboratorní vyšetření může zachytit hyperurikémii, hyperlipidémii a hyperlaktacidémii. Diferenciální diagnostika hepatomegalie je popsána v tabulce 15.

• *Hemochromatóza*

Hemochromatóza je na rozdíl od neonatální hemochromatózy způsobena ukládáním železa ve formě ferritinu a hemosiderinu do tkání při nadměrném vstřebávání železa ve střevních buňkách. Dědičnost je autosomálně recesivní, výskyt je v kavkazské populaci poměrně častý, prevalence se udává 1 : 200–500. Klinické příznaky se obvykle projeví v průběhu dospívání nebo častěji až v dospělosti hepatomegalii a hepatopatií. Postižení pankreatu vede k diabetes mellitus, postižení gonád k hypogonadismu, postižení srdce k arytmiím a srdečnímu selhávání. Pacienti mohou mít kožní pigmentace.

Diagnostika: V krvi je zvýšená koncentrace železa, ferritinu a saturace tranferinu železem. Diagnózu lze potvrdit na molekulární úrovni nebo průkazem patologické akumulace železa v jaterní biopsii. **Léčba** je vedena snahou snížit obsah železa v těle opakovanými venepunkcemi nebo podáváním chelátů.

• *Glykogenózy*

Glykogenózy (GSD) představují skupinu onemocnění způsobených poruchami syntézy nebo degradace glykogenu. Podle enzymatické poruchy a podle postižení jednotlivých tkání se GSD dělí na několik typů. Jaterní postižení se projevuje především u dětí s GSD typ I, III, IV, VI, VIII a IX, naopak primární postižení svalů a srdce je častějším projevem GSD typ II, V a VII. Celkový výskyt glykogenóz v populaci je poměrně častý (cca 1 : 20 000), ačkoli některé typy glykogenóz jsou velice vzácné, např. glykogenóza typ 0 (GSD 0), kdy je porušena syntéza glykogenu z defektu glykogensyntázy, a glykogenóza typ XI (Fanconi-Bickel), která je způsobená poruchou facilitovaného transportu glukózy a projevuje se kromě hepatomegalie a neprosívání i Fanconioho syndromem a intolerancí galaktózy.

– Glykogenóza typ Ia (GSD Ia)

Glykogenóza typ Ia (GSD Ia, nemoc von Gierke) je způsobena poruchou glukóza-6-fosfatázy v játrech a ledvinách. Dědičnost je autosomálně recesivní. Výskyt se odhaduje na 1 : 80 000, v ČR bylo diagnostikováno 18 pacientů.

Klinické příznaky začínají v kojeneckém věku progredující hepatomegalii a atakami hypoglykemií nalačno, které mohou vyústit v křeče. Hypoglykémie jsou častější v průběhu akutních respiračních nebo gastrointestinálních onemocnění a při laktátové acidóze jsou doprovázeny Kussmaulovým dýcháním. Frekvence hypoglykemických atak u starších dětí klesá. Růst se u neléčených dětí zpomaluje a začátek puberty je výrazně opožděn. V prů-

bĕhu dospívání se v játrech objevují četné adenomy, ale maligní transformace s rozvojem hepatocelulárního karcinomu postihne < 5 % pacientů. V dospĕlosti se objevují xantomy, porucha renálních funkcí s hypertenzí a příznaky dny. Sonografické vyšetření ukáže nejen zvětšená játra s vyšší echogenitou, ale i nefromegalii. V krvi je hypertriacylglycerolémie a hyperurikémie, v moči zvýšené vylučování laktátu a kyseliny 2-oxoglutarové. Laboratorní vyšetření se také používají pro monitorování léčby.

Diagnostika je založena na klinickém podezření, které lze potvrdit na molekulární úrovni v krevním vzorku. Tím významně klesla indikace jaterní biopsie, která by prokázala steatózu a nahromadění glykogenu. Stejnĕ tak histochemické vyšetření glukóza-6-fosfatázy ve vzorku jaterní biopsie se již prakticky neprovádí.

Léčba spočívá ve snaze zabránit jak rozvoji hypoglykemií pomocí frekventní výživy s pauzami nepřesahujícími 2,5–3 hodiny, tak i sekundárním metabolickým poruchám omezením příjmu živočišných tuků, laktózy, sacharózy a fruktózy. U kojenců a malých batolat se do každého jídla přidává maltodextrin, starší děti mají po každém jídle dostat podle hmotnosti 5–20 g nevařeného kukuřičného škrobu. K dispozici je i modifikovaný škrob s protrahovanĕjším účinkem (Glycosade). U kojenců a batolat je metodou volby kontinuální výživa gastrostomií, u předškolních dětí je vhodná frekventní výživa přes den a kontinuální výživa v noci tvořená cca 30 % celodenního příjmu kalorií. U starších dětí lze noční kontinuální výživu nahradit podáváním nevařeného kukuřičného škrobu v intervalu 3–4 hodin. Při nechutenství, zvracení nebo průjmumu musí dítě dostat infuzní léčbu s glukózou v dávce 6–7 mg/kg/min. u kojenců, 5–6 mg/kg/min. u batolat a 4 mg/kg/min. u větších dětí. Při stoupajícím perorálním příjmu dítěte lze rychlost infuze postupně snižovat. Při hyperurikémii se podává allopurinol. Farmakologická léčba hyperlipidémie obvykle není nutná.

– Glykogenóza typ Ib (GSD Ib)

Glykogenóza typ Ib (GSD Ib) je způsobená poruchou nitrobuňčného transportu glukóza-6-fosfátu na podkladĕ mutací v genu, který v komplexu glukóza-6-fosfatázy kóduje translokázu. Výskyt není známý, dědičnost je autosomálně recesivní.

Klinické projevy jsou podobné jako u dětí s GSD Ia, ale bývá přítomná i častá neutropenie, ulcerózní postižení dutiny ústní a příznaky nespecifického střevního zánĕtu.

Diagnózu lze potvrdit enzymaticky v čerstvě odebraném a nezamraženém vzorku jaterní biopsie, přednost však má diagnostika na molekulární úrovni. **Léčba** je obdobná jako u dětí s GSD Ia. Při výrazné neutropenii lze podávat filgrastim (Neupogen), speciální léčbu vyžaduje i postižení střeva.

– Glykogenóza typ III (GSD III)

Glykogenóza typ III (GSD III) je multisystémové onemocnění způsobené poruchou amylo-1,6-glukosidázy, která vede ke sníženému uvolňování glukózy z jaterního a svalového glykogenu. Dědičnost je autosomálně recesivní, výskyt není známý.

Klinické příznaky se projevují v kojeneckém věku hepatomegalií, hepatopatií, hyperlipidemií a hypoglykemiemi. U > 75 % dětí je kromě jaterního onemocnění přítomno i postižení kosterního svalu a myokardu (tzv. GSD typ IIIa), což odlišuje tento typ glykogenózy od glykogenózy typ I. Také ataky hypoglykemií jsou obvykle méně závažné, takže postižené děti většinou nepotřebují noční výživu nasogastrickou sondou (viz kap. Metabolické myopatie)

– Glykogenózy typ VI, VIII a IX

Glykogenózy VI, VIII a IX vznikají při poruchách funkce jaterního fosforylačního systému. GSD VI je způsobena poruchou jaterní fosforylázy, GSD VIII poruchou aktivace fosforylázy a GSD IX poruchou fosforylázy b kinázy, která má 4 tkáňově specifické izoformy. Nejčastější je porucha α -podjednotky (GSD IXa) s gonosomálně recesivní dědičností, která se vyskytuje u 75 % dětí s poruchou fosforylačního systému, dědičnost u poruch ostatních izoform i u dětí s GSD VI a VIII je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky včetně hepatomegalie jsou podobné jako u dětí s GSD III, ale ataky hypoglykemií nejsou příliš časté, hladiny aminotransferáz bývají jen mírně zvýšené a s věkem ještě klesají. Častý je výskyt adenomů v játrech, ale maligní transformace s rozvojem hepatocelulárního karcinomu je vzácná. Nutné jsou sonografické kontroly jater a monitorování hladin α_1 -fetoproteinu. **Diagnózu** jednotlivých typů GSD potvrdí enzymatická vyšetření v leukocytech, erythrocytech nebo ve vzorku jaterní biopsie.

• *Niemannova-Pickova nemoc typ A a B*

Příčinnou Niemannovy-Pickovy nemoci typ A a B (NPA, NPB) je strádání sfingomyelinu při poruše enzymu sfingomyelinázy. Výskyt v ČR je 1 : 300 000 (Poupětová H et al., 2010) a celkem bylo diagnostikováno 24 pacientů. Dědičnost je autosomálně recesivní.

Mezi **klinické příznaky** patří především hepatosplenomegalie, atrofie optických nervů s třešňovou skvrnou na očním pozadí, intersticiální plicní fibróza a u dětí s NPA i progredující neurodegenerace. Nejtěžší průběh má infantilní typ NPA, který začíná v prvních měsících života neprosíváním, hepatosplenomegalií, poruchou psychomotorického vývoje a časným postižením plic. Neurologická deteriorace se většinou objeví již koncem 1. roku života. Počáteční hypotonie přechází do spasticity s vymizením šlachy-okosticových reflexů, psychomotorický vývoj dítěte se zastaví. Děti s NPA obvykle umírají v batolecím věku. Třešňovou skvrnu na očním pozadí má asi 50 % postižených kojenců. U dětí s NPB se organomegalie většinou objeví až v batolecím věku. Intelekt dítěte sice není významněji postižen, ale progreduje fibróza jater, porucha růstu a rozvíjí se plicní fibróza. Onemocnění může probíhat i jako intermediální typ nebo jako mírnější forma NPB s počátkem projevu v průběhu dospívání.

Diagnostika je založena na klinickém podezření. Aktivita chitotriosidázy v plazmě je zvýšená, vyšetření kostní dřevě ukáže pěnové strádavé buňky. Diagnózu je nutno potvrdit

na enzymatické úrovni, dostupné je i molekulárně-genetické vyšetření. Kauzální léčba není zatím dostupná.

• *Gaucherova nemoc*

Všechny tři typy Gaucherovy nemoci (GD typ 1, 2 a 3) jsou způsobeny poruchou β -glukosidázy, která vede ke střádání glukocerebrosidu především v makrofázích. V ČR je výskyt GD 1 : 80 000 (Poupětová H et al., 2010), dědičnost je autosomálně recesivní. V ČR bylo diagnostikováno 54 pacientů (GD1 – 46 pacientů, GD2 a GD3 – 8 pacientů).

Klinické příznaky: Nejčastější non-neuronopatická forma GD typ 1 se manifestuje v průběhu dětského věku a projevuje se především výraznou splenomegalií a mírnější hepatomegalií (obrázek 11a, 11b barevné přílohy) s progredující trombocytopenií a anémií (rozvinout se může i pancytopenie). Postižení kostí působí bolesti v oblasti dolních končetin, rtg a MRI vyšetření ukáže metabolickou osteopatii až ložiskovou osteonekrózu, v dospělosti i těžkou osteoporózu. Mezi méně časté komplikace u neléčených dětí patří porucha růstu a intersticiální plicní proces. Neuronopatická forma GD typ 2 začíná v prvních měsících života neprospíváním, hepatosplenomegalií, progredující spastickou kvadruplegií s opistotonem a zástavou psychomotorického vývoje. Nejméně častá je intermediální forma GD typ 3, která začíná jako typ 1, ale v průběhu onemocnění se přidružují i neurologické a oční komplikace, především porucha okohybných svalů.

Diagnostika je založena na klinickém podezření a nálezů zvýšené aktivity chitotriosidázy v plazmě. V kostní dřeni jsou přítomny tzv. „pěnové buňky“, diagnóza je potvrzena na základě snížené aktivity β -glukosidázy v izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech a molekulární analýzy.

Léčba spočívá v enzymové substituční terapii (ERT) pomocí pravidelného intravenózního podávání rekombinantně připraveného enzymu, ale ERT není účinná u dětí s Gaucherovou nemocí typ 2. U některých dospělých pacientů s mírnějším průběhem onemocnění lze ERT nahradit substrát redukční terapií (SRT).

• *Wolmanova nemoc a nemoc ze střádání esterů cholesterolu (CESD)*

Obě onemocnění, Wolmanova nemoc i nemoc ze střádání esterů cholesterolu (CESD), jsou způsobeny poruchou lyzozomální kyselý lipázy, která štěpí LDL derivovaný ester cholesterolu na neesterifikovaný cholesterol. Přítom neesterifikovaný cholesterol má významnou roli v řízení endogenní syntézy cholesterolu. V ČR je výskyt 1 : 350 000 (Poupětová H et al., 2010), dědičnost je autosomálně recesivní. V ČR bylo diagnostikováno 20 pacientů.

Klinické příznaky: Wolmanova nemoc je závažné onemocnění, které začíná v prvním roce života neprospíváním, hepatosplenomegalií, enteropatií s průjmy a steatoreou a rychle progredujícím selháním jater. Postižené děti mívají kalficikace v nadledvinách. Naopak CESD, mírnější forma onemocnění, se projevuje až v předškolním a školním věku hepa-

tosplenomegalií, hepatopatií a hypercholesterolémií, která v průběhu dospívání stoupá nad 8–10 mmol/l. V dospělosti se rozvíjí jaterní fibróza až cirhóza a předčasná ateroskleróza.

Diagnózu lze potvrdit enzymatickým vyšetřením v izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech. **Léčba:** Probíhají klinické studie s enzymovou substituční terapií (ERT).

2.6 Dědičné poruchy metabolismu s postižením ledvin

Mezi nefrologické příznaky, u kterých je nutno pomyslet i na dědičnou poruchu metabolismu (DPM), patří renální tubulární acidóza, urolitiáza a polyurie s opakovanými atakami dehydratace. Cystické onemocnění ledvin se vyskytuje u kojenců s Zellwegerovým syndromem.

Tabulka 16: Diferenciální diagnostika urolitiázy u dětí s dědičnými poruchami metabolismu

| Chemické složení litiázy | Metabolické onemocnění | Porucha enzymu | Laboratorní vyšetření | Rtg litiázy |
|------------------------------|---------------------------------------|--|----------------------------------|-------------|
| cystin | cystinurie | porucha transportu AMK | ↑ U-dibazické AMK | poz/neg* |
| kyselina močová | Lesch-Nyhan | HPRT | ↑-KM, ↑ U-puriny | neg |
| | juvenilní familiární dnavá nefropatie | REN, UMOD gen | ↓-EF _{KM} , ↓U-UMOD | |
| | ↑ aktivita PRPPs | PRPP syntetázy | ↑-KM, ↑ U-puriny | |
| | GSD typ I | glukóza-6-P-ázy | ↑-KM, ↓-glc, ↑-TG | |
| | renální hypourikémie | URAT1 | ↓-EF _{KM} | |
| 2,8(OH) ₂ -adenin | purinů | APRT | ↑ U-2,8(OH) ₂ -adenin | neg |
| xantin | xantinurie | xantinoxidázy | ↑U-puriny | neg |
| oxaláty | oxalurie I | alanin:glyoxalát aminotranferázy | ↑ U-kys. glykolová | poz |
| | oxalurie II | D-glycerát dehydrogenázy | ↑ U-kys. glycerolová | |
| kalciové soli | hyperkalcurie + urikosurie | multifaktoriální | sběr moči: kalcurie | poz |
| | Wilsonova choroba | P-typ ATP-ázy zajišťující transport mědi | | |

U: moč; AMK: aminokyseliny; Glc: glykémie; KM: kyselina močová; TG: triacylglyceroly; EFKM: exkreční frakce KM; UMOD: uromodulin

*poz/neg: rtg diagnostika je možná pouze u větších konkrementů

PRPP: fosforibosylpyrofosfát; GSD: glycogen storage disease; HPRT: hypoxantinguaninfosforibosyltransferáza;

APRT: adeninfosforibosyltransferáza

mem, u dětí s dědičnou poruchou glykosylace proteinů (CDG Ia) nebo u dětí s glutarovou acidurií typ II. Chronická renální insuficience, která je častá u dětí s metylmalonovou acidurií (MMA), začíná jako izolovaná tubulární dysfunkce s metabolickou acidózou a hyperchlorémií při nadměrných ztrátách bikarbonátu močí. U postižených dětí se postupně rozvíjí intersticiální nefritida a klesá i glomerulární filtrace. U dětí s MMA a poruchou metabolismu kobalaminu C se navíc vyskytují ataky hemolyticko-uremického syndromu. U neléčených dětí s glykogenózou typ I (GSD I) se renální postižení projevuje proteinurií, progredující glomerulosklerózou, renoparenchymovou hypertenzí a hyperurikemickou nefrokalcinózou (urolitiázou). U dětí s celou řadou mitochondriálních poruch je často přítomna i kombinace tubulární dysfunkce, Fanconioho syndromu a fokálně-segmentální glomerulosklerózy. Kongenitální nefrotický syndrom může být kromě jiného i projevem dědičné poruchy syntézy koenzymu Q10.

Urolitiáza je poměrně častým projevem nefrologického onemocnění u dospělých pacientů, v dětském věku je vzácnější. Klinicky se projevuje renálními kolikami doprovázenými nauzeou a zvracením, mezi komplikace urolitiázy patří akutní hydronefróza či opakované infekce močových cest. Pokud se urolitiáza objeví již v dětském věku, je až v 70 % způsobená dědičnou poruchou metabolismu (tabulka 16).

Cystinurie

Cystinurie je způsobena poruchou transportu cystinu a dibazických aminokyselin (lysin, ornitin, arginin) v ledvinných tubulech a enterocytech tenkého střeva. Snížená reabsorbce cystinu v proximálním tubulu vede k jeho zvýšené koncentraci v moči. Pokud hladina cystinu v moči přesáhne litogenní koncentraci ($> 1250 \mu\text{mol/l}$), cystin v moči krystalizuje a tvoří kameny. Výskyt je cca 1 : 6 500. Dědičnost je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky cystinurie začínají ve školním věku opakovanými atakami renálních kolik s hematurií. U neléčených pacientů se po opakovaných močových infekcích rozvine ve druhém až třetím deceniu chronická pyelonefritida.

Diagnóza je založena na vyšetření cystinu a dibazických aminokyselin v moči nebo na chemickém vyšetření konkrementu. Heterozygoti jsou sice bez obtíží, ale u části z nich lze laboratorně prokázat zvýšené vylučování cystinu. V **léčbě** se uplatňuje zvýšený příjem tekutin (nad 4–6 litrů denně), z toho cca 1/3 je nutné vypít v průběhu noci. Většina pacientů potřebuje v léčbě i penicilamin nebo merkaptopropionylglycin (tiopronin), který navázáním na cystin zvyšuje jeho rozpustnost. Samotná alkalizace moči (pH $>7,6$) k prevenci urolitiázy nestačí.

Urátová litiáza

Vyskytuje se u dětí s glykogenózou typ I (GSD I) či Lesch-Nyhanovým syndromem, u dětí s poruchou psychomotorického vývoje a deficitem enzymu HPRT (hypoxantinguaninfosforibosyltransferázy) nebo poruchou sluchu a zvýšenou funkcí PRPP syntetázy (fosforibo-

slypyrofosfátsyntetázy). Xantinová litiáza vzniká nadprodukcí špatně rozpustného xantinu u dětí s poruchou xantinoxidázy s hypourikémií. Oxalurie typ I vede k tvorbě močových kamenů již v průběhu prvního roku života a renální postižení rychle progreduje do ledvinného selhání. V moči je kromě hyperoxalurie i zvýšené vylučování kyseliny glykolové. Děti s oxalurií typ II mají kromě hyperoxalurie zvýšené vylučování kyseliny glycerolové. Hyperoxalurie a kalcium-oxalátové kameny mohou vznikat i u dětí s cystickou fibrózou.

Fanconiho syndrom

Je způsoben poruchou tubulárních funkcí ledvin se sníženou reabsorpcí aminokyselin, glukózy, fosfátů, bikarbonátu a kyseliny močové. Postižené děti neprospívají, mají hyperchloremickou metabolickou acidózu, polyurii s tendencí k dehydrataci, vitamin D-rezistentní křivici a osteomalacii. V moči je generalizovaná hyperaminoacidurie, glukosurie, fosfaturie, hyperurikosurie a zvýšené pH. Častá je hypokalémie. Velké ztráty karnitinu

Tabulka 17: Dědičné poruchy metabolismu s projevy Fanconiho syndromu

| Metabolické onemocnění | Porucha Na proteinové úrovni | Další klinické a laboratorní příznaky |
|----------------------------------|--|--|
| infantilní cystinóza | lyzozomální cystinový transportér | depozita v rohovce, porucha růstu, selhání ledvin |
| tyrozinémie typ I | fumarylacetoacetát hydroláza | závažná hepatopatie, ↑ α ₁ -fetoprotein |
| galaktosémie | galaktóza-1-fosfát uridylyltransferáza | hepatopatie, katarakta, mentální retardace |
| hereditární intolerance fruktózy | fruktóza-1,6-fosfát aldoláza B | hepatopatie, hypoglykémie |
| glykogenózy typ I, III, IX | glukóza-6-fosfatáza, amylo-1,6-glukosidáza, fosforyláza-b-kináza | hepatomegalie, hypoglykémie, hyperlipidémie, laktátová acidóza |
| Fanconi-Bickelův syndrom | GLUT2 | hepatomegalie |
| Wilsonova nemoc | P-typ ATPázy zajišťující transport mědi | hepatopatie prstenec Kayser-Fleischerův extrapyramidové příznaky |
| mitochondriální poruchy | syndrom Pearson syndrom Kearns-Sayre mtDNA deplece (RRM2B) cytochrom c oxidáza | sideroblastická anémie externí oftalmoplegie encefalomyopatie, psychomotorická retardace |

GLUT2: glukózový transportér 2

močí při polyurii mohou vést k poruše β -oxidace mastných kyselin, což se může projevit svalovou slabostí, kongestivním srdečním selháváním nebo atakami hypoketotických hypoglykemií. V tabulce 17 jsou uvedeny dědičné poruchy metabolismu s projevem Fanconi syndromu v dětském věku.

Infantilní cystinóza

Infantilní cystinóza je generalizované onemocnění způsobné poruchou transportéru pro cystin v membráně lyzozomů, které vede k deseti- až tisícinásobnému zvýšení hladiny cystinu v lyzosomech. Cystein je degradační produkt transulfurace methioninu, cystin je tvořen dvěma molekulami cysteinu spojených disulfidovým můstkem. Střádáním jsou nejvíce postiženy ledviny, ale cystinová depozita jsou přítomná i v dalších tkáních včetně spojivek, kostní dřevě, štítné žlázy či jater, postižen může být i centrální nervový systém. Výskyt je cca 1 : 150 000, nejčastější je nefrotická infantilní forma cystinózy. Dědičnost je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky u dětí s infantilní formou cystinózy začínají v kojeneckém věku nechutenstvím, zvracením, zácpou a polyurií s atakami dehydratace, neprospíváním a poruchou růstu. Vlasy jsou světlé a řídké. Mezi oční projevy, které se objevují v batolecím věku, patří korneální depozita cystinu a retinopatie, méně častá je katarakta a glaukom. U neléčených dětí se rozvine Fanconiho syndrom, renální křivice a nefrokalcinóza, která progreduje do renálního selhání mezi 9. až 12. rokem života. Mezi další komplikace, začínající ve školním věku, patří hypertenze, hypothyroidismus, pubertas tarda, inzulin dependentní diabetes mellitus, insuficience zevně sekretorické funkce pankreatu, myopatie s rozvojem svalové atrofie a poruchy polykání (po 20. roce života) a hepatosplenomegalie. Postižení centrálního nervového systému se vyskytuje jen vzácně.

Diagnostika je založena na klinickém podezření. Diagnózu podporuje nález zvýšené koncentrace chitotriosidázy v plazmě, přítomnost krystalků v rohovce při vyšetření štěrbinovou lampou a nález depozit při mikroskopickém vyšetření vzorku bioptované spojivky fixovaného v etanolu. Diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni vyšetřením genu *CTNS*. Stanovení koncentrace cystinu v leukocytech nebo fibroblastech není v ČR dostupné.

Léčba bitartarátem cysteaminu (Cystagon) váže cystin v lyzosomech buněk a tvoří molekulu cysteamin+cystein, která je transportována lysinovým transportérem z lyzozomu. Pro prevenci očních komplikací se používá lokální léčba (Cysteamin oční kapky). Léčba sekundárních komplikací základního onemocnění je symptomatická.

2.7 Dědičné poruchy metabolismu s postižením očí

Postižení očí u dětí s dědičnými poruchami metabolismu se nejčastěji projevuje zákalem rohovky, kataraktou, dislokací čoček, pigmentovou degenerací sítnice, atrofií optiku nebo ptózou víček a zevní oftalmoplegií. Projevy očního onemocnění bývají oboustranné, mo-

hou být izolované, ale častěji jsou kombinované s postižením dalších smyslových orgánů nebo jsou doprovázené různými poruchami CNS.

Zákal rohovky

Rohovka je tkáň velmi citlivá na cizorodý materiál. Pokud k produkci chemicky odlišné látky dochází přímo v rohovce, postihuje zákal celou rohovku. Pokud je patologická látka produkována v jiné tkáni a do rohovky je transportována krví, vzniká periferní zákal rohovky. V tabulce 18 jsou uvedeny nejčastější dědičné poruchy metabolismu, které se

Tabulka 18: Dědičné poruchy metabolismu s rozvojem zákalu rohovky

| |
|---|
| Lyzosomální poruchy |
| mukopolysacharidóza typ I, IV, VI a VII |
| α-manosidóza |
| Fabryho nemoc |
| mukolipidózy |
| mnohočetný sulfatázový deficit |
| cystinóza |
| Poruchy metabolismu lipidů |
| homozygotní forma familiární hypercholesterolémie |
| lecitin: cholesterol acyltransferáza (Tangierova nemoc) |
| fish-eye nemoc |
| Aminoacidopatie |
| tyrozinémie typ II |
| alkaptonurie |
| Ostatní |
| Wilsonova nemoc |

kromě jiného projevují i zákal rohovky.

Děti s některými typy mukopolysacharidózy mají nejen zákal rohovky, ale častá je i retinopatie, zvýšení nitroočního tlaku a atrofie optiků. Pacienti s Fabryho nemocí, která představuje multiorgánové lyzosomální onemocnění s postižením ledvin, srdce, kůže (angiokeratomy) a očí, mají na rohovce specifický nález obrazu tzv. vertex keratopatie (cornea verticillata). Navíc oční vyšetření může ukázat obraz abnormálně vinutých až aneuryzma tvořících cév na spojivce a retině. V naší populaci se jedná o poměrně časté onemocnění, dědičnost je go-

nosomálně recesivní, ale časté je i postižení heterozygotních žen. Léčba je založena na enzymové substituční terapii (ERT).

U dětí s cystinózou dochází k patologické akumulaci krystalů cystinu v rohovce, která je nejdříve postižena periferně a později i centrálně. Dominantním klinickým nálezem je fotofobie, která často předchází postižení ledvin. Mohou se objevit i eroze rohovky. Změny na rohovce vznikají i u pacientů s familiární hypercholesterolémií, kdy šedavé skvrny v centrální oblasti rohovky a konsolidací na periférii tvoří typický arcus lipoides corneae. U dospělých pacientů s alkaptonurií a poruchou metabolismu kyseliny homogentisové, která se projevuje předčasnou artrózou a ochronózou s černým zbarvením chrupavek a tmavnutím moči, je častým nálezem přítomnost „černých olejových kapének (oil-droplet)“ na rohovce.

Katarakta

Vzniká přítomností opacit v oční čočce. Do diferenciálně diagnostické rozvahy u dítěte s kataraktou patří kromě DPM i kongenitální infekce a řada genetických onemocnění a syndromů, ale příčinu katarakty se podaří odhalit jen u menší části dětí. Z DPM je katarakta častá u novorozenců a kojenců s poruchami metabolismu sacharidů (galaktosémie, porucha metabolismu polyolů) a peroxisomálních poruch. V průběhu dětství se katarakta rozvine u pacientů s α -manosidózou, Fabryho, Wilsonovou a Menkesovou nemocí nebo Smith-Lemli-Opitzovým syndromem (tabulka 19). Pokud není oboustranná katarakta se začátkem v novorozeneckém věku léčena, vzniká během několika měsíců nystagmus a amblyopie. Katarakta u dětí s galaktosémií po zahájení dietoterapie zcela vymizí nebo se alespoň výrazně zlepší. U některých onemocnění začíná katarakta již intrauterinně. Do této skupiny patří Loweho syndrom, který se kromě prenatálně vzniklé katarakty projevuje také Fanconioho syndromem a neurologickým postižením.

Tabulka 19: Dědičné poruchy metabolismu u dětí s kataraktou

| Neonatální období |
|--|
| galaktosémie |
| porucha metabolismu polyolů |
| Zellwegerův syndrom |
| rhizomelická chondrodysplasia punctata |
| Loweho syndrom |
| Dětství |
| galaktosémie |
| porucha metabolismu polyolů |
| α -manosidóza |
| Fabryho nemoc |
| neuronální ceroidlipofuscinóza (juvenilní forma) |
| hyperornitinémie |
| lysinurická proteinová intolerance |
| Loweho syndrom |
| Smith-Lemli-Opitzův syndrom |
| peroxisomální onemocnění |
| mitochondriální onemocnění |
| Wilsonova nemoc |
| Menkesova nemoc |

Dislokace čočky

Je jedním z hlavních příznaků onemocnění u dětí s homocystinurií. Objevuje se v předškolním a školním věku a obě čočky se obvykle luxují směrem dolů. Naopak u pacientů s Marfanovým syndromem je častější dislokace čoček směrem nahoru, ale samotný oftalmologický nález nestačí pro odlišení obou onemocnění.

Pigmentová degenerace sítnice (RP)

Jde o etiologicky heterogenní onemocnění s proliferací pigmentových epitelových buněk, která vede ke ztrátě fotoreceptorů s postupnou ztrátou periferního vidění. Mezi první příznaky patří zhoršená adaptace zraku při vstupu do tmavé místnosti, zúžení zrakového pole a porucha vizu. Primární RP je onemocnění s izolovaným postižením očí, naopak sekundární RP bývá projevem řady onemocnění s multiorgánovou manifestací. Příkladem

primární RP je gyrátová atrofie způsobená poruchou transportu ornitinu, při které zvýšená hladina ornitinu poškozujefotoreceptory sítnice. Sekundární RP se vyskytuje u dětí s neuronální ceroidlipofuscinózou, poruchami β -oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD a porucha mitochondriálního trifunkčního proteinu), syndromy Kearns-Sayre a NARP (neurogenní svalová slabost, retinitis pigmentosa) nebo u dětí s Refsumovou nemocí. Variantou pigmentové retinopatie je „třešňová skvrna na očním pozadí“, sytě červená barva lemovaná světlým lemem buněk naplněných strádavým materiálem, která vzniká akumulací gangliosidů v retinálních gangliových buňkách (tabulka 20).

Tabulka 20: Dědičné poruchy metabolismu s třešňovou skvrnou na očním pozadí

| |
|--|
| sialidóza typ I a II |
| galaktosialidóza (časné infantilní forma) |
| Tay-Sachsova nemoc (GM2 gangliosidóza, infantilní forma) |
| Sandhoffova nemoc (GM2 gangliosidóza, infantilní forma) |
| GM1 gangliosidóza |
| Niemann-Pick typ A |
| Gaucherova nemoc typ 2 |
| Farberova nemoc |

Atrofie zrakového nervu

Atrofie zrakového nervu

Vzniká ztrátou axonů optických nervů či ztrátou podpůrné mikrovaskulární tkáně. Klinicky se projevuje různě závažnou poruchou zraku od lehce snížené zrakové ostrosti s poruchou perimetru a ztrátou schopnosti rozpoznat barvy až po úplnou ztrátu zraku. Typickým nálezem na očním pozadí je bledost terče. Mezi primární příčiny atrofie zrakového nervu patří Leberova hereditární optická neuropatie (syndrom LHON), optická atrofie způsobená mutacemi genu *OPA1* a Costeffova optická atrofie (způsobená mutacemi genu *OPA3*). Sekundární optická atrofie se vyskytuje u dětí s celou řadou získaných i dědičně podmíněných onemocnění včetně dědičných poruch metabolismu.

• Leberova hereditární optická neuropatie

Leberova hereditární optická neuropatie (syndrom LHON) je způsobena mitochondriální poruchou energetického metabolismu. U > 90 % pacientů se vyskytují tři prevalentní mutace v mitochondriální DNA (3460G>A, 11778G>A a 14484T>C), které postihují funkci komplexu I dýchacího řetězce. Výskyt syndromu LHON není přesně známý, ale jen v ČR bylo diagnostikováno > 110 pacientů. Dědičnost je mitochondriální (maternální).

Klinické příznaky, které se mnohem častěji vyskytují u mužů než u žen, se většinou projevují ve druhém až čtvrtém deceniu izolovaným postižením zraku. Onemocnění začíná akutní nebo subakutní nebolestivou ztrátou centrálního vizu na jednom oku, ale v průběhu několika dní až týdnů se objeví i postižení druhého oka. Progrese je rychlá, u 1/3–1/2 mužů dochází do 6–10 týdnů k úplné nebo skoro úplné ztrátě zraku. Méně než 20 % postižených udává i bolest v očích. Onemocnění se během několika dalších měsíců stabilizuje a obvykle již neprogreduje, ale jen u malé části postižených dochází k zlepšení zrakových

funkcí. Méně časté jsou varianty syndromu LHON s postižením svalů (myopatie), srdce (preexcitace při W-P-W syndromu) nebo projevy encefalopatie.

Diagnostika, která je založena na oftalmologickém vyšetření, vyžaduje molekulární vyšetření mitochondriální DNA z krve nebo buňkálního stěru. **Léčba** není známá, zkoušejí se syntetické analogy koenzymu Q10 (např. Idebenone), ale již se ví, že pouze terapie zahájená v průběhu akutního začátku onemocnění má šanci na úspěch.

• **Optická atrofie způsobená mutacemi genu OPA1**

Opa1 protein je produkt genu *OPA1*, který ovlivňuje jak transport proteinů přes mitochondriální membránu, tak i proces mitochondriálního „fusion-fission“, čímž stabilizuje mitochondriální síť. Mutace v *OPA1* genu vedou k mnohočetným delecím mtDNA a kombinovaným poruchám mitochondriálních komplexů dýchacího řetězce. Výskyt není známý, ale předpokládá se, že mutace v *OPA1* genu jsou nejčastější příčinou atrofie optiku s autosomálně dominantním typem dědičnosti (autosomal dominant optic atrophy DOA).

Klinické příznaky začínají nejčastěji ve školním věku optickou atrofií a těžkým postižením zraku. Asi u 20 % dětí se ve 2.–3. deceniu objeví extra-okulární příznaky (autosomal dominant optic atrophy plus – DOA+), mezi které patří percepční porucha sluchu (u 62,5 % pacientů), progresivní externí oftalmoplegie – PEO (46%), ataxie (30 %), myopatie (36 %), neuropatie (30 %) nebo příznaky podobné spastické paraplegii či roztroušené skleróze.

Diagnostika je založena na očním nálezu a vyšetření optickou koherentní tomografií, která ukáže selektivní ztrátu gangliových buněk sítnice. Diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni. **Léčba** není známá.

• **Costeffova optická atrofie**

Costeffova optická atrofie je způsobena mutacemi v genu *OPA3*, jehož produkt protein opa3 se podílí na mitochondriálním procesu fusion-fission, čímž ovlivňuje funkci komplexů dýchacího řetězce. Výskyt není známý, dědičnost je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky se projevují atrofií zrakového nervu a psychomotorickou retardací, která předchází rozvoji spasticity a extrapyramidové symptomatologie. **Diagnostika** je založena na klinickém podezření a vyšetření organických kyselin v moči, které ukáže zvýšené vylučování kyseliny 3-methylglutakonové. Diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni. **Léčba** není známá.

Ptóza a zevní oftalmoplegie (porucha okohybných svalů)

Vyskytuje se nejen u dětí s dědičnými poruchami metabolismu, ale i u genetických syndromů (např. Moebiov syndrom, syndrom Noonanové) a kongenitálních myastenických syndromů. Mezi nejčastější mitochondriální poruchy, které se projevují oboustrannou ptózou a zevní oftalmoplegií, patří syndromy Kearns-Sayre, MNGIE (mitochondriální gastrointestinální encefalomyopatie) a nemoci ze skupiny mnohočetných mtDNA delecí

(*POLG1, PEO1, RRM2B aj.*). U dětí romského etnika s ptózou je nejčastější kongenitální myastenie způsobená mutacemi v genu *CHRNE*.

2.8 Dědičné poruchy metabolismu s postižením kůže a vlasů

Detailní popis těchto projevů je nad rámec příručky, proto zmíníme jen ty nejvýznamnější. Přítomnost drobných červených angiokeratomů v oblasti pasu a později i generalizovaně vede k podezření na Fabryho nemoc. U dětí s etylmalonovou encefalopatií jsou časté petechie a akrocyanóza. U dětí s kožními příznaky ekzému, seborrhoe, psoriázy a akrodermatitidy je v rámci diferenciálně diagnostické rozvahy nutno pomýšlet na poruchu biotinidázy, tyrozinémii typ II či lysinurickou proteinovou intoleranci. Ichtyóza je mimo jiné častým projevem poruchy steroidsulfatázy. Fotosenzitivita vždy vede k podezření na porfyrii. Hypopigmentace kůže a řídké, jakoby překroucené a snadno lámavé vlasy (pilli torti a trichorhexis nodosa) vedou k podezření na Menkesovu nemoc. Cutis laxa může být projevem dědičné poruchy glykosylace proteinů.

2.9 Dědičné poruchy metabolismu se začátkem v novorozeneckém věku

Klinické projevy dědičných poruch metabolismu (DPM) v novorozeneckém věku jsou poměrně nespecifické včetně odmítání sání, zvracení, hypotonie, apatie, křečí a projevů jaterního nebo renálního onemocnění. Relativně stejně se mohou projevit i adnatní sepsa, počínající meningitis nebo některé vrozené vývojové vady. S ohledem na specifitu léčby DPM s akutní neonatální manifestací musíme u všech kriticky nemocných novorozenců s nejasnou etiopatogenezi onemocnění pomýšlet na DPM a včas zajistit cílená metabolická vyšetření. K diferenciálně diagnostické rozvaze kromě důkladné anamnézy a fyzikálního vyšetření přispěje vyšetření acidobazické rovnováhy, hladiny glykémie a laktátu, bilirubinu a jaterních testů, koagulací, amoniaku a ketonurie (za fyziologických podmínek prostého hladovění novorozenec ketolátky netvoří). Pro diagnózu některých DPM je nutné vyšetření mozkomíšního moku.

Některé DPM se mohou projevit již prenatálně. Intrauterinně může začít hypertrofická kardiomyopatie u dětí s mitochondriální encefalokardiomyopatií a poruchou proteinu tmem70. Navíc DPM plodu může vyvolat i závažné onemocnění u těhotné ženy. Například plod s poruchou LCHAD (porucha 3-OH-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem) či s poruchou mitochondriálního trifunkčního proteinu může být u těhotné ženy příčinou syndromu HELLP (materální hemolýza, jaterní dysfunkce a trombocytopenie) nebo syndromu AFLP (akutní jaterní steatóza s vazbou na těhotenství). DPM patří do diferenciální diagnostiky non-imunního hydroksu plodu (např. dědičné poruchy glykosylace proteinů, lyzozomální onemocnění, viz. tabulka 21). Nespecifickým příznakem DPM může být i intrauterinní růstová retardace a prematurita.

Tabulka 21: Dědičné poruchy metabolismu s projevy neimunního fetálního hydrpsu

| |
|---|
| Lyzosomální onemocnění |
| mukopolysacharidóza typ I, IVa, VII |
| mukolipidóza II (I-cell disease) |
| sfin golipidózy (Niemann-Pick A, Gaucher, mnohočetný sulfatázový deficit) |
| onemocnění abnormního ukládání lipidů (Niemann-Pick C, Wolman) |
| Poruchy syntézy cholesterolu |
| Smith-Lemli-Opitzův syndrom |
| mevalonová acidurie |
| Peroxisomální onemocnění |
| Zellwegerův syndrom |
| Glykogenózy |
| glykogenóza typ IV |
| Dědičné poruchy glykosylace proteinů |
| syndrom CDG Ia (porucha fosfomanomutázy 2) |
| Porfyrie |
| kongenitální erythropoetická porfyrie |
| Poruchy β-oxidace mastných kyselin |
| primární karnitinová deficeience |
| mitochondriální onemocnění |
| neonatální hemochromatóza |
| závažná kardiomyopatie plodu různé etiologie |

Zhoršení klinického stavu novorozence několik hodin či dní po nekomplikované poporodní adaptaci vede vždy k podezření na dědičné poruchy metabolismu s akutním průběhem. Dominantní projevy postižení CNS (svalová hypotonie, letargie, křeče, kóma) jsou typické pro organické acidurie, mitochondriální poruchy energetického metabolismu, neketotickou hyperglycínemii a pro onemocnění vedoucí k akutní hypoglykémii (hyperinzulinismus). Při ketoacidóze je nutné pomýšlet na nemoc javorového sirupu (leucinóza), při hyperamonémii na poruchu cyklu močoviny.

Pokud se neurologické příznaky objeví 2.–5. den života u dosud zdravého novorozence s dobrým příjmem mateřského mléka nebo na umělé výživě a jsou doprovázeny hyperamonémií, je nutno uvažovat o poruchách cyklu močoviny nebo organické acidurii. Pokud jsou neurologické příznaky doprovázeny postižením jater s progredujícím ikterem a hepatomegalií, je nutno pomýšlet na klasickou galaktosémii. Hypoglykémie nalačno může

být projevem glykogenózy typu I. U novorozenců s farmakorezistentní epilepsií musíme vyloučit především vitamin B6 dependentní křeče, neurotransmitterové poruchy, deficit syntézy serinu, neketotickou hyperglycínémií a adenylosukcinátlyázový deficit.

Primární laktátová acidóza je typická pro mitochondriální poruchy. Podle našich zkušeností se asi 1/4 ze všech > 180 poruch mitochondriálního energetického metabolismu manifestuje již v prvních dnech nebo týdnech po narození.

2.10 Diferenciální diagnostika u dětí s hypoglykémii

Za hypoglykémii u donošených novorozenců v prvních 24 hodinách života je považována sérová hladina glukózy < 2,5 mmol/l, u nedonošených novorozenců < 2 mmol/l a u větších dětí hodnota < 3 mmol/l. Diferenciální diagnostika hypoglykemických stavů v dětském věku je široká a zahrnuje řadu endokrinologických a metabolických onemocnění. Částečnou pomoc poskytuje anamnéza (množství a složení výživy, délka intervalu od posledního jídla), fyzikální vyšetření (antropometrické parametry, hepatomegalie, akutní infekty), vyšetření acidobazické rovnováhy (metabolická acidóza, hyperlaktacidémie) a vyšetření moči na ketolátky (Hončík et al., 2009). Ataky hypoglykémii mohou být symptomatické s projevy hypoglykemických křečí, náhlých stavů apatie a zvýšené spavosti, ale i asymptomatické při laboratorním vyšetření dítěte, které je na hypoglykémii adaptované.

Glukóza v krvi představuje okamžitě dostupný energetický zdroj a glukóza v jaterním a svalovém glykogenu je důležitým zdrojem zásobní energie. Zatímco kosterní a srdeční svaly mohou využít kromě glukózy i energii získanou mitochondriální β -oxidací mastných kyselin a metabolismem některých aminokyselin, pro centrální nervový systém (CNS) představuje glukóza prakticky jediný zdroj energie. Ketolátky jsou využívány mozkovou tkání jen při prolongovaném hladovění, ale mohou pokrýt pouze 50 % energetických potřeb CNS. Závažné nebo opakované hypoglykémie v novorozeneckém nebo kojeneckém věku mohou nejen narušit vývoj CNS s rozvojem mentální retardace a mikrocefalie, ale mohou být také příčinou sekundární epilepsie. Nevratné poškození mozku je přítomno u 50 % dětí, které v prvních měsících života prodělaly závažnou hypoglykémii.

Glukóza je hlavním zdrojem energie v intrauterinním období. Postnatální adaptace na extrauterinní život kriticky závisí na rychlé přeměně fetální anaerobní glykolýzy na oxidativní fosforylaci. Krátce po porodu se zvyšuje sekrece glukagonu. Hladina inzulínu klesá a zůstává několik dní na bazální hladině, aniž by docházelo k jejímu rychlému zvyšování během fyziologických podnětů. Zvyšuje se i sekrece katecholaminů. Adrenalin stimuluje sekreci růstového hormonu. Postnatální hormonální změny vedou ke zvýšení glukoneogeneze a glykogenolýzy, současně se aktivuje lipolýza a ketogeneze. Zásoby jaterního glykogenu u donošeného dítěte jsou však vyčerpány během několika hodin po porodu a další potřeba glukózy je zajišťována glukoneogenezí z pyruvátu a glukogenních aminokyselin. Nedonošení novorozenci bez dostatečných zásob glykogenu potřebují po porodu parenterální podávání glukózy. Homeostáza glukózy u starších kojenců je již ob-

dobná jako u dospělých. Postprandiálně se tvoří glykogen, po 2–3 hodinovém lačnění začíná glykogenolýza a po delším lačnění je aktivována glukoneogeneze. Zásoby jaterního glykogenu u ročního dítěte činí asi 20–25 g a stačí pokrýt bazální potřebu glukózy (4–6 mg/kg/min) na 4–6 hodin. Přechod od syntézy jaterního glykogenu bezprostředně po jídle na pozdější glykogenolýzu a glukoneogenezi je zajišťován hormony, zejména inzulinem.

Z endokrinních příčin může k akutní atace hypoglykémie vést perzistující hyperinzulinemická hypoglykémie kojeneckého věku (PHHI) nebo vzácněji hyperinzulinismus při nesidiomu, transitorní hyperinzulinismus (např. Beckwith-Wiedemannův syndrom), porucha sekrece růstového hormonu nebo ACTH při vrozených vývojových vadách v oblasti hypothalamu a hypofýzy a porucha sekrece kortizolu při kongenitální adrenální hyperplazii (CAH) nebo vrozené hypoplazii kůry nadledvin. Mezi dědičné poruchy metabolismu, které mohou vyvolat ataky hypoglykemií, patří poruchy syntézy a degradace jaterního glykogenu (glykogenózy I, III, VI a IX), poruchy glukoneogeneze (např. porucha glukóza-1,6-bisfosfatázy) a mitochondriální poruchy β -oxidace mastných kyselin, ketogeneze a ketolýzy. Protože glukóza vzniká i při metabolismu galaktózy a fruktózy, mohou být hypoglykémie zachyceny i u neléčených dětí s galaktosémií a hereditární intolerancí fruktózy. Hypoglykémie se vyskytují i u dětí s dědičnými poruchami glykosylace, tyrozinémií typ I či neonatální hemochromatózou.

Hladinu glukózy při laboratorním vyšetření ovlivňuje řada faktorů, především interval mezi odběrem krve a posledním jídlem. Glykémie ve venózní krvi je o 10 % nižší než v arteriální krvi a v celé krvi je o 15 % nižší než v séru či plazmě. U novorozenců glykémie závisí na délce těhotenství, porodní hmotnosti a postnatálním věku. Hypoglykemií jsou zvláště ohroženi novorozenci nedonošení, novorozenci s intrauterinní růstovou retardací a novorozenci diabetických matek.

Klinické příznaky hypoglykemií obecně patří do dvou skupin. Rychlý pokles glykémie bývá doprovázen

Tabulka 22: Klinické příznaky hypoglykémie v dětském věku

| Novorozenci a malí kojenci | |
|-----------------------------------|--|
| cyanóza, apnoické pauzy | |
| odmítání pití | |
| hypotonie | |
| letargie | |
| termolabilita | |
| křeče | |
| Batolata a větší děti | |
| <i>adrenergní příznaky</i> | <i>příznaky neuroglykopenie</i> |
| úzkost | bolesti hlavy |
| pocení | zmatenost |
| palpitace (tachykardie) | poruchy zraku (snížení zrak. ostrosti) |
| bledost | změny osobnosti |
| třes | snížená schopnost soustředění |
| slabost | dysartrie |
| hlad | křeče |
| nauzea | ataxie, poruchy koordinace |
| zvracení | somnolence, letargie, koma |

akutními příznaky spojenými s aktivací autonomního nervového systému a uvolněním adrenalinu. Druhou skupinu tvoří příznaky, které jsou způsobeny poklesem utilizace glukózy v CNS. Obvykle se objevují u starších dětí než u novorozenců při pomalém poklesu glykémie nebo při prolongované hypoglykémii. Glykémii je nutno vyšetřit u každého novorozence s nevyjasněnou změnou chování (tabulka 22).

Diagnostický algoritmus u dětí s atakou hypoglykémie

Všechny děti s hypoglykemií potřebují okamžitou léčbu, ale pokud není známa etiologie hypoglykémie, je nutné před podáním glukagonu nebo před intravenózním podáním glukózy odebrat vzorek krve na endokrिनologická a metabolická vyšetření. Je třeba si pamatovat, že pokud laboratoř hlásí hypoglykémii u dítěte, je nutné laboratoř požádat o zamražení zbytku séra pro další vyšetření. Jen včasná diagnostika a adekvátní léčba může zabránit dalším atakám hypoglykemií. Pro metabolické vyšetření moči je vhodný první vzorek (porce) moči po atace hypoglykémie. U dětí s podezřením na asymptomatické hypoglykémie se pomocí glukometru provádí v kapilární krvi velký glykemický profil, venózní odběr se zajišťuje až při záchytu hypoglykémie < 3 mmol/l. Příklady laboratorních vyšetření potřebných pro diagnostiku příčin hypoglykémie v dětském věku jsou uvedeny v tabulce 23.

Lékem, ale i diagnostickým pomocníkem u dětí s akutní atakou hypoglykémie je glukagon. Vzestup glykémie po podání glukagonu znamená, že dítě má nejen dostatečné zásoby jaterního glykogenu, ale i funkční enzymy glykogenolýzy. K podezření na metabolické nebo endokrिनologické onemocnění způsobené hypoglykemií nás může přivést i pravidelné sledování antropometrických parametrů, neboť laboratorně nezachycené či asymptomatické hypoglykémie v novorozeneckém a kojeneckém věku mohou zpomalit růst obvodu hlavy s postupným poklesem v percentilovém grafu. Po opakovaných hypoglykemiích vzniká atrofie mozku

Tabulka 23: Laboratorní vyšetření při atace hypoglykémie v dětském věku

| | |
|-----------------------------|--|
| Kapilární krev | glykémie |
| | laktát |
| | acidobazická rovnováha |
| | suchá kapka krve na stanovení acylkarnitinů |
| Krev (sérum, plazma) | glykémie |
| | amoniak |
| | karnitin (volný i celkový) |
| | volné mastné kyseliny |
| | aminokyseliny |
| | inzulin a C-peptid, kortizol, růstový hormon |
| Moč | ketolátky |
| | redující látky |
| | organické kyseliny |
| | melliturie |
| | galaktitol |
| sukcinylaceton | |

a mikrocefalie, ale mikrocefalii může způsobit být jen jediná ataka těžké hypoglykémie. Hypoglykémie v kojeneckém věku může předcházet poruše růstu u dětí s nedostatečnou sekrecí růstového hormonu.

Klasifikace hypoglykemických stavů

Hypoglykemické stavy lze třídit podle různých kritérií. Většina klasifikačních systémů vychází ze základních a jednoduchých vyšetření, která má k dispozici každý lékař: ana-

Tabulka 24: Diferenciální diagnostika hypoglykemických stavů v novorozeneckém a kojeneckém období

| |
|---|
| Hypoglykémie s trvalou hepatomegalií a/nebo hepatopatií |
| galaktosémie |
| glykogenózy (GSD typ I, III, VI, IX) |
| hereditární intolerance fruktózy (HIF) |
| tyrozinémie typ I (TYR I) |
| neonatální hemochromatóza |
| mitochondriální onemocnění |
| dědičné poruchy glykosylace proteinů (CDG syndrom) |
| Hypoglykémie bez hepatomegalie s ketózou |
| organické acidurie |
| poruchy enzymů ketolýzy |
| porucha glycerolkinázy |
| mitochondriální onemocnění |
| adrenální insuficience |
| rekurentní ketotické hypoglykémie |
| Hypoglykémie bez hepatomegalie a bez ketózy |
| některé poruchy mitochondriální β -oxidace mastných kyselin |
| dědičné poruchy glykosylace proteinů (CDG syndrom) |
| nedostatečná sekrece růstového hormonu |
| nedostatečná sekrece kortizolu |
| perzistující hyperinzulinemická hypoglykémie kojence (PHHI) |
| Munchausen by proxy |
| Tranzitorní neonatální hyperinzulinismus |
| novorozenci nízké porodní váhy vzhledem ke gestačnímu věku |
| asfyxie |
| diabetická fetopatie |
| Rh alloimunizace |
| Beckwith-Wiedemannův syndrom |

mnéza, fyzikální vyšetření, vyšetření acidobazické rovnováhy, laktátu v krvi a moči chemicky. Důkladné zhodnocení anamnézy může pomoci stanovit charakter hypoglykémie a její spojitost s jídlem. Nepředvídatelné postprandiální hypoglykémie se vyskytují u dětí s hyperinzulinismem. Rychlé zhoršení klinického stavu novorozence po vypití mateřského mléka může svědčit pro galaktosémii. Pokud se hypoglykémie objeví po zavedení ovocných příkrmů, je nutno pomýšlet na hereditární intoleranci fruktózy. Ataky hypoglykemií, které se objeví u kojenců při prodlužování intervalů mezi jídly na více než 3 hodiny, ukazují na možnost jaterní glykogenózy. Ranní hypoglykémie a hypoglykémie po delším lačnění než je 5 až 6 hodin vede k podezření na poruchy mitochondriální β -oxidace mastných kyselin. Výrazně zvětšená jatra u kojenců a batolat s atakami hypoglykemií vedou k podezření na metabolickou poruchu (např. jaterní glykogenózy), nepřítomnost hepatomegalie potom k podezření na endokrinopatii.

Zvýšená hladina laktátu v krvi u dětí s atakami hypoglykemií naznačuje poruchu glykogenolýzy, glukoneogeneze nebo mitochondriálního energetického metabolismu. Naopak hypoglykémie bez laktátové acidózy může svědčit pro organickou acidurii nebo endokrinopatii včetně poruchy sekrece STH. Pro diferenciálně diagnostickou rozvahu je důležitá přítomnost nebo nepřítomnost ketoacidózy. K neketotické hypoglykémii vede hyperinzulinismus i deficit růstového hormonu. Těžká neketotická hypoglykémie s metabolic-

Tabulka 25: Příčiny hyperinzulinismu v dětském věku

| Tranzitorní hyperinzulinismus | Perzistentní hyperinzulinismus |
|--|--|
| novorozenci diabetických matek | porucha transportu draslíku (mutace v genu <i>ABCC8</i> pro podjednotku SUR1) |
| novorozenci nízké porodní váhy vzhledem ke gestačnímu věku | porucha transportu draslíku (mutace v genu <i>KCNJ11</i> pro podjednotku Kir6.2) |
| novorozenci po perinatální asfyxii | porucha L-3-OH-CoA-dehydrogenázy (HADH) |
| novorozenci matek s toxémií | porucha glukokinázy (GCK) - dědičnost AD |
| podávání inzulínu při Munchausen by proxy | porucha glutamátdehydrogenázy (GLUD1) |
| Beckwith-Wiedemannův syndrom | mutace v genu pro jaterní nukleární faktor 4-alfa (<i>HNF4A</i>) |
| | mutace v genu <i>SLC16A1</i> pro monokarboxylátový transportér (MCT1) |
| | mutace v genu pro uncoupling protein UCP2 |
| | dědičné poruchy glykosylace proteinů (CDG) syndrom) |

kou acidózou a příznaky Reye-like syndromu by vždy měla vést k podezření na poruchu β -oxidace mastných kyselin. Mezi příčiny hypoglykémii s ketoacidózou patří především organické acidurie, glykogenóza typ I, poruchy enzymů ketolýzy, porucha glycerolkinázy, ale i adrenální insuficience, zejména je-li hypoglykémie doprovázena i hypotenzí, dehydratací a hyponatrémii. Při atace ketotické hypoglykémie bez metabolické acidózy, která se objevila nalačno při horečnatém infektu, nebo akutní gastroenteritidě, je nutno pomýšlet na rekurentní funkční ketotickou hypoglykémii (dříve acetonemické zvracení). Klasifikace hypoglykemických stavů v dětském věku je uvedena v tabulce 24.

Hyperinzulinismus

K atakám hypoglykémii při zvýšeném vyplavování inzulinu dochází u řady onemocnění. Hyperinzulinismus u dětí může být tranzitorní nebo perzistující (tabulka 25).

Nejčastější tranzitorní hyperinzulinismus je u novorozenců diabetických matek. Může se manifestovat v prvních hodinách po narození, ale během několika dní ustoupí. V ostatních případech však může tranzitorní hyperinzulinismus přetrvávat i několik měsíců. Mezi nejčastější příčiny perzistujícího hyperinzulinismu s manifestací v novorozeneckém a kojeneckém věku patří perzistující hyperinzulinemická hypoglykémie kojence (PHHI), která je mnohem častější než nesidiom. PHHI představuje skupinu geneticky odlišných onemocnění, ve většině případů se jedná o sporadické onemocnění v rodině, ale existují i formy s familiárním výskytem s autosomálně dominantní nebo recesivní dědičností (tabulka 25). PHHI je nejčastěji způsobena poruchou funkce kanálu pro draslík v β -buňkách pankreatu na podkladě mutací v genech pro podjednotky Kir6.2 nebo SUR1. Vzniklá porucha draselného kanálu způsobuje perzistentní hyperinzulinismus, který obvykle ne reaguje na léčbu diazoxidem.

Klinické příznaky: Vzhledem k anabolickému efektu inzulinu v období nitroděložního vývoje se tyto děti rodí s vyšší porodní hmotností a délkou. Onemocnění se nejčastěji projevuje v prvních týdnech nebo měsících života, výjimečně později.

Diagnóza je založena na klinickém podezření u novorozenců a kojenců, kteří k udržení normoglykémie potřebují vysoký parenterální přívod glukózy, který často převyšuje 10 mg glukózy/kg/min. Zachycení zvýšené hladiny inzulinu (> 1 mIU/l) při akutní hypoglykémii ($< 2,5$ mmol/l) je laboratorním potvrzením diagnózy. Zobrazovací metody pomocí 18F-DOPA-PET/CT mají význam v diagnostice fokálních lézí.

2.11 Diferenciální diagnostika metabolické acidózy a masivní ketózy

Metabolická acidóza a ketóza v dětském věku jsou sice častým projevem dědičných poruch metabolismu (DPM), ale vyskytují se i u celé řady dalších více či méně závažných onemocnění. U dětí s DPM se metabolická acidóza rozvíjí především při akumulaci organických (karboxylových) kyselin, ketolátek nebo kyseliny mléčné (laktátu). Podíl na

Tabulka 26: Dědičné poruchy metabolismu s poruchou acidobazické rovnováhy

| | | |
|--------------------------------|-------------------|---|
| Metabolická acidóza bez ketózy | hyperamonémie | organické acidurie |
| | hyperlaktacidémie | organické acidurie porucha pyruvátdehydrogenázy mitochondriální poruchy novorozenecká seps |
| | hyperglykémie | diabetes mellitus I organické acidurie* |
| Metabolická acidóza s ketózou | hypoglykémie | diabetes mellitus I poruchy enzymů ketolýzy |
| | | glykogenóza typ I porucha fruktóza-1,6-bisfosfatázy |
| Ketóza | mírná acidóza | leucinóza |
| Metabolická alkalóza | hyperamonémie | poruchy cyklu močovinny |

* hyperglykémie u dětí s organickou acidurií rychle reaguje na podání malých dávek inzulínu a léčbu lze poměrně rychle vysadit

progresi metabolické acidózy mohou mít i ztráty bikarbonátu stolicí při průjmu nebo močí v rámci renální tubulární acidózy. Na DPM pomýšlíme zejména u dětí s metabolickou acidózou a zvýšeným anion gapem (koncentrace $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ v mmol/l).

Vyšetření acidobazické rovnováhy (Astrup) u dětí se závažnou metabolickou acidózou ukazuje pokles pH krve $< 7,2$ a sníženou koncentraci bikarbonátů, chemické vyšetření moči zjistí nízké pH $< 5,5$. Metabolická acidóza s vyšším pH moči vede k podezření na renální tubulární acidózu, která však patří mezi chronická onemocnění, a proto je přítomna i hyperchlorémie, anion gap bývá naopak v normě. Míra ketózy se měří stanovením 3-hydroxybutyrátu v krvi a moči. Koncentrace 3-hydroxybutyrátu v krvi, pokud dítě nehladoví, je $< 0,1$ mmol/l, ale po delším hladovění stoupá až na 2–3,5 mmol/l. Hladina 3-hydroxybutyrátu v krvi u dětí s diabetickou ketoacidózou dosahuje koncentraci > 7 mmol/l.

Diferenciální diagnostika metabolické acidózy je ukázána na schématu 1 a příklady DPM u dětí jsou uvedeny v tabulce 26.

Leucinóza

Leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD) je způsobena poruchou dehydrogenázy 2-oxokyselin s rozvětveným řetězcem, která se podílí na metabolismu leucinu, valínu a izo-leucinu. V důsledku poruchy se v těle hromadí nejen uvedené aminokyseliny, ale i alloizo-

leucin a vysoce toxické ketoanalogy (např. kyselina 2-oxoisokaproová. Výskyt MSUD je 1 : 185 000, dědičnost je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky onemocnění se nejčastěji projevují mezi 4.–7. dnem života hypotonií, poruchou sání a rychle progredující poruchou vědomí s křečemi a stáčením do opistotonu. U postiženého dítěte je nápadný zápach moči po javorovém sirupu nebo po Maggi, zejména je-li dítě umístěno v inkubátoru. Mírnější průběh onemocnění je méně častý, projevuje se změnami chování a křečemi v průběhu akutních metabolických dekompenzací při horečnatém infektu.

Diagnostika je založena na novorozeneckém screeningu. Laboratorní vyšetření ukazuje masivní ketózu s méně vyjádřenou metabolickou acidózou, v krvi jsou zvýšeny koncentrace leucinu, valinu, izoleucinu a alloizoleucinu a v moči jsou vysoké koncentrace 2-oxokyselin. Diagnózu lze potvrdit enzymatickým vyšetřením, molekulární diagnostika není zatím v ČR dostupná.

Léčba je založena na přísné nízkobílkovinné dietě suplementované směsí esenciálních aminokyselin bez leucinu, valinu a isoleucinu. Prognóza včas diagnostikovaných dětí je příznivá za předpokladu, že se podaří předejít metabolickým rozvratům v průběhu akutních horečnatých infektů pomocí parenterálního podávání vysokých dávek glukózy s inzulinem.

Organické acidurie

Organické acidurie představují heterogenní skupinu minimálně 36 různých poruch intermediárního metabolismu. Nejčastější je metylmalonová acidurie (MMA; výskyt 1 : 50 000), propionová acidurie (PA; 1 : 90 000) a isovalerová acidurie (IVA; 1 : 230 000). MMA je způsobena poruchou metylmalonyl-CoA-mutázy, která potřebuje jako kofaktor adenosylkobalamin (aktivní vitamin B12). PA je způsobena poruchou propionyl-CoA-karboxylázy. Oba enzymy mají klíčovou roli v metabolismu valinu, isoleucinu, methioninu a threoninu a podílejí se i na metabolismu postranních řetězců cholesterolu a mastných kyselin s lichým počtem uhlíků. IVA je způsobena poruchou isovaleryl-CoA-dehydrogenázy, která se účastní metabolismu leucinu. U dětí s organickou acidurií se hromadí jak metabolické dráze odpovídající aminokyseliny a organické kyseliny (např. kyselina metylmalonová, propionová nebo isovalerová), které jsou v nadbytku toxické, tak především vysoce hepatotoxické a neurotoxické metabolity vznikající alternativními metabolickými dráhami (např. 2-methylcitrát, 3-OH-propionát), které navíc inhibují glukoneogenezi, první dva enzymy cyklu močoviny, komplexy enzymů dýchacího řetězce a degradaci glycinu (glycin cleavage komplex) a naopak aktivují NMDA receptory v mozku. Toxicita organických látek je navíc zvýšena i sekundárním deficitem volného karnitinu, který se za normálních okolností váže na organické látky a snižuje jejich toxicitu. Dědičnost je autosomálně recesivní.

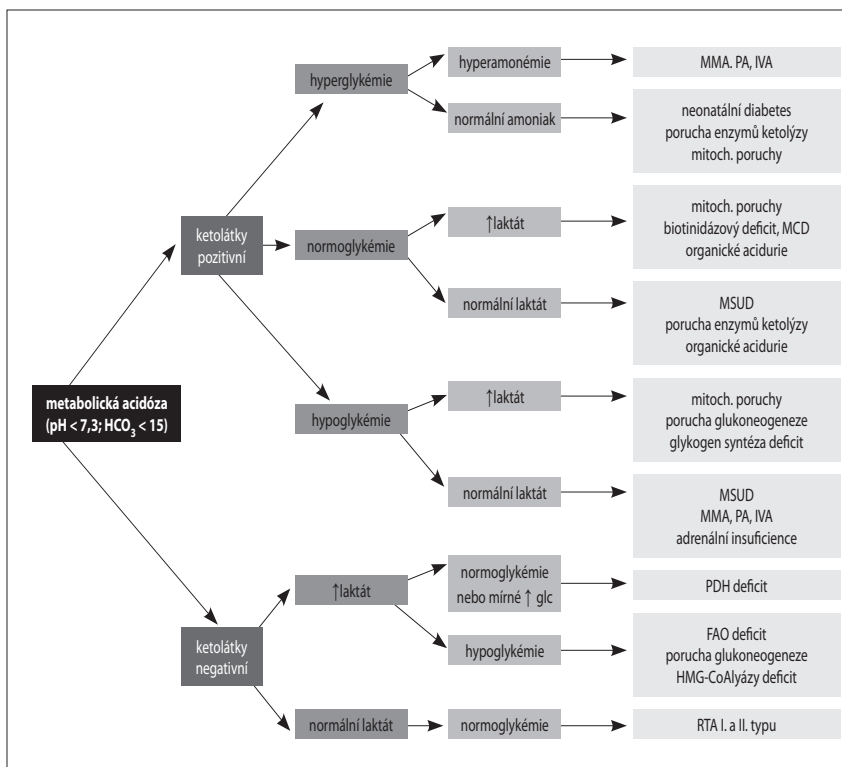


Schéma 1: Diferenciálně diagnostický algoritmus metabolické acidózy a masivní ketózy. FOA: porucha β -oxidace mastných kyselin; HMG-CoAlyáza: 3-hydroxy-3-metylglutarylkoenzym A; IVA: isovalerová acidurie; MCD: mnohotný deficit karboxyláz; MMA: metylmalonová acidurie; MSUD: leucinóza, nemoc javorového sirupu; PA: propionová acidurie; RTA: renální tubulární acidóza.

Klinické příznaky: Mezi společné projevy organických acidurií patří akutní rozvoj toxické encefalopatie s ketoacidózou a poklesem glykémie (schéma 1). Onemocnění začíná nejčastěji po krátkém bezpříznakovém období (většinou hodiny až dny po porodu) rychle progredujícím zhoršením stavu novorozence s odmítáním pití, apatií, hypotonií, apnoickými pauzami, křečemi a rychle progredujícím bezvědomím. Pokud dítě přežije novorozenecké období, hrozí mu při každém horečnatém infektu nebo gastroenteritidě akutní metabolická dekompenzace při katabolismu. Postižené děti trpí nechutenstvím, začínají zvracet a progredující metabolická acidóza vede ke Kussmaulovu dýchání. Pravidelným laboratorním nálezem u dětí s MMA a PA při akutní dekompenzaci je kromě metabolické acidózy i hyperamonémie, leukopenie a trombocytopenie. U dětí s isovalerovou acidurií je

typický zápach moči a potu po „zpcených nohou“. Opakované metabolické rozvraty u dětí s organickými aciduriemi vedou k opoždění psychomotorického vývoje a neurologické symptomatologii z poškození mozečku a bazálních ganglií. Častá je sekundární epilepsie a mikrocefalie pro atrofii mozku. Kardiomyopatie je častá komplikace především u dětí s PA, ale vyskytuje se i u dětí s MMA, u kterých se naopak velice často rozvíjí chronická renální insuficience s postižením i tubulárních funkcí.

Diagnostika MMA a PA je založena na klinickém podezření, ale v některých zemích EU již probíhá novorozenecký screening. Diagnózu lze snadno potvrdit selektivním metabolickým screeninem ze suché kapky krve nebo vyšetřením organických kyselin v moči. Diagnostika IVA je v ČR součástí novorozeneckého screeningu od roku 2009. Pro potřeby genetického poradenství lze diagnózu organické acidurie potvrdit na enzymatické a molekulární úrovni (většinou pouze v zahraničí).

Léčba: Při podezření na organickou acidurii by měl být u každého dítěte zajištěn dostatečný kalorický příjem formou koncentrované glukózy s inzulinem ve snaze zabránit katabolismu. U kriticky nemocných dětí je nutná okamžitá detoxikace pomocí hemodialýzy nebo hemodiafiltrace. U dětí, které přežijí akutní ataku, je metodou volby celoživotní nízkobílovinná dieta suplementovaná esenciálními aminokyselinami (u dětí s MMA i PA směsí bez isoleucinu, valinu, methioninu a threoninu a u dětí s IVA směsí bez Lucinu). Část dětí s metylmalonovou acidurií příznivě reaguje na podání hydroxykobalaminu (derivát vitamínu B12), vždy je nutná i suplementace L-karnitinem. V léčbě MMA a PA se uplatňuje také intermitentní podávání metronidazolu s cílem snížit růst střevních bakterií produkujících kyselinu propionovou. Novým léčebným trendem u MMA v době akutní ataky je podávání Carbaglu (carglumic acid).

Glutarová acidurie typ I

Glutarová acidurie typ I (GA I) je způsobená poruchou glutaryl-CoA-dehydrogenázy, která se podílí na metabolismu lysinu, hydroxylysinu a tryptofanu. V těle stoupají koncentrace kyseliny glutarové a 3-hydroxyglutarové, které jsou vysoce toxické pro mozkové buňky (zejména působením na NMDA receptory). Zvyšuje se vylučování metabolitů sukcinátu a 2-oxoglutarátu, což dokumentuje současné postižení funkce Krebsova cyklu. Výskyt GA I je cca 1 : 30 000, dědičnost je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky se projevují již v prvních týdnech života makrocefalií, mírnou svalovou hypotonií a atakami zvýšené iritability. Psychomotorický vývoj dítěte se opoždjuje. Asi 75 % kojenců prodělá ve věku kolem 9 měsíců encefalopatickou krizi („metabolic stroke“), která může být způsobená akutní infekcí horních cest dýchacích, akutním průjmovitým onemocněním, rutinním očkováním nebo hladověním před chirurgickým výkonem. Laboratorně se encefalopatická krize projeví hypoglykemií a metabolickou acidózou s rychlou progresí do Reye-like syndromu. Postupně se rozvíjí spasticita, dystonie a sekundární epilepsie.

Diagnostika se provádí v rámci novorozeneckého screeningu. Na biochemické úrovni potvrdíme onemocnění vyšetřením profilu organických kyselin v moči, diagnostika na molekulární úrovni je dostupná.

Léčba je založena na nízkobílkovinné dietoterapii s přidavkem esenciálních aminokyselin bez lysinu a tryptofanu a na dostatečném příjmu kalorií, který má bránit katabolismu. Nutná je suplementace L-karnitinem, který vazbou na glutarát tvoří méně toxický glutaryl-karnitin.

Porucha biotinidázy a mnohočetná porucha karboxyláz

Do této skupiny onemocnění patří poruchy z nedostatku biotinu, který působí jako kofaktor propionyl-CoA-karboxylázy, 3-metylkrotonyl-CoA-karboxylázy a pyruvátkarboxylázy. Biotinidáza uvolňuje biotin z vazby na proteiny ve střevním lumen a umožňuje i recyklaci biotinu z biocytinu. Výskyt je 1 : 60 000. Dědičnost je autosomálně recesivní.

Klinické příznaky onemocnění se nejčastěji projevují v kojeneckém věku periorální dermatitidou (včetně keratokonjunktivitidy) připomínající acrodermatitis enteropathica a myoklonickou epilepsií, která je přítomna u 70 % pacientů. Častá je alopecie a mukokutánní kandidóza. V neurologickém nálezu kromě křečí dominuje ataxie, centrální hypotonický syndrom a psychomotorická retardace. U neléčených dětí se objevuje porucha zraku a sluchu. Imunologické vyšetření ukazuje poruchu funkce B i T lymfocytů. Těžká metabolická acidóza s ketózou a hyperlaktacidémií s Kussmaulovým typem dýchání je způsobená poruchou karboxyláz, které potřebují biotin jako kofaktor.

Diagnostika je založena na klinickém podezření, vyšetření organických kyselin v moči a stanovení aktivity biotinidázy v séru. Diagnózu je možné potvrdit na molekulární úrovni. V některých zemích EU se provádí novorozenecký screening. **Léčba** je přímo zázračná, po několikadenním podávání biotinu v dávce 10–20 mg denně se klinický stav u včas léčeného dítěte zcela upraví.

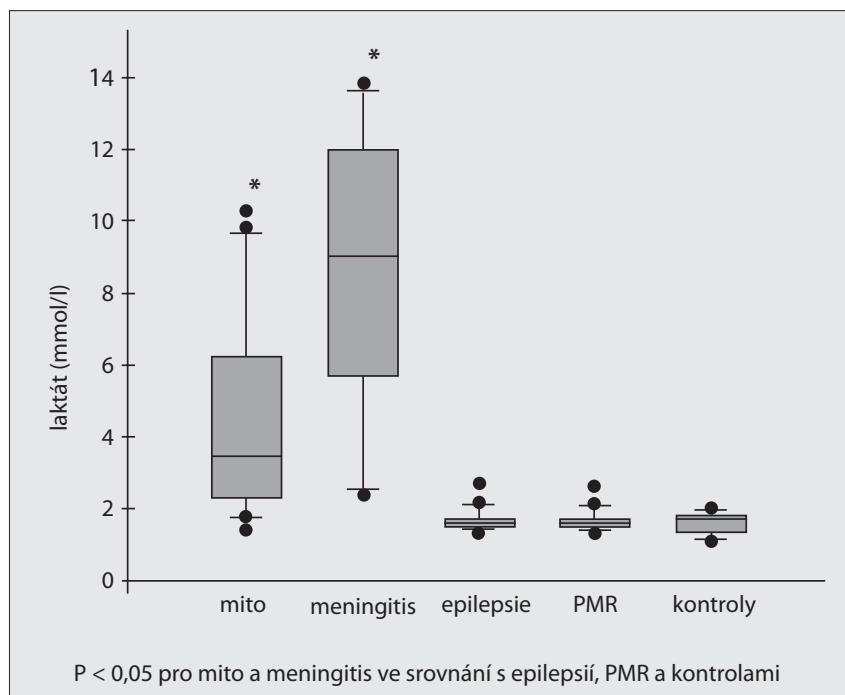
2.12 Laktátová acidóza u dětí s dědičnými poruchami metabolismu

K rozvoji laktátové acidózy vedou u dětí s dědičnými metabolickými poruchami (DPM) dvě hlavní skupiny metabolických onemocnění – poruchy glukoneogeneze a poruchy mitochondriální oxidativní fosforylace. Laktátová acidóza v dětském věku však může být přítomna u řady dalších onemocnění, mezi která patří sepsa, hypoxie, oběhové, respirační a ledvinné selhávání, purulentní meningitida, déle trvající křeče či otravy salicyláty a etynglykolem.

Za zvýšenou koncentraci laktátu v krvi považujeme hladinu laktátu > 2,3 mmol/l, ale laktátová acidóza nastává až v případě hyperlaktacidemie doprovázené poklesem pH krve < 7,30. Při odběru krve na laktát je nutné dodržet několik preanalytických podmínek, aby nedošlo k falešně pozitivnímu výsledku. Ke zvýšení laktátu dochází po zaškrcení konče-

tiny nad místem odběru, po fyzické zátěži nebo u batolete, které se před odběrem delší dobu brání. Laktátová acidóza obvykle nebývá doprovázena zvýšenou hladinou pyruvátu, neboť je rychle metabolizován na laktát nebo alanin. Zvýšená koncentrace alaninu se tak stává biochemickým markerem zvýšené hladiny laktátu a navíc jeho hladina v krvi není ovlivněna odběrem ze zaškrčené končetiny.

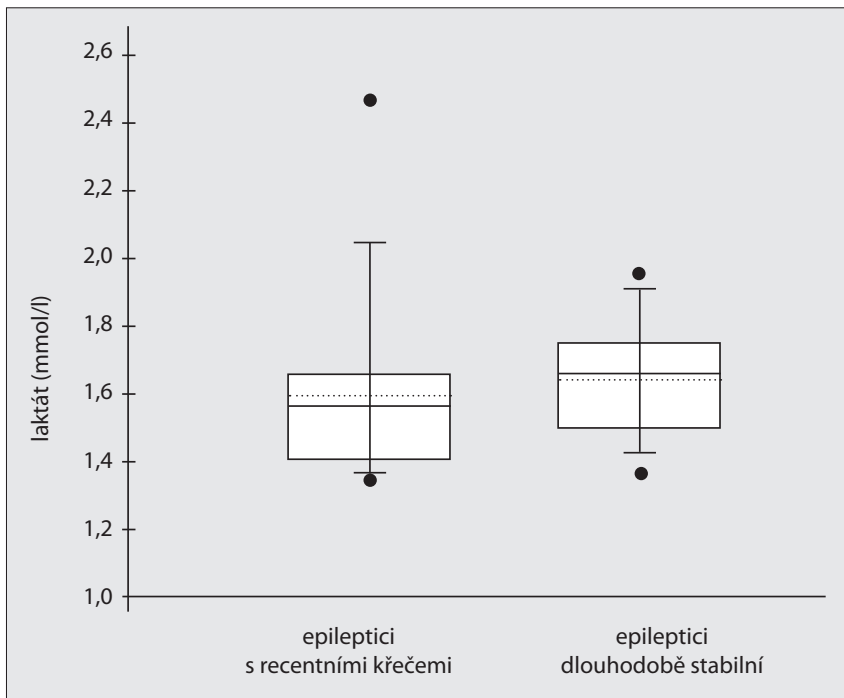
U dětí s podezřením na DPM se vyšetření laktátu stanovuje nalačno a po jídle, ale přesnější je vyšetření v průběhu perorální zátěže glukózou (OGTT) odběrem krve do kyseliny chloristé, ze které lze kromě laktátu současně vyšetřit i koncentraci pyruvátu, 3-hydroxybutyrátu a acetoacetátu. Zvýšená hladina laktátu $> 2,3$ mmol/l a zároveň zvýšený poměr laktátu k pyruvátu (> 20) a 3-hydroxybutyrátu k acetoacetátu vede k podezření na poruchu komplexů dýchacího řetězce a ATPsyntázy. Zvýšený poměr laktátu k pyruvátu, ale bez zvýšení 3-hydroxybutyrátu vede k podezření na poruchu pyruvátcarboxylázy (glukoneogenetická porucha). Významný postprandiální vzestup hladiny laktátu a pyruvátu



Graf 1: Hladiny laktátu v mozkomíšním moku u 24 dětí s mitochondriálním onemocněním (mito), 12 dětí s purulentní meningitidou, 32 dětí s epilepsií, 23 dětí s psychomotorickou retardací a 16 dětí s meningismem.

s normálním nebo sníženým poměrem mezi laktátem a pyruvátém < 10 je častým nálezem u dětí s poruchou pyruvátdehydrogenázy nebo glykogenózou typ 0, III, VI a IX. Naopak postprandiální pokles původně zvýšené hladiny laktátu na lačno zvyšuje podezření na glykogenózu typ I nebo poruchu glukoneogeneze. Rozlišení mezi poruchami glukoneogeneze a poruchami oxidativní fosforylace umožňuje test s prolongovaným hladověním, který však nelze doporučit pro riziko zhoršení klinického stavu dítěte.

Význam při diagnostice dětí s podezřením na mitochondriální onemocnění má i stanovení laktátu a alaninu v likvoru. V souboru 24 dětí s mitochondriálním onemocněním, 32 dětí s epilepsií, 23 dětí s psychomotorickou retardací, 12 dětí s purulentní meningitidou a 16 dětí s meningismem (graf 1) jsme zjistili, že laktát v krvi a mozkomíšním moku byl významně vyšší u dětí s mitochondriálním onemocněním ($3,8 \pm 0,5$ a $4,4 \pm 0,5$ mmol/l) nebo purulentní meningitidou ($2,8 \pm 0,4$ a $8,6 \pm 1,1$ mmol/l) než u dětí s epilepsií ($1,7 \pm 0,1$ a $1,6 \pm 0,04$ mmol/l), psychomotorickou retardací ($1,8 \pm 1,4$



Graf 2: Hladiny laktátu v mozkomíšním moku u 15 dětí s nedávno proběhlými křečemi nejsou s výjimkou jednoho dítěte vyšší než u 17 dětí s epilepsií na terapii, která je dlouhodobě stabilizovaná (Magner et al., 2010).

a $1,7 \pm 0,06$ mmol/l) a meningismem ($1,7 \pm 0,13$ a $1,60 \pm 0,07$ mmol/l). Obdobně jsme prokázali, že hladina alaninu v krvi a mozkomíšním moku byla signifikantně vyšší u dětí s mitochondriálním onemocněním než u dětí s epilepsií a psychomotorickou retardací. Všechny děti s purulentní meningitidou a 83 % dětí s mitochondriálním onemocněním měly zvýšenou hladinu laktátu v likvoru, zatímco lehké zvýšení laktátu bylo nalezeno jen u 3 % dětí s epilepsií a 9 % dětí s psychomotorickou retardací. Navíc bylo zjištěno (graf 2), že stanovení laktátu a alaninu v mozkomíšním moku je dostatečně senzitivní marker mitochondriálního onemocnění, a to i v případě, že dítě mělo před odběrem likvoru několikaminutové křeče.

Ve spolupráci s pracovištěm v Salzburgu jsme retrospektivně hodnotili klinické údaje a laboratorní data u 129 novorozenců s mitochondriálním onemocněním (Honzik et al., 2012). Zvýšenou hladinu laktátu v krvi mělo 87 % novorozenců a zvýšený alanin 63 % novorozenců. 50 % novorozenců mělo patologický profil organických kyselin v moči a zvýšené vylučování metabolitů Krebsova cyklu, 35 % novorozenců mělo zvýšenou kreatinkinázu a 20 % hepatopatii.

2.13 Diferenciální diagnostika u dětí s hyperamonémií

Amoniak je toxický metabolit, který vzniká při degradaci bílkovin a nebílkovinného dusíku. Odstraňování amoniaku z organismu pod toxické koncentrace probíhá především jaterním močovinným cyklem. U zdravých novorozenců a malých kojenců je hladina amoniaku v krvi < 80 $\mu\text{mol/l}$, u dětí a dospělých < 60 $\mu\text{mol/l}$.

Zvýšená hladina amoniaku se vyskytuje u dětí s řadou dědičných poruch metabolismu (DPM), ale i u dětí s jaterním selháváním při vrozených vývojových vadách a syndromech postihujících funkci jater nebo žlučových cest, při otravách hepatotoxickými látkami nebo po některých antibioticích a hepatotropních infekcích.

Klinické příznaky závisejí na věku dítěte a koncentraci amoniaku v krvi, která může v případě, že se jedná o DPM, velice rychle stoupat, a to až pětinašobně během několika hodin. Mezi první projevy začínající hyperamonémie > 150 $\mu\text{mol/l}$ v novorozenckém věku patří nechutenství, zvracení a změna svalového tonu. Při hladině amoniaku > 200 – 400 $\mu\text{mol/l}$ se rozvíjí apatie, letargie a velká fontanela je napjatá nebo vyklenutá. Při dalším vzestupu amoniaku je již plně rozvinut edém mozku a dítě upadá do bezvědomí. U starších dětí se počínající hyperamonémie > 120 – 180 $\mu\text{mol/l}$ projevuje především bolestí hlavy, světloplachostí, apatií, nechutenstvím a zvracením, při vzestupu amoniaku > 350 – 400 $\mu\text{mol/l}$ upadá dítě do bezvědomí.

Léčba dětí s hyperamonémií závisí na vyvolávající příčině. Novorozenci a malí kojenci s amoniakem > 150 $\mu\text{mol/l}$ a starší děti s amoniakem > 120 $\mu\text{mol/l}$ by měli být okamžitě transportováni na jednotku intenzivní péče, která má k dispozici metodu hemodialýzy či hemodiafiltrace. Veškerá biochemická i metabolická vyšetření k určení diagnózy musí

být zahájena co nejdříve a musí být prováděna v režimu statim. Vedle stanovení hladiny amoniaku je nutno vyšetřit acidobazickou rovnováhu a ketolátky v moči.

Děti s poruchami cyklu močoviny mají v prvních hodinách rozvíjející se hyperamonémie respirační alkalózu a normální anion gap, metabolická acidóza se rozvíjí až po několika hodinách. Kombinace hyperamonémie, acidózy a ketózy je častá u dětí s metylmalonovou nebo propionovou acidurií a u dětí s poruchou karboxyláz. Hyperamonémie při klinických a laboratorních projevech Reye-like syndromu s relativní hypoketózou a hypoglykemií se vyskytuje u dětí s poruchami β -oxidace mastných kyselin. Pro stanovení diagnózy organické acidurie a poruch β -oxidace mastných kyselin je nutné vyšetřit organické kyseliny v moči a acylkarnitiny v suché krevní kapce. Pro diagnózu poruch cyklu močoviny je nezbytné vyšetření aminokyselin v krvi, které ukáže vysokou koncentraci kyseliny glutamové a glutaminu a sníženou hladinu argininu a citrulinu (tzv. nepřímé známky hyperamonémie) a zvýšené vylučování kyseliny orotové v moči, která vzniká z karbamylfosfátu spojením s aspartátem. Orotová acidurie je přítomna u dětí s poruchou ornitintraskarbamylázy, citrulinémií a argininémií, ale není přítomná u dětí s poruchami karbamylfosfátsyntetázy a N-acetylglutamátsyntetázy.

Hyperamonémie se vyskytuje i u dalších dědičných poruch metabolismu a je poměrně častá u některých mitochondriálních onemocnění. Naše studie, týkající se 129 dětí s mitochondriálním onemocněním s manifestací v novorozeneckém věku, prokázala hyperamonémii u 40 % dětí. Navíc jsme zjistili, že u dětí s mitochondriální encefalokardiomyopatií a poruchou proteinu tmem70 se hyperamonémie projevila u 86 % pacientů.

Mezi méně časté dědičné poruchy metabolismu s hyperamonémií patří lysinurická proteinová intolerance, která se projevuje již v kojeneckém věku závažným neprospíváním, a syndrom HHH (hyperamonémie, hyperornitinémie, homocitrulinémie), který je způsoben poruchou ornitinového transportéru v mitochondriální membráně. Hyperamonémie v prvních dnech života u nedonošeného novorozence vede k podezření na tranzitorní hyperamonémii novorozence, která může být způsobena například perzistujícím ductus venosus arantii.

3 Závěr

U každého nemocného dítěte, u něž není zcela jasná etiopatogeneze onemocnění, je v rámci široké diferenciálně diagnostické rozvahy nutné pomýšlet i na skupinu dědičných poruch metabolismu (DPM). Především přítomnost akutních nebo rychle progredujících příznaků onemocnění, které se objeví v novorozeneckém věku po zahájení výživy nebo v kojeneckém věku při její změně, příznaků souvisejících s proběhlým stresem a rozvojem katabolismu při horečnatých nebo průjemových onemocněních nebo plynoucích ze současného postižení více orgánových systémů musí vést k podezření na DPM. K podezření na DPM vedou i plíživé a pomalu progredující změny v chování dítěte a jeho psychomotorickém vývoji, zvětšování velikosti jater a/nebo sleziny nebo i pouhý pokles v percentilovém pásmu pro obvod hlavy nebo růst. Diagnostika DPM sice není pro velkou klinickou variabilitu snadná, ale je zcela nezbytná nejen pro postižené dítě z důvodu neustále se rozšiřujících možností léčby, ale i pro jeho rodinu stran genetického poradenství a eventuálně prenatální diagnostiky. Při podezření na metabolické onemocnění lze dítě objednat ke konziliárnímu vyšetření na ambulanci metabolického centra (ÚDMP VFN a 1. LF UK v Praze) nebo ke krátké diagnostické hospitalizaci na metabolické jednotce Kliniky dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK v Praze na Karlově.

Literatura

1. Garcia-Cazorla A, et al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inherit Met Dis.*, 2009; 32(5): 597–608.
2. Hoffmann GF, et al. *Inherited Metabolic Diseases: a clinical approach*. Berlin-Heidelberg: Springer, 2010.
3. Honzík T, et al. Klinické projevy a výsledky metabolických a molekulárních analýz u 8 dětí s dědičnou poruchou glykosylace proteinů typ I. *Čes.-slov. Pediat.*, 2003; No 7, 58: p. 456–460.
4. Honzík T, et al. Diferenciální diagnostika hypoglykemických stavů v dětském věku. *Vox Pediatr.*, 2009; (9)1: 17–21.
5. Honzík T, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with early neonatal onset due to TMEM70 mutation. *Arch Dis Child*, 2010; Apr;95(4): 296–301.
6. Honzík T. Klinické příznaky dědičných metabolických poruch u dětí. *Pediatr. Praxi*, 2011; 12(5): 314–319.
7. Honzík T. Současné léčebné možnosti dědičných metabolických poruch. *Breviář Pédiatrie/očkovací látky*. Medical Tribune, 2011/2012, s. 69–80.

8. Honzík T, et al. Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. *J Inherit Metab Dis.*, 2012; Jan 10 [Epub ahead of print].
9. Ješina P, et al. Mukopolysacharidóza I – klinické projevy u 24 dětí z České republiky a Slovenska. *Čes-slov Pediat.*, 2011; 66(4): 215–225.
10. Kožich V, Zeman J. Dědičné metabolické poruchy v pediatrii. *Postgraduální medicína*, 2010; 12 (7): 793–800.
11. Magner M, et al. Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood. *J Inherit Metab Dis.*, 2011; Feb;34(1):33–37.
12. Magner M, et al. Elevated CSF-lactate is a reliable marker of mitochondrial disorders in children even after brief seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010; Mar; 15(2): 101–108.
13. Mouchegh K, Zikánová M, et al. Lethal fetal and early neonatal presentation of adenylosuccinate lyase (ADSL) deficiency: observation of 6 patient in 4 families. *J Pediatr.*, 2007; 150:57–61.
14. Nyhan WL, et al. *Atlas of Inherited Metabolic Diseases*. 3rd edn; London: Hodder Arnold, 2012.
15. Poupětová H, et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis.*, 2010; 33(4): 387–396.
16. Saudubray JM, et al. *Inborn Metabolic Diseases: diagnosis and treatment*. 5th edn; Berlin-Heidelberg: Springer, 2012.
17. Szentivanyi K, et al. Poruchy metabolismu biogenních aminů v dětském věku a možnosti jejich diagnostiky. *Cesk Slov Neurol.*, 2010; 106(6): 656–662.
18. Szentivanyi K, et al. Význam vyšetření hladiny metabolitů biogenních aminů v mozkomíšním moku vysoce účinnou kapalinovou chromatografií v diagnostice dětských neurotransmitterových onemocnění. *Klin. Biochem. Metab.*, 2011; 19(40): 155–161.
19. Szentivanyi K, et al. Novel mutations in the tyrosine hydroxylase gene in the first Czech patient with tyrosine hydroxylase deficiency. *Prague Med Rep.*, 2012; 113(2): 136–146.
20. Tesarova M, et al. Variation in manifestations of heteroplasmic mtDNA mutation 8993 T>G in two families. *Cas Lek Cesk.*, 2002; 141(17): 551–554.
21. Tesarova M, et al. Clinical Heterogeneity, Tissue Distribution, and Intergenerational Segregation of mtDNA Mutation A3243G. *Toxicol Mech Methods*, 2004; 14(1-2): 79–84.
22. Tesarova M, et al. Mitochondrial DNA depletion in Alpers syndrome. *Neuropediatrics*, 2004; 35(4): 213–223.
23. Vesela K, et al. Clinical, biochemical and molecular analyses of six patients with isolated cytochrome c oxidase deficiency due to mutations in the SCO2 gene. *Acta Paediatr.*, 2004; 93(10): 1312–1317.

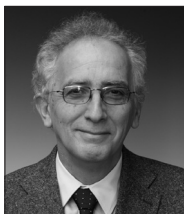
24. Vesela K, et al. A new case of ALG8 deficiency (CDG 1h). *J Inherit Metab Dis.*, 2009; Aug 18.

25. Vondráčková A, et al. Klinické projevy a výsledky metabolických a molekulárně genetických analýz u 11 dětí s tyrosinémií typ I. *Čas. Lék. čes.*, 2010; 149: 411–416.

Curriculum vitae



Doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D., pracuje na Klinice dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze. Hlavním odborným zaměřením je kromě všeobecné pediatrické problematiky i diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. V oblasti výzkumu se zabývá především mitochondriálními onemocněními a dědičnými poruchami glykosylace proteinů. Absolvoval zahraniční stáže na obdobné metabolické jednotce v Manchesteru a Londýně.



Prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc., pracuje na Klinice dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze na Karlově. Kromě diagnostiky a terapie u nemocných dětí a pedagogických povinností na fakultě se dlouhodobě věnuje problematice dědičných poruch metabolismu. Se svými spolupracovníky významně přispěl k objevům několika nových onemocnění a genů z oblasti mitochondriálních a lyzosomálních onemocnění.